



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 320 897**

(51) Int. Cl.:

C07B 59/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04791743 .0**

(96) Fecha de presentación : **25.10.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1678102**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.07.2006**

(54) Título: **Procedimiento y aparato para el uso de monóxido de carbono [¹¹C] en la síntesis de marcaje mediante carbonilación fotoiniciada.**

(30) Prioridad: **31.10.2003 US 516525 P**

(73) Titular/es: **GE Healthcare Limited
Amersham Place
Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.05.2009

(72) Inventor/es: **Kihlberg, Tor;
Itsenko, O.;
Ferm, Tommy y
Langstrom, Bengt**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.05.2009

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento y aparato para el uso de monóxido de carbono [^{11}C] en la síntesis de marcaje mediante carbonilación fotoiniciada.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento y a un aparato para el uso de monóxido de isótopo de carbono en la síntesis de marcaje. Más específicamente, la invención se refiere a un procedimiento y aparato para producir una mezcla de gas enriquecida en monóxido de carbono [^{11}C] a partir de una mezcla de gas de dióxido de carbono [^{11}C], y al uso de la mezcla de gas producida en la síntesis de marcaje mediante carbonilación fotoiniciada. Se proporcionan amidas radiomarcadas usando aminas y yoduros de alquilo como precursores.

Antecedentes de la invención

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

25 Durante las últimas dos décadas, la química de carbonilación usando monóxido de carbono se ha desarrollado significativamente. El reciente desarrollo de procedimientos tales como reacciones de acoplamiento carbonilativo catalizadas por paladio ha proporcionado una herramienta suave y eficaz para la transformación de monóxido de carbono en diferentes compuestos de carbonilo.

Las reacciones de carbonilación usando monóxido de carbono [¹¹C] tienen un valor fundamental para la síntesis de trazadores para PET dado que las sustancias biológicamente activas contienen a menudo grupos carbonilo o funcionalidades que pueden derivarse de un grupo carbonilo. Las síntesis son tolerantes con respecto a la mayoría de los grupos funcionales, lo que significa que pueden ensamblarse elementos estructurales complejos en la etapa de carbonilación para producir el compuesto diana. Esto es particularmente valioso en la síntesis de trazadores para PET en la que los sustratos no marcados deben combinarse con el precursor marcado tan tarde como sea posible en la secuencia de reacción, con el fin de reducir el tiempo de síntesis y optimizar así el rendimiento radioquímico no corregido.

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

La síntesis de monóxido de carbono [¹¹C] a partir de dióxido de carbono [¹¹C] usando una columna calentada que contiene agentes reductores tales como cinc, carbón o molibdeno se ha descrito anteriormente en varias publicaciones.
Aunque el monóxido de carbono [¹¹C] fue uno de los primeros compuestos marcados con ¹¹C en aplicarse en experimentos con trazadores en seres humanos, no ha encontrado hasta hace poco ningún uso práctico en la producción de trazadores para PET. Una razón de esto es la baja solubilidad y lenta velocidad de reacción relativa del monóxido de carbono [¹¹C] que provoca una baja eficacia de atrapamiento en los medios de reacción. El procedimiento general usando precursores tales como yoduro de metilo [¹¹C], cianuro de hidrógeno [¹¹C] o dióxido de carbono [¹¹C] es transferir la radiactividad en la fase de gas, y atrapar la radiactividad conduciendo la corriente de gas a través de un medio de reacción. Hasta hace poco éste ha sido el único procedimiento accesible para manejar dióxido de carbono [¹¹C] en síntesis de marcaje. Con este enfoque, puede esperarse que la parte principal de las síntesis de marcaje con monóxido de carbono [¹¹C] dé un rendimiento muy bajo o falle completamente.

55 Hay sólo algunos ejemplos de síntesis de marcaje con ^{11}C valiosas en la práctica usando técnicas de alta presión ($> 3 \times 10^7 \text{ Pa}$ (300 bares)). En principio, pueden utilizarse altas presiones para aumentar las velocidades de reacción y minimizar las cantidades de reactivos. Un problema con este enfoque es cómo confinar el precursor marcado en un reactor pequeño de alta presión. Otro problema es la construcción del reactor. Si se usa un tipo de reactor de columna común (es decir, un cilindro con tubos fijados a cada extremo), en realidad la fase de gas se excluirá eficazmente de la fase de líquido en la presurización. El motivo es que la fase de gas, en forma contraída, se escapará hacia los tubos fijados y lejos de la cantidad a granel del reactivo líquido.

La técnica de trampa fría se usa ampliamente en el manejo de precursores marcados con ^{11}C , particularmente en el caso de dióxido de carbono [^{11}C]. Sin embargo, el procedimiento sólo se ha realizado en una única etapa y el compuesto marcado siempre se liberaba en una corriente de gas continua simultánea con el calentamiento de la trampa fría. Además, el volumen del material usado para atrapar el compuesto marcado ha sido relativamente grande en relación con el sistema al que se ha transferido el compuesto marcado. Por tanto, la opción de usar esta técnica para la concentración de radicales del compuesto marcado y la miniaturización de los sistemas de síntesis no se ha

ES 2 320 897 T3

explorado. Esto es especialmente de interés en vista del hecho de que la cantidad de un compuesto marcado con ^{11}C está habitualmente en el intervalo de 20-60 nmoles.

El desarrollo técnico reciente para la producción y el uso de monóxido de carbono [^{11}C] ha hecho que este compuesto sea útil en la síntesis de marcaje. El documento WO 02/102711 describe un sistema y un procedimiento para la producción y el uso de una mezcla de gas enriquecida en monóxido de isótopo de carbono a partir de una mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial. El monóxido de carbono [^{11}C] puede obtenerse en alto rendimiento radioquímico a partir de dióxido de carbono [^{11}C] producido mediante ciclotrón y puede usarse para producir compuestos diana con alta radiactividad específica. El reactor supera las dificultades enumeradas 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, puede marcarse una amplia serie de compuestos de carbonilo (Kihlberg T.; Langstrom, B. J., Org. Chem. 1999, 9201-9205; y, Rahman *et al*. J. Org. Chem. 2003, 3553-3562). Sin embargo, el uso de reacciones mediadas por metales de transición está restringido por problemas relacionados con la reacción de eliminación de β -hidruro de competición, que excluye o al menos restringe gravemente la utilización de electrófilos orgánicos que tienen hidrógeno en posición β . Por tanto, hay una necesidad de un sistema y procedimiento con el fin de sortear el problema con la eliminación de β -hidruro para complementar las reacciones mediadas por paladio y proporcionar estructuras diana para aumentar adicionalmente la utilidad del monóxido de carbono [^{11}C] en la preparación de trazadores para PET útiles.

La discusión o la mención de una referencia en el presente documento no debe interpretarse como una admisión de que tal referencia es técnica anterior para la presente invención.

Sumario de la invención

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

- (a) proporcionar un conjunto de reactor UV que comprende una cámara de reacción de alta presión, una lámpara UV y un espejo cóncavo, teniendo la cámara de reacción de alta presión una ventana orientada al espejo cóncavo, una entrada de líquido y una entrada de gas en una superficie inferior de la misma,
- (b) proporcionar un volumen de reactivo que va a marcarse que comprende un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II):



- (c) introducir una mezcla de gas enriquecida en monóxido de isótopo de carbono en la cámara de reacción del conjunto de reactor UV mediante la entrada de gas,
- (d) introducir a alta presión dicho reactivo en la cámara de reacción mediante la entrada de líquido,
- (e) encender la lámpara UV y esperar un tiempo predeterminado mientras se produce la síntesis de marcaje, y
- (f) retirar el compuesto de producto marcado de fórmula (III):



en la que R es alquilo inferior lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido y R' y R'' son independientemente H, alquilo inferior lineal o cíclico; o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, de la cámara de reacción.

La presente invención también proporciona un sistema para la síntesis de marcaje, que comprende: un conjunto de reactor UV que comprende una cámara de reacción de alta presión, una lámpara UV y un espejo cóncavo, teniendo la cámara de reacción de alta presión una ventana orientada al espejo cóncavo, una entrada de líquido y una entrada de gas en una superficie inferior de la misma, en el que el espejo cóncavo puede enfocar la luz UV de la lámpara UV, y el haz de luz enfocado entra en la ventana de la cámara de reacción.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra un diagrama de flujo que ilustra la secuencia de etapas en el procedimiento según la invención.

5 La figura 2 es una vista esquemática de un sistema de marcaje y producción de monóxido de isótopo de carbono según la invención.

La figura 3 muestra las partes principales del conjunto de reactor UV.

10 La figura 4 es el diagrama esquemático del esquema óptico del conjunto de reactor UV.

La figura 5 es la vista en sección transversal de la cámara de reacción.

15 La figura 6 muestra la cámara de reacción y su camisa de enfriamiento.

Las figuras 7a y 7b muestran realizaciones alternativas de una cámara de reacción según la invención.

Descripción detallada de la invención

20 El objeto de la invención es proporcionar un procedimiento y un sistema para la producción de y el uso de monóxido de isótopo de carbono en síntesis de marcaje que supera las desventajas de los dispositivos de la técnica anterior. Esto se logra mediante el procedimiento y sistema reivindicados en la invención.

25 Una ventaja de un procedimiento y sistema de este tipo es que puede conseguirse una conversión casi cuantitativa de monóxido de isótopo de carbono en productos marcados.

30 Hay otras ventajas diversas con el presente procedimiento y sistema. La técnica de alta presión hace posible usar disolventes de bajo punto de ebullición tales como dietil éter a altas temperaturas (por ejemplo 200°C). El uso de un sistema cerrado constituido por materiales que impiden la difusión de gases aumenta la estabilidad de compuestos sensibles y podría ser ventajoso también con respecto a las buenas prácticas de fabricación (BPF).

35 Se logran todavía otras ventajas porque el compuesto marcado resultante está sumamente concentrado y porque la miniaturización del sistema de síntesis facilita la automatización, la rápida síntesis y automatización y la optimización de la radiactividad específica a través de la minimización de la dilución isotópica.

Lo más importante es la apertura de posibilidades de síntesis completamente nuevas, tal como se ejemplifica mediante la presente invención.

40 Se describirán ahora realizaciones de la invención con referencia a las figuras.

45 La expresión isótopo de carbono que se usa en toda esta solicitud se refiere preferiblemente a ^{11}C , pero debe entenderse que puede sustituirse ^{11}C por otros isótopos de carbono, tales como ^{13}C y ^{14}C , si se desea.

La figura 1 muestra un diagrama de flujo sobre el procedimiento según la invención, que comprende en primer lugar la producción de una mezcla de gas enriquecida en monóxido de isótopo de carbono y en segundo lugar un procedimiento de síntesis de marcaje. Más en detalle, la parte de producción del procedimiento comprende las etapas de:

- 50 • Proporcionar dióxido de isótopo de carbono en un gas portador adecuado de un tipo que se describirá en detalle a continuación.
- Convertir dióxido de isótopo de carbono en monóxido de isótopo de carbono introduciendo dicha mezcla de gas en un dispositivo de reactor que se describirá en detalle a continuación.
- 55 • Eliminar trazas de dióxido de isótopo de carbono inundando un dispositivo de eliminación de dióxido de carbono con la mezcla de gas convertida en el que se atrapa dióxido de isótopo de carbono pero no monóxido de isótopo de carbono ni el gas portador. El dispositivo de eliminación de dióxido de carbono se describirá en detalle a continuación.
- 60 • Atrapar monóxido de isótopo de carbono en un dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono, en el que se atrapa monóxido de isótopo de carbono pero no dicho gas portador. El dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono se describirá en detalle a continuación.
- 65 • Liberar dicho monóxido de isótopo de carbono atrapado de dicho dispositivo de atrapamiento, mediante lo cual se logra un volumen de mezcla de gas enriquecida en monóxido de isótopo de carbono.

La etapa de producción puede comprender además una etapa de cambio del gas portador para la mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial si la mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial está compuesta por

ES 2 320 897 T3

dióxido de isótopo de carbono y un primer gas portador no adecuado como gas portador para monóxido de carbono debido a propiedades moleculares parecidas o similar, tal como nitrógeno. Más en detalle, la etapa de proporcionar dióxido de isótopo de carbono en un segundo gas portador adecuado tal como He, Ar, comprende las etapas de:

- 5 • Inundar el dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono con la mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial, en el que se atrapa dióxido de isótopo de carbono pero no dicho primer gas portador. El dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono se describirá en detalle a continuación.
- 10 • Lavar dicho dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono con dicho segundo gas portador adecuado para eliminar los restos de dicho primer gas portador.
- Liberar dicho dióxido de isótopo de carbono atrapado en dicho segundo gas portador adecuado.

15 La etapa de síntesis de marcaje que puede seguir a la etapa de producción utiliza la mezcla de gas enriquecida en dióxido de isótopo de carbono producida como reactivo de marcaje. Más en detalle, la etapa de síntesis de marcaje comprende las etapas de:

- 20 • Proporcionar un conjunto de reactor UV que comprende una lámpara UV, un espejo cóncavo y una cámara de reacción de alta presión que tiene una entrada de reactivo líquido y una entrada de reactivo de marcaje en una superficie inferior de la misma. El conjunto de reactor UV y la cámara de reacción se describirán en detalle a continuación.
- 25 • Proporcionar un volumen de reactivo líquido que va a marcarse que comprende un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II) también. Anteriormente se tratan ejemplos adecuados.
- 30 • Introducir la mezcla de gas enriquecida en monóxido de isótopo de carbono en la cámara de reacción mediante la entrada de reactivo de marcaje.
- Introducir, a alta presión, dicho reactivo líquido en la cámara de reacción mediante la entrada de reactivo líquido.
- 35 • Encender la lámpara UV y esperar un tiempo predeterminado mientras se produce la síntesis de marcaje.
- Retirar la disolución de compuesto de producto marcado de fórmula (III) como anteriormente de la cámara de reacción.

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

40 La figura 2 muestra esquemáticamente un sistema de marcaje y producción de dióxido de carbono [^{11}C] según la presente invención. El sistema está compuesto por tres bloques principales, manejando cada uno una de las tres etapas principales del procedimiento de producción y marcaje:

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

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

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

Normalmente, se necesita el bloque A debido al hecho de que el dióxido de isótopo de carbono se produce habitualmente usando la reacción de $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$ en un gas diana que contiene nitrógeno y el 0,1% de oxígeno, bombardeado con protones de 17 MeV, mediante lo cual la mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial comprende nitrógeno como gas portador. Sin embargo, en comparación con el monóxido de carbono, el nitrógeno muestra ciertas similitudes en propiedades moleculares que los hace difíciles de separar entre sí, por ejemplo en un dispositivo de atrapamiento o similar, por lo que es difícil aumentar la concentración de monóxido de isótopo de carbono en una mezcla de gas de ese tipo. En su lugar, los gases portadores adecuados pueden ser helio, argón o similares. El bloque A también puede usarse para cambiar la presión del gas portador (por ejemplo desde 1×10^5 hasta 4×10^5 Pa (desde 1 hasta 4 bares)), en el caso de que el sistema externo no tolere la presión de gas necesaria en el bloque B y C. En una realización alternativa, la mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial está compuesta por dióxido de isótopo de carbono en un primer gas portador que es muy adecuado como gas portador para el monóxido de carbono, por lo que el bloque A puede simplificarse o incluso excluirse.

65 Según una realización preferida (figura 2), el bloque A está compuesto por una primera válvula V1, un dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono y una segunda válvula V2.

ES 2 320 897 T3

La primera válvula V1 tiene una entrada 10 de dióxido de carbono conectada a una fuente de mezcla 12 de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial, una entrada 14 de gas portador conectada a una fuente de gas 16 portador adecuado, tal como helio, argón y similar. La primera válvula V1 tiene además una primera salida 18 conectada a una primera entrada 20 de la segunda válvula V2, y una segunda salida 22 conectada al dispositivo 8 de atrapamiento de dióxido de carbono. La válvula V1 puede funcionar en dos modos A, B, en el modo A la entrada 10 de dióxido de carbono está conectada a la primera salida 18 y la entrada 14 de gas portador está conectada a la segunda salida 22, y en el modo B la entrada 10 de dióxido de carbono está conectada a la segunda salida 22 y la entrada 14 de gas portador está conectada a la primera salida 18.

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

El dispositivo 8 de atrapamiento de dióxido de carbono es un dispositivo en el que se atrapa dióxido de carbono pero no dicho primer gas portador, dióxido de carbono atrapado que puede liberarse después de una manera controlada. Esto puede lograrse preferiblemente usando una trampa fría, tal como una columna que contiene un material que en un estado frío, (por ejemplo -196°C como en nitrógeno líquido o -186°C como en argón líquido) atrapa selectivamente dióxido de carbono y en un estado caliente (por ejemplo +50°C) libera el dióxido de carbono atrapado. (En este texto la expresión “trampa fría” no se restringe al uso de compuestos criogénicos. Por tanto, se incluyen materiales que atrapan el compuesto de interés a temperatura ambiente y lo liberan a una temperatura superior). Un material adecuado es porapac Q®. El comportamiento de atrapamiento de una columna de porapac está relacionado con interacciones dipolo-dipolo o posiblemente interacciones de Van der Waals. Dicha columna 8 está formada preferiblemente de manera que el volumen del material de atrapamiento sea suficientemente grande para atrapar eficazmente (>95%) el dióxido de isótopo de carbono, y suficientemente pequeño para no prolongar la transferencia del dióxido de carbono atrapado hasta el bloque B. En el caso de porapac Q® y un flujo de 100 ml de nitrógeno/min., el volumen debe ser de 50-150 µl. El enfriamiento y calentamiento del dispositivo 8 de atrapamiento de dióxido de carbono puede disponerse adicionalmente de manera que se realice como un proceso automatizado, por ejemplo haciendo bajar la columna automáticamente en nitrógeno líquido y moviéndola desde allí hacia una disposición de calentamiento.

Según la realización preferida de la figura 2, el bloque B está compuesto por un dispositivo 32 de reactor en el que se convierte dióxido de isótopo de carbono en monóxido de isótopo de carbono, un dispositivo 34 de eliminación de dióxido de carbono, una válvula 36 de retención y un dispositivo 38 de atrapamiento de monóxido de carbono, que están todos conectados en una tubería.

En la realización preferida, el dispositivo 32 de reactor es un horno de reactor que comprende un material que cuando se calienta hasta el intervalo de temperatura correcto convierte dióxido de isótopo de carbono en monóxido de isótopo de carbono. Puede usarse una amplia gama de diferentes materiales 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 32 de reactor es un horno de cinc, debe calentarse hasta 400°C, y es importante que la temperatura se regule con alta precisión. El punto de fusión del cinc es 420°C y el horno de cinc pierde rápidamente su capacidad para transformar dióxido de carbono en monóxido de carbono cuando la temperatura alcanza más de 410°C, probablemente debido a propiedades de superficie cambiadas. El material debe ser eficaz en relación con su cantidad para garantizar que pueda usarse una pequeña cantidad, lo que minimizará el tiempo necesario para transferir la radioactividad desde el dispositivo 8 de atrapamiento de dióxido de carbono hasta el dispositivo 38 de atrapamiento de monóxido de carbono. La cantidad de material en el horno debe ser suficientemente grande para garantizar un tiempo de vida práctico para el horno (al menos varios días). En el caso de granulados de cinc, el volumen debe ser de 100-1000 µl.

El dispositivo 34 se eliminación de dióxido de carbono se usa para eliminar trazas de dióxido de isótopo de carbono de la mezcla de gas que sale del dispositivo 32 de reactor. En el dispositivo 34 de eliminación de dióxido de carbono, se atrapa dióxido de isótopo de carbono pero no monóxido de isótopo de carbono ni el gas portador. El dispositivo 34 de eliminación de dióxido de carbono puede estar compuesto por una columna que contiene ascarite® (es decir, hidróxido de sodio sobre sílice). El dióxido de isótopo de carbono que no ha reaccionado en el dispositivo 32 de reactor se atrapa en esta columna (reacciona con el hidróxido de sodio y se transforma en carbonato de sodio), mientras que monóxido de isótopo de carbono pasa a su través. Si la radiactividad en el dispositivo 34 de eliminación de dióxido de carbono se monitoriza como un valor alto, indica que el dispositivo 32 de reactor no está funcionando apropiadamente.

Como el dispositivo 8 de atrapamiento de dióxido de carbono, el dispositivo 38 de atrapamiento de monóxido de carbono tiene un estado de atrapamiento y uno de liberación. En el estado de atrapamiento, se atrapa selectivamente monóxido de isótopo de carbono pero no dicho gas portador, y en el estado de liberación, se libera dicho monóxido de isótopo de carbono atrapado de una manera controlada. Esto puede lograrse preferiblemente usando una trampa fría, tal como una columna que contiene sílice que atrapa selectivamente monóxido de carbono en un estado frío por debajo de -100°C, por ejemplo -196°C como en nitrógeno líquido o -186°C como en argón líquido, y libera el monóxido de carbono atrapado en un estado caliente (por ejemplo +50°C). Como la columna de porapac, el comportamiento de atrapamiento de la columna de sílice está relacionado con interacciones dipolo-dipolo o posiblemente interacciones de

ES 2 320 897 T3

Van der Waals. La capacidad de la columna de sílice de atrapar monóxido de isótopo de carbono se reduce si el helio, que porta la radiactividad, contiene nitrógeno. Un motivo es que dado que las propiedades físicas del nitrógeno son similares al monóxido de carbono, el nitrógeno compite con el monóxido de carbono por los sitios de atrapamiento sobre la sílice.

5

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

10

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

15

La figura 3 es un diagrama del conjunto 51 de reactor UV. Comprende una lámpara 91 UV, un espejo 92 cóncavo, una cámara 50 de reacción. En una realización preferida, también incluye un banco 93 y una carcasa 94 protectora, de modo que todas las partes están ubicadas dentro de la carcasa protectora y montadas sobre el banco. En la realización más preferida, comprende además un motor 95, un agitador 96 magnético, una barra 97 agitadora magnética y un termopar 98 (véase la figura 5).

20

En una realización preferida, todas las partes están montadas sobre un banco. Están protegidas con una carcasa protectora delgada en el exterior para la protección frente a la radiación UV. Se suministra aire comprimido a través de la entrada fijada a la cara superior de la carcasa para ventilar el dispositivo y proporcionar condiciones de funcionamiento normales para la lámpara W.

25

El sistema óptico se ilustra en la figura 4. Se usa un espejo cóncavo esférico para recoger la potencia de salida del arco y dirigirla sobre la cavidad del reactor. La fuente de luz y el reactor están desplazados con respecto al eje óptico del espejo de modo que la lámpara UV no bloquea la luz recogida por el espejo. Esto también evita que se sobrecaliente la bombilla. La distancia entre el reactor y la lámpara se mantiene en un mínimo para garantizar la imagen de arco más pequeña.

30

La cámara 50 de reacción (microautoclave) tiene una entrada 52 de gas y una entrada 54 de líquido, que están dispuestas de manera que terminan en la superficie inferior de la cámara. La entrada 52 de gas también puede usarse como salida de producto tras acabar el marcaje. Durante el funcionamiento, se introduce la mezcla de gas enriquecida en monóxido de isótopo de carbono en la cámara 50 de reacción a través de la entrada 52 de gas, en la que después el reactivo líquido a alta presión entra en la cámara 50 de reacción a través de la entrada 54 de líquido. Las figuras 3a y

35

3b muestran vistas esquemáticas de dos cámaras 50 de reacción preferidas 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 preferida, dado que la proporción de área superficial con respecto al volumen se minimiza adicionalmente. Una proporción de área superficial con respecto al volumen mínima optimiza la recuperación del producto marcado y minimiza posibles reacciones con el material de superficie. Debido a la “construcción en campana de inmersión” de la cámara 50 de reacción, tanto la entrada 52 de gas como la entrada 54 de líquido se llenan de líquido y la cámara 50 de reacción se llena desde el fondo hacia arriba. Por tanto, se atrapa el volumen de gas que contiene el monóxido de isótopo de carbono y se facilita un contacto eficaz con la mezcla de reacción. Dado que la presión final del líquido es aproximadamente 80 veces superior a la presión de gas original, el volumen de gas final será inferior al 2% del volumen de líquido según la ley de gases general. Por tanto, resultará un sistema de pseudo-fase única. En la presente solicitud,

40

la expresión “sistema de pseudo-fase única” significa un volumen cerrado con una proporción de área superficial con respecto al volumen pequeño que contiene >96% de líquido y <4% de gas a presiones que superan los 2×10^7 Pa (200 bares). En la mayoría de las síntesis, la transferencia de monóxido de carbono desde la fase de gas hasta la fase de líquido probablemente no será la etapa limitante de la velocidad. Tras finalizar el marcaje, el volumen marcado se transfiere casi cuantitativamente desde la cámara de reacción mediante la presión interna mediante la entrada de gas/salida 52 de producto y la primera válvula V3 de la cámara de reacción en posición C.

45

En una realización específica, la figura 5 muestra una cámara de reacción compuesta por un montaje de extremo de columna de acero inoxidable (ValcoTM) Está equipada con una ventana de zafiro, que es un material duro transparente a radiación UV de longitud de onda corta. La ventana está prensada entre dos juntas de teflón dentro del montaje de extremo de columna para hacer al reactor hermético a altas presiones. La medición de la temperatura puede conseguirse con el termopar 98 fijado mediante una gota de soldadura al lado exterior del reactor. El agitador magnético impulsa un pequeño imán recubierto con teflón colocado dentro de la cámara de reacción. El agitador magnético puede estar fijado al lado de la cámara de reacción en el conjunto. La distancia entre el agitador magnético y el reactor debe ser mínima.

50

La figura 6 ilustra un dispositivo usado para eliminar el calor excesivo producido por la fuente de luz y mantener la cámara de reacción a temperatura constante. Puede colocarse un tubo de cobre en la pieza corta del tubo de cobre de diámetro superior lleno de aleación de cobre. Puede hacerse un agujero hexagonal para ajustar la tuerca de la cámara

ES 2 320 897 T3

de reacción de manera hermética. Para aumentar la transferencia de calor entre el reactor y el termostato, puede usarse grasa de silicio termoconductora. Entonces puede conectarse el termostato a un termostato de baño de agua autónomo con tubos de caucho.

5 En referencia de nuevo a la figura 2, la segunda válvula V4 de la cámara de reacción tiene un orificio 56 de conexión con la cámara de reacción, una salida 58 de desechos y una entrada 60 de reactivo. La segunda válvula V4 de la cámara de reacción tiene dos modos de funcionamiento A y B. El orificio 56 de conexión con la cámara de reacción está: en el modo A conectado a la salida 58 de desechos y en el modo B está conectado a la entrada 60 de reactivo.

10 La válvula V5 de reactivo tiene una salida 62 de reactivo conectada a la entrada 60 de reactivo de la segunda válvula V4 de la cámara de reacción, una entrada 64 y una salida 66 de bucle de inyección entre las que está conectado un bucle 70 de inyección, una salida 68 de desechos, una entrada 71 de reactivo conectada a una fuente de reactivo y una entrada 72 de disolvente. La válvula V5 de reactivo tiene dos modos de funcionamiento A y B. En el modo A, la entrada 71 de reactivo está conectada a la entrada 64 de bucle de inyección, y la salida 66 de bucle de inyección está 15 conectada a la salida 68 de desechos, mediante lo cual puede alimentarse un reactivo en el bucle 70 de inyección. En el modo B, la entrada 72 de disolvente está conectada a la entrada 64 de bucle de inyección, y la salida 66 de bucle de inyección está conectada a la salida 62 de reactivo, mediante lo cual un reactivo almacenado en el bucle 70 de inyección puede forzarse mediante la segunda válvula V4 de la cámara de reacción hacia la cámara 50 de reacción si se aplica una alta presión sobre la entrada 72 de disolvente.

20 La válvula V6 de disolvente tiene una salida 74 de disolvente conectada a la entrada 72 de disolvente de la válvula V5 de reactivo, una posición 76 de detención, una salida 78 de desechos y una entrada 80 de disolvente conectada a una bomba de HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), que suministra disolvente o cualquier bomba 25 de líquidos que pueda bombejar disolventes orgánicos a 0-10 ml/min. a presiones de hasta 4×10^7 Pa (400 bares) (no mostrado). La válvula V6 de disolvente tiene dos modos de funcionamiento A y B. En el modo A, la salida 74 de disolvente está conectada a la posición 76 de detención, y la entrada 80 de disolvente está conectada a la salida 78 de desechos. En el modo B, la salida 74 de disolvente está conectada a la entrada 80 de disolvente, mediante lo cual 25 puede bombarse disolvente en el sistema a alta presión mediante la bomba de HPLC.

30 Excepto por el pequeño volumen de sílice en el dispositivo 38 de atrapamiento de monóxido de carbono, una importante diferencia en comparación con el dispositivo 8 de atrapamiento de dióxido de carbono, así como con respecto a toda la técnica anterior relacionada, es el procedimiento usado para liberar el monóxido de carbono. Tras el atrapamiento del monóxido de carbono en el dispositivo 8 de atrapamiento de monóxido de carbono, se cambia la válvula V3 de la posición A a la B para detener el flujo desde el dispositivo 38 de atrapamiento de monóxido de 35 carbono y aumentar la presión de gas en el dispositivo 38 de atrapamiento de monóxido de carbono hasta la presión de gas de alimentación fijada (3×10^5 - 5×10^5 Pa (3-5 bares)). Entonces se calienta el dispositivo 38 de atrapamiento de monóxido de carbono para liberar el monóxido de carbono de la superficie de sílice mientras que no se expande significativamente el volumen de monóxido de carbono en el gas portador. Se cambia la válvula V4 de la posición A a la B y luego se cambia de la posición B a la A. En este momento, se transfiere rápidamente y casi cuantitativamente el 40 monóxido de carbono en un microtapón bien definido hacia la cámara 50 de reacción. El microtapón se define como un volumen de gas inferior al 10% del volumen de la cámara 50 de reacción, que contiene la sustancia de interés (por ejemplo, 1-20 μl). Este procedimiento único para una transferencia de masa eficaz a una pequeña cámara 50 de reacción, que tiene una salida cerrada, tiene los siguientes requisitos previos:

- 45
- Debe usarse una microcolumna 38 definida tal como sigue. El volumen del material de atrapamiento (por ejemplo sílice) debe ser suficientemente grande para atrapar eficazmente (>95%) el monóxido de isótopo de carbono, y suficientemente pequeño (< 1% del volumen de una cámara 50 de reacción posterior) para permitir la máxima concentración del monóxido de isótopo de carbono. En el caso de sílice y un volumen de la cámara 50 de reacción de 200 μl , el volumen de sílice debe ser de 0,1-2 μl .

50

 - Los volúmenes muertos de los tubos y la(s) válvula(s) que conectan la columna de sílice y la cámara 50 de reacción deben ser mínimos (<10% del volumen del microautoclave).

55

 - La presión del gas portador debe ser 3-5 veces superior a la presión en la cámara 50 de reacción antes de la transferencia (1 atm).

En una realización preferida específica, las especificaciones, materiales y componentes se eligen tal como sigue. Se usan válvulas de alta presión de Valco[®], Reodyne[®] o Cheminer[®]. Se usan tubos de acero inoxidable con un diámetro externo de 1/16" excepto por las conexiones a la columna 8 de porapac, la columna 38 de sílice y la cámara 50 de reacción en las que se usan tubos de acero inoxidable con un d.e. de 1/32" con el fin de facilitar el movimiento de traslación. Las conexiones entre V1, V2 y V3 deben tener un diámetro interno de 0,2-1 mm. El requisito es que el diámetro interno debe ser suficientemente grande para que no se obstaculice la posibilidad de lograr el flujo óptimo de He (2-50 ml/min.) a través del sistema, y suficientemente pequeño para que no se prolongue el tiempo necesario para transferir la radiactividad desde la columna 8 de porapac hasta la columna 38 de sílice. El volumen muerto de la conexión entre V3 y el autoclave debe minimizarse (< 10% del volumen del autoclave). El diámetro interno (0,05-0,1 mm) de la conexión debe ser suficientemente grande para permitir un flujo de He óptimo (2-50 ml/min.). El volumen muerto de la conexión entre V4 y V5 debe ser inferior al 10% del volumen del autoclave.

ES 2 320 897 T3

La columna 8 de porapac está compuesta preferiblemente por un tubo de acero inoxidable (d.e. = 1/8", d.i. = 2 mm, l= 20 mm) lleno de Porapac Q® y equipado con tamices de acero inoxidable. La columna 38 de sílice está compuesta preferiblemente por un tubo de acero inoxidable (d.e. = 1/16", d.i. = 0,1 mm) con una cavidad (d=1 mm, h= 1 mm, V= 0,8 pi) en el extremo. La cavidad se llena de polvo de sílice (100/80 de malla) del tipo de fase estacionaria para CG.

5 El extremo de la columna está ajustado contra un tamiz de acero inoxidable.

Debe indicarse que podría usarse una amplia gama de diferentes materiales en los dispositivos de atrapamiento. Si se elige un material de CG, los criterios deben ser un buen retardo y una buena forma de pico para dióxido de carbono y monóxido de carbono respectivamente. Lo último garantizará una recuperación óptima de la radiactividad.

10 A continuación, se facilita una descripción detallada de un procedimiento de producción de isótopo de carbono usando un sistema a modo de ejemplo tal como se describió anteriormente.

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

20 1. V1 en posición A, V2 en posición A, V3 en posición A, V4 en posición A, flujo de helio encendido con una presión máxima de 5×10^5 Pa (5 bares). Con estos parámetros, el flujo de helio pasa a través de la columna de porapac, el horno de cinc, la columna de sílice, la cámara 50 de reacción y sale a través de V4. El sistema está condicionado, la cámara 50 de reacción se vacía de disolvente y puede comprobarse que el helio puede hacerse fluir a través del sistema con al menos 10 ml/min. Se enciende la lámpara 91 UV.

- 25 2. Se enciende el horno de cinc y se ajusta a 400°C.
3. Se enfrián las columnas de porapac y sílice con nitrógeno líquido. A -196°C, la columna de porapac y sílice atrapa eficazmente dióxido de isótopo de carbono y monóxido de isótopo de carbono respectivamente.
- 30 4. V5 en posición A (carga). El bucle de inyección (250 µl), fijado a V5, se carga con la mezcla de reacción.
5. La bomba de HPLC se fija a un matraz con THF recién destilado (u otro disolvente de alta calidad) y se ceba. V6 en posición A.

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

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

La síntesis de isótopo de carbono puede realizarse después mediante las etapas 8 a 16.

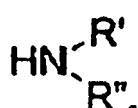
- 45 8. V1 en posición B y V2 en posición B. El flujo de nitrógeno que contiene el dióxido de isótopo de carbono se dirige ahora a través de la columna de porapac (enfriada hasta -196°C) y sale a través de una tubería de desechos. Se controla la radiactividad atrapada en la columna de porapac.
- 50 9. Cuando la radiactividad ha alcanzado un pico, se cambia V1 a la posición A. Ahora se dirige un flujo de helio a través de la columna de porapac y sale a través de la tubería de desechos. Mediante esta operación, los tubos y la columna de porapac se vacían de nitrógeno.
- 55 10. V2 en posición A y la columna de porapac se calienta hasta aproximadamente 50°C. Se libera ahora la radiactividad de la columna de porapac y se transfiere con un flujo de helio de 10 ml/min. al horno de cinc en el que se transforma en monóxido de isótopo de carbono.
- 60 11. Antes de alcanzar la columna de sílice (enfriada hasta -196°C), el flujo de gas pasa por la columna de ascárite. El monóxido de isótopo de carbono se atrapa ahora en la columna de sílice. Se controla la radiactividad de la columna de sílice y cuando el valor ha alcanzado un pico, se ajusta V3 en la posición B y entonces se ajusta V4 en la posición B.
- 65 12. Se calienta la columna de sílice hasta aproximadamente 50°C, lo que libera el monóxido de isótopo de carbono. Se ajusta V3 en la posición A y se transfiere el monóxido de isótopo de carbono a la cámara 50 de reacción en el plazo de 15 s.
13. Se ajusta V3 en la posición B, se ajusta V5 en la posición B, se enciende la bomba de HPLC (flujo de 7 ml/min.) y se ajusta V6 en la posición B. Usando el THF presurizado (u otro disolvente), se transfiere la mezcla de reacción a la cámara 50 de reacción. Cuando la bomba de HPLC ha alcanzado su límite de presión fijado (por ejemplo, 40 MPa), se apaga automáticamente y entonces se ajusta V6 en la posición A.

ES 2 320 897 T3

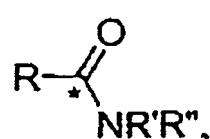
14. Se encienden el motor 95, el agitador 96 magnético y la barra 97 agitadora magnética de la cámara 50 de reacción.
- 5 15. Tras un tiempo de reacción suficiente (habitualmente 5 min.), se ajusta V3 en la posición C y se transfiere el contenido de la cámara 50 de reacción a un vial de recogida.
- 10 16. La cámara 50 de reacción puede enjuagarse mediante el siguiente procedimiento: se ajusta V3 en la posición B, se enciende la bomba de HPLC, se ajusta V6 en la posición B y cuando se alcanza la presión máxima se ajusta V6 en la posición A y se ajusta V3 en la posición 3 transfiriendo de ese modo el volumen de enjuagado al vial de recogida.

Con la versión completamente automatizada desarrollada recientemente del sistema de cámara 50 de reacción según la invención, el valor del monóxido de carbono [¹¹C] como precursor para trazadores marcados con ¹¹C se ha hecho comparable al yoduro de metilo [¹¹C]. Actualmente, el yoduro de metilo [¹¹C] es el precursor de ¹¹C más frecuentemente usado debido a la facilidad de producción y manejo y puesto que grupos adecuados para el marcaje con yoduro de metilo [¹¹C] (por ejemplo grupos metilo unidos a heteroátomos) son comunes entre sustancias biológicamente activas. Los grupos carbonilo, que pueden marcarse convenientemente con monóxido de carbono [¹¹C], son también comunes entre sustancias biológicamente activas. En muchos casos, debido a acontecimientos metabólicos *in vivo*, un grupo carbonilo puede ser incluso más ventajoso que un grupo metilo como posición de marcaje. El uso de monóxido de carbono [¹¹C] para la producción de trazadores para PET puede convertirse así en un complemento interesante al yoduro de metilo [¹¹C]. Además, a través del uso de tecnología similar, este procedimiento podrá aplicarse lo más probablemente para la síntesis de compuestos sustituidos con ¹³C y ¹⁴C.

La ventaja principal de la presente invención es superar las limitaciones de la reacción mediada por paladio o selenio para sintetizar amidas marcadas con ¹¹C usando aminas y yoduros de alquilo/arilo como precursores. Los niveles de radiactividad específica son altos en comparación con procedimientos alternativos tales como el uso de reacciones de Grignard para la preparación de [carbonil-¹¹C]-amidas. Las aminas usadas como precursores en la presente invención tienen una fórmula



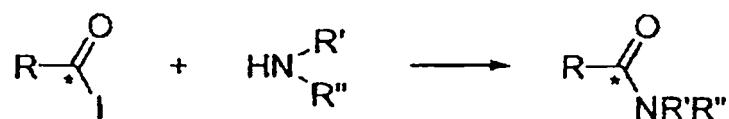
en la que R' y R'' son independientemente H, alquilo inferior lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, y pueden contener grupos hidroxilo, amino, alcoxilo, cloro o flúor. Los yoduros usados en esta invención tienen una fórmula RI, en la que R es alquilo inferior lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, y pueden contener grupos hidroxilo, alcoxilo, cloro, flúor, amino o carboxilo. Las amidas resultantes tienen una fórmula



en la que R, R' y R'' se definen como anteriormente. Proporcionan trazadores para PET valiosos en diversos estudios de PET. En una realización de la presente invención, proporciona kits para su uso como trazadores para PET que comprenden amidas marcadas con [¹¹C]. El esquema de reacción general para la síntesis de amidas marcadas es tal como se ilustra a continuación:



65



En las que R , R' , R'' son tal como se describieron anteriormente;

*) marca la posición del marcador.

Examples

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos que no pretenden de ningún modo limitar el alcance de la invención.

25

Ejemplo 1

Precursors y productos resultantes

30

Los siguientes experimentos ilustran la presente invención. La carbonilación por radicales usando cantidades sub-micromolares de monóxido de carbono [^{11}C] se realiza proporcionando marcado con las amidas mostradas en la tabla 1 como compuestos diana.

35

Las aminas y los yoduros de alquilo usados para el marcaje se muestran en la lista 1 y la lista 2 de manera correspondiente.

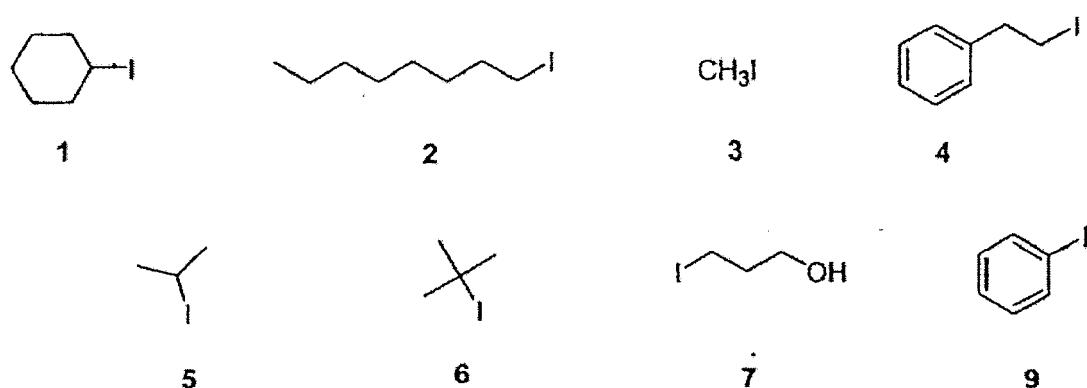


Figura 1: Yoduros usados como precursores en el marcapasos

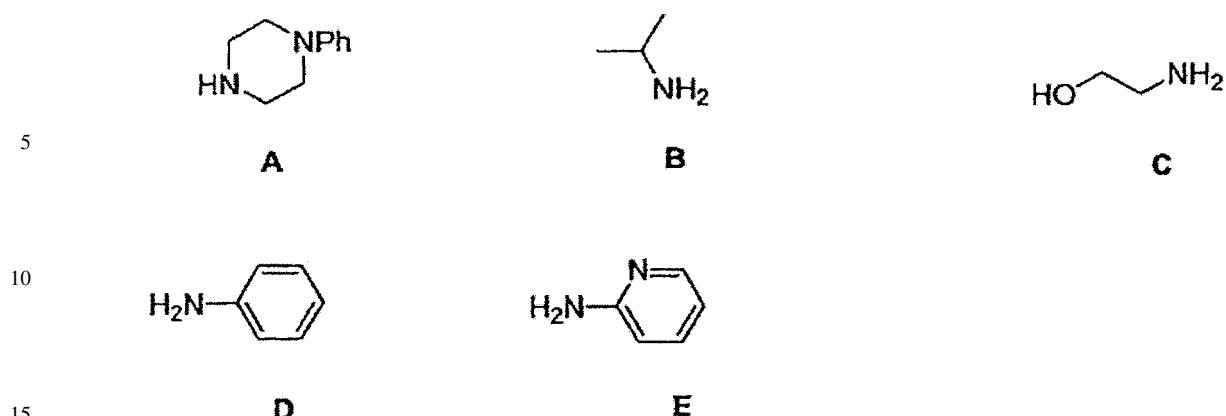
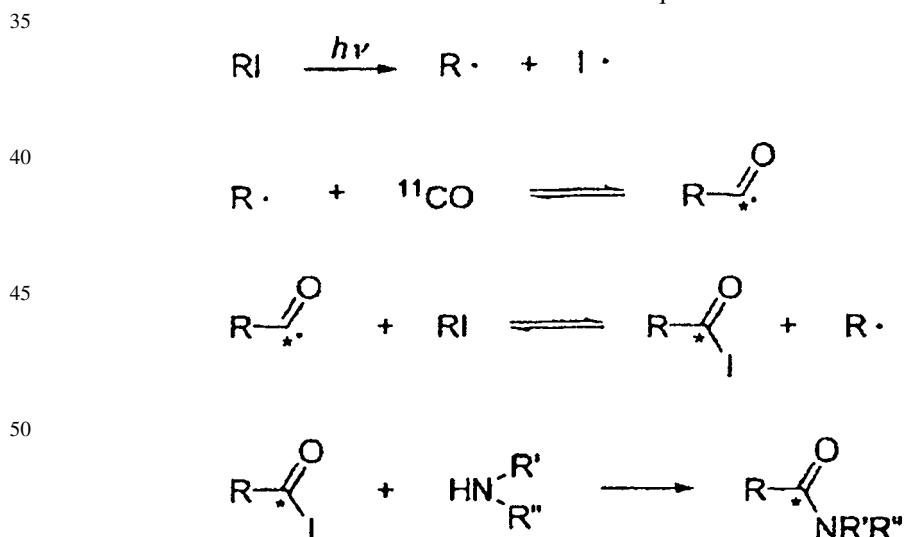


Figura 2: Aminas usadas como precursores en el marcaje

Se llevaron a cabo las reacciones en un recipiente de reacción de acero inoxidable de 270 ml equipado con una ventana de zafiro. Se presurizó a 35 MPa la mezcla de reacción que contenía un yoduro de alquilo, una amina, monóxido de carbono [^{11}C] en helio y un disolvente y se irradió con luz enfocada desde una lámpara de Hg (presión media, 400 W) durante 300-400 s. La cantidad de monóxido de carbono [^{11}C] usada en estas reacciones estaba en el intervalo de 10^{-8} moles (10^{-9} a 35 MPa), correspondiente a una presión parcial de 200 Pa. Tras la síntesis se evacuó la mezcla bruta del recipiente de reacción para las mediciones de radiactividad y análisis de CL.

Se encontró que el rendimiento radioquímico corregido para la desintegración de los compuestos diana dependía significativamente de factores tales como la polaridad del disolvente, la nucleofильidad de la amina y la estructura del haluro orgánico (estabilidad del radical libre naciente). Cuando se usaron disolventes poco polares (es decir, n-hexano y ciclohexano) en la síntesis de 1A, la conversión de monóxido de carbono [^{11}C] no superaba el 5%. Por tanto, se anticipa que eran necesarios disolventes más polares para estabilizar los radicales acilo y facilitar la etapa de acilación suficientemente para competir con la reacción de descarbonilación (esquema 1).

Esquema 1



En las que R , R' , R'' son tal como se describieron anteriormente:

^{*)} marca la posición del marcador.

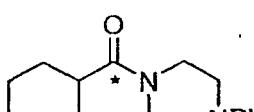
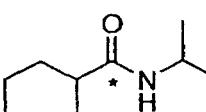
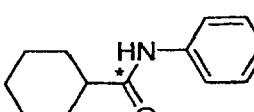
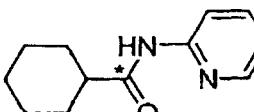
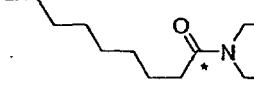
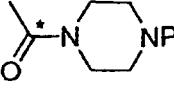
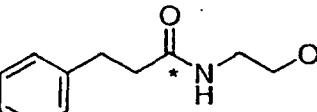
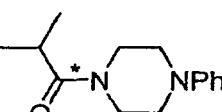
La conversión de monóxido de carbono se veía de hecho favorecida cuando las síntesis se llevaban a cabo en disolventes más polares. Por tanto, la conversión fue de aproximadamente el 30% con acetona y acetonitrilo y de aproximadamente el 85% con DMF y DMSO (tabla 1, entrada 2). Sin embargo, en el caso de DMF y DMSO las cantidades de productos secundarios marcados también aumentaba (25-40% estimado mediante CL). Cuando se usaban los disolventes menos reactivos 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) y 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI) disminuían significativamente las cantidades de productos secundarios marcados (entradas 1 y 3).

ES 2 320 897 T3

TABLA 1

Eficacia de atrapamiento y rendimientos radioquímicos de amidas marcadas con ^{11}C (posición del marcaje con ^{11}C marcada con *)

5

	Amida	Yoduro	Amina	Disolvente	Atrapamiento (%) ^a	Rendimiento (0%) ^b	N ^d	Entrada	
10									
15				NMP	81±12	54±15	4	1	
16		1	A	DMSO	89±9	42±5	5	2	
17				DMI	85±4	69±5 ^c	3	3	
20									
21		1	B	NMP	89±3	61±8	3	4	
25									
30			1	D	NMP	76±18	44±3	3	5
31									
35			1	E	NMP	46±11	2±1	3	6
36									
40									
45		2	A	NMP	64±11	37±9	3	7	
50			3	A	NMP	10±11	1±0	3	8
51					etanol	37±7	27±9	3	9
55			4	C	NMP	46±13	28±9	3	10
56									
60			5	A	NMP	85±3	57±1	3	11
61									

	6	A	NMP	23±2	17±2	3	14
	7	A	NMP	76±2	43±1	3	12
	9	A	NMP	10±3	4±1	4	13

^aCorregido para la desintegración, la fracción de radiactividad que queda en el producto bruto tras la purga con nitrógeno. ^bRendimiento radioquímico; corregido para la desintegración, calculado a partir de la cantidad de radiactividad en el producto bruto antes de la purga con nitrógeno, y la radiactividad del producto purificado mediante CL. ^cRendimiento radioquímico; corregido para la desintegración, calculado a partir de HPLC analítica. ^dNúmero de pases.

En la elección del disolvente, es necesario considerar la reactividad de la amina. En DMSO, por ejemplo, la anilina es en comparación tan reactiva (hacia los radicales) como el disolvente dando como resultado un bajo rendimiento del producto deseado y en el caso de 2-aminopiridina no se detectó ningún producto en absoluto. Cambiar a NMP da un rendimiento radioquímico del 44% de la amida 1D (tabla 1, entrada 5) y del 2% de 1E (tabla 1, entrada 6) de manera correspondiente.

Aparentemente, la sustitución nucleófila directa es suficientemente rápida para competir con el mecanismo de carbonilación cuando se usaba el yoduro 3 como material de partida. Por tanto, se aisló solamente el 1% de 3A con NMP como disolvente (tabla 1, entrada 8). El acetonitrilo dio el mismo bajo rendimiento, sin embargo en el atrapamiento con n-hexano aumentó hasta el 27% (rendimiento del 17%, un solo pase), y en THE al 11% (rendimiento del 8%, un solo pase). En THE la pureza del producto bruto determinada mediante HPLC fue la mejor y alcanzó el 91%. Finalmente, el etanol garantizó el mejor funcionamiento global (tabla 1, entrada 9). Todas estas observaciones son de acuerdo al mecanismo aceptado (esquema 1).

La funcionalidad hidroxilo en el aminoalcohol C no competía con el nitrógeno (tabla 1, entrada 10). Con el 2-yodoetilbenceno 4 la eficacia de atrapamiento era marcadamente inferior en comparación con 1 y 2 (tabla 1, entrada 10). El principal subproducto no marcado en el caso de 4 se identificó como estireno. No se estudió la importancia de la deshidrohalogenación con otros yoduros.

La entrada 7A presenta un ejemplo interesante cuando la tasa relativa de acilación intermolecular compite de manera satisfactoria con la acilación y sustitución nucleófila intramolecular.

El yoduro de fenilo daba un rendimiento radioquímico corregido para la desintegración del 4% con la amina A (tabla 1, entrada 13).

Se compararon varios organobromuros con el organoyoduro correspondiente en las reacciones de marcaje. Generalmente, la conversión de monóxido de carbono [¹¹C] alcanzaba niveles altos relativos mientras que la pureza del producto bruto era baja con varios productos secundarios. Por ejemplo, la eficacia de atrapamiento en la preparación de 1A en DMI a partir de bromuro de ciclohexilo fue del 70% pero la pureza mediante CL del producto bruto fue

solamente del 18% en comparación con el 71% de la eficacia de atrapamiento y el 78% de pureza cuando se usaba yoduro de ciclohexilo.

En comparación con la carbonilación mediada por paladio, las reacciones de radicales libres correspondientes mostraban una dependencia notable de la tasa de transferencia de monóxido de carbono entre las fases líquida y gaseosa. En trabajos anteriores sobre carbonilaciones mediadas por selenio y paladio se obtuvieron conversiones casi cuantitativas de monóxido de carbono [¹¹C] sin agitación. Por el contrario, la conversión correspondiente de monóxido de carbono [¹¹C] en la síntesis de 1A fue solamente del 29±4% y aumentó hasta el 85±7% con agitación. Igualmente, una reducción en la presión desde 35 MPa hasta 10 MPa dio como resultado una disminución de tres veces de la conversión.

Cuando se usaba luz visible sin UV (una lámpara halógena de 250 W con vidrio anti-UV "UV-stop") no se detectaba ningún producto tras un tiempo de reacción de 300 s. Se obtenía el mismo resultado negativo cuando se usaba la lámpara de Hg con un filtro que absorbía el intervalo espectral en 190-420 nm. Una observación interesante era que se observaba una pequeña cantidad del compuesto diana marcado en experimentos sin irradiación. La intensidad de la luz UV era también importante; una intensidad de radiación inferior daba rendimientos radioquímicos corregidos para la desintegración inferiores.

Aunque todos los cambios de disolvente, temperatura, agitación y tipo de organohaluro tenían un efecto pronunciado sobre el rendimiento radioquímico corregido para la desintegración, el patrón de producto básico siguió siendo casi el mismo.

A veces es deseable la reducción de la cantidad de reactivos usados con el fin de facilitar la purificación, reducir los costes y posiblemente suprimir la formación de productos secundarios. Se usó la síntesis del compuesto 1A como modelo de reacción para explorar este punto y se representó el rendimiento radioquímico corregido para la desintegración (tabla 2). Las cantidades de productos secundarios aumentaban cuando la concentración de sustratos alcanza un cierto nivel mínimo.

TABLA 2

Dependencia de TE y rendimiento radioquímico basándose en la concentración de reactivos.^a

	Concentración	Concentración	Atrapamiento	Pureza	Rendimiento
	de 1 (mM)	de A (mM)	(%) ^b	mediante CL (%)	(%) ^c
0	0	65	12	0	0
1	1	65	36	5	2
2	2	65	40	16	6
8	8	65	36	39	14
15	15	65	83	63	52
39	39	65	86	75	64
77	77	65	91	72	66
77	77	3	40	5	3
8	8	7	59	10	6

^aTodas las reacciones se realizaron en DMSO, 400 s. ^bCorregido para la desintegración, la fracción de radiactividad que queda en el producto bruto tras la purga con nitrógeno. ^cRendimiento radioquímico; corregido para la desintegración, calculado a partir de HPLC analítica.

Las identidades de los compuestos marcados sintetizados se establecieron a través de los tiempos de retención de la CL analítica. Para recoger evidencias más sólidas se aumentó a escala la síntesis del compuesto 1A. Se realizó la reacción de la misma manera y se añadieron 866 μ l de monóxido de carbono [¹²C] a la mezcla de reacción. Se aumentó de manera correspondiente la cantidad de precursores y se aumentó el tiempo de reacción hasta 20 min. En

ES 2 320 897 T3

este caso se usó monóxido de carbono [¹¹C] como trazador para seguir el producto marcado. El espectro de RMN de ¹H del compuesto aislado era idéntico al espectro del compuesto de referencia preparado mediante una ruta sintética alternativa.

5 Para el compuesto 5A se llevó a cabo un experimento de marcaje con ¹³C. Se añadió monóxido de carbono [¹³C] al monóxido de carbono [¹¹C] y se realizó la reacción dentro de las mismas condiciones de reacción excepto que la cantidad de la amina y el yoduro de partida se ampliaron a escala de manera correspondiente y el tiempo de reacción se prolongó hasta 31 min. con el fin de aproximar la reacción a la finalización con respecto al monóxido de carbono. Calculado a partir de monóxido de carbono, el rendimiento aislado corregido para la desintegración de 5A marcado con [¹³C] fue del 41% basándose en las mediciones de la actividad de ¹¹C, la conversión de monóxido de carbono [¹¹C] en el producto alcanzó el 68%. Se usó el espectro de RMN de 130 para asignar la posición de marcaje. Se usó el espectro de RMN de 1H que mostraba desdoblamientos ¹H-¹³C característicos para apoyar la identidad del compuesto marcado.

10 15 Estos experimentos demuestran la idoneidad de la carbonilación mediada por radicales para la síntesis de amidas marcadas en la posición del carbonilo partiendo de monóxido de carbono [¹¹C], aminas y yoduros de alquilo. Este procedimiento puede proporcionar un complemento importante a la estrategia de marcaje con monóxido de carbono [¹¹C] mediada por paladio descrita anteriormente y hace accesibles estructuras diana, que estarán obstruidas en la síntesis de Grignard.

20

Ejemplo 2

Configuración experimental

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

30 35 Se obtuvo monóxido de carbono [¹¹C] mediante la reducción de dióxido de carbono [¹¹C] tal como se describe en la presente solicitud.

Las síntesis con dióxido de carbono [¹¹C] se realizaron con un módulo automatizado como parte del sistema “Synthia 2000”.

35 40 Se realizó el análisis de cromatografía líquida (CL) con una bomba de gradiente y un detector de UV de longitud de onda variable en serie con un detector de flujo de β^+ . Se usaron las siguientes fases móviles: dihidrogenofosfato de potasio 25 mM (A) y acetonitrilo/H₂O: 50/7 (B). Para la CL analítica, se usó una columna C₁₈, de 4 μ m, 250 X 4,6 mm de DI a un flujo de 1,5 ml/min. Para la CL semipreparativa, se usó una columna C₁₈, de 4 μ m, 250 X 10 mm (d.i.), a un flujo de 4 ml/min. Se usó un sistema de síntesis automatizado, Synthia, para la inyección de CL y la recogida de las fracciones.

45 Se midió la radiactividad en una cámara de ionización, Veenstra Instrumenten bv, VDC-202.

50 55 Se usó una lámpara de mercurio HOK 4/120SE de Philips como fuente de radiación UV.

En el análisis de los compuestos marcados con ¹¹C, se usaron sustancias de referencia no marcadas para la comparación en todos los pases de CL.

50 Se registraron los espectros de RMN de los compuestos sintetizados a 400 MHz para ¹H y a 100 MHz para ¹³C, a 25°C. Los desplazamientos químicos tenían como referencia TMS por medio de las señales del disolvente.

55 Se realizó el análisis de CL-EM usando un instrumento VG Quattro de Micromass con ionización por electropulverización. Se usaron una bomba 126 de Beckman, un automuestreador CMA 240.

Se destiló el THF bajo nitrógeno a partir de sodio/benzofenona. Se purgó el DMSO con helio 5 min. antes de su uso. Se sintetizó el compuesto 7 a partir del bromuro correspondiente mediante la reacción de Finkelstein. Todos los demás materiales de partida estaban comercialmente disponibles.

60

Ejemplo 3

Preparación de amidas marcadas con [¹¹C]

65 Un vial tapado (1 ml) lavado con nitrógeno. Se cargó el vial con una amina (50 mmoles) y disolvente apropiado (500 μ l). Se añadió organoyoduro (50 μ moles) a la disolución aproximadamente 7 min. antes de la síntesis. Se presurizó la mezcla resultante (35 MPa) al microautoclave (200 μ l), cargado previamente con monóxido de carbono [¹¹C] a temperatura ambiente. Entonces se irradió el autoclave con la luz UV durante 400 s. Entonces se transfirió la mezcla

ES 2 320 897 T3

de reacción bruta desde el autoclave hasta un vial tapado (1 ml) mantenido a presión reducida. Tras la medición de la radiactividad se purgó el vial con nitrógeno y se midió de nuevo la radiactividad. Se diluyó el producto bruto con acetonitrilo (0,55 tol ml) y se inyectó en la CL semipreparativa. Se usaron CL-EM y CL analítica para evaluar la identidad y la pureza radioquímica de la fracción recogida.

5

Ejemplo 4

Preparación de las amidas 1A, 1B, 1D, 1E, 2A, 3A, 5A, 9A usadas como compuestos de preferencia

10

A la disolución enfriada con hielo de la amina A, B, D, E y trietilamina en diclorometano se le añadió una cantidad equimolar del cloruro de ácido correspondiente gota a gota. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano tres veces. Se evaporó el disolvente y se recristalizó el producto en diclorometano/pentano o se purificó sobre sílice usando TLC preparativa 15 o en columna usando acetato de etilo como fase móvil.

Ejemplo 5

Preparación de la amida 7C usada como compuesto de referencia

Se disolvió el aminoalcohol C en 2 ml de hidrocarbonato de sodio saturado. Se añadieron 3 ml de dietil éter a la disolución. Se enfrió con hielo la mezcla resultante y se añadió gota a gota una cantidad equimolar de cloruro de 3-fenil-propionilo. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. 25 Se añadió agua y se extrajo la mezcla con dietil éter tres veces. Se evaporó el disolvente y se usó el producto sin purificación adicional.

Realizaciones específicas, citación de referencias

30

La presente invención no ha de limitarse en su alcance por las realizaciones específicas descritas en el presente documento. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las descritas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Se pretende que tales modificaciones entren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para síntesis de marcaje, que comprende:

- (a) proporcionar un conjunto de reactor UV que comprende una cámara de reacción de alta presión, una lámpara UV y un espejo cóncavo, teniendo la cámara de reacción de alta presión una ventana orientada al espejo cóncavo, una entrada de líquido y una entrada de gas en una superficie inferior de la misma,
- (b) proporcionar un volumen de reactivo que va a marcarse que comprende un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (II):



- (c) introducir una mezcla de gas enriquecida en monóxido de isótopo de carbono en la cámara de reacción del conjunto de reactor UV mediante la entrada de gas,
- (d) introducir a altas presiones dicho reactivo en la cámara de reacción mediante la entrada de líquido,
- (e) encender la lámpara UV y esperar durante un tiempo predeterminado mientras se produce la síntesis de marcaje, y
- (f) retirar el compuesto de producto marcado de fórmula (III):



en la que R es alquilo inferior lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido y R' y R'' son independientemente H, alquilo inferior lineal o cíclico, o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, de la cámara de reacción.

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

- (a) proporcionar dióxido de isótopo de carbono en un gas portador adecuado,
- (b) convertir dióxido de isótopo de carbono en monóxido de isótopo de carbono introduciendo dicha mezcla de gas en un dispositivo de reactor,
- (c) atrapar monóxido de isótopo de carbono en un dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono, en el que se atrapa monóxido de isótopo de carbono pero no dicho gas portador, y
- (d) liberar dicho monóxido de isótopo de carbono atrapado de dicho dispositivo de atrapamiento en un micro-tapón bien definido, mediante lo cual se logra un volumen de mezcla de gas enriquecida en monóxido de isótopo de carbono.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el isótopo de carbono es ^{11}C , ^{13}C o ^{14}C .

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el isótopo de carbono es ^{11}C .

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa de introducir el reactivo se realiza usando una presión que es 80 veces superior a la presión antes de la introducción, con el fin de mantener un sistema de pseudo-fase única.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa de esperar un tiempo predeterminado comprende agitar en la cámara de reacción para potenciar la síntesis de marcaje.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa de esperar un tiempo predeterminado comprende además ajustar la temperatura de la cámara de reacción de modo que se potencia la síntesis de marcaje.

ES 2 320 897 T3

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R puede contener grupos hidroxilo, alcoxilo, cloro, flúor, amino o carboxilo.

5 9. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R' y R'' pueden contener grupos hidroxilo, amino, alcoxilo, cloro o flúor.

10 10. Un aparato para llevar a cabo el procedimiento según la reivindicación 1, que comprende:

10 (a) un conjunto de reactor UV que comprende una cámara de reacción de alta presión,

10 (b) una lámpara UV, y

10 (c) un espejo cóncavo,

15 teniendo la cámara de reacción de alta presión una ventana orientada al espejo cóncavo, una entrada de líquido y una entrada de gas en una superficie inferior de la misma, en el que el espejo cóncavo puede enfocar la luz UV de la lámpara UV, y el haz de luz enfocado entra en la ventana de la cámara de reacción.

20 11. Un aparato según la reivindicación 10, que comprende además un motor, un imán y una barra de agitación magnética dentro de la cámara de reacción.

12. Un aparato según la reivindicación 10, en el que la ventana es una ventana de zafiro.

25 13. Un aparato según la reivindicación 10, que comprende además una carcasa protectora y un banco en el que pueden montarse la cámara de reacción, la lámpara UV y el espejo cóncavo.

30

35

40

45

50

55

60

65

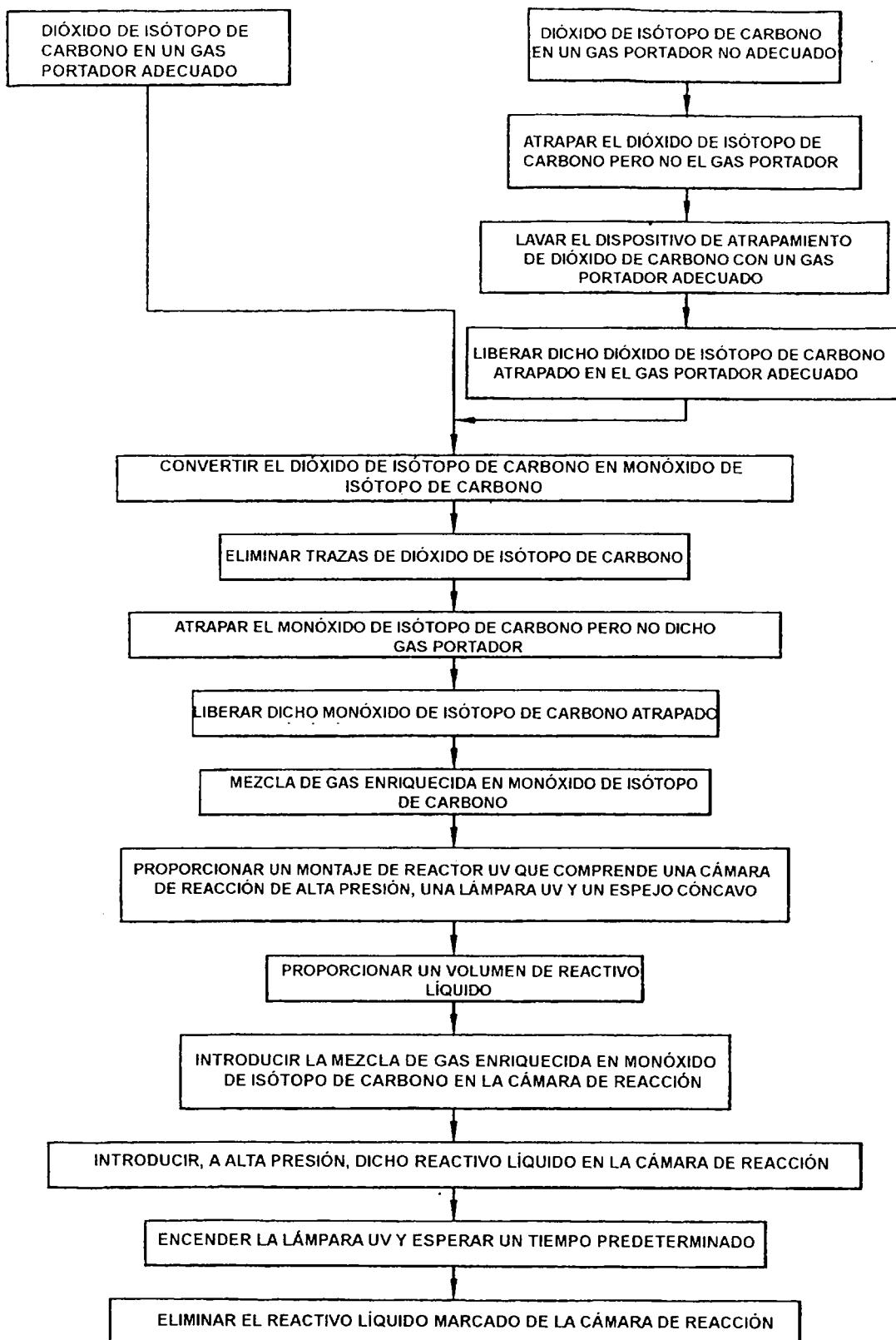


FIG.1

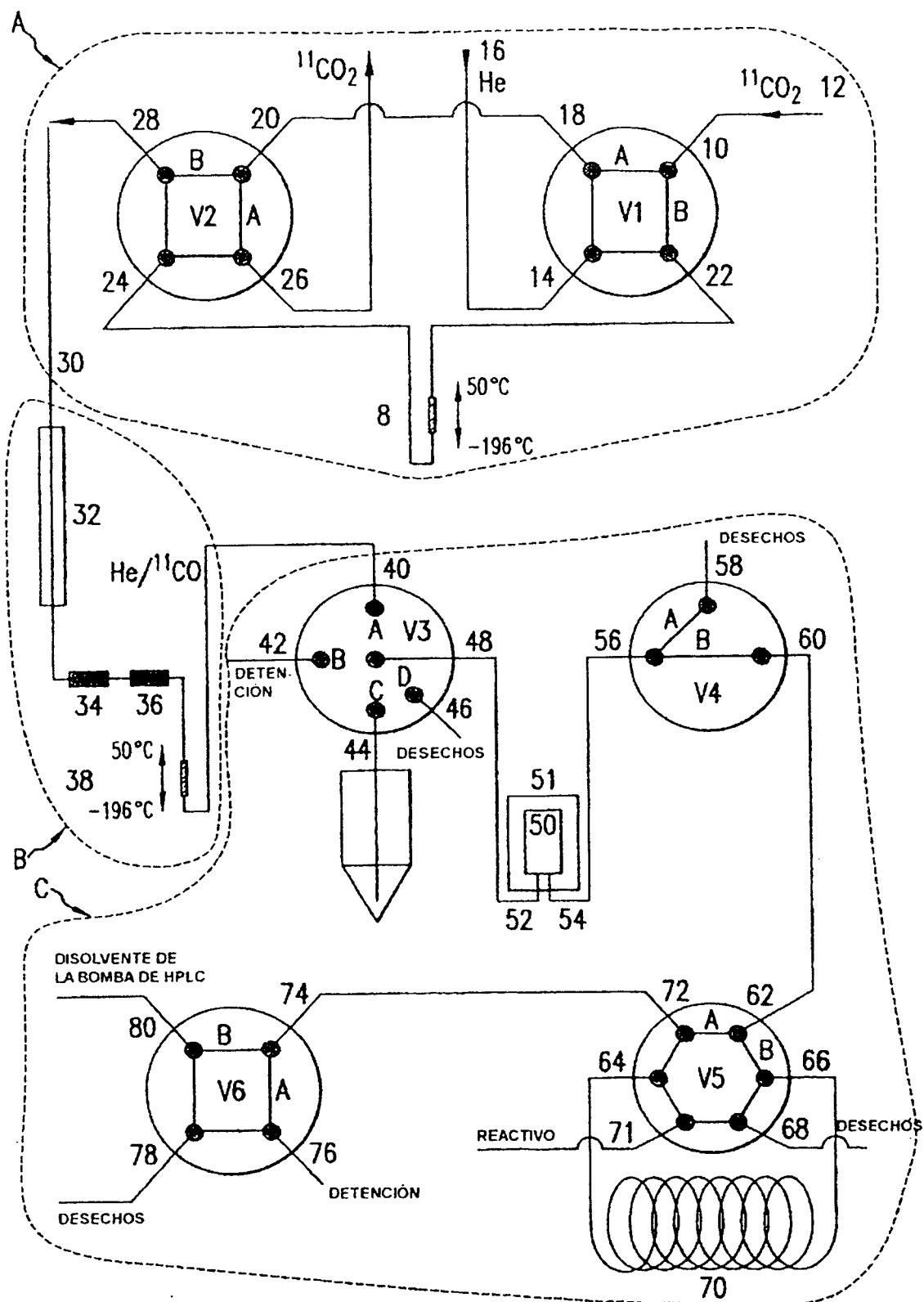


FIG.2

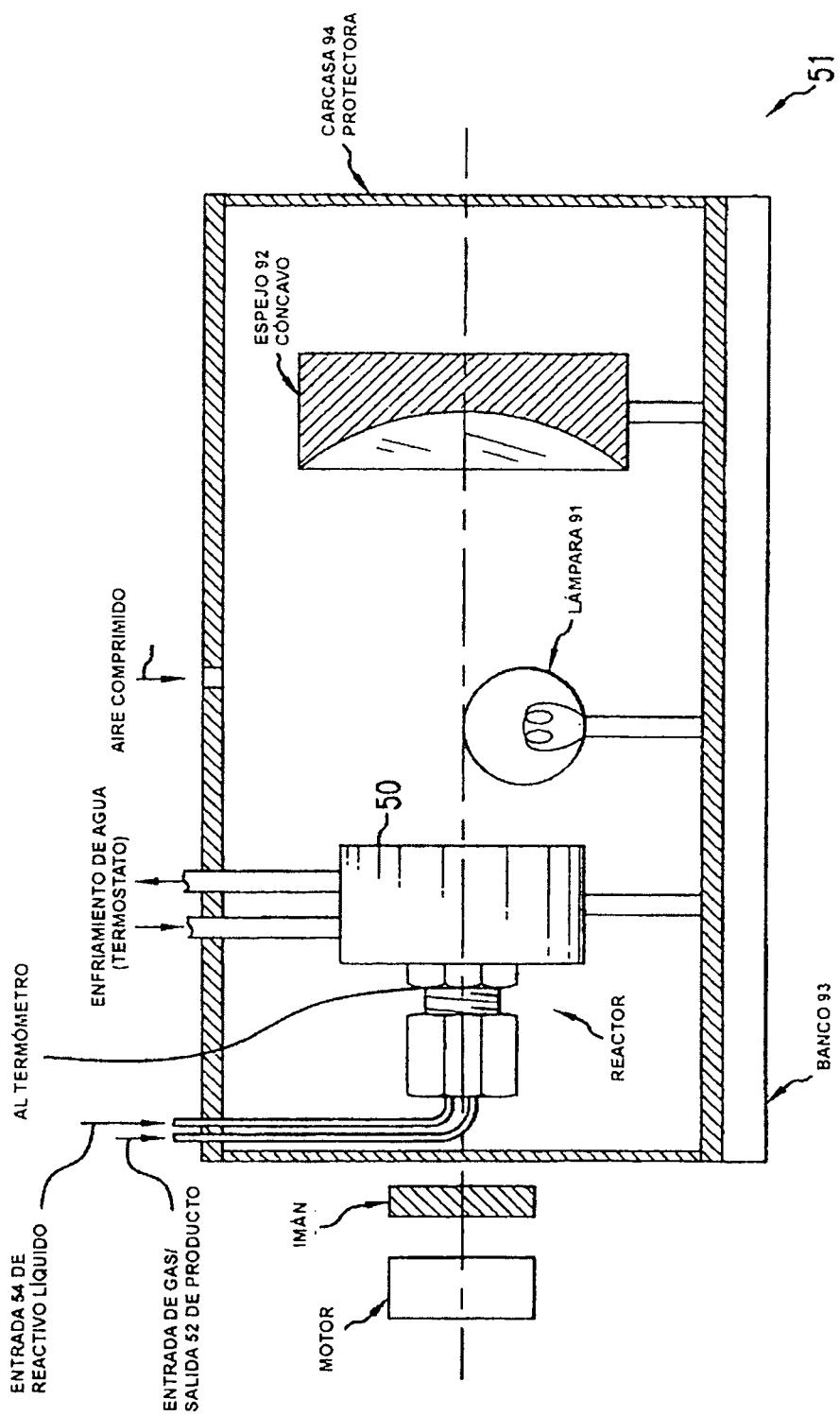


FIG. 3

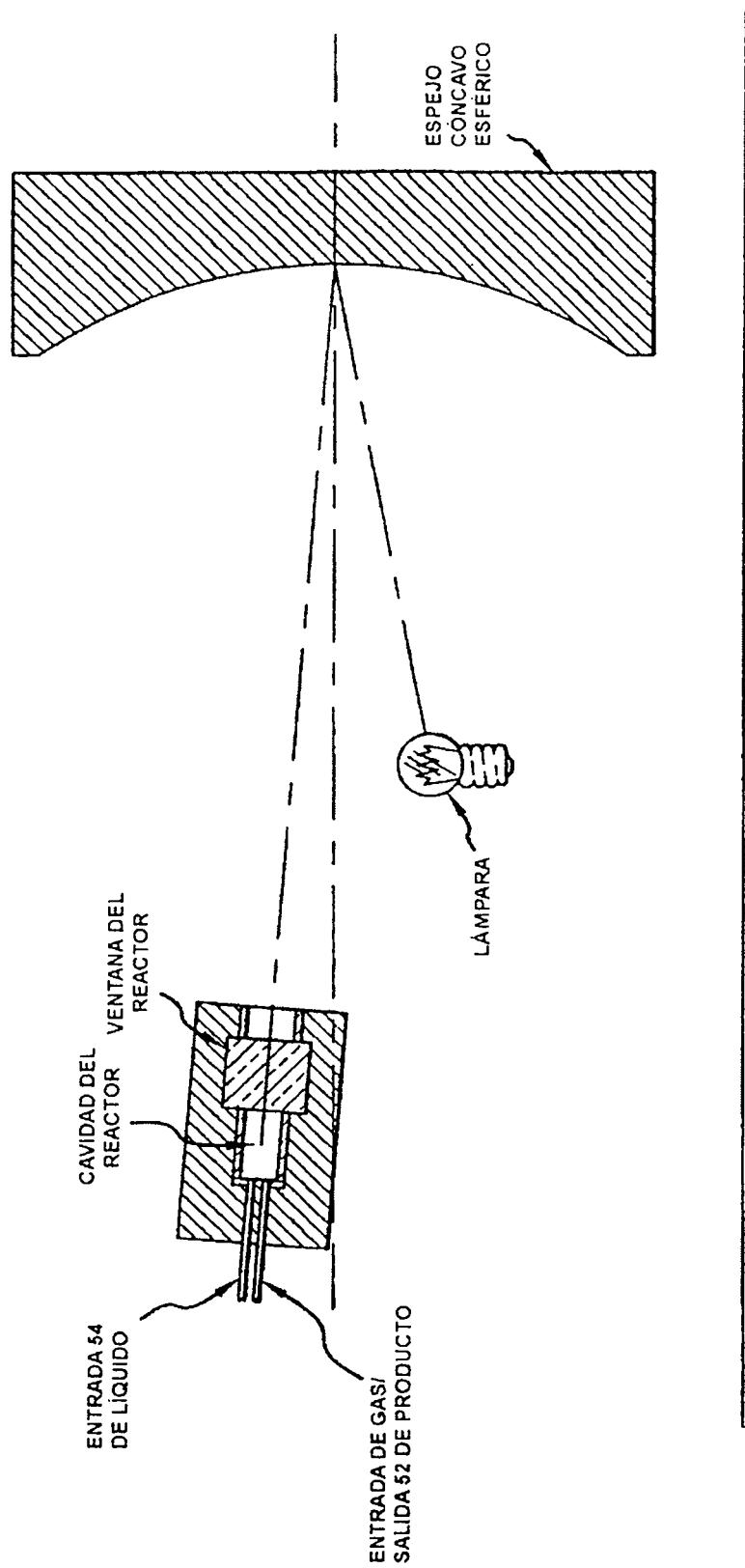


FIG. 4

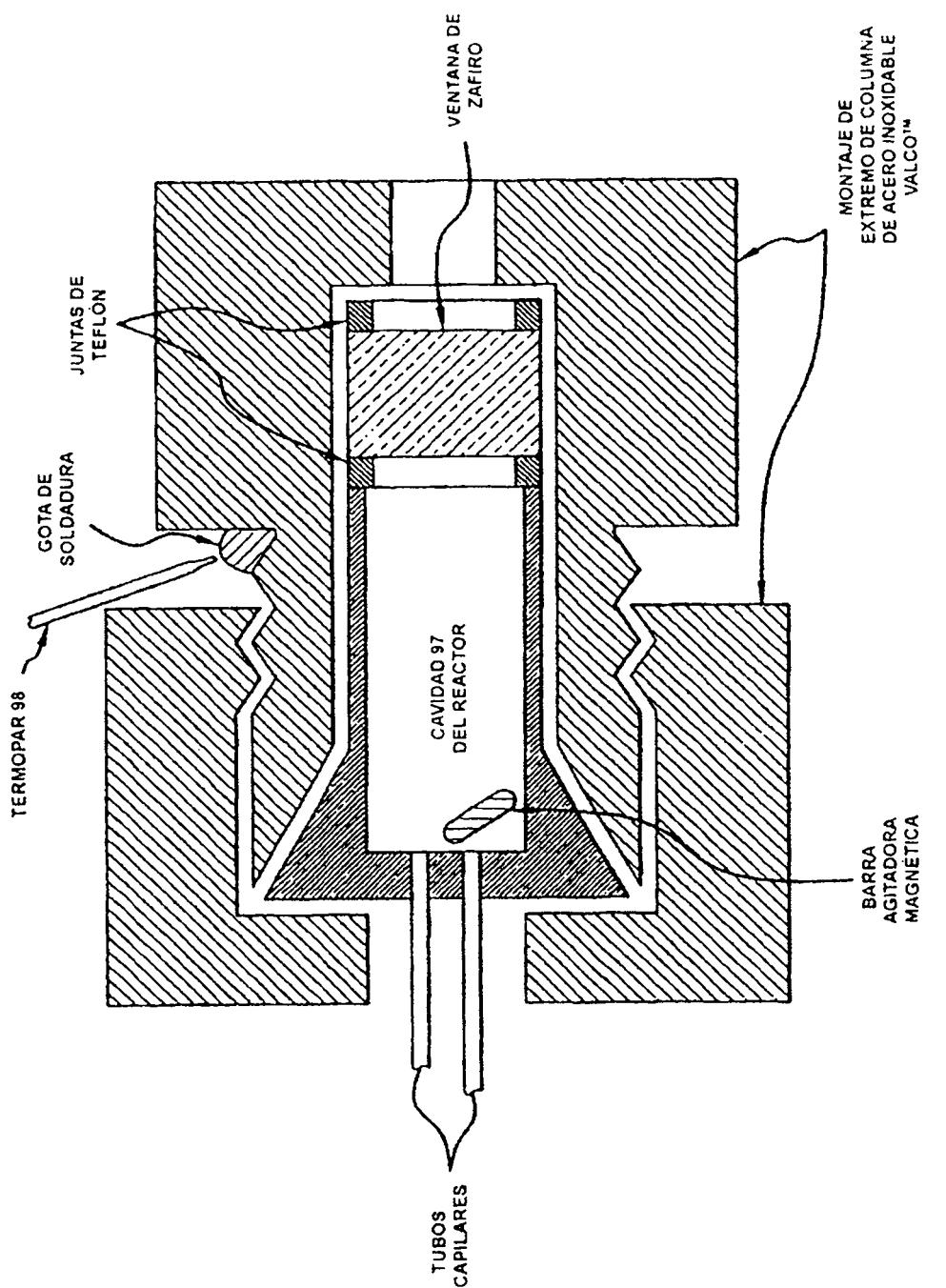
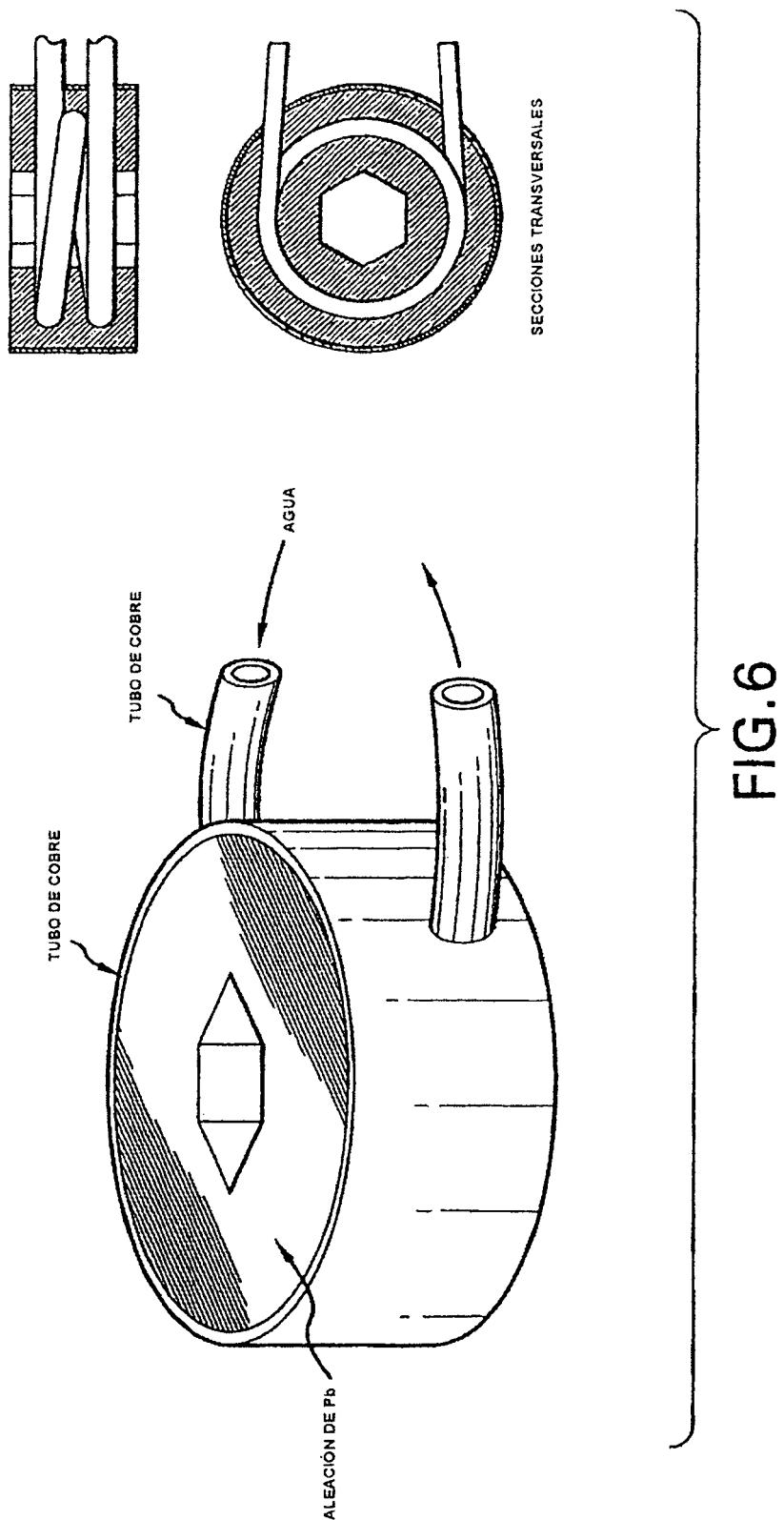


FIG. 5



ES 2 320 897 T3

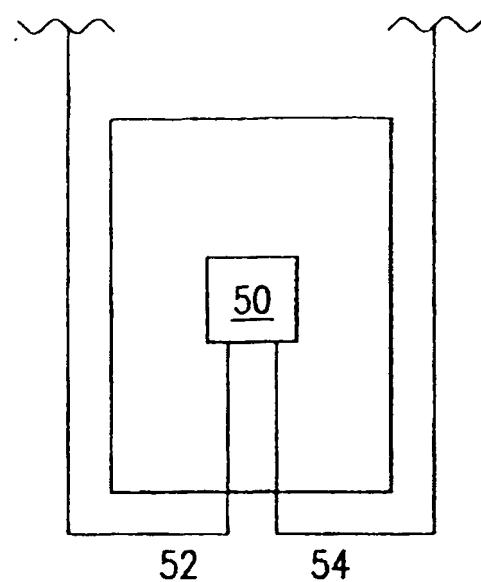


FIG. 7a

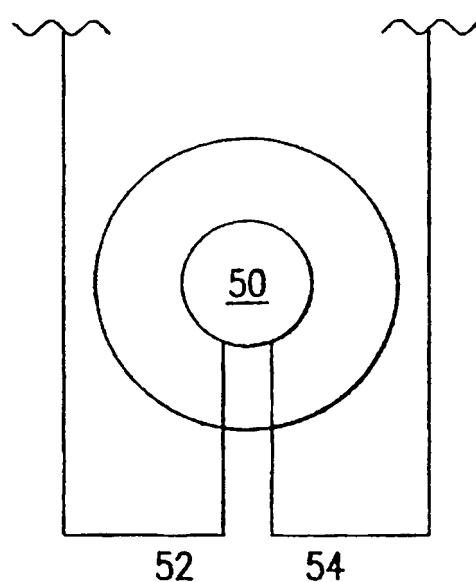


FIG. 7b