



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103946925 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 23

(21) 申请号 201280058679. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 10. 01

G21G 1/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/541, 177 2011. 09. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 05. 29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/058212 2012. 10. 01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/049783 EN 2013. 04. 04

(71) 申请人 通用电气健康护理有限公司

地址 英国白金汉郡

(72) 发明人 A. 杰克逊

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

72001

代理人 周李军 林森

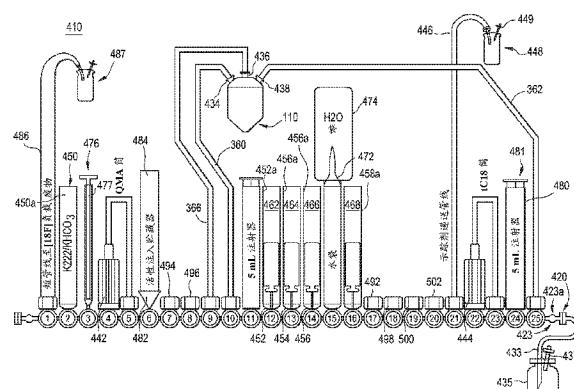
权利要求书3页 说明书8页 附图9页

(54) 发明名称

分区的反应容器

(57) 摘要

鉴于本领域的需求，本发明提供了一种具有两个不同的隔室的反应容器，用于分隔固体-负载的试剂。本发明还提供了一种采用清洁和有效的方式在一个反应器中实施两步放射化学程序的方法。可受益于该方法的化学的实例为“点击”放射化学。本发明提供了一种形成合成子，并且使之与炔反应，而无需实施纯化步骤的方法。



1. 一种用于放射化学的分区的反应容器,所述容器包含:

包含外壳的室,所述外壳限定腔体,所述外壳还限定与所述腔体流体连通的敞开的孔;

第一多孔分隔介质,其包含相对的第一和第二主要表面,所述第一主要表面朝向所述腔体的第一隔室,所述第一隔室适于含有用于放射化学方法的固体-负载的前体,所述第二主要表面朝向所述腔体的第二隔室,所述第二隔室适于含有用于放射化学方法的固体-负载的催化剂;

其中所述分隔介质包含限定多孔通道的平面膜主体,所述多孔通道通过所述膜主体延伸并且在所述第一和第二主要表面上开口;和

其中所述多孔通道的尺寸定为允许放射性同位素-标记的合成子在所述第一隔室和所述第二隔室之间通过,同时将所述固体-负载的前体保持在所述第一隔室中。

2. 权利要求 1 的分区的反应容器,其中所述第一隔室限定在所述第一分隔介质和一部分所述外壳之间。

3. 权利要求 1 的分区的反应容器,其中所述分隔介质限定所述第一隔室。

4. 权利要求 1 的分区的反应容器,所述反应容器还包含第二分隔介质,所述第二分隔介质包含限定多孔通道的第二平面膜,所述多孔通道通过所述膜主体延伸并且在所述第一和第二主要表面上开口,其中所述多孔通道的尺寸定为允许放射性同位素-标记的合成子在所述第一隔室和所述第二隔室之间通过,同时将所述固体-负载的前体保持在所述第一隔室中,其中所述第一隔室限定在所述第一和第二平面膜之间。

5. 权利要求 4 的分区的反应容器,其中所述第一平面膜与所述第二平面膜接合,以在之间限定所述第一隔室。

6. 权利要求 3 的分区的反应容器,其中所述第一膜的所述第一主要表面在其自身上接合,以限定所述第一隔室。

7. 权利要求 1 的分区的反应容器,所述反应容器还包含第二分隔介质,其中所述第二隔室限定在所述第二分隔介质和一部分所述外壳之间。

8. 权利要求 7 的分区的反应容器,其中所述第二分隔介质限定所述第二隔室。

9. 权利要求 7 的分区的反应容器,所述反应容器还包含二级分隔介质,其中所述二级分隔介质还包含平面膜主体,所述主体包含相对的第一和第二主要表面并且限定多孔通道,所述多孔通道通过所述膜主体延伸并且在其所述第一和第二主要表面上开口,其中所述多孔通道的尺寸定为允许放射性同位素-标记的合成子经过。

10. 权利要求 9 的分区的反应容器,其中所述第二平面膜与所述二级平面膜接合,以在之间限定所述第二隔室。

11. 权利要求 7 的分区的反应容器,其中所述第二膜的所述第一主要表面在其自身上接合,以限定所述第二隔室。

12. 权利要求 11 的分区的反应容器,其中所述第一膜和第二膜中的一个负载在所述室外壳的最低部分之上。

13. 一种实施放射化学的方法,所述方法使用权利要求 1 的反应容器,所述方法包括以下步骤:

e) 将放射性同位素引导至所述第一隔室中;

f) 使所述放射性同位素与固体 - 负载的前体在所述第一隔室中反应, 以得到放射性 - 标记的合成子;

g) 使所述放射性 - 标记的合成子与固体 - 负载的催化剂或偶联试剂和第二反应性分子在所述第二隔室中反应, 以得到放射性 - 标记的化合物; 和

h) 从所述腔体引导所述放射性 - 标记的化合物。

14. 一种实施放射化学的方法, 所述方法使用权利要求 1 的反应容器, 所述方法包括以下步骤:

e) 将放射性同位素引导至所述第一隔室中;

f) 使所述放射性同位素与固体 - 负载的试剂反应, 以产生放射性同位素的反应性形式;

g) 使所述反应性形式与固体 - 负载的前体在所述第二隔室中反应, 以得到放射性 - 标记的化合物; 和

h) 从所述腔体引导所述放射性 - 标记的化合物。

15. 一种实施放射化学的方法, 所述方法使用权利要求 1 的反应容器, 所述方法包括以下步骤:

e) 将放射性同位素引导至所述第一隔室中;

f) 使所述放射性同位素与固体 - 负载的前体在所述第一隔室中反应, 以得到放射性 - 标记的合成子;

g) 使所述放射性 - 标记的合成子与第二固体 - 负载的反应性分子在所述第二隔室中反应, 以得到放射性 - 标记的化合物; 和

h) 从所述腔体引导所述放射性 - 标记的化合物。

16. 一种用于实施放射化学反应的盒子, 所述盒子包含:

伸长的歧管, 其包括第一和第二末端阀和多个沿着之间的歧管流路取向的内部阀, 所述歧管在每一个所述阀之间限定伸长的歧管流路;

权利要求 1 的反应容器;

至少一个在阀上负载的泵装置;

至少一个试剂小瓶, 所述试剂小瓶容纳可引导至所述歧管流路中的内含物; 和

至少一个跨过两个阀连接的纯化筒。

17. 权利要求 16 的盒子, 其中

所述末端阀包括至少两个阀孔和活塞, 所述活塞可放置在位, 以将其相应的阀孔放置为彼此流体连通, 或使其每个相应的阀孔彼此流体隔离, 其中至少两个阀孔中的一个从其相应的末端阀外部开口;

所述多个内部阀包括三个阀孔和活塞, 所述活塞可放置为将至少两个所述阀孔放置为彼此流体连通, 并且对于每一个阀, 其中两个阀孔与相邻阀的阀孔流体连通, 并且第三个阀孔从其相应的内部阀外部开口, 和

其中每一个所述阀与其外部开口的阀孔流体连通, 负载以下之一: 连接器、伸长的敞开的小瓶外壳、注射器泵和伸长的敞开的入口外壳, 每一个负载小瓶外壳的阀进一步负载延伸进入小瓶外壳的伸长的空心钉。

18. 权利要求 16 的盒子, 其中所述反应容器在两个不同的阀处与所述歧管连接。

19. 权利要求 16 的盒子,所述盒子还包含三个泵机构,所述泵机构各自负载在不同的阀上。

20. 权利要求 19 的盒子,其中所述泵机构为注射器泵。

21. 权利要求 16 的盒子,其中所述反应容器的尺寸定为放置在合成器装置的加热腔中。

22. 权利要求 16 的盒子,其中所述反应容器包括在所述反应容器的所述第一隔室中的固体 - 负载的前体和在所述反应容器的所述第二隔室中的固体 - 负载的催化剂。

23. 一种用于实施放射合成方法的试剂盒,所述试剂盒包括:

伸长的歧管,其包括第一和第二末端阀和多个沿着之间的歧管流路取向的内部阀,所述歧管在每一个所述阀之间限定伸长的歧管流路;

权利要求 1 的反应容器,其适于与一个或多个所述阀连接;

至少一个负载在阀上的泵装置;

至少一个试剂小瓶,所述试剂小瓶容纳可引导至所述歧管流路中的内含物,所述试剂小瓶适于与所述歧管连接以便所述内含物可引导至所述歧管流路中;和

至少一个适于跨过两个阀连接的筒。

24. 权利要求 23 的试剂盒,其中所述阀还包含阀活塞;和

其中所述阀活塞和所述至少一个泵装置适于通过合成装置共同操作,所述歧管与所述合成装置连接。

25. 权利要求 23 的试剂盒,其提供在密封的包装中,所述包装包含限定腔体的包装容器,所述腔体处于无菌状态。

分区的反应容器

发明领域

[0001] 本发明涉及在自动化平台上多步放射化学领域。更具体地，本发明涉及一种用于多步化学反应的反应容器。

[0002] 发明背景

使用氟-18 放射性标记复杂且通常昂贵的生物分子的挑战已由 Kuboyama 等人强调 (Bioorganic & Medicinal Chemistry 19 (2011) 249–255)。需要放射化学方法来标记以最少可能量存在的生物分子。该目标的一种可能的方案是制备放射性标记的合成子 (synthon) (例如， $[^{18}\text{F}]$ 氟乙基叠氮化物) 和使用快速和高产量反应 (例如 Cu- 催化的 Huisgen ‘点击’反应) 使之与生物分子载体 (vector) 偶联。当生物分子昂贵，仅能以少量得到时，或者当需要高度有效的特异性活性时，在与生物分子偶联之前，必须以化学和放射化学纯的形式得到放射性标记的合成子。

[0003] 这样的过程可在两步“一锅”过程中实施，其中在含有合成子前体化合物的粗反应混合物中，生物分子与放射性标记的合成子偶联。已显示当该过程在一个反应器中进行时，两步“一锅”过程‘点击标记’的收率可能低。这部分是由于生物分子 (载体 - 烷缀合物) 被未标记的叠氮化物前体 (例如，甲苯磺酰基乙基叠氮化物) 消耗。围绕这一点的一种方式是使用两步过程，其中将标记的氟乙基叠氮化物纯化 (通过蒸馏或层析法)，并且在第二步中与炔偶联 (Glaser, M. & Robins, E. G. ‘Click labelling’ in PET radiochemistry (在PET放射化学中的‘点击标记’), Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals 52, 407–414 (2009)。Glaser, M. 等人, Methods for ^{18}F -labeling of RGD peptides: Comparison of aminoxy $[^{18}\text{F}]$ fluorobenzaldehyde condensation with ‘click labeling’ using 2- $[^{18}\text{F}]$ fluoroethylazide, and S-alkylation with $[^{18}\text{F}]$ fluoropropanethiol (^{18}F -标记 RGD 肽的方法：使用 2- $[^{18}\text{F}]$ 氟乙基叠氮化物通过‘点击标记’的氨基氧基 $[^{18}\text{F}]$ 氟苯甲醛缩合，和使用 $[^{18}\text{F}]$ 氟丙硫醇的 S-烷基化的比较)，Amino Acids 37, 717–724 (2009)。Glaser, M. & Årstad, E. ‘Click labeling’ with 2- $[^{18}\text{F}]$ fluoroethylazide for Positron Emission Tomography (使用 2- $[^{18}\text{F}]$ 氟乙基叠氮化物的‘点击标记’用于正电子发射断层显像), Bioconj. Chem. 18, 989–993 (2007))。因此，本领域需要反应容器，它经过分区以分隔固体 - 负载的试剂，以允许在单一反应器中放射性标记生物分子，同时需要少化学量的生物分子。

[0004] 发明概述

鉴于本领域的需求，本发明提供了一种具有两个不同的隔室的反应容器，所述隔室用于分隔固体 - 负载的试剂。本发明还提供了一种采用清洁和有效的方式在一个反应器中实施两步放射化学程序的方法。

[0005] 可受益于该方法的化学的实例为“点击”放射化学。本发明提供了一种形成合成子 (例如， $[^{18}\text{F}]$ 氟乙基叠氮化物)，并且使之与炔反应，而无需实施纯化步骤的方法。通过使用保持彼此物理分隔的两种固体 - 负载的试剂 (一种为固体 - 负载的放射性标记前体，一种为固体 - 负载的偶联催化剂)，该两步过程可在一个反应器中进行，带有最小化的副产

物形成。这将防止过量的未标记的叠氮化物与过量的炔反应，因此保持偶联反应的化学计量有利。这能够使用比先前使用的更低水平的肽而使氟乙基叠氮化物与炔-肽缀合物有效缀合。这将使商品成本下降以及简化放射化学过程。

[0006] 一个示例性实施方案为具有室的用于放射化学的分区的反应容器，该室包括外壳。外壳限定腔体，并且还限定与腔体流体连通的敞开的孔。容器包括第一多孔分隔介质，其包含相对的第一和第二主要表面，第一主要表面朝向腔体的第一隔室。第一隔室适于含有用于放射化学方法的固体-负载的前体。第二主要表面朝向腔体的第二隔室。第二隔室适于含有用于放射化学方法的固体-负载的催化剂。分隔介质包括限定多孔通道的平面膜主体，所述多孔通道通过所述膜主体延伸并且在所述第一和第二主要表面上开口。多孔通道的尺寸定为允许放射性同位素-标记的合成子在所述第一隔室和所述第二隔室之间通过，同时将固体-负载的前体保持在第一隔室中。

[0007] 另一个示例性实施方案为一种用于实施放射化学反应的盒子，所述盒子具有伸长的歧管，其包括第一和第二末端阀和多个沿着之间的歧管流路取向的内部阀。歧管在每一个阀之间限定伸长的歧管流路。盒子包括本发明的反应容器、至少一个在阀上负载的泵装置、至少一个试剂小瓶，所述试剂小瓶容纳可引导至歧管流路中的内含物、和至少一个跨过两个阀连接的纯化筒。

[0008] 又一个示例性实施方案为一种用于实施放射合成方法的试剂盒，所述试剂盒包括伸长的歧管，其包括第一和第二末端阀和多个沿着之间的歧管流路取向的内部阀。歧管在每一个阀之间限定伸长的歧管流路。试剂盒包括本发明的反应容器，其适于与一个或多个阀连接、至少一个在阀上负载的泵装置、至少一个试剂小瓶，所述试剂小瓶容纳可引导至所述歧管流路中的内含物，其中所述试剂小瓶适于与所述歧管连接以便可将内含物引导至歧管流路中。试剂盒还包括至少一个筒，其适于跨过两个阀连接。

[0009] 再一个示例性实施方案为一种使用本发明的反应容器实施放射化学的方法。所述方法包括以下步骤：

- a) 将放射性同位素引导至所述第一隔室中；
- b) 使所述放射性同位素与固体-负载的前体在所述第一隔室中反应，以得到放射性-标记的合成子；
- c) 使所述放射性-标记的合成子与固体-负载的催化剂或偶联试剂和第二反应性分子在所述第二隔室中反应，以得到放射性-标记的化合物；和
- d) 从所述腔体引导所述放射性-标记的化合物。

[0010] 再又一个示例性实施方案为一种使用本发明的反应容器实施放射化学的方法，其中所述方法包括以下步骤：

- a) 将放射性同位素引导至所述第一隔室中；
- b) 使所述放射性同位素与固体-负载的试剂反应，以产生放射性同位素的反应性形式；
- c) 使所述反应性形式与固体-负载的前体在所述第二隔室中反应，以得到放射性-标记的化合物；和
- d) 从所述腔体引导所述放射性-标记的化合物。

[0011] 再又一个示例性实施方案为一种使用权利要求1的反应容器实施放射化学的方

法,所述方法包括以下步骤:

- a) 将放射性同位素引导至所述第一隔室中;
- b) 使所述放射性同位素与固体 - 负载的前体在所述第一隔室中反应,以得到放射性 - 标记的合成子;
- c) 使所述放射性 - 标记的合成子与第二固体 - 负载的反应性分子在所述第二隔室中反应,以得到放射性 - 标记的化合物;和
- d) 从所述腔体引导所述放射性 - 标记的化合物。

[0012] 附图简述

图 1 描述本发明的第一分区的反应容器,描述了固体 - 负载的前体和固体 - 负载的催化剂保持在反应容器的分隔的隔室中。

[0013] 图 2 描述图 1 的反应容器,并且描述放射性同位素 - 标记的合成子能够在隔室之间通过,同时将固体 - 负载的前体保持在所述第一隔室中。

[0014] 图 3 描述本发明的一个备选的反应容器。

[0015] 图 4 描述本发明的另一个反应容器。

[0016] 图 5 描述本发明的再另一个反应容器。

[0017] 图 6 描述一种结合本发明的反应容器的自动化合成盒子。

[0018] 图 7 描述适于图 1-6 的反应容器的化学的通用流程,其中使用固体 - 负载的催化剂,使合成子与第二前体化合物偶联。

[0019] 图 8 描述适于图 3-6 的反应容器的一些化学的实例,其中第二前体化合物为固体 - 负载的,并且当与放射性标记的合成子反应时解离。

[0020] 图 9 描述放射性碘化的通用流程,其中前体为固体 - 负载的芳基 - 锡,并且氧化剂在固体载体上。

[0021] 优选实施方案详述

参考图 1 和 2,本发明涉及一种分区的反应容器及一种方法,其中用于缀合的固体 - 负载的前体和固体负载的催化剂保持彼此物理分隔但仍保持在相同的反应溶剂中。例如,本发明的一个实施方案提供一种 2- 氟乙基叠氮化物的固体 - 负载的前体和固体负载的铜催化剂用于缀合。

[0022] 先前已描述固体 - 负载的前体的化学合成和放射性标记 (Brown 等人, Angew. Chem. Int., 2006 版, 45, 1-5, EP1648912(B1))。先前已描述 2- 叠氨基乙醇的合成 (Journal of Organic Chemistry, 70(12), 4746-4750 ;2005)。通过上述方法的修改来合成氟乙基叠氮化物的固体 - 负载的前体对于本领域技术人员是可能的。先前已描述固体负载的铜催化剂 (Steve Ley 等人, Org. Biomol. Chem., 2007, 5, 1562-1568。Steve Ley 等人, Angew. Chem. Int., 2009 版, 48, 4017-4021)。

[0023] 本发明提供了一种反应容器,其包括多孔介质,用于将反应容器的室分成第一隔室和第二隔室。本发明预期多孔介质可作为固定在室内的单一层介质提供,以将室分成两个隔室。或者,本发明预期多孔介质可通过限定用于反应的一个隔室 (例如通过由多孔介质形成‘袋’ - 样结构) 的多孔介质来提供。再或者,本发明预期每一个隔室被限定在多孔 - 介质袋 - 样结构内。阻挡结构或‘袋’结构将允许炔和标记的叠氮化物二者的自由扩散。由于铜催化剂在固体载体上提供,缀合反应仅可在反应器中的一个隔室中发生,因此消

除了未标记的三唑缀合物的形成。

[0024] 平台可由任何合适的材料形成,例如,为了说明而非限制,玻璃碳或聚合物例如PEEK。反应容器可与自动化合成系统(例如,TRACERlab®,由比利时Liege的GE Healthcare销售)一起使用,或者成形为用于插入自动化合成系统(例如,FASTlab®,由比利时Liege的GE Healthcare销售)的加热井中,或者可为手动-操作的独立装置。反应容器可包括具有足够尺寸的开口,以允许引入固体-负载的试剂。

[0025] 该方法可用于真实的‘一锅’反应,其中所有的反应物在反应开始时存在。该方法的成功将取决于叠氮化物-炔的Huigsen缩合反应在用于氟化步骤的反应介质中工作得多么良好。该过程的反应条件可选自但不限于在^{[18]F}氟化物放射化学中已知的一系列条件。这些包括Kryptofix2.2.2的溶液、碳酸钾或碳酸氢钾、四烷基铵盐、甲磺酸钾溶液、膦嗪碱溶液、叔丁醇钾溶液。已知这些实例中的一些适于^{[18]F}氟化物掺入,而无需干燥步骤(WO2010003548(A1)、WO2008101305(A1))。

[0026] 继续参考图1和2,本发明的第一反应容器10包括反应容器主体12,其限定反应室14,并且包括跨越室14的多孔膜16,以分别在膜16的任一侧上限定第一反应隔室18和第二反应隔室20。第一反应隔室18在其中包括固体-负载的前体22用于化学反应,而第二反应隔室20在其中包括固体-负载的催化剂24用于随后的化学反应。容器主体12可包括下主体构件26和位于其上以完全限定室14的帽构件28。虽然主体构件26显示为包括相对的平面表面26a-d,并且平面底表面26e和帽构件28也是平面的,但本发明预期容器10可采用其它形状(例如,比如伸长的封闭的管状形状)。

[0027] 膜16被膜框架30负载,其限定孔32,膜16跨过孔32。使框架30成形,以与容器主体12的内表面同延(coextensive),使得在隔室18和20之间通过的任何流体必须经过膜16。膜16包括通过其中的多孔通道,该通道允许合成子在第一隔室18和第二隔室20之间通过,但它们不允许任一种固体-负载的试剂经过,从而将每一种固体-负载的试剂保持在其相应的隔室中。膜16可由任何适宜的多孔材料形成,其能够承受使用反应容器10实施的化学反应所需的热和化学应力。为了说明而非限制,膜16可由多孔聚丙烯膜形成。

[0028] 容器主体12还提供第一孔34和第二孔36,其限定缝隙35和37,它们分别与隔室18和20流体连通。下文描述反应容器10的其它实施方案。

[0029] 在两步化学反应的第一步中,通过将例如Kryptofix2.2.2、碱和MeCN(或其它洗脱剂组合物)通过孔34进入第一隔室,以与固体-负载的前体(或者称为树脂-连接基-载体或RLV)混合,形成反应混合物。向室14施加热量,以生产放射性同位素-标记的合成子,其能够经过膜16进入第二隔室20。

[0030] 接下来的任选的步骤涉及使反应纯化(或使筒清洁)。纯化步骤可通过以下任一实施:

i) 使反应混合物经过正相筒,以除去例如Kryptofix2.2.2和碳酸钾。含有[F-18]-氟乙基叠氮化物的反应溶剂会转移返回至室14,并且加入炔,如图2所示;或者

ii) 为过程的第二个步骤交换反应溶剂,做法是通过在反相筒上捕集标记的[F-18]-氟乙基叠氮化物,并且用新的溶剂洗脱返回至反应器,接着加入第二前体,例如炔。

[0031] 当不发生步骤i)和ii)中的任一个时,可在过程开始时在反应中存在第二前体,例如炔。

[0032] 在反应完成后,通过重复洗涤反应容器和在反相筒上捕集然后纯化,可实现标记的材料的高回收。

[0033] 该策略需要合成甲苯磺酰基乙基叠氮化物树脂 - 连接基 - 载体等价物。用于叠氮化物 - 炔的Huigsen缩合的多相铜催化剂为已知的 (Steve Ley等人, Org. Biomol. Chem., 2007, 5, 1562–1568。Steve Ley等人, Angew. Chem. Int., 2009 版, 48, 4017 –4021)。在最终的纯化步骤之前,通过向反应混合物中加入溶液相铜催化剂,可清除过量的炔。这将使得过量的炔与 RLV 叠氮化物反应,理论上在溶液中仅留下标记的产物和未反应的氟乙基叠氮化物。

[0034] 在另一个实施方案中,本发明还预期在反应容器 10 中可省略膜 16,因为提供固体 - 负载的前体和催化剂将提供一些优点,因为已知固体 - 负载的试剂在相同的溶液中仅具有有限的交叉反应性。这是由于仅一小部分可用的反应性基团存在于树脂珠粒的表面上。

[0035] 本领域技术人员清楚的是,固体 - 负载的前体(因此,放射性标记的合成子)可具有炔官能团而不是叠氮化物官能团。在这种情况下,第二前体化合物将具有互补官能团(在这种情况下为叠氮化物)。

[0036] 该通用方法也可适用于任何两步过程,其中 RLV 可用于合成子前体,并且固体 - 负载的催化剂或偶联试剂可用于第二步,如图 7 所示。

[0037] 该通用方法也适于其中例如合成子通过与固体 - 负载的前体反应而形成的其它化学。合成子随后能够扩散进入第二反应隔室,在这里其可与第二固体 - 负载的前体反应,当反应后,它从固体 - 载体释放至溶液中。这一点的实例示于图 8。

[0038] 该通用方法也适于具有其它同位素(例如,放射性碘)的放射化学。该化学的实例示于图 9。芳基 - 锡前体在固体 - 载体上,并且氧化剂也在固体 - 载体上。将放射性碘化物氧化为碘,并且可扩散进入第一反应隔室,在这里其可与固体 - 负载的芳基 - 锡前体反应,向溶液中释放放射性碘化的产物。该方法的优点在于,芳基 - 锡前体不与氧化剂接触,当施用于氧化敏感的化合物时,这可能是有益的。

[0039] 图 3 描述本发明的一个备选的反应容器 110。反应容器 110 包括伸长的圆柱体容器主体 112,其限定反应室 114 并且包括在室 114 内负载的多孔膜袋 116,以在其中限定第一反应隔室 118。通过不在隔室 120 内的室 114 的部分形成第二反应隔室 120。第一反应隔室 118 在其中包括固体 - 负载的前体 122 用于化学反应,而第二反应隔室 120 在其中包括固体 - 负载的催化剂 124 用于随后的化学反应。容器主体 112 可包括下主体构件 126 和位于其上以完全限定室 114 的帽构件 128。主体构件 126 显示为伸长的圆柱体壁 126a 和锥形封闭的表面 126b,其尺寸定为适合自动化合装置的加热井内。

[0040] 膜袋 116 在至少一个点固定于容器主体 112。膜袋 116 包括通过其中的多孔通道,该通道允许合成子在第一隔室 118 和第二隔室 120 之间通过,但是不允许任一种固体 - 负载的试剂 122 或 124 经过,从而将每一种固体 - 负载的试剂保持在其相应的隔室中。膜袋 116 可由任何适宜的多孔材料形成,其能够承受使用反应容器 10 实施的化学反应所需的热和化学应力。为了说明而非限制,膜袋 116 可由如在固相肽合成(Houghton 等人 1985, ref. 9) 和组合化学中已知的多孔聚丙烯膜形成。容器主体 112 还提供第一孔 134、第二孔 136 和第三孔 138,其限定与室 114 流体连通的缝隙 135、137 和 139。

[0041] 图 4 描述本发明的另一个反应容器 210。反应容器 210 与反应容器 110 类似,但是还包括第二多孔袋 217,其限定第二隔室 220。在反应容器 210 中,室 214 包括自由部分 221,其在第一隔室 218 和第二隔室 220 二者的外部存在。袋 217 类似地由多孔材料形成,其允许合成子经过,但是保持固体 - 负载的试剂 222 和 224 物理分隔。

[0042] 图 5 描述本发明的又一个反应容器 310。反应容器 310 与反应容器 110 类似,但是围绕孔 134 的缝隙 135 还负载多孔膜袋 316 的敞开的末端 315。为了说明而非限制,袋 216 的敞开的末端 215 可通过缝隙 135 延伸并且固定于容器主体 112 的外表面(或者在孔 134 内)。对于反应容器 310,通过孔 134 引导的所有流体经过第一隔室 318。

[0043] 图 7 描述本发明的另一个反应容器 510。反应容器 510 包括反应容器主体 512,其限定反应室 514 并且包括位于其中的第一多孔容器 515 和第二多孔容器 516。多孔容器 515 限定第一反应隔室 518,而多孔容器 516 限定第二反应隔室 520。每一个多孔容器 515 和 516 期望由折叠回自身并且在上边缘密封的平面多孔膜片材 517 和 519 形成,以分别限定其隔室 518 和 520。本发明预期每一个多孔容器在室 514 内未被栓系。第一反应隔室 518 在其中包括固体 - 负载的前体 522 用于化学反应,而第二反应隔室 520 在其中包括固体 - 负载的催化剂 524 用于随后的化学反应。容器主体 512 可包括下主体构件 526 和位于其上以完全限定室 514 的帽构件 528。虽然主体构件 526 显示为包括相对的平面表面 526a-d,并且平面底表面 526e 和帽构件 528 也是平面的,本发明预期容器 510 可采用其它形状(例如,比如伸长的封闭的管状形状)。

[0044] 膜 517 和 519 限定通过其中的多孔通道 532 和 533,使得经过隔室 518 和 520 之间的任何流体必须经过膜 517 和 519。通过膜 517 和 519 的多孔通道允许合成子在第一隔室 18 和第二隔室 20 之间通过,但是不允许任一种固体 - 负载的试剂经过,从而将每一种固体 - 负载的试剂保持在其相应的隔室中。膜 517 和 519 可由任何适宜的多孔材料形成,其能够承受使用反应容器 510 实施的化学反应所需的热和化学应力。为了说明而非限制,膜 517 和 519 可由多孔聚丙烯膜形成。

[0045] 容器主体 512 还提供第一孔 534 和第二孔 536,其限定与室 514 流体连通的缝隙 535 和 537。

[0046] 图 6 描述在其中结合反应容器 110 的盒子 410。盒子 410 设计成通过自动化合装置(例如 FASTlab®)操作。盒子 410 包括歧管 412。

[0047] 现在参考图 6,本发明提供一种用于实施多步化学反应的盒子 410。盒子 410 特别适于实施放射化学合成方法。盒子 410 可作为用于合成化合物的单次使用或一次性装置形成。盒子 410 可移动地安装于合成装置,例如 FASTlab®,以便可在盒子 410 和其它部件(例如,放射性同位素来源、设置用于接受产物流体或废物的分配小瓶以及动力流体来源)之间进行所需的连接。

[0048] 盒子 410 期望包括聚合的外壳(未显示),其具有平面主要前表面并且限定其中负载歧管 412 的外壳腔体。盒子 410 包括反应器容器 110,并且容器孔 134、136 和 138 分别通过伸长的流体导管 360、366 和 362 与阀 10、9 和 25 单个流体连通连接。反应器容器 110 的尺寸定为使得容器主体 12 可放置在合成器的加热腔体内,使得可将热量施加于在室 114 中发生的反应。

[0049] QMA 或其它合适的筒 442 位于歧管位置 4 和 5 之间,而第二分离筒 444 位于歧管位

置 22 和 23 之间。QMA 筒 442 用于在开始合成时捕集和释放氟化物。虽然这些固相分离筒显示在这些位置,但本发明预期可根据标记的化合物的要求,在歧管上的位置 17-20 处排列固相提取筒,以允许纯化和处理。第二分离筒 444 用于溶剂交换或配制。在歧管阀 21 和在其中分配配制的药物物质的产品收集小瓶 448 之间连接一定长度的 Tygon™ 管 446。小瓶 448 期望负载排放针 449,以允许小瓶 448 内的气体从中逸出,同时小瓶填充从盒子 410 分配的产物流体。虽然盒子的一些管或导管被或将被标记为由特定的材料制成,本发明预期用于盒子 410 的管可由任何合适的聚合物形成,并且可为任何需要的长度。

[0050] 继续参考图 6,歧管 410 在阀 2、12、13、14 和 16 处分别包括直立的空心小瓶外壳 450、452、454、456 和 458。小瓶外壳 450、452、454、456 和 458 包括分别限定小瓶腔体 460、462、464、466 和 468 的圆柱体壁 450a、452a、454a、456a 和 458a,用于接受含有用于反应的试剂的小瓶。每一个试剂小瓶试剂容器包括容器主体,其限定敞开的容器嘴和与容器嘴流体连通的容器腔体和密封所述容器嘴的可刺穿的隔膜。每一个隔膜可通过从负载其相应的试剂外壳的歧管阀突出的钉或套管刺穿。本发明预期,在与相应的钉间隔的第一位置中和其中所述相应的钉通过隔膜延伸进入容器腔体的第二位置中,每一个容器主体适于保持与其相应的试剂外壳的圆柱体壁的可滑动接合。在第二位置中,容器腔体与其相应的阀的阀孔流体连通,以便可将试剂吸引进入歧管,并且按需引导用于放射合成方法。

[0051] 盒子 110 期望包括伸长的空心载体外壳 470,其具有负载在阀 15 处的第一末端和负载伸长的空心钉 472 的相对的第二末端,所述空心钉 472 从中延伸。钉 472 设计成刺穿水容器 474 的隔膜,这期望提供注射用水的供应,用于合成过程。盒子 410 还包括多个可通过合成装置接合的泵,以为通过歧管的流体提供原动力。阀 3、11 和 24 各自分别负载与向上开口的阀孔流体连通的注射器泵 476、478 和 480,并且各自包括可通过合成器装置往复移动的可滑动的活塞。注射器泵 476 期望为 1ml 注射器泵,其包括伸长的活塞棒 477,其可通过合成装置往复移动以抽取和泵送流体通过歧管 412 和附属的部件。

[0052] 阀 6 负载伸长的空心外壳 482,其具有限定敞开的伸长的腔体 484 的圆柱体壁 482a。放射性同位素,例如 [¹⁸F] 氟化物,提供在具有 H₂[¹⁸O] 目标水的溶液中并且在歧管阀 6 处引入。在引发合成之前,使放射性同位素来源与外壳 482 连接。阀 1 负载延伸至废物收集小瓶 487 的一定长度的管 486,所述小瓶 487 在氟化物已通过 QMA 筒 442 除去后收集富含废物的水。氟化物将从筒 442 洗脱,使用选自但不限于 Kryptofix2.2.2、碳酸钾或碳酸氢钾、四烷基铵盐、甲磺酸钾溶液、膦嗪碱溶液、叔丁醇钾的溶液,从小瓶外壳 450 洗脱,并且递送至反应容器 110。

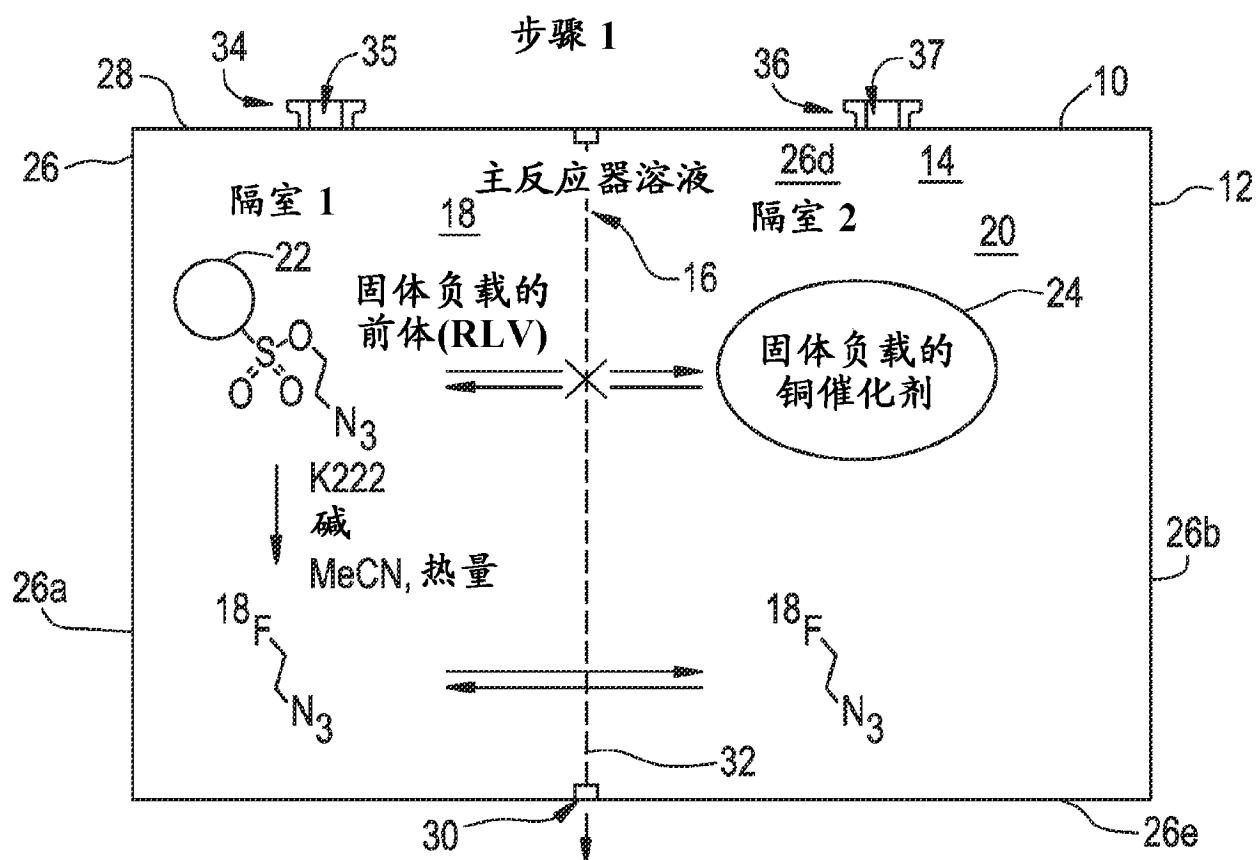
[0053] 阀 7、8 和 17-20 分别在其上负载 luer 帽 492、494 和 496、498、500 和 502,以密封其向上开口的阀孔。注射器泵 478 和 480 可为 5ml 注射器泵,其分别包括伸长的活塞棒 479 和 481,它们可通过合成装置往复移动,以抽取和泵送流体通过歧管 412 和附属的部件。流体通过歧管 412 的移动另外与以下协同:阀 1-25 的活塞的放置、在气体孔 421a 和 423a 处以及通过真空(例如施加于孔 420(可能通过与之连接的废物小瓶 435))提供动力气体。动力气体和注射用水可通过歧管 412 泵送,以辅助操作盒子 410。

[0054] 盒子 410 与自动化合成器(例如 FASTlab 合成器)配对,它具有接合阀 1-25 的每一个活塞的可旋转臂,并且可以期望的取向放置每一个活塞,以在整个盒子操作中引导流体流动。合成器还包括一对插头,其中的一个每一个以流体-密封连接方式插入连接器 421

和 423 的孔 421a 和 423a。两个插头分别为歧管 412 提供氮气和真空来源,以辅助流体转移通过并且根据本发明操作盒子 410。注射器柱塞 477、479 和 481 的自由端通过来自合成器的协作构件接合,其随后可分别在注射器 475、478 和 480 内对它施加往复运动。含有水的瓶 474 安装于合成器,随后压向钉 472,以提供流体接入,用于在各种包括的注射器的操作下驱动化合物。反应容器 110 将被放置在合成器的加热井内,并且将产物收集小瓶 448 和废物小瓶 487 连接。合成器包括放射性同位素递送导管,其从放射性同位素的来源(通常为小瓶或回旋加速器的输出管线)延伸至递送柱塞。在歧管阀 6 处,递送柱塞可通过合成器移动,从允许盒子与合成器连接的第一升高的位置移动至其中将柱塞插入外壳 482 的第二降低的位置。柱塞在歧管阀 6 处提供与外壳 482 的密封接合,使得通过合成器向歧管 412 施加的真空将通过放射性同位素递送导管抽取放射性同位素并且进入歧管 412 用于处理。此外,在开始合成过程前,来自合成器的臂在它们的歧管阀处将试剂小瓶压在它们的相应的套管上。最后,导管 433 与孔 420 连接,并且跨越至废物小瓶 435,使得小瓶 435 的腔体与孔 420 流体连通。废物小瓶 435 也通过排放口针 437 刺穿,该针 437 允许气体从中通过,但非液体。导管 439 从排放口 437 延伸至合成器上的真空孔(未显示)。随后可开始合成过程。

[0055] 本发明还预期提供盒子 110 作为试剂盒的一部分,试剂盒可经装配以实施放射合成方法。试剂盒期望为盒子 410 提供所需长度的管以及待放置在试剂外壳中的试剂。试剂盒还可提供在第一位置处位于试剂外壳内的试剂容器,使得它们的相应的隔膜与它们相应的阀下面的钉分隔。本发明预期盒子 110 的部件可提供有如期望一样多或少的预先连接的部件。所有试剂盒部件适于经装配以形成本发明的盒子。试剂盒期望在无菌容器(例如密封的塑料袋或盒)中运输和储存,其内部为试剂盒部件保持清洁和无菌环境。试剂盒袋或容器可包括具有模塑的凹陷处的盘,试剂盒部件容纳在凹陷处中。通过在清洁的条件下在房间中将试剂盒部件装载在无菌容器中,容器的密封将在容器中为试剂盒部件保持清洁的环境。试剂盒期望在清洁的环境中打开,例如在清洁和无菌设备中或在提供清洁条件的通风橱下。同样可随后在清洁条件下发生试剂盒部件的装配。

[0056] 虽然已显示和描述了本发明的具体实施方案,对于本领域技术人员来说明显的是,在不偏离本发明教导下可进行变化和修改。例如,虽然观点集中于“点击化学”,但是本发明可应用于其它基于合成子的放射化学(其它合成子和/或其它放射性同位素等)。在前述说明和附图中描述的主题仅为了说明而非限制而提供。当基于现有技术以它们适当的观点来看,本发明的实际范围旨在以下权利要求书中作出限定。



1) 任选除去 K222、碱 2) 加入炔的溶液 3) 纯化产物

1

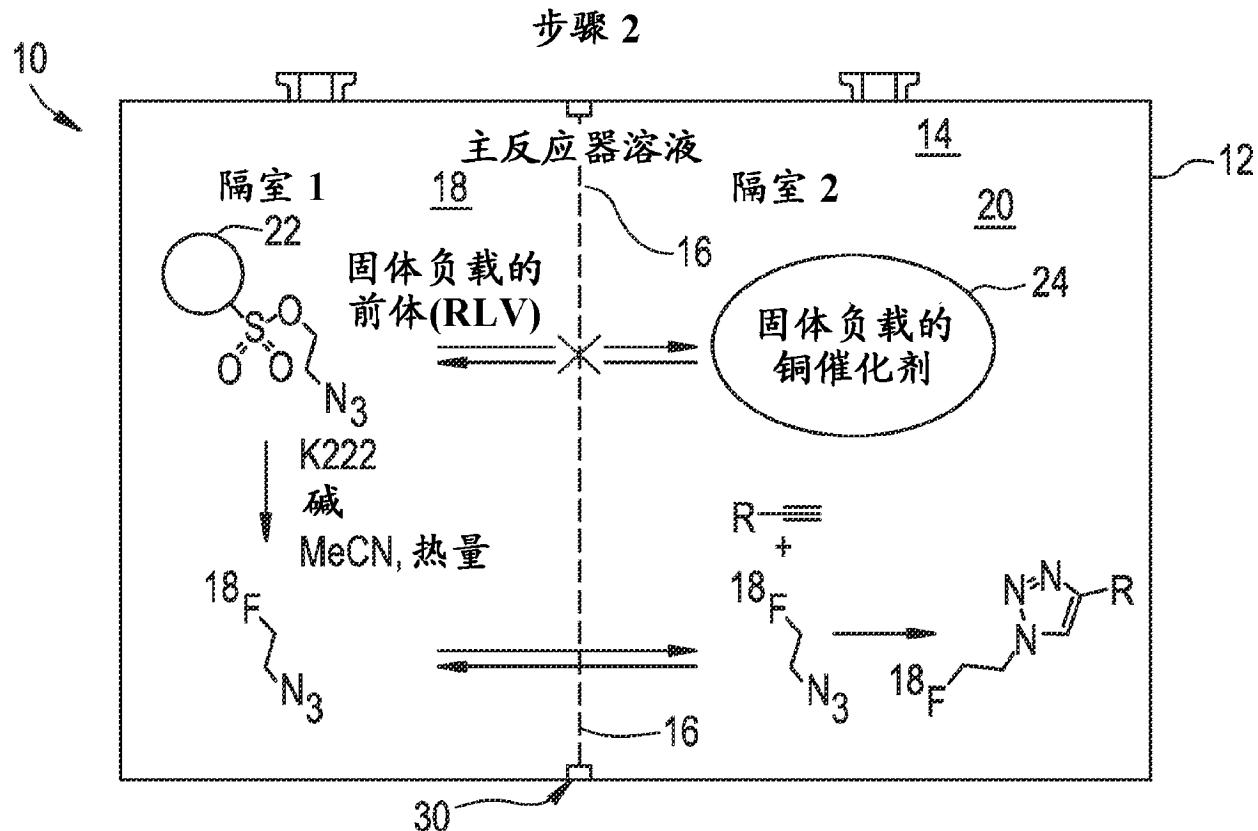


图 2

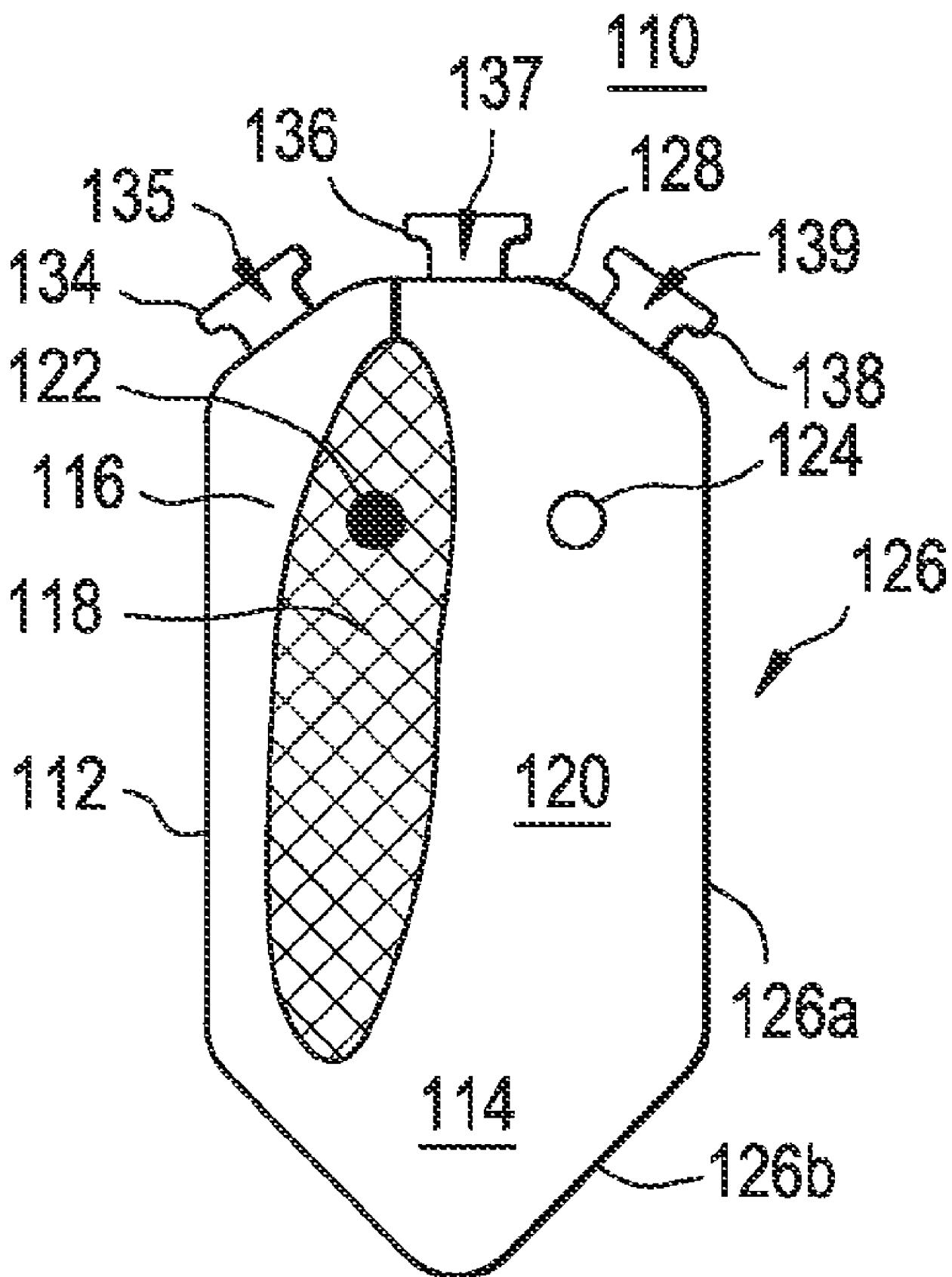


图 3

210

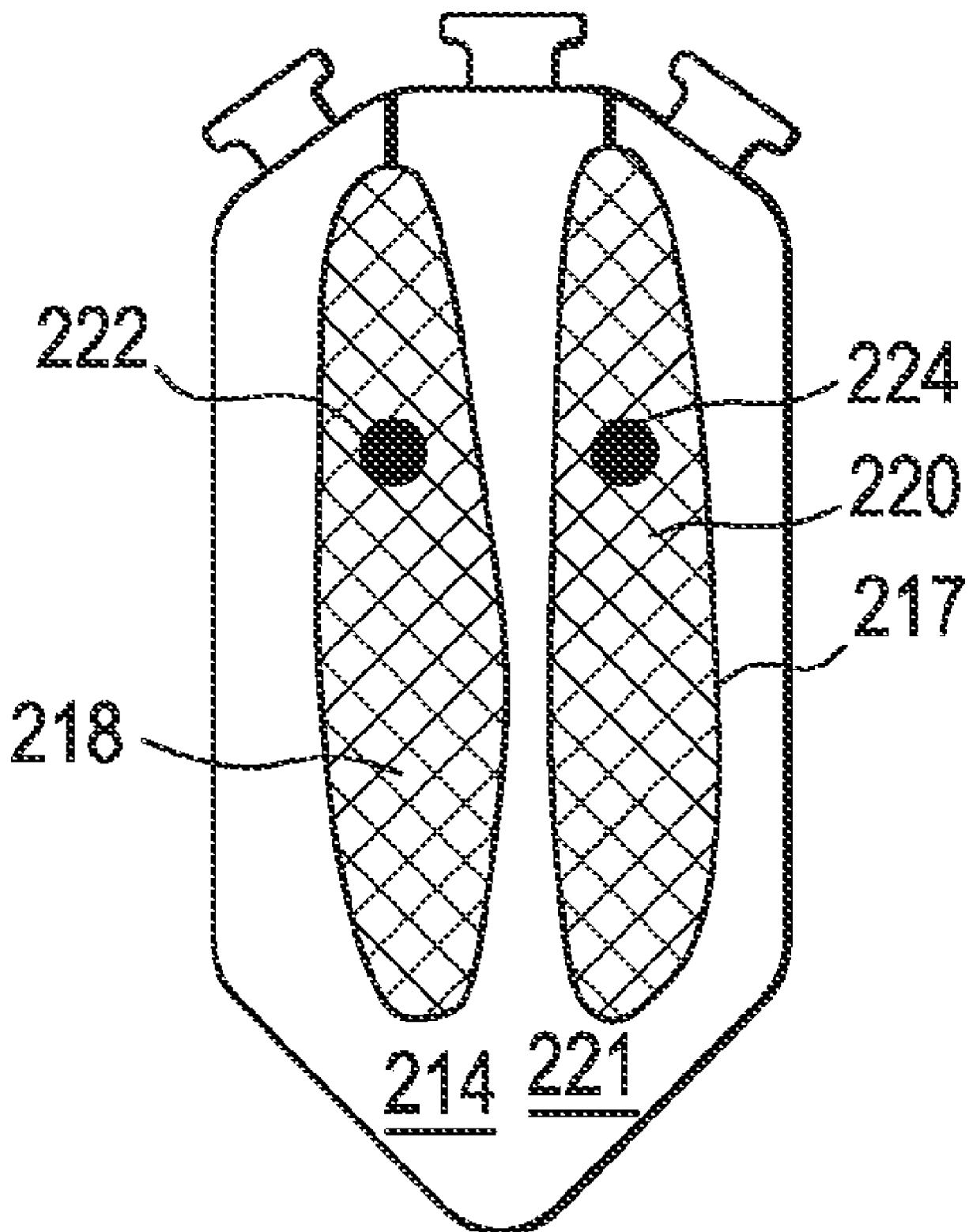


图 4

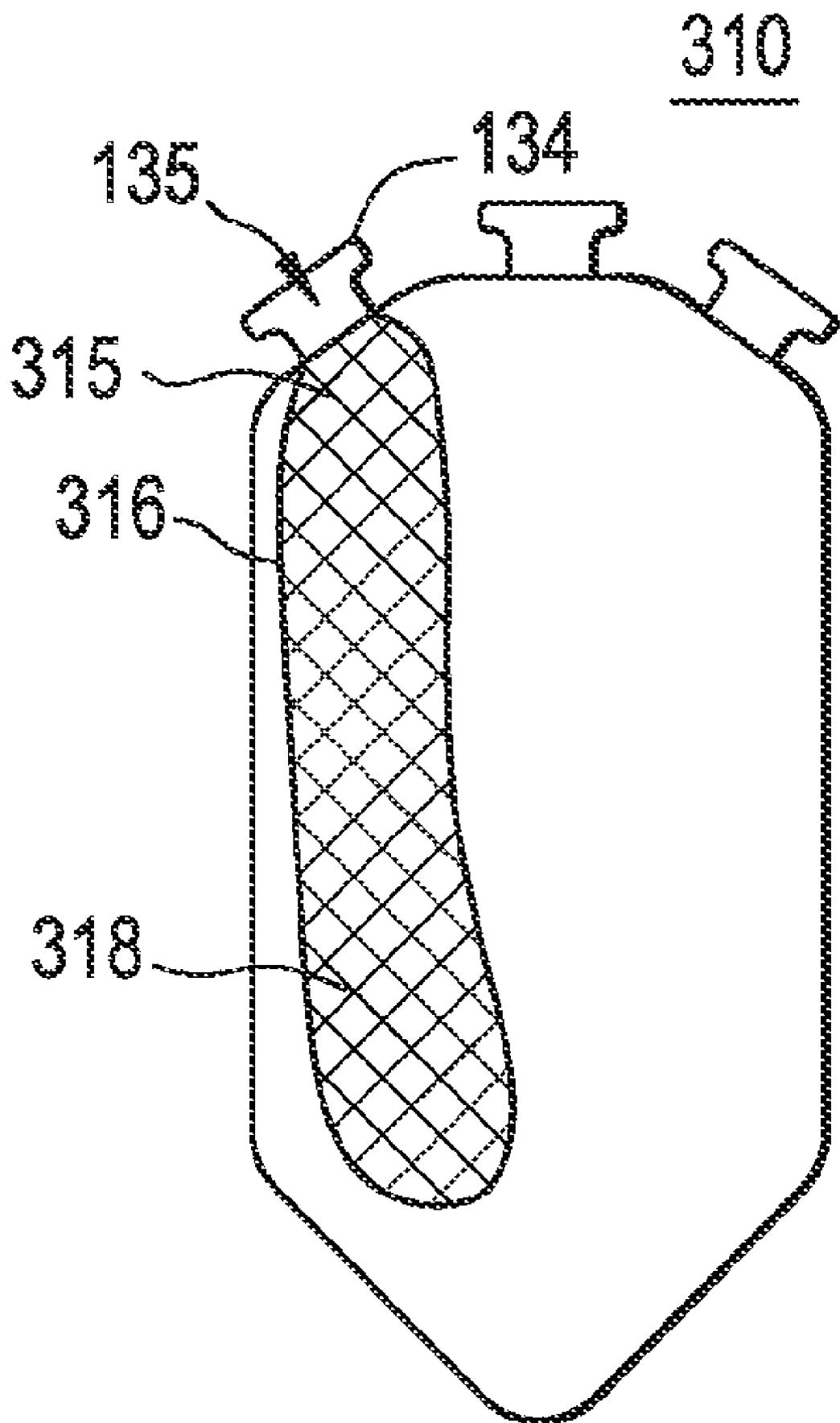


图 5

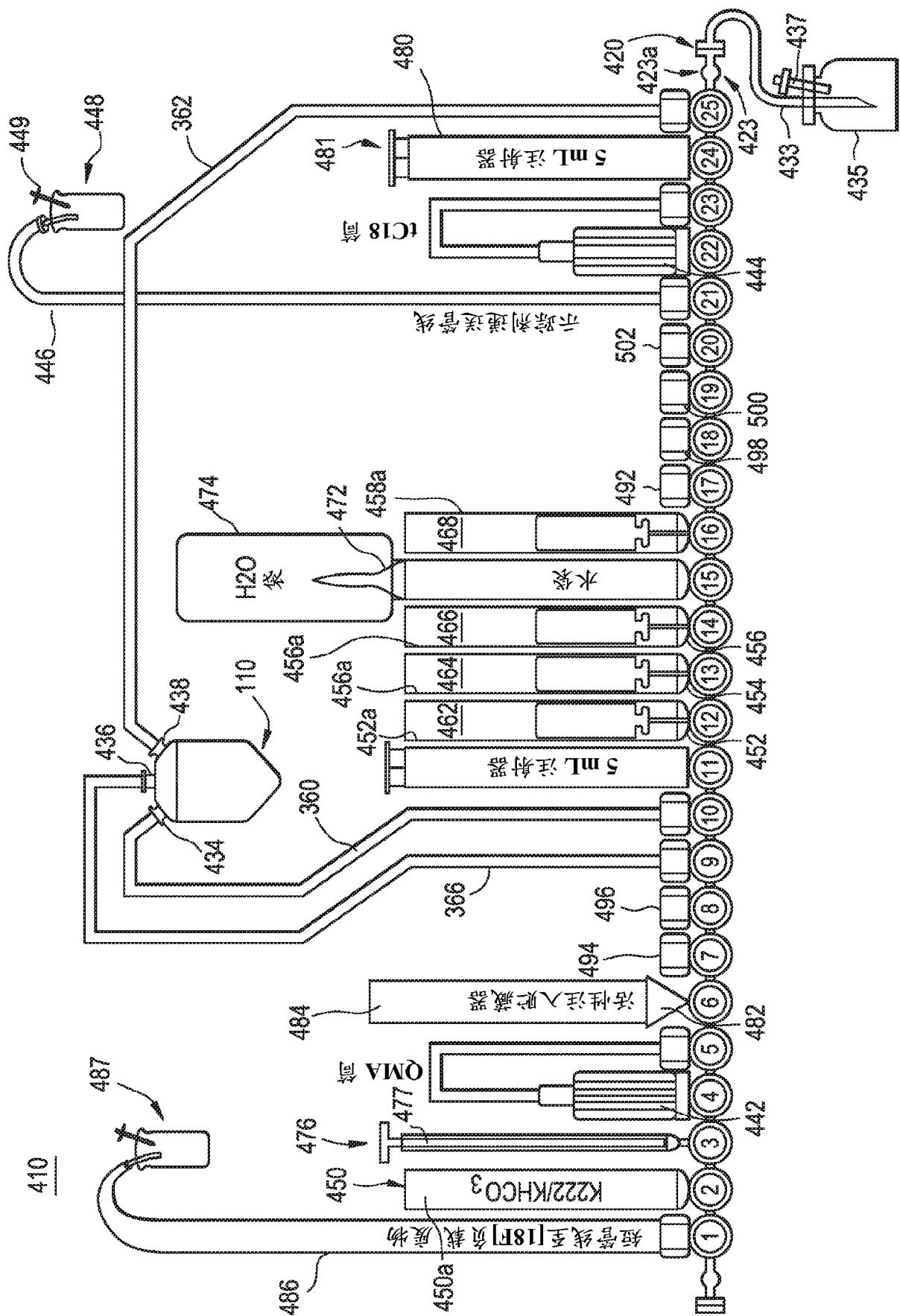


图 6

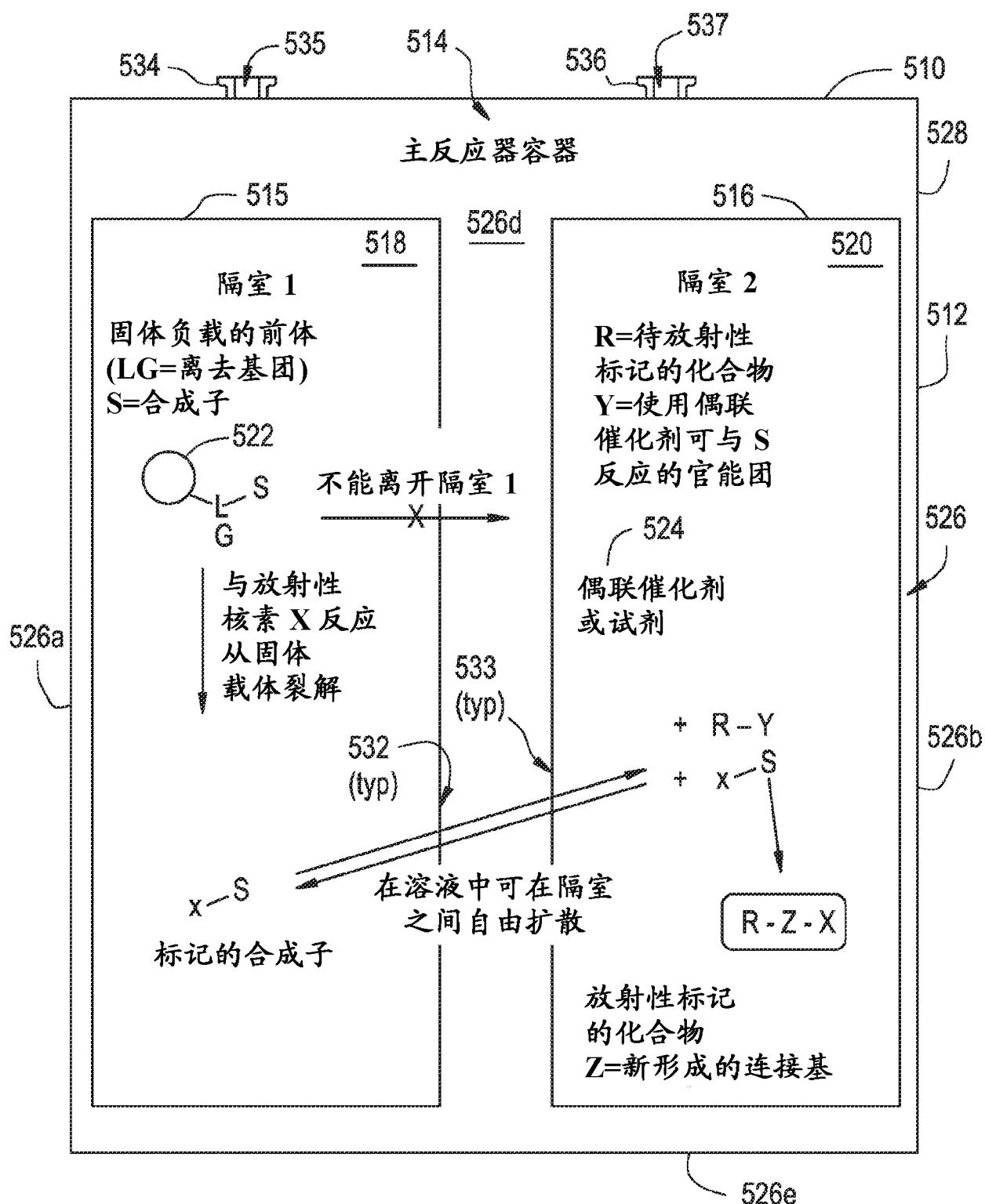
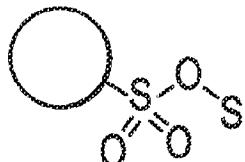
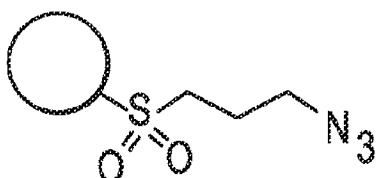


图 7

例如
LG=碘酸酯

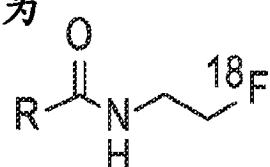


例如
S=乙基叠氮化物

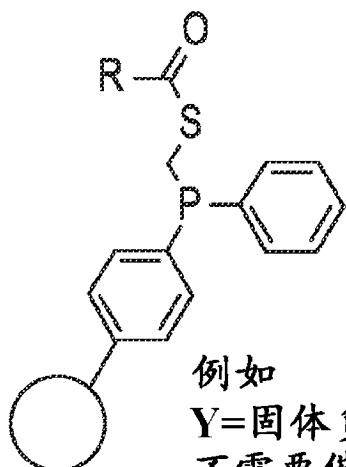


例如
X=¹⁸F
标记的合成子 = ¹⁸F-CH₂-CH₂-N₃

Staudinger R-Z-X 为
结合



标记的产物为
氟-18 标记的酰胺



例如
Y=固体负载的(二苯基膦基)甲基硫代酸酯
不需要催化剂

图 8

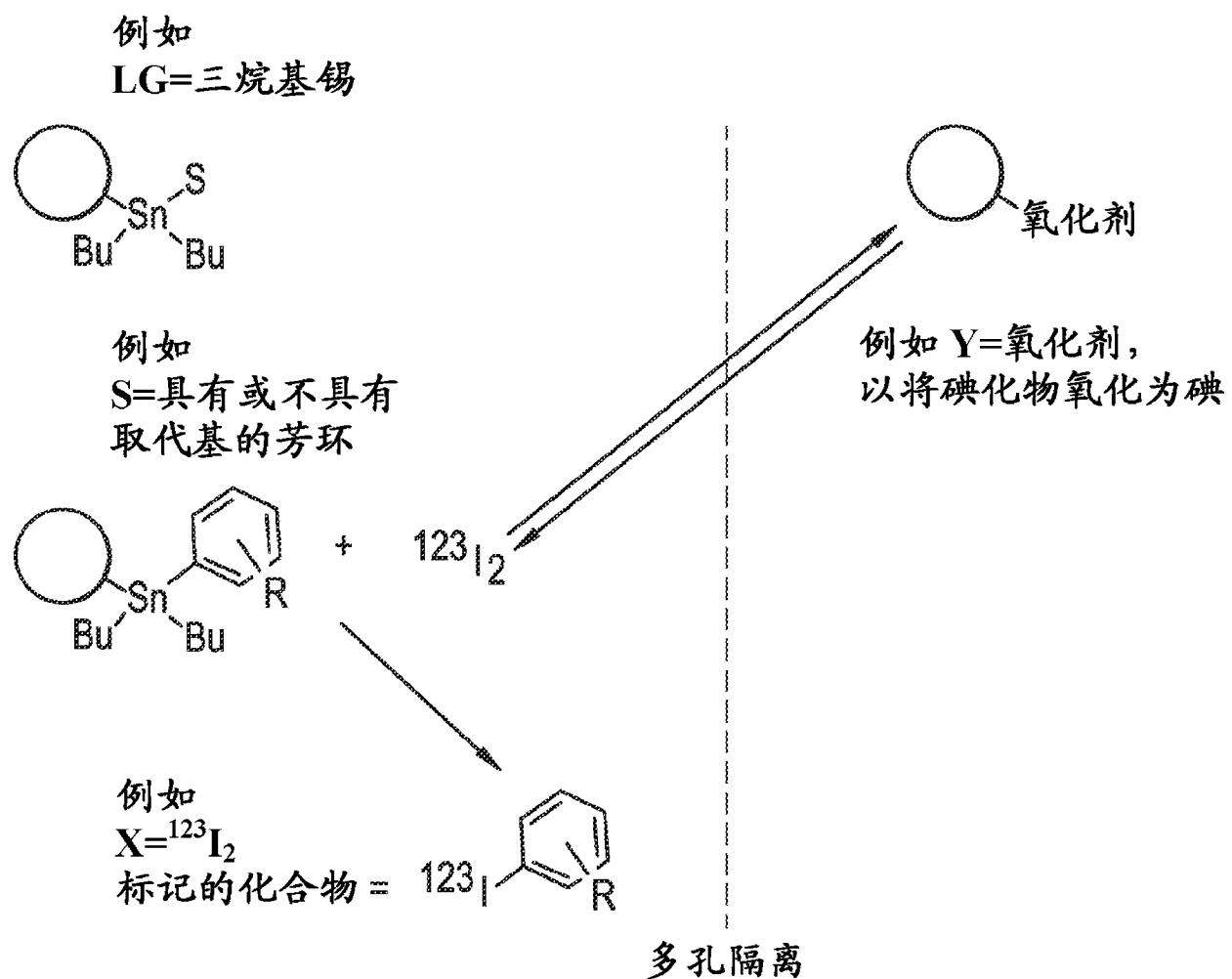


图 9