



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101687120 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 18

(21) 申请号 200880022633. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 07. 01

B01D 15/36(2006. 01)

(30) 优先权数据

(56) 对比文件

60/947, 621 2007. 07. 02 US

CN 1887829 A, 2007. 01. 03, 摘要.

07447064. 2 2007. 11. 20 EP

Douglas M. JEWETT 等. Extraction of

(85) PCT申请进入国家阶段日

[18F] fluoride from [18O] water by a fast fibrous anion exchange resin. 《International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A》. 1990, 第 41 卷 (第 6

2009. 12. 29

(86) PCT申请的申请数据

期), 第 583-586 页.

PCT/BE2008/000048 2008. 07. 01

(87) PCT申请的公布数据

审查员 李晓莉

W02009/003251 EN 2009. 01. 08

(73) 专利权人 特拉西斯股份有限公司

地址 比利时列日

专利权人 列日大学

(72) 发明人 C·勒迈尔 S·沃西亚 J·阿尔茨

A·鲁克森 J-L·莫雷里

G·菲利帕特

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 柳冀

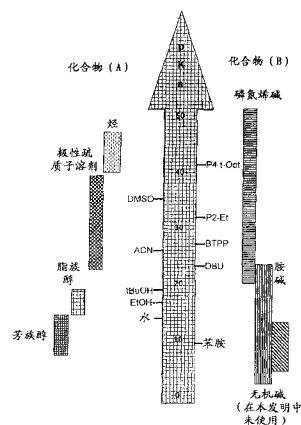
权利要求书3页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

通过使用强有机碱, 不需要任何蒸发步骤, 在适用于放射性标记的有机介质中从阴离子交换树脂直接洗脱反应性 <sup>18</sup>F 氟离子的方法

(57) 摘要

本发明涉及提取水溶液、浓缩和 / 或再形成 [18F] 氟离子的方法, 没有任何的蒸发步骤, 其特征在于所述洗脱溶液是水含量 < 3% 的有机溶液, 至少含有: 适用于随后放射性标记反应的有机溶剂; 第一种化合物 (A), 其是含有至少一个酸性氢的分子; 和第二种化合物 (B), 其是一种有机碱, 强度足以能够以酸碱反应的形式去掉第一种化合物 (A) 的酸性氢, 导致形成有机盐 (S)。



CN 101687120 B

1. 在适用于随后的放射性标记反应的有机溶液中,没有任何蒸发步骤,从水溶液、浓缩物和 / 或再形成物中提取出 [18F] 氟离子的方法,所述方法包括以下步骤:

- 使所述 [18F] 氟离子水溶液通过含有阴离子交换树脂的固相提取柱,以使所述 [18F] 氟离子被捕获在所述树脂上;

- 使用洗脱溶液洗脱所述 [18F] 氟离子,以使所述 [18F] 氟离子从所述阴离子交换树脂上释放,其形式是反应性的并能直接用于标记反应;

- 使用被洗脱的溶液用于放射性标记反应;

其特征在于所述洗脱溶液是含有至少以下组分的水含量 < 3wt% 的有机溶液:

- 极性疏质子有机溶剂;

- 第一种化合物 (A), 其是含有至少一个酸性氢的分子, 和

- 第二种化合物 (B), 其是有机碱, 其强度足以能够以酸碱反应的形式去掉第一种化合物 (A) 的所述酸性氢, 导致形成有机盐 (S)。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 在所述洗脱步骤前, 使用有机溶剂冲洗所述柱, 用以除去对于随后的化学处理来说不想要的残留水, 同时保持被提取的阴离子被捕捉在所述树脂上。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其特征在于用来冲洗所述柱的所述有机溶剂选自乙腈 (ACN)、二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF)、二乙基醚、二异丙基醚、二 - 叔 - 丁基醚、二氧六环、乙酸乙酯、丙酮、异丁腈、氰基环丙烷、苯甲腈、吡啶、碳酸二乙酯、环丁砜、六甲基磷酸三酰胺 (HMPA/HMPT)、1,3- 二甲基 -2- 咪唑啉酮 (DMI)、硝基甲烷、3- 甲氧基丙腈、正丁腈、丙腈、环丙基乙腈、三甲基乙腈、戊腈、甲氧基乙腈、戊二腈、1,4- 二氰基丁烷、二甲基乙腈、氰基乙酸甲酯、硝基甲烷、甲苯、乙基苯、二甲苯、氯苯、环己烷, 和这些溶剂的任何几种的混合物。

4. 根据权利要求 2 的方法, 其特征在于, 用来冲洗所述柱的所述有机溶剂选自戊烷、己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷和环己烷。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于, 在所述洗脱步骤前, 使用选自空气、氮气、氦气或氩气冲洗的气体冲洗的干燥步骤来清洗所述柱, 并除去大部分残留溶剂。

6. 根据权利要求 5 的方法, 其特征在于, 通过直接加热所述阴离子交换树脂或使用所述冲洗气体或所述有机洗脱溶剂来辅助所述干燥步骤。

7. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于用在阴离子交换树脂的洗脱中的有机溶剂选自乙腈 (ACN)、二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF)、二乙基醚、二异丙基醚、二 - 叔 - 丁基醚、二氧六环、乙酸乙酯、丙酮、异丁腈、氰基环丙烷、苯甲腈、吡啶、碳酸二乙酯、环丁砜、六甲基磷酸三酰胺 (HMPA/HMPT)、1,3- 二甲基 -2- 咪唑啉酮 (DMI)、硝基甲烷、3- 甲氧基丙腈、正丁腈、丙腈、环丙基乙腈、三甲基乙腈、戊腈、甲氧基乙腈、1,4- 二氰基丁烷、戊二腈、二甲基乙腈、氰基乙酸甲酯、硝基甲烷、甲苯、乙基苯、二甲苯、氯苯、环己烷, 和这些溶剂的任何几种的混合物。

8. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于含有至少一个酸性氢的所述极性疏质子有机溶剂能被第二种化合物 (B) 脱质子, 和因此除了其溶剂的作用外, 也具有所述第一种化合物 (A) 的功能。

9. 根据权利要求 1 的方法, 其特征在于加热所述洗脱介质或固相提取柱以提高洗脱效

率。

10. 根据权利要求 1 的方法,其特征 在于将所述被洗脱的溶液稀释在选自以下的极性疏质子有机溶剂中:乙腈 (ACN)、二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF)、二乙基醚、二异丙基醚、二-叔-丁基醚、二氧六环、乙酸乙酯、丙酮、异丁腈、氰基环丙烷、苯甲腈、吡啶、碳酸二乙酯、环丁砜、六甲基磷酸三酰胺 (HMPA/HMPT)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (DMI)、硝基甲烷、3-甲氧基丙腈、正丁腈、丙腈、环丙基乙腈、三甲基乙腈、戊腈、甲氧基乙腈、戊二腈、1,4-二氰基丁烷、二甲基乙腈、氰基乙酸甲酯、硝基甲烷、甲苯、乙基苯、二甲苯、氯苯、环己烷,和这些溶剂的任何几种的混合物。

11. 根据权利要求 1 的方法,其特征 在于所述第一种化合物 (A) 是水。

12. 根据权利要求 1 的方法,其特征 在于用在所述洗脱步骤中的第一种化合物 (A) 选自:选自甲醇、乙醇、正丙醇、正丁醇、正戊醇、正己醇、正庚醇、苯甲醇或正辛醇的伯醇;和选自异丙醇、异丁醇、异戊醇或 3-戊醇的仲醇。

13. 根据权利要求 1 的方法,其特征 在于用在所述洗脱步骤中的第一种化合物 (A) 选自叔醇、二醇和具有 1-20 个叔醇官能团的多元醇,其中所述叔醇、二醇和具有 1-20 个叔醇官能团的多元醇选自叔丁醇、叔戊醇、2,3-二甲基-2-丁醇、2-(三氟甲基)-2-丙醇、2,8-二甲基-2,8-癸二醇或 2,5-二甲基-3-辛炔-2,5-二醇。

14. 根据权利要求 1 的方法,其特征 在于用在所述洗脱步骤中的第一种化合物 (A) 选自芳族醇。

15. 根据权利要求 14 的方法,其特征 在于所述芳族醇选自具有 1-20 酚官能团的酚类。

16. 根据权利要求 1 的方法,其特征 在于用在所述洗脱步骤中的第一种化合物 (A) 选自羧酸,所述羧酸选自乙酸、草酸或柠檬酸。

17. 根据权利要求 1 的方法,其特征 在于所述第二种化合物 (B) 是有机碱,其相应共轭酸的 pKa 在 15 和 50 之间。

18. 根据权利要求 1 的方法,其特征 在于所述第二种化合物 (B) 是选自以下的有机碱:2,4,6-三甲基吡啶、2-叔-丁基-1,1,3,3-四甲基-胍 (tBuMG)、2-苯基-1,1,3,3-四甲基胍 (PhTMG)、2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并 [1,2-a] 吡啶、1,4-二氮杂二环 (2.2.2) 辛烷、三亚乙基二胺、N,N'-双环己基甲基胺、N,N'-二乙基苯胺、N,N'-二异丙基-2-乙基丁基胺、2,6-二-叔-丁基-4-甲基吡啶、N-乙基二异丙基胺、2,6-二甲基吡啶、7-甲基-1,5,7-三氮杂二环 (4.4.0) 癸-5-烯、1,3,4,6,7,8-六氢-1-甲基-2H-嘧啶并 [1,2-a] 嘧啶、3,3,6,9,9-五甲基-2,10-二氮杂二环-(4.4.0) 癸-1-烯、1,2,3,4,4a,5,6,7-八氢-2,2,4a,7,7-五甲基萘啶、五甲哌啶、1,1,3,3-四甲基胍 (TMG)、N,N,N',N'-四甲基-1,8-萘二胺、2,2,6,6-四甲基哌啶 (TMP)、1,5,7-三氮杂二环 (4.4.0) 癸-5-烯、1,3,4,6,7,8-六氢-2H-嘧啶并 [1,2-a] 嘧啶、2,4,6-三-叔-丁基吡啶、三(三甲基甲硅烷基)胺、奎宁环、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)、4-二甲基氨基吡啶 (DMAP)、1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、吡啶 (Py)、烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、鹰爪豆碱、二异丙基乙基胺 (Hünig 碱)、1,8-双(二甲氨基)萘、3,7-二氮杂双环 [3,3,1] 壬烷、N,N'-二苄基-3,7-二氮杂双环 [3,3,1] 壬烷、3,7-二甲基-3,7-二氮杂双环 [3,3,1] 壬烷、N,N'-(CHMePh)<sub>2</sub>-3,7-二氮杂双环 [3,3,1] 壬烷、N,N'-二甲基-1,3-二氨基丙烷和 N,N,N',N'-四甲基-1,3-二氨基丙烷。

19. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于所述第二种化合物 (B) 是选自以下的磷氮烯碱:2-叔-丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基-全氢-1,3,2-二氮杂磷(磷氮烯碱 BEMP)、叔-丁基-亚氨基-三(二甲基氨基)正膦(磷氮烯碱 P1tBu)、叔-丁基亚氨基-三(吡咯烷基)正膦(磷氮烯碱 BTPP)、P1-t-Bu-三(四亚甲基)、1,1,1,3,3,3-六(二甲基氨基)二磷氮烯鎓氟化物、N'-叔-丁基-N,N,N',N',N'',N''-六甲基亚胺代磷酸三酰胺(磷氮烯碱 P1-t-Bu)、叔-辛基亚氨基-三(二甲基氨基)正膦(磷氮烯碱 P1-t-Oct)、1-乙基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2 $\Lambda^5$ ,4 $\Lambda^5$ -开特纳迪(磷氮烯)(磷氮烯碱 P2-Et)、1-叔-丁基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2 $\Lambda^5$ ,4 $\Lambda^5$ -开特纳迪(磷氮烯)(磷氮烯碱 P2-t-Bu)、1-叔-丁基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-二[三(二甲基氨基)-正亚膦基氨基]-2 $\Lambda^5$ ,4 $\Lambda^5$ -开特纳迪(磷氮烯)(磷氮烯碱 P4-t-Bu)、1-叔-辛基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-二[三(二甲基氨基)正亚膦基氨基]-2 $\Lambda^5$ ,4 $\Lambda^5$ -开特纳迪(磷氮烯)(磷氮烯碱 P4-t-Oct)、四[三(二甲基氨基)正亚膦基氨基]磷鎓氟化物(磷氮烯碱 P5-F)和 1,1,3,3,3-五(二甲基氨基)-1 $\Lambda^5$ ,3 $\Lambda^5$ -二磷氮烯 1-氧化物(磷氮烯碱 PDPO)。

20. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于所述第二种化合物 (B) 是维科达碱,其选自 2,8,9-三甲基-2,5,8,9-四氮杂-1-膦杂二环[3.3.3]十一烷、2,8,9-三异丙基-2,5,8,9-四氮杂-1-膦杂二环[3.3.3]十一烷和 2,8,9-三异丁基-2,5,8,9-四氮杂-1-膦杂二环[3.3.3]十一烷。

21. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于由所述第一种化合物 (A) 和所述第二种化合物 (B) 带来的功能位于相同的分子上,该分子被用在所述洗脱溶液中。

22. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于所述洗脱溶液中含有用于随后的标记反应的前体。

23. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于将含有 [18F] 氟离子的被洗脱的有机溶液用于 PET 放射性示踪剂的合成,没有任何随后的蒸发步骤,则所述 [18F] 氟离子对于在脂族和芳族前体上的取代反应是反应性的。

24. 根据权利要求 23 的方法,其特征在于,在一些具体的标记反应中,在标记前,将等同于或不同于用于所述洗脱步骤的第二种化合物 (B) 的有机碱加入到被洗脱的 [18F] 氟离子溶液中,以改进放射性标记率。

25. 根据权利要求 24 的方法,其特征在于,在一些具体的标记反应中,在标记前,将等同于或不同于用于所述洗脱步骤的第一种化合物 (A) 的含有酸性氢的有机分子加入到被洗脱的 [18F] 氟离子溶液中,以改进所述标记率。

26. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于所述第二种化合物 (B) 是选自以下的有机碱:1,2,2,6,6-五甲基哌啶 (PMP)、1,1,3,3-奎宁环、三丁基胺或三乙基胺。

## 通过使用强有机碱,不需要任何蒸发步骤,在适用于放射性标记的有机介质中从阴离子交换树脂直接洗脱反应性 $^{18}\text{F}$ 氟离子的方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及通过使用阴离子交换树脂和强有机碱,不需要蒸发步骤,用于制备适用于有效的放射性标记的形式的反应性  $^{18}\text{F}$  氟离子的方法。

### 技术背景

[0002]  $^{18}\text{F}$  氟离子通过用在  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$  反应中产生的质子辐照含有  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  的水而产生。仅小部分  $^{18}\text{O}$  被转化。然后从水中分离  $^{18}\text{F}$  同位素并进行放射性药剂的生产。

[0003] 当前实践中,氟离子的回收基于阴离子交换树脂的使用。回收分两步进行,提取和洗脱:首先从富含  $^{18}\text{O}$  的水中分离阴离子(不仅仅是氟离子),并被捕捉在所述树脂上(Coenen 等人, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1986, 卷 23, 页 455-467)。然后,所述阴离子,包括  $^{18}\text{F}$  氟离子,被洗脱到含有水、有机溶剂、活化剂或相转移剂或相转移催化剂(例如碳酸钾-六氧二氮双环二十六烷 222( $\text{K}_2\text{CO}_3\text{-K222}$ ) 复合物或四丁铵盐)的混合物中。所述  $^{18}\text{F}$  氟离子的放射性化学回收率是很有效的,通常超过 99%。

[0004] 最常用的标记法,称作亲核取代,要求无水或很低水含量的溶液。这样,回收  $^{18}\text{F}$  氟离子后,仍必须进行蒸发步骤(或干燥步骤),以除去过量的水分。其通常包括使用乙腈或低沸点温度的有机溶剂的多共沸蒸发。这样的蒸发需要几分钟(Schlyer 等人, *Appl. Radiat. Isot.*, 1990, 卷 40, 页 1-6)。

[0005] 当前用于医学成像的放射性药剂的自动制备技术的趋势是开发“微流体芯片(Lab-on-chip)”装置。上述蒸发步骤在这样的“微流体芯片”装置内很难实现。

[0006] 在文献 D. M. Jewett 等人, *Extraction of  $^{18}\text{F}$  from  $^{18}\text{O}$  water by a fast fibrous anion exchange resin*, *Radiat. Isot.* 第 41 卷,第 6 期,第 583-566 页,1990 中,通过捕集在纤维性的氢氧根形式的阴离子交换树脂上而从靶标水中回收用于亲核性放射性氟化的  $^{18}\text{F}$  氟离子,并随后转移到湿的甲醇络合的(methanolic)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  中。提取到甲醇中有利于快速蒸发和  $^{18}\text{F}$  氟离子作为离子对再次溶解。

[0007] 文献 CN1887829A1 在化学合成领域中公开了用离子液体作为相转移催化剂来合成  $^{18}\text{F}$  标记的正电放射活性的示踪剂的方法。该方法包括以下步骤:1. 将  $^{18}\text{F}$  离子从回旋加速器中转移到接收瓶中并引至阴离子交换柱;2. 用碱性的弱酸盐、乙腈和离子液体洗脱该柱中的  $^{18}\text{F}$  离子,并送至反应器瓶;3. 将该前体溶解在乙腈中,加入到反应器瓶中并加热;4. 冷却并调节 pH 值;和 5. 从所述溶液中分离并收集目标产物。

[0008] 发明目的

[0009] 本发明目的在于避免对于所述阴离子交换树脂洗脱后的任何蒸发的需要。

[0010] 进一步,本发明的目的在于降低制备时间,这导致所述总放射化学产率的增加。

[0011] 更进一步,本发明的目的在于简化所述用于放射性示踪剂合成的自动放射合成装置。

[0012] 进一步,本发明的目的在于形成适合执行自动的“微流体芯片”系统的方法。

[0013] 本发明的目的也在于,在比现有技术方法使用的温度更低的温度下,尤其在室温下,允许放射性标记很敏感的化合物。

[0014] 附图简述

[0015] 图 1 显示了第一种化合物 (A) 的氢酸度等级和第二种化合物 (B) 的碱度等级。

## 发明内容

[0016] 本发明的方法允许制备用于对脂族和芳族前体的亲核取代反应的反应性 [18F] 氟离子溶液,而没有任何共沸蒸发步骤。而且,本发明使所得到的 [18F] 氟离子甚至在低至室温的温度下具有高度反应性。这带来两个优点:制备时间的降低,这引起总产率的提高,和合成放射性示踪剂所需的自动设备的简化。尤其是,任何共沸蒸发步骤的取消都有利于在难以进行这些蒸发的微流体装置例如“微流体芯片”上进行合成。而且,所得氟离子甚至在低温下的高反应性和所述蒸发步骤的取消,都允许标记热敏性前体,这在当前实践条件下是不可能的。

[0017] 而且,必须注意,根据本发明,所述洗脱和所述放射性标记都使用“全有机的”溶液进行,这样,完全不存在任何的无机碱或盐,例如现有技术方法中使用的无机碱或盐。

[0018] 根据本发明,所述洗脱介质或溶液是含有至少以下的物质的有机溶液:适用于随后放射性标记反应的有机溶剂,即极性疏质子溶剂,第一种化合物 (A),其是含有至少一个酸性氢的分子;和第二种化合物 (B),其是一种有机碱,其强度足以能够以酸碱反应的形式去掉所述第一种化合物 (A) 的酸性氢,这导致有机盐 (S) 的形成。

[0019] 该酸碱反应的发生与所述第一种化合物 (A) 的酸性氢的 pKa 和所述碱性的第二种化合物 (B) 的共轭酸的 pKa 有关,所述第一种化合物 (A) 的 pKa 必须低于所述第二种化合物 (B) 的共轭酸的 pKa。通过该有机盐 (S) (其带来能够与所述被捕捉在树脂上的氟离子交换的阴离子和使所述氟离子被溶解在所述洗脱介质中的阳离子) 的共同作用并通过过量的第一种化合物 (A) 或第二种化合物 (B),其可以提高有机介质中离子的溶解度,使得所述洗脱过程有可能实现。所述有机盐 (S) 的阴离子越小,并且该阴离子上的负电荷越多,允许从阴离子交换树脂上释放 [18F] 的活性的该阴离子交换过程就越有效。因此所得到的有机盐 (S) 起到活化剂或相转移剂或相转移催化剂的作用。

[0020] 适用于放射性标记的有机溶剂(即极性疏质子溶剂,是由于极性键而具有偶极的有机溶剂),不具有能提供给 H- 键的 H 原子,且其中阴离子是不溶剂化的,且是“裸露的”,这允许它们作为取代反应的亲核试剂是具有反应性的。这些溶剂被 IUPAC(IUPAC, 1994, 66, 1077(物理有机化学中使用的术语表(IUPAC 建议 1994)) 在 1106 页) 定义为:“具有大于约 15 的相对高的相对介电常数(或绝缘常数)和相当大的永久偶极矩的溶剂,其不能提供适当地不稳定的氢原子以形成强的氢键,例如二甲基亚砜,... 这样的溶剂通常不是疏质子的,而是亲质子的(和至多弱给质子的)...”。

[0021] 适合作为第二种化合物 (B) 的化学试剂是有机碱,其相应的共轭酸的 pKa 为 15-50。必须指出,虽然极性疏质子溶剂具有弱给质子性,但是其中一些能被图 1 显示的强碱去质子化,并因此既起到溶剂的作用又起到酸性化合物 (A) 的作用。

[0022] 根据本发明,将所述被洗脱的溶液直接用于放射性标记反应,不需要蒸发来除水。

因此,溶液中 [18F] 的活性一直保持,不同于现有技术的方法,现有技术中由于蒸发步骤,其以“干燥的形式”在反应器的表面上回收。

[0023] 根据本发明,通过使所述洗脱溶液通过含有阴离子交换树脂的固相提取柱进行所述洗脱步骤。甚至在室温下,所述 [18F] 氟离子被从所述树脂中释放到如上述规定的洗脱介质中并立即用于有效的放射性标记。

[0024] 在本发明的一些实施方案中,在所述洗脱步骤之前,使用有机溶剂冲洗所述柱,以允许除去大部分的残留水,该残留水对于随后的化学处理例如亲核取代是不想要的,同时保持所述被提取的阴离子被捕捉到树脂上。

[0025] 在本发明的一些实施方案中,加热所述溶剂以强化水的去除。

[0026] 在本发明的一些实施方案中,该溶剂能选自乙腈 (ACN)、二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF)、二乙基醚、二异丙基醚、二-叔-丁基醚、二氧六环、乙酸乙酯、丙酮、异丁腈、氰基环丙烷、苯甲腈、吡啶、碳酸二乙酯、环丁砜、六甲基磷酸三酰胺 (HMPA/HMPT)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (DMI)、硝基甲烷、3-甲氧基丙腈、正丁腈、丙腈、环丙基乙腈、三甲基乙腈、戊腈、甲氧基乙腈、1,4-二氰基丁烷、戊二腈、1,4-二氰基丁烷、二甲基乙腈、氰基乙酸甲酯、硝基甲烷、甲苯、乙基苯、二甲苯、氯苯、环己烷等,或这些溶剂的任何几种的混合物。

[0027] 在本发明的一些实施方案中,该溶剂是选自戊烷、己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷和环己烷的非极性有机溶剂。

[0028] 在本发明的一些实施方案中,在所述洗脱步骤前,可使用干燥步骤(包括气体例如空气、氮气或氩气的冲洗)来清洗所述柱,并除去大部分的残余溶剂。

[0029] 在本发明的一些实施方案中,通过直接加热所述阴离子交换树脂或使用所述冲洗气体或适用于随后放射性标记反应的所述有机洗脱溶剂来辅助所述干燥步骤。

[0030] 更具体地,根据本发明,所述洗脱介质是低水含量的极性疏质子溶剂,该溶剂含有:第一种化合物(A),其是含有至少一个酸性氢的分子;和第二种化合物(B),其是一种有机碱,其强度足以能够以酸碱反应的形式去掉第一种化合物(A)的酸性氢以形成有机盐(S),该有机盐(S)将在随后的放射性标记反应中起到活化剂或相转移剂或相转移催化剂的作用。所有这些化合物以这样的方式被选择以使得其不能对随后的标记反应的产率起到不利的影响。在本文中,合适的化合物(B)是其相应的共轭酸的 pKa 为 15-50 的有机碱。

[0031] 在本发明的一些实施方案中,用于洗脱阴离子交换树脂的所述有机溶剂优选选自乙腈 (ACN)、二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF)、二乙基醚、二异丙基醚、二-叔-丁基醚、二氧六环、乙酸乙酯、丙酮、异丁腈、氰基环丙烷、苯甲腈、吡啶、碳酸二乙酯、环丁砜、六甲基磷酸三酰胺 (HMPA/HMPT)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (DMI)、硝基甲烷、3-甲氧基丙腈、正丁腈、丙腈、环丙基乙腈、三甲基乙腈、戊腈、甲氧基乙腈、1,4-二氰基丁烷、戊二腈、1,4-二氰基丁烷、二甲基乙腈、氰基乙酸甲酯、硝基甲烷、甲苯、乙基苯、二甲苯、氯苯、环己烷等,和这些溶剂的任何几种的混合物。

[0032] 在本发明的一些实施方案中,适用于放射性标记步骤的该有机溶剂含有至少一个酸性氢,因此,除了其有机溶剂的作用外,也具有本发明的第一种化合物(A)的功能。

[0033] 在本发明的一些实施方案中,用于洗脱阴离子交换树脂的所述有机溶剂是有机碱,其强度足以能够去掉化合物(A)的酸性氢,因此,除了其有机溶剂的作用外,也具有本

发明的第二种化合物 (B) 的功能。

[0034] 在本发明的一些实施方案中,加热所述洗脱介质或所述固相提取柱以提高洗脱效率。

[0035] 在本发明的一些实施方案中,将洗脱的介质稀释在适用于标记步骤的溶剂中,所述溶剂例如乙腈 (ACN)、二甲基亚砜 (DMSO)、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF)、二乙基醚、二异丙基醚、二-叔-丁基醚、二氧六环、乙酸乙酯、丙酮、异丁腈、氰基环丙烷、苯甲腈、吡啶、碳酸二乙酯、环丁砜、六甲基磷酸三酰胺 (HMPA/HMPT)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (DMI)、硝基甲烷、3-甲氧基丙腈、正丁腈、丙腈、环丙基乙腈、三甲基乙腈、戊腈、甲氧基乙腈、1,4-二氰基丁烷、戊二腈、1,4-二氰基丁烷、二甲基乙腈、氰基乙酸甲酯、硝基甲烷、甲苯、乙基苯、二甲苯、氯苯、环己烷等,和这些溶剂的任何几种的混合物。

[0036] 在本发明的一些优选的实施方案中,所述第一种化合物 (A) 等同于水。然而所述洗脱溶液中总水含量必须低于 3% 或 30000ppm, 优选低于 1.2% 或 12000ppm, 更优选 1000-9000ppm。

[0037] 在本发明的一些实施方案中,所述用于洗脱步骤的第一种化合物 (A) 优选选自:伯醇,例如甲醇、乙醇、正丙醇、正丁醇、正戊醇、正己醇、正庚醇、苯甲醇或正辛醇;和仲醇,例如异丙醇、异丁醇、异戊醇或 3-戊醇。

[0038] 在本发明的一些实施方案中,所述于洗脱过程的第一种化合物 (A) 优选选自叔醇、二醇和具有 1-20 个叔醇官能团的多元醇,例如叔丁醇、叔戊醇、2,3-二甲基-2-丁醇、2-(三氟甲基)-2-丙醇、2,8-二甲基-2,8-癸二醇或 2,5-二甲基-3-辛炔-2,5-二醇。

[0039] 在本文中,CHI, D. Y. 等人 [A New Class of SN2 Reactions Catalyzed by Protic Solvents; Facile Fluorination for isotopic Labeling of Diagnostic Molecules, J. Am. Chem. Soc., 卷 128, 50 (2006) 页 16394-16397; WO-A-2006/065038] 已经显示,在洗脱后向反应混合物 (通常由乙腈与相关前体组成) 中添加一些叔醇,对随后的亲核取代反应 ("SN2" 反应) 没有不利影响。

[0040] 在本发明的一些实施方案中,所述用于洗脱过程的第一种化合物 (A) 优选选自芳族醇,例如具有 1-20 个酚官能团的酚类。

[0041] 在本发明的一些实施方案中,所述用于洗脱过程的第一种化合物 (A) 优选选自羧酸,例如乙酸、草酸、柠檬酸等。

[0042] 在本发明的一些实施方案中,所述第二种化合物 (B) 是有机碱,例如 2,4,6-三甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、2-叔-丁基-1,1,3,3-四甲基-胍 (TBTMG 或巴顿碱)、2-苯基-1,1,3,3-四甲基胍 (PhTMG)、2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并 [1,2-a] 吡啶、1,4-二氮杂二环 (2.2.2) 辛烷 (TED)、三亚乙基二胺、N,N-双环己基甲基胺、N,N-二乙基苯胺、N,N-二异丙基-2-乙基丁基胺、2,6-二-叔-丁基-4-甲基吡啶、N-乙基二异丙基胺、2,6-二甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、7-甲基-1,5,7-三氮杂二环 (4.4.0) 癸-5-烯 (MTBD)、1,3,4,6,7,8-六氢-1-甲基-2H-嘧啶并 [1,2-a] 嘧啶、3,3,6,9,9-五甲基-2,10-二氮杂二环 (4.4.0) 癸-1-烯 (PMDBD)、1,2,3,4,4a,5,6,7-八氢-2,2,4a,7,7-五甲基萘啶、1,2,2,6,6-五甲基哌啶 (PMP)、五甲哌啶、1,1,3,3-四甲基胍 (TMG)、N,N,N',N'-四甲基-1,8-萘二胺、2,2,6,6-四甲基哌啶 (TMP)、1,5,7-三氮杂二环 (4.4.0) 癸-5-烯、1,3,4,6,7,8-六氢-2H-嘧啶并 [1,2-a] 嘧啶 (TBD)、2,4,6-三-叔-丁基吡啶、三(三甲基甲

硅烷基)胺、奎宁环、1,5,7-三氮杂二环(4.4.0)癸-5-烯(TBD)、7-甲基-1,5,7-三氮杂二环(4.4.0)癸-5-烯(MTBD)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,1,3,3-奎宁环、2,2,6,6-四甲基哌啶(TMP)、五甲哌啶(PMP)、三丁基胺、三乙基胺、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(TED)、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)、1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)、2,6-二甲基吡啶、吡啶(Py)、烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、鹰爪豆碱、二异丙基乙基胺(Hünig碱)、质子海绵、必思必定(bispidine)、N,N'-Bn2-必思必定、N,N'-二甲基-必思必定、N,N'-(CHMePh)2-必思必定、N,N'-二甲基-1,3-二氨基丙烷或N,N,N',N'-四甲基-1,3-二氨基丙烷。

[0043] 在本发明的一些实施方案中,所述第二种化合物(B)优选是磷氮烯碱,例如2-叔-丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基-全氢-1,3,2-二氮杂膦(diazaphosphorine)(磷氮烯碱BEMP)、叔-丁基-亚氨基-三(二甲基氨基)正膦(磷氮烯碱P1tBu)、叔-丁基亚氨基-三(吡咯烷基)正膦(磷氮烯碱BTPP)(P1-t-Bu-三(四亚甲基))、1,1,1,3,3,3-六(二甲基氨基)二磷氮烯鎓氟离子、N'-叔-丁基-N,N,N',N',N'',N''-六甲基亚胺代磷酸三酰胺(磷氮烯碱P1-t-Bu)、叔-辛基亚氨基-三(二甲基氨基)正膦(磷氮烯碱P1-t-Oct)、1-乙基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2L5,4L5-开特纳迪(catenadi)(磷氮烯)(磷氮烯碱P2-Et)、1-叔-丁基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2L5,4L5-开特纳迪(磷氮烯)(磷氮烯碱P2-t-Bu)、1-叔-丁基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-二[三(二甲基氨基)-正亚膦基氨基]-2Λ5,4Λ5-开特纳迪(磷氮烯)(磷氮烯碱P4-t-Bu)、1-叔-辛基-4,4,4-三(二甲基氨基)-2,2-二[三(二甲基氨基)正亚膦基氨基]-2Λ5,4Λ5-开特纳迪(磷氮烯)(磷氮烯碱P4-t-Oct)、四[三(二甲基氨基)正亚膦基氨基]磷鎓氟离子(磷氮烯碱P5-F)、和1,1,3,3,3-五(二甲基氨基)-1Λ5,3Λ5-二磷氮烯1-氧化物(磷氮烯碱PDPO)。

[0044] 在本发明的一些实施方案中,所述第二种化合物(B)优选是维科达碱(Verkade's base),例如2,8,9-三甲基-2,5,8,9-四氮杂-1-膦杂二环[3.3.3]十一烷、2,8,9-三异丙基-2,5,8,9-四氮杂-1-膦杂二环[3.3.3]十一烷或2,8,9-三异丁基-2,5,8,9-四氮杂-1-膦杂二环[3.3.3]十一烷。

[0045] 在本发明的一些实施方案中,所述第一种化合物(A)和所述第二种化合物(B)带来的功能(functionalities)是在相同的分子上,该分子被用在所述洗脱溶液中。

[0046] 在本发明的一些实施方案中,用于所述标记反应的所述前体含在所述洗脱溶液中。

[0047] 含有[18F]氟离子的被洗脱的有机溶液能用于PET放射性示踪剂的合成。没有任何随后的蒸发步骤,则所述[18F]氟离子对于在脂族和芳族前体上的取代反应是反应性的。

[0048] 在本发明的一些实施方案中,在标记前,将合适的含酸性氢的有机分子,即所述第一种化合物(A),其等同于或不同于用于所述洗脱步骤的含酸性氢的有机分子,加入到所述被洗脱的[18F]氟离子溶液中,以改进放射性标记率。

[0049] 为了改进标记率,在本发明的一些优选的实施方案中,在标记前,将合适的有机碱,即所述第二种化合物(B),其等同于或不同于用于所述洗脱步骤的合适的有机碱,加入到被洗脱的[18F]氟离子溶液中,或直接加入到标记介质中。

[0050] 本发明的优选实施方案详述

## 实施例

[0051] 洗脱

[0052] 1)QMA 洗脱

[0053] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0054] 使用 2mL 乙腈（水 < 1000ppm）冲洗所述筒。

[0055] 使用含有 120  $\mu$  L DBU, 120  $\mu$  L 水和 2mL ACN 的溶液进行洗脱。89% 的活性被洗脱。

[0056] 2)QMA 洗脱

[0057] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0058] 使用 2mL 干燥的乙腈（水 < 1000ppm）冲洗所述筒。

[0059] 使用含有 28  $\mu$  L BTPP 和 1.5mL ACN 的溶液（水含量 10700ppm）进行洗脱。92.5% 的活性被洗脱。

[0060] 3)QMA 洗脱

[0061] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0062] 使用 2mL 干燥的乙腈（水 < 1000ppm）冲洗所述筒。

[0063] 使用含有 26  $\mu$  L BEMP 和 1.5mL ACN 的溶液（水含量 10700ppm）进行洗脱。81% 的活性被洗脱。

[0064] 4)QMA 洗脱

[0065] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0066] 使用 2mL 干燥的乙腈（水 < 1000ppm）冲洗所述筒。

[0067] 使用含有 20  $\mu$  L 磷氮烯碱 P2-Et 和 1mL ACN 的溶液（水含量 10700ppm）进行洗脱。96.5% 的活性被洗脱。

[0068] 5)QMA 洗脱

[0069] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0070] 使用 2mL 干燥的乙腈（水 < 1000ppm）冲洗所述筒。

[0071] 使用含有 90  $\mu$  L 磷氮烯碱 P4-t-Bu 和 1mL ACN 的溶液（水含量 9850ppm）进行洗脱。97% 的活性被洗脱。

[0072] 6)QMA 洗脱

[0073] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0074] 使用 2mL 干燥的乙腈（水 < 1000ppm）冲洗所述筒。

[0075] 使用含有 15  $\mu$  L 维科达碱（2,8,9-三异丙基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂二环[3.3.3]十一烷）和 700  $\mu$  L ACN 的溶液（水含量 9975ppm）进行洗脱。98.6% 的活性被洗脱。

[0076] 7)QMA 洗脱

[0077] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0078] 使用 2mL 干燥的乙腈（水 < 1000ppm）冲洗所述筒。

[0079] 使用含有 90  $\mu$  L 磷氮烯碱 P4-t-Bu、48  $\mu$  L 干燥的乙醇和 1.2mL ACN 的溶液（水含量 300ppm）进行洗脱。97% 的活性被洗脱。

[0080] 8)QMA 洗脱

[0081] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0082] 使用 2mL 干燥的乙腈（水 < 1000ppm）冲洗所述筒。

[0083] 使用含有 90  $\mu$  L 磷氮烯碱 P4-t-Bu、78  $\mu$  L 干燥的苯酚和 2mLACN 的溶液（水含量 220ppm）进行洗脱。65%的活性被洗脱。

[0084] 9)QMA 洗脱

[0085] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0086] 使用 2mL 干燥的乙腈（水 < 1000ppm）冲洗所述筒。

[0087] 使用含有 30  $\mu$  L 磷氮烯碱 P2-Et 和 0.7mL ACN 的溶液（水含量 25000ppm）进行洗脱。99.6%的活性被洗脱。

[0088] 10)QMA 洗脱

[0089] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0090] 使用 2mL 干燥的乙腈（水 < 1000ppm）冲洗所述筒。

[0091] 使用含有 15  $\mu$  L 磷氮烯碱 P2-Et 和 1mL 苯甲腈的溶液（水含量 5900ppm）进行洗脱。97%的活性被洗脱。

[0092] 11)QMA 洗脱

[0093] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0094] 使用 2mL 干燥的乙腈（水 < 1000ppm）冲洗所述筒。

[0095] 使用含有 15  $\mu$  L 磷氮烯碱 P2-Et 和 0.85mL DMSO 的溶液（水含量 25500ppm）进行洗脱。95%的活性被洗脱。

[0096] 12)QMA 洗脱

[0097] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0098] 使用 2mL 乙腈冲洗所述筒。

[0099] 使用含有 120  $\mu$  L 磷氮烯碱 P1-t-Bu、120mg 2,8-二甲基-2,8-癸二醇和 2mL ACN 的溶液进行洗脱。76%的活性被洗脱。

[0100] 13)QMA 洗脱

[0101] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0102] 使用 2mL 乙腈冲洗所述筒。

[0103] 使用含有 120  $\mu$  L 磷氮烯碱 P4-t-Oct(1M, 在正己烷中) 和 2mLACN 的溶液进行洗脱。96%的活性被洗脱。

[0104] 14)QMA 洗脱

[0105] 在 QMA 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0106] 使用 2mL 乙腈冲洗所述筒。

[0107] 使用含有 30  $\mu$  L 磷氮烯碱 P2-Et 和含 11  $\mu$  L 水的 1mL ACN 的溶液进行洗脱。97.5%的活性被洗脱。

[0108] 15)MAX 洗脱

[0109] 在 MAX 筒（水，碳酸根作为反离子）上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0110] 使用 2mL 干燥的乙腈（水 < 1000ppm）冲洗所述筒。

[0111] 使用含有 15  $\mu$  L 磷氮烯碱 P2-Et 和 2mL ACN 的溶液（水含量 5220ppm）进行洗脱。

95.6%的活性被洗脱。

[0112] 脂族前体放射性标记

[0113] 16)QMA 洗脱 + 甘露糖三氟甲基磺酸酯 (mannose triflate) 放射性标记

[0114] 在 QMA 筒 (水,碳酸根作为反离子) 上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0115] 使用 2mL 乙腈冲洗所述筒。

[0116] 使用含有 120  $\mu$  L 磷氮烯碱 P1-t-Bu、120  $\mu$  L 水和 0.5mL ACN 的溶液进行洗脱。98% 的活性被洗脱。

[0117] 洗脱后,接下来使用 400  $\mu$  L 被洗脱的氟离子、1.5mL ACN 和 40mg 甘露糖三氟甲基磺酸酯进行标记步骤 (5 分钟,85 $^{\circ}$ C)。放射性 TLC 标记率为 94%。

[0118] 17)QMA 洗脱 + 在室温下甘露糖三氟甲基磺酸酯放射性标记

[0119] 在 QMA 筒 (水,碳酸根作为反离子) 上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0120] 使用 2mL 乙腈冲洗所述筒。

[0121] 使用含有 15  $\mu$  L 磷氮烯碱 P2-Et 和 1mL ACN(5300ppm) 的溶液进行洗脱。96% 的活性被洗脱。

[0122] [0001] 洗脱后,接下来使用 10  $\mu$  L 被洗脱的氟离子、0.5mL 干燥的 ACN、7.5  $\mu$  L TBTMG 和 20mg 甘露糖三氟甲基磺酸酯,在室温下进行标记步骤 10 分钟。放射性 TLC 标记率为 76%。放射化学产率为 55% (轰击结束时) (EOB)。

[0123] 18)QMA 洗脱 + 甘露糖三氟甲基磺酸酯放射性标记

[0124] 在 QMA 筒 (水,碳酸根作为反离子) 上捕捉到大约 1.5mCi 的 [18F] 氟离子。

[0125] 使用 2mL 干燥的乙腈 (水含量 < 1000ppm) 冲洗所述筒。

[0126] 使用含有 30  $\mu$  L 磷氮烯碱 P2-Et、1mL 甲苯和 7500ppm 甲醇的溶液进行洗脱。93% 的活性被洗脱。

[0127] 洗脱后,接下来使用 300  $\mu$  L 被洗脱的氟离子和 300  $\mu$  L 干燥的 ACN、30  $\mu$  L TBTMG 和 50mg 甘露糖三氟甲基磺酸酯,在 90 $^{\circ}$ C 下进行标记步骤 5 分钟。放射性 TLC 标记率为 93%。放射化学产率为 90%。

[0128] 19)QMA 洗脱 + 甘露糖三氟甲基磺酸酯放射性标记

[0129] 在 QMA 筒 (水,碳酸根作为反离子) 上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0130] 使用 2mL 干燥的乙腈 (水含量 < 1000ppm) 冲洗所述筒。

[0131] 使用含有 30  $\mu$  L 磷氮烯碱 P2-Et 和 2mL ACN(5300ppm) 的溶液进行洗脱。98% 的活性被洗脱。

[0132] 洗脱后,接下来使用所有被洗脱的氟离子、1.5mL 干燥的 ACN、30  $\mu$  L TBTMG 和 50mg 甘露糖三氟甲基磺酸酯,在 90 $^{\circ}$ C 下进行标记步骤 5 分钟。在 tC18 上 NaOH 水解和纯化后,以 85% 的产率 (EOB) 获得 18F-FDG。

[0133] 20)QMA 洗脱 +4- 甲基苯磺酸 2-(18F) 氟代乙基酯的合成

[0134] 在 QMA 筒 (水,碳酸根作为反离子) 上捕捉到大约 2mCi 的 [18F] 氟离子。

[0135] 使用 2mL 干燥的乙腈 (水含量 < 1000ppm) 冲洗所述筒。

[0136] 使用含有 15  $\mu$  L 磷氮烯碱 P2-Et 和 1mL ACN(5300ppm) 的溶液进行洗脱。97% 的活性被洗脱。

[0137] 洗脱后,接下来使用 200  $\mu$  L 被洗脱的氟离子、0.5mL 干燥的 ACN、15  $\mu$  L TBTMG 和

28mg 二乙二醇双甲苯磺酸酯,进行标记步骤(5分钟,90℃)。放射性 TLC 纯度为 93%。以 91%的放射化学产率(EOB)获得 4-甲基苯磺酸 18F-氟代乙基酯。

[0138] 芳族前体放射性标记

[0139] 21)4-[18F] 氟代苯甲醛

[0140] 在 QMA 筒(水,碳酸根作为反离子)上捕捉到大约 4mCi 的 [18F] 氟离子。

[0141] 使用 2mL 干燥的乙腈(水含量< 1000ppm)冲洗所述筒。

[0142] 使用含有 15 μ L 磷氮烯碱 P2-Et 和 1mL 环丁砜(6500ppm)的溶液进行洗脱。95%的活性被洗脱。

[0143] 洗脱后,接下来使用所有被洗脱的氟离子、0.5mL 干燥的环丁砜、20 μ L TBTMG 和 15mg 4-甲酰基-N,N,N-三甲基苯铵三氟甲烷磺酸盐,进行标记步骤(10分钟,140℃)。放射性 TLC 纯度为 93%。以 80%的放射化学产率(EOB)获得 4-18F-氟代苯甲醛。

[0144] 22)4-18F- 氟代苯甲醛

[0145] 在 QMA 筒(水,碳酸根作为反离子)上捕捉到大约 4mCi 的 [18F] 氟离子。

[0146] 使用 2mL 干燥的乙腈(水含量< 1000ppm)冲洗所述筒。

[0147] 使用含有 15 μ L 磷氮烯碱 P2-Et 和 1mL 氰基环丙烷(5500ppm)的溶液进行洗脱。95%的活性被洗脱。

[0148] 洗脱后,接下来使用 100 μ L 被洗脱的氟离子、0.5mL 干燥的氰基环丙烷、15 μ L TBTMG 和 15mg 4-甲酰基-N,N,N-三甲基苯铵三氟甲烷磺酸盐,进行标记步骤(10分钟,140℃)。放射性 TLC 纯度为 82%。以 75%的放射化学产率(EOB)获得 4[18F] 氟代苯甲醛。

[0149] 23)6-[18F] 氟代胡椒醛

[0150] 在 QMA 筒(水,碳酸根作为反离子)上捕捉到大约 5mCi 的 [18F] 氟离子。

[0151] 使用 2mL 干燥的乙腈(水含量< 1000ppm)冲洗所述筒。

[0152] 使用含有 15 μ L 磷氮烯碱 P2-Et 和 1mL 氰基环丙烷(5500ppm)的溶液进行洗脱。92%的活性被洗脱。

[0153] 洗脱后,接下来使用 15 μ L 被洗脱的氟离子、0.5mL 干燥的 DMSO、15 μ L TBTMG 和 18mg 6-硝基胡椒醛,进行标记步骤(10分钟,140℃)。6-[18F] 氟代胡椒醛的 TLC 纯度为 61%,和放射化学产率为 51%(EOB)。

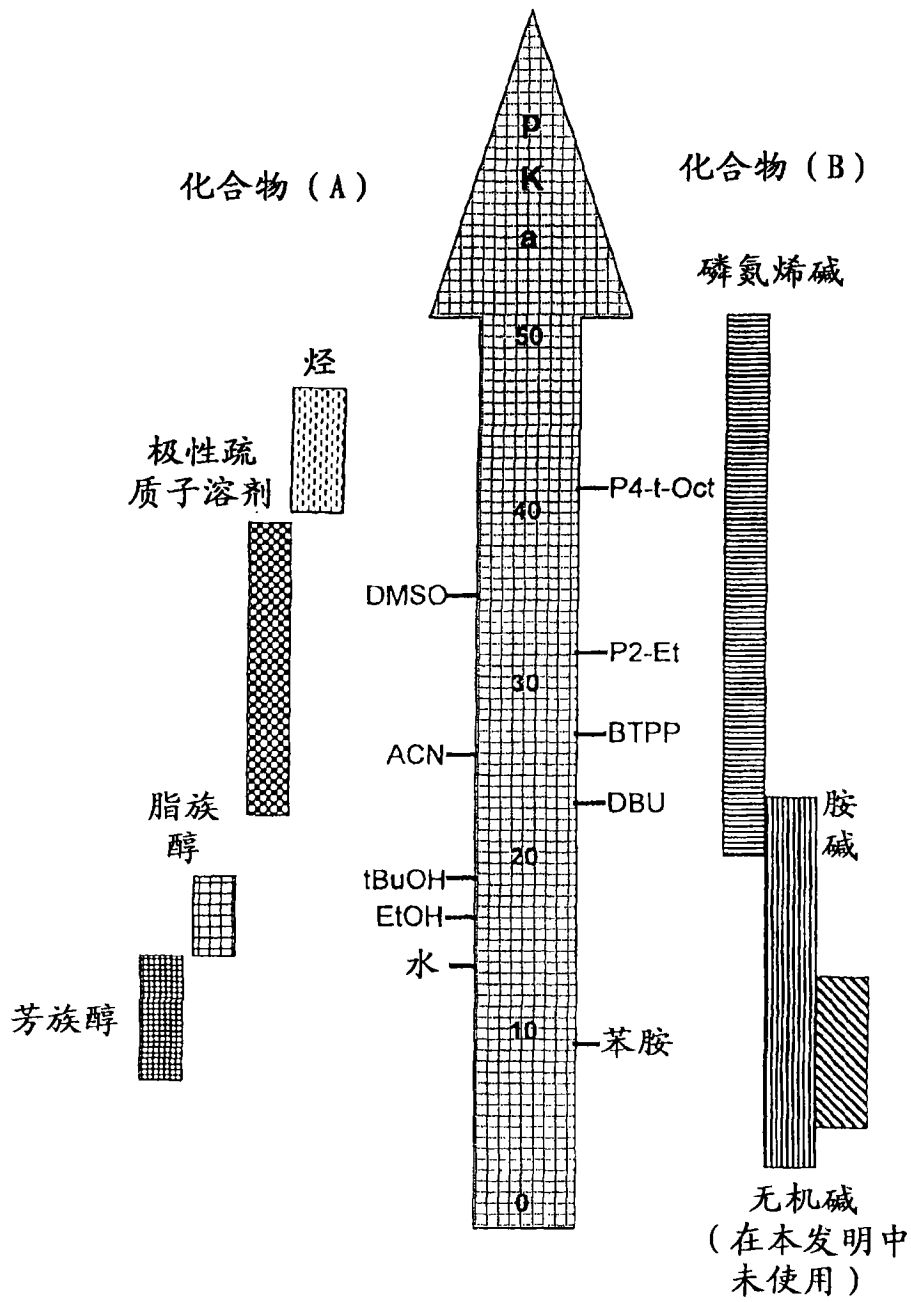


图 1