



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I686370 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：107133234

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 08 日

(51)Int. Cl. : C07B59/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/02/08 美國 61/302,477

2010/03/18 美國 61/315,376

2010/05/11 美國 61/333,693

(71)申請人：美商藍瑟斯醫學影像公司(美國) LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC. (US)
美國(72)發明人：塞薩堤理查 R CESATI,RICHARD R. (US)；卻士曼艾德華 H
CHEESMAN,EDWARD H. (US)；萊茲瓦司基喬爾 LAZEWATSKY,JOEL (US)；瑞
德克海克 S RADEKE,HEIKE S. (DE)；凱斯納詹姆士 F CASTNER,JAMES F.
(US)；孟喬安力可 MONGEAU,ENRICO (US)；丹基維茲戴安
ZDANKIEWICZ,DIANNE (US)；席格樂羅伯 威爾本 SIEGLER,ROBERT
WILBURN (US)；迪凡瑪莉貝絲 DEVINE,MARYBETH (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2009/110984A2

J. Med. Chem.2008, 51,2954-2970.

審查人員：張子威

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：13 共 206 頁

(54)名稱

用於合成造影劑及其中間體之方法及裝置

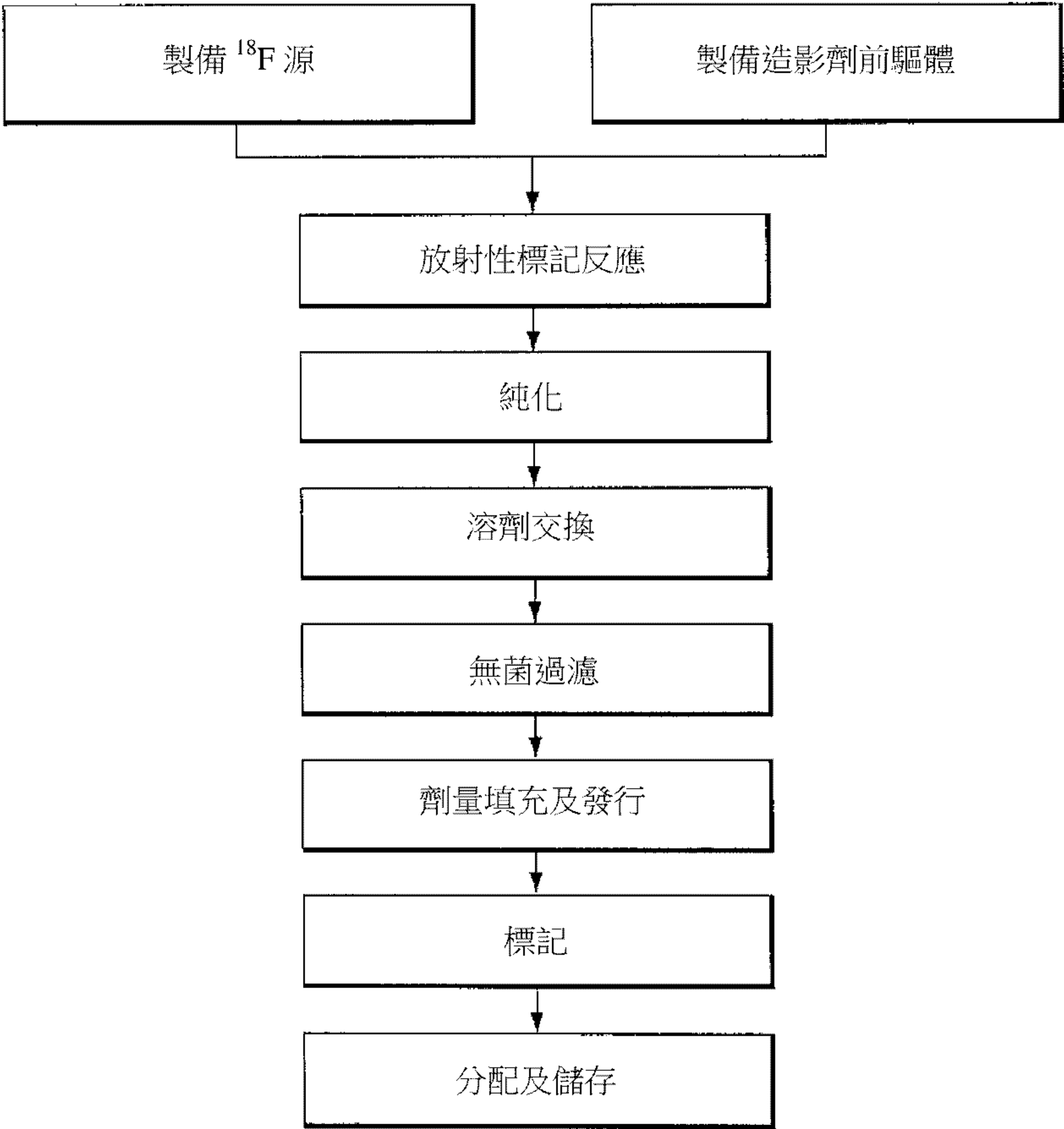
(57)摘要

本發明大體上關於合成造影劑及其前驅體之方法及系統。該等方法可呈現改良產率且可允許大規模合成造影劑，包括該等包含放射性同位素(例如 ^{18}F)之造影劑。本發明之多種實施例可用作感測器、診斷工具及其類似物。在一些情況下，提供用於評估灌注(包括心肌灌注)之方法。本發明之合成方法亦可併入自動合成單元中以製備及純化包含放射性同位素之造影劑。在一些實施例中，本發明提供包含造影劑 1 之新穎方法及系統，包括在個體中造影之方法，該方法包含藉由注射、輸注或任何其他已知方法向個體投與包含造影劑 1 之組合物，及對該個體中相關事件所定位之區域造影。

The present invention generally relates to methods and system for the synthesis of imaging agents, and precursors thereof. The methods may exhibit improved yields and may allow for the large-scale synthesis of imaging agents, including imaging agents comprising a radioisotope (e.g., ^{18}F). Various embodiments of the invention may be useful as sensors, diagnostic tools, and the like. In some cases, methods for evaluating perfusion, including myocardial perfusion, are provided. Synthetic methods of the invention have also been incorporated into an automated synthesis unit to prepare and purify imaging agents that comprise a radioisotope. In some embodiments, the present invention provides a novel methods and systems comprising

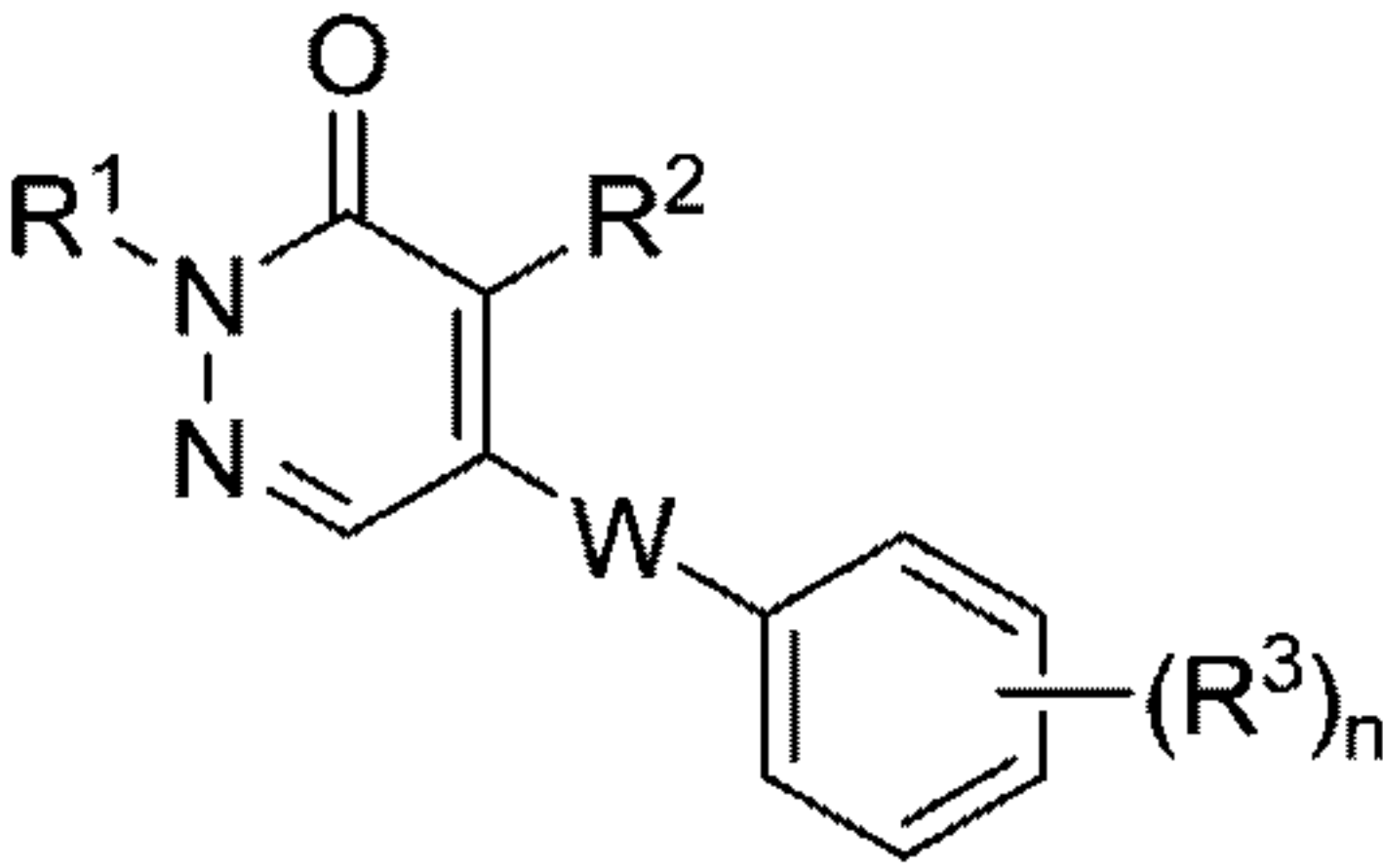
imaging agent 1, including methods of imaging in a subject comprising administering a composition comprising imaging agent 1 to a subject by injection, infusion, or any other known method, and imaging the area of the subject wherein the event of interest is located.

指定代表圖：



【圖6】

特徵化學式：





I686370

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於合成造影劑及其中間體之方法及裝置

【英文發明名稱】

METHODS AND APPARATUS FOR SYNTHESIZING IMAGING
AGENTS, AND INTERMEDIATES THEREOF

【中文】

本發明大體上關於合成造影劑及其前驅體之方法及系統。該等方法可呈現改良產率且可允許大規模合成造影劑，包括該等包含放射性同位素(例如 ^{18}F)之造影劑。本發明之多種實施例可用作感測器、診斷工具及其類似物。在一些情況下，提供用於評估灌注(包括心肌灌注)之方法。本發明之合成方法亦可併入自動合成單元中以製備及純化包含放射性同位素之造影劑。在一些實施例中，本發明提供包含造影劑1之新穎方法及系統，包括在個體中造影之方法，該方法包含藉由注射、輸注或任何其他已知方法向個體投與包含造影劑1之組合物，及對該個體中相關事件所定位之區域造影。

【英文】

The present invention generally relates to methods and system for the synthesis of imaging agents, and precursors thereof. The methods may exhibit improved yields and may allow for the large-scale synthesis of imaging agents, including imaging agents comprising a radioisotope (*e.g.*, ^{18}F). Various embodiments of the invention may be useful as sensors, diagnostic tools, and the like. In some cases, methods for evaluating perfusion, including myocardial perfusion, are provided.

Synthetic methods of the invention have also been incorporated into an automated synthesis unit to prepare and purify imaging agents that comprise a radioisotope. In some embodiments, the present invention provides a novel methods and systems comprising imaging agent 1, including methods of imaging in a subject comprising administering a composition comprising imaging agent 1 to a subject by injection, infusion, or any other known method, and imaging the area of the subject wherein the event of interest is located.

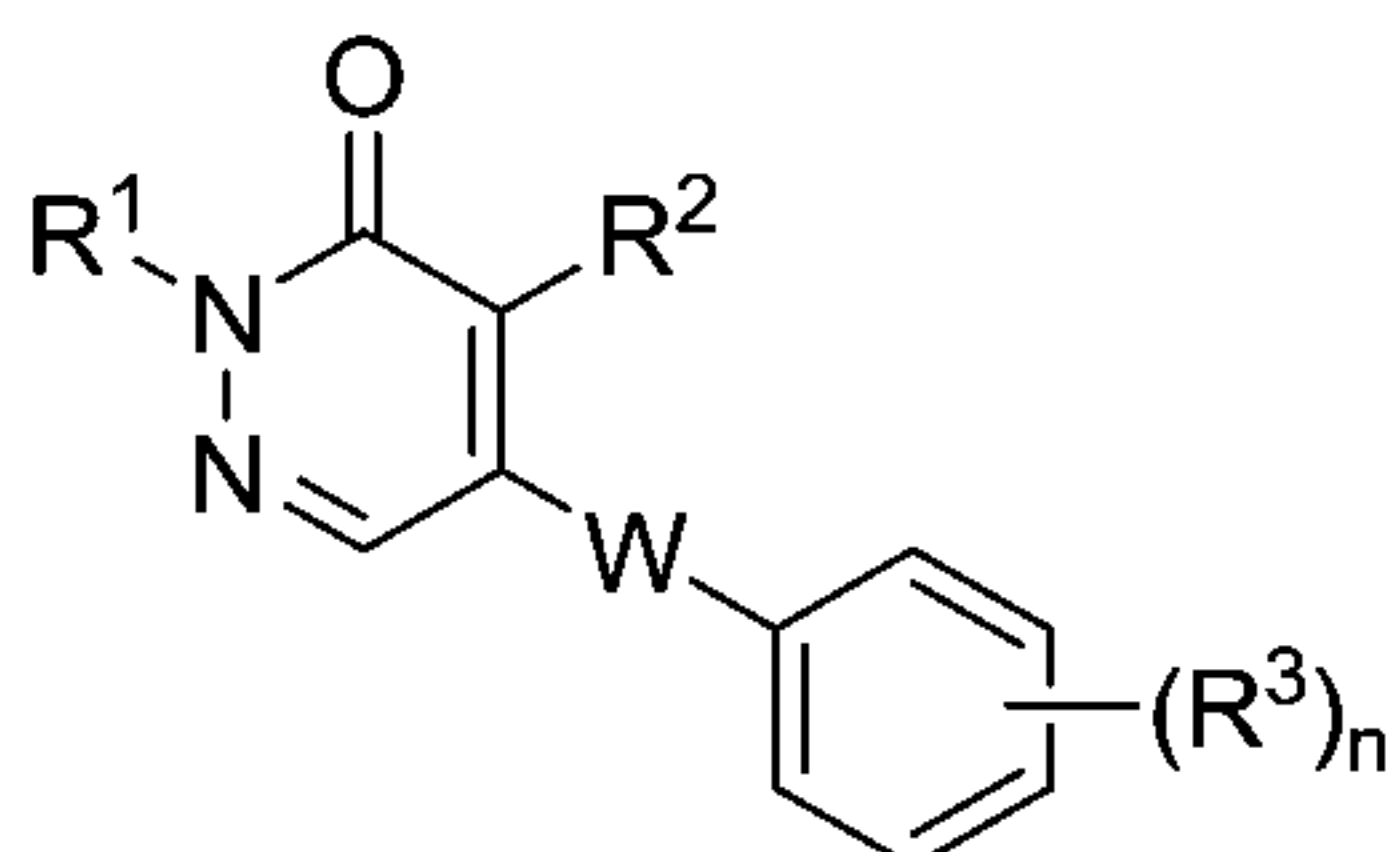
【指定代表圖】

圖6

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於合成造影劑及其中間體之方法及裝置

【英文發明名稱】

METHODS AND APPARATUS FOR SYNTHESIZING IMAGING AGENTS, AND INTERMEDIATES THEREOF

【技術領域】

本發明係關於用於合成造影劑及其前驅體之系統、組合物、方法及裝置。

本申請案根據 35 U.S.C. §119(e) 主張 2010 年 2 月 8 日申請之題為「Methods and Apparatus for Synthesizing Contrast Agents, Including Radiolabeled Contrast Agents」之美國臨時申請案 U.S.S.N. 61/302,477；2010 年 3 月 18 日申請之題為「Methods for Synthesizing Contrast Agents and Precursors Thereof」之美國臨時申請案 U.S.S.N. 61/315,376；及 2010 年 5 月 11 日申請之題為「Compositions, Methods, and Systems for Imaging」之美國臨時申請案 U.S.S.N. 61/333,693 的優先權，其各以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

線粒體為遍及大多數真核細胞之細胞溶質分佈的膜性細胞器(membrane-enclosed organelle)。線粒體尤其聚集於心肌組織中。

複合物 1(「MC-1」)為具有 46 種不同次單元之膜結合蛋白質複合物。此酶複合物為構成哺乳動物線粒體中呼吸鏈之三種能量轉導複合物之一。此 NADH-泛醌氧化還原酶為大多數穿過呼吸鏈之電子之進

入點，最終導致氧還原為水(*Q. Rev. Biophys.* **1992**, 25, 253-324)。MC-1抑制劑之實例包括魚藤素(deguelin)、粉蝶黴素A(piericidin A)、由比定-3(ubiquin-3)、羅林斯達汀-1(rolliniastatin-1)、羅林斯達汀-2(rolliniastatin-2；泡番荔枝辛(bullatacin))、辣椒鹼(capsaicin)、比達本(pyridaben)、芬普蟎(fenpyroximate)、安密妥(amytal)、MPP⁺、喹啉及喹諾酮(*BBA* 1998, 1364, 222-235)。研究顯示中斷線粒體之正常功能可有利地使某些化合物聚集於線粒體中，且因此聚集於富含線粒體之心肌組織中。包括造影部分(例如¹⁸F)之化合物可適用於測定該等化合物之結構，藉此提供用於心肌灌注造影之有價值的診斷標記物。此外，該等化合物可應用於冠狀動脈疾病(CAD)之診斷。

CAD為現代工業化國家中之主要死亡原因且先前已發現靜止時及應力期間局部心肌灌注之評估(運動或藥理學冠狀動脈血管擴張)對CAD之非侵襲性診斷有價值。儘管在一些實施例中顯示，用正電子發射斷層攝影術(PET)進行心肌灌注造影(MPI)優於單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)，但PET MPI之廣泛臨床使用受到先前可用PET心肌灌注示蹤劑限制。

已開發若干種PET血流示蹤劑(諸如氯化銣-82(⁸²Rb)、¹³氮(¹³N)氮及¹⁵氧(¹⁵O)水)且其經批准用於心肌灌注之評估。¹³N及¹⁵O為迴旋加速器產生之具有短半衰期之同位素。因此，其使用限於具有現場迴旋加速器之設施。儘管⁸²Rb為產生器產生之示蹤劑，但其短半衰期、產生器之高成本及無法與踏旋器運動結合執行研究使得此示蹤劑不能進行廣泛使用。然而，發現包含¹⁸F之示蹤劑可潛在用作造影劑。

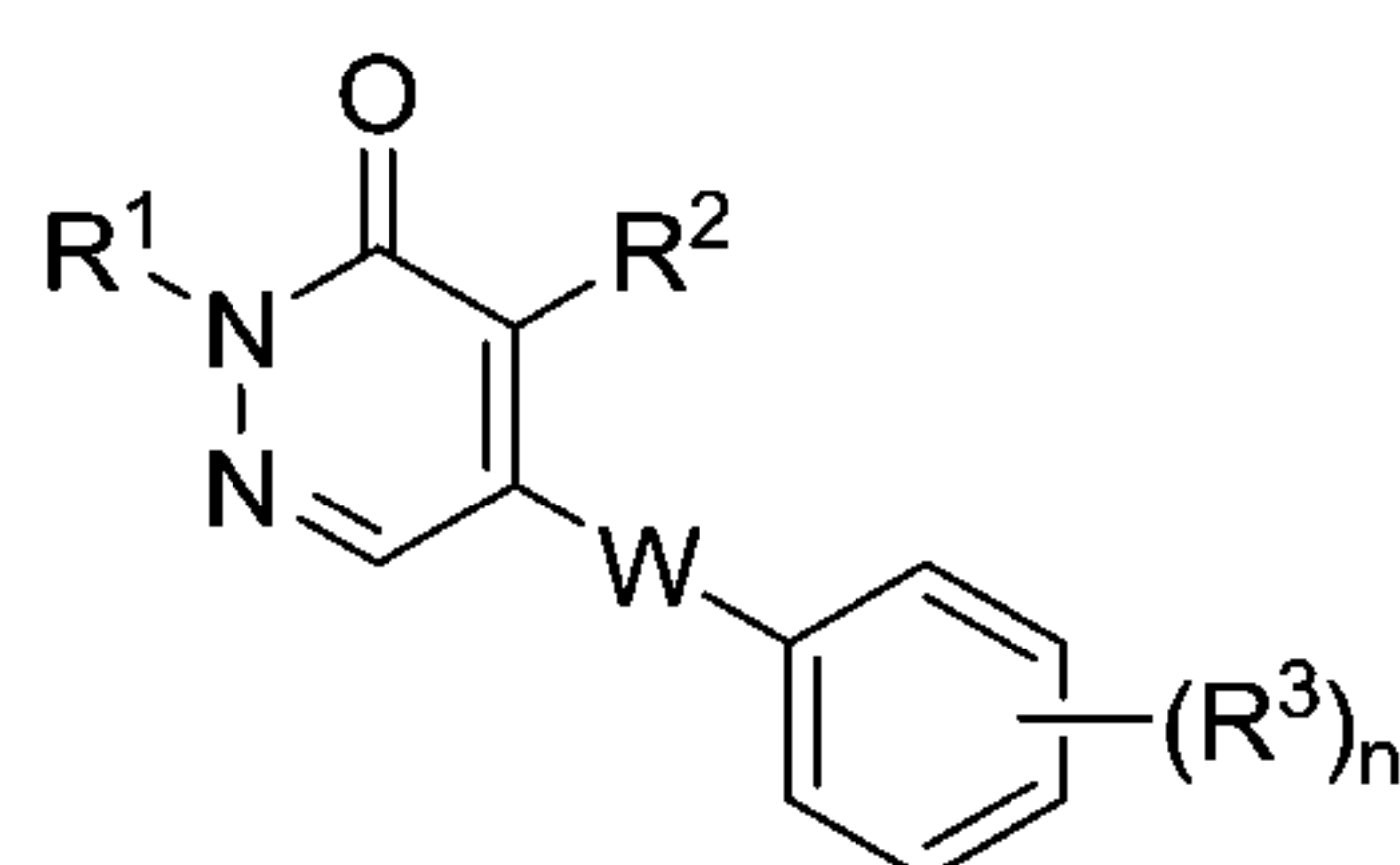
儘管當前用於製備包含造影部分之化合物的方法包括[¹⁸F]-氟化

化學法，但許多方法集中於使用氟化鉀(KF)之親核 $[^{18}\text{F}]$ -氟化化學法。特等地，此等方法經由例如碳酸鉀(K_2CO_3)與迴旋加速器產生之含有 $[^{18}\text{F}]$ 之物質之間的陰離子交換產生元素氟離子源，且通常需要添加氮雜冠醚 Kryptofix[®] 222(4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]-二十六烷)以增強反應性。儘管適於產生臨床量，但該方法之中等效率、苛刻純化及複雜實施可能不適於廣泛商業應用。

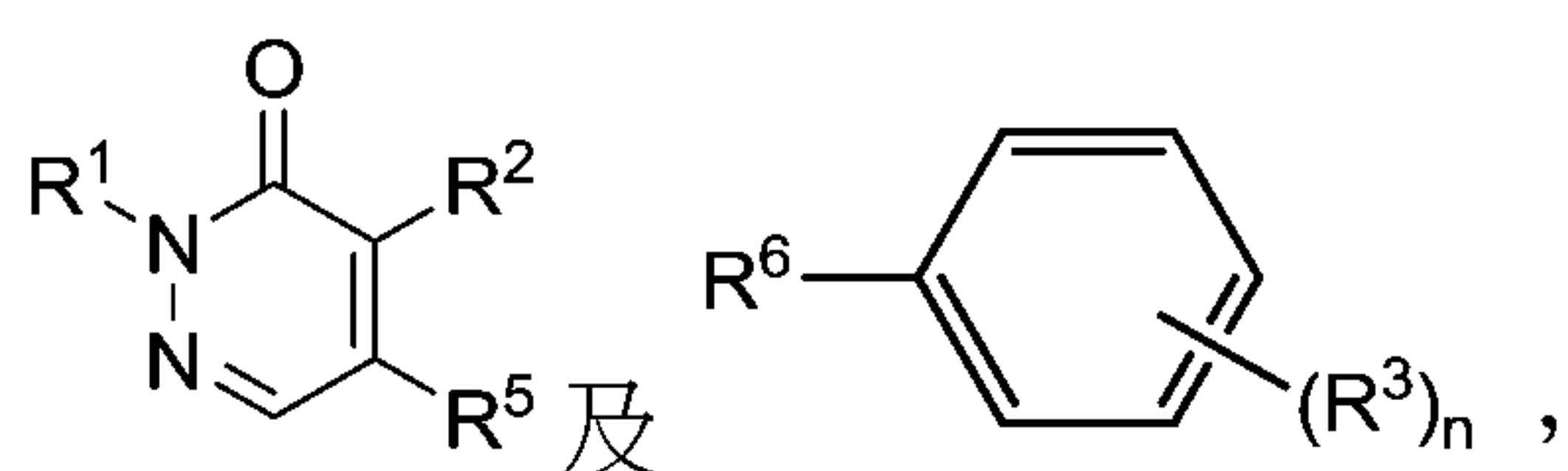
因此，造影劑合成需要改良之方法、系統及裝置。

【發明內容】

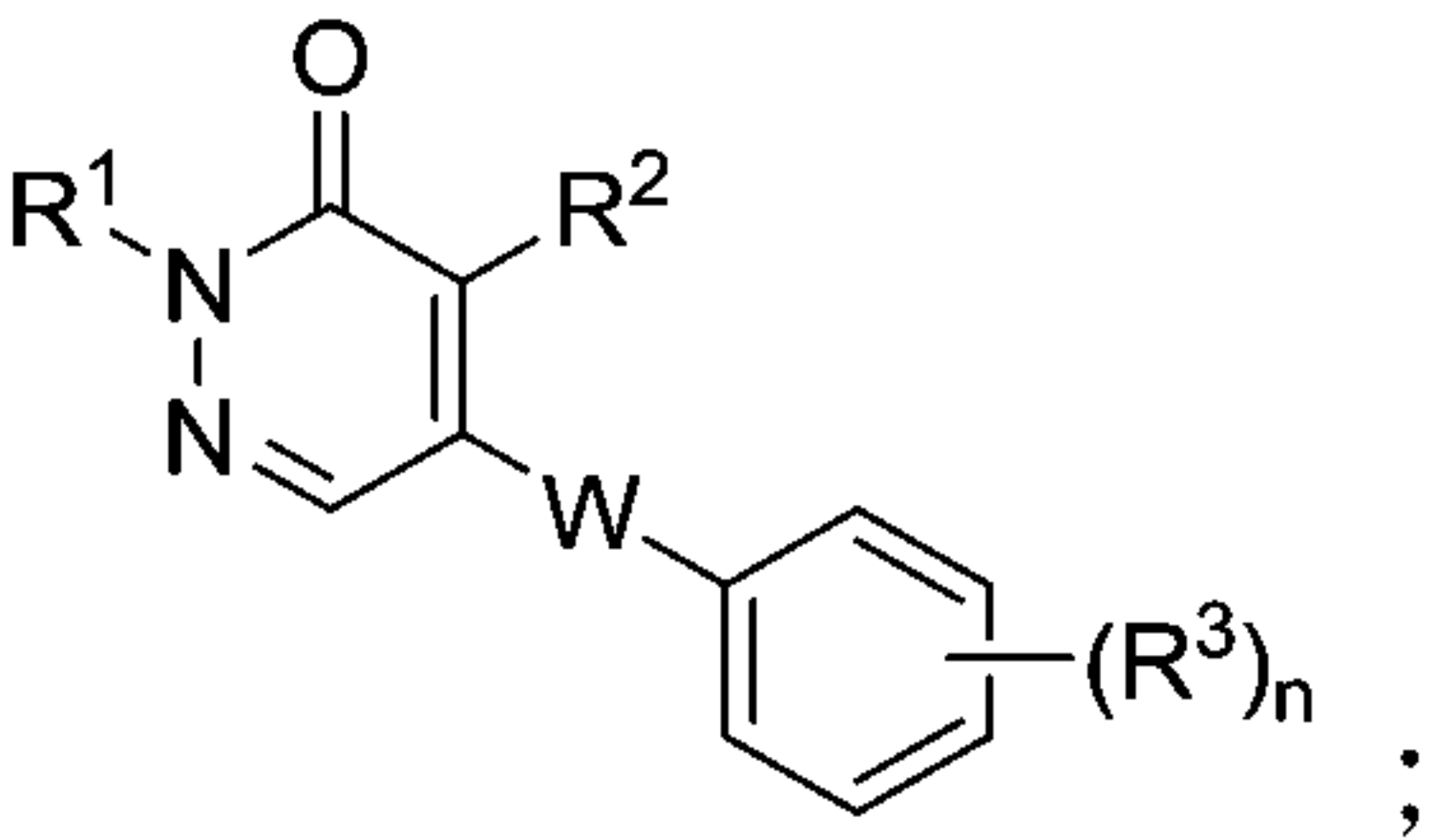
在一態樣中，本發明提供一種合成具有下式之造影劑之方法：



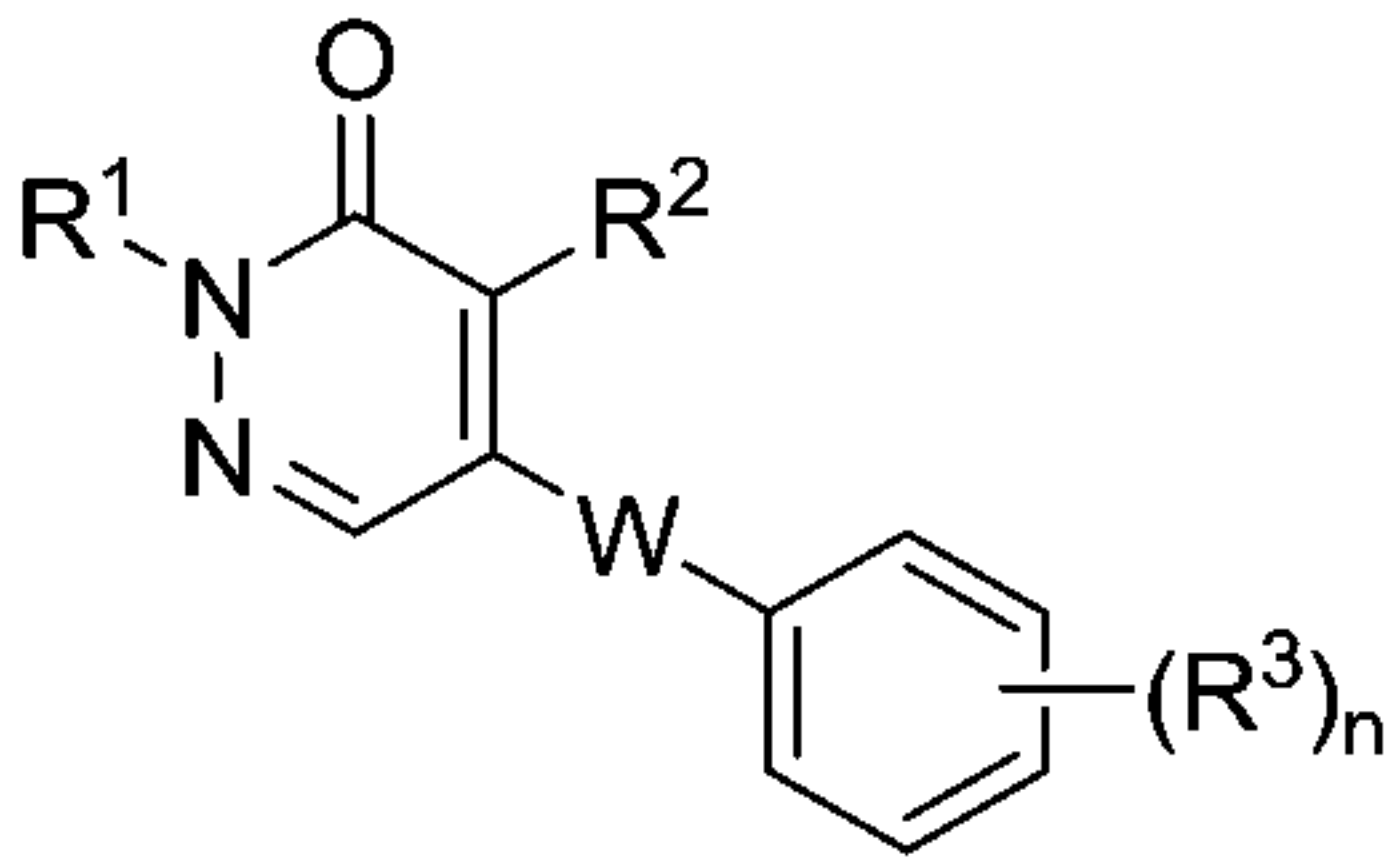
其中W為視情況經取代之烷基或雜烷基； R^1 為視情況經取代之烷基； R^2 為氫或鹵；各 R^3 可相同或不同且為視情況經造影部分取代之烷基或視情況經造影部分取代之雜烷基；且n為1、2、3、4或5；該方法包含以下步驟：醚化具有下式之前驅體化合物：



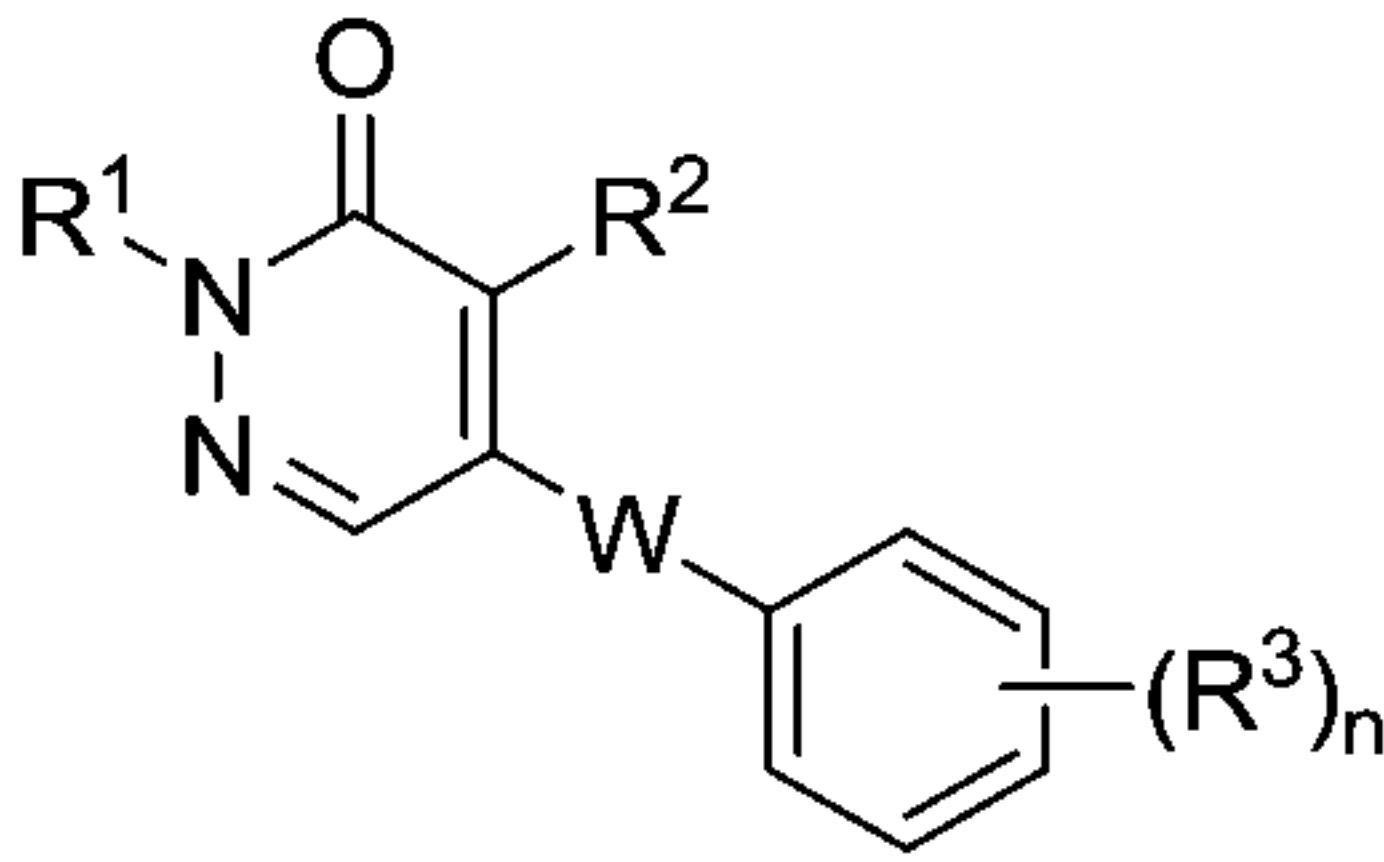
其中n為1、2、3、4或5； R^3 可相同或不同且為各視情況經取代之烷基、雜烷基或含羰基之基團， R^5 為羥基或鹵；且 R^6 為各視情況經取代之烷基、雜烷基或含羰基之基團，其中，當 R^5 為羥基時， R^6 與 R^3 中之至少一者包含脫離基，從而產生具有下式之化合物：



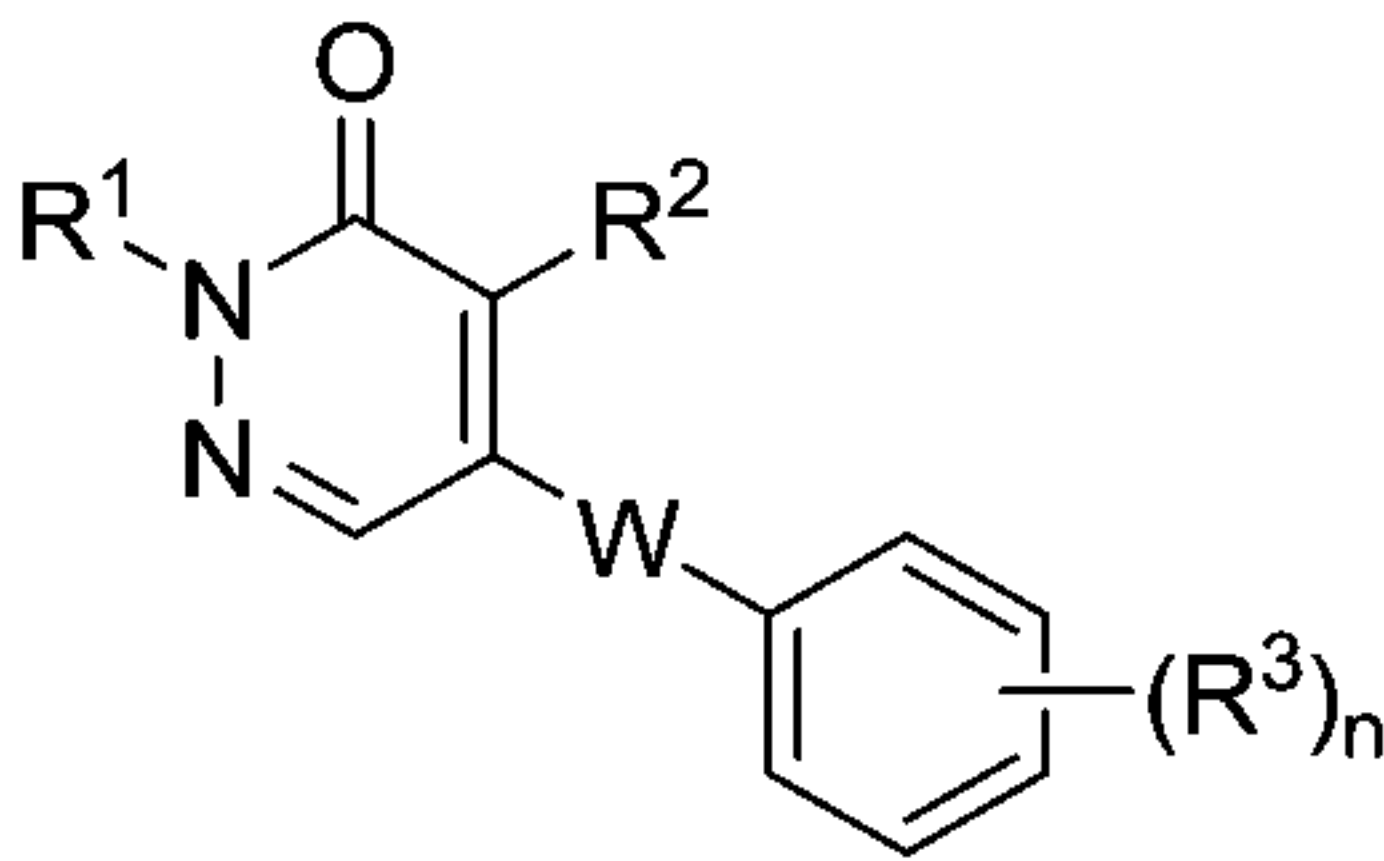
使具有下式之化合物：



其中W為視情況經取代之烷基或雜烷基；R¹為視情況經取代之烷基；R²為氫或鹵；各R³可相同或不同且為視情況經經基取代之烷基或視情況經經基取代之雜烷基；其中至少一個R³包含經基；且n為1、2、3、4或5；與磺酸酯鹵化物反應以產生具有下式之含磺酸酯化合物：



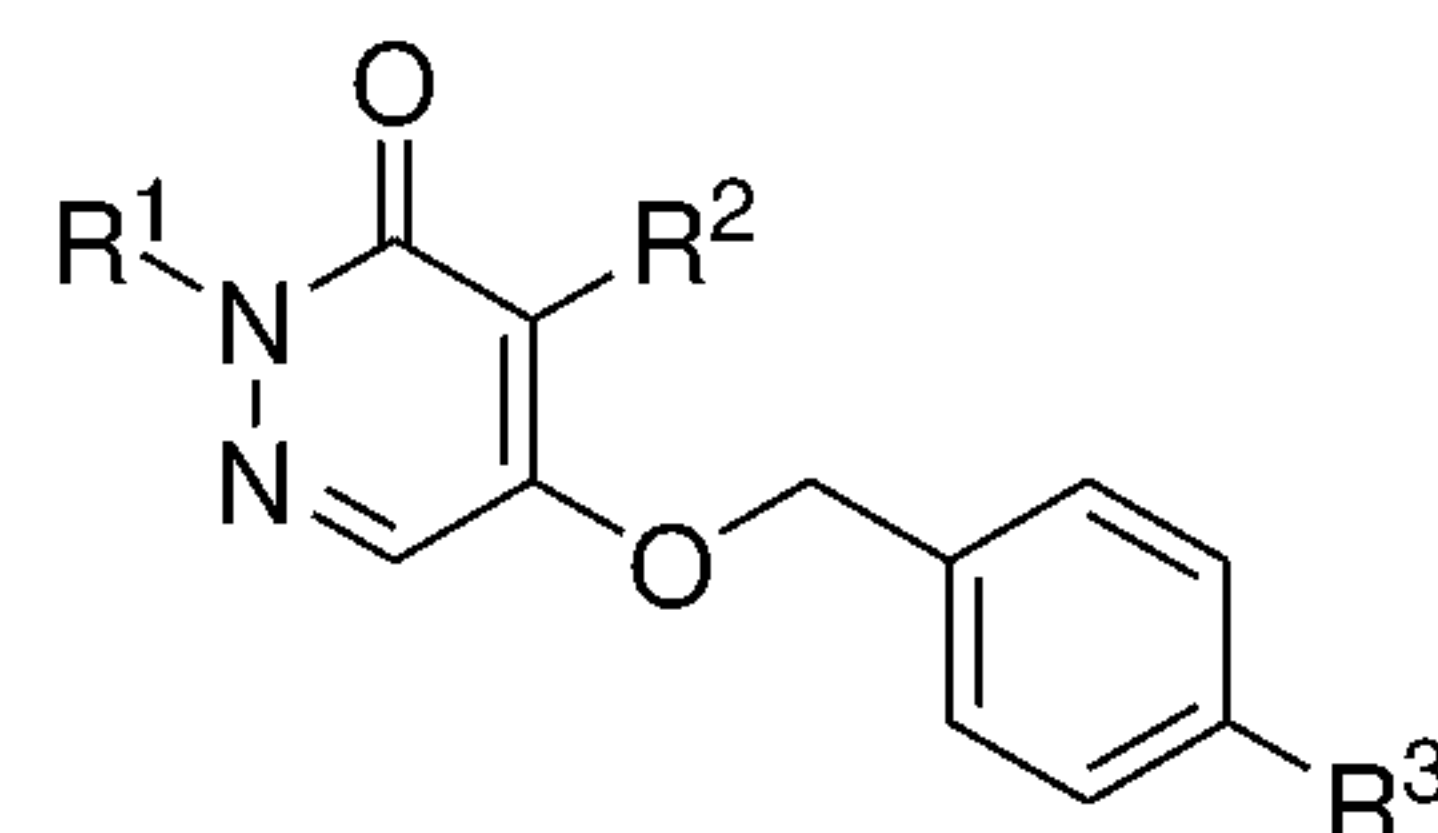
其中：W為視情況經取代之烷基或雜烷基；R¹為視情況經取代之烷基；R²為氫或鹵；各R³可相同或不同且為視情況經含磺酸酯基團取代之烷基或視情況經含磺酸酯基團取代之雜烷基；其中至少一個R³包含含磺酸酯基團；且n為1、2、3、4或5；用造影部分置換含磺酸酯化合物之含磺酸酯基團以產生具有下式之化合物：



其中W為視情況經取代之烷基或雜烷基；R¹為視情況經取代之烷基；

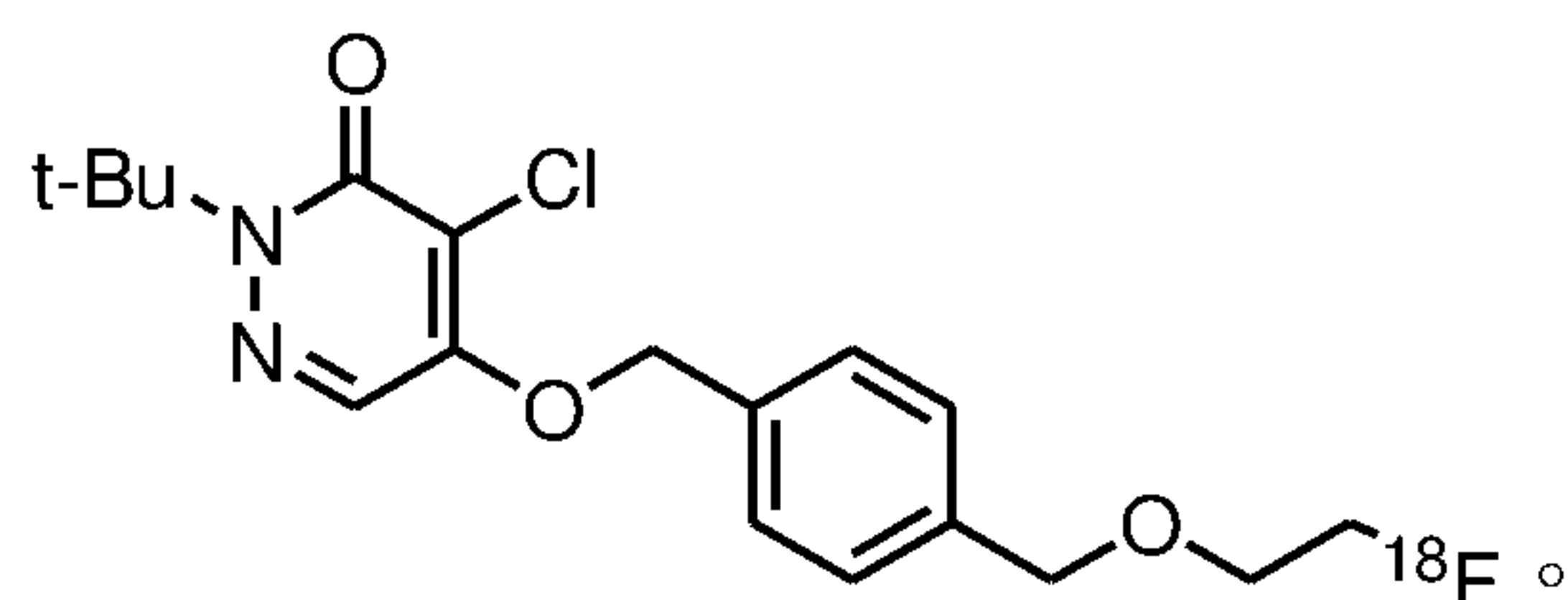
R^2 為氫或鹵；各 R^3 可相同或不同且為視情況經造影部分取代之烷基或視情況經造影部分取代之雜烷基；且 n 為1、2、3、4或5；其限制條件為化合物中存在至少一種氟物質。

在一態樣中，本發明提供一種用 ^{18}F 標記具有下式之化合物之方法：

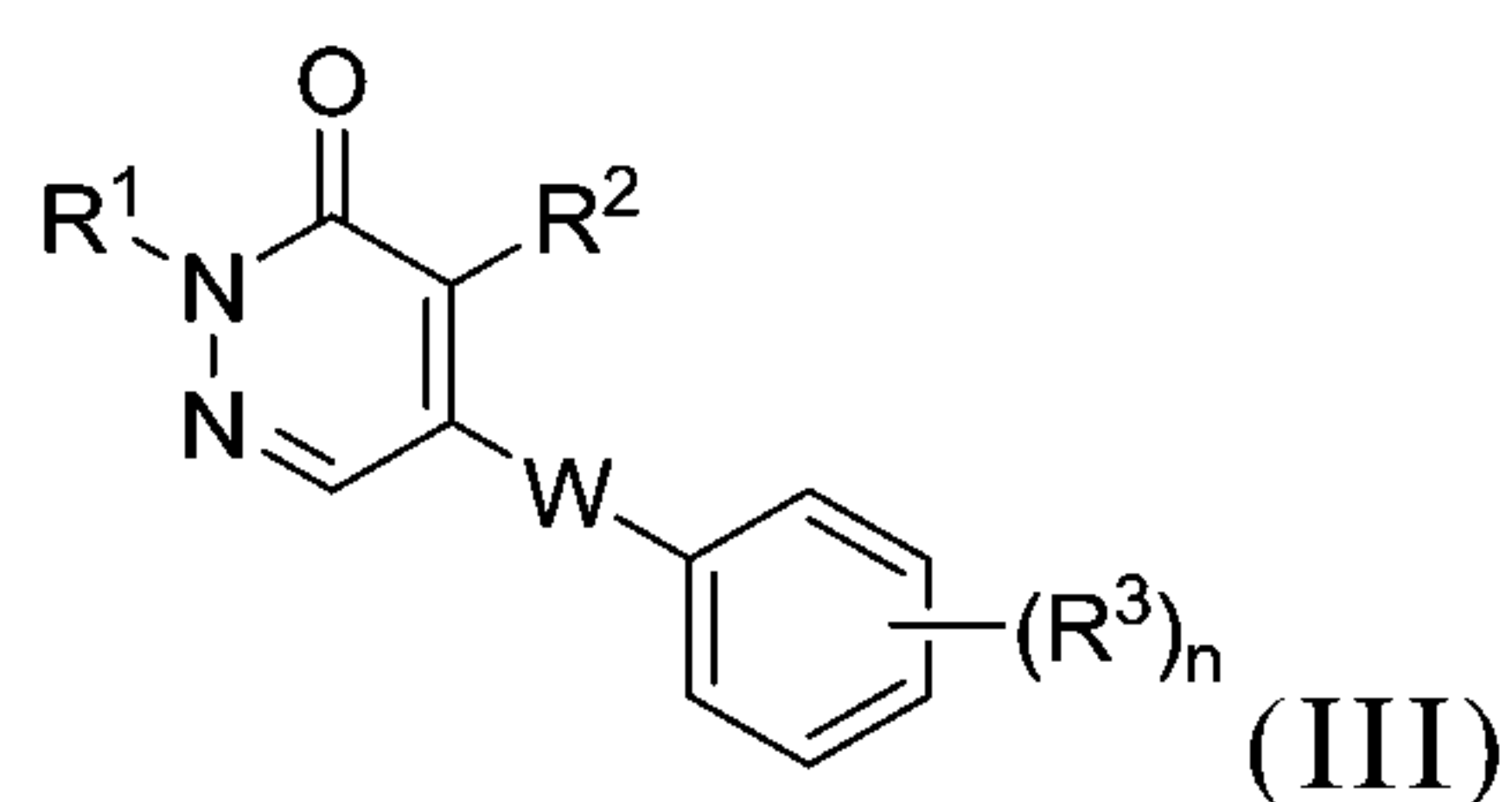


其中： R^1 為烷基； R^2 為氫或鹵素；且 R^3 為經含磺酸酯基團取代之烷基、經含磺酸酯基團取代之烷氧基或經含磺酸酯基團取代之烷氧基烷基。該方法包含在銨鹽或碳酸氫鹽存在下使化合物與 ^{18}F 物質反應以形成包含 ^{18}F 物質之產物。

在一些實施例中， R^3 為經含磺酸酯基團取代之烷氧基烷基。在一些實施例中，含磺酸酯基團為甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或1,2-環硫酸酯基。在一些實施例中， R^2 為鹵素。在一實施例中， R^2 為氯。在一些實施例中， R^1 為甲基、乙基、丙基、正丁基、第二丁基或第三丁基。在一些實施例中， R^1 為第三丁基。在一些實施例中，產物具有結構：



在另一態樣中，本發明提供一種合成造影劑之前驅體之方法，其包含使式(III)化合物與親核試劑反應，其中式(III)具有結構：



其中W為視情況經取代之烷基或雜烷基； R^1 為視情況經取代之烷基； R^2 為氫或鹵；各 R^3 可相同或不同且為視情況經脫離基取代之烷基或視情況經脫離基取代之雜烷基；且

n 為1、2、3、4或5，其中該親核試劑置換脫離基以產生產物。

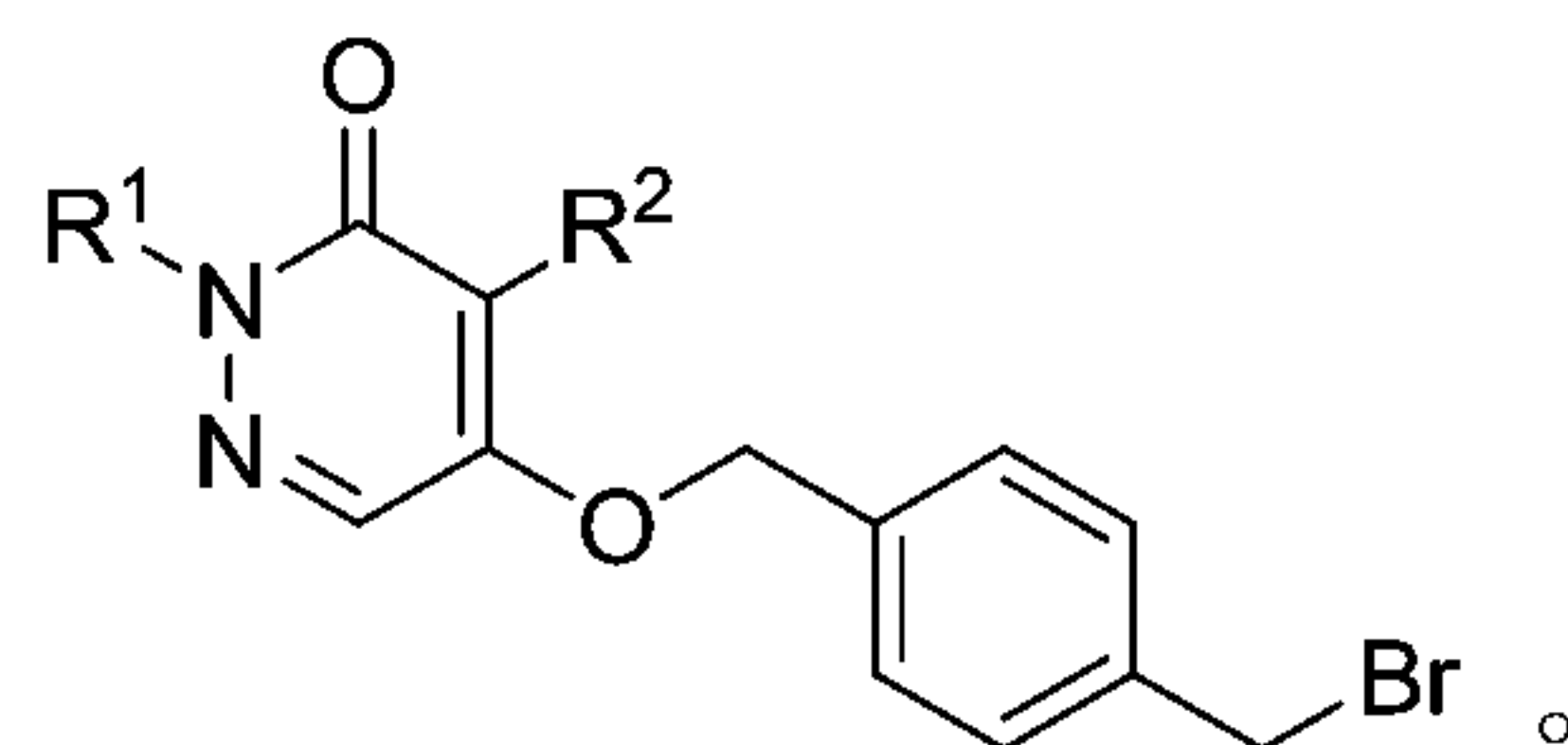
在一些實施例中，親核試劑為乙二醇。在一些實施例中，在鹼存在下使化合物與親核試劑發生反應。鹼可為(但不限於)金屬或金屬鹽。鹼可為金屬鈉、氫化鈉、第三丁醇鉀、碳酸鉀或氫氧化鉀。在一些實施例中，鹼為第三丁醇鉀或氫氧化鉀。在一些實施例中，鹼為第三丁醇鉀。

在一些實施例中，在催化劑存在下使化合物與親核試劑發生反應。催化劑可為碘化四烷基銨，包括(但不限於)碘化四乙基銨。

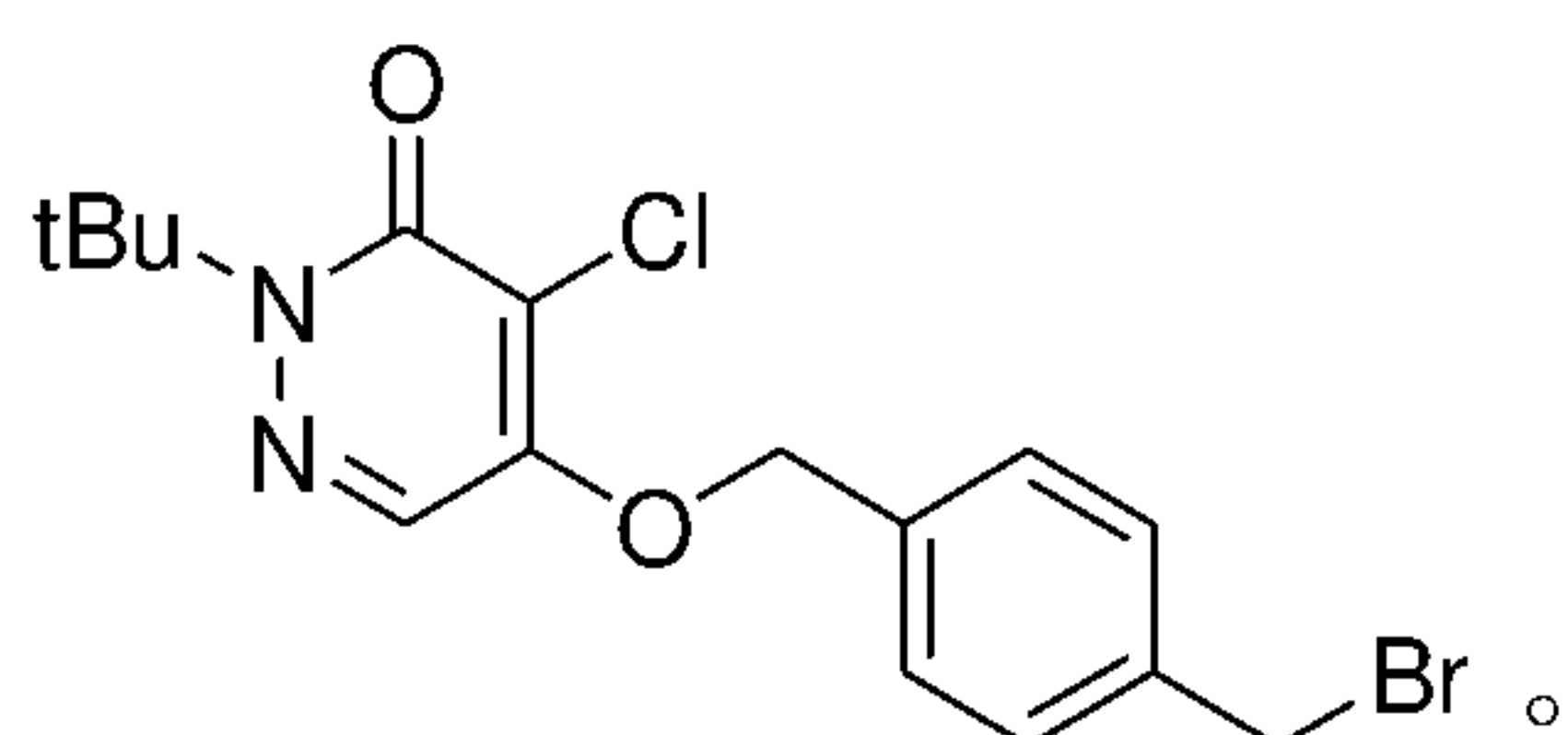
在一些實施例中，脫離基為鹵，包括(但不限於)溴。

在一些實施例中，W為 $-O(CH_2)-$ ； R^1 為第三丁基； R^2 為氯；且 R^3 為經脫離基取代之烷基。

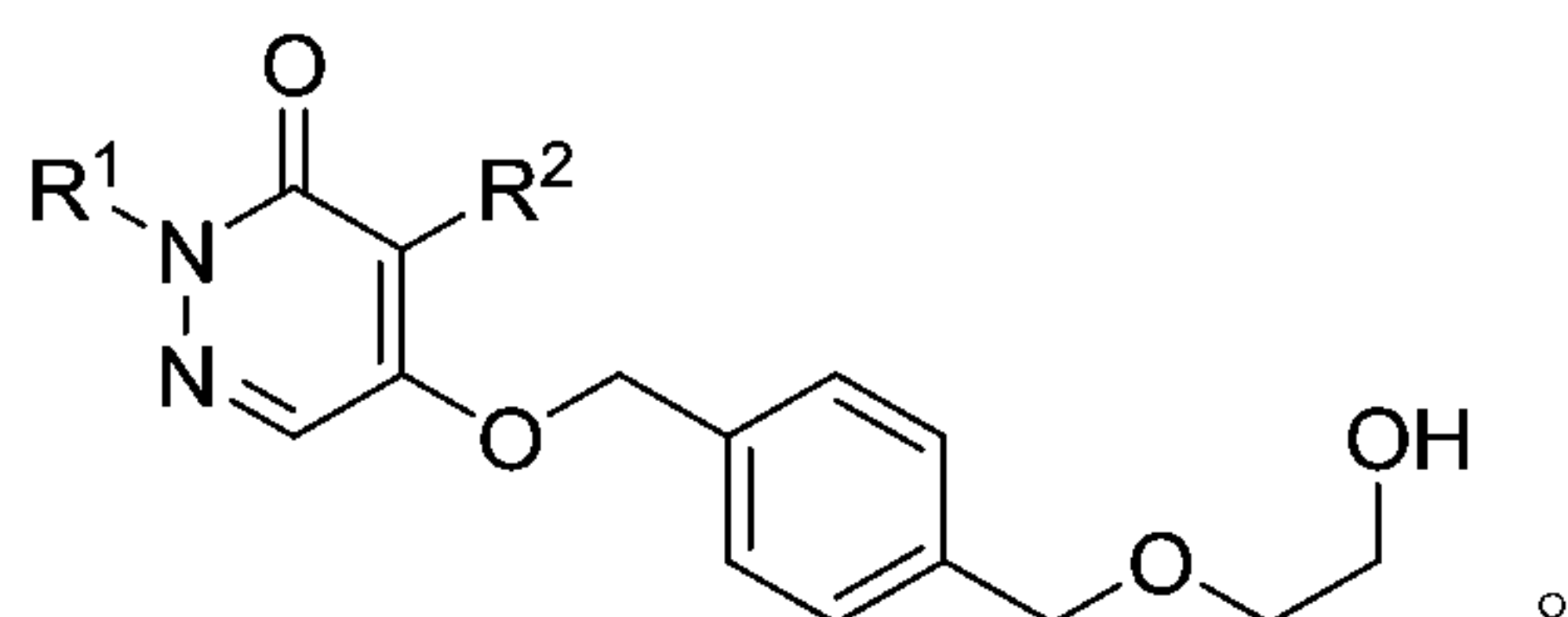
在一些實施例中，式(III)化合物具有結構：



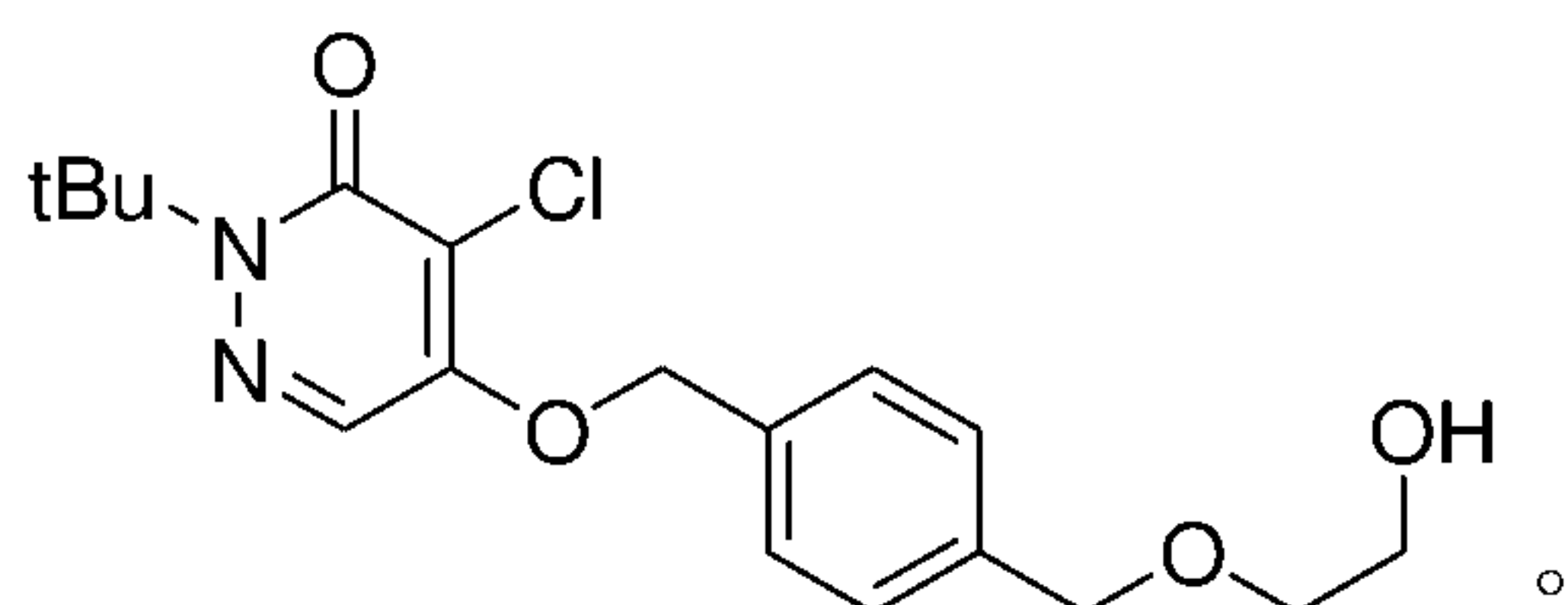
在一些實施例中，式(III)化合物具有結構：



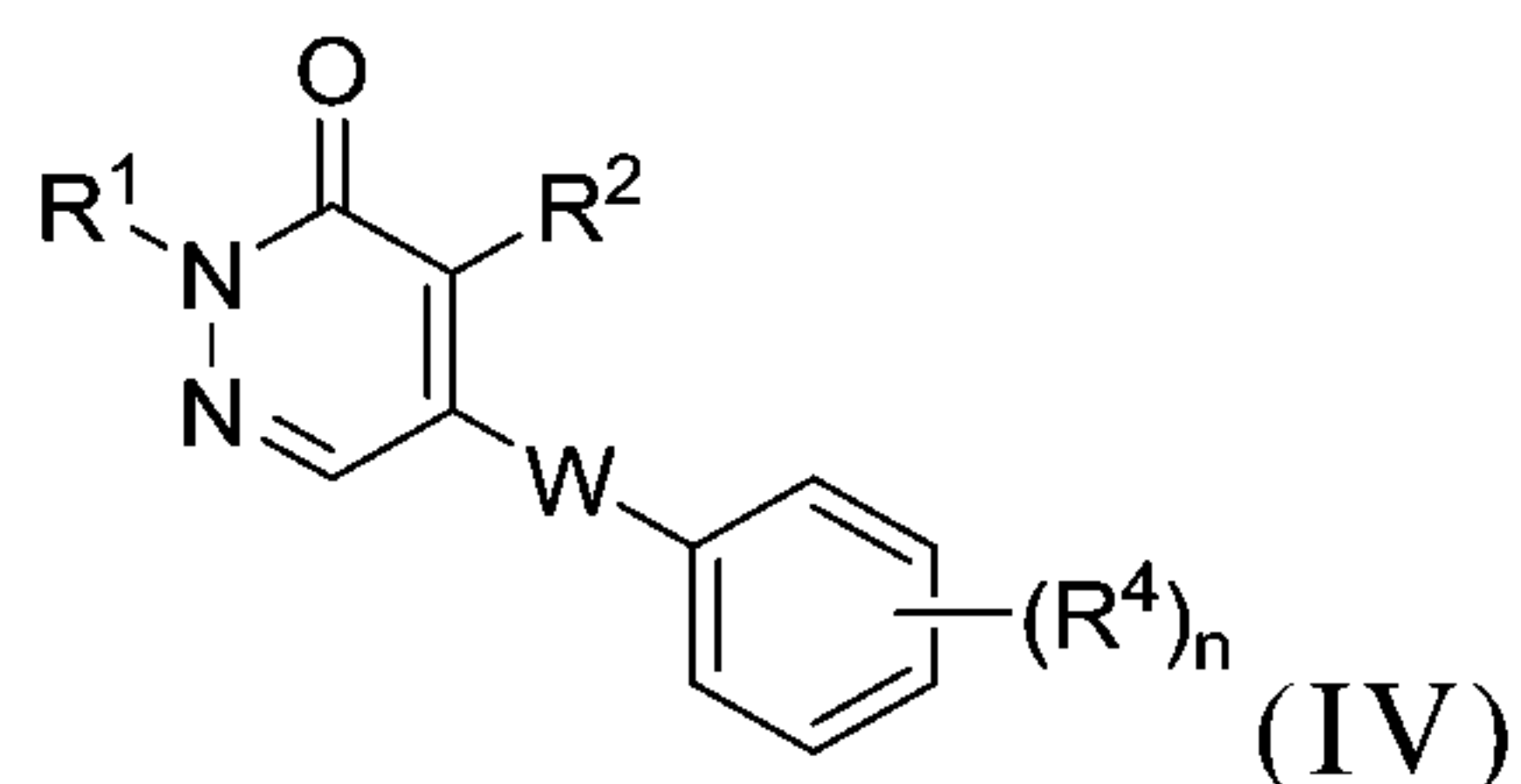
在一些實施例中，產物具有結構：



在一些實施例中，產物具有結構：



在一些實施例中，該方法進一步包含使式(IV)化合物與包含脫離基之反應物反應以產生產物，其中式(IV)具有結構：

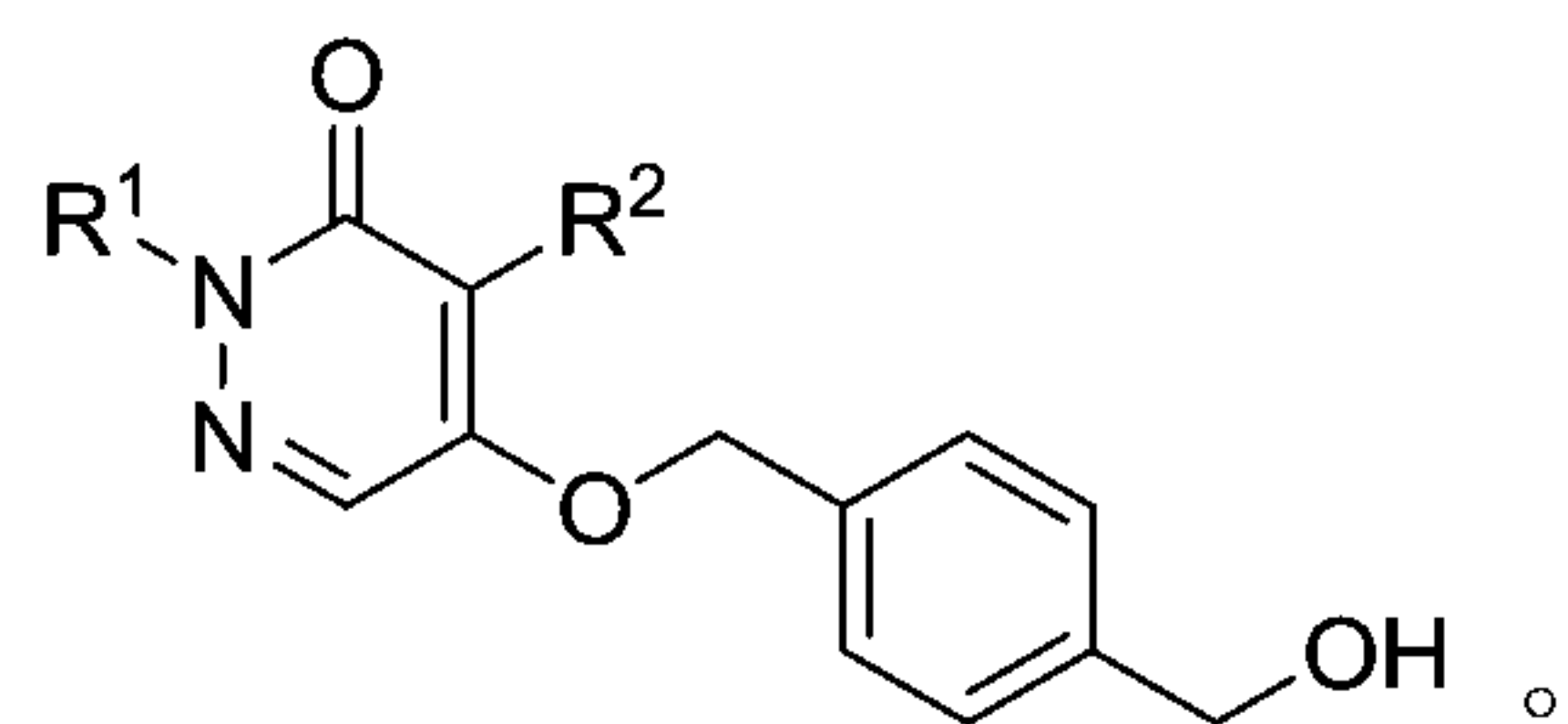


其中W為視情況經取代之烷基或雜烷基；各R⁴可相同或不同且為視情況經經基取代之烷基或視情況經經基取代之雜烷基；且n為1、2、3、4或5；且其中經基經脫離基置換。

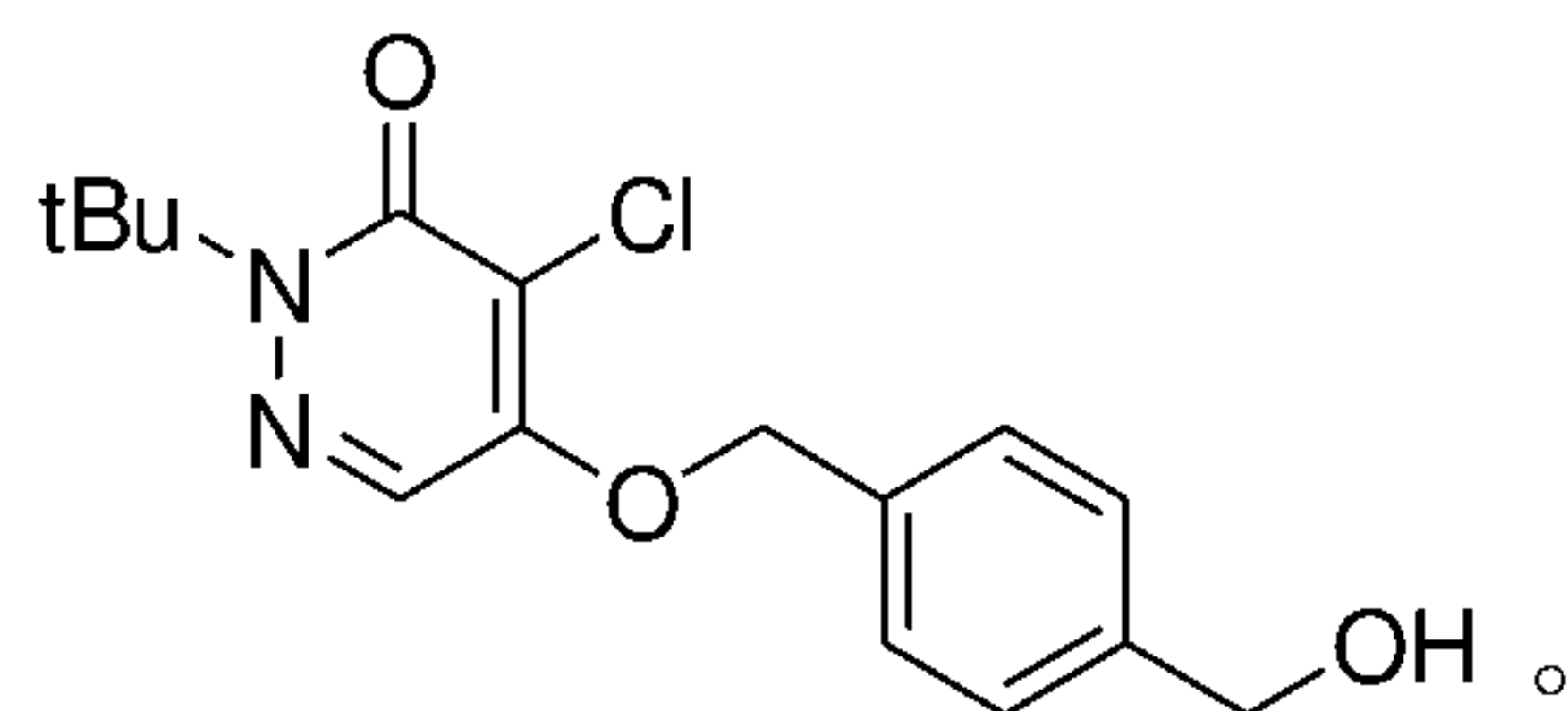
在一些實施例中，在鹵化試劑存在下執行式(IV)化合物之反應。在一些實施例中，鹵化試劑為溴化試劑。溴化試劑可為(但不限於)三溴化磷、二溴化吡錠，或四溴化碳與三苯基膦之組合。

在一些實施例中，W為-O(CH₂)-；R¹為第三丁基；R²為氯；且R⁴為經經基取代之烷基。

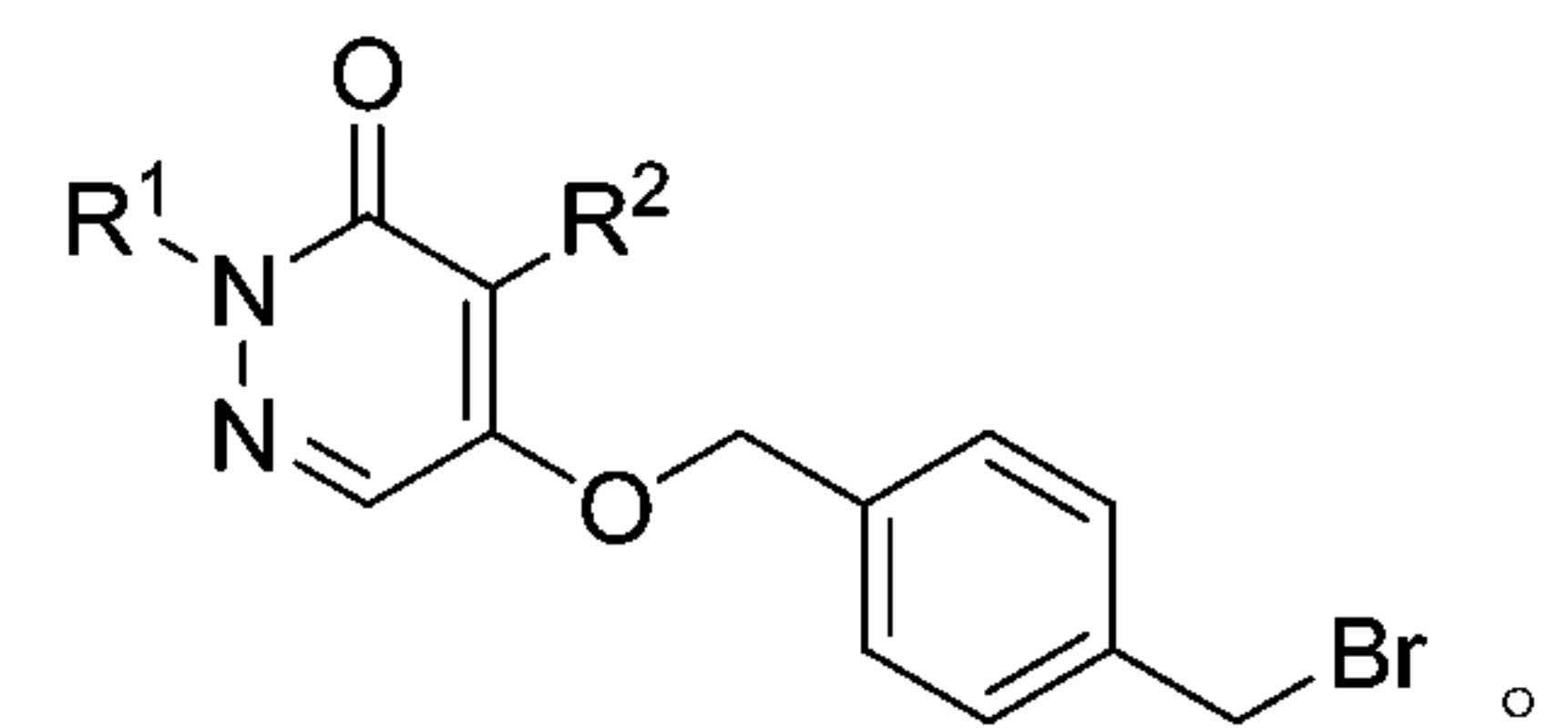
在一些實施例中，式(IV)化合物具有結構：



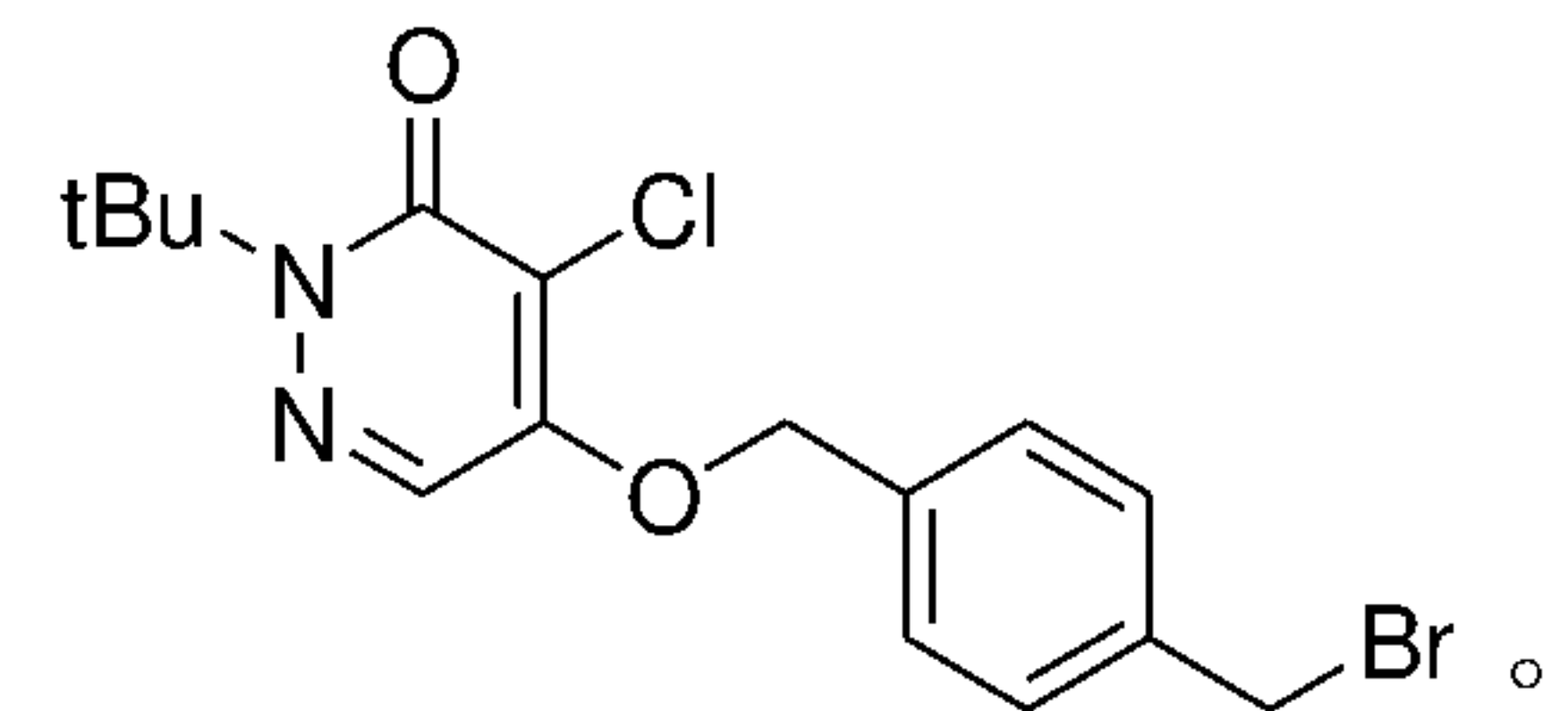
在一些實施例中，式(IV)化合物具有結構：



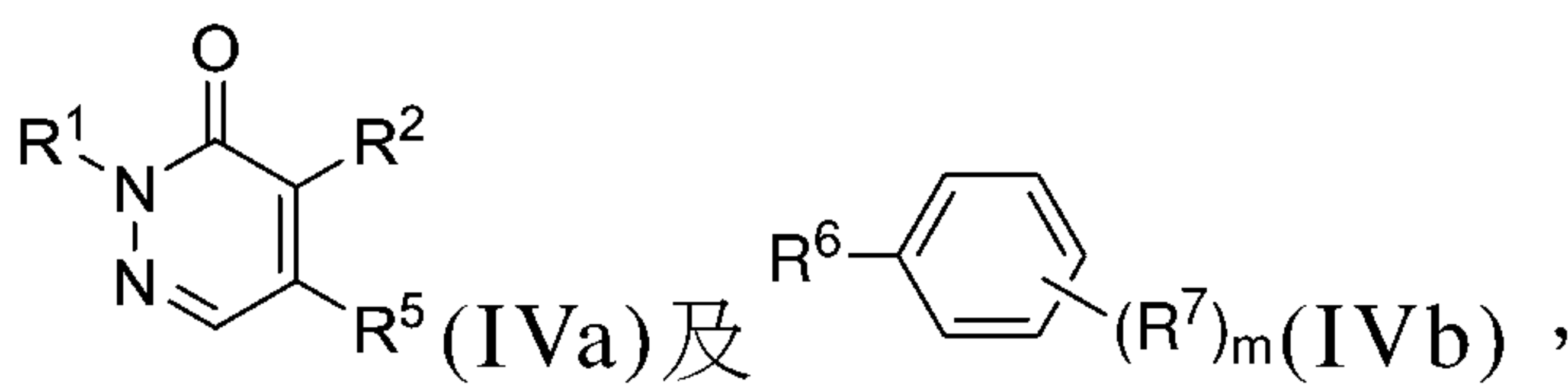
在一些實施例中，產物具有結構：



在一些實施例中，產物具有結構：



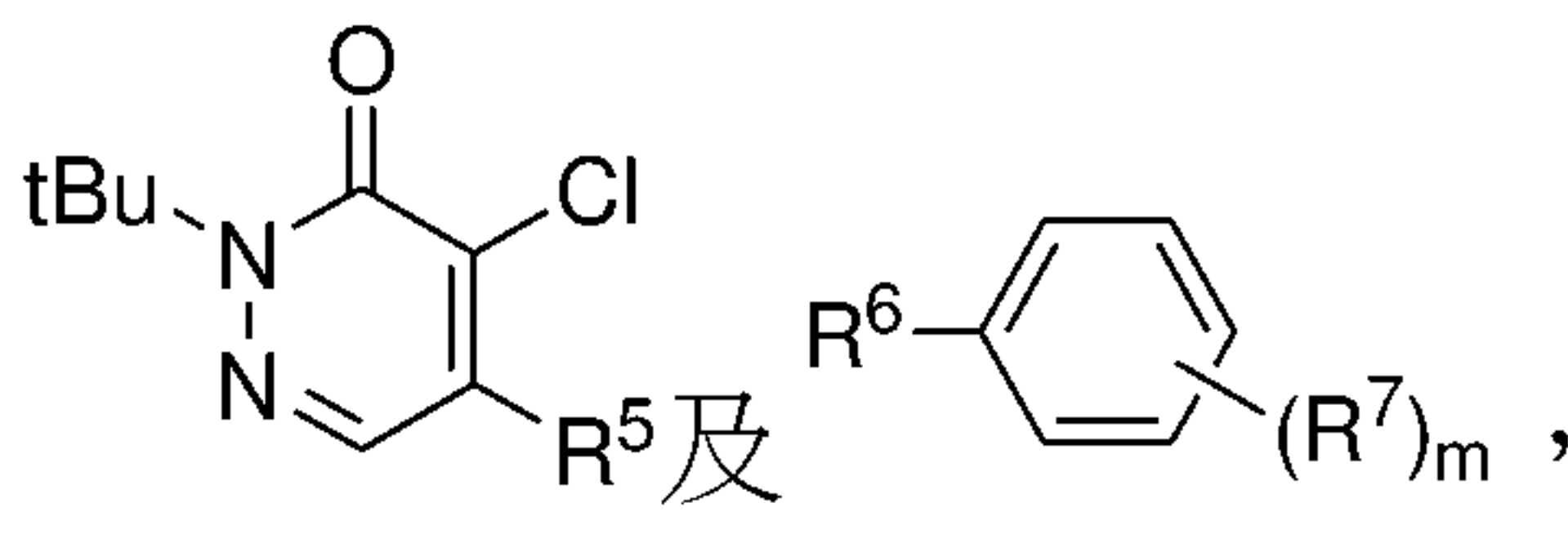
在一些實施例中，藉由式(IVa)之前驅體化合物與式(IVb)之前驅體化合物之醚化形成式(IV)化合物：



其中m為1、2、3、4或5或5以上；R⁵為羟基或鹵；且R⁶與R⁷可相同或不同且各為烷基、雜烷基或含羰基之基團，其各可視情況且獨立地經取代，其中當R⁵為羟基時，R⁶及R⁷中之至少一者包含脫離基或可由脫

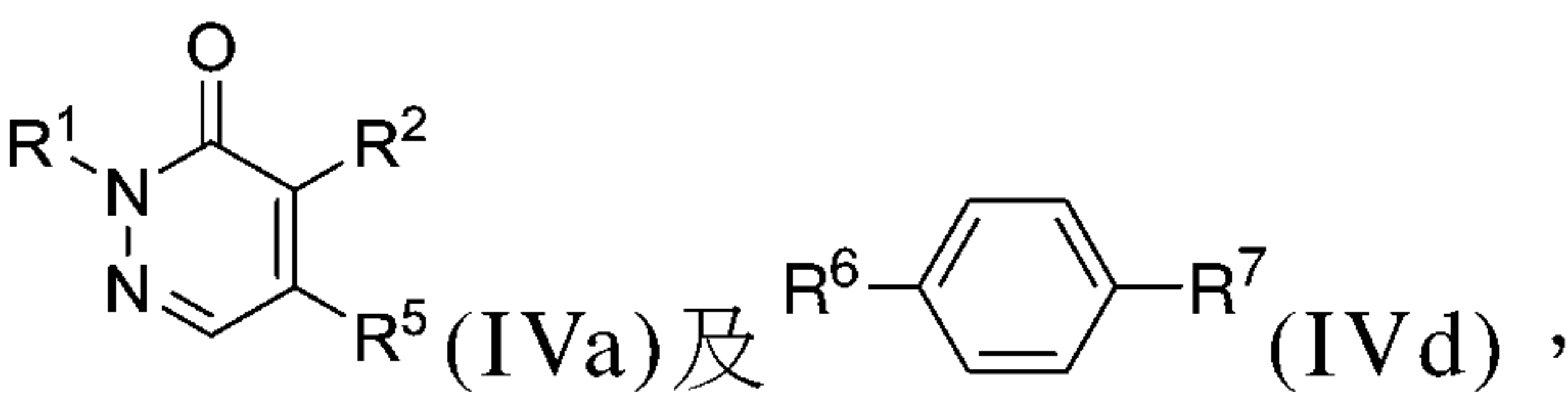
離基置換之基團。

在一些實施例中，藉由下式化合物之醚化形成式(IV)化合物：



其中m為1或1以上；R⁵為羥基或鹵；且R⁶與R⁷可相同或不同且各為烷基、雜烷基或含羰基之基團，其中任一者可經取代，其中當R⁵為羥基時，R⁶及R⁷中之至少一者包含脫離基或可由脫離基置換之基團。

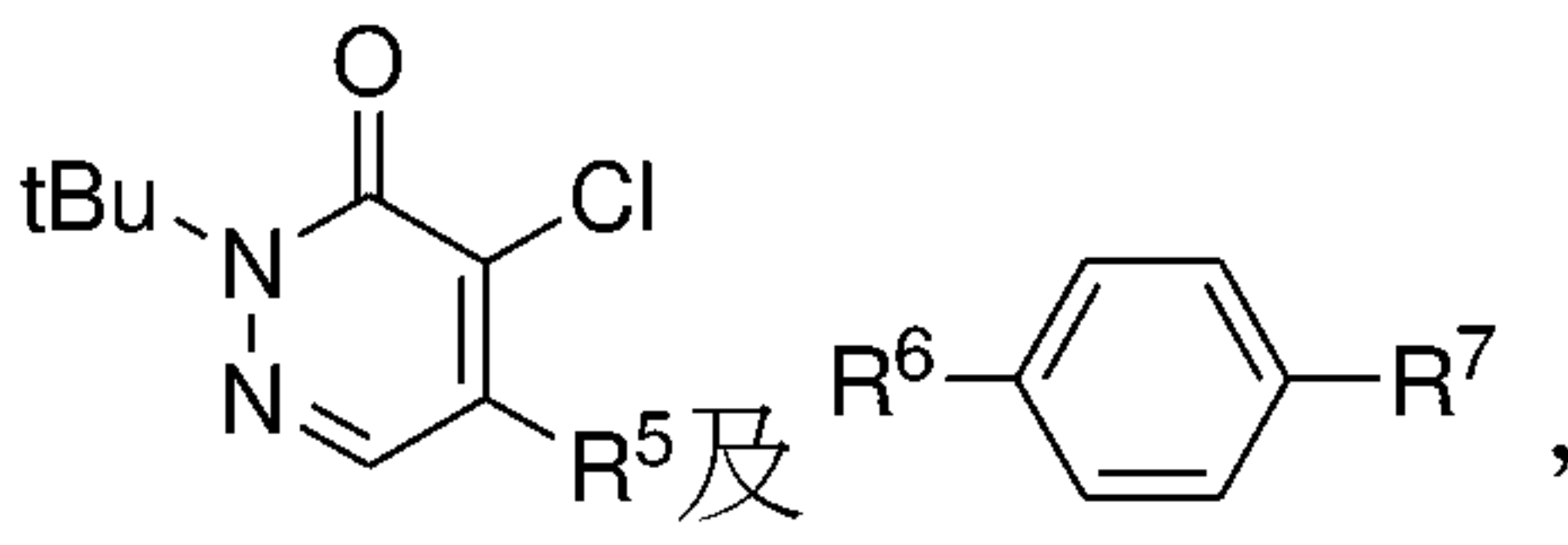
在一些實施例中，藉由式(IVa)之前驅體化合物與式(IVd)之前驅體化合物之醚化形成式(IV)化合物：



其中R⁵為羥基或鹵；且R⁶與R⁷可相同或不同且各為烷基、雜烷基或含羰基之基團，其各可視情況且獨立地經取代，

其中當R⁵為羥基時，R⁶及R⁷中之至少一者包含脫離基。

在一些實施例中，藉由下式化合物之醚化形成式(IV)化合物：



其中R⁵為羥基或鹵；且R⁶與R⁷可相同或不同且各為烷基、雜烷基或含羰基之基團，其中任一者可經取代，其中當R⁵為羥基時，R⁶及R⁷中之至少一者包含脫離基。

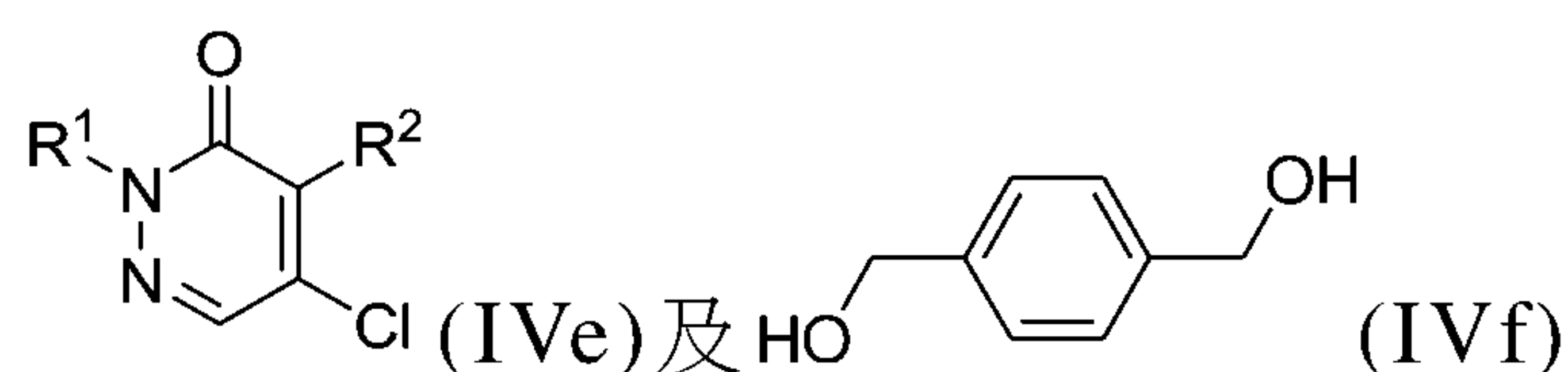
在一些實施例中，醚化包含使前驅體化合物在鹼存在下反應。

在一些實施例中，鹼包含碳酸根離子。

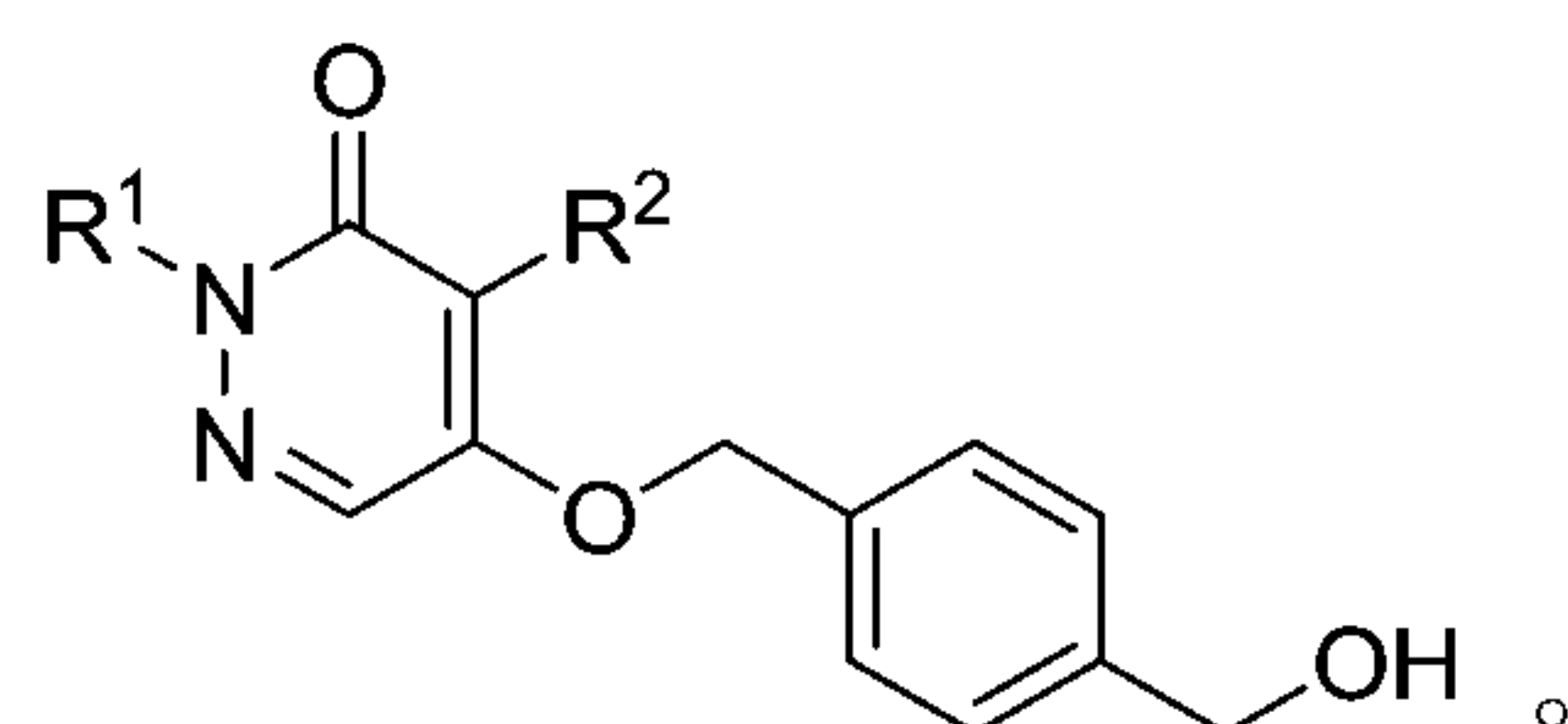
在一些實施例中， R^5 為鹵；且 R^6 及 R^7 各為經取代之烷基。

在一些實施例中， R^5 為氯；且 R^6 及 R^7 各為經經基取代之烷基。

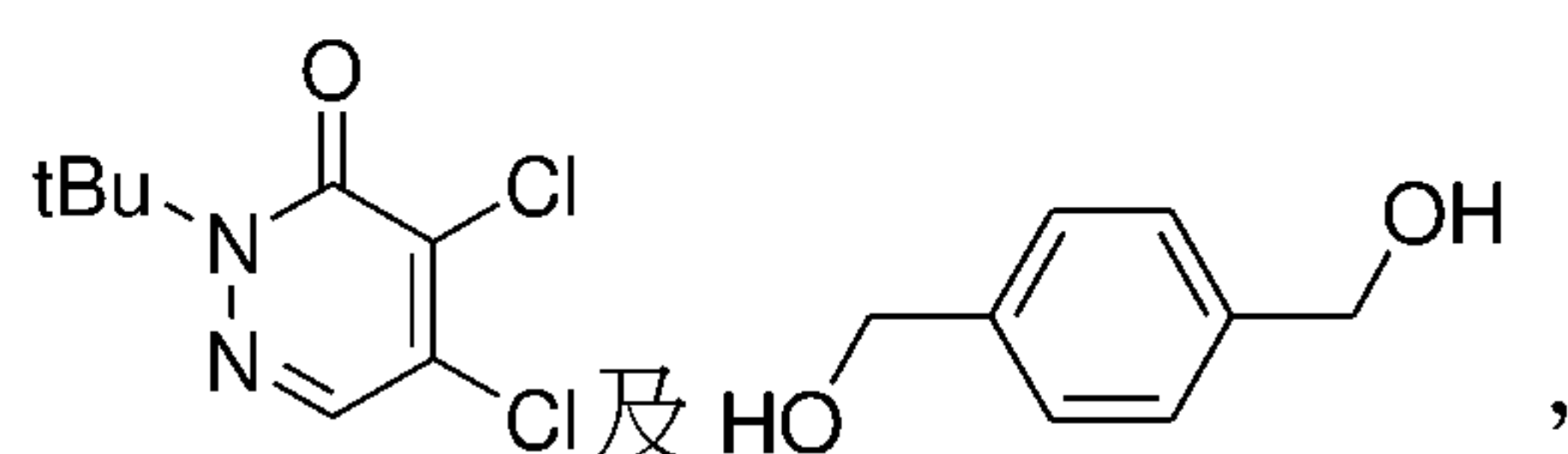
在一些實施例中，藉由具有下式之前驅體化合物之醚化合成式(IV)化合物：



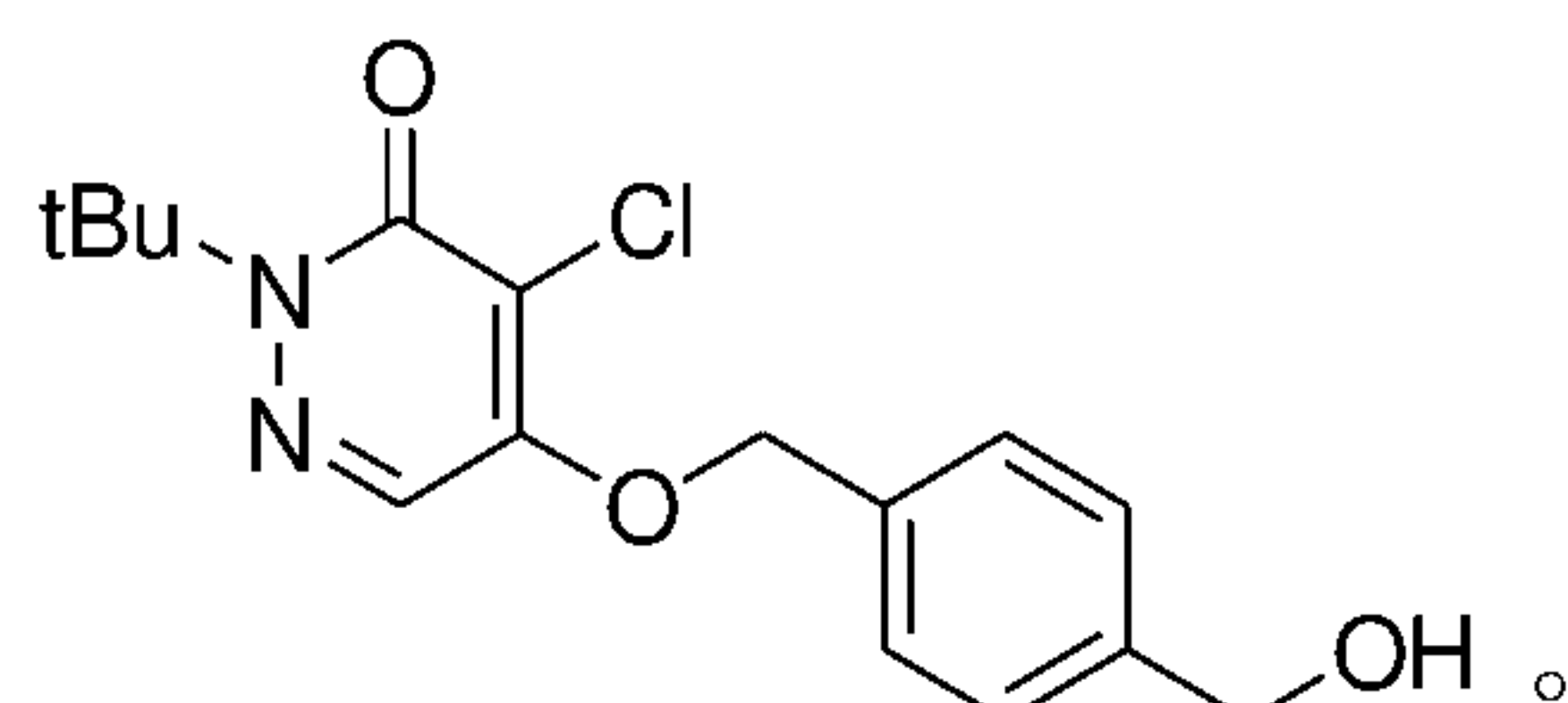
從而形成具有以下結構之產物：



在一些實施例中，藉由具有下式之化合物之醚化合成式(IV)化合物：



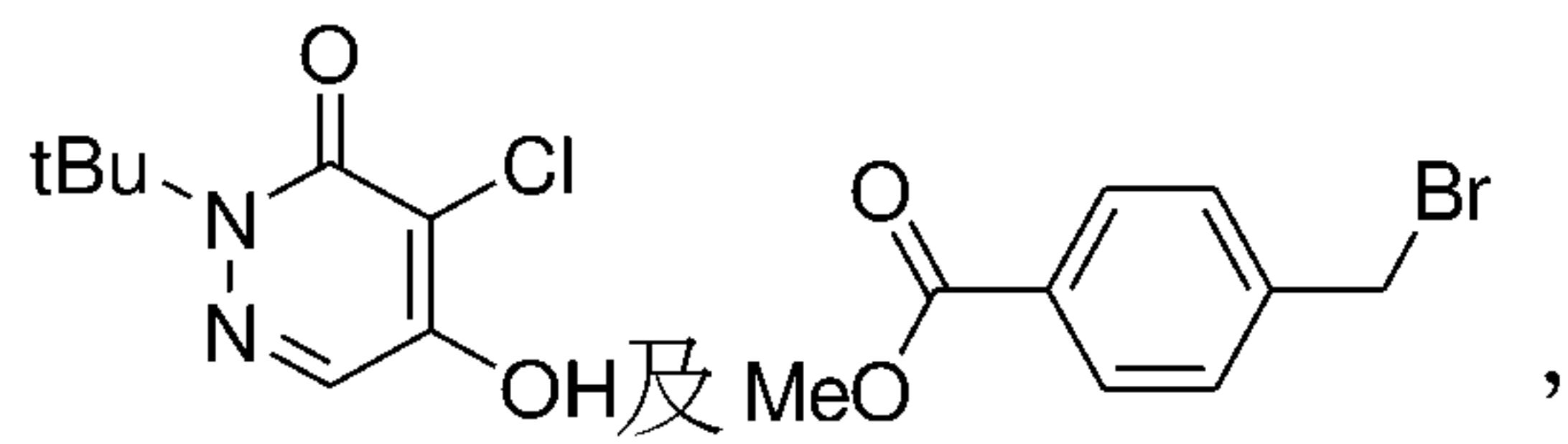
從而形成具有以下結構之產物：



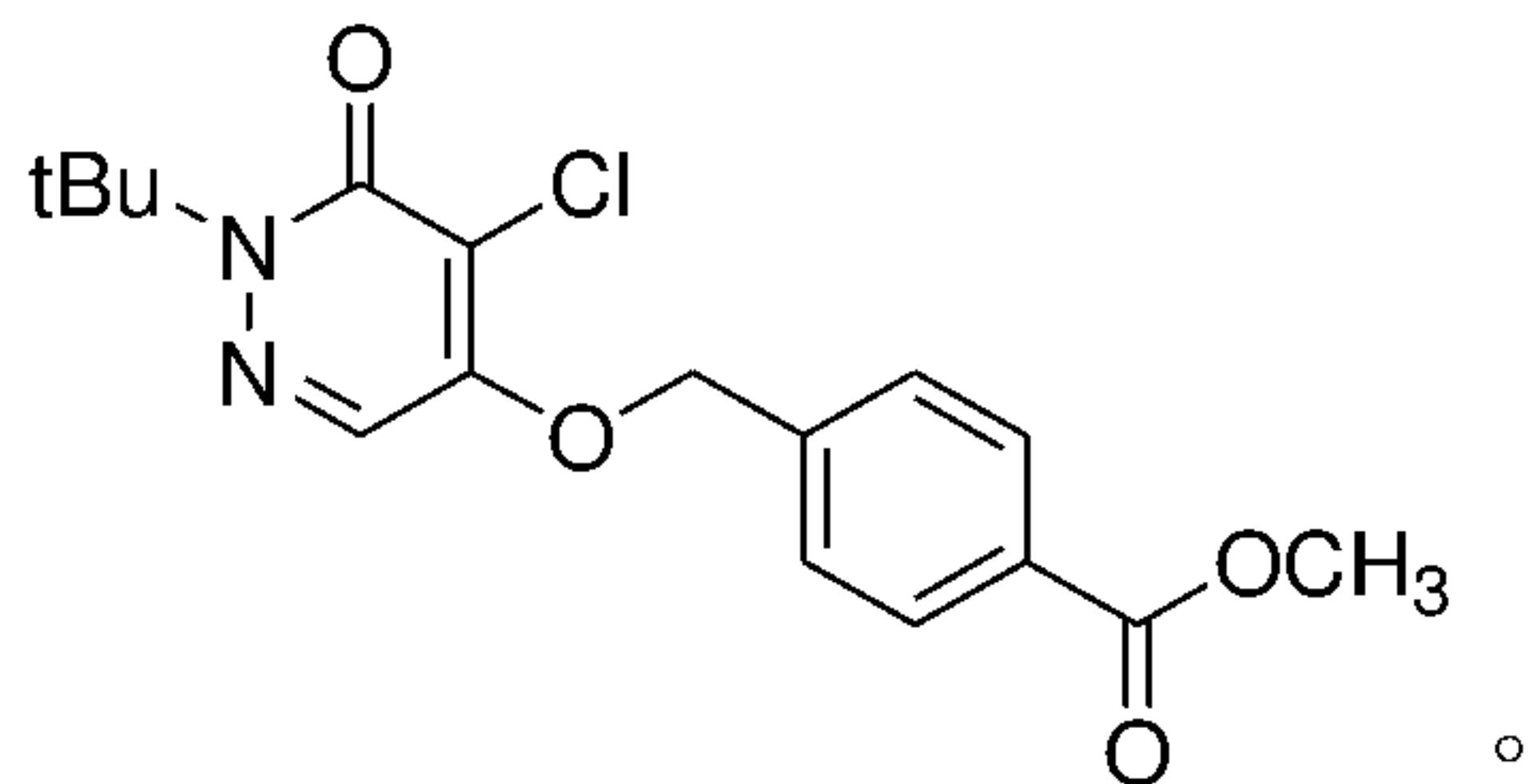
在一些實施例中， R^5 為經基；且 R^6 為含羰基之基團且 R^7 為經取代之烷基。在一些實施例中， R^5 為經基；且 R^6 為酯且 R^7 為經脫離基取代之烷基。

在一些實施例中，藉由具有下式之化合物之醚化合成式(IV)化合

物：



從而形成具有以下結構之產物：



在一些實施例中，該方法進一步包含使產物暴露於還原劑以將酯基轉化為醇。還原劑可為(但不限於)氫化鋰鋁、硼氫化鋰或氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)。

在另一態樣中，本發明提供一種合成造影劑之方法，其包含使造影劑前驅體與氟化物質及銨鹽在引起氟化物質置換脫離基之條件下接觸以產生包含氟化物質之造影劑，其中銨鹽與造影劑前驅體之莫耳比率小於1.5:1，包括約1:1或1:1以下。

在一些實施例中，銨鹽與造影劑前驅體之莫耳比率為約0.75:1或0.75:1以下，或約0.5:1或0.5:1以下，或約0.25:1或0.25:1以下。在一些實施例中，銨鹽與造影劑前驅體之莫耳比率為約1:1至約0.5:1。

在一些實施例中，銨鹽為碳酸氫銨、氫氧化銨、乙酸銨、乳酸銨、三氟乙酸銨、甲烷磺酸銨、對甲苯磺酸銨、硝酸銨、碘化銨或硫酸氫銨。在一些實施例中，銨鹽為四烷基銨鹽。銨鹽可具有式 R_4NHCO_3 ，其中R為烷基。銨鹽可為 Et_4NHCO_3 。

在另一態樣中，本發明提供一種合成造影劑之方法，其包含使

造影劑前驅體與氟化物質及碳酸氫鹽在引起氟化物質置換脫離基之條件下接觸以產生包含氟化物質之造影劑，其中碳酸氫鹽與造影劑前驅體之莫耳比率小於1.5:1，包括約1:1或1:1以下。

在一些實施例中，碳酸氫鹽與造影劑前驅體之莫耳比率為約0.75:1或0.75:1以下，或約0.5:1或0.5:1以下，或約0.25:1或0.25:1以下。在一些實施例中，碳酸氫鹽與造影劑前驅體之莫耳比率為約1:1至約0.5:1。

在一些實施例中，碳酸氫鹽為金屬碳酸氫鹽。碳酸氫鹽可為(但不限於)碳酸氫鈉、碳酸氫鈣、碳酸氫鉀或碳酸氫鎂。

在一些實施例中，碳酸氫鹽為碳酸氫銨。在一些實施例中，碳酸氫鹽為碳酸氫四烷基銨。碳酸氫鹽可具有式 R_4NHCO_3 ，其中R為烷基。碳酸氫鹽可為 Et_4NHCO_3 。

在一些實施例中，造影劑前驅體進一步暴露於穴狀配位子(cryptand)中，諸如但不限於4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]-二十六烷。

在一些實施例中，在不存在碳酸鹽(諸如但不限於碳酸鉀)情況下執行接觸。

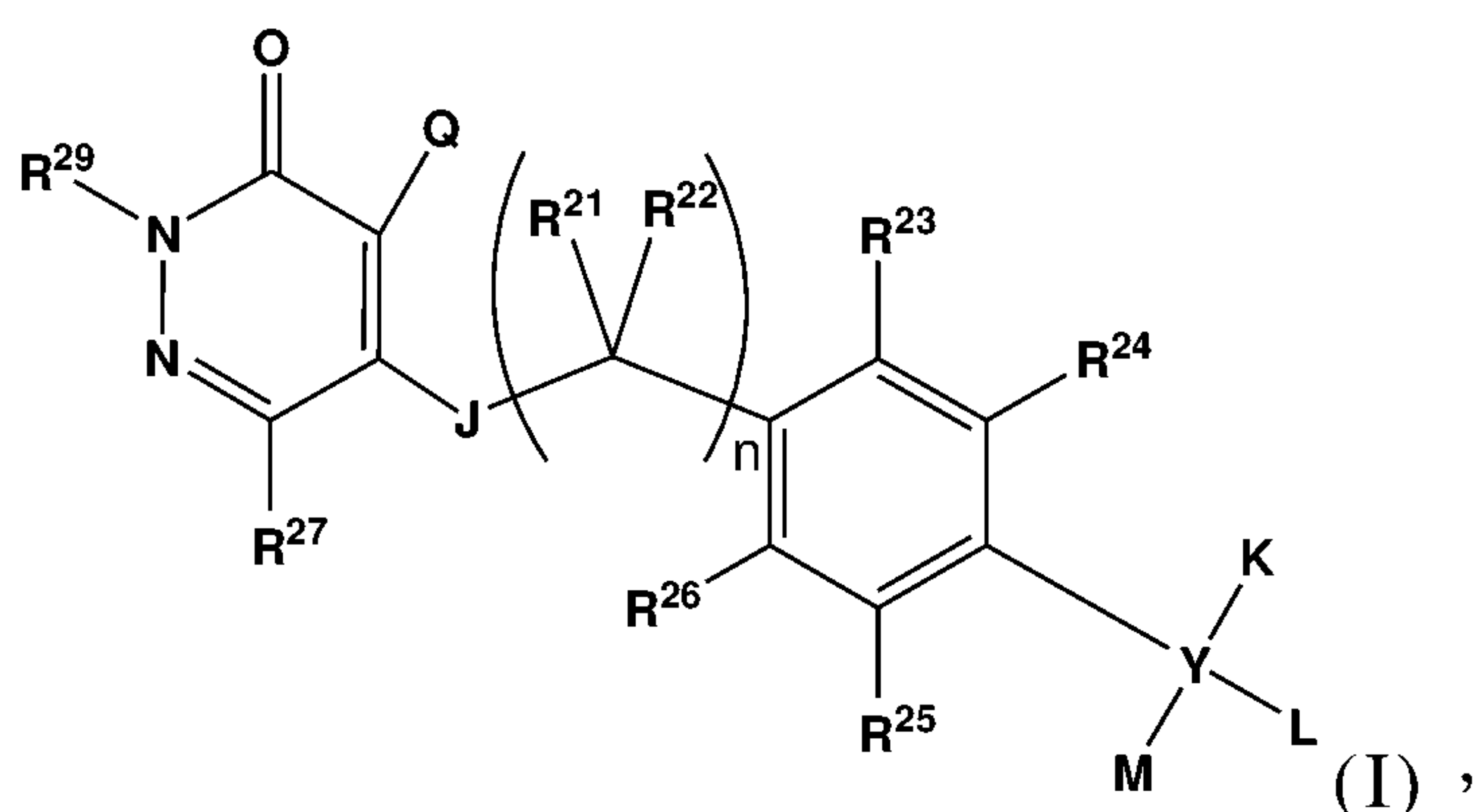
在一些實施例中，在不存在穴狀配位子(諸如但不限於4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]-二十六烷)情況下執行接觸。

在另一態樣中，本發明提供一種合成造影劑之方法，其包含使造影劑前驅體與氟化物質在引起氟化物質置換脫離基之條件下接觸以產生包含氟化物質之造影劑，其中在低於7之pH值下執行接觸。

在一些實施例中，在低於6之pH值下或低於5之pH值下或介於5與6之間的pH值下執行接觸。

在一些實施例中，脫離基為含磺酸酯基團。脫離基可為甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或1,2-環硫酸酯基。在一些實施例中，脫離基為甲苯磺酸酯基。在一些實施例中，氟化物質為 ^{18}F 離子。

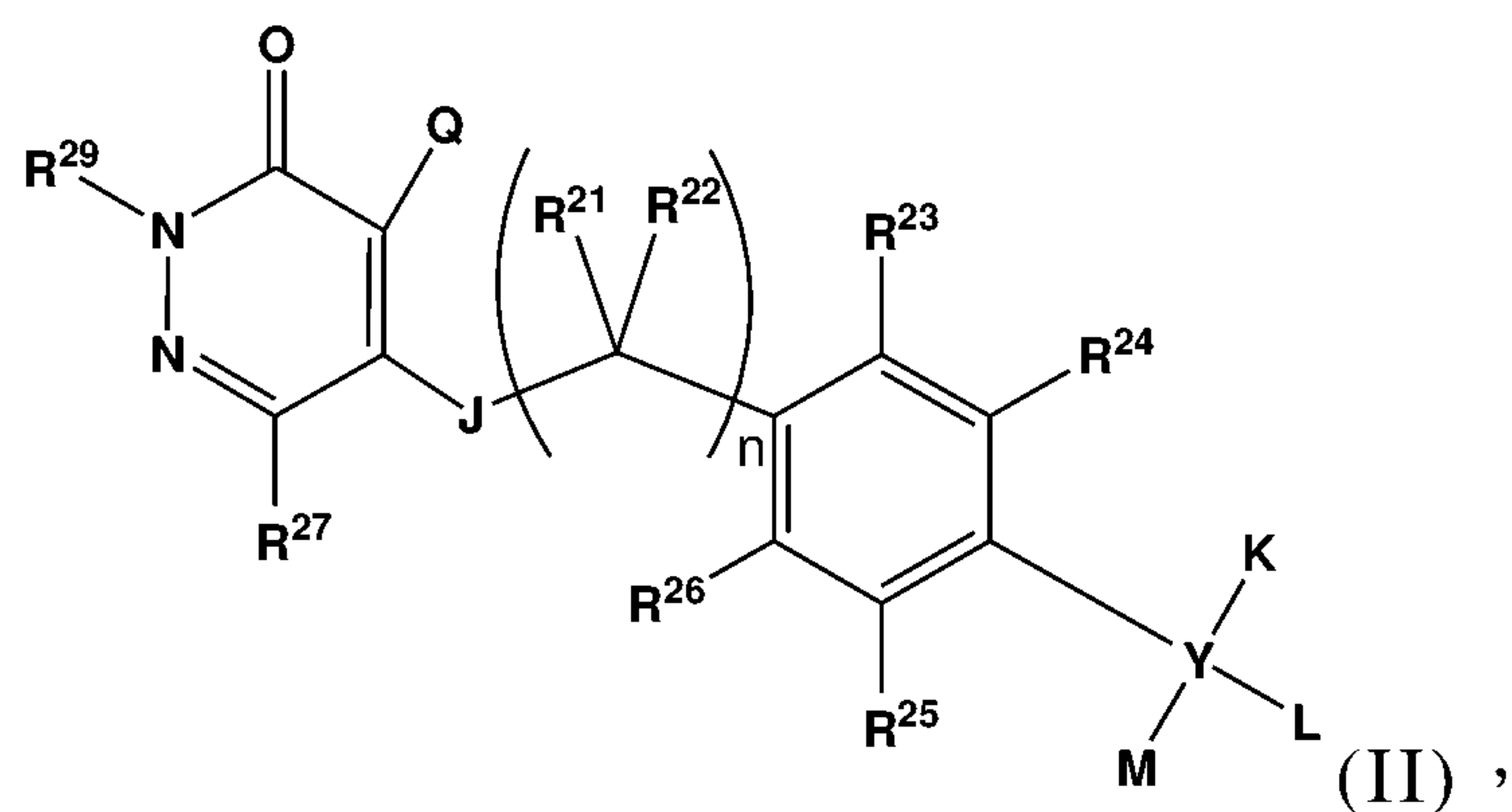
在一些實施例中，造影劑前驅體具有式(I)：



J係選自由 $\text{N}(\text{R}^{28})$ 、S、O、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、一鍵及 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{27})$ 組成之群；當存在時，K係選自由氫、視情況經脫離基取代之烷氧基烷基、視情況經脫離基取代之烷氧基、視情況經脫離基取代之芳基、視情況經脫離基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、視情況經脫離基取代之雜芳基及脫離基組成之群；當存在時，L係選自由氫、視情況經脫離基取代之烷氧基烷基、視情況經脫離基取代之烷氧基、視情況經脫離基取代之芳基、視情況經脫離基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、視情況經脫離基取代之雜芳基及脫離基組成之群；M係選自由氫、視情況經脫離基取代之烷氧基烷基、視情況經脫離基取代之烷氧基、視情況經脫離基取代之芳基、視情況經脫離基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、視情況經脫離基取代之雜芳基及脫離基組成之群；或L及M與其所連接之原子一起可

形成3、4、5或6員碳環；Q為鹵基或鹵烷基；n為0、1、2或3； R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 及 R^{28} 係獨立地選自氫、視情況經脫離基取代之 C_1 - C_6 烷基及脫離基； R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、烷氧基、視情況經脫離基取代之 C_1 - C_6 烷基及脫離基； R^{29} 為視情況經脫離基取代之 C_1 - C_6 烷基；且Y係選自由一鍵、碳及氧組成之群；其限制條件為當Y為一鍵時，K及L不存在，且M係選自由視情況經造影部分取代之芳基及視情況經造影部分取代之雜芳基組成之群；且其限制條件為當Y為氧時，K及L不存在，且M係選自氫、視情況經造影部分取代之烷氧基烷基、視情況經造影部分取代之芳基、視情況經造影部分取代之 C_1 - C_6 烷基及視情況經造影部分取代之雜芳基；其限制條件為式(I)中存在至少一個脫離基。

在一些實施例中，造影劑具有式(II)：



其中J係選自由 $N(R^{28})$ 、S、O、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $NHCH_2CH_2O$ 、一鍵及 $C(=O)N(R^{27})$ 組成之群；當存在時，K係選自由氫、視情況經造影部分取代之烷氧基烷基、視情況經造影部分取代之烷氧基、視情況經造影部分取代之芳基、視情況經造影部分取代之 C_1 - C_6 烷基、視情況經造影部分取代之雜芳基及造影部分組成之群；當存在時，L係選自由氫、視情況經造影部分取代之烷氧基烷基、視情況經造影部分取代之

烷氧基、視情況經造影部分取代之芳基、視情況經造影部分取代之 C_1-C_6 烷基、視情況經造影部分取代之雜芳基及造影部分組成之群；**M**係選自氫、視情況經造影部分取代之烷氧基烷基、視情況經造影部分取代之烷氧基、視情況經造影部分取代之芳基、視情況經造影部分取代之 C_1-C_6 烷基、視情況經造影部分取代之雜芳基及造影部分；或**L**及**M**與其所連接之原子一起可形成3或4員碳環；**Q**為鹵基或鹵烷基；**n**為0、1、2或3； R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 及 R^{28} 係獨立地選自氫、視情況經造影部分取代之 C_1-C_6 烷基及造影部分； R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、烷氧基、視情況經造影部分取代之 C_1-C_6 烷基及造影部分； R^{29} 為視情況經造影部分取代之 C_1-C_6 烷基；且**Y**係選自由一鍵、碳及氧組成之群；其限制條件為當**Y**為一鍵時，**K**及**L**不存在，且**M**係選自由視情況經造影部分取代之芳基及視情況經造影部分取代之雜芳基組成之群；且其限制條件為當**Y**為氧時，**K**及**L**不存在，且**M**係選自氫、視情況經造影部分取代之烷氧基烷基、視情況經造影部分取代之芳基、視情況經造影部分取代之 C_1-C_6 烷基及視情況經造影部分取代之雜芳基；其限制條件為式(II)中存在至少一個造影部分，其中該造影部分為 ^{18}F 。

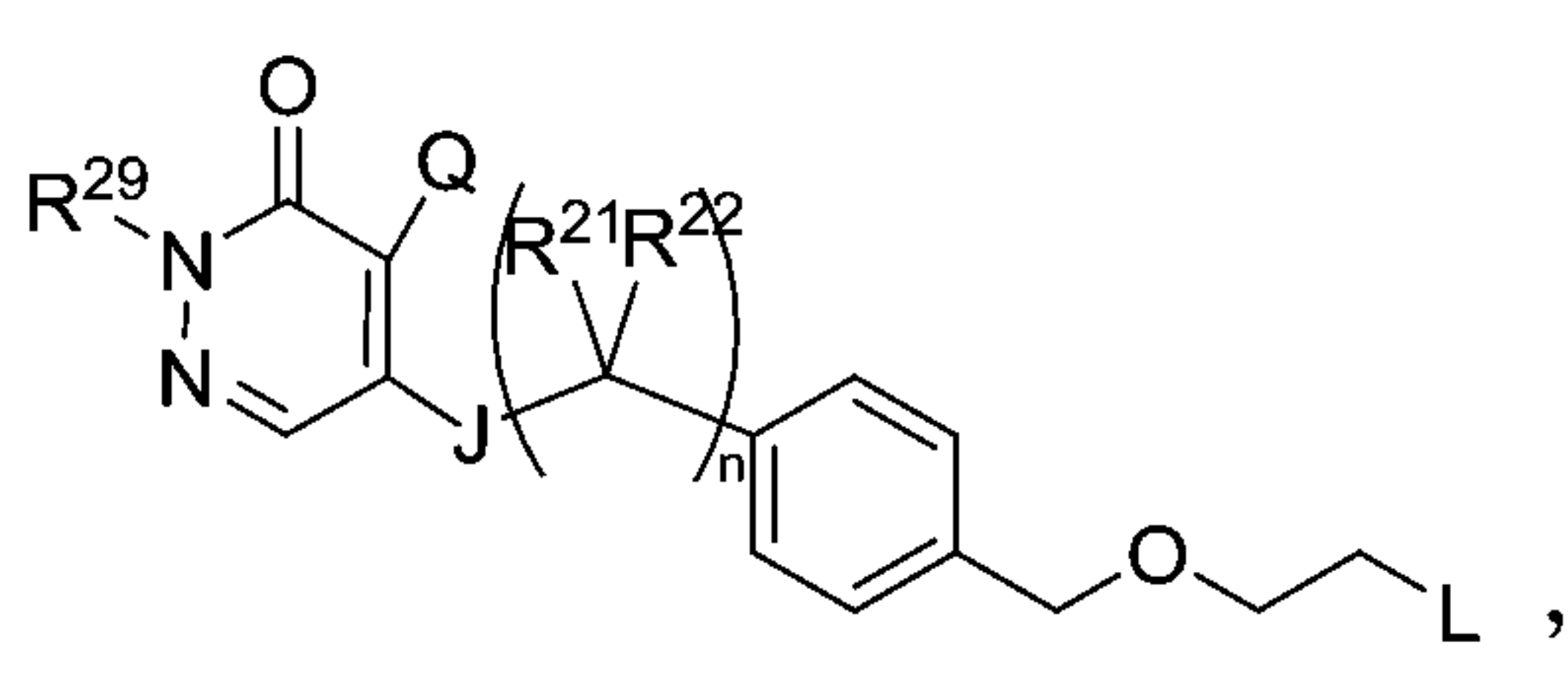
在一些實施例中，**J**為**O**。在一些實施例中， R^{29} 為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基，各視情況經脫離基取代。在一些實施例中， R^{29} 為第三丁基。在一些實施例中，**Q**為氯。在一些實施例中， R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 及 R^{27} 中之每一者均為氫。

在一些實施例中，**Y**為碳，**K**及**L**為氫，且**L**為經脫離基取代之烷

氧基烷基、視情況經脫離基取代之烷氧基、視情況經脫離基取代之芳基、視情況經脫離基取代之C₁-C₆烷基、視情況經脫離基取代之雜芳基或脫離基。

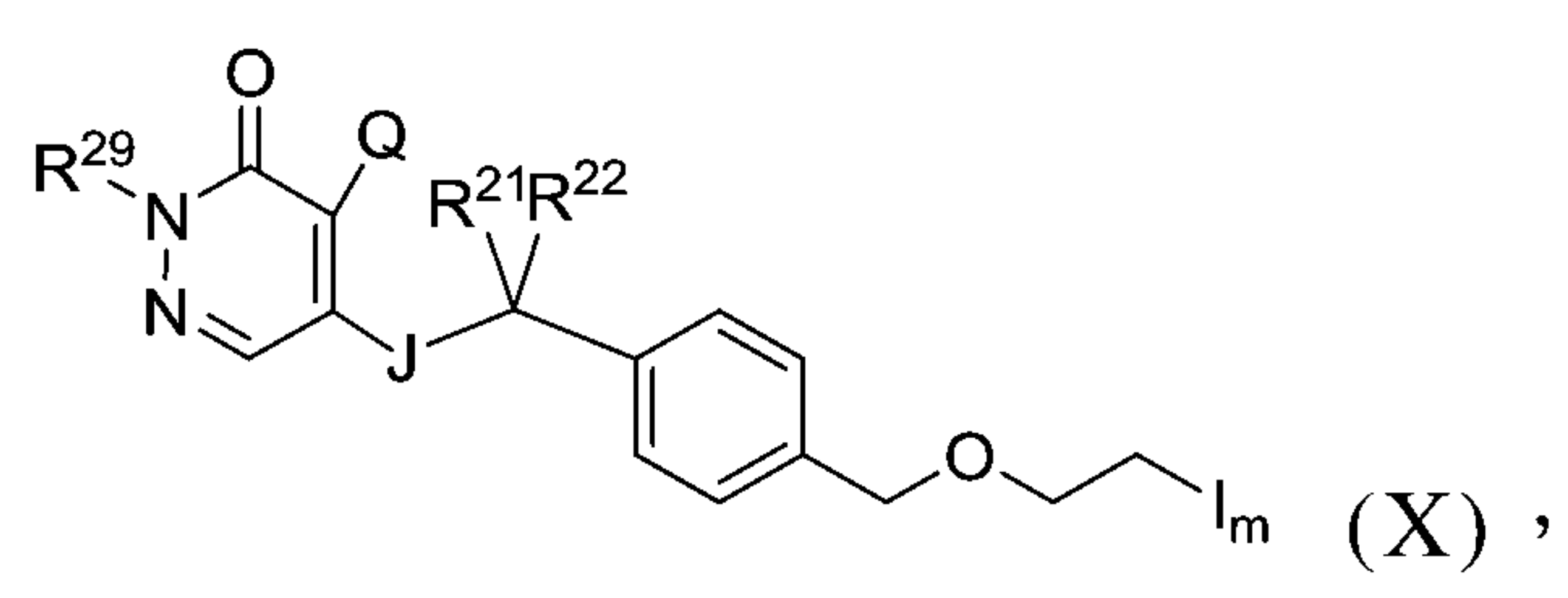
在一些實施例中，Y為碳，K及L各為氫，且L為視情況經脫離基取代之烷氧基。

在一些實施例中，造影劑前驅體具有結構：



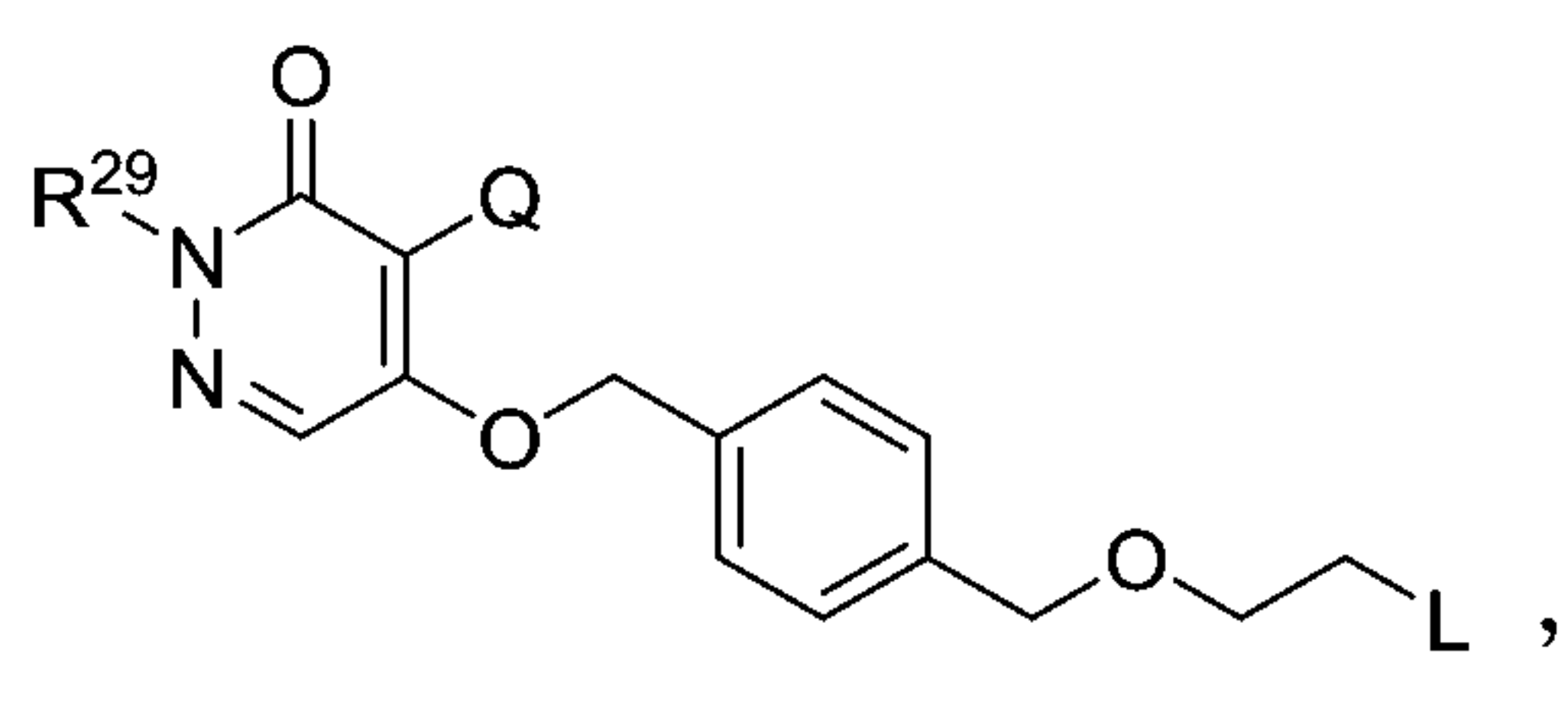
其中L為脫離基。

在一些實施例中，造影劑具有結構：



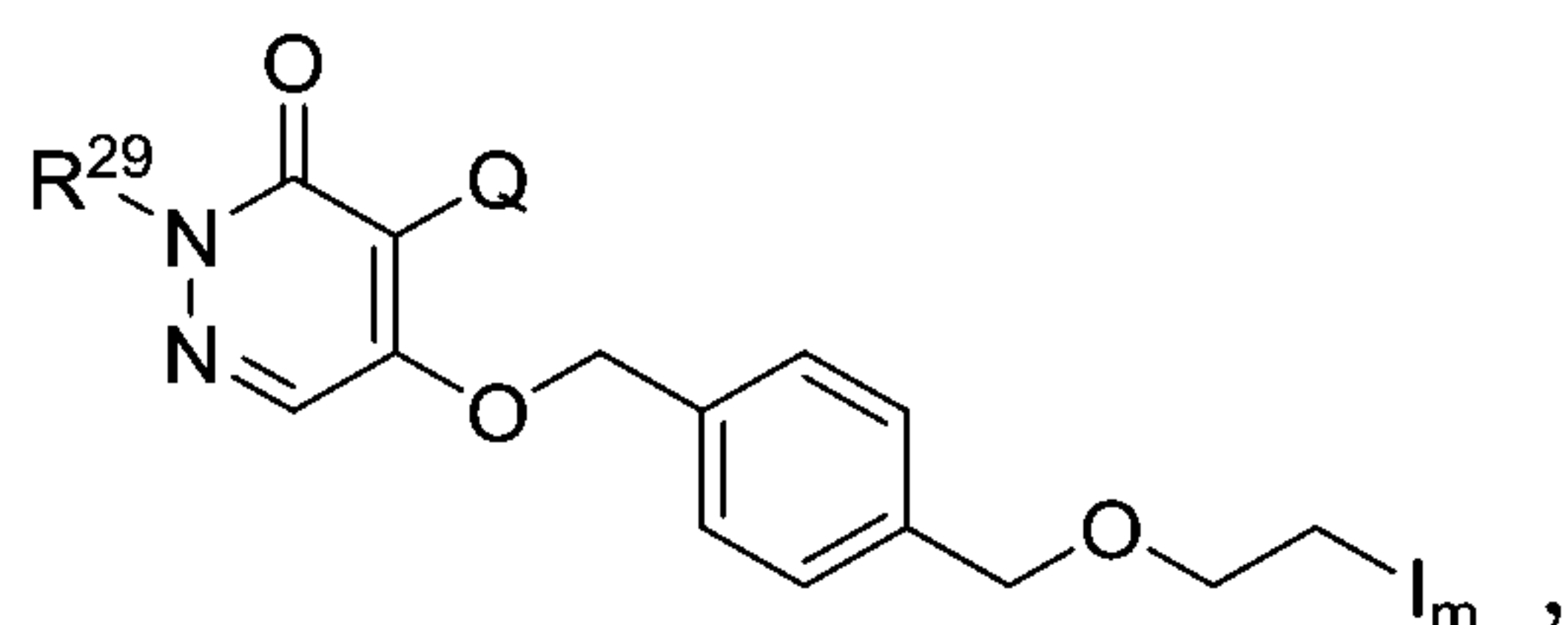
其中I_m為造影部分。

在一些實施例中，造影劑前驅體具有結構：



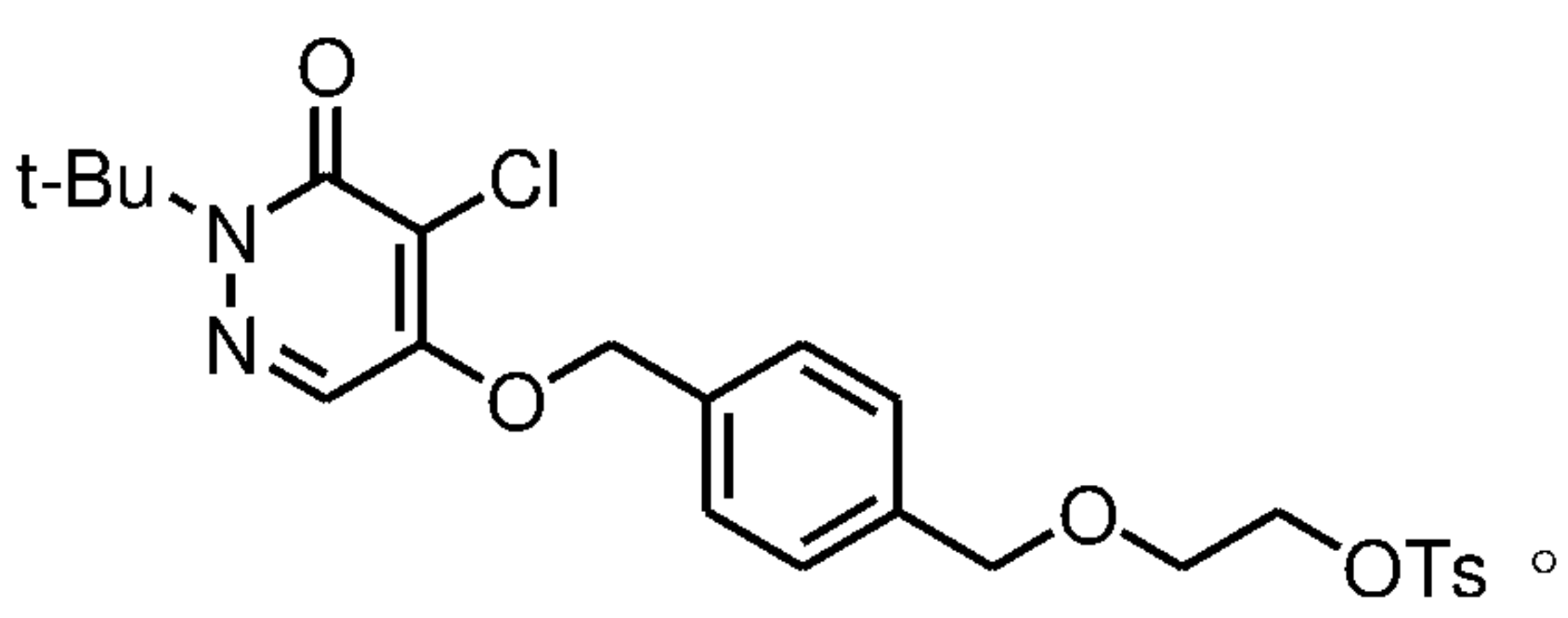
其中L為脫離基。

在一些實施例中，造影劑具有結構：

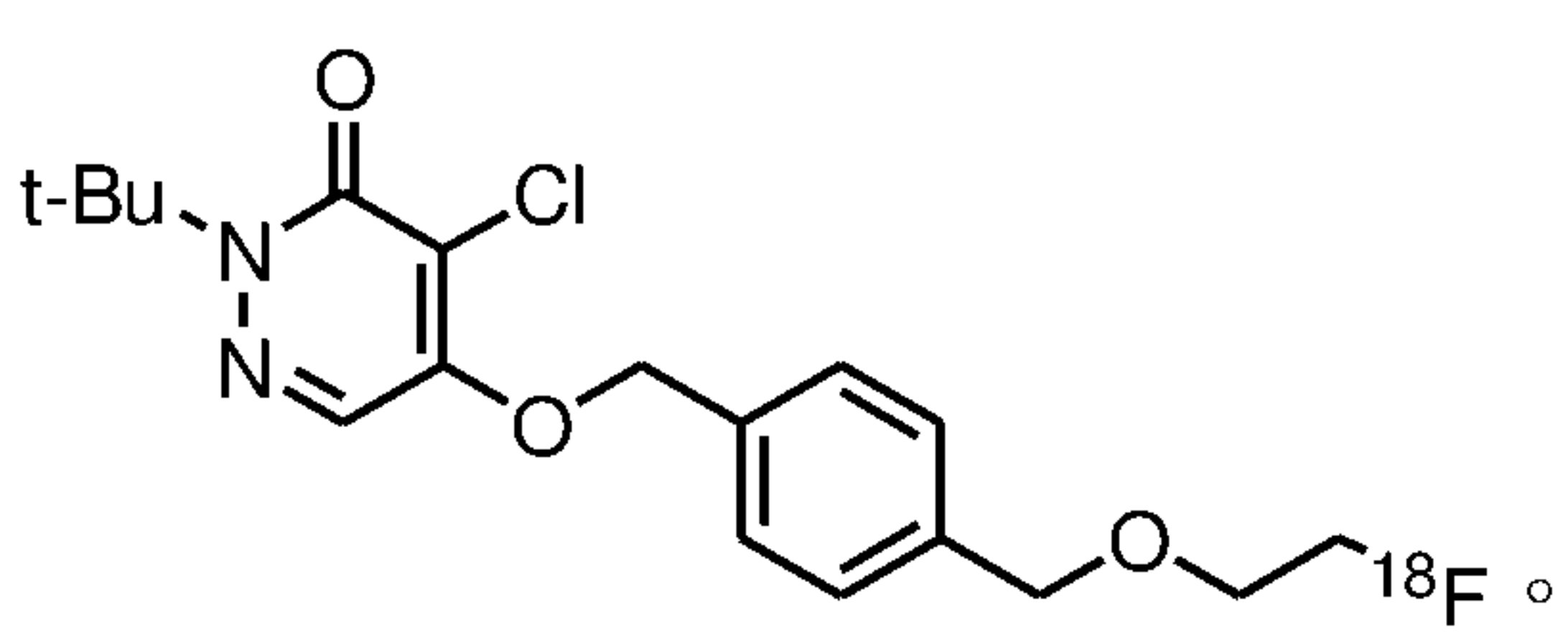


其中I_m為造影部分。

在一些實施例中，造影劑前驅體具有結構：



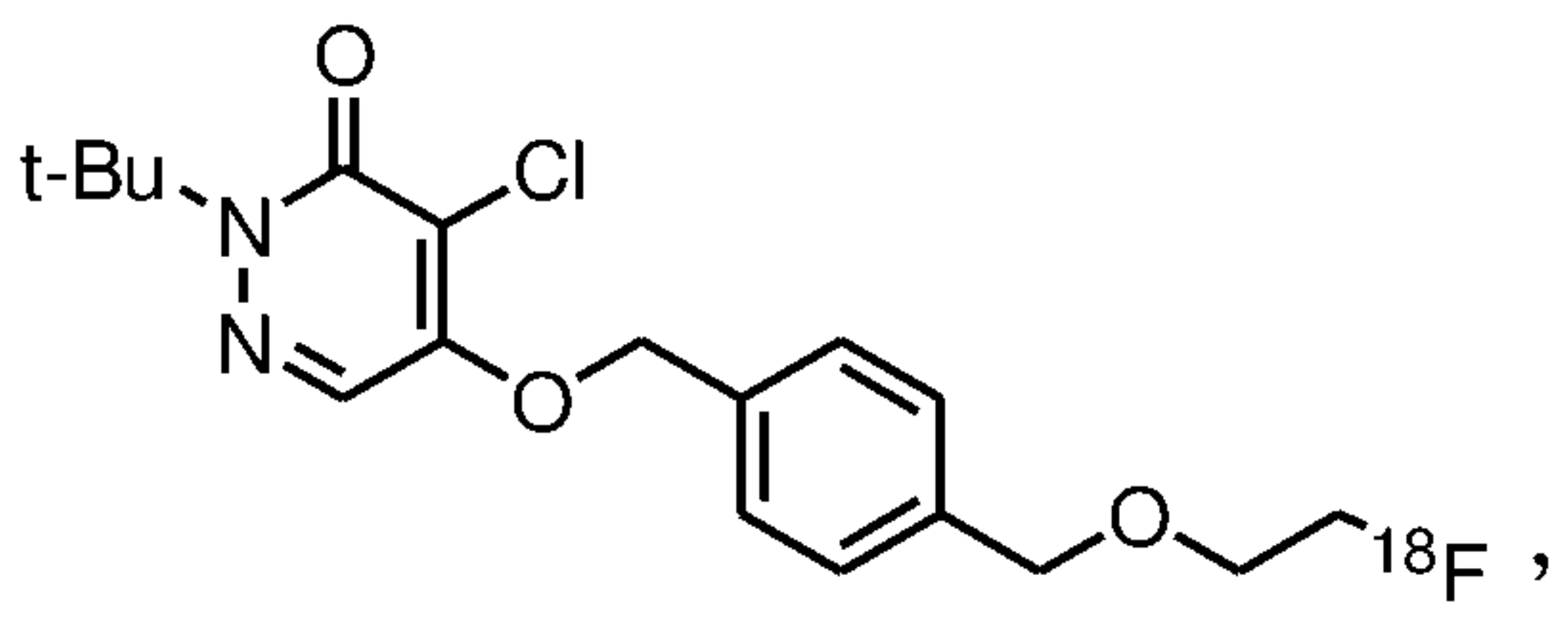
在一些實施例中，包含氟化物質之造影劑具有結構：



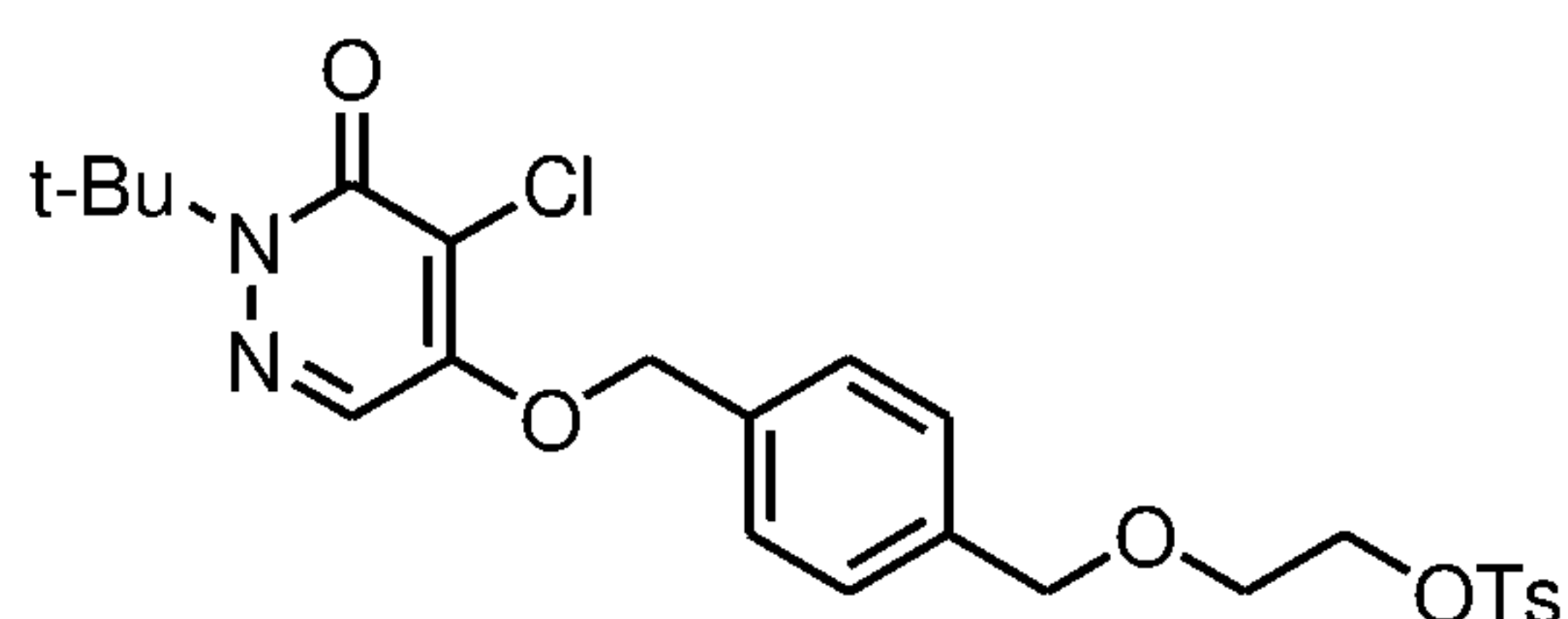
在一些實施例中，該方法進一步包含使用至少一種純化技術純化造影劑。在一些實施例中，純化技術為層析，諸如但不限於HPLC。在一些實施例中，純化技術為過濾，諸如但不限於經由C-18樹脂過濾。

在一些實施例中，該方法進一步包含合併造影劑與穩定劑。在一些實施例中，穩定劑為抗壞血酸。

在另一態樣中，本發明提供一種製造具有以下結構之造影劑之方法：



該方法包含：(a)使具有以下結構之甲苯磺酸酯前驅體：



接觸與銨鹽締合之無水氟化物質；(b)加熱(a)之混合物；(c)冷卻經加熱混合物；(d)向冷卻混合物中添加 H₂O；(e)使用 HPLC 用 H₂O/MeCN 溶離劑自(d)之水合混合物純化混合物；及(f)用抗壞血酸或其鹽稀釋溶離劑。

在一些實施例中，步驟(b)包含加熱混合物至介於 50°C 與 250°C 之間的溫度。在一些實施例中，步驟(b)包含加熱混合物小於 5 分鐘、小於 10 分鐘、小於 20 分鐘或小於 30 分鐘。

在一些實施例中，該方法進一步包含(g)使(f)之經稀釋溶離劑與 C18 樹脂接觸；(h)用抗壞血酸或其鹽洗滌經接觸之 C18 樹脂；(i)用純

ETOH 自 C18 樹脂溶離

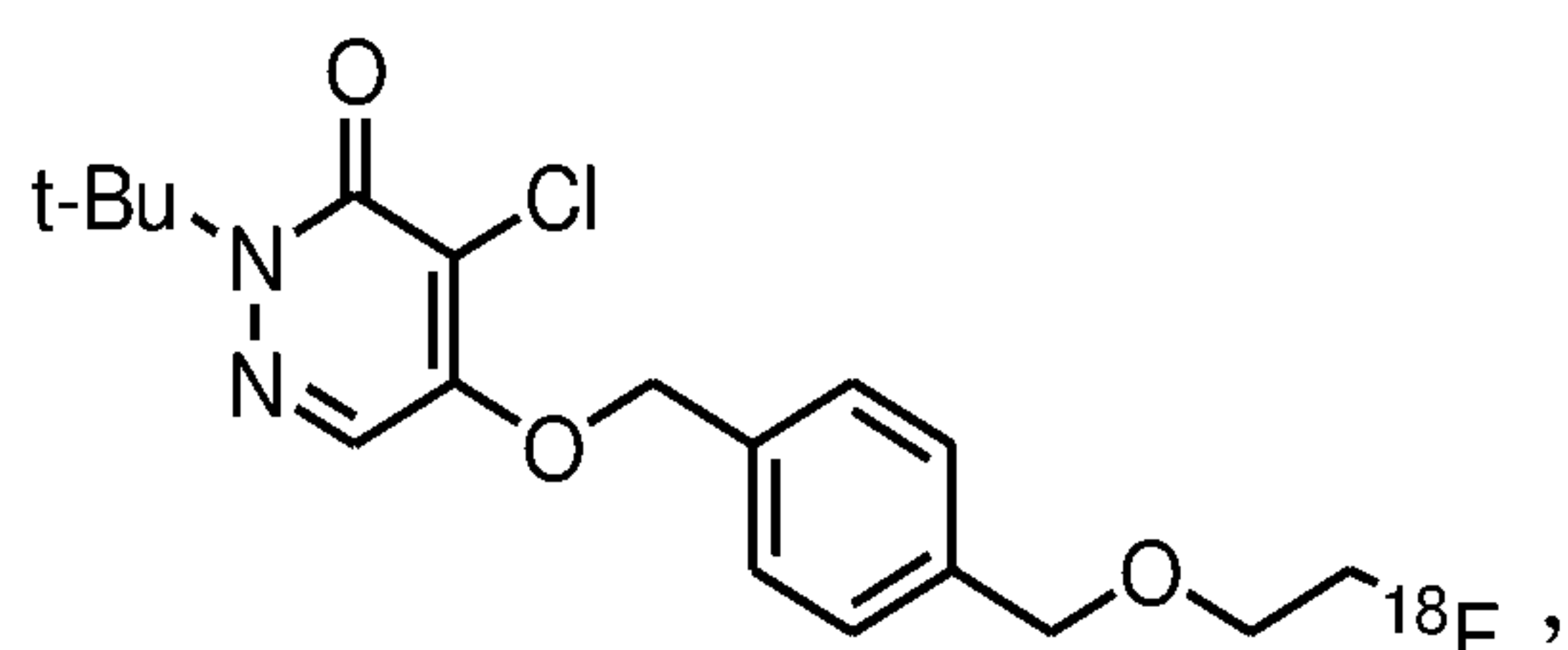
；及(j)用抗壞血酸稀釋(i)之溶離劑。

在一些實施例中，該方法進一步包含(k)無菌過濾(j)之經稀釋溶離劑；及(l)視情況測定(k)之無菌濾液之樣品中

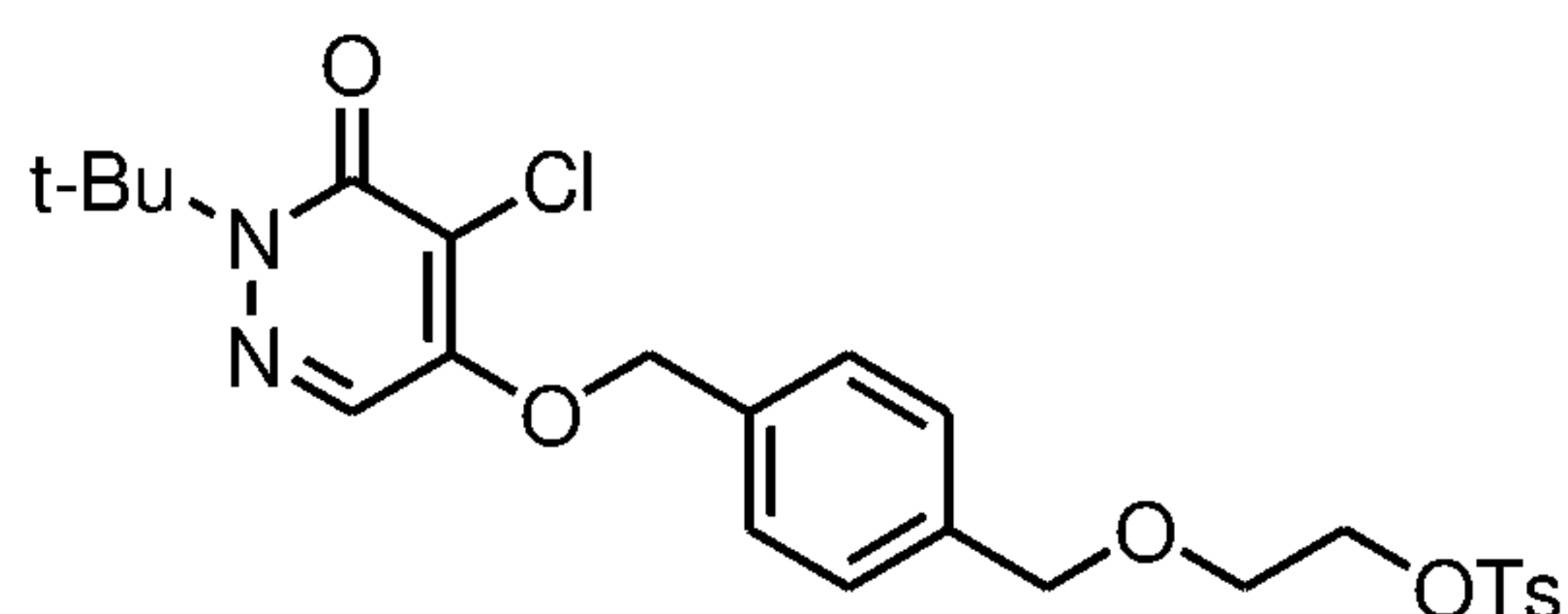
的存在。

在其他態樣中，本發明提供由任何前述方法製備之造影劑。

因此，在一態樣中，本發明提供一種具有以下結構之造影劑：



其中該造影劑係藉由以下步驟製造：(a)使具有以下結構之甲苯磺酸酯前驅體：

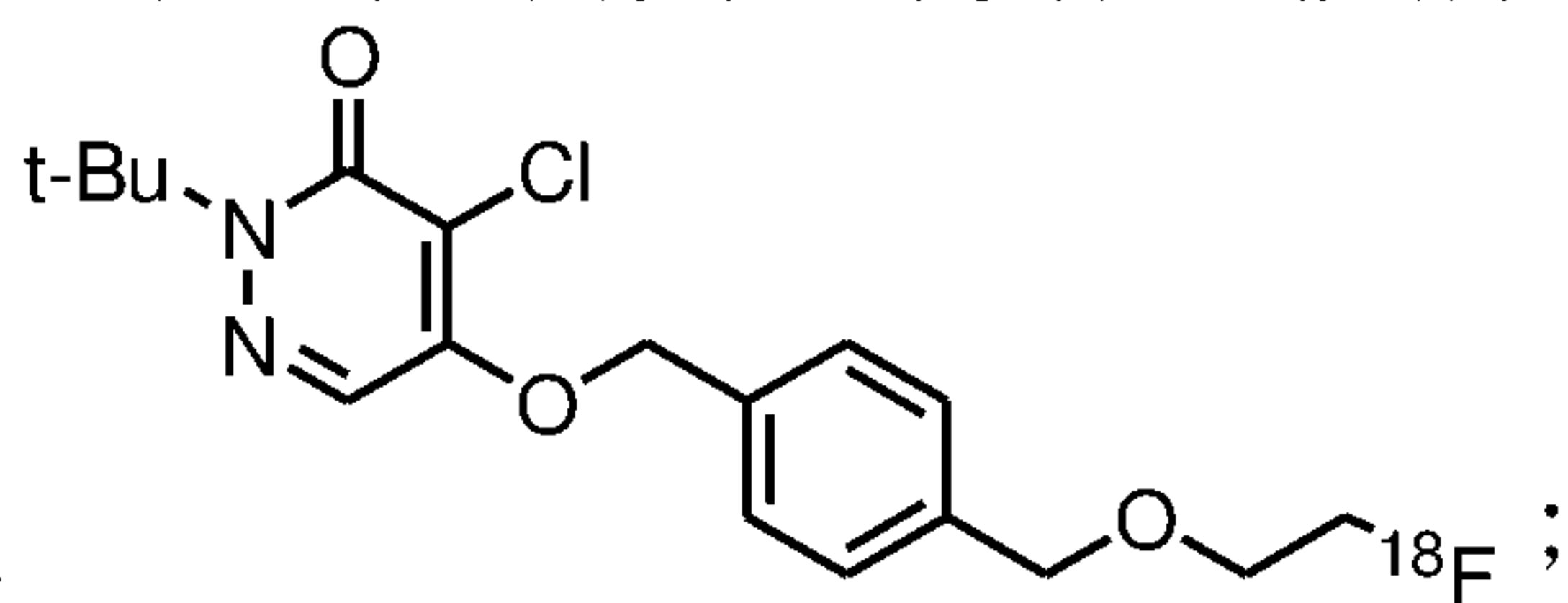


接觸與鉍鹽締合之無水氟化物質；(b)加熱(a)之混合物；(c)冷卻經加熱混合物；(d)向冷卻混合物中添加H₂O；(e)使用HPLC用H₂O/MeCN溶離劑自(d)之水合混合物純化混合物；及(f)用抗壞血酸或其鹽稀釋溶離劑。

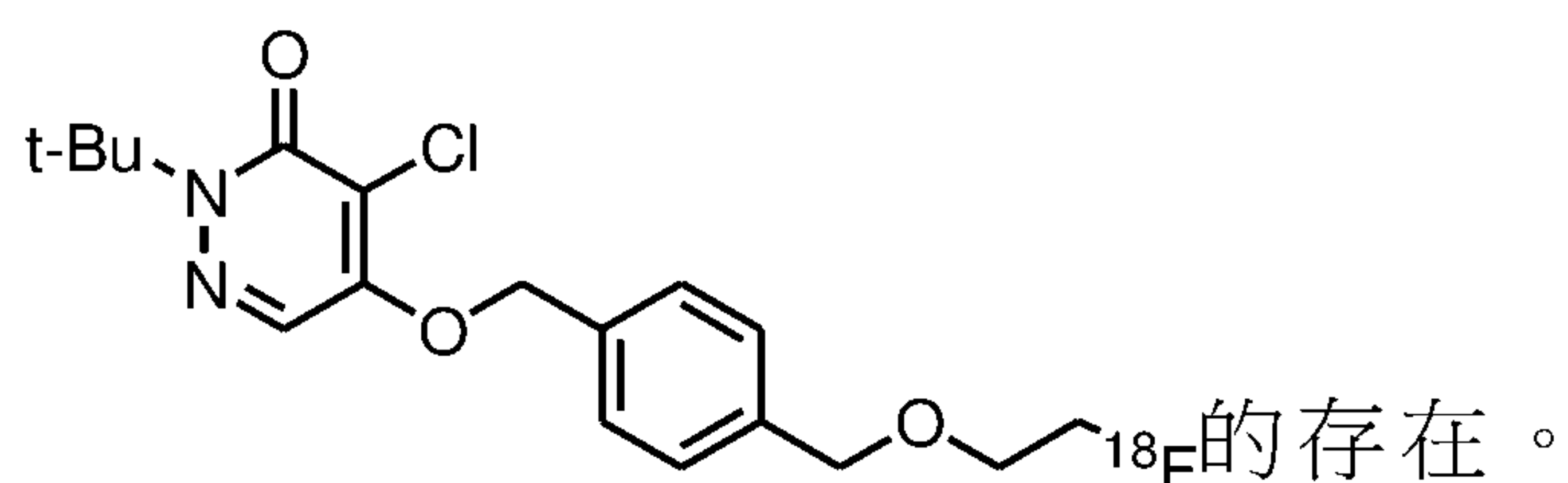
在一些實施例中，步驟(b)包含加熱混合物至介於50°C與250°C之間的溫度。在一些實施例中，步驟(b)包含加熱混合物小於5分鐘、小於10分鐘、小於20分鐘或小於30分鐘。

在一些實施例中，該製造進一步包含(g)使(f)之經稀釋溶離劑與C18樹脂接觸；(h)用抗壞血酸或其鹽洗滌經接觸之C18樹脂；(i)用純

ETOH自C18樹脂溶離釋(i)之溶離劑。



在一些實施例中，該製造進一步包含：(k)無菌過濾(j)之經稀釋溶離劑；及(l)視情況測定(k)之無菌濾液之樣品中



在另一態樣中，本發明提供一種合成氟化化合物之方法，其包含使(i)包含經鹵或含磺酸酯基團取代之烷氧基烷基之氟化化合物的前驅體與(ii)包含氟化物質及弱配位陽離子之鹽在碳酸鹽或碳酸氫鹽存在下反應。

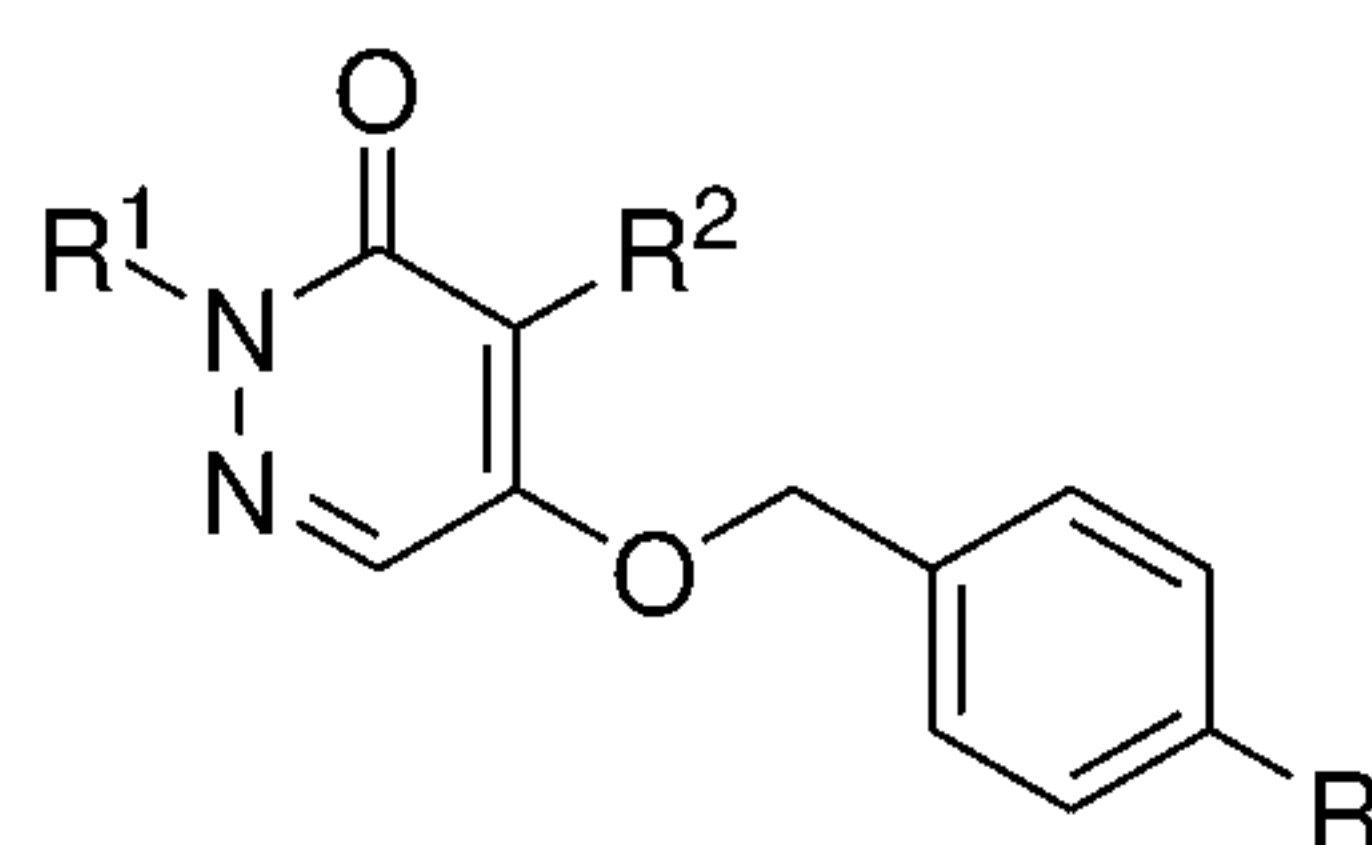
在一些實施例中，烷氧基烷基經含磺酸酯基團取代。在一些實施例中，含磺酸酯基團為甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或1,2-環硫酸酯基。在一些實施例中，含磺酸酯基團為甲苯磺酸酯基。在一些實施例中，弱配位陽離子為四烷基銨陽離子。在一些實施例中，氟化物質富含 ^{18}F 同位素。

在另一態樣中，本發明提供一種合成氟化化合物之方法，其包含使(i)包含經鹵或含磺酸酯基團取代之烷氧基烷基之氟化化合物的前驅體與(ii) ^{18}F 同位素在碳酸鹽或碳酸氫鹽存在下反應。

在另一態樣中，本發明提供一種合成氟化化合物之方法，其包含使(i)包含經鹵或含磺酸酯基團取代之烷氧基烷基之氟化化合物的前驅體與(ii) ^{18}F 同位素在碳酸氫四烷基銨或碳酸四烷基銨存在下反應。在一些實施例中，在碳酸氫四烷基銨存在下執行反應。

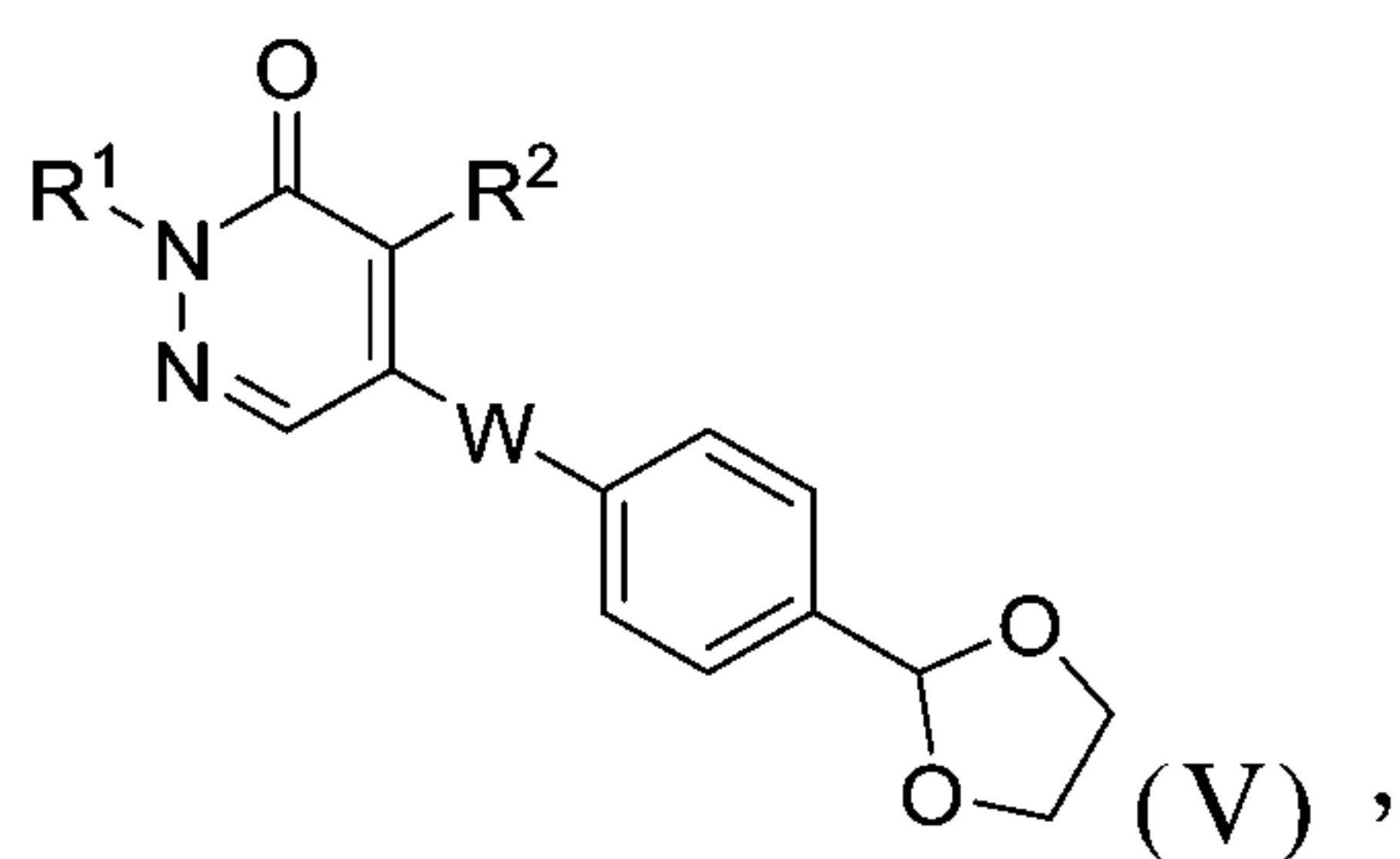
在一些實施例中，碳酸氫四烷基銨為碳酸氫四乙基銨、碳酸氫四丁基銨或碳酸氫四己基銨。

在另一態樣中，本發明提供一種具有以下結構之 ^{18}F 標記之方法：

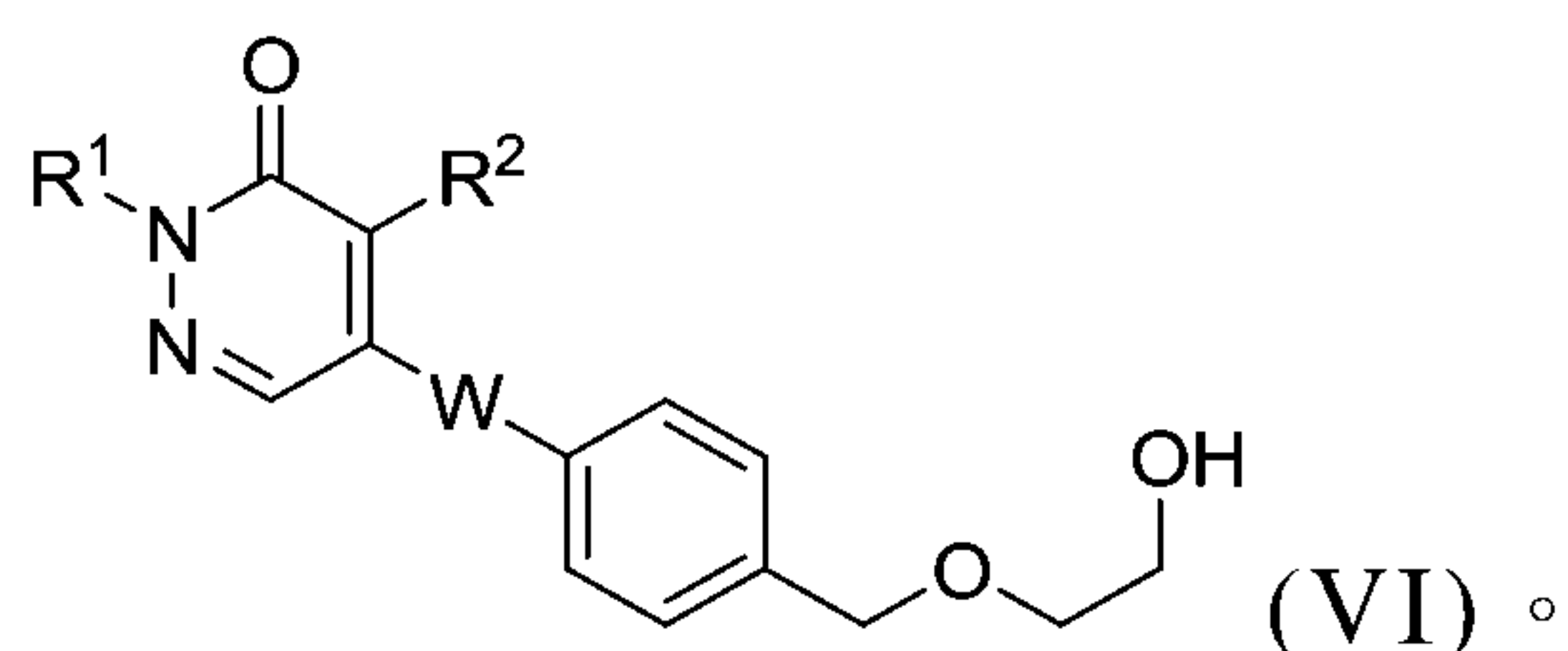


其中R為-低碳烷基-磺酸酯基， R^1 為 C_1 - C_{10} 烷基，且 R^2 為H或鹵素，其包含使化合物與 ^{18}F 在碳酸氫四烷基銨或碳酸四烷基銨存在下反應。在一些實施例中，R為含有 $-(CH_2)O(CH_2)_n$ -磺酸酯之基團，其中n為1至5之整數。在一些實施例中，含磺酸酯基團為甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基或1,2-環硫酸酯基。在一些實施例中， R^2 為鹵素。在一些實施例中， R^2 為氯。在一些實施例中， R^1 為甲基、乙基、丙基或丁基。在一些實施例中， R^1 為第三丁基。在一些實施例中，R為 $-CH_2-O-CH_2-CH_2$ -甲苯磺酸酯基， R^1 為第三丁基且 R^2 為氯。

在另一態樣中，本發明提供一種合成造影劑之前驅體之方法，其包含使式(V)化合物：



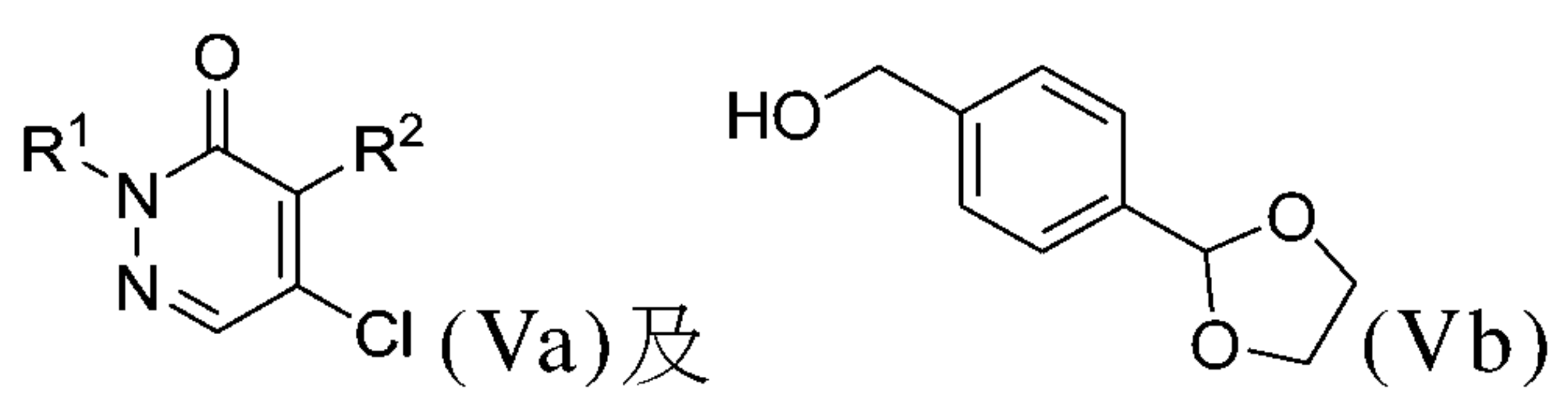
其中W為視情況經取代之烷基或雜烷基； R^1 為視情況經取代之烷基；且 R^2 為氫或鹵；與親核試劑或自由基物質反應以產生式(VI)化合物：



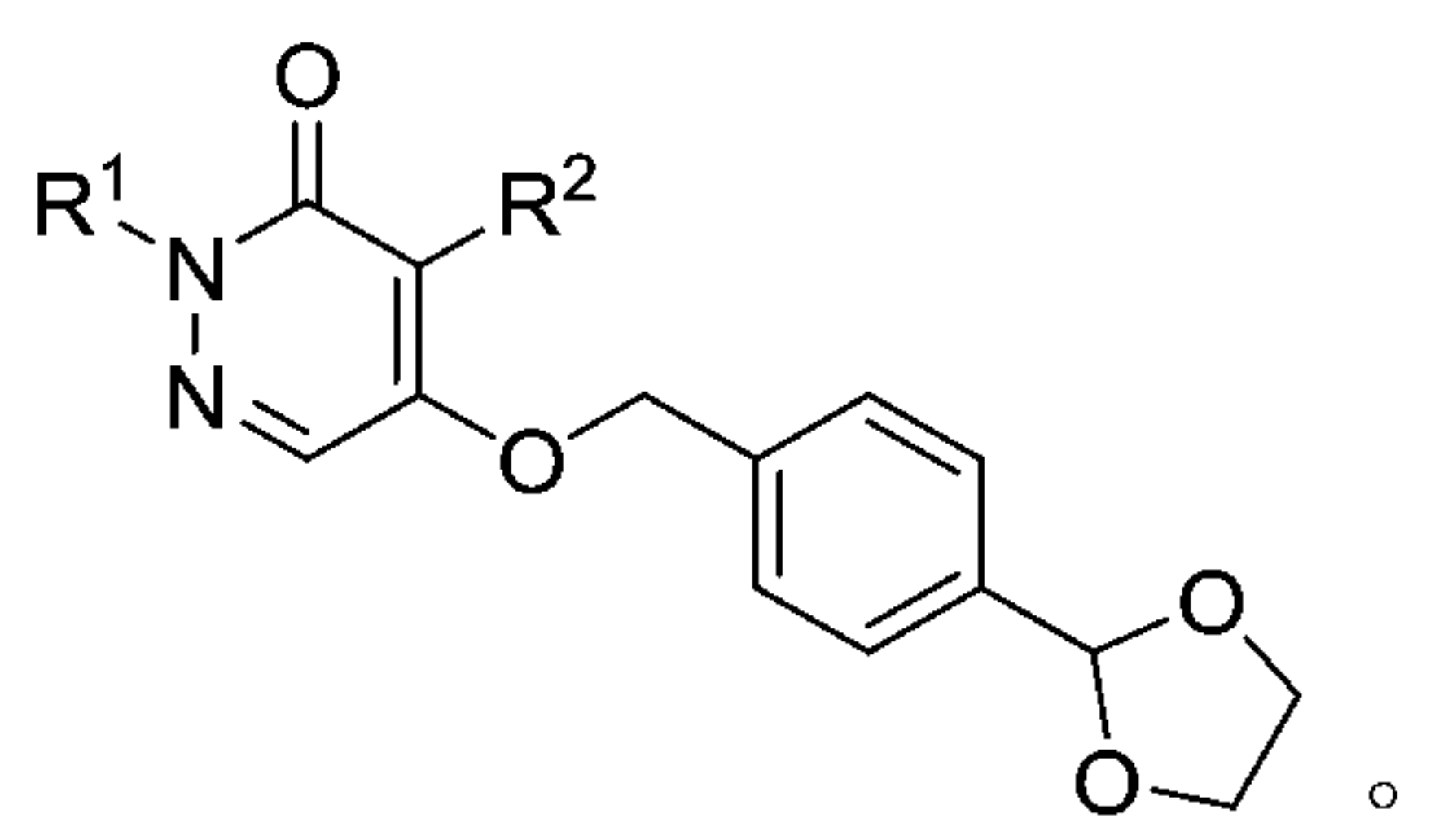
在一些實施例中，親核試劑為氫化物離子。在一些實施例中，自氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)產生氫化物離子。在一些實施例中，自

由基物質為H●。

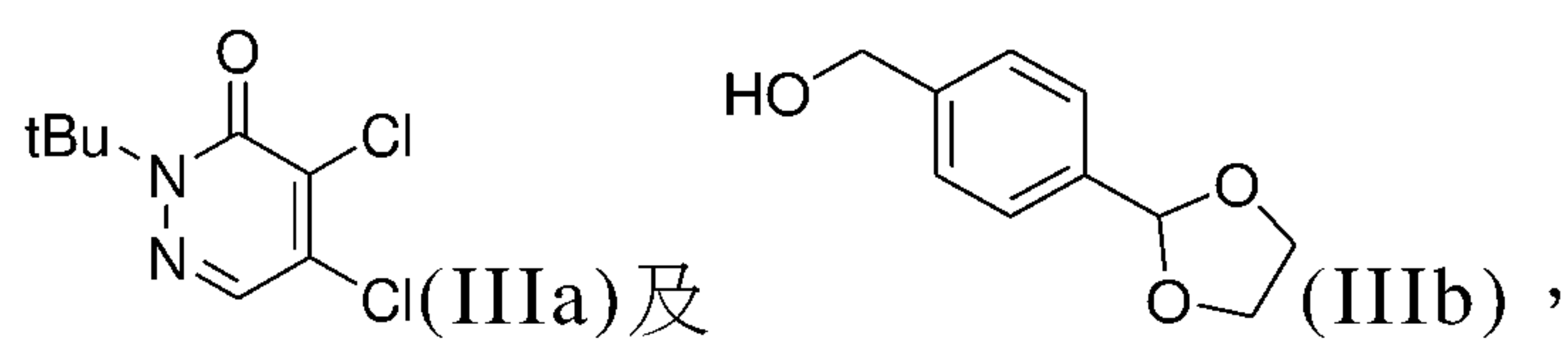
在一些實施例中，藉由式(Va)與式(Vb)之前驅體化合物之醚化合成式(VI)化合物：



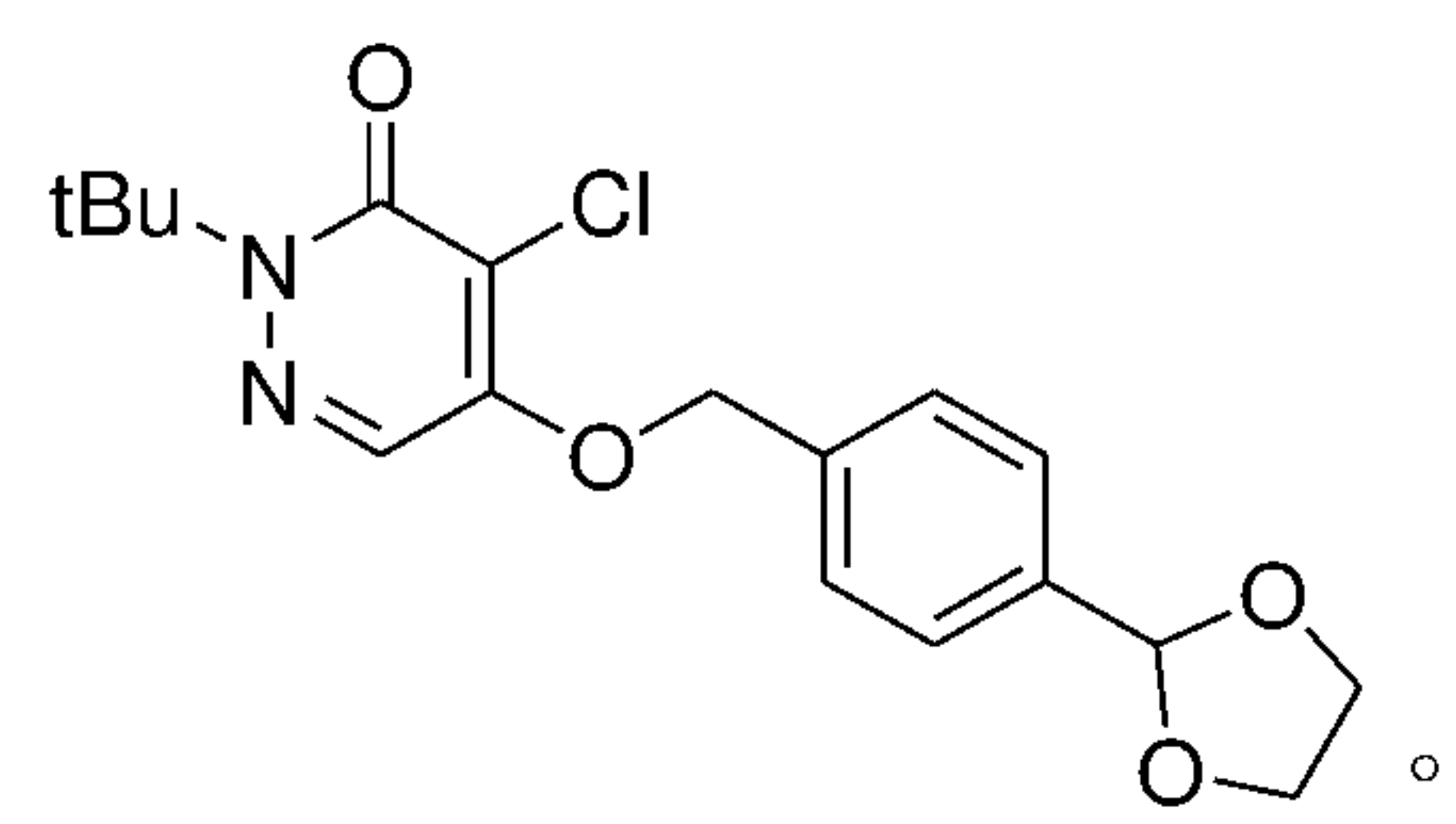
從而形成具有以下結構之產物：



在一些實施例中，藉由式(IIIa)與式(IIIb)之前驅體化合物之醚化合成式(III)化合物：

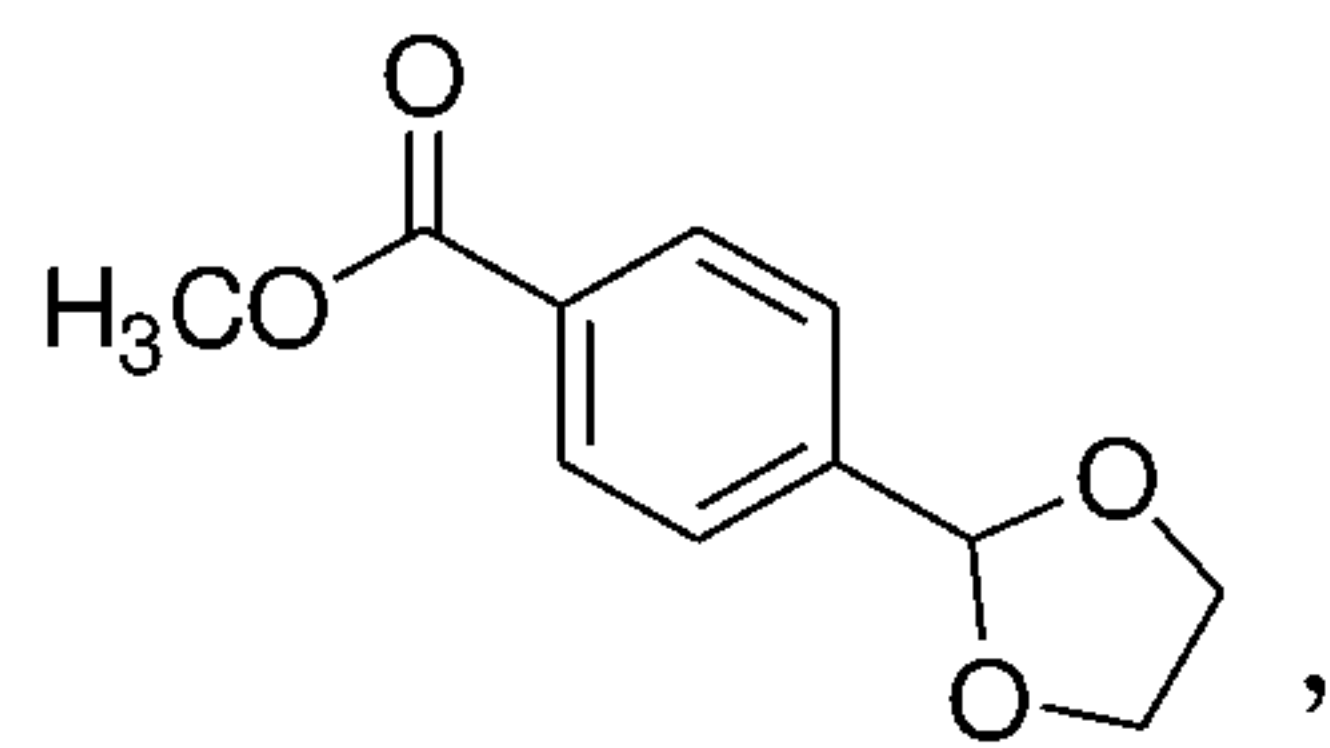


從而形成具有以下結構之產物：



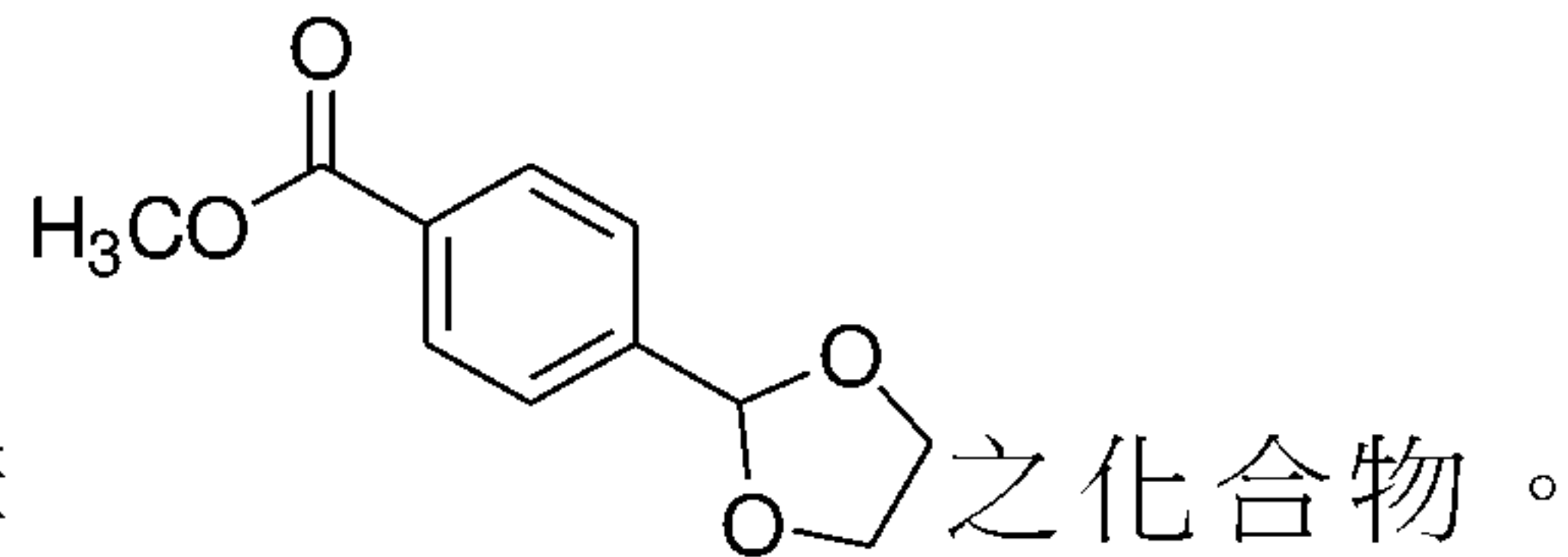
在一些實施例中，醚化包含使前驅體化合物在鹼存在下反應。
在一些實施例中，鹼包含碳酸根離子。在一些實施例中，鹼包含氫氧根離子。在一些實施例中，鹼為氫氧化鈉或氫氧化四甲基銨。在一些實施例中，醚化反應包含暴露於氫氧化鈉及氯化苯甲基三乙基銨。

在一些實施例中，藉由使具有以下結構之化合物：



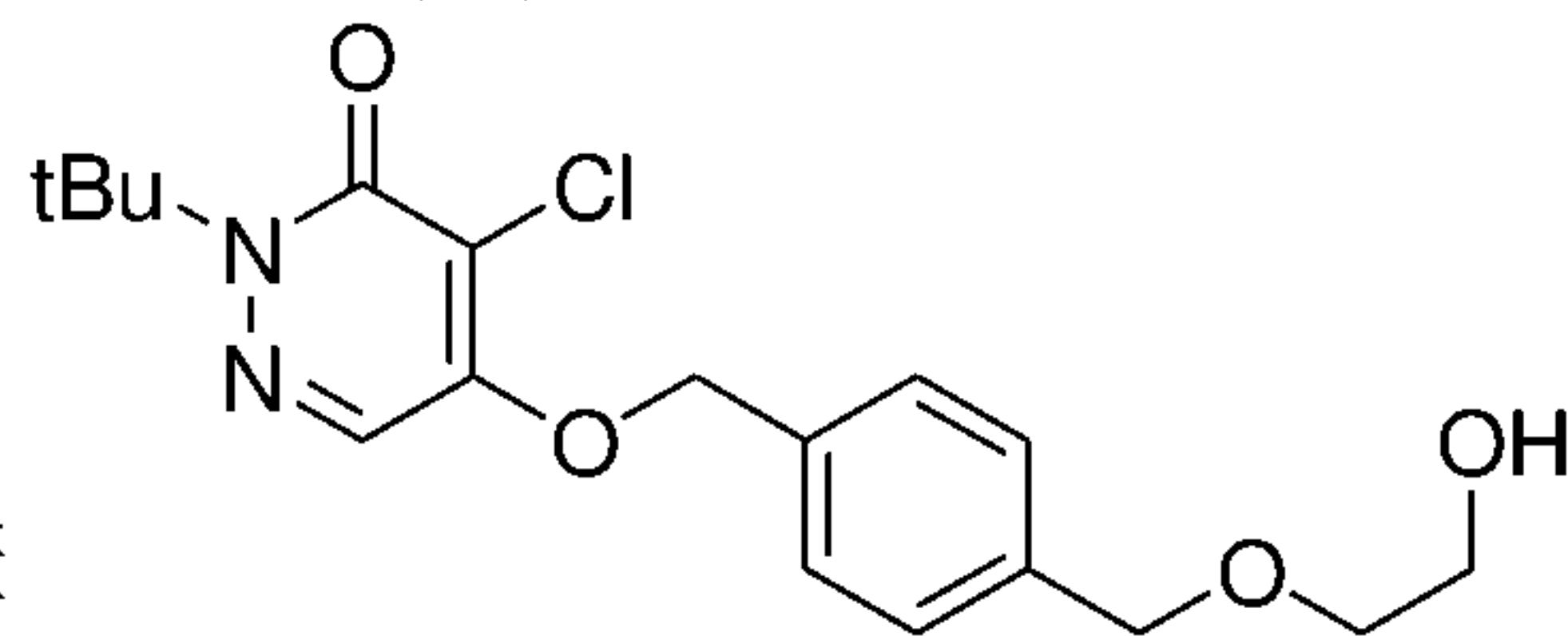
暴露於還原劑來產生式(IIIb)化合物。在一些實施例中，還原劑為氫化鋰鋁或硼氫化鋰。在一些實施例中，還原劑為氫化鋰鋁。

在一些實施例中，藉由使4-甲醯基苯甲酸甲酯與乙二醇在酸存在



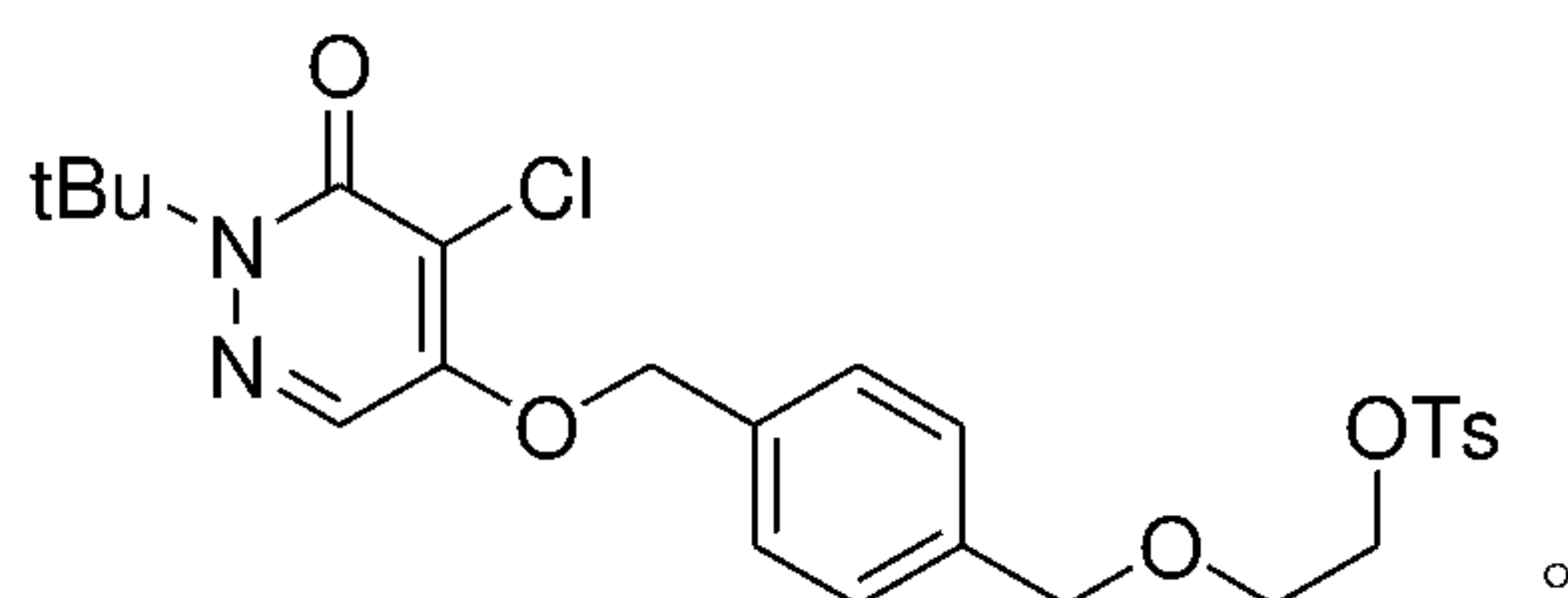
下反應來產生具有結構

在另一態樣中，本發明提供一種形成造影劑之含磺酸酯基之前

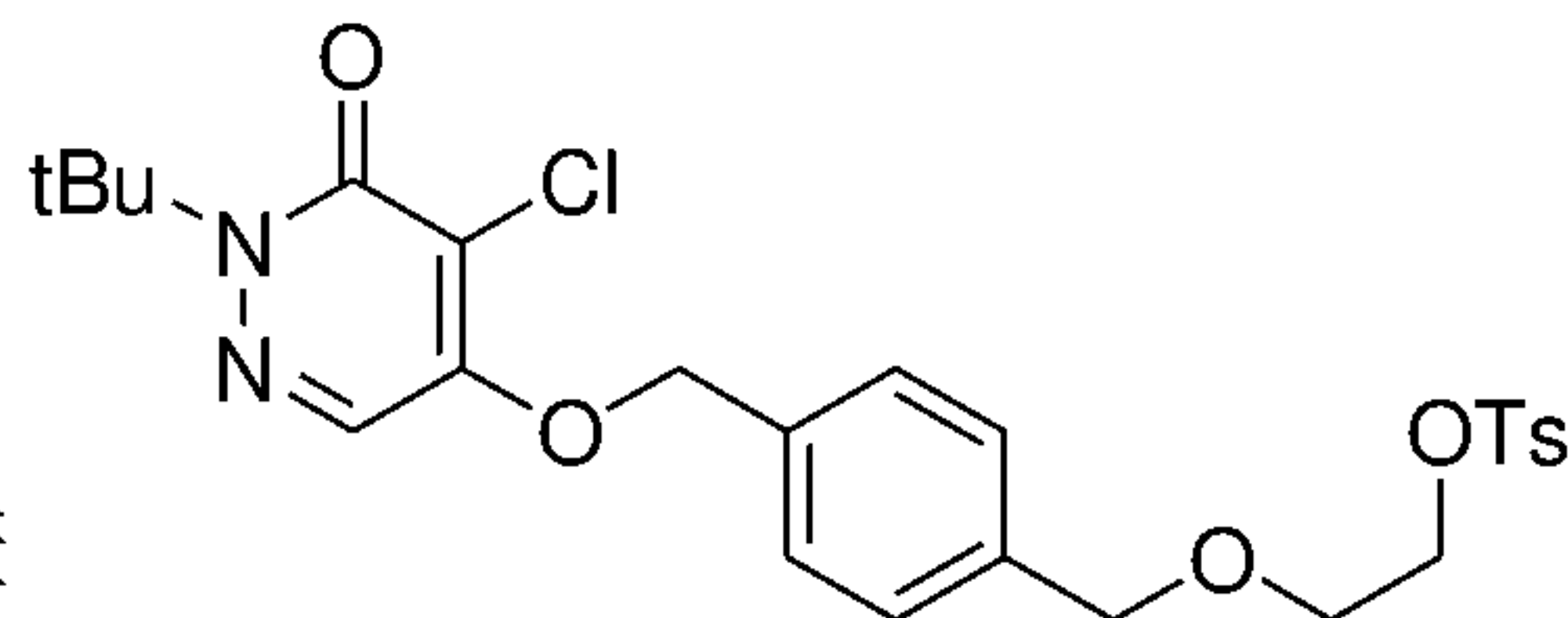


驅體的方法，其包含使具有結構

含磺酸酯基之物質反應以形成造影劑之含磺酸酯基之前驅體。
在一些實施例中，含磺酸酯基團為甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基。在一些實施例中，含磺酸酯基團為甲苯磺酸酯基。在一些實施例中，造影劑之含磺酸酯基之前驅體具有結構：



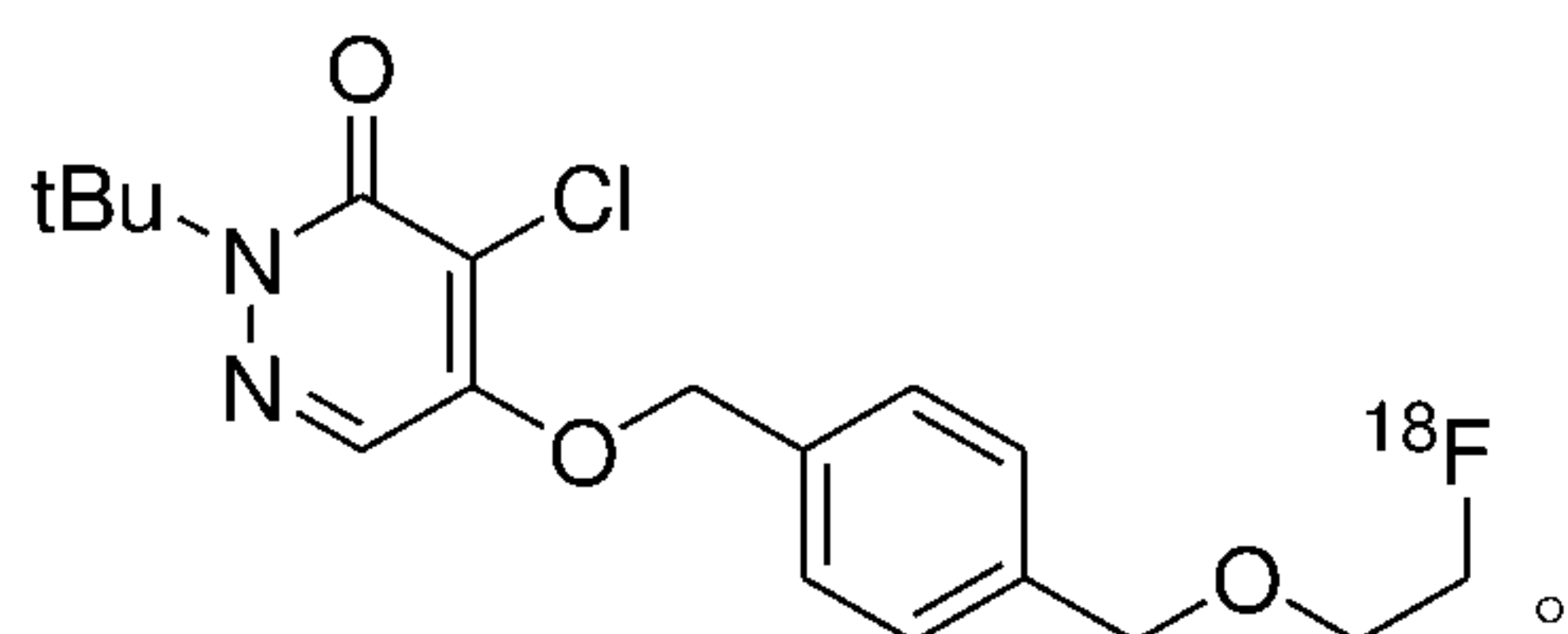
在另一態樣中，本發明提供一種形成造影劑之方法，其包含使

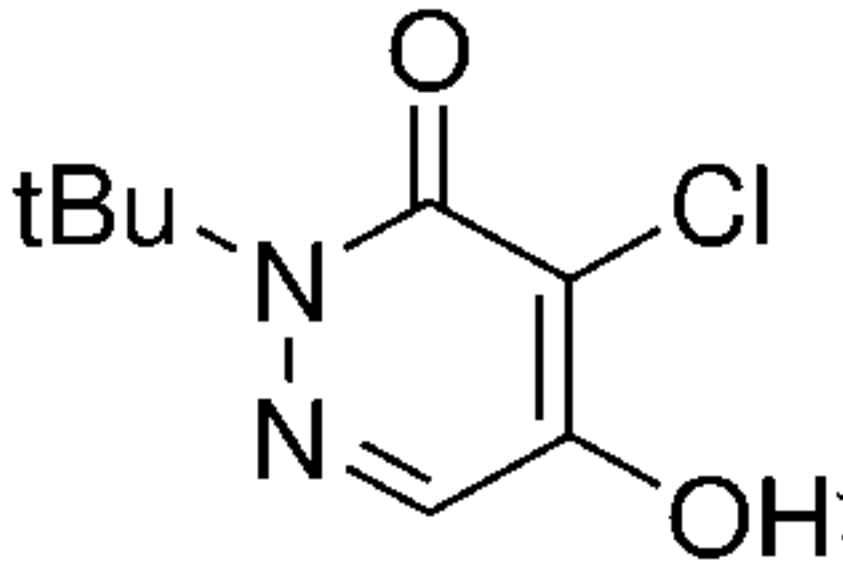
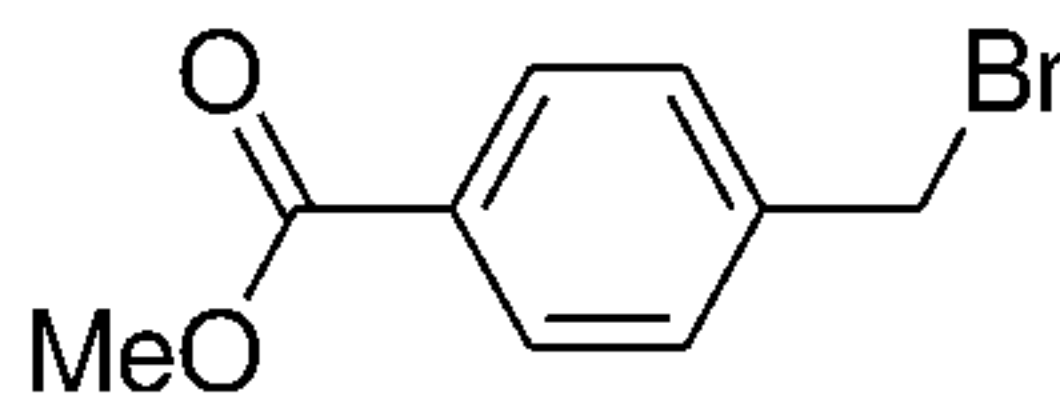


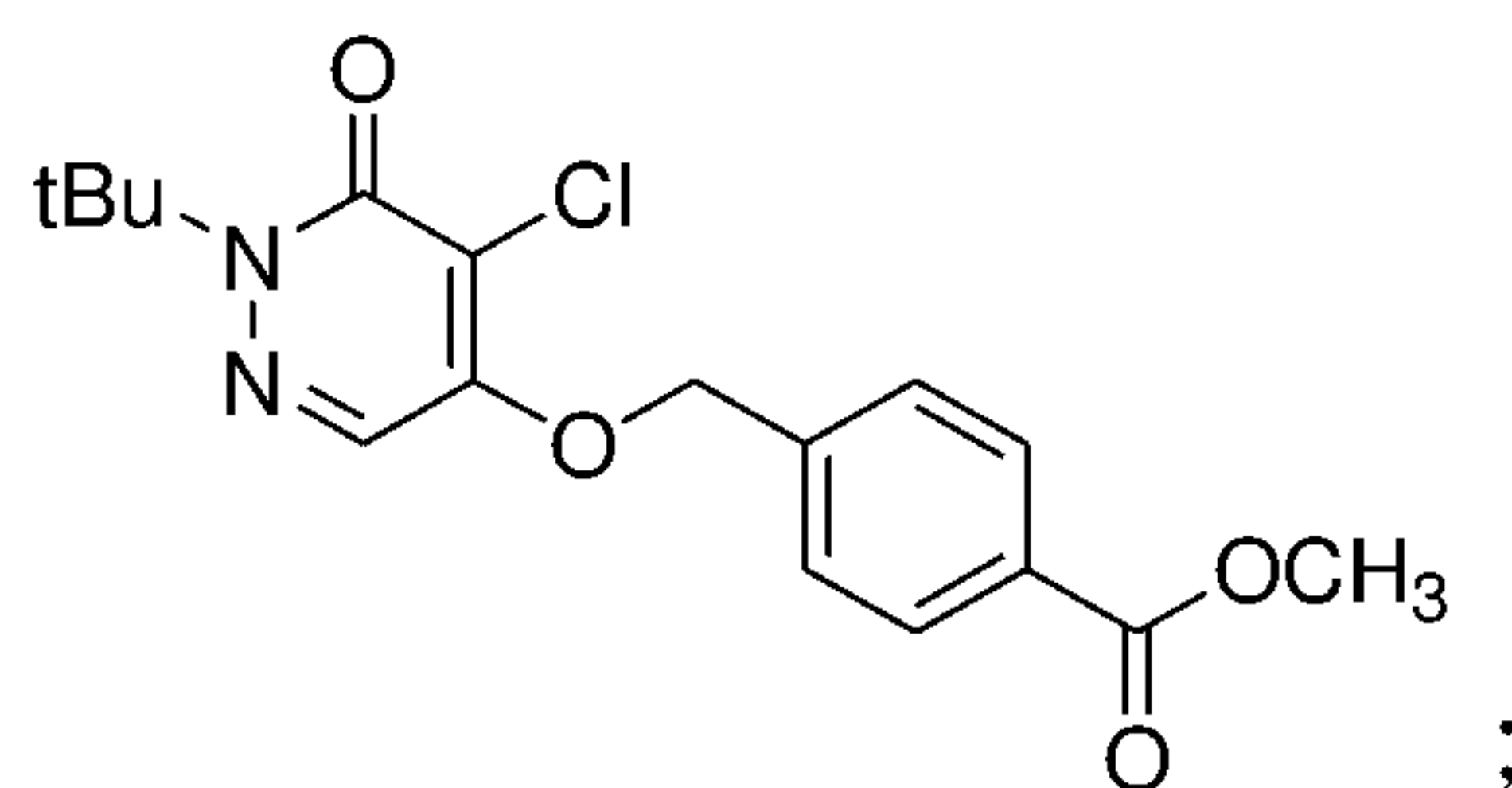
具有結構

在一些實施例中，造影部分為放射性同位素。在一些實施例中，造影部分為 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{95}Tc 、 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 或 ^{68}Ga 。在一些實施例中，造影部分為 ^{18}F 。

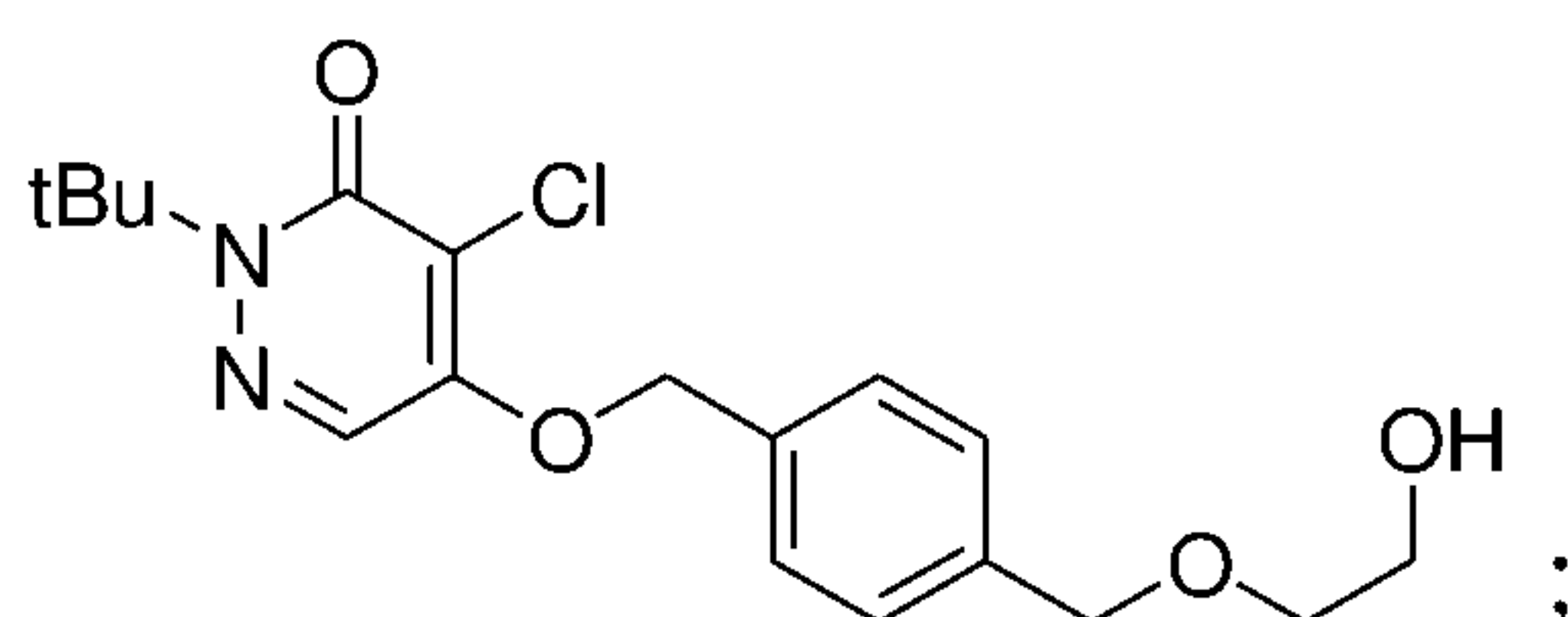
在一些實施例中，造影劑具有結構：



在另一態樣中，本發明提供一種合成造影劑之方法，其包含經由醚化反應使式  與式  之化合物反應以形成具有以下結構之第一化合物：

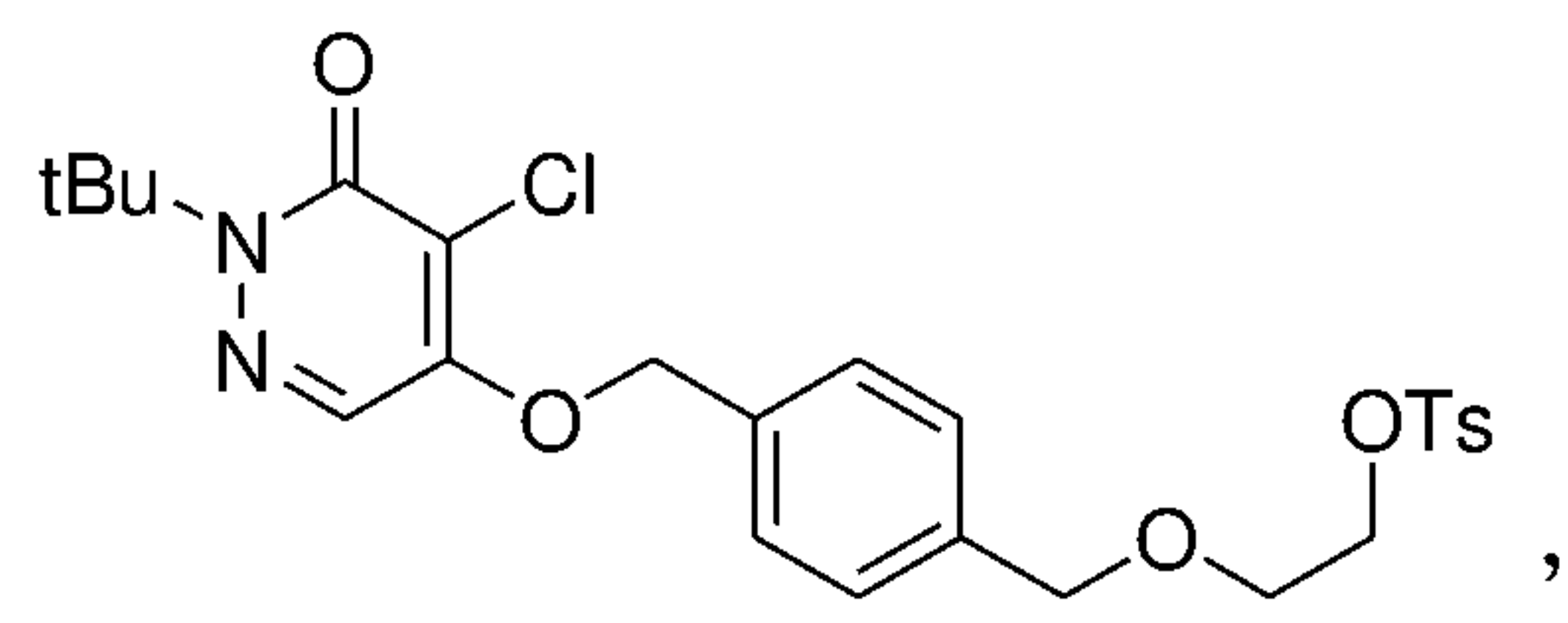


使該第一化合物暴露於還原劑以形成包含苯甲醇之第二化合物；用三溴化磷處理該第二化合物以形成包含苯甲基溴之第三化合物；使該第三化合物與乙二醇反應以產生具有以下結構之第四化合物：



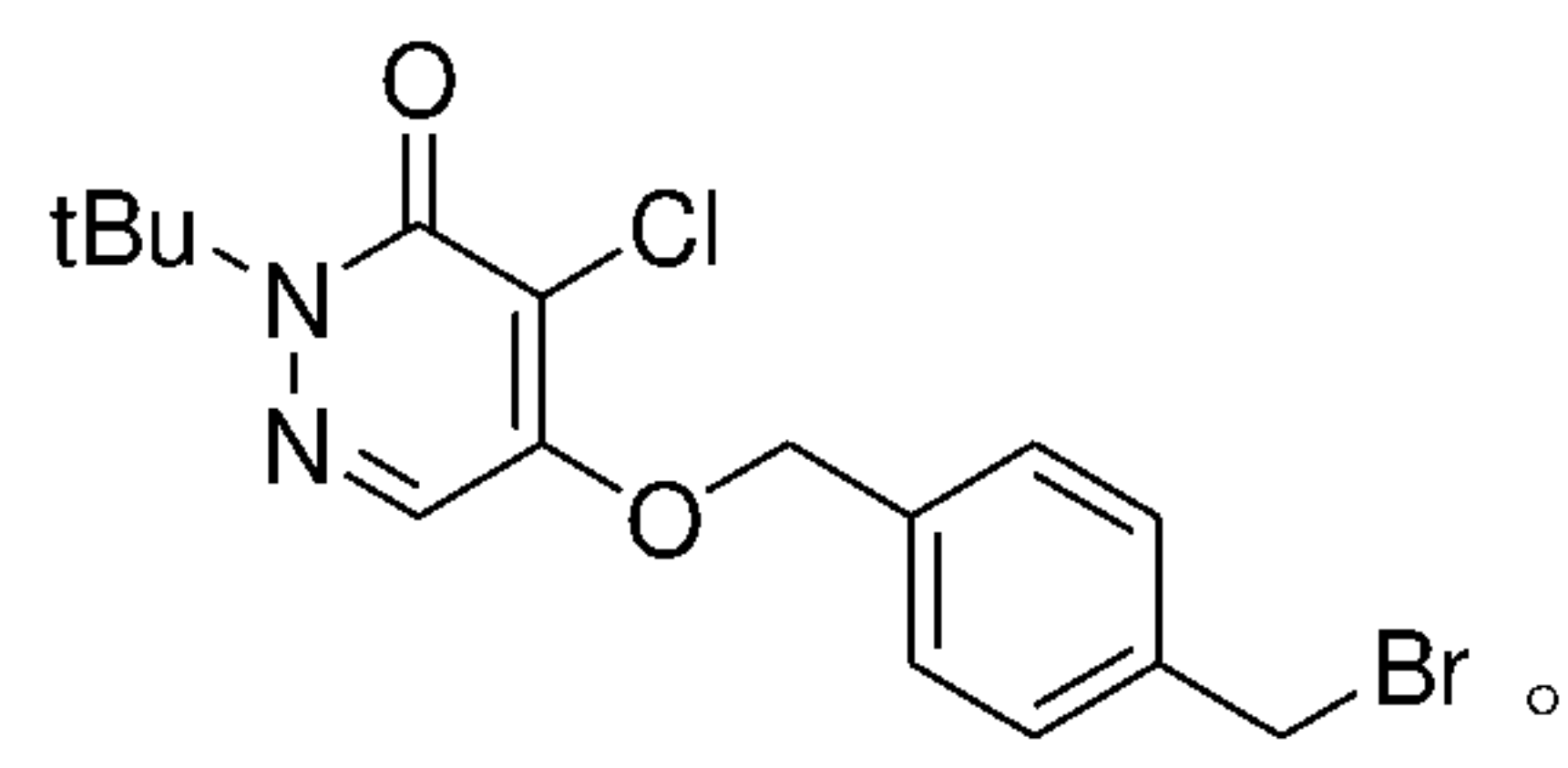
使該第四化合物與含磺酸酯基之物質反應以形成包含造影劑之含磺酸酯基之前驅體的產物；及使造影劑之該含磺酸酯基之前驅體與造影部分反應以形成造影劑。

在另一態樣中，本發明提供一種具有以下結構之化合物：

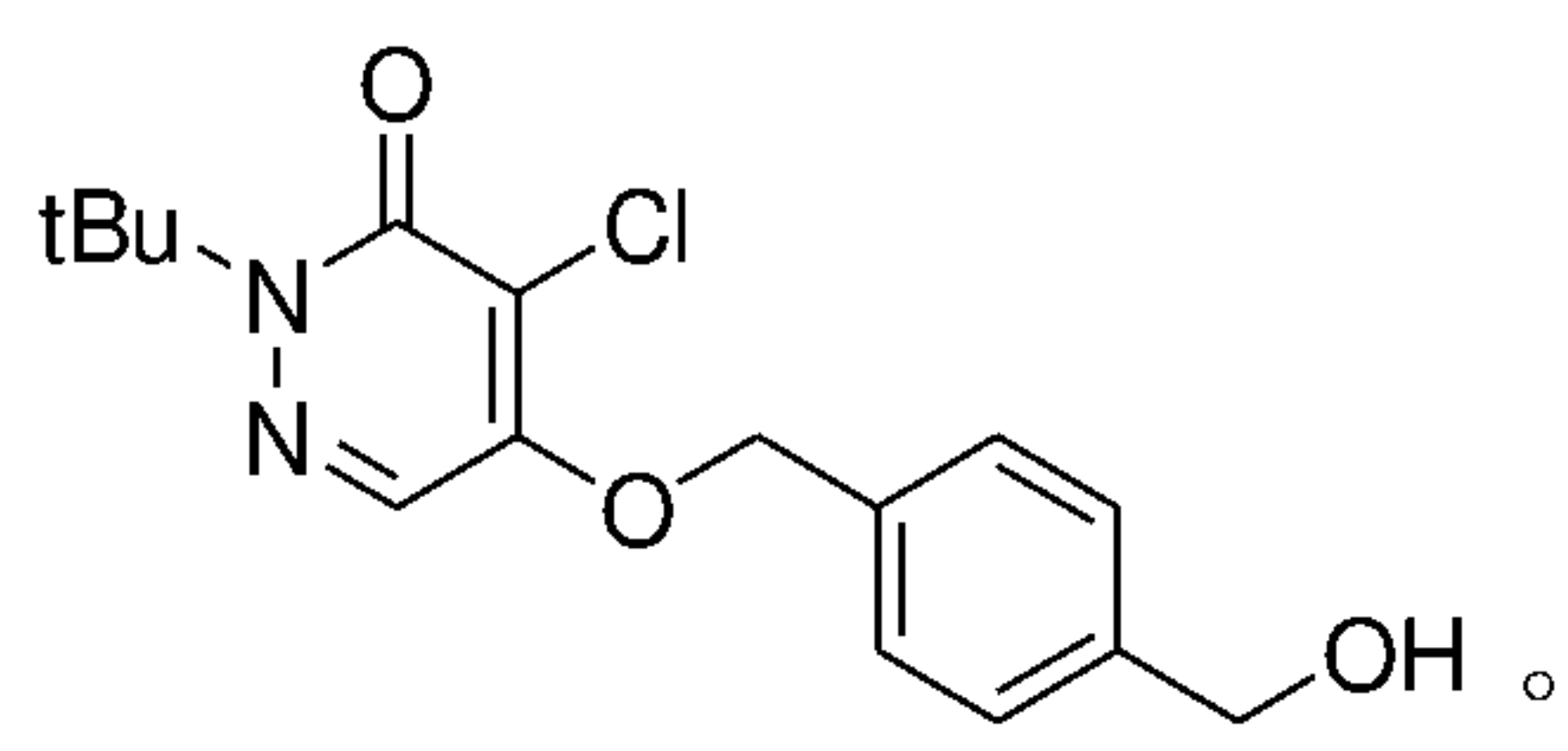


其中使用任何前述方法合成該化合物。

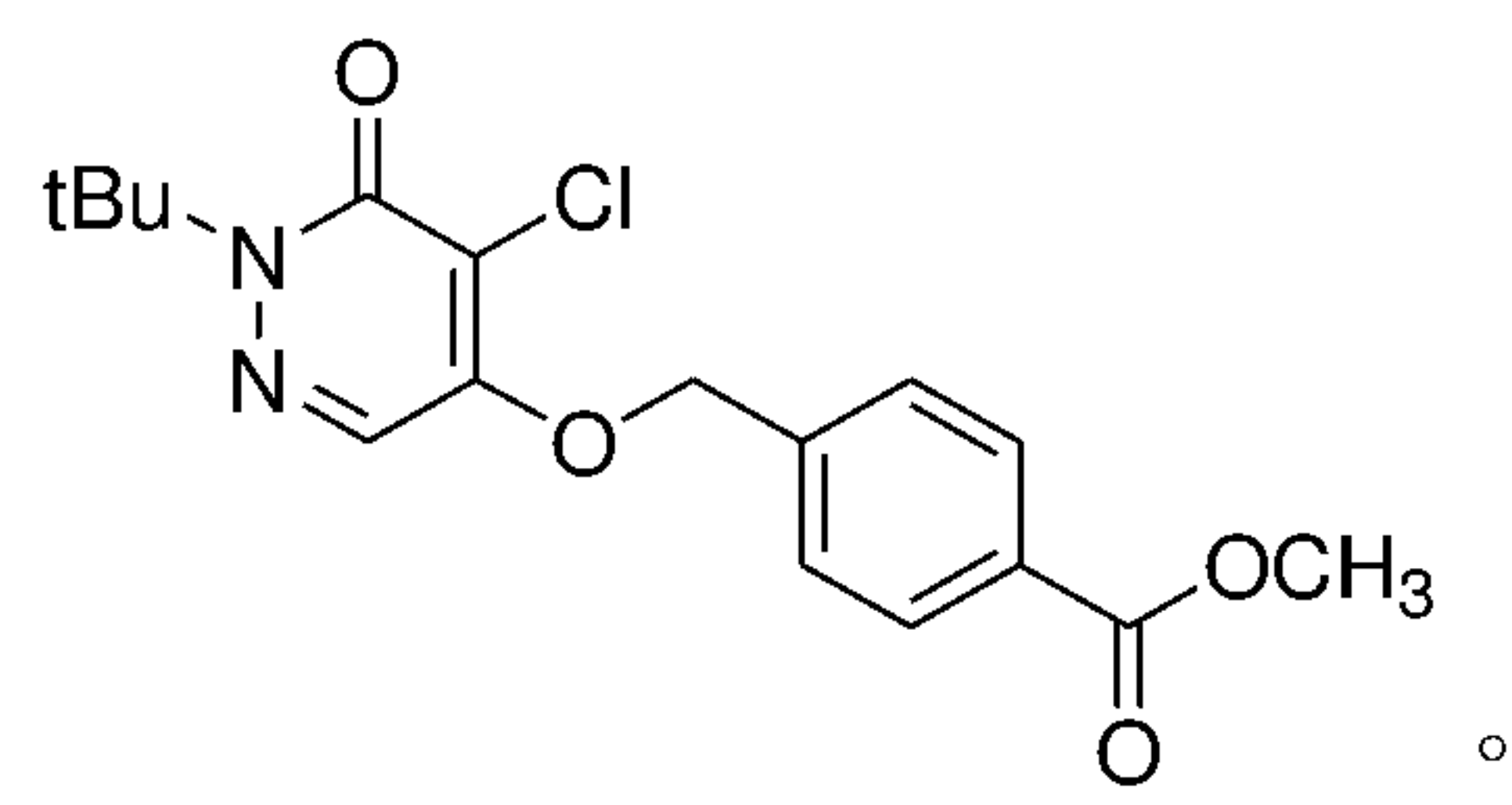
在另一態樣中，本發明提供一種具有以下結構之化合物：



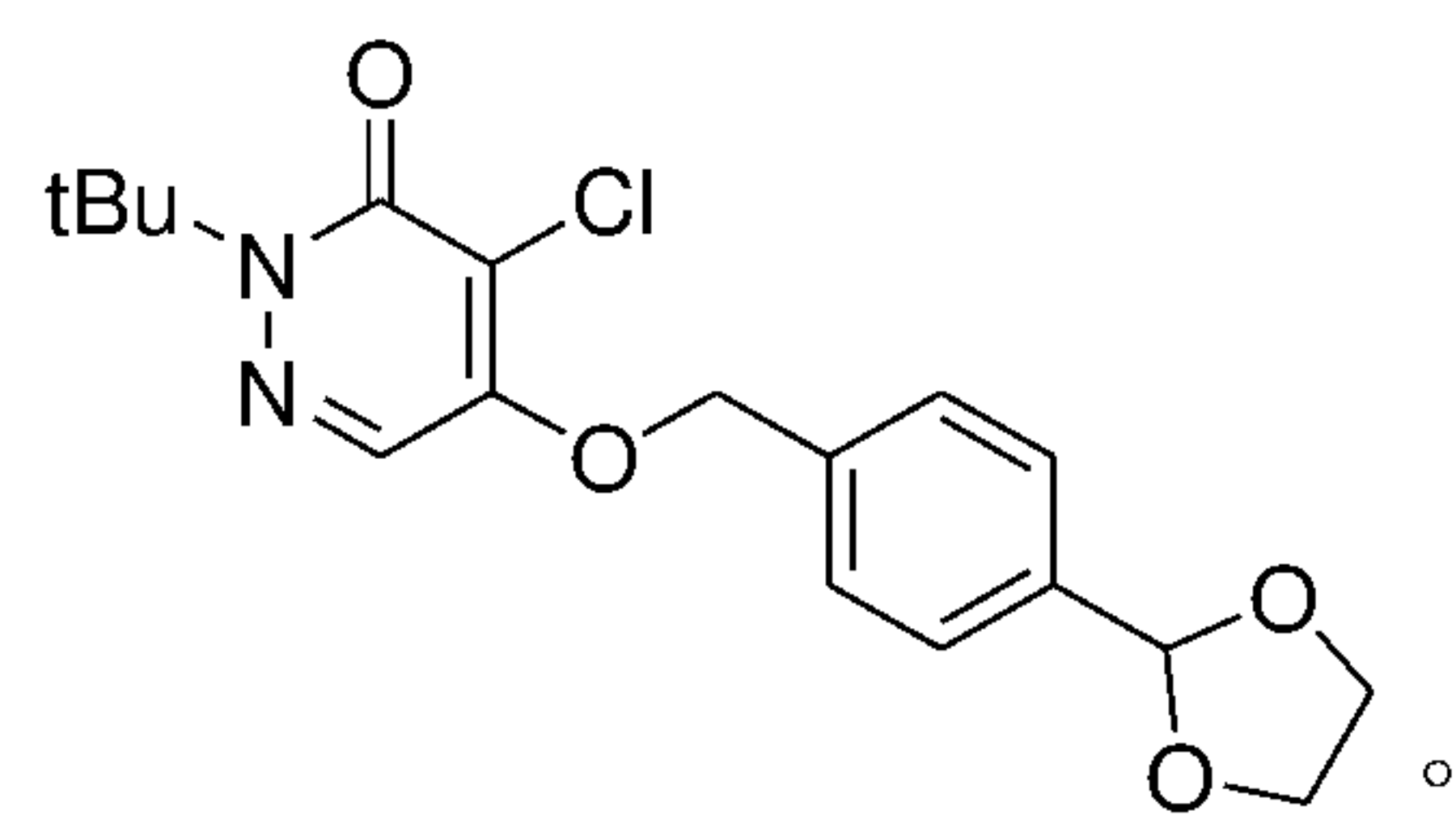
在另一態樣中，本發明提供一種具有以下結構之化合物：



在另一態樣中，本發明提供一種具有以下結構之化合物：

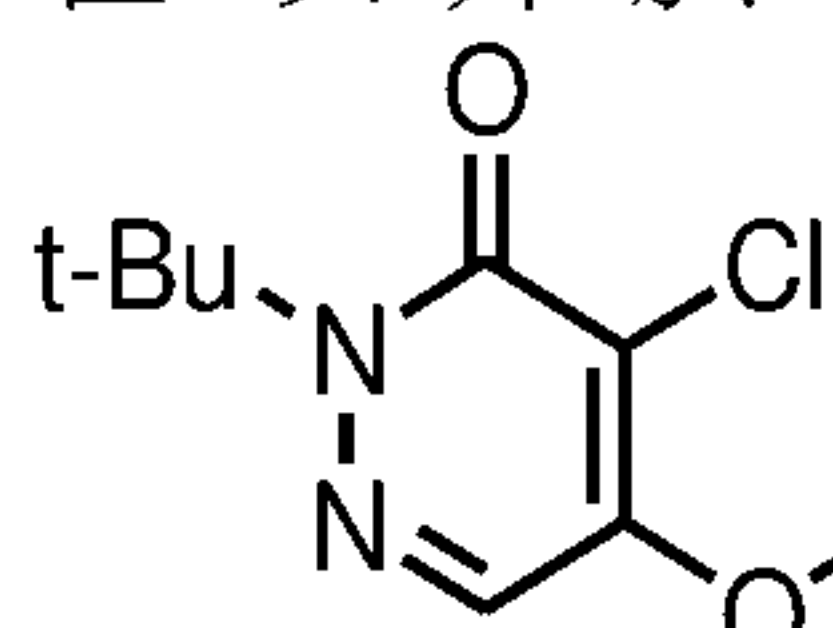


在另一態樣中，本發明提供一種具有以下結構之化合物：



在另一態樣中，本發明提供一種對個體進行造影之方法，其包

含以介於 1 mCi 與 4 mCi 之間的量投與個體第一劑量之具有結構



之造影劑；獲取個體之一部分之至少一個第一影像；使個體經受應力；以比造影劑之第一劑量大至少 1.5 倍造影劑第一劑量的量向經受應力之個體投與第二劑量之造影劑；及獲取個體之該部分之至少一個第二影像。

在一些實施例中，在獲取至少一個第一影像後在小於約 48 小時、24 小時、18 小時、12 小時、6 小時、5 小時、4 小時、3 小時、2 小時、1 小時、30 分鐘或 15 分鐘內投與第二劑量之造影劑。在一些實施例中，造影劑之第二劑量比造影劑之第一劑量大至少 2.0 倍。在一些實施例中，在介於 1 分鐘與 20 分鐘之間的影像獲取期內獲得第一影像。在一些實施例中，在介於 1 分鐘與 20 分鐘之間的影像獲取期內獲得第二影像。在一些實施例中，個體之部分為心血管系統之至少一部分。在一些實施例中，心血管系統之部分為心臟之至少一部分。在一些實施例中，獲取使用正電子發射斷層攝影術。

在一些實施例中，該方法進一步包含測定個體中存在或不存在心血管疾病或病狀。在一些實施例中，心血管疾病為冠狀動脈疾病或心肌缺血。

在一些實施例中，以包含水、小於約 5% 乙醇及小於約 50 mg/mL 抗壞血酸鈉之調配物投與造影劑。在一些實施例中，經由靜脈內快速注射(bolus injection)投與包含造影劑之調配物。在一些實施例中，藉由個體運動來誘導應力。在一些實施例中，在運動期間投與第二劑量之造影劑。

在一些實施例中，造影劑之第一劑量介於1.0 mCi至2.5 mCi之間。在一些實施例中，造影劑之第一劑量介於1.7 mCi至2.0 mCi之間。在一些實施例中，造影劑之第一劑量介於2.5 mCi至3.0 mCi之間。

在一些實施例中，在獲取個體之一部分之至少一個第一影像與投與個體第二劑量造影劑之間的等待時間為60分鐘。在一些實施例中，以比造影劑之第一劑量大至少3.0倍的量投與第二劑量之造影劑。在一些實施例中，以比造影劑之第一劑量大3.0倍與4.0倍之間的量或3.0倍與5.0倍之間的量投與第二劑量之造影劑。在一些實施例中，造影劑之第二劑量介於8.6 mCi與9.0 mCi之間，或介於8.6 mCi與9.5 mCi之間，或介於9.0 mCi至9.5 mCi之間。

在一些實施例中，應力為藥理學應力。在一些實施例中，藉由投與個體藥理學應力劑來誘導藥理學應力。在一些實施例中，藥理學應力劑為血管擴張劑。在一些實施例中，血管擴張劑為腺苷。在一些實施例中，在投與個體藥理學應力劑後投與第二劑量之造影劑。在一些實施例中，當個體處於藥理學應力劑引起之尖峰血管擴張時投與第二劑量之造影劑。

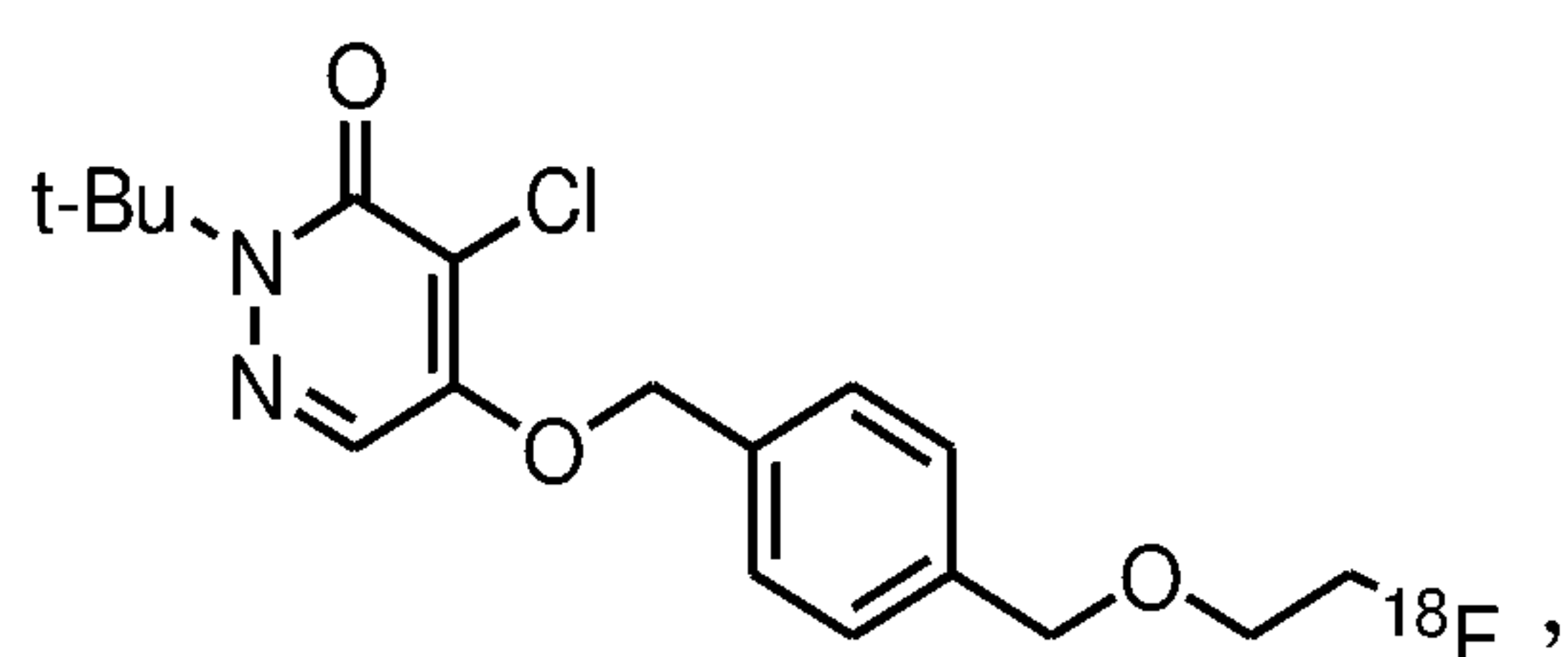
在一些實施例中，造影劑之第一劑量介於2.0 mCi至3.5 mCi之間。在一些實施例中，造影劑之第一劑量介於2.4 mCi至3.0 mCi之間或介於2.4 mCi至2.9 mCi之間。在一些實施例中，造影劑之第一劑量介於2.5 mCi至3.0 mCi之間。

在一些實施例中，獲取個體之一部分之至少一個第一影像與投與個體第二劑量之造影劑之間的等待時間為30分鐘。在一些實施例

中，以比造影劑之第一劑量大至少2.0倍的量投與第二劑量之造影劑。在一些實施例中，以比造影劑之第一劑量大2倍至3倍(包括多2.1倍、2.2倍、2.3倍、2.4倍、2.5倍、2.6倍、2.7倍、2.8倍或2.9倍)的量投與第二劑量之造影劑。

在一些實施例中，造影劑之第二劑量介於5.7 mCi與6.2 mCi之間。在一些實施例中，造影劑之第二劑量介於6.0 mCi與6.5 mCi之間。在一些實施例中，造影劑之第一劑量與造影劑之第二劑量的總和不超過14 mCi。

在另一態樣中，本發明提供一種包含組合物之注射器，該組合物包含具有以下結構之造影劑：



其中該注射器吸附小於20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%之造影劑。

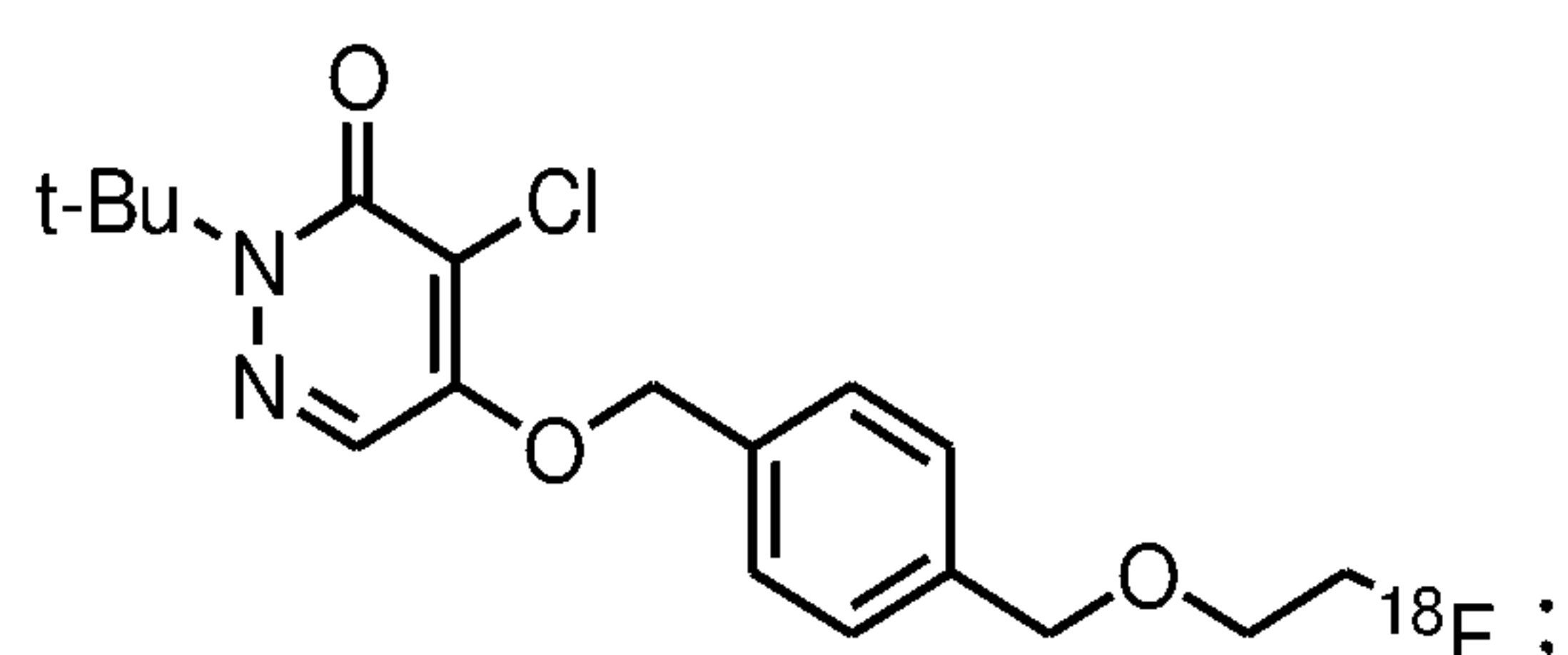
在一些實施例中，注射器包含柱塞，該柱塞吸附小於20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%之造影劑。在一些實施例中，注射器包含尖端不為橡膠之柱塞。在一些實施例中，注射器為不含乳膠之注射器。在一些實施例中，注射器不含橡膠且不含矽潤滑劑。在一些實施例中，注射器為非反應性注射器。

在一些實施例中，注射器進一步包含抗壞血酸鈉、乙醇及水。

在一些實施例中，造影劑處於包含小於4%乙醇及小於50 mg/mL抗壞血酸鈉之水溶液中。

在一些實施例中，造影劑以介於1.5 mCi與14 mCi之間的劑量存在於注射器中。

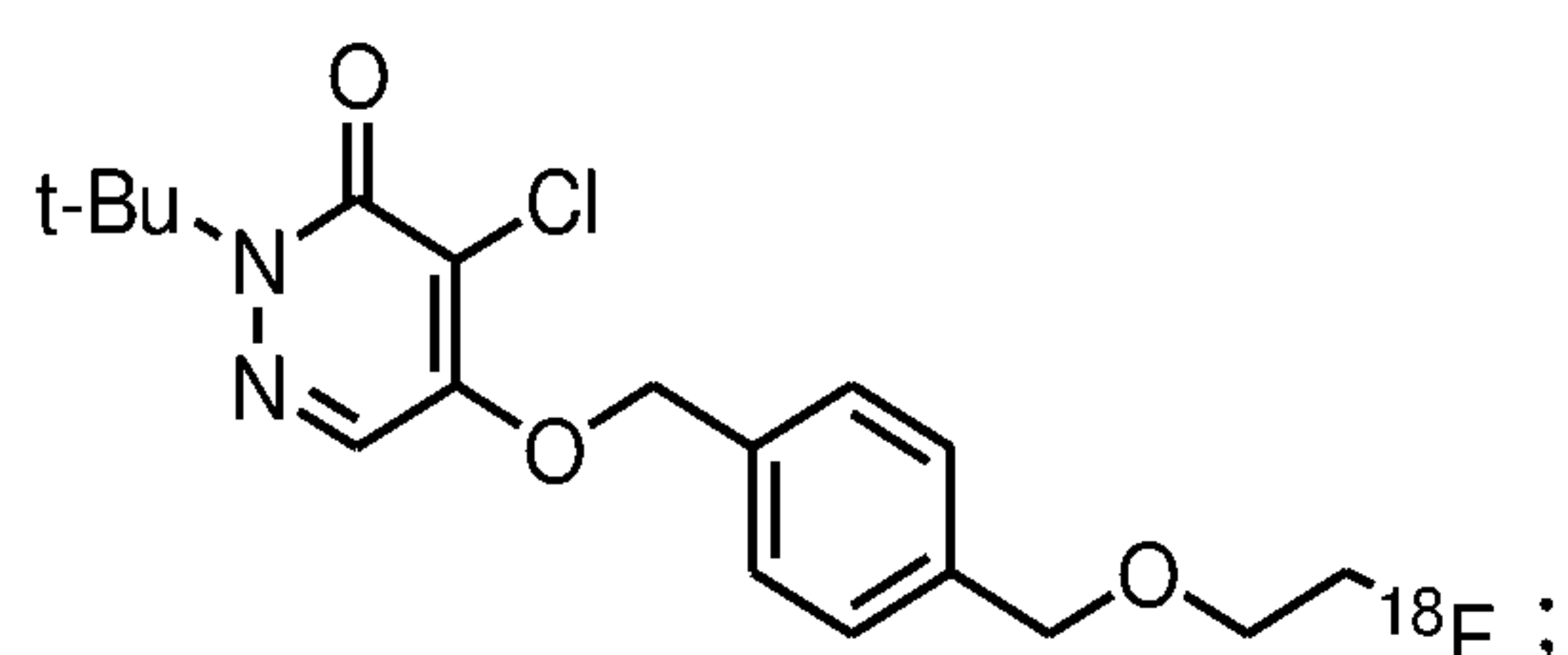
在另一態樣中，本發明提供一種對個體進行造影之方法，其包含使個體經受應力；投與個體介於1 mCi與4 mCi之間之量的第一劑量之具有以下結構之造影劑：



獲取個體之一部分之至少一個第一影像；以大於造影劑之第一劑量的量向個體投與第二劑量之造影劑；及獲取個體之該部分之至少一個第二影像。

在一些實施例中，第二劑量之量比第一劑量之量大1.5倍。

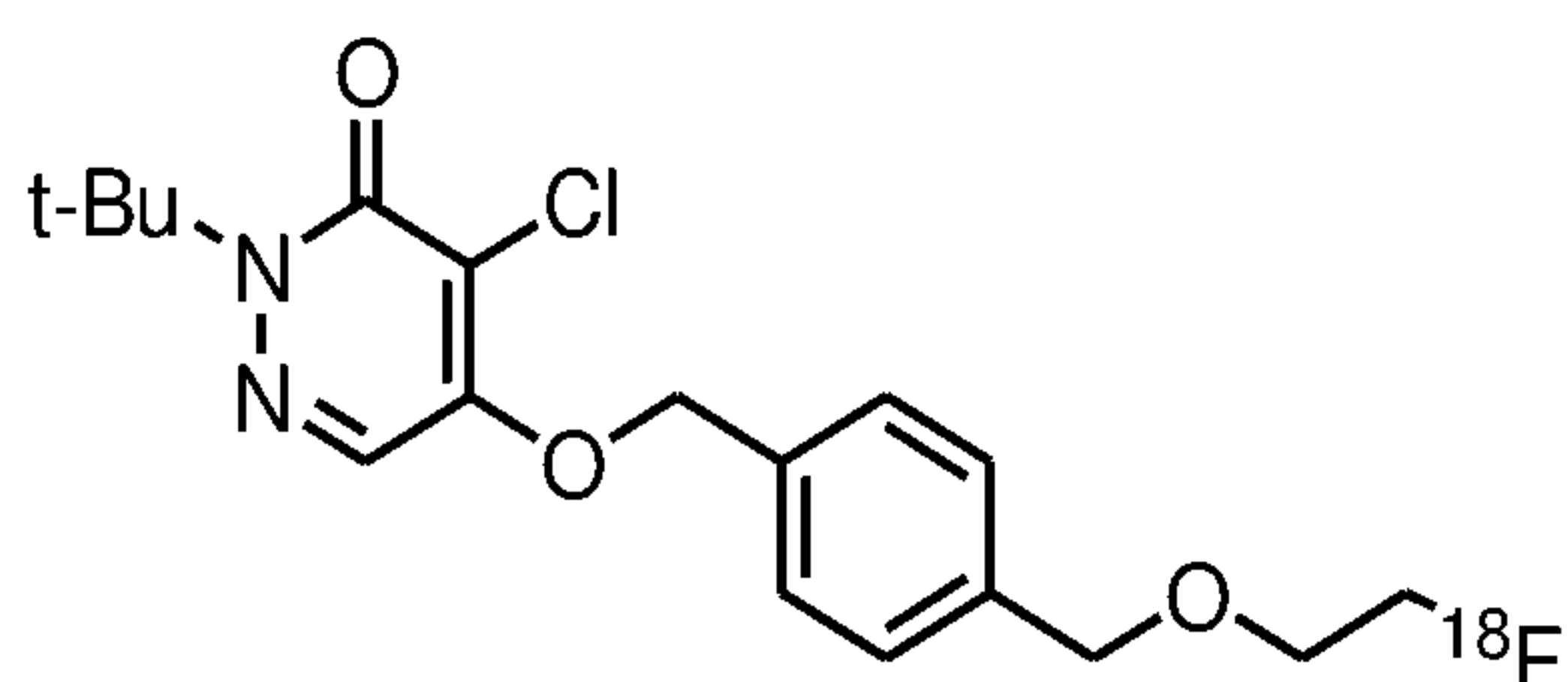
在另一態樣中，本發明提供一種對個體進行造影之方法，其包含使個體經受應力；投與個體小於20 mCi之量的劑量之具有以下結構之造影劑：



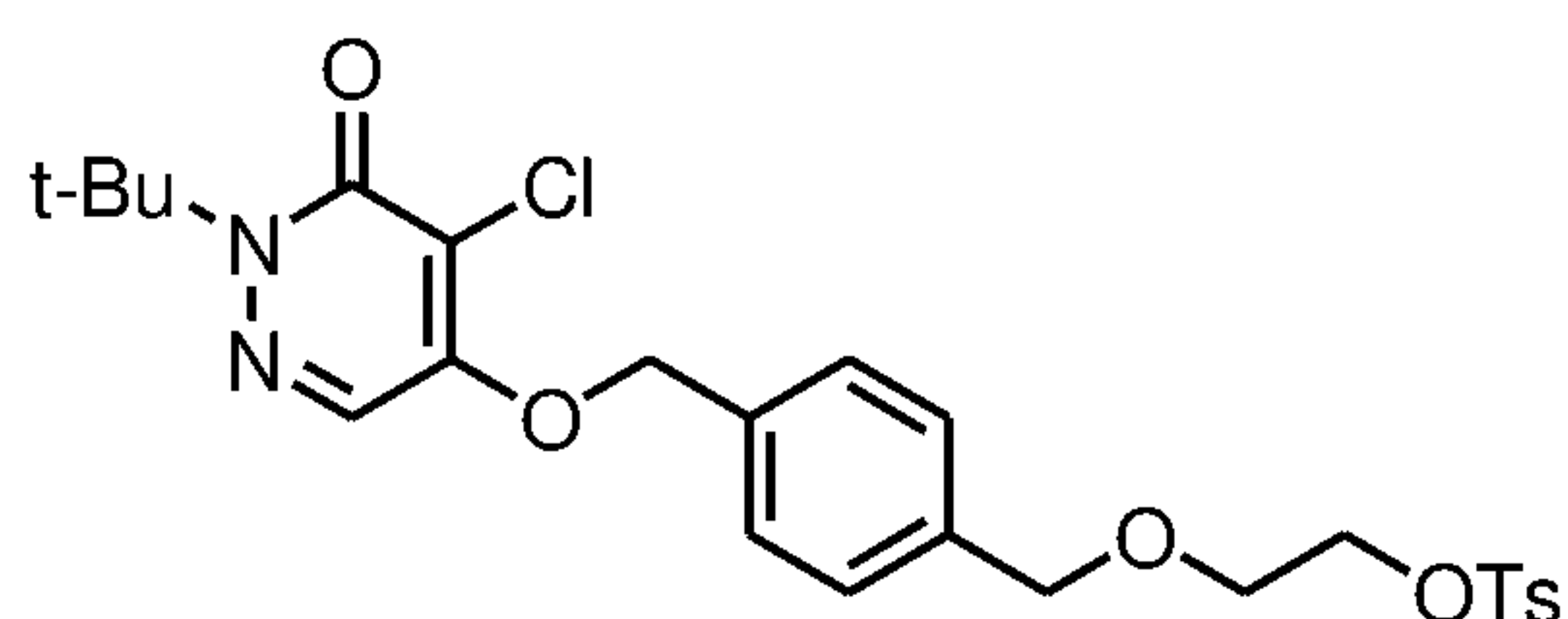
及獲取個體之一部分之至少一個第一影像。

在一些實施例中，劑量之量小於14 mCi。在一些實施例中，劑量之量介於1 mCi與4 mCi之間。

在另一態樣中，本發明提供一種製造具有下式之造影劑之卡匣：



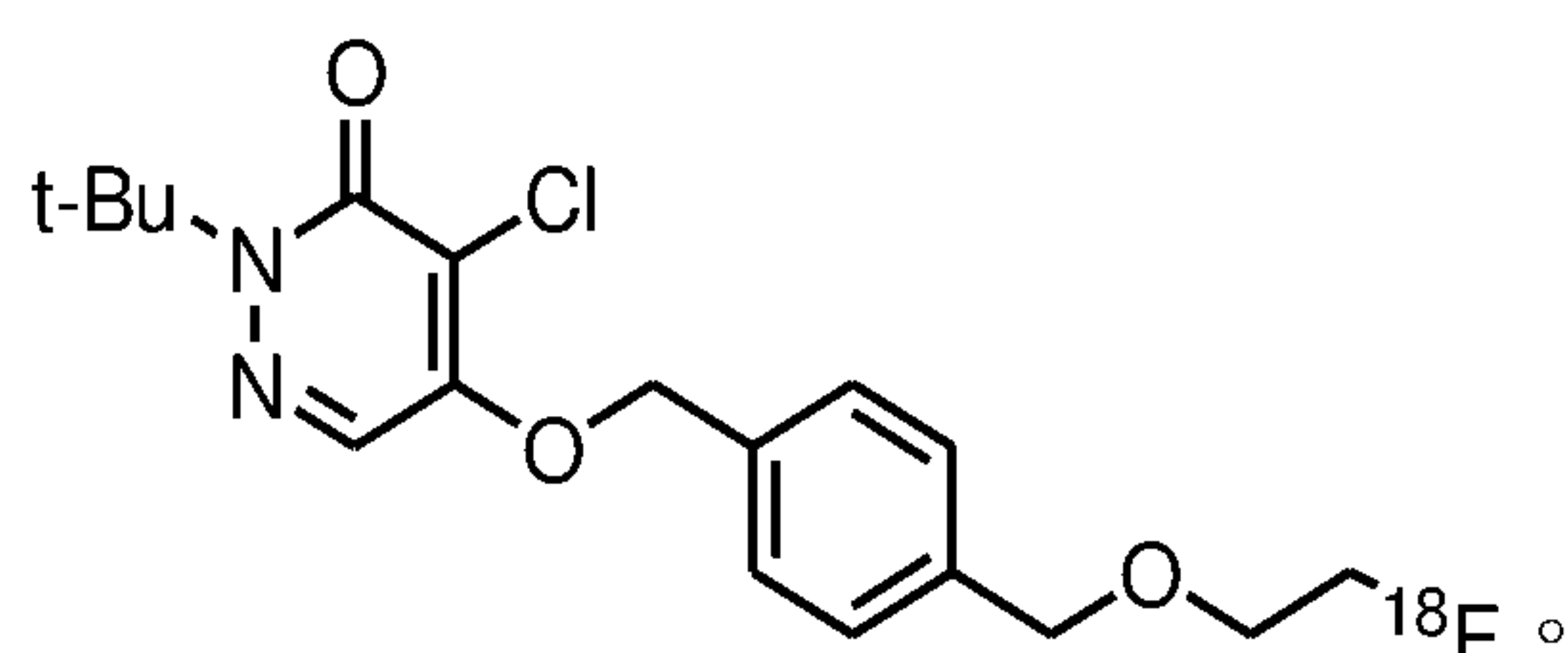
其包含：(i)含有具有下式之造影劑前驅體之容器：



及(ii)用於添加 ^{18}F 源之管道。

在另一態樣中，本發明提供一種自動反應系統，其包含前述卡匣。在另一態樣中，本發明提供一種用於合成造影劑之裝置，其包含連接一或多個選自由氣體入口、陰離子交換筒、C-18筒、注射器、溶劑儲集器、反應容器、HPLC系統、收集容器、用於抗壞血酸或其鹽之溶液的儲集器及排氣出口組成之群之組件的多個旋塞歧管之線性配置。

在一些實施例中，該裝置進一步包含管路。在一些實施例中，該裝置進一步包含造影劑合成模組，其中該裝置以流體方式連接至裝置。在一些實施例中，該裝置能夠執行如本文中所描述之方法。在一些實施例中，該裝置能夠製備具有下式之造影劑：



【圖式簡單說明】

圖1展示使用造影劑前驅體及氟化物源形成造影劑之親核 $[^{18}\text{F}]$ -氟化反應之實例。

圖2展示親核氟化反應期間造影劑前驅體之各種反應路徑。

圖3展示中間化合物之例示性合成。

圖4展示中間化合物之替代合成。

圖5展示中間化合物之另一種替代合成。

圖6展示描述用於合成造影劑之方法之流程圖。

圖7為使用經改良之Explora GN合成模組合成造影劑之系統的示意圖。

圖8為與使用經改良之GE-Tracerlab-MX合成模組合成造影劑之管柱及試劑結合的卡匣之示意圖。

圖9包括(A)說明產物分配隨碳酸氫鹽之莫耳濃度變化而變化的圖，(B)說明產物分配隨反應時間變化而變化的圖，及(C)說明產物分配隨造影劑前驅體之莫耳濃度變化而變化的圖。

圖10說明造影劑之非限制性實例，其可使用如本文中一些實施例中所描述之氟化方法製備。

圖11展示在投與造影劑1後不同時間點時來自一代表性人類個體之心肌層面處的全身冠狀動脈截面。

圖12展示對照用兔及慢性心肌梗塞(MI)兔中造影劑1之代表性心臟影像。

圖13展示根據一非限制實施例投與個體造影劑1注射液後讀取器分數與研究之靜止影像資料之最大值相比降低的百分比之關係曲線。

【實施方式】

當結合隨附圖式考慮時，本發明之其他態樣、實施例及特徵將自以下詳細描述變得顯而易見。隨附圖式為示意性且不欲按比例描繪。為清楚起見，當一般技術者在無需說明情況下亦可理解本發明時，並未標記每一圖中之每一組件或展示本發明之各實施例之每一組件。本文中以引用的方式併入之所有專利申請案及專利案均以全文引用的方式併入。在存在衝突情況下，以本說明書(包括定義)為準。

本發明大體上係關於用於合成造影劑及其前驅體之系統、組合物、卡匣、方法及裝置。在一些態樣中，本發明係關於使用本文中所描述之方法合成之造影劑。

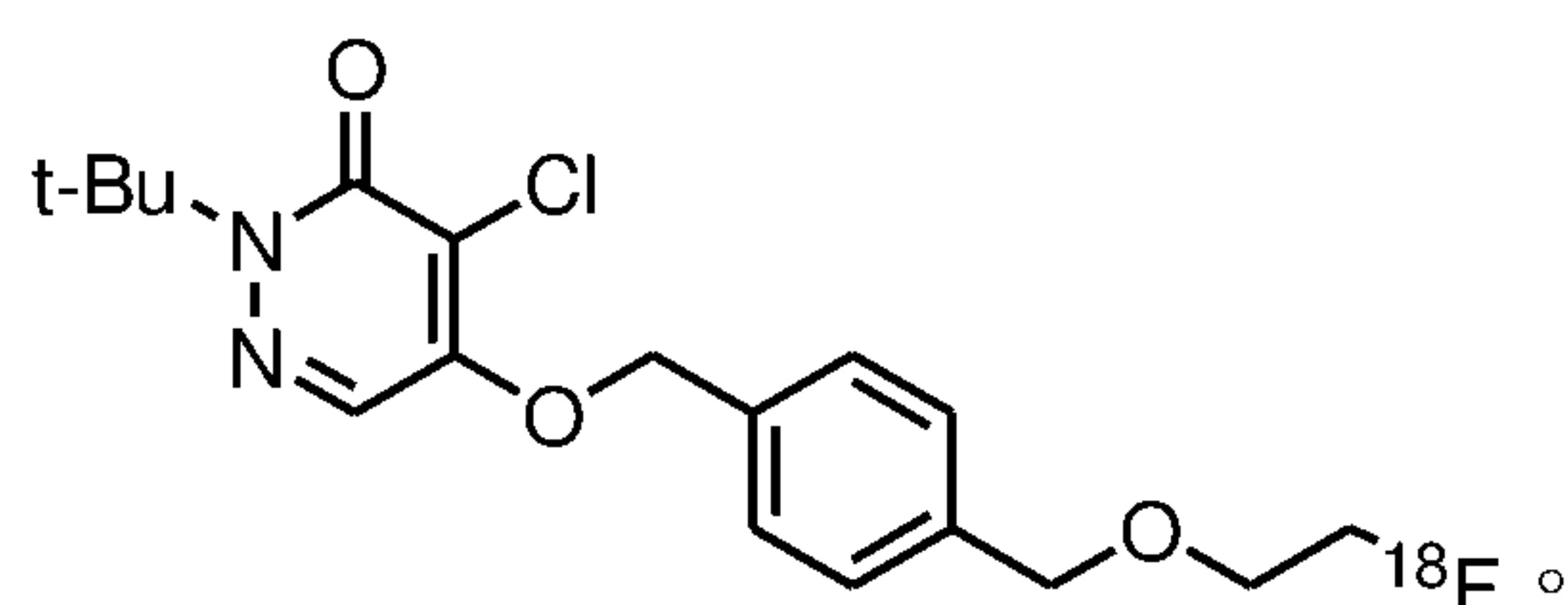
在一些實施例中，本發明係關於合成造影劑之方法，例如藉由使造影劑前驅體與造影部分源反應。如本文中所描述，在一些情況下，該方法涉及使用一或多種可促進化學反應之添加劑(例如鹽)。該等方法可呈現改良之產率且可允許廣泛合成造影劑，包括包含放射性同位素(例如 ^{18}F)之造影劑。造影劑可適用作感測器、診斷工具及其類似物。用於製備造影劑之合成方法亦經設計以使用自動合成系統來製備及純化包含放射性同位素之造影劑。在一些態樣中，本發明允許使用親核反應系統製備經放射性標記之造影劑，包括(但不限於)Explora GN 或 RN 合成系統(Siemens Medical Solutions USA, Inc.)、GE-Tracerlab-MX合成系統(GE Healthcare)、Eckert & Zeigler Modular-Lab合成系統等，其通常可自PET製造設施(PMF)獲得。

在一些實施例中，本發明提供合成造影劑前驅體之方法，其中該造影劑前驅體與造影部分源反應以形成造影劑。如一般技術者將瞭

解，宜利用包含高產率反應及相對低數目之合成及/或純化步驟之方法。因此，本文中提供之許多用於合成造影劑前驅體之方法在更易於合成及/或更高產率下以比先前所報導更少之步驟提供造影劑前驅體。

在一些實施例中，本發明提供造影方法，包括於個體中造影之方法，其包括藉由注射、輸注或任何投與方法投與個體組合物或調配物(例如包含如本文中所描述之造影劑1)，且對相關個體區域進行造影。相關區域可包括(但不限於)心臟、心血管系統、心臟脈管(cardiac vessel)、血管(例如動脈、靜脈)、腦及其他器官。可使用本發明之方法及/或系統對相關參數(諸如血流、心壁運動或灌注)進行造影及偵測。在一些情況下，提供用於評估灌注(包括心肌灌注)之方法。

如本文中所用之術語「造影劑」係指任何包括自身或在暴露於外部能量源(例如電磁輻射、超音波等)後可產生可偵測信號之至少一個原子或原子群的物質。通常，可投與個體造影劑以提供與個體(例如人類)之至少一部分相關之資訊。在一些情況下，造影劑可用於突出顯示個體之特定區域，使得器官、血管、組織及/或其他部分更加可偵測及更清楚造影。藉由增加所研究物體之可偵測性及/或影像品質，可測定疾病及/或損傷之存在及程度。造影劑可包括用於核子醫學造影之放射性同位素。造影劑之非限制性實例，本文中亦稱為造影劑1，具有結構：



如本文中所用之「造影部分」係指自身或在暴露於外部能量源、病理病症及/或疾病後能夠產生可偵測信號之原子或原子群(例如包含造影部分之造影劑可允許對病狀之存在及/或進程進行偵測、造影及/或監測)。核子醫學造影劑可包括 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{95}Tc 、 ^{111}In 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Ga 及 ^{68}Ga 作為造影部分。在一些實施例中，造影部分為 ^{18}F 。以 ^{18}F 為基礎之造影劑已用於對缺氧症及癌症進行造影(*Drugs of the Future* **2002**, 27, 655-667)。

在一些實施例中，化合物(例如造影劑、氟化物質)可富含同位素氟-18。「富含同位素」係指組合物含有元素之同位素使得所得同位素組合物與該元素之天然同位素組合物不同。關於本文中提供之化合物，當特定原子位置指定為 ^{18}F 時，應瞭解，該位置處 ^{18}F 之豐度實質上大於 ^{18}F 之天然豐度(其基本上為零)。在一些實施例中，指定為 ^{18}F 之氟可具有約0.01%、約0.05%、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.75%、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約95%或95%以上的最小同位素富含因數(isotopic enrichment factor)。可使用一般技術者已知的習知分析方法(包括質譜分析及HPLC)測定本文中提供之化合物富含同位素。

合成造影劑之例示性方法

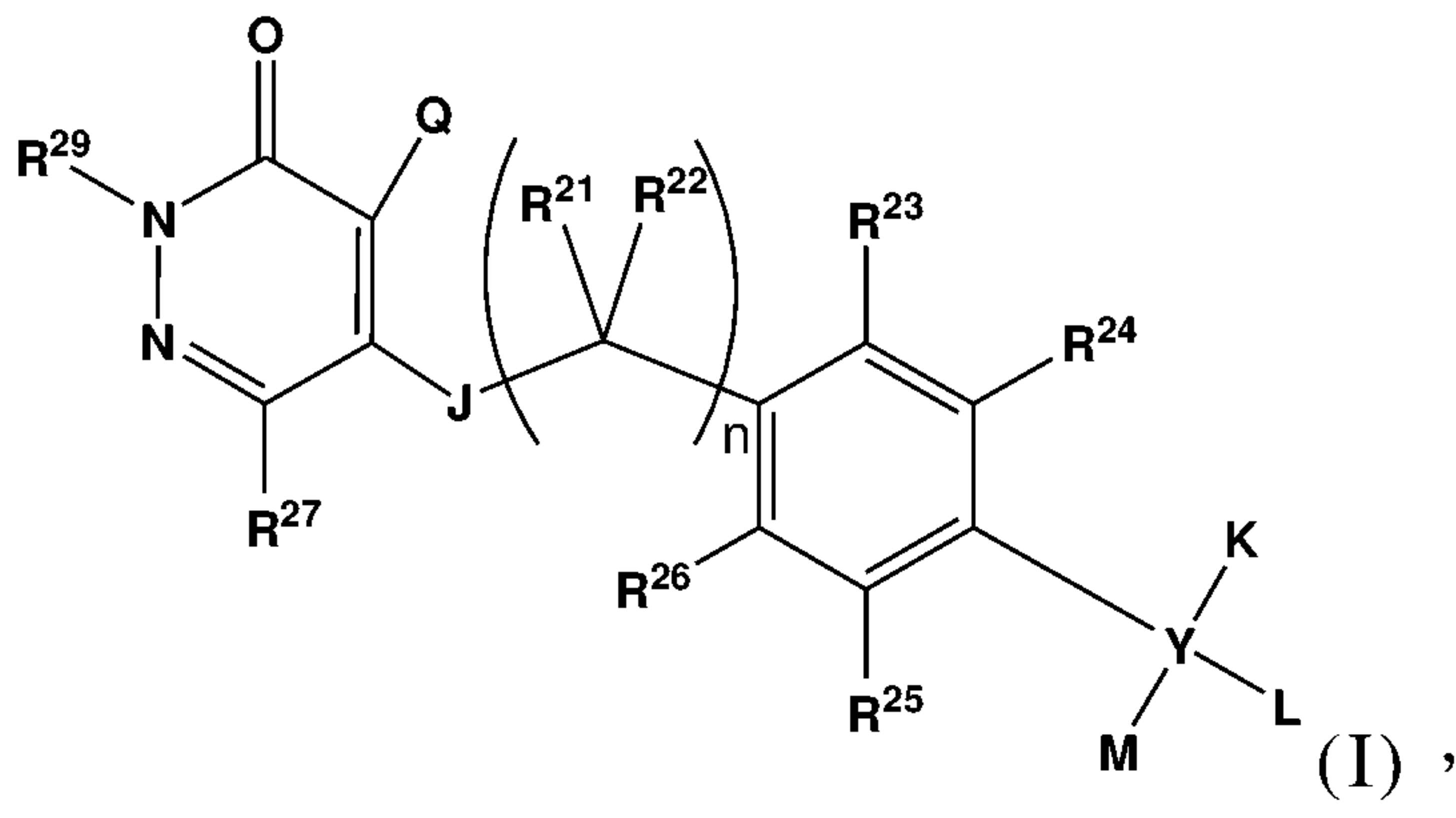
本發明提供合成造影劑之方法。在一些情況下，藉由使造影劑前驅體與造影部分反應來形成造影劑。在某些實施例中，方法涉及包含脫離基之造影劑前驅體與造影部分源(例如氟化物質)之間的反應。

舉例而言，造影部分經由取代反應(諸如 $\text{S}_{\text{N}}2$ 或 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反應)置換脫離

基。亦即，在反應期間造影部分置換脫離基，藉此產生造影劑。

本文中所描述之方法可用於自造影劑前驅體合成多種造影劑。通常，造影劑前驅體可包括至少一個可由造影部分(諸如¹⁸F物質)置換之脫離基。可使用一般技術者已知及下文中描述之方法合成造影劑前驅體。

在一些實施例中，造影劑前驅體具有式(I)之結構：



其中：

J係選自由N(R²⁸)、S、O、C(=O)、C(=O)O、NHCH₂CH₂O、一鍵及C(=O)N(R²⁷)組成之群；

當存在時，K係選自由氫、視情況經脫離基取代之烷氧基烷基、視情況經脫離基取代之烷氧基、視情況經脫離基取代之芳基、視情況經脫離基取代之C₁-C₆烷基、視情況經脫離基取代之雜芳基及脫離基組成之群；

當存在時，L係選自由氫、視情況經脫離基取代之烷氧基烷基、視情況經脫離基取代之烷氧基、視情況經脫離基取代之芳基、視情況經脫離基取代之C₁-C₆烷基、視情況經脫離基取代之雜芳基及脫離基組成之群；

M係選自由氫、視情況經脫離基取代之烷氧基烷基、視情況經脫離基取代之烷氧基、視情況經脫離基取代之芳基、視情況經脫離基取代之C₁-C₆烷基、視情況經脫離基取代之雜芳基及脫離基組成之群；

離基取代之烷氧基、視情況經脫離基取代之芳基、視情況經脫離基取代之 C_1-C_6 烷基、視情況經脫離基取代之雜芳基及脫離基組成之群；或

L及M與其所連接之原子一起可形成3、4、5或6員碳環；

Q為鹵基或鹵烷基；

n為0、1、2或3；

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 及 R^{28} 係獨立地選自氫、視情況經脫離基取代之 C_1-C_6 烷基及脫離基；

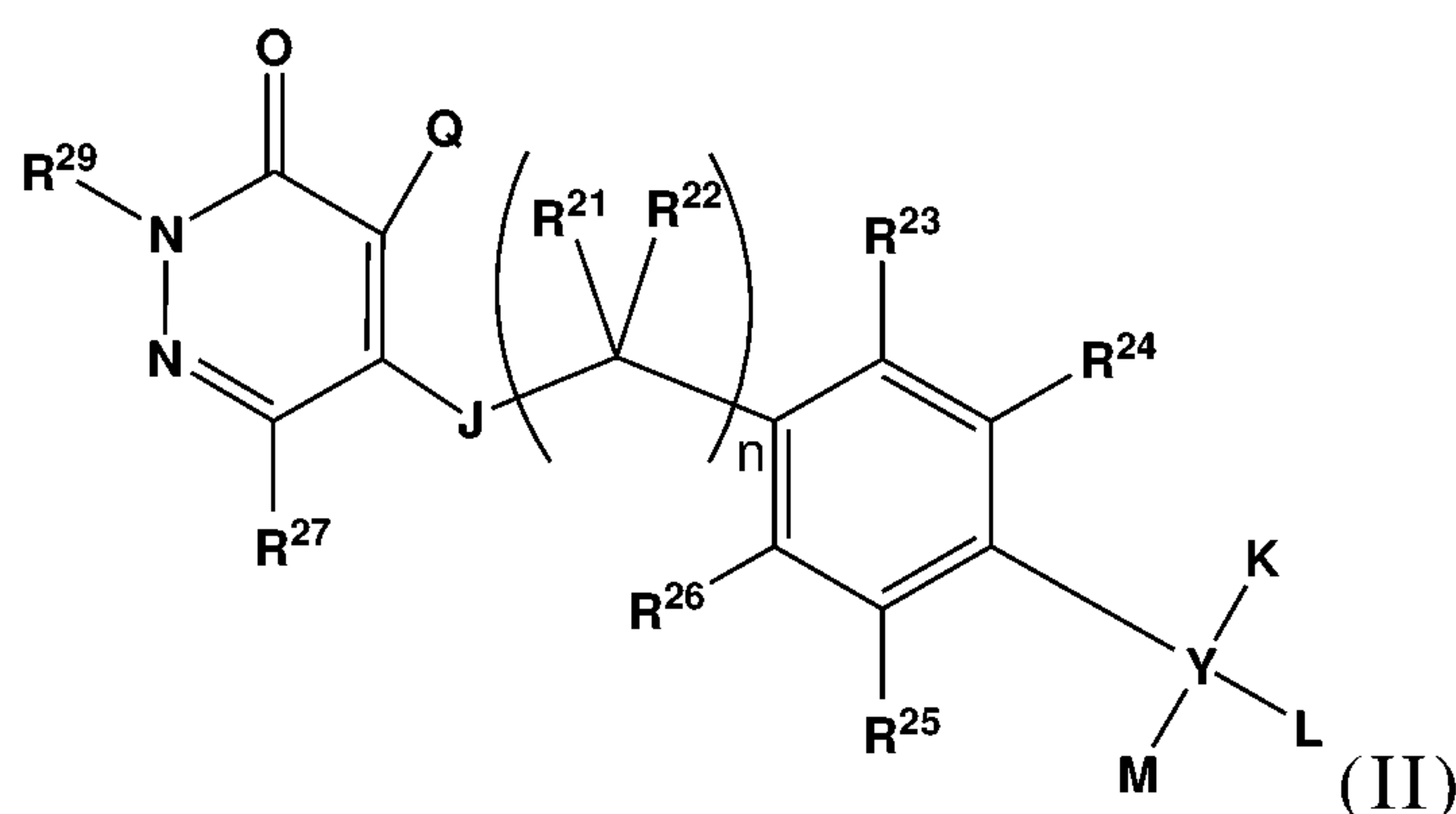
R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、烷氧基、視情況經脫離基取代之 C_1-C_6 烷基及脫離基；

R^{29} 為視情況經脫離基取代之 C_1-C_6 烷基；及

Y係選自由一鍵、碳及氧組成之群；其限制條件為當Y為一鍵時，K及L不存在，且M係選自由視情況經脫離基取代之芳基及視情況經脫離基取代之雜芳基組成之群；且其限制條件為當Y為氧時，K及L不存在，且M係選自氫、視情況經脫離基取代之烷氧基烷基、視情況經脫離基取代之芳基、視情況經脫離基取代之 C_1-C_6 烷基及視情況經脫離基取代之雜芳基；

其限制條件為式(I)中存在至少一個脫離基。

在一些實施例中，本發明之方法包含製備具有式(II)之結構之造影劑：



其中：

J係選自由 $N(R^{28})$ 、S、O、 $C(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $NHCH_2CH_2O$ 、一鍵及 $C(=O)N(R^{27})$ 組成之群；

當存在時，K係選自由氫、視情況經造影部分取代之烷氧基烷基、視情況經造影部分取代之烷氧基、視情況經造影部分取代之芳基、視情況經造影部分取代之 C_1-C_6 烷基、視情況經造影部分取代之雜芳基及造影部分組成之群；

當存在時，L係選自由氫、視情況經造影部分取代之烷氧基烷基、視情況經造影部分取代之烷氧基、視情況經造影部分取代之芳基、視情況經造影部分取代之 C_1-C_6 烷基、視情況經造影部分取代之雜芳基及造影部分組成之群；

M係選自氫、視情況經造影部分取代之烷氧基烷基、視情況經造影部分取代之烷氧基、視情況經造影部分取代之芳基、視情況經造影部分取代之 C_1-C_6 烷基、視情況經造影部分取代之雜芳基及造影部分；或

L及M與其所連接之原子一起可形成3或4員碳環；

Q為鹵基或鹵烷基；

n為0、1、2或3；

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 及 R^{28} 係獨立地選自氫、視情況經造影部分取代之 C_1-C_6 烷基及造影部分；

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及 R^{26} 係獨立地選自氫、鹵素、羥基、烷氧基、視情況經造影部分取代之 C_1-C_6 烷基及造影部分；

R^{29} 為視情況經造影部分取代之 C_1-C_6 烷基；及

Y係選自由一鍵、碳及氧組成之群；其限制條件為當Y為一鍵時，K及L不存在，且M係選自由視情況經造影部分取代之芳基及視情況經造影部分取代之雜芳基組成之群；且其限制條件為當Y為氧時，K及L不存在，且M係選自氫、視情況經造影部分取代之烷氧基烷基、視情況經造影部分取代之芳基、視情況經造影部分取代之C₁-C₆烷基及視情況經造影部分取代之雜芳基；

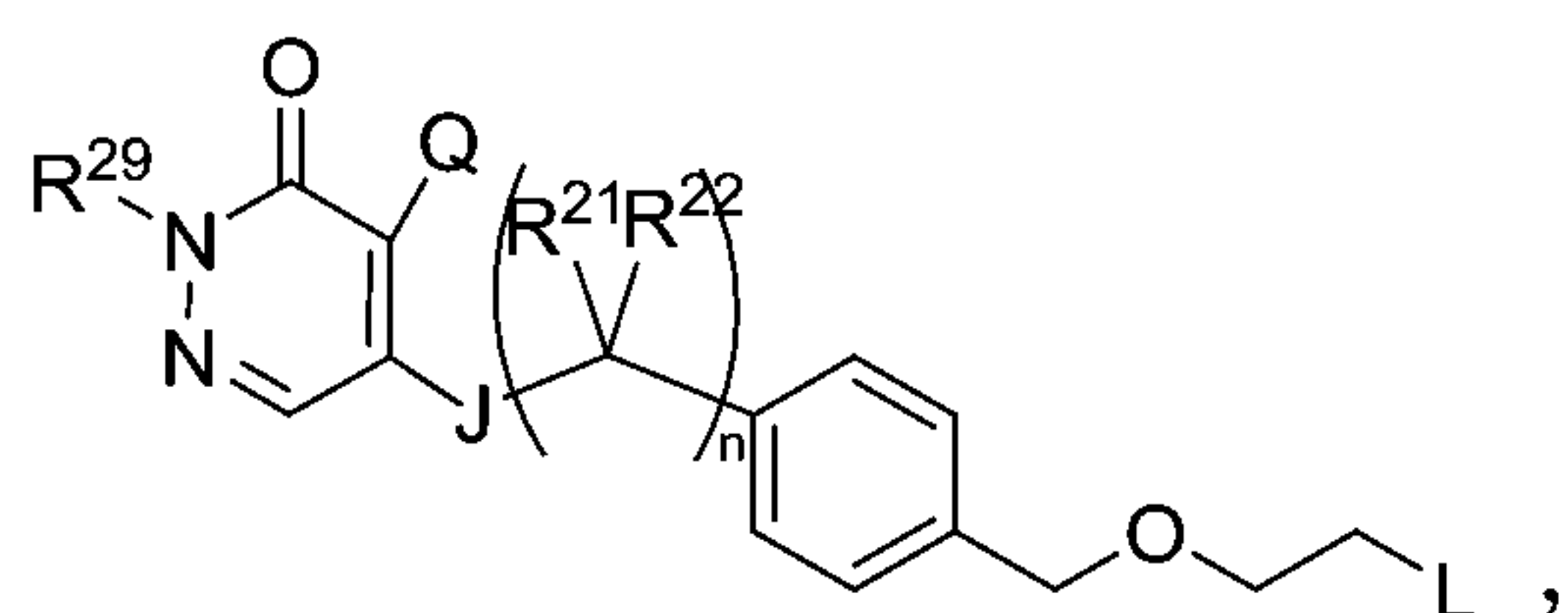
其限制條件為式(II)中存在至少一個造影部分。亦即，式(II)造影劑由式(I)之造影劑前驅體形成，其中式(I)之造影劑前驅體之脫離基由造影部分置換。在一些實施例中，造影部分為¹⁸F。

在一些情況下，J係選自由N(R²⁷)、S、O、C(=O)、C(=O)O、NHCH₂CH₂O、一鍵或C(=O)N(R²⁷)組成之群。在一些情況下，當存在時，K係選自氫、視情況經脫離基取代之烷氧基烷基、烷氧基、芳基、視情況經脫離基取代之C₁-C₆烷基、雜芳基及脫離基。在一些情況下，當存在時，L係選自氫、視情況經脫離基取代之烷氧基烷基、烷氧基、芳基、視情況經脫離基取代之C₁-C₆烷基、雜芳基及脫離基。在一些情況下，M係選自氫、視情況經脫離基取代之烷氧基烷基、烷氧基、芳基、視情況經脫離基取代之C₁-C₆烷基、雜芳基及脫離基。在一些情況下，L及M與其所連接之原子一起形成3或4員碳環。在一些情況下，Q為鹵基或鹵烷基。在一些情況下，n為0、1、2或3。在一些情況下，R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶及R²⁷係獨立地選自氫、視情況經脫離基取代之C₁-C₆烷基及脫離基。在一些情況下，R²⁹為視情況經脫離基取代之C₁-C₆烷基。在一些情況下，Y係選自一鍵、碳及氧；其限制條件為當Y為一鍵時，K及L不存在及M係選自芳

基及雜芳基；且其限制條件為當Y為氧時，K及L不存在且M係選自氫、視情況經脫離基取代之烷氧基烷基、芳基、視情況經脫離基取代之C₁-C₆烷基及雜芳基。

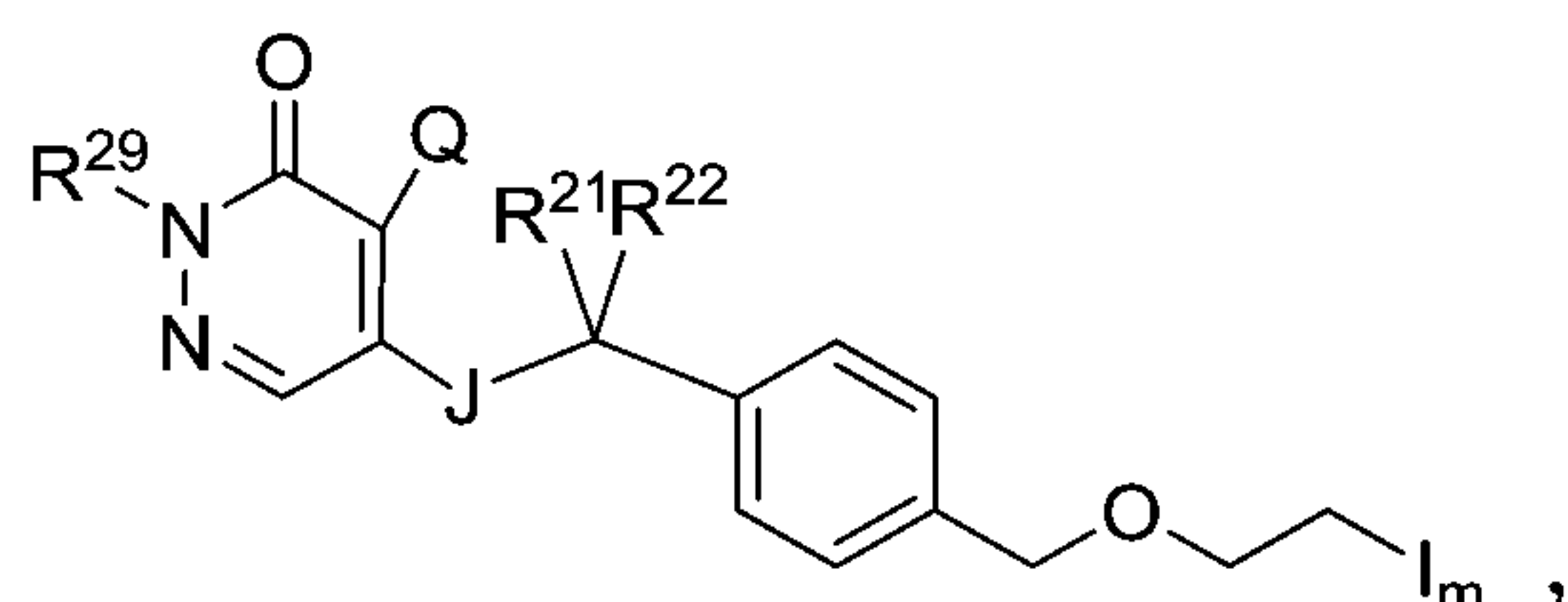
在一些情況下，J為O。在一些情況下，R²⁹為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基，各可視情況經脫離基取代。在某些實施例中，R²⁹為第三丁基。在一些情況下，Q為氯。在一些情況下，所有R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶及R²⁷均為氫。在一些情況下，Y為碳，K及L為氫，且L為經脫離基取代之烷氧基烷基、視情況經脫離基取代之烷氧基、視情況經脫離基取代之芳基、視情況經脫離基取代之C₁-C₆烷基、視情況經脫離基取代之雜芳基，或脫離基。在一些情況下，Y為碳，K及L為氫，且L為視情況經脫離基取代之烷氧基。

在一些實施例中，造影劑前驅體具有結構：



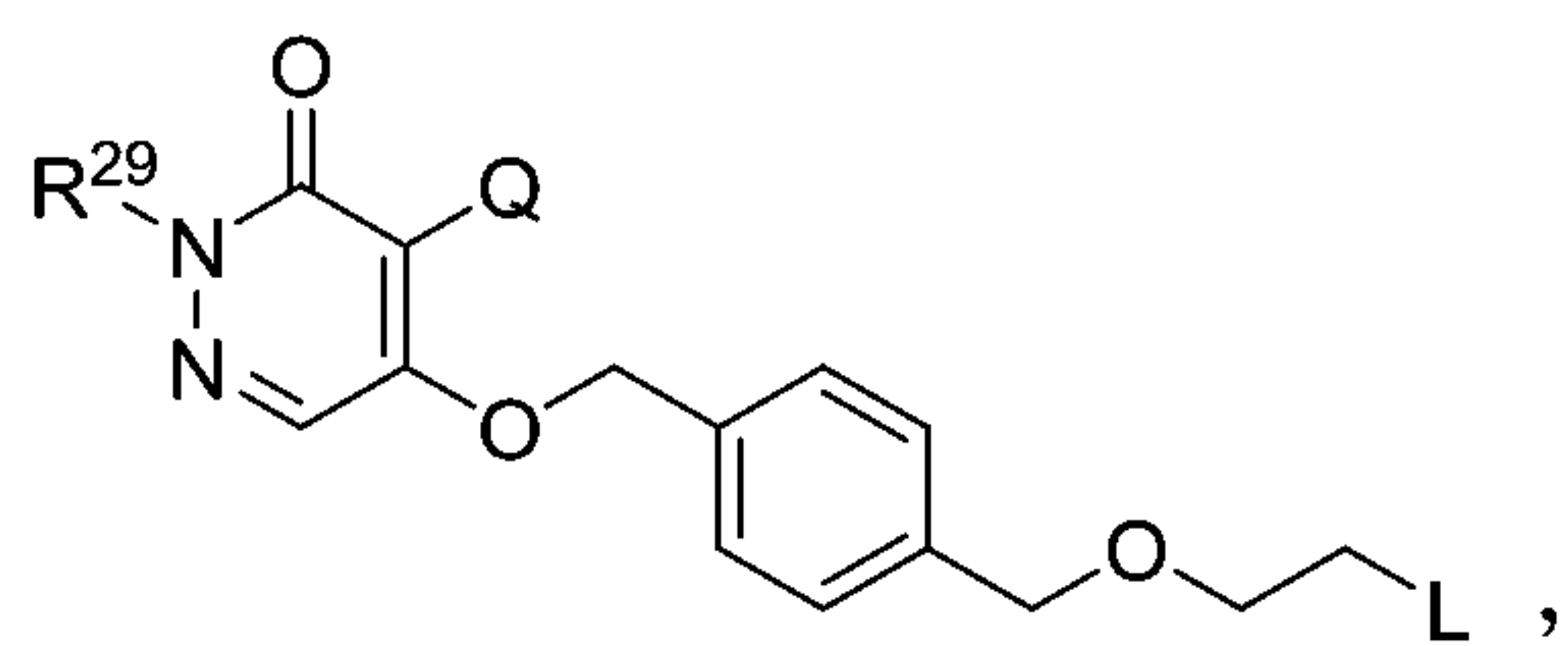
其中R²¹、R²²、R²⁹、Q、J及n如本文中所描述，且L為脫離基。

在一些實施例中，造影劑具有結構：



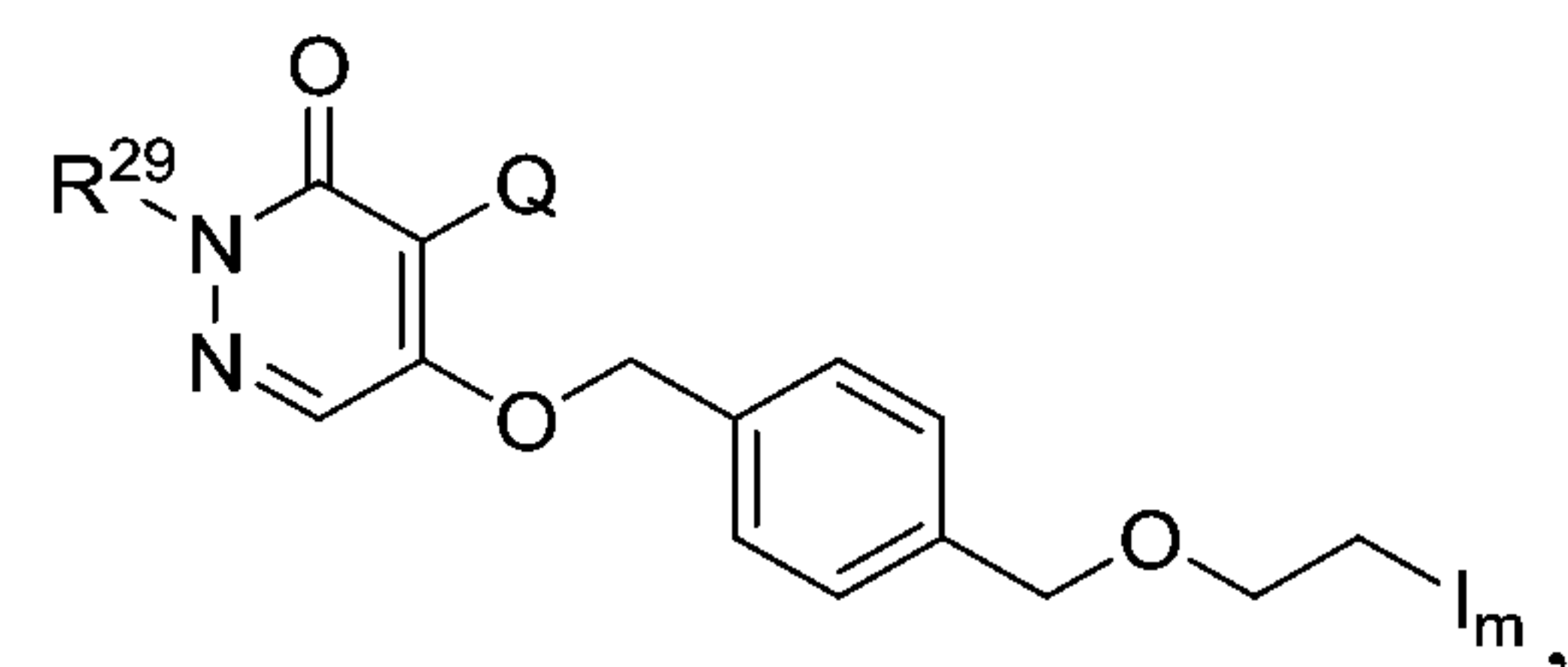
其中R²¹、R²²、R²⁹、Q、J及n如本文中所描述，且I_m為造影部分。

在一些實施例中，造影劑前驅體具有結構：



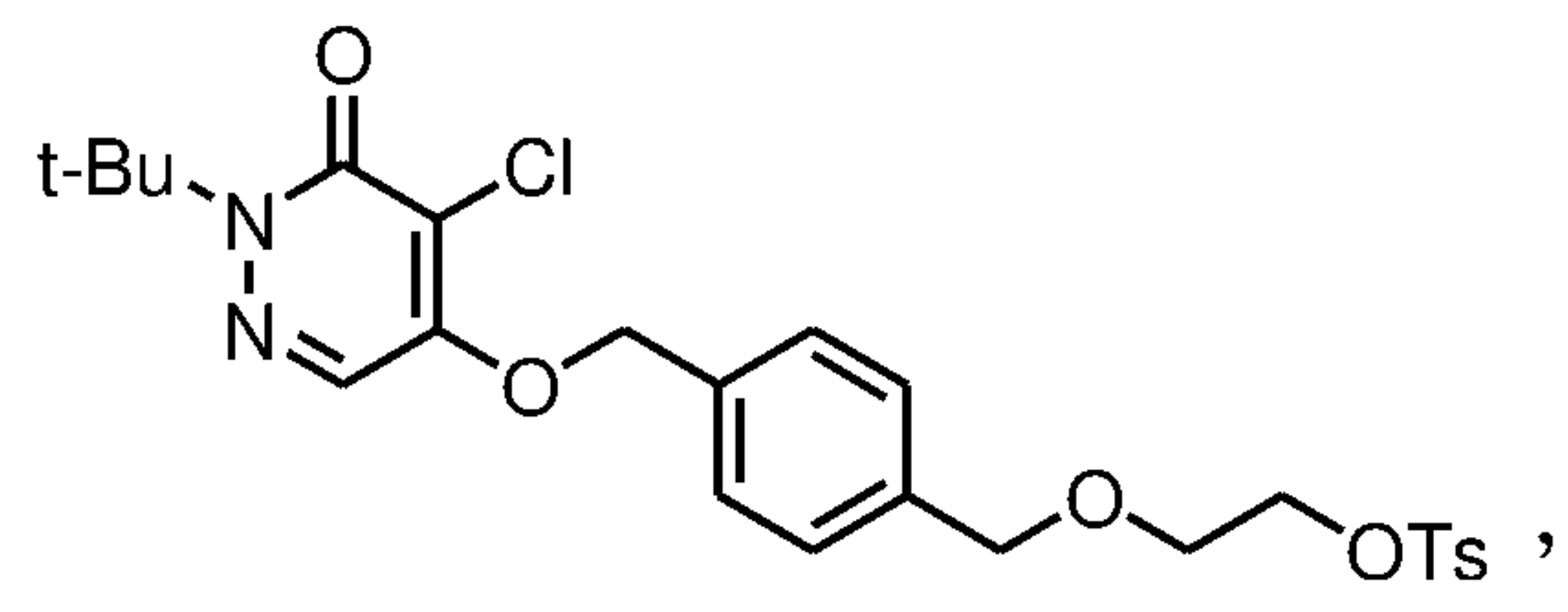
其中R²⁹及Q如本文中所描述，且L為脫離基。

在一些實施例中，造影劑具有結構：



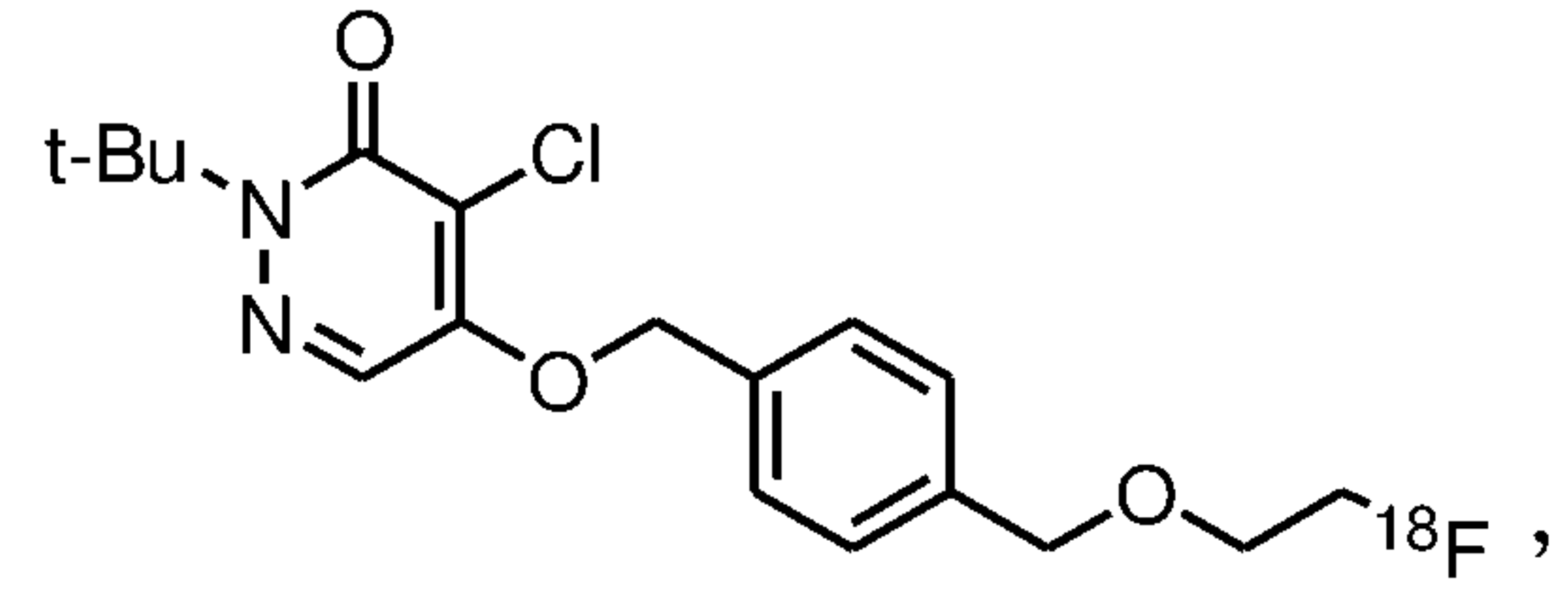
其中R²⁹及Q如本文中所描述，且I_m為造影部分。

在一組實施例中，造影劑前驅體具有結構：



本文中稱為造影劑前驅體1(參見圖1)。

在一些情況下，造影劑具有以下結構：



本文中稱為造影劑1(參見圖1)。

可使用本發明之氟化方法製備之造影劑之其他非限制性實例展示於圖10中。在一些情況下，造影劑前驅體不為鹽。

可使用各種方法合成式(I)之造影劑前驅體，包括兩種醇之間或酚與醇之間的醚化反應(例如光延反應(Mitsunobu reaction))。在一些

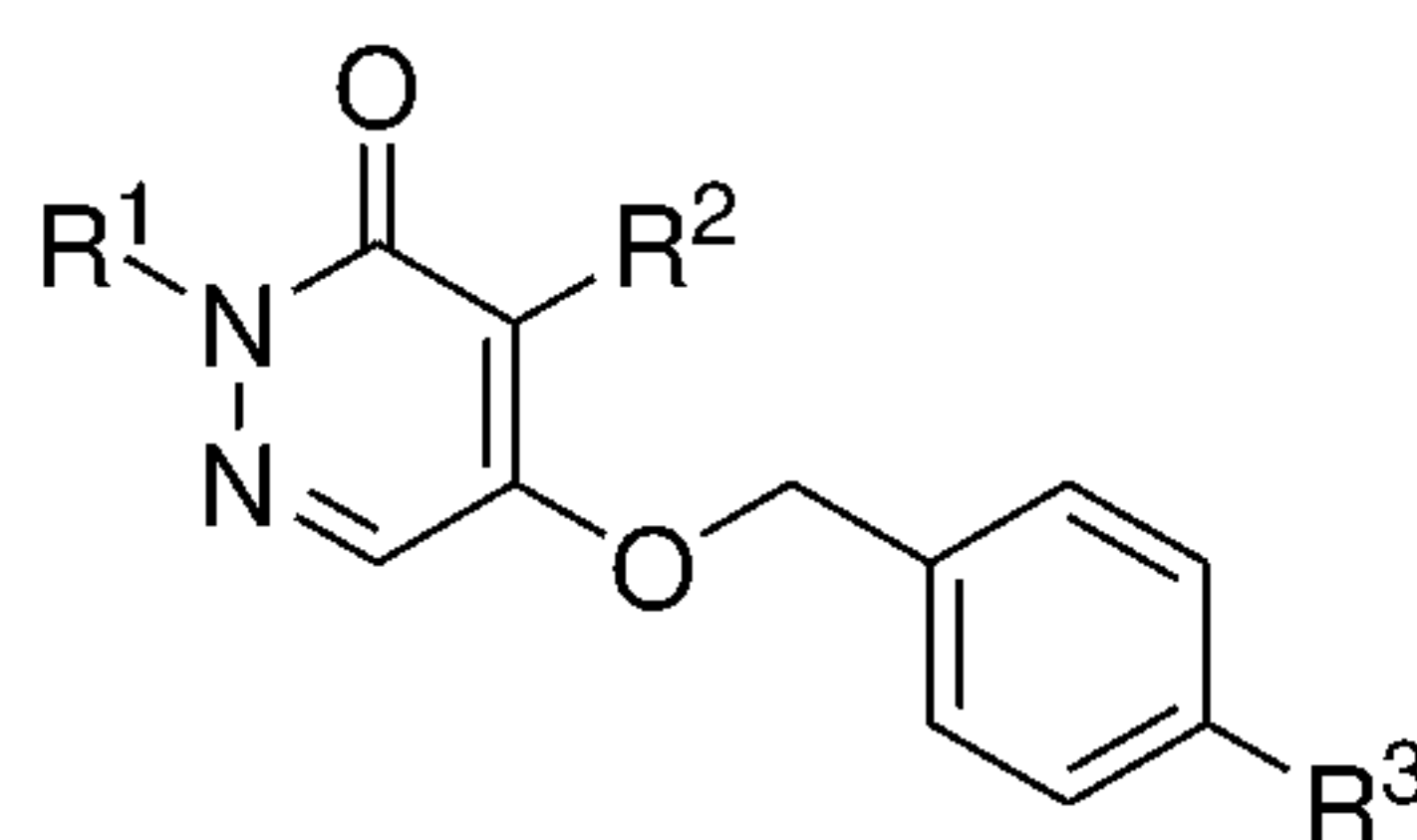
情況下，可藉由將羥基轉化為甲苯磺酸酯基或其他脫離基來安裝脫離基，例如，藉由與對甲苯磺酸酯氯化物在鹼(例如DMAP)存在下反應。用於合成具有式(II)結構之造影劑或具有式(I)結構之造影劑前驅體的其他方法描述於國際公開案第WO 2005/079391號中，其內容以引用的方式併入本文中。

在一些實施例中，合成造影劑之方法包含使造影劑前驅體(例如式(I)化合物)與氟物質及銨鹽在引起氟化物質置換脫離基之條件下接觸以產生包含氟物質之造影劑(例如式(II)化合物)，其中銨鹽與造影劑前驅體之莫耳比率為約1:1或1:1以下(或本文中所描述之任何比率)。

在一些實施例中，合成造影劑之方法包含使造影劑前驅體(例如式(I)化合物)與氟物質及碳酸氫鹽在引起氟化物質置換脫離基之條件下接觸以產生包含氟物質之造影劑(例如式(II)化合物)，其中碳酸氫鹽與造影劑前驅體之莫耳比率為約1:1或1:1以下(或本文中所描述之任何比率)。

在一些實施例中，合成造影劑之方法包含使造影劑前驅體(例如式(I)化合物)與氟物質在引起氟化物質置換脫離基之條件下接觸以產生包含氟物質之造影劑(例如式(II)化合物)，其中在低於7之pH值下執行接觸。

在一些實施例中，用 ^{18}F 標記具有下式之化合物之方法：



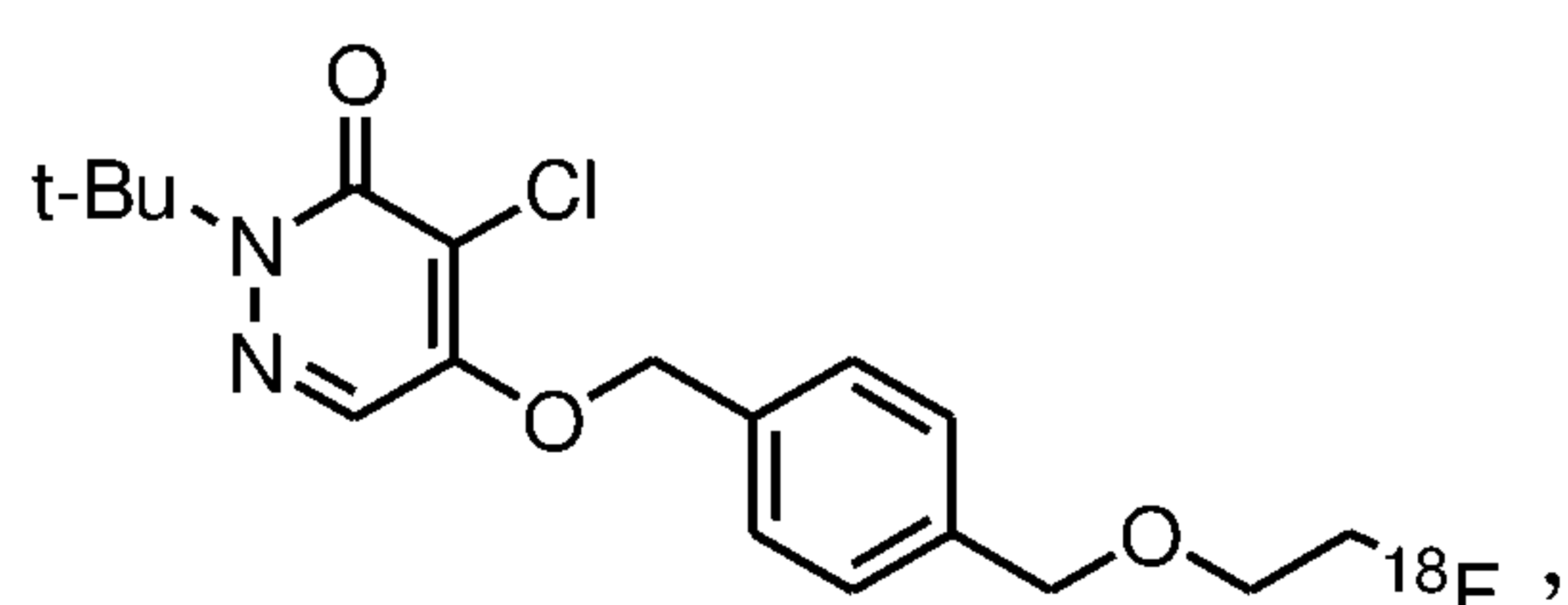
其中：

R^1 為視情況經取代之烷基；

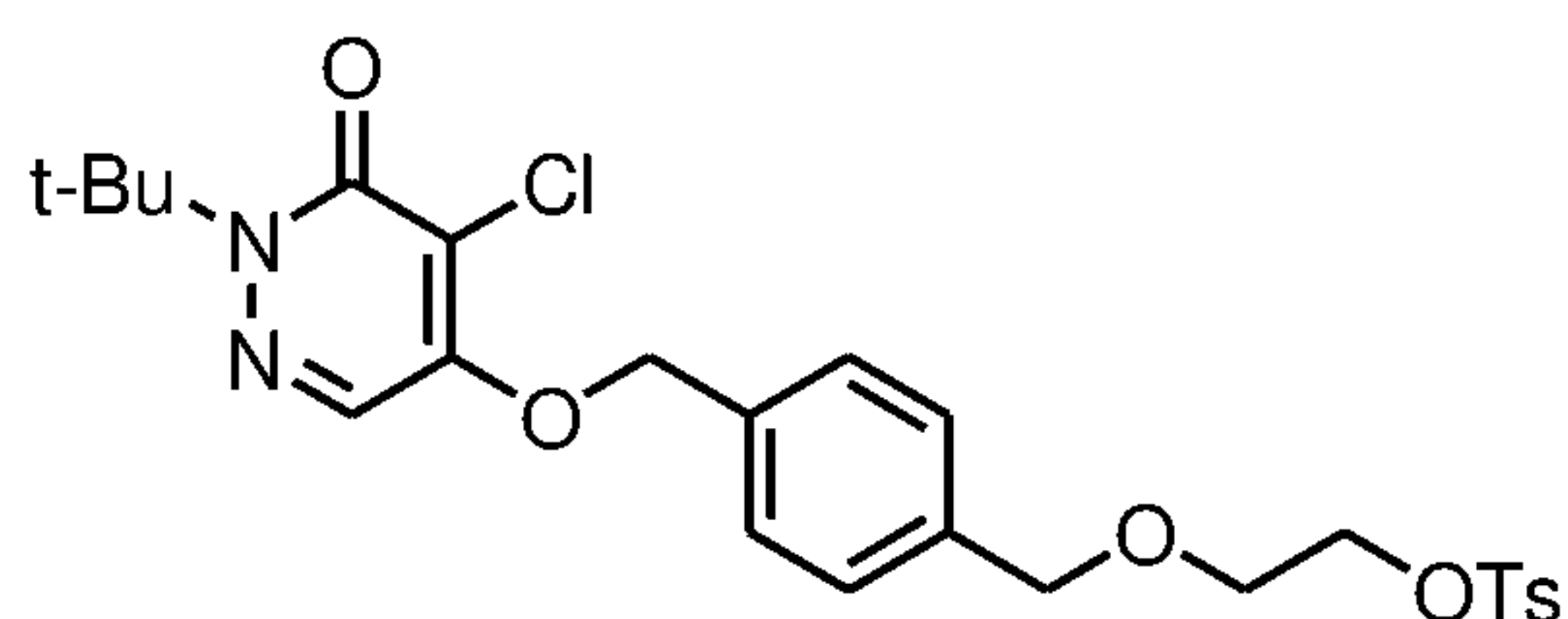
R^2 為氫或鹵素；及

R^3 為經含磺酸酯基團取代之烷基、經含磺酸酯基團取代之烷氧基或經含磺酸酯基團取代之烷氧基烷基，包含使該化合物與 ^{18}F 物質在鉍鹽或碳酸氫鹽存在下反應以形成包含 ^{18}F 物質之產物。

在一些實施例中，製造具有以下結構之造影劑之方法包含：



(a) 使具有以下結構之甲苯磺酸酯前驅體：



接觸與鉍鹽締合之氟化物質；

(b) 加熱(a)之混合物；

(c) 冷卻經加熱混合物；

(d) 向經冷卻混合物中添加 H_2O ；

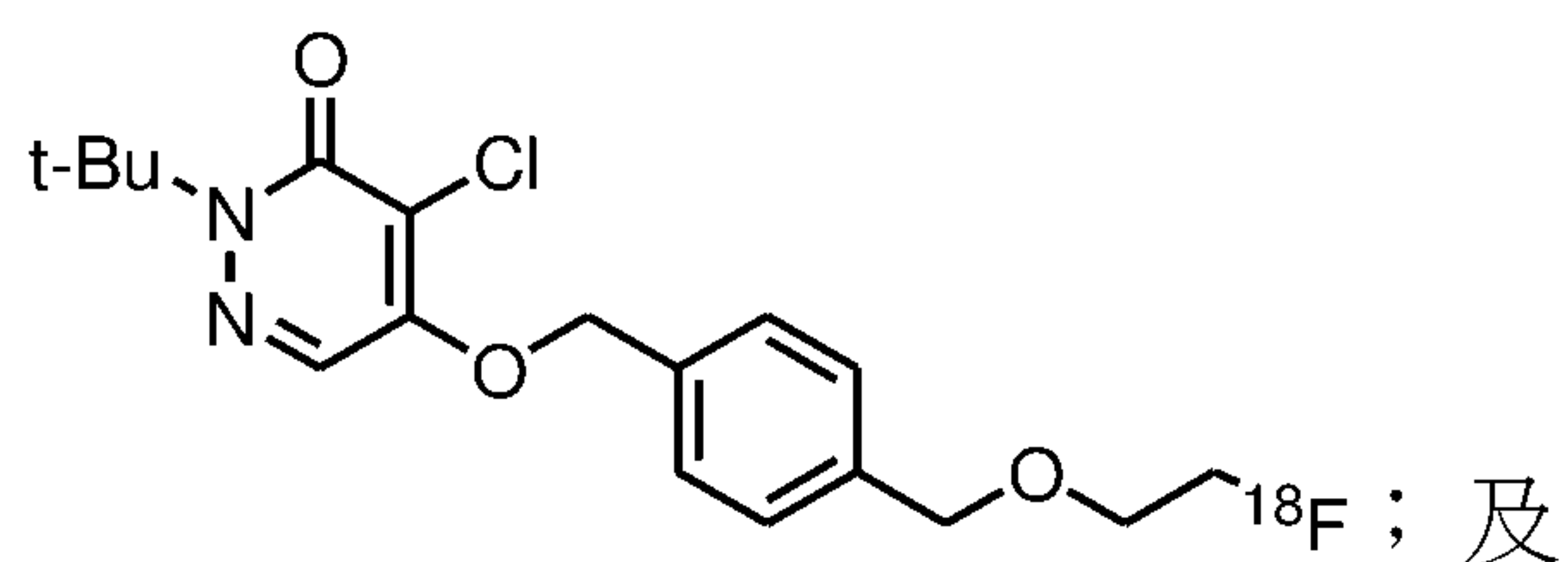
(e) 使用 HPLC 用 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 溶離劑自 (d) 之水合混合物純化混合物；及

(f) 用抗壞血酸或其鹽稀釋溶離劑。

在一些情況下，步驟(b)包含加熱混合物至介於 50°C 與 250°C 之間的溫度。在一些情況下，加熱步驟(b)包含加熱混合物小於 5 分鐘、小

於10分鐘、小於20分鐘或小於30分鐘。在一些情況下，該方法進一步包含：

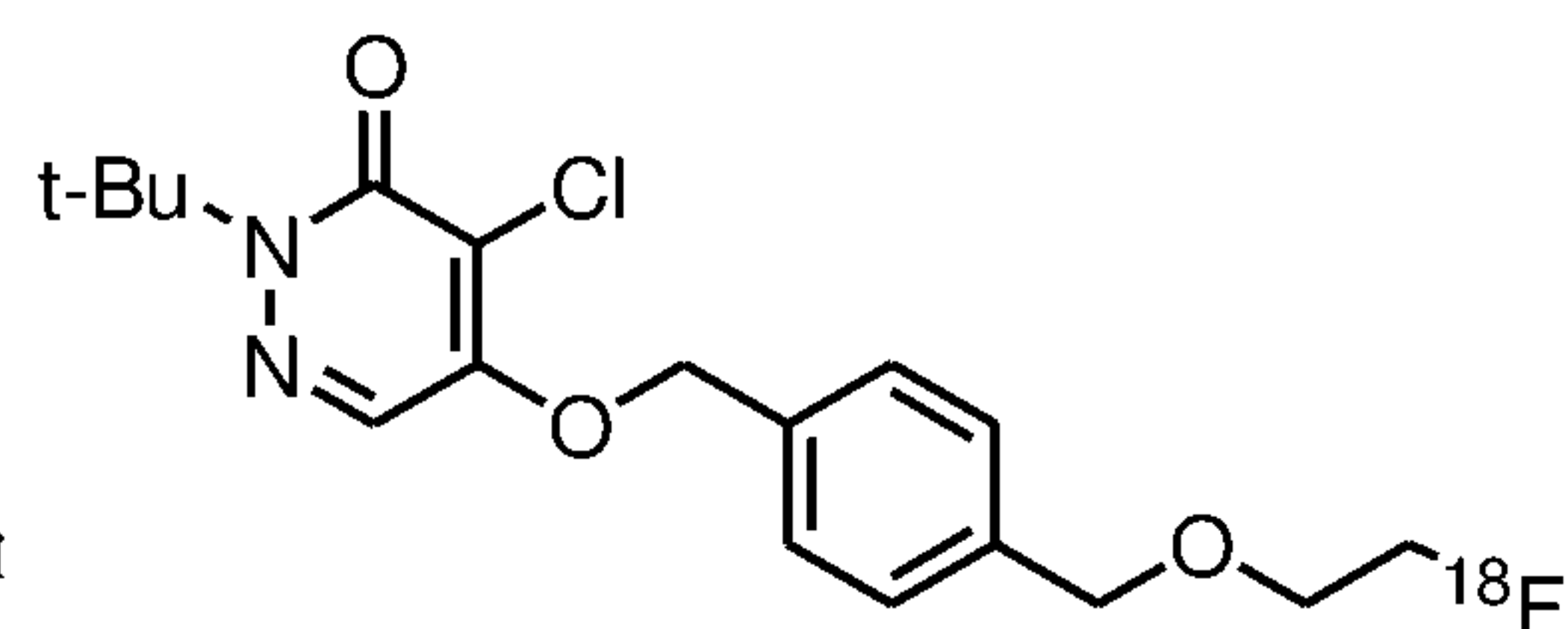
- (g)使(f)之經稀釋溶離劑與C18樹脂接觸；
- (h)用抗壞血酸或其鹽洗滌經接觸之C18樹脂；
- (i)用純乙醇自C18樹脂溶離



- (j)用抗壞血酸或其鹽(例如鈉鹽)稀釋(i)之溶離劑。

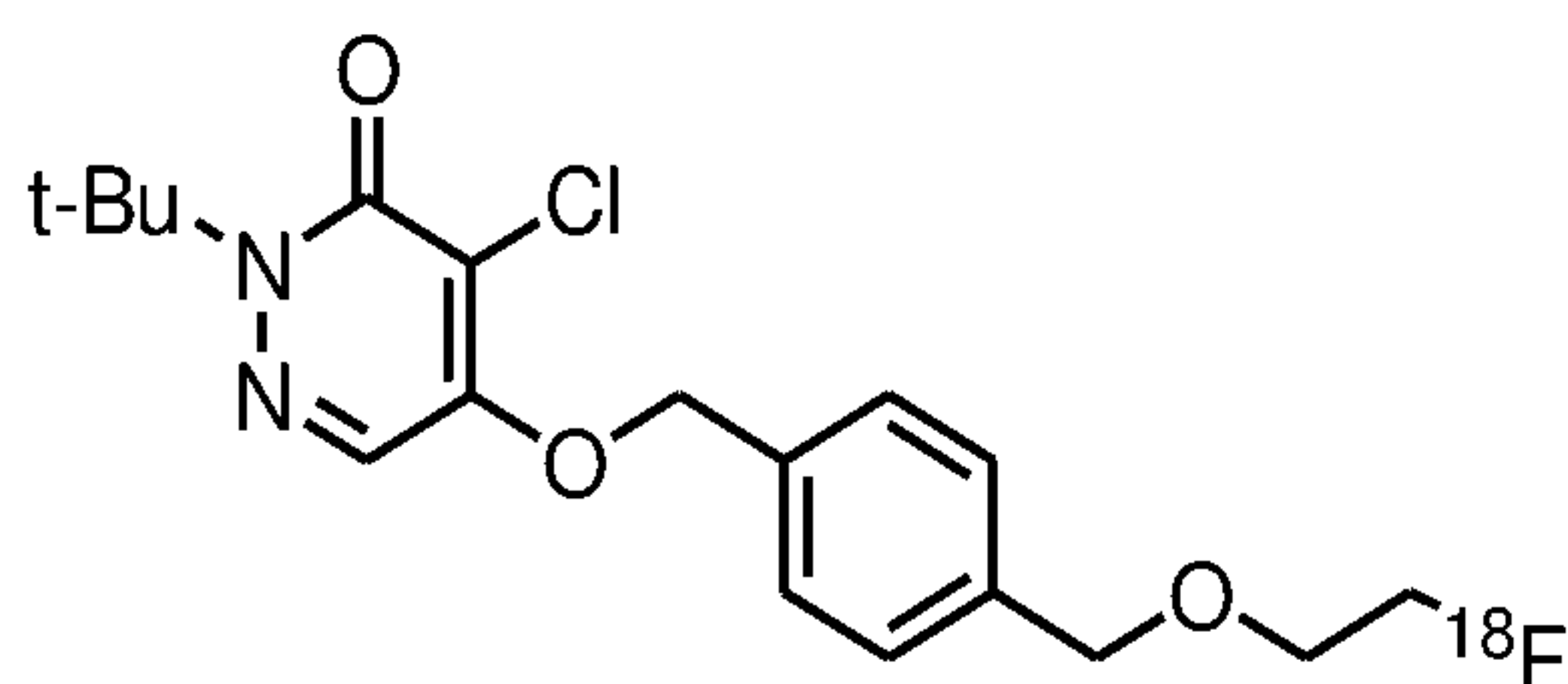
在一些情況下，該方法進一步包含：

- (k)無菌過濾(j)之經稀釋溶離劑，及

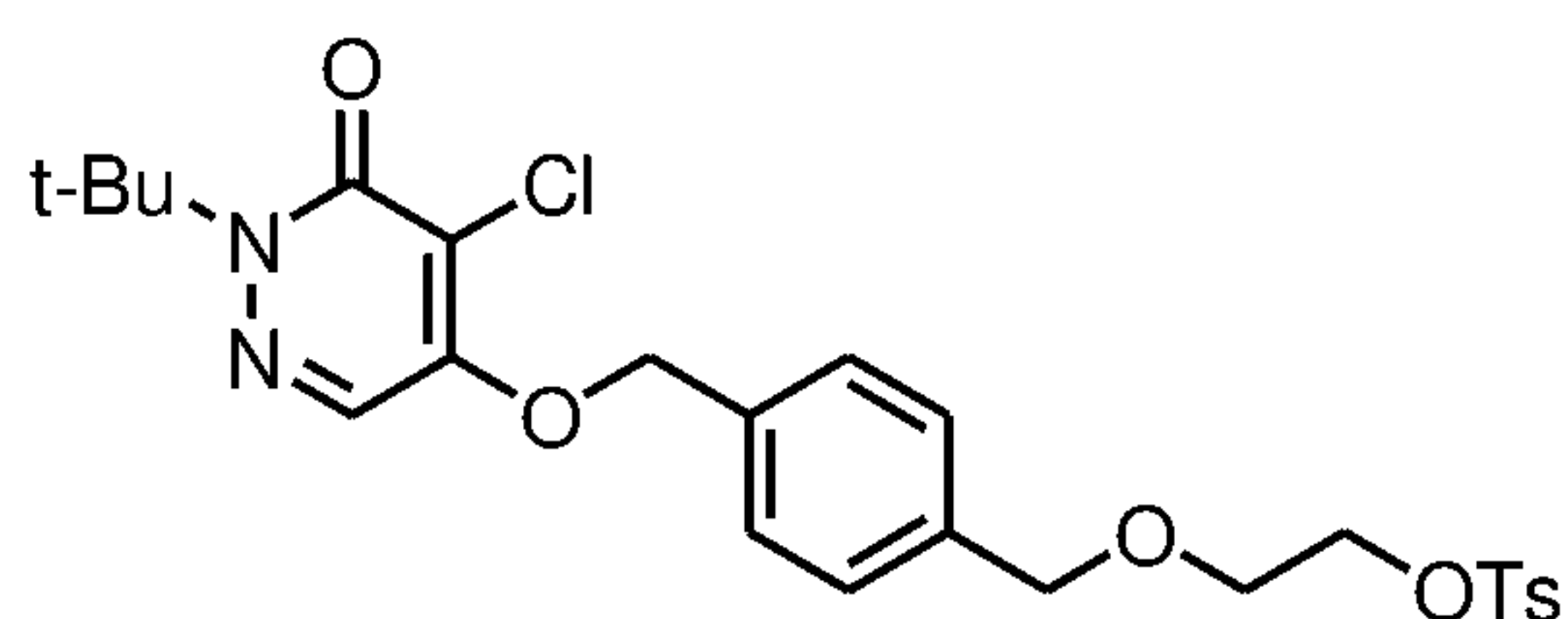


- (l)視情況測定(k)之無菌濾液之樣品中的存在。

在一些實施例中，藉由以下步驟製造具有以下結構之造影劑：



- (a)使具有以下結構之甲苯磺酸酯前驅體：



接觸與銨鹽締合之無水氟化物質；

(b)加熱(a)之混合物；

(c)冷卻經加熱混合物；

(d)向經冷卻混合物中添加H₂O；

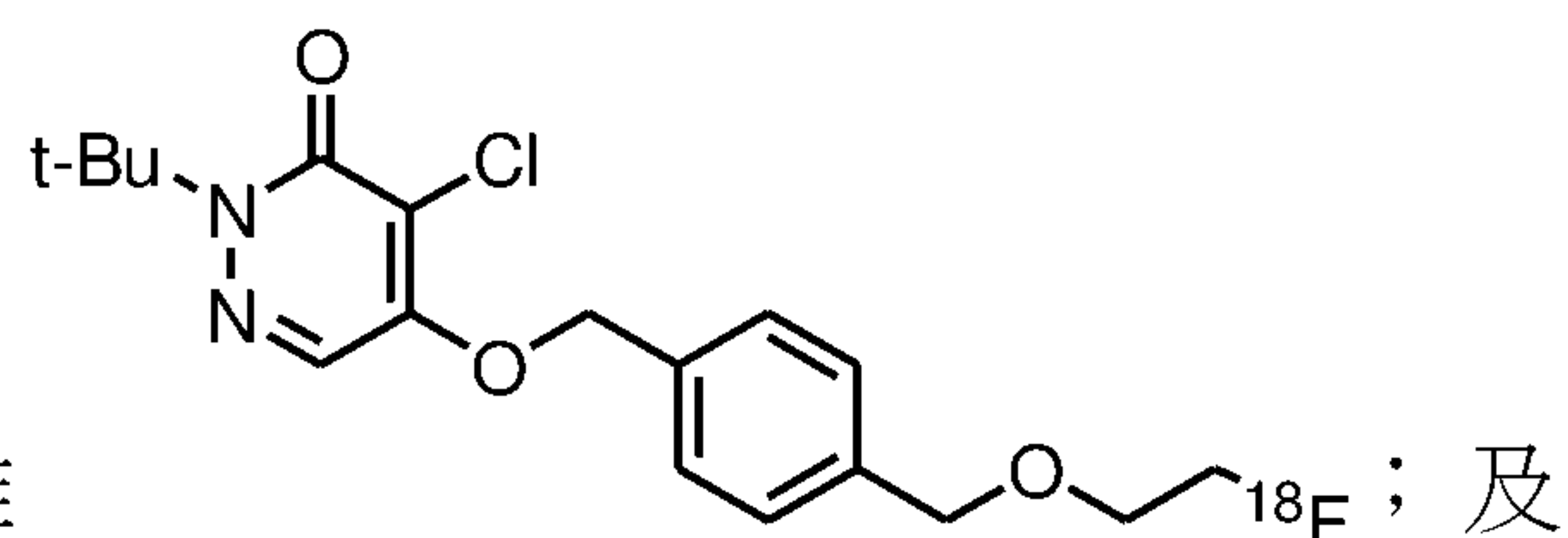
(e)使用HPLC用H₂O/MeCN溶離劑自(d)之水合混合物純化混合物；及

(f)用抗壞血酸或其鹽稀釋溶離劑。

在一些情況下，步驟(b)包含加熱混合物至介於50℃與250℃之間的溫度。在一些情況下，加熱步驟(b)包含加熱混合物小於5分鐘、小於10分鐘、小於20分鐘或小於30分鐘。在一些情況下，該製造進一步包含：

(g)使(f)之經稀釋溶離劑與C18樹脂接觸；

(h)用抗壞血酸或其鹽洗滌經接觸之C18樹脂；

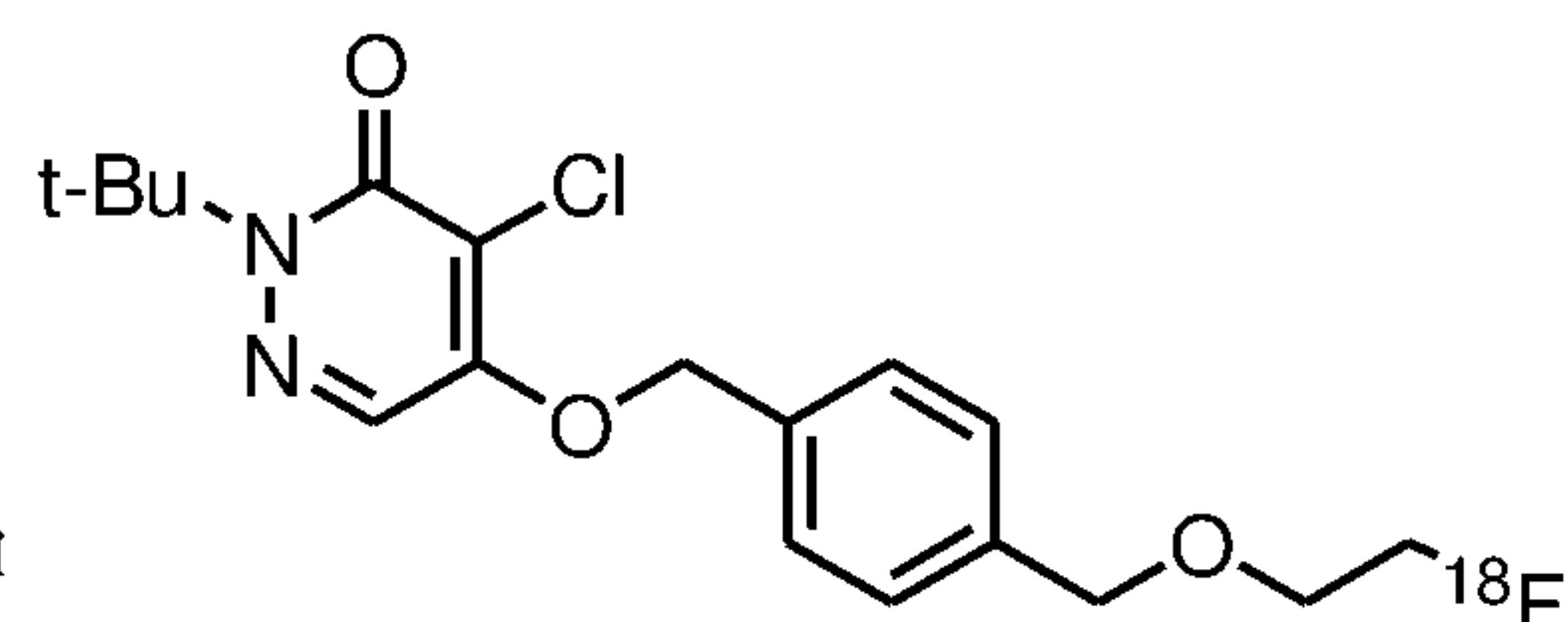


(i)用純乙醇自C18樹脂溶離

(j)用抗壞血酸或其鹽稀釋(i)之溶離劑。

在一些情況下，該製造進一步包含：

(k)無菌過濾(j)之經稀釋溶離劑，及



(l)視情況測定(k)之無菌濾液之樣品中的存在。

在一些實施例中，用於合成氟化化合物之方法包含使(i)包含經鹵或含磺酸酯基團取代之烷氧基烷基之氟化化合物的前驅體與(ii)包

含氟化物質及弱配位陽離子之鹽在碳酸根或碳酸氫根離子存在下反應。

如本文中所用之術語「脫離基」具有其在合成有機化學技術中之普通含義且係指能夠由親核試劑置換之原子或基團。適合的脫離基之實例包括(但不限於)鹵(諸如氯、溴或碘)、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、烷磺醯基氧基、芳烴磺醯基氧基、烷基-羰氧基(例如乙醯氧基)、芳基羰氧基、芳氧基、甲氧基、N,O-二甲基羥基胺基、9-(9-苯基)吡基(pixyl)、鹵甲酸酯基及其類似基團。在一些情況下，脫離基為磺酸酯，諸如甲苯磺酸酯(TsO)、甲磺酸酯(甲磺酸酯，MsO)或三氟甲磺酸酯(三氟甲磺酸酯，TfO)。在一些情況下，脫離基可為溴苯磺酸酯，諸如對溴苯磺醯基。在一些情況下，脫離基可為硝基苯磺酸酯，諸如2-硝基苯磺醯基。脫離基亦可為氧化膦(例如在光延反應期間形成)或內脫離基，諸如環氧化物或環硫酸酯。在一些實施例中，脫離基為含磺酸酯基團。在一些實施例中，脫離基為甲苯磺酸酯基。

在某些實施例中，本發明提供合成包含鹵素之造影劑之方法。舉例而言，該方法可涉及鹵化反應。在一些實施例中，提供用於合成包含氟化物(例如富含 ^{18}F)之造影劑之方法。該方法包含使造影劑前驅體與氟化物源在引起氟化物置換前驅體之脫離基的條件下接觸以產生包含氟化物質之造影劑。在某些實施例中，該方法涉及親核氟化反應。亦即，包含脫離基之造影劑前驅體在氟化物質存在下反應，藉此由氟化物質引起之脫離基之 $\text{S}_{\text{N}}2$ 或 $\text{S}_{\text{N}}1$ 置換產生造影劑。在一些實施例中，氟化物質富含 ^{18}F 。圖1展示一說明性實例，其中用 ^{18}F 物質處理造影劑前驅體1以經由取代反應產生造影劑1。

在一些實施例中，一或多種添加劑可合併入造影劑前驅體與氟化物質之反應混合物中。在一些情況下，添加劑可促進造影劑前驅體與氟化物質之間的反應及/或可幫助穩定造影劑。舉例而言，氟化物質可具有相對低反應性(例如親核性)，且添加添加劑可增強氟化物質之反應性。作為一說明性實施例，氟物質可為帶負電氟離子(例如富合同位素 ^{18}F 離子)，且添加劑可用於結合於反應混合物內之任何帶正電相對離子，藉此增強氟離子之反應性。在一些實施例中，添加劑可降低非所需副反應之速率，如下文所述。

在一些情況下，在與造影劑前驅體接觸前，添加劑可與氟化物質合併。舉例而言，在某些實施例中，製備包含氟化物質及添加劑之溶液，且向造影劑前驅體中添加該溶液。在其他實施例中，製備包含氟化物質及添加劑之固體，且使該固體與造影劑前驅體接觸。在某些實施例中，氟化物質吸附於固體支撐物(例如陰離子交換柱)上，且使用包含添加劑之溶液自固體支撐物溶離氟化物質。接著使經溶離溶液與造影劑前驅體接觸，或經濃縮以產生固體，接著使該固體與造影劑前驅體接觸。

在一些實施例中，添加劑為碳酸氫鹽。在某些實施例中，已發現用碳酸氫鹽(諸如 KHCO_3)取代碳酸鹽引起氟化效率及起始物質完整性的顯著改良。如本文中所用之術語「碳酸氫鹽」係指包含碳酸氫根離子(HCO_3^- 離子)之鹽。碳酸氫鹽可為金屬碳酸氫鹽，諸如碳酸氫鈉、碳酸氫鈣、碳酸氫鉀、碳酸氫鎂及其類似物。在某些實施例中，碳酸氫鹽為碳酸氫鉀(KHCO_3)。在一些實施例中，碳酸氫鹽包含非金屬相對離子，諸如碳酸氫銨。舉例而言，碳酸氫鹽可為具有式

R_4NHCO_3 之碳酸氫四烷基銨鹽，其中R為烷基。在一些實施例中，R可為低碳烷基，諸如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基或其類似基團。在某些實施例中，銨鹽為 Et_4NHCO_3 。在其他實施例中，鹽為 Me_4NHCO_3 、 $i\text{-}Pr_4NHCO_3$ 、 $n\text{-}Pr_4NHCO_3$ 、 $n\text{-}Bu_4NHCO_3$ 、 $i\text{-}Bu_4NHCO_3$ 或 $t\text{-}Bu_4NHCO_3$ 。

作為添加劑使用之一例示性實施例，在MC-1結合部分以4-鹵基-5-[經[4-苯基]取代之甲氧基]-2-烷基-噻嗪-3-酮衍生物為基礎之情況下，在主要副反應路徑之解迴旋(deconvolution)後顯現更完全圖像，其追蹤圖2中展示之一系列鹼介導之水解反應及二聚事件之起始物質的非生產性消耗。舉例而言，如實例14中進一步描述，認為促動較大不同氟化速率之反應條件將產生更有效及化學選擇性過程；亦即，將引起水解速率降低或氟化速率增加。本文中概述之研究揭示儘管需要陰離子交換，但 K_2CO_3 幾乎不會使氟化作用增強至超過基線水準且在氟化反應中主要起不良作用。然而，相反，添加 $KHCO_3$ 引起相同濃度範圍內氟化作用顯著增加，而分解路徑保持較小差異。此等事實以及 $[^{18}F]NaF$ 與四烷基銨陽離子之交換可直接產生高放射性親核氟化物源之觀測結果引起對一系列鹽進行研究以試圖確定增加氟化速率之相關相對離子作用。

對銨鹽之廣泛篩選確定在碳酸氫鹽陰離子(例如見於下表中)存在下氟化效率顯著增強；僅在甲基→乙基→丁基系列內觀測到對烷基取代基之大小的適度依賴性(例如實例14)。

鹽化學計量之後續最佳化揭示低至25莫耳%之碳酸氫四烷基銨含量(相對於造影劑前驅體，例如0.25:1)引起造影劑前驅體幾乎完全轉

化為造影劑；再次，隨鹼濃度增加而出現之起始物質之非生產性消耗揭示經改良反應條件之最佳化學計量範圍。針對最佳前驅體濃度之測定之相關研究揭示濃度臨限值。

與 K_2CO_3 /Kryptofix 方法相比，此試劑組合亦顯示快速轉化且顯著改良對氟化作用之化學選擇性。實際上，粗反應混合物之更詳細評估揭示整體分解率之急劇降低，如由不存在水解雜質證明(例如實例 14 中所描述及圖 4 中所展示)；該結果可歸因於不存在 Kryptofix 情況下之較低溶液 pH 值(5-6 對 9-10)。

在一些實施例中，添加劑為包含與氟化物物質形成弱配位鹽之陽離子的鹽。如本文中所用之「與氟化物物質形成弱配位鹽之陽離子」係指使氟化物物質在氟化反應中具反應性之陽離子。舉例而言，陽離子可能不強烈結合於氟化物物質，使得氟化物物質在親核氟化反應期間充當親核試劑。一般技術者將能夠選擇適用作氟化物物質之弱配位相對離子的適當陽離子。舉例而言，陽離子可具有相對大的原子半徑及/或可為弱路易斯鹼(Lewis base)。在一些情況下，可選擇陽離子為親脂性。在一些情況下，陽離子可包含一或多個烷基。弱配位陽離子之實例包括銣離子、銨離子及其類似離子。弱配位陽離子之實例包括六甲基吡啶鎢之弱配位鹽、 $S(NMe_2)_3$ 、 $P(NMe_2)_4$ 、四烷基鎘鹽、四芳基鎘鹽(例如四苯基鎘)、六(二甲胺基)二磷腈(hexakis(dimethylamino)diphosphazanium)、參(二甲胺基)鎢等。

在一些實施例中，添加劑為銨鹽，亦即包含經取代或未經取代之銨離子之鹽。在一些情況下，銨離子為弱配位陽離子。在一些情況下，銨鹽具有式 R_4NX ，其中各 R 可相同或不同且為各視情況經取代之

烷基、雜烷基、芳基、雜芳基或雜環基，且X為帶負電相對離子。在一些情況下，R為各視情況經取代之烷基、雜烷基、芳基、雜芳基或雜環基。銨鹽可包括廣泛範圍之帶負電相對離子，包括鹵離子、碳酸根、碳酸氫根及其類似物。銨鹽之實例包括(但不限於)碳酸氫銨鹽、氫氧化銨鹽、乙酸銨鹽、乳酸銨鹽、三氟乙酸銨鹽、甲烷磺酸銨鹽、對甲苯磺酸銨鹽、硝酸銨鹽、鹵化銨鹽(例如碘化銨鹽)、硫酸氫銨鹽及其類似物。

在一組實施例中，銨鹽為四烷基銨鹽，諸如碳酸氫四烷基銨鹽。舉例而言，銨鹽可具有式 R_4NHCO_3 ，其中各R獨立地為烷基。在一些情況下，R視情況經取代。在一些實施例中，烷基為低碳 C_1 - C_6 烷基。在一些實施例中，四烷基銨鹽為鹼性四烷基銨鹽。

反應中可利用鹽添加劑(例如碳酸氫鹽及/或銨鹽)以使得鹽添加劑與造影劑前驅體之莫耳比率小於約1.5:1。在一些情況下，莫耳比率為約1.5:1或1.5:1以下、約1.4:1或1.4:1以下、約1.3:1或1.3:1以下、約1.25:1或1.25:1以下、約1.2:1或1.2:1以下、約1.1:1或1.1:1以下、約1:1或1:1以下、約0.75:1或0.75:1以下、約0.5:1或0.5:1以下、約0.25:1或0.25:1以下、約0.1:1或0.1:1以下，或約0.05:1。在一些情況下，比率大於約0.05:1，大於約0.01:1或大於約0.25:1。在一些實施例中，鹽添加劑與造影劑前驅體之莫耳比率為約0.5:1至約1:1，或約0.25:1至1:1，或約0.25:1至0.75:1，約1.49:1至約0.05:1，或介於約1.4:1至約0.25:1之間，或介於約0.25:1與約1.4:1之間，或介於約0.25:1與約1.25:1之間。

不希望受理論約束，使用碳酸氫鹽及銨鹽可幫助降低造影劑前

驅體之親核氟化期間之競爭反應(諸如水解)的速率。

在一些實施例中，添加劑可與能夠增強氟化物質之反應性或以其他方式促進造影劑前驅體轉化為造影劑之物質組合使用。舉例而言，該物質可為能夠螯合可能存在於反應混合物內之一或多個離子(例如金屬離子)的化合物。不希望受理論約束，該物質可用於螯合相對離子與氟化物質，諸如鉀離子，藉此增加氟化物質之反應性(例如親核性)。在某些實施例中，添加劑與多牙配位體(諸如能夠螯合金屬離子之冠醚或穴狀配位子)組合使用。多牙配位體可為例如4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]-二十六烷(例如Kryptofix[®])。

一些實施例可涉及使用碳酸氫鹽與4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]-二十六烷之組合。在一特定實施例中，碳酸氫鉀可與4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]-二十六烷組合使用。

在另一組實施例中，在不存在穴狀配位子之情況下宜利用本文中所描述之方法。術語「穴狀配位子」具有此項技術中之普通含義且係指陽離子之雙環或多環多牙配位體。舉例而言，可使用鉍鹽在不存在穴狀配位子(例如4,7,13,16,21,24-六氧雜-1,10-二氮雜雙環[8.8.8]-二十六烷)情況下執行方法。

在另一組實施例中，在不存在碳酸鹽情況下執行方法。

在一些實施例中，與在基本上相同條件下但不存在鹽添加劑情況下進行反應相比，在反應中使用鹽添加劑使產率增加約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、

約100%、約200%、約300%、約400%、約500%或500%以上。

一般技術者將能夠選擇及/或測定適用於特定應用之適當反應條件集合(例如濃度、溫度、壓力、反應時間、溶劑等)。造影劑可使用一或多種純化技術進一步處理，且可視情況與其他組分(諸如穩定劑)合併。

一般技術者將能夠選擇適用於本文中所描述之方法之氟化物質源。如本文中使用之「氟化物質」係指氟化物原子或包含至少一個氟化物原子之原子群，其中氟化物原子能夠與另一化合物(例如造影劑前驅體)反應。在一些實施例中，可在迴旋加速器中由 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 之質子轟擊藉由核反應 $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ 產生同位素富含 ^{18}F 物質。該方法可包含處理 ^{18}F 物質之溶液以移除任何雜質，諸如未反應之 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 。舉例而言，可經由陰離子交換柱過濾 ^{18}F 物質之溶液，其中 ^{18}F 物質截留於陽離子樹脂基質上，而 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 經溶離。接著藉由用溶劑與視情況選用之添加劑(例如鹽添加劑)之各種混合物洗滌陰離子交換柱來移除 ^{18}F 物質，從而形成含 ^{18}F 之溶液。在一些情況下，用鹽(諸如 KHCO_3 或 Et_4NHCO_3)之水溶液洗滌陰離子交換柱。

在一些情況下，在與造影劑前驅體反應前，將含 ^{18}F 之溶液與其他組分合併。舉例而言，可添加一或多種溶劑以將含 ^{18}F 之溶液稀釋至所選濃度。在一組實施例中，用乙腈稀釋含 ^{18}F 之溶液。

在一些情況下，可藉由暴露於高溫及/或減壓來濃縮含 ^{18}F 之溶液至乾燥以形成無水的含 ^{18}F 之固體。在一些實施例中，含 ^{18}F 之固體可進一步包含一或多種添加劑(例如鹽添加劑)。含 ^{18}F 之固體之化學組成可視用於製備含 ^{18}F 之溶液的添加劑之數目及種類而定。舉例而言，

可使用碳酸氫鉀溶液自陰離子交換柱溶離 ^{18}F 物質，藉此產生包含 $[\text{}^{18}\text{F}]\text{KF}$ 之含 ^{18}F 之固體。在另一實例中，使用碳酸氫銨溶液自陰離子交換柱溶離 ^{18}F 物質，藉此產生包含 $[\text{}^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ 之含 ^{18}F 之固體。

在一些情況下，加熱包含 ^{18}F 物質之溶液至室溫至約 200°C 範圍內之溫度。在一些實施例中，加熱溶液至 $90\text{-}120^\circ\text{C}$ 範圍內之溫度。在一些情況下，加熱溶液至約 75°C 、約 85°C 、約 95°C 、約 105°C 、約 115°C 、約 125°C 或 125°C 以上。在一些情況下，將溶液置放於100 mm Hg、125 mm Hg、150 mm Hg、175 mm Hg、200 mm Hg、225 mm Hg、250 mm Hg、275 mm Hg、300 mm Hg、325 mm Hg、350 mm Hg、375 mm Hg、400 mm Hg或400 mm Hg以上之減壓下。在一些情況下，將溶液置放於100 mbar、125 mbar、150 mbar、175 mbar、200 mbar、225 mbar、250 mbar、275 mbar、280 mbar、300 mbar、325 mbar、350 mbar、375 mbar、400 mbar、450 mbar、500 mbar或500 mbar以上之減壓下。一般技術者將能夠選擇及/或測定適用於特定反應之條件。在一些實施例中，在150 mm Hg及 115°C 下濃縮溶液至乾燥。在一些實施例中，在375 mm Hg及 115°C 下濃縮溶液至乾燥。在一些實施例中，在400 mbar及 $110\text{-}150^\circ\text{C}$ 下濃縮溶液至乾燥。在一些實施例中，在280 mbar及 $95\text{-}115^\circ\text{C}$ 下濃縮溶液至乾燥。

接著使氟化物物質及/或添加劑(若存在)與造影劑前驅體在引起造影劑前驅體經由親核氟化轉化為造影劑產物的條件下接觸。一般技術者將能夠選擇適用於特定反應之條件。舉例而言，可選擇氟化物物質與造影劑前驅體之比率為約1:10,000或1:10,000以上、約1:5000或1:5000以上、約1:3000或1:3000以上、約1:2000或1:2000以上、1:1000或

1:1000以上、1:500或1:500以上、1:100或1:100以上、1:50或1:50以上、1:10或1:10以上、1:5或1:5以上，或在一些情況下1:1或1:1以上。在一些實施例中，以造影劑前驅體之量計，氟化物質可為約10莫耳%，或約5莫耳%，或約3莫耳%，或約2莫耳%，或約1莫耳%或約0.5莫耳%，或約0.1莫耳%，或約0.05莫耳%，或約0.01莫耳%。在一些實施例中，至少所提供之氟化物質為富含 ^{18}F 。舉例而言，可選擇 ^{18}F 物質與造影劑前驅體之比率為約1:1,000,000或1:1,000,000以上，或約1:500,000或1:500,000以上，或約1:250,000或1:250,000以上，或約1:100,000或1:100,000以上，或約1:50,000或1:50,000以上，或約1:25,000或1:25,000以上，或約1:10,000或1:10,000以上，約1:5000或1:5000以上，約1:3000或1:3000以上，約1:2000或1:2000以上，1:1000或1:1000以上，1:500或1:500以上，1:100或1:100以上，1:50或1:50以上，1:10或1:10以上，1:5或1:5以上，或在一些情況下1:1或1:1以上。

在一些實施例中，在一或多種溶劑(例如有機溶劑、非有機溶劑(例如水性溶劑)或其組合)存在下執行親核氟化反應。在一些情況下，溶劑為極性溶劑或非極性溶劑。在一些實施例中，溶劑為水性溶液，諸如水。溶劑包含至少約0.001%水、至少約0.01%水、至少約0.1%水、至少約1%水、至少約5%水、至少約10%水、至少約20%水、至少約30%水、至少約40%水、至少約50%水或至少約50%水以上。在一些情況下，溶劑可包含介於約0.1%與100%之間的水，約1%至約90%水，約1%至約70%水，約1%至約50%水，或約10%至約50%水。在一些情況下，溶劑包含不超過10%水、5%水、4%水、3%水、2%水、1%水或0.5%水。在一些情況下，溶劑包含約0.01%水至約5%

水，或約0.01%水至約2%水，或約0.1%水至約0.2%水。

適用於本發明方法之溶劑之其他非限制性實例包括(但不限於)非鹵化烴溶劑(例如戊烷、己烷、庚烷、環己烷等)、鹵化烴溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、氟苯、三氟甲基苯等)、芳族烴溶劑(例如甲苯、苯、二甲苯等)、酯類溶劑(例如乙酸乙酯等)、醚類溶劑(例如四氫呋喃、二噁烷、乙醚、二甲氧基乙烷等)，及醇類溶劑(例如乙醇、甲醇、丙醇、異丙醇等)。溶劑之其他非限制性實例包括丙酮、乙酸、甲酸、二甲亞砷、二甲基甲醯胺、乙腈及吡啶。在一些實施例中，在極性溶劑(諸如乙腈)中執行反應。

在一組實施例中，可使無水的含 ^{18}F 之固體(視情況包含添加劑)與造影劑前驅體(例如甲苯磺酸酯前驅體)之溶液接觸，且加熱所得溶液至高溫持續所選時段。溶液可為例如乙腈溶液。在其他實施例中，使 ^{18}F 物質及添加劑(若存在)之溶液與固體造影劑前驅體或造影劑前驅體之溶液接觸。

一些實施例包含使造影劑前驅體與氟化物物質在pH值低於約7、低於約6或低於約5之溶液中接觸。在一些情況下，溶液之pH值在約5與約6之間，或在約5與約7之間或在約4與約7之間。

在一些情況下，在高溫下加熱包含 ^{18}F 物質、造影劑前驅體及視情況選用之添加劑的溶液持續一段時間。舉例而言，可加熱溶液至約 50°C 、約 60°C 、約 70°C 、約 80°C 、約 90°C 、約 100°C 、約 110°C 、約 120°C 、 150°C 、約 170°C 、約 200°C 、約 225°C 、約 250°C 或 250°C 以上持續5分鐘或5分鐘以下、10分鐘或10分鐘以下、20分鐘或20分鐘以下、30分鐘或30分鐘以下之時段。應瞭解，可使用其他溫度及反應時

間。反應完成後，接著冷卻反應混合物(例如冷卻至室溫)且視情況用溶劑(諸如水)稀釋。

氟化反應完成後，所得造影劑視情況經受一或多個純化步驟。在一些情況下，可使用包含卡匣之自動反應系統進行造影劑(例如式(II)化合物)之合成、純化及/或調配，其中該卡匣可包含合成模組、純化模組及/或調配模組。本文中描述自動反應系統及卡匣。

可使用熟習此項技術者已知的方法執行純化及分離，包括如層析之分離技術，或此項技術中已知的各種分離技術(例如萃取、蒸餾及結晶)之組合。在一實施例中，在用溶劑或溶劑混合物作為溶離劑之情況下使用高效液相層析(HPLC)回收產物。在一些情況下，溶離劑包括水與乙腈之混合物，諸如45:55水:乙腈混合物。溶離劑中的水含量可在例如約1%至約50%範圍內。在一些情況下，可使用C18管柱執行HPLC。

可使用其他純化技術(諸如過濾)進一步處理產物。在一些情況下，可使用HPLC純化造影劑以產生HPLC移動相與造影劑之溶液。接著可藉由經C-18樹脂(例如C18 Sep-Pak[®]筒)過濾來用抗壞血酸或其鹽及乙醇溶液交換HPLC移動相。在一些實施例中，經由C-18樹脂過濾HPLC移動相與造影劑之溶液，其中造影劑保持於樹脂上且其他組分(諸如乙腈及/或其他溶劑或組分)經由溶離移除。可用抗壞血酸或其鹽進一步洗滌C-18樹脂，且棄去濾液。如本文中所描述，為回收經純化造影劑，用溶劑(諸如乙醇)洗滌C-18樹脂，且視情況用抗壞血酸溶液或其鹽進一步稀釋所得溶液。

所回收產物視情況與一或多種穩定劑(諸如抗壞血酸或其鹽)合

併。舉例而言，可用抗壞血酸或其鹽之溶液進一步稀釋包含經純化造影劑之溶液。如本文中所描述，可經由包含卡匣之自動反應系統製備調配物。

在一些情況下，可將包含造影劑產物之溶液無菌過濾(例如使用13 mm直徑，Millipore, Millex PVDF 0.22 μm 滅菌過濾器)入無菌產物小瓶中。無菌產物小瓶可為在生產過程期間未打開之市售預滅菌單元，因為任何造影劑(或其他組分)可在使用前經由隔膜無菌插入。一般技術者將能夠選擇適合的小瓶及生產組件，包括包含0.22 μm 微孔尺寸薄膜排氣過濾器及品質控制取樣注射器之市售預滅菌單元。

無菌過濾後，可將個別劑量填充入注射器中，標記且裝運至臨床場所。本文中描述用於合成造影劑之劑量投與技術、套組、卡匣、方法及系統(例如自動反應系統)以及測試程序。在一些實施例中，將產物分配入3 mL或5 mL注射器中且經標記以用於分佈。可藉由放射性藥物學製備標籤且應用於注射器防護罩及裝運容器。可在裝運容器中提供其他標籤以包括於臨床場所記錄中。

如本文中所描述，造影劑可用於造影方法中，包括對患者進行造影之方法，其包含藉由注射、輸注或任何其他方法投與患者造影劑且對患者之一區域進行造影。在一些實施例中，對患者之心臟之一部分進行造影。

合成造影劑前驅體之例示性方法

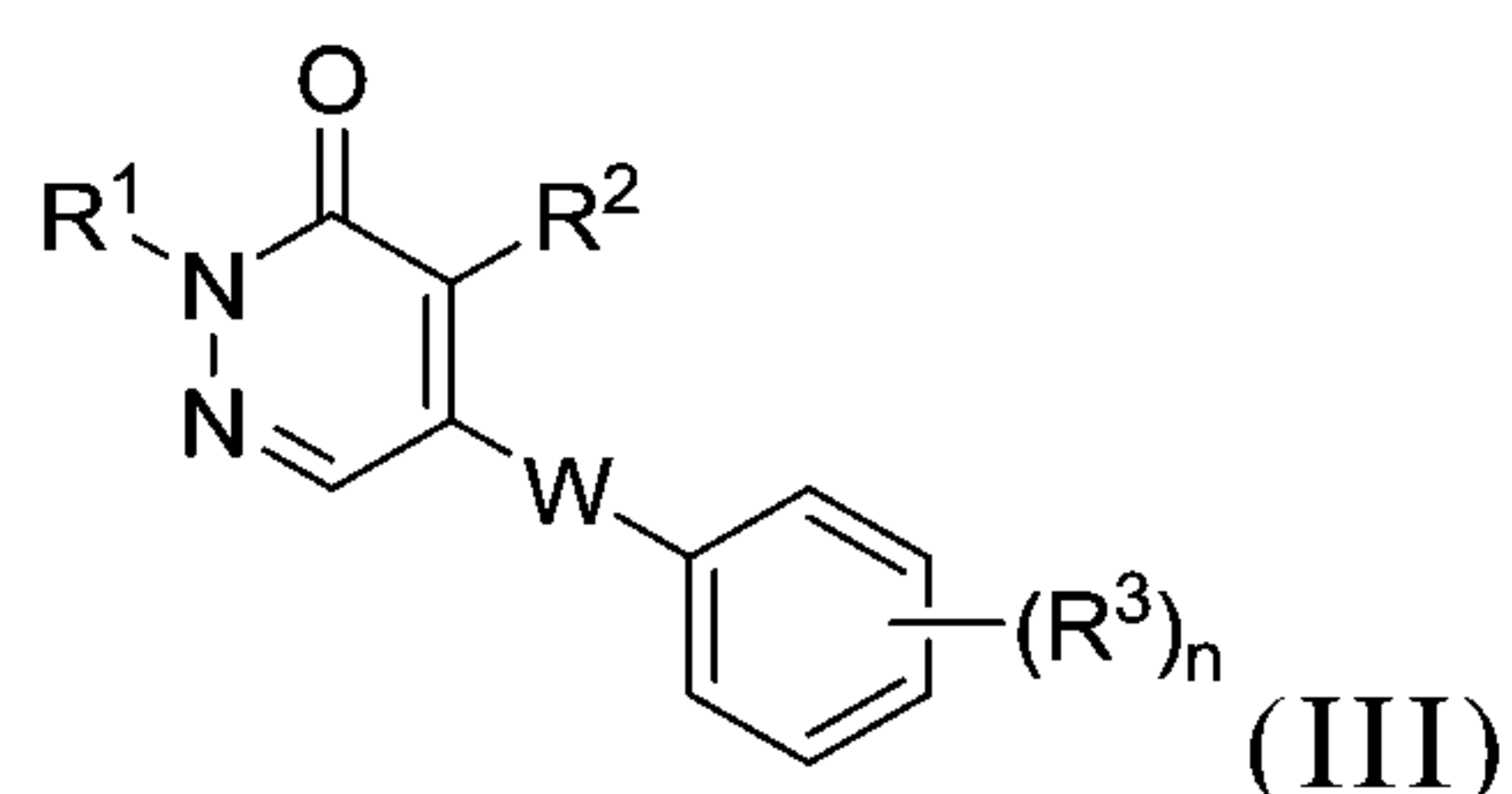
亦提供合成造影劑前驅體及其中間物之方法。在一些情況下，用於合成造影劑前驅體(例如式(I)化合物)之方法呈現改良之產率及/或可允許大規模合成造影劑前驅體及/或其中間物。一些實施例提供在

無需純化(諸如層析)情況下合成所需產物之能力，純化可能耗時及/或由於產物損失而代價高昂。如上所述，圖1展示用於合成用於對心肌灌注進行造影之造影劑之造影劑前驅體的說明性實例。如本文中所描述，用造影部分(例如 ^{18}F)置換脫離基(亦即甲苯磺酸酯基)，藉此形成造影劑。

在一些實施例中，經由在雜原子與烷基、雜烷基、芳基或雜芳基之間形成一鍵之反應形成造影劑前驅體。舉例而言，反應可為烷基化反應，諸如醚化反應。在一些實施例中，反應包含含羥基之親核物質與親電子物質反應以形成醚鍵聯。如本文中所用之術語「醚」或「醚鍵聯」具有其在此項技術中之普通含義且係指基團 $\text{R}^{\text{a}}-\text{O}-\text{R}^{\text{b}}$ ，其中 R^{a} 及 R^{b} 可相同或不同且為烷基、雜烷基、芳基或雜芳基，其中任一者可經取代。舉例而言，反應可包含含羥基之物質之氧原子與親電子物質之親核加成。在一些實施例中，反應可包含經由例如光延反應進行之兩種醇之間的偶合。

在一些情況下，醚化反應包括在氧原子與烷基、芳基、雜烷基、雜芳基、碳環或雜環基團之間形成一鍵。圖3展示苯二甲醇12與二氯噻嗪酮11之間發生醚化反應形成苯甲醇13的說明性實施例。在另一實施例中，圖4展示羥基氯噻嗪酮17與4-溴甲基苯甲酸甲酯之間發生醚化反應得到噻嗪酮酯18。

在一些實施例中，本發明方法包含使具有式(III)結構之化合物：



其中：

W為視情況經取代之烷基或雜烷基；

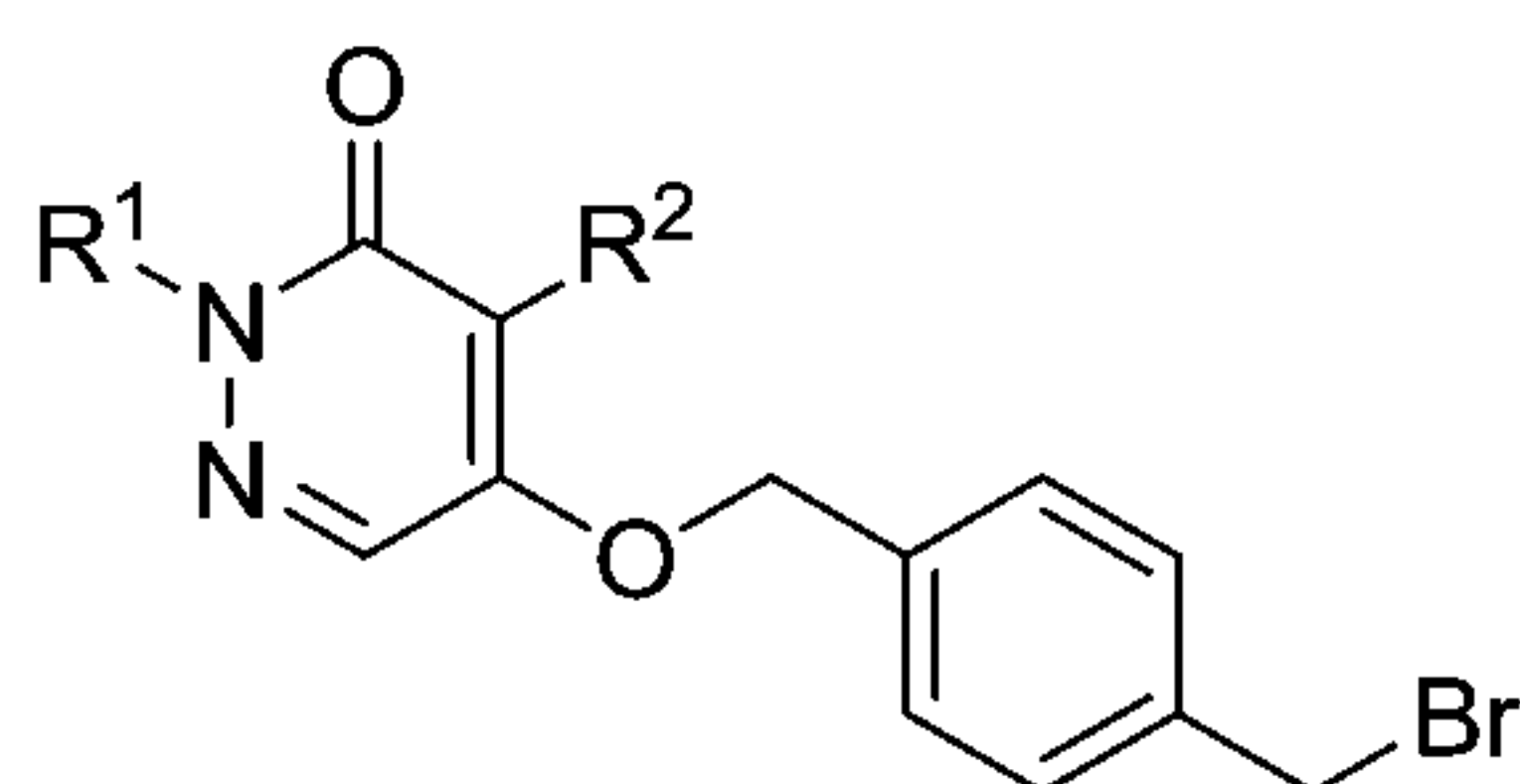
R¹為視情況經取代之烷基；

R²為氫或鹵；

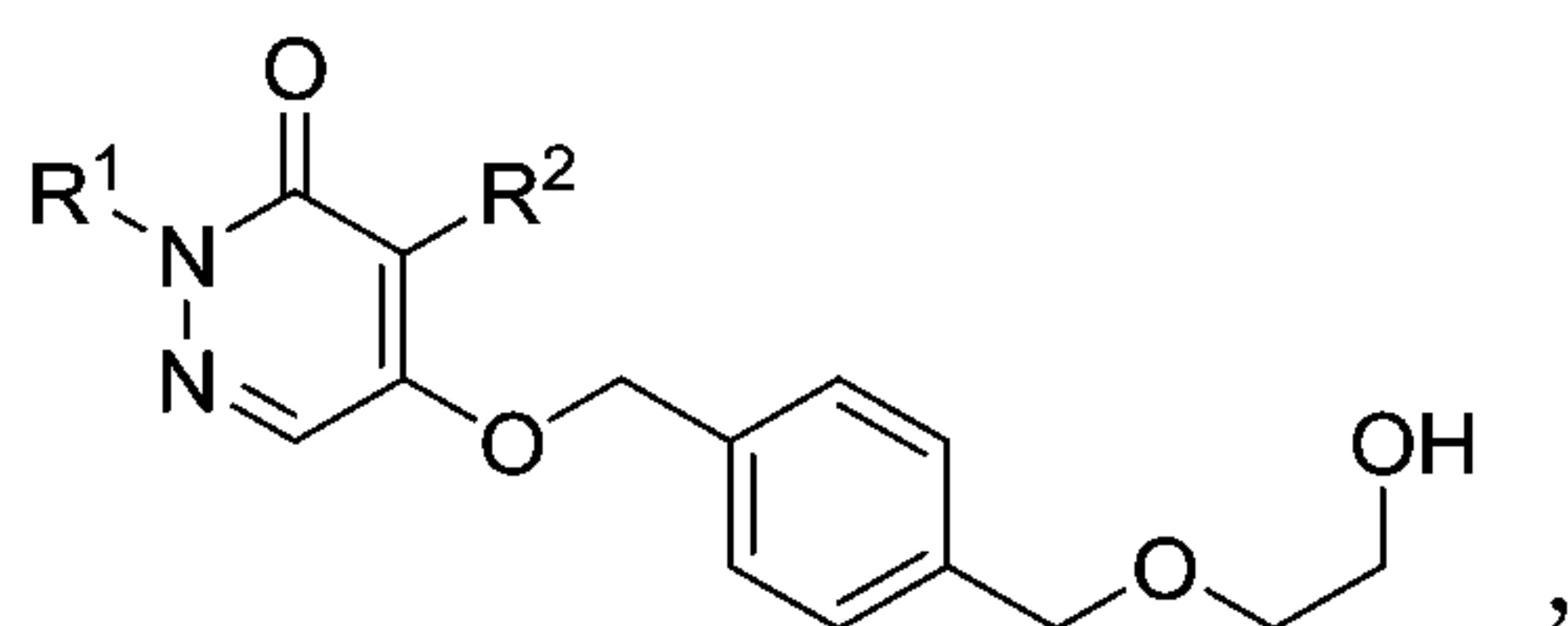
各R³可相同或不同且為視情況經脫離基取代之烷基或視情況經脫離基取代之雜烷基；且

n為1、2、3、4或5；

與親核試劑反應，其中該親核試劑置換脫離基以產生產物。舉例而言，親核試劑可為乙二醇，且可如本文中所描述執行醚化反應。在一些實施例中，在鹼(諸如第三丁醇鉀或氫氧化鉀)存在下執行反應。在一些情況下，R³為經脫離基取代之烷基及/或n為1。在一些實施例中，式(III)化合物具有結構：

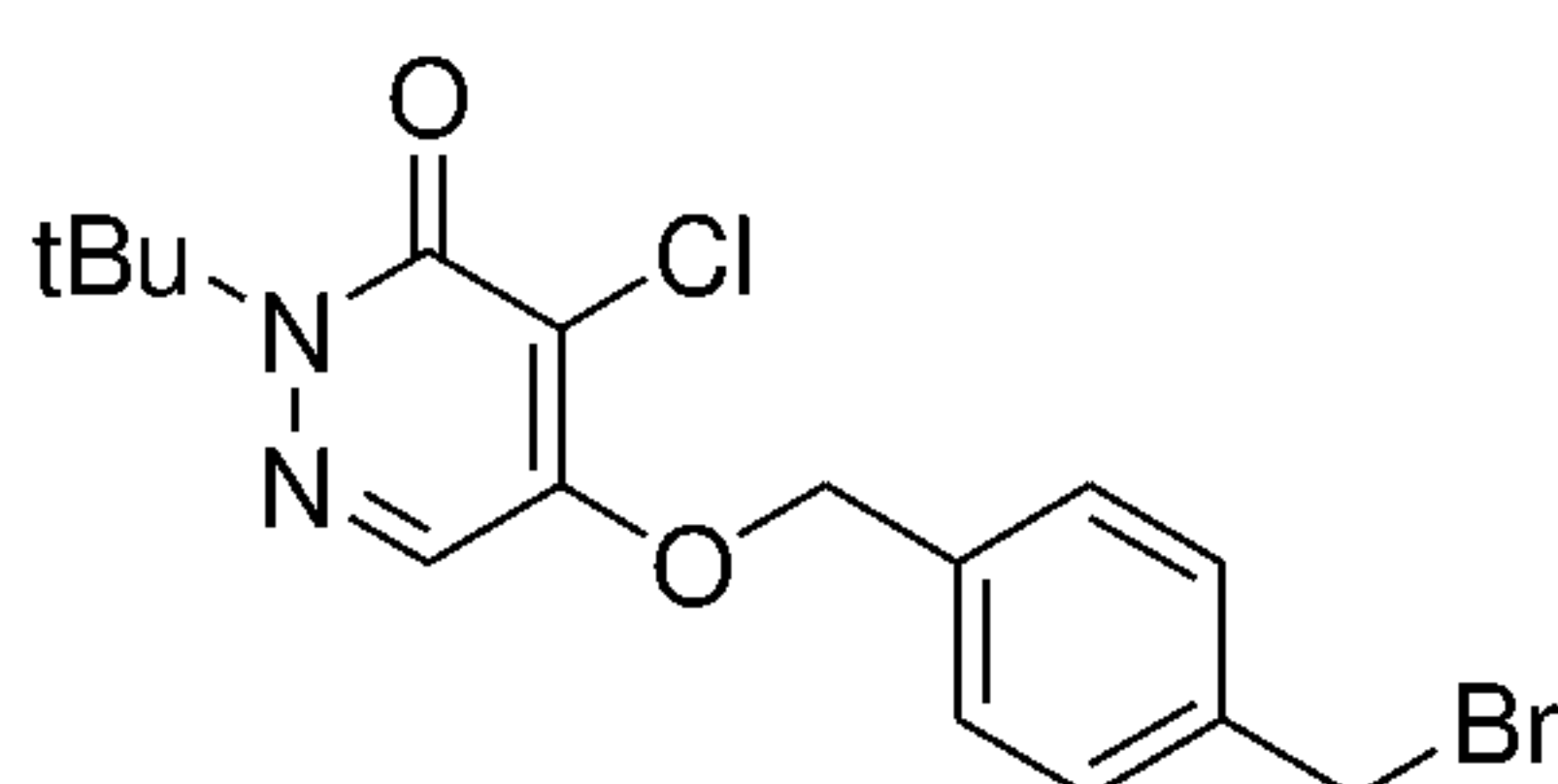


其中脫離基為Br，且反應產物具有結構：

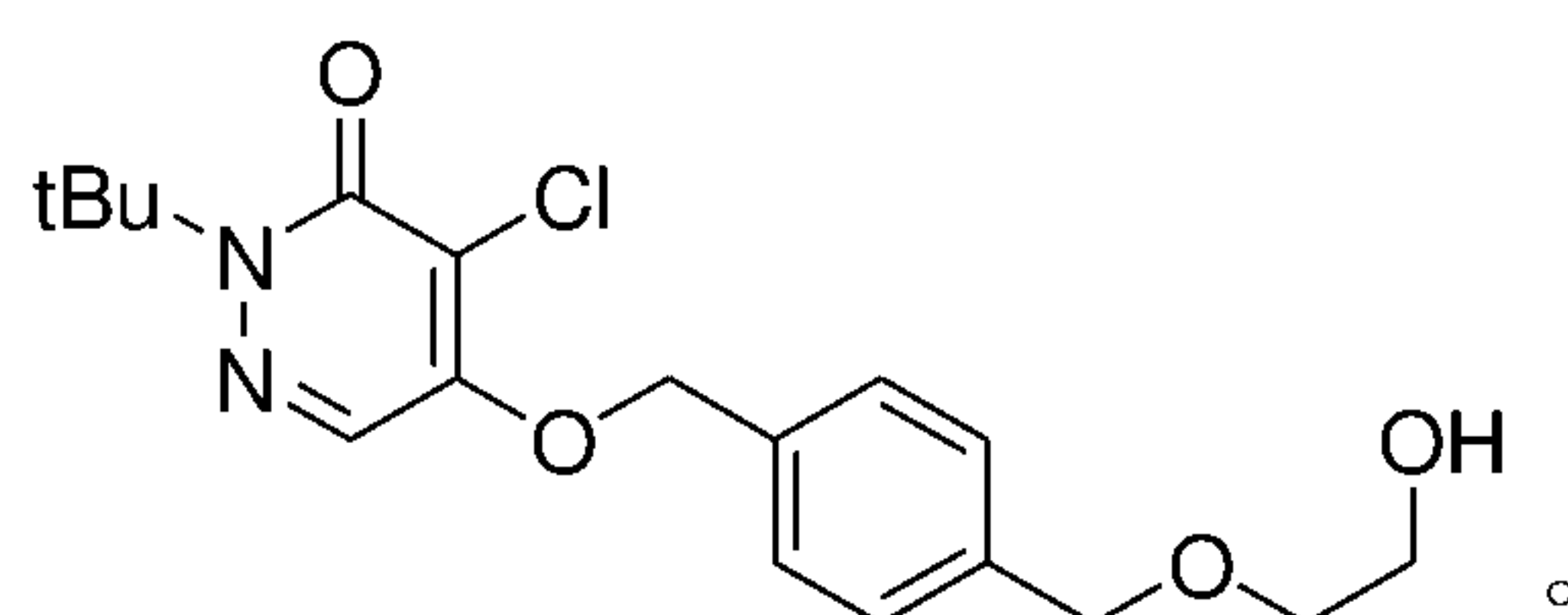


其中R¹及R²如本文中所定義。

在一些情況下，式(III)化合物具有結構：

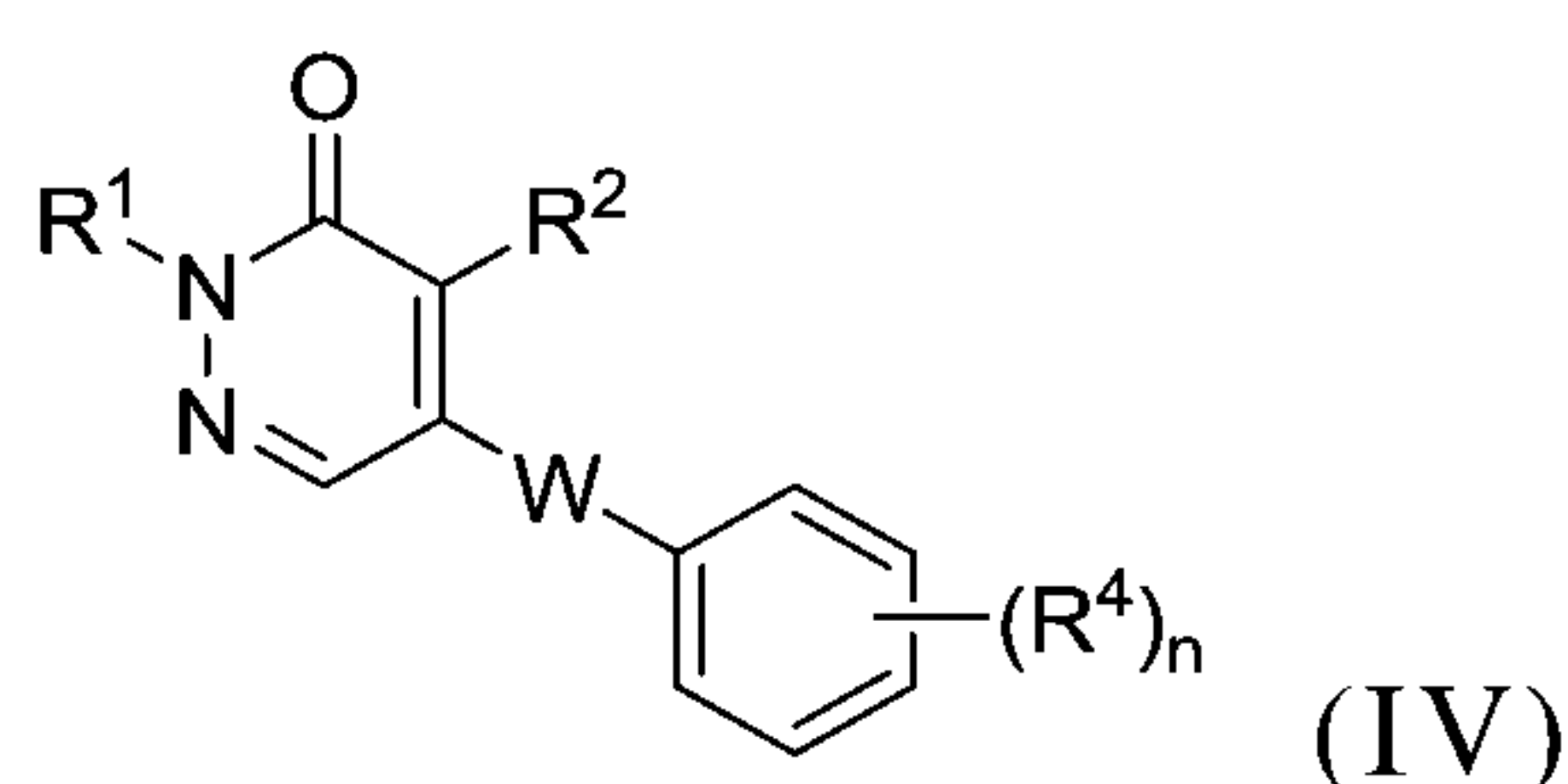


且醚化反應之產物具有結構：



在一些情況下，式(III)化合物可充當親核試劑且可與親電子試劑反應，產生產物。舉例而言， R^3 可為 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ，且親電子試劑可為環氧乙烷。

在一些實施例中，該方法包含使具有式(IV)結構之化合物：



其中：

W為視情況經取代之烷基或雜烷基；

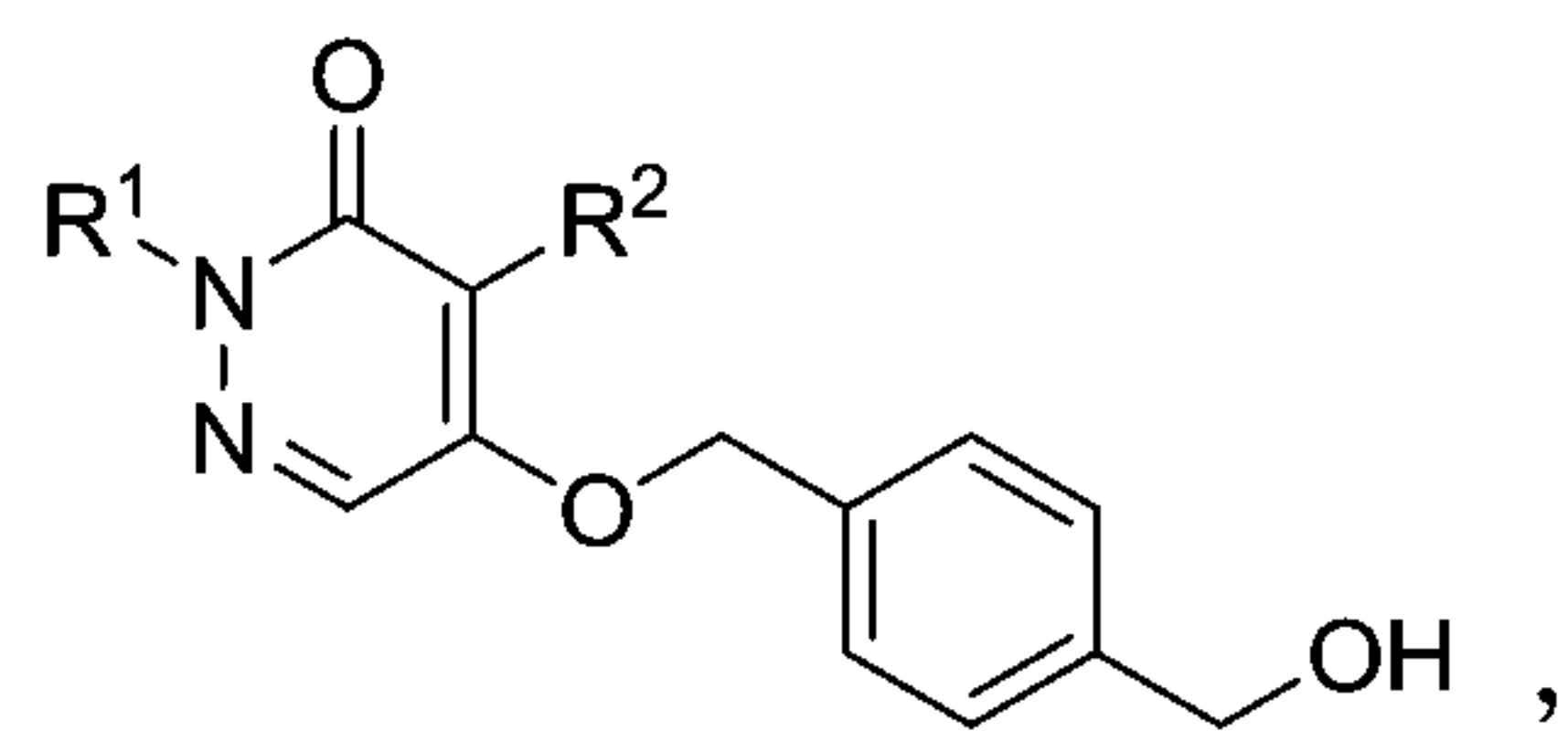
各 R^4 可相同或不同且為視情況經經基取代之烷基或視情況經經基取代之雜烷基；且

n為1、2、3、4或5；

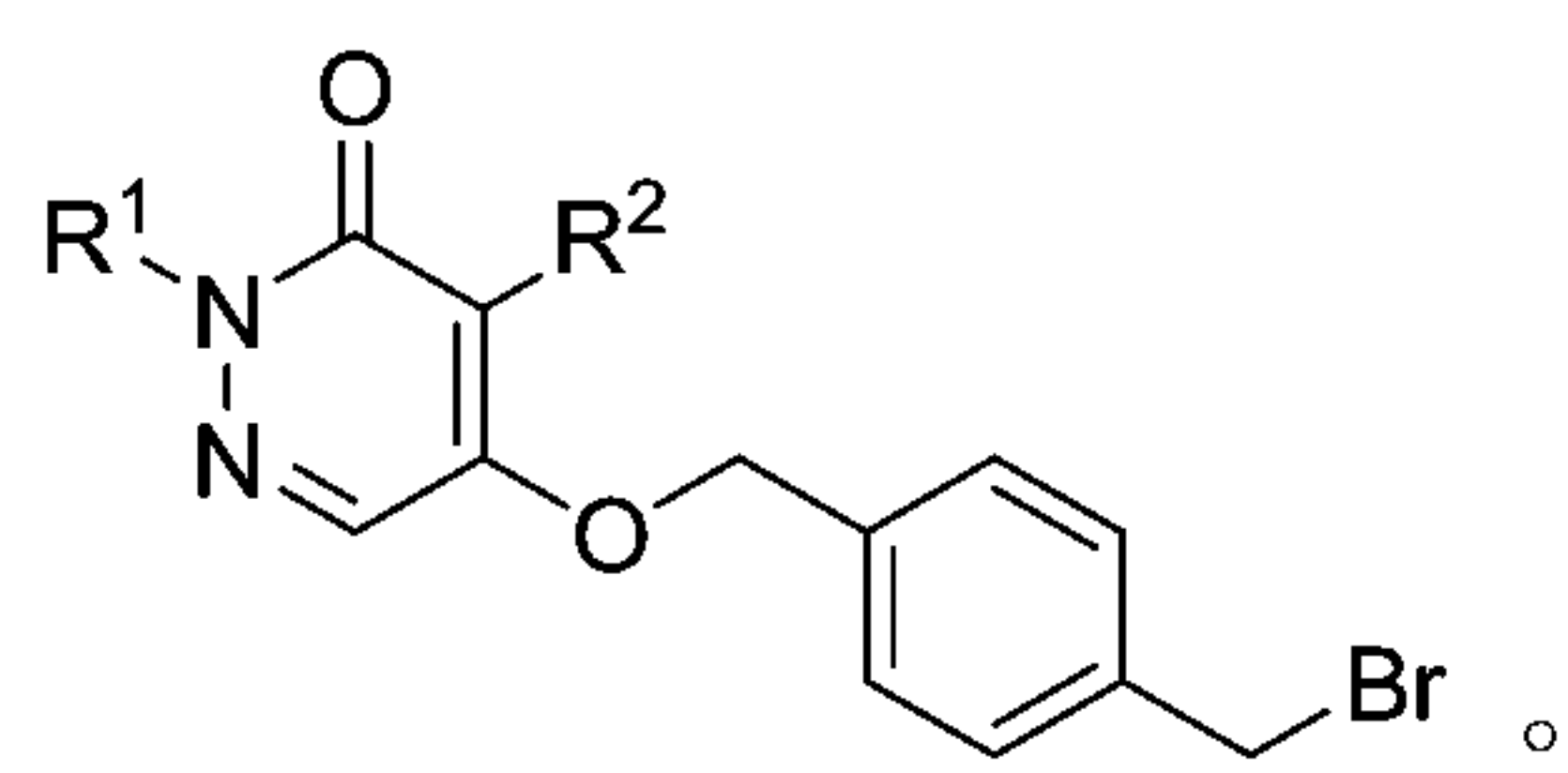
與反應物反應，其中用反應物之一部分置換經基以形成與化合物相締合之脫離基。在一些情況下， R^4 為經經基取代之烷基及/或n為1。在一些實施例中，使式IV化合物反應包含暴露於鹵化試劑，諸如三溴化磷、二溴吡錠，或四溴化碳與三苯基磷之組合。在一些實施例中，鹵化試劑為三溴化磷。

在一些實施例中，W為 $-\text{O}(\text{CH}_2)-$ ； R^1 為第三丁基； R^2 為氯；且 R^4 為經經基取代之烷基。在一些情況下，n為1。

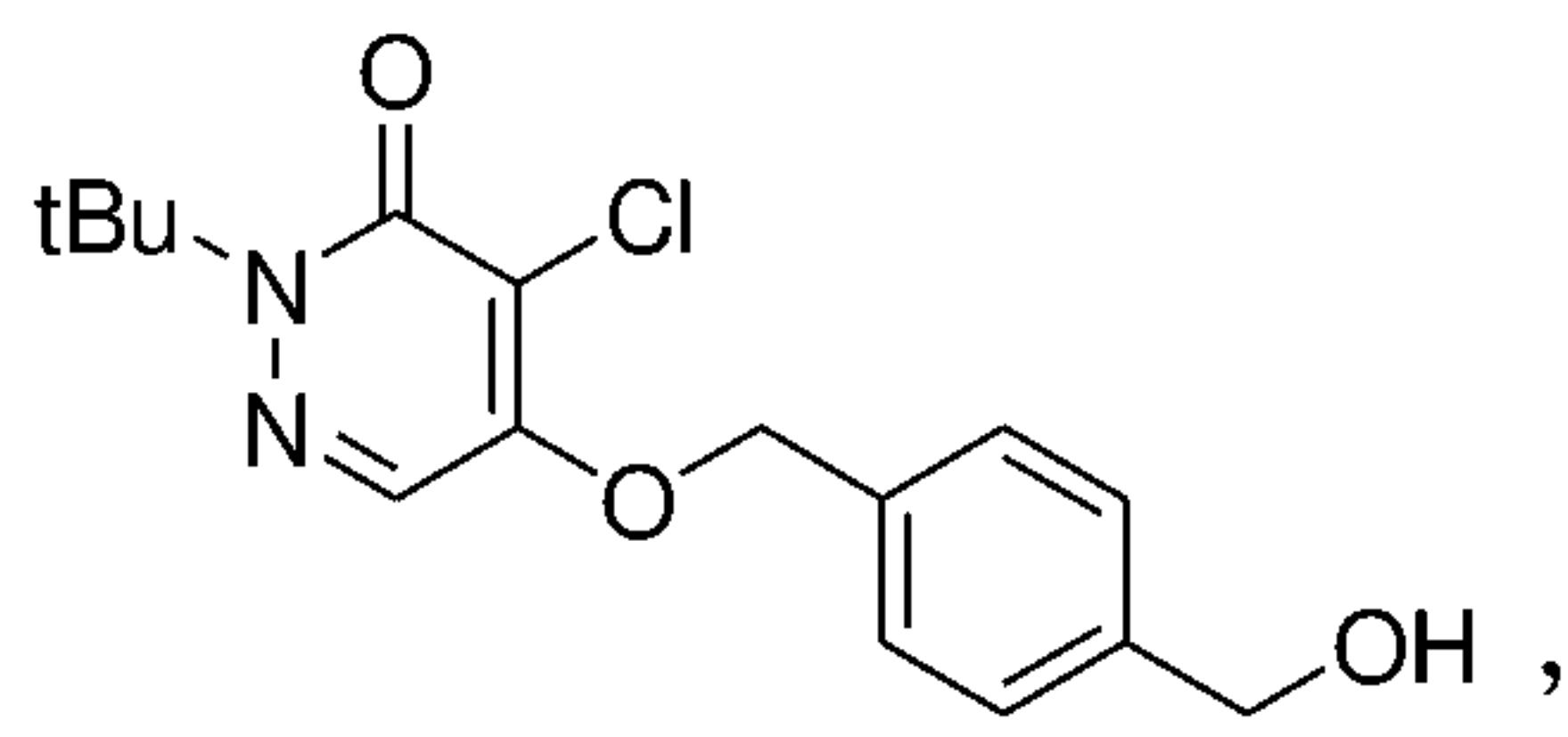
在一些實施例中，式(IV)化合物具有結構：



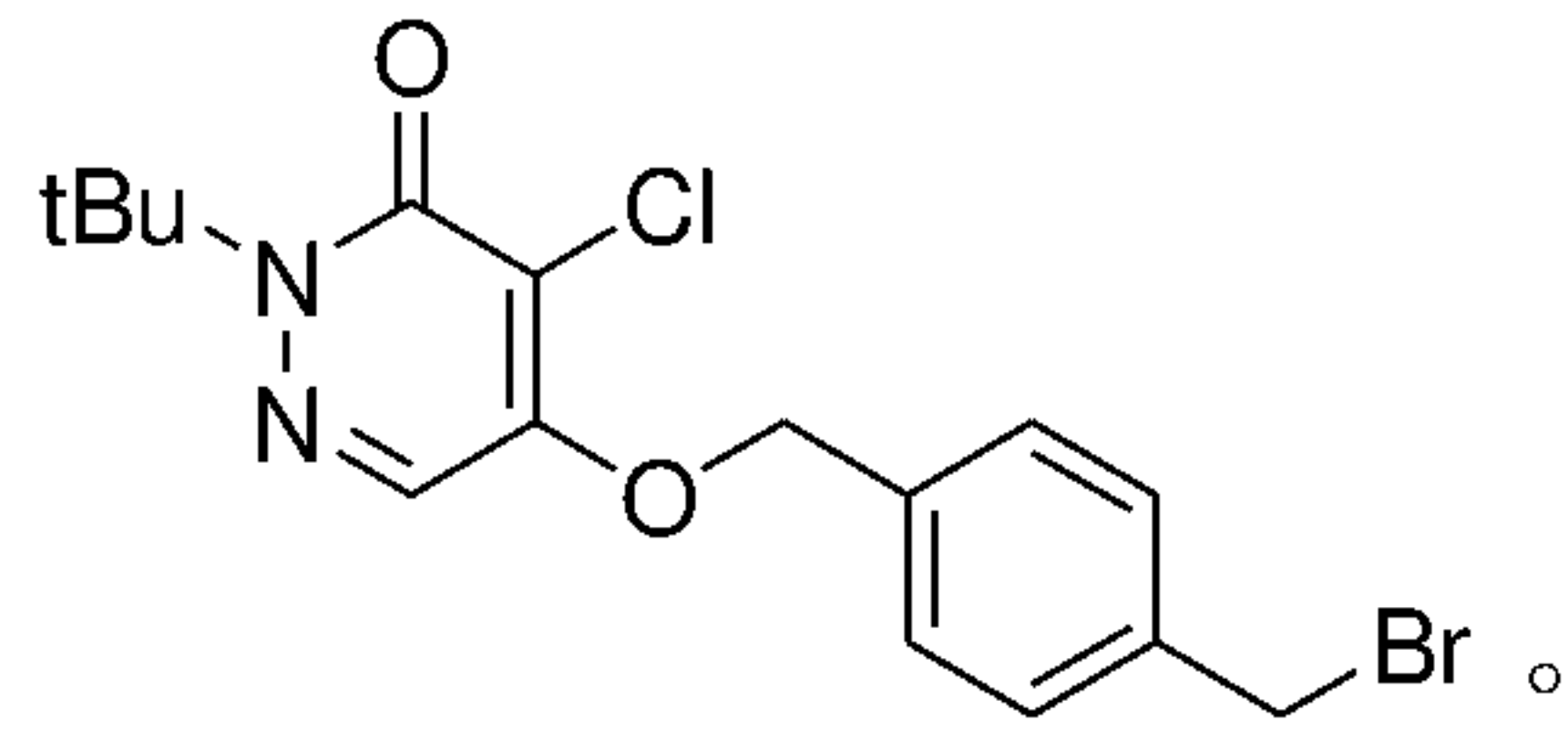
且產物具有結構：



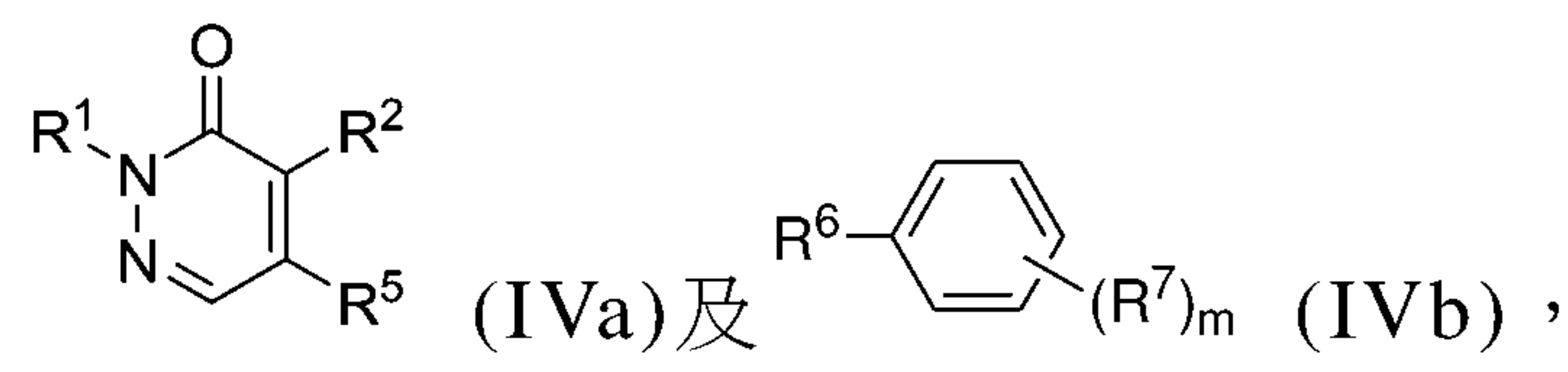
在一些實施例中，式(IV)化合物具有結構：



且產物具有以下結構：



在一些情況下，提供用於合成式(IV)化合物之方法。在一些情況下，該方法包含經由式(IVa)化合物與式(IVb)化合物之間的醚化反應合成式(IV)化合物：



其中：

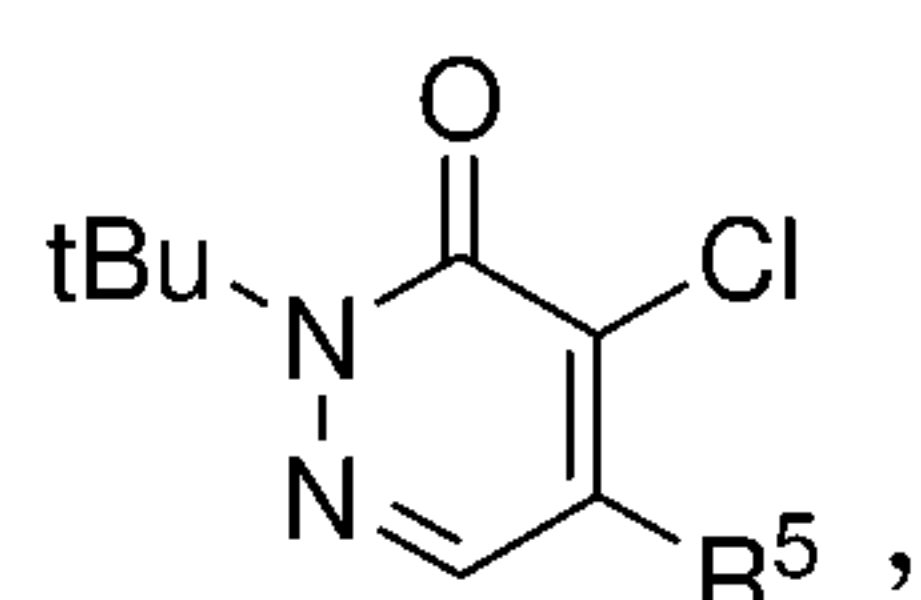
m為1、2、3、4或5或5以上；

R^5 為羥基或鹵；且

各 R^6 及 R^7 可相同或不同且為各視情況經取代之烷基、雜烷基或醯基，

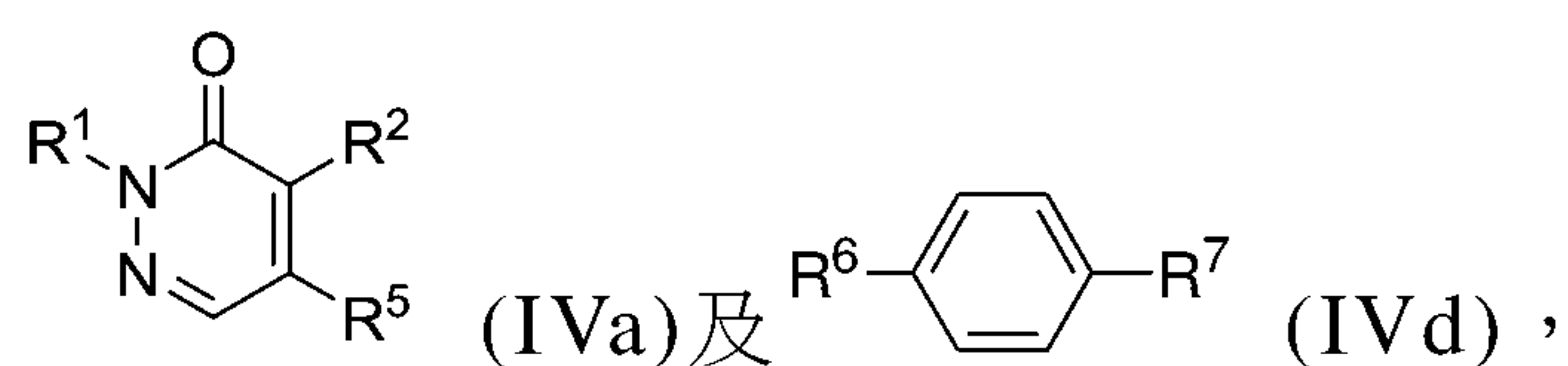
其中，當 R^5 為羥基時， R^6 及 R^7 中之至少一者包含脫離基或可由脫離基(例如羥基)置換之部分。

在一些情況下，式(IVa)化合物具有結構：



其中 R^5 如本文中所描述。

在一組實施例中，藉由式(IVa)化合物與式(IVd)化合物之間的醚化反應合成式II化合物：



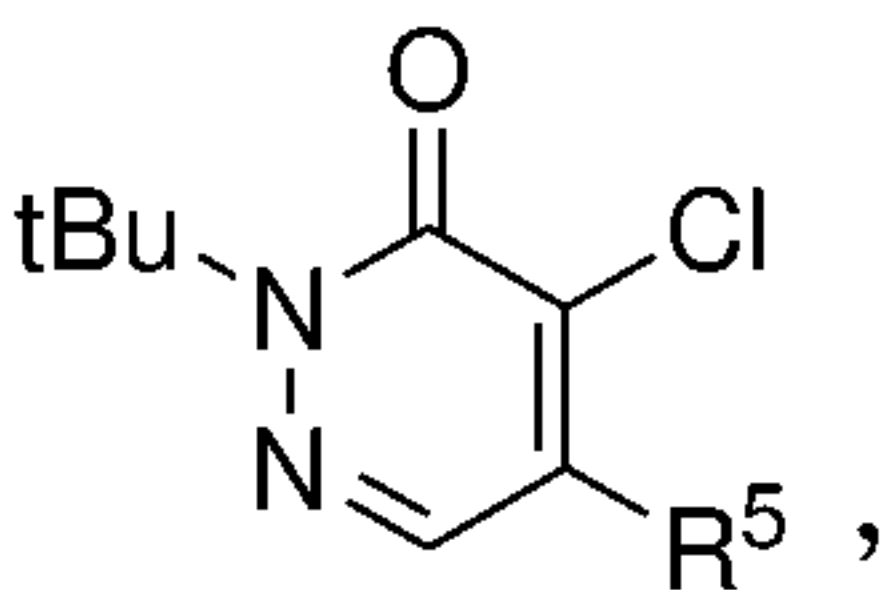
其中：

R^5 為羥基或鹵；且

各 R^6 及 R^7 可相同或不同且為各視情況經取代之烷基、雜烷基或羰基，

其中，當 R^5 為羥基時， R^6 及 R^7 中之至少一者包含脫離基。在一組實施例中， R^5 為羥基， R^6 為羰基，且 R^7 為經取代之烷基。在一些情況下， R^5 為羥基， R^6 為酯，且 R^7 為經脫離基取代之烷基。

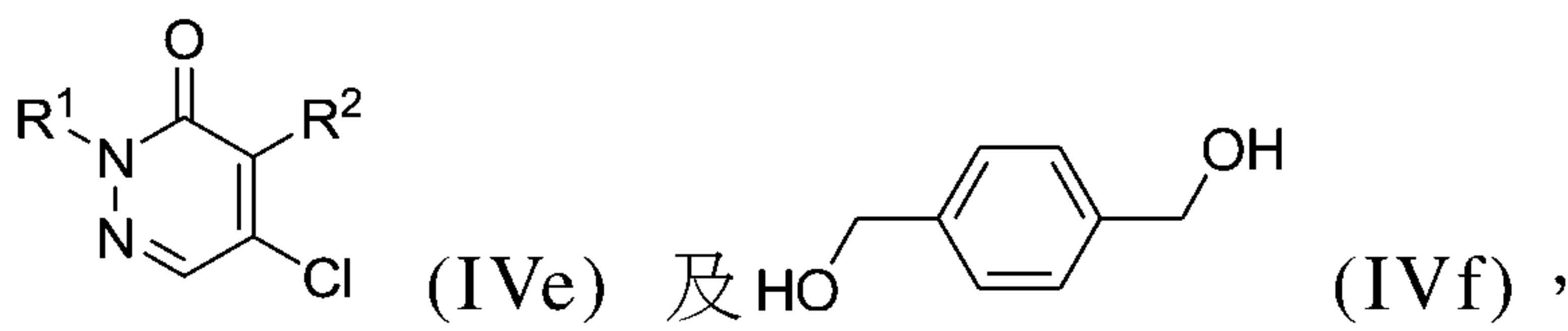
在一些情況下，式(IVa)化合物具有結構：



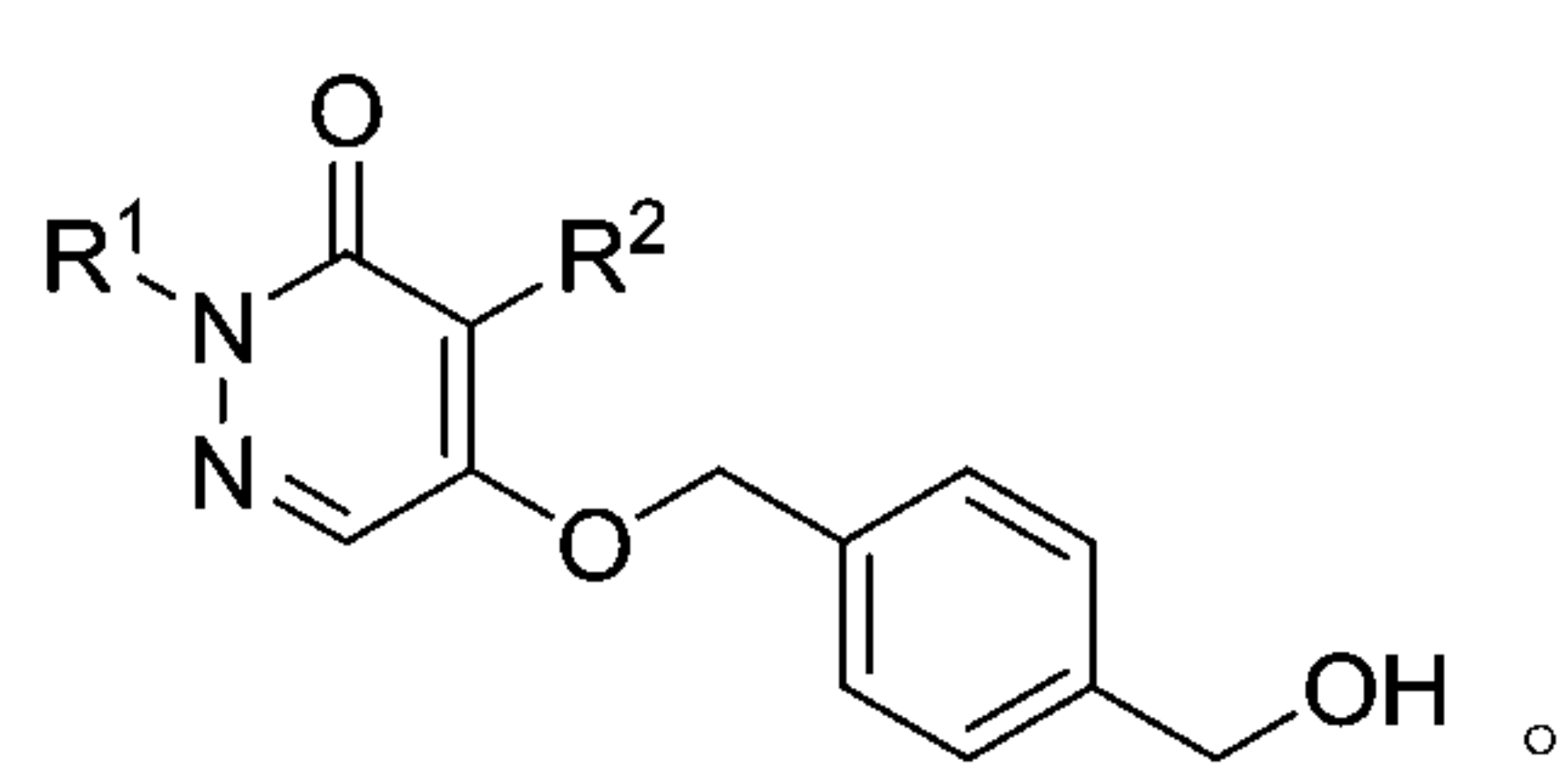
其中 R^5 如本文中所定義。

可如本文中所描述執行醚化反應，且其可包含使前驅體化合物暴露於鹼，諸如碳酸鉀。

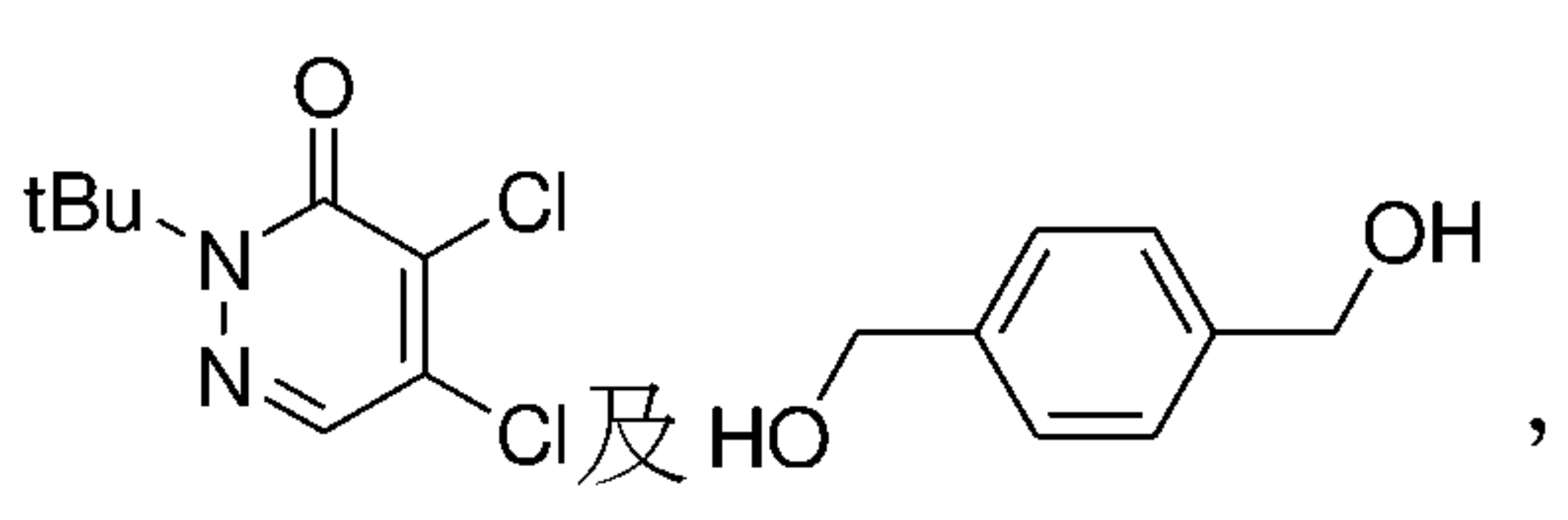
在一些實施例中， R^5 為鹵；且 R^6 及 R^7 各為視情況經取代之烷基。在一些實施例中， R^5 為氯；且 R^6 及 R^7 各為經經基取代之烷基。在一實施例中，式(IVe)化合物與式(IVf)化合物之間的醚化反應：



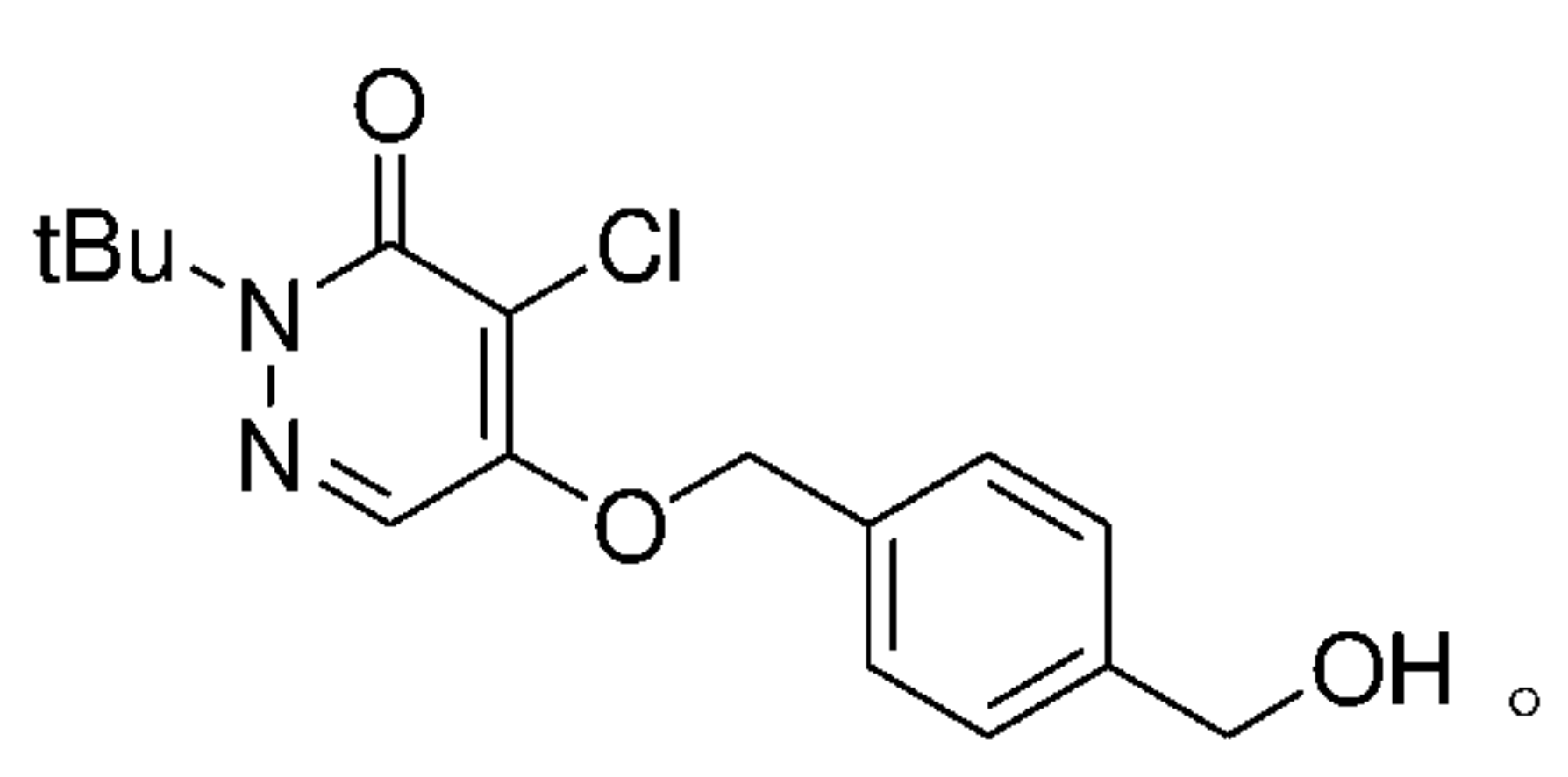
形成具有以下結構之產物：



在一實施例中，以下化合物之間的醚化反應：



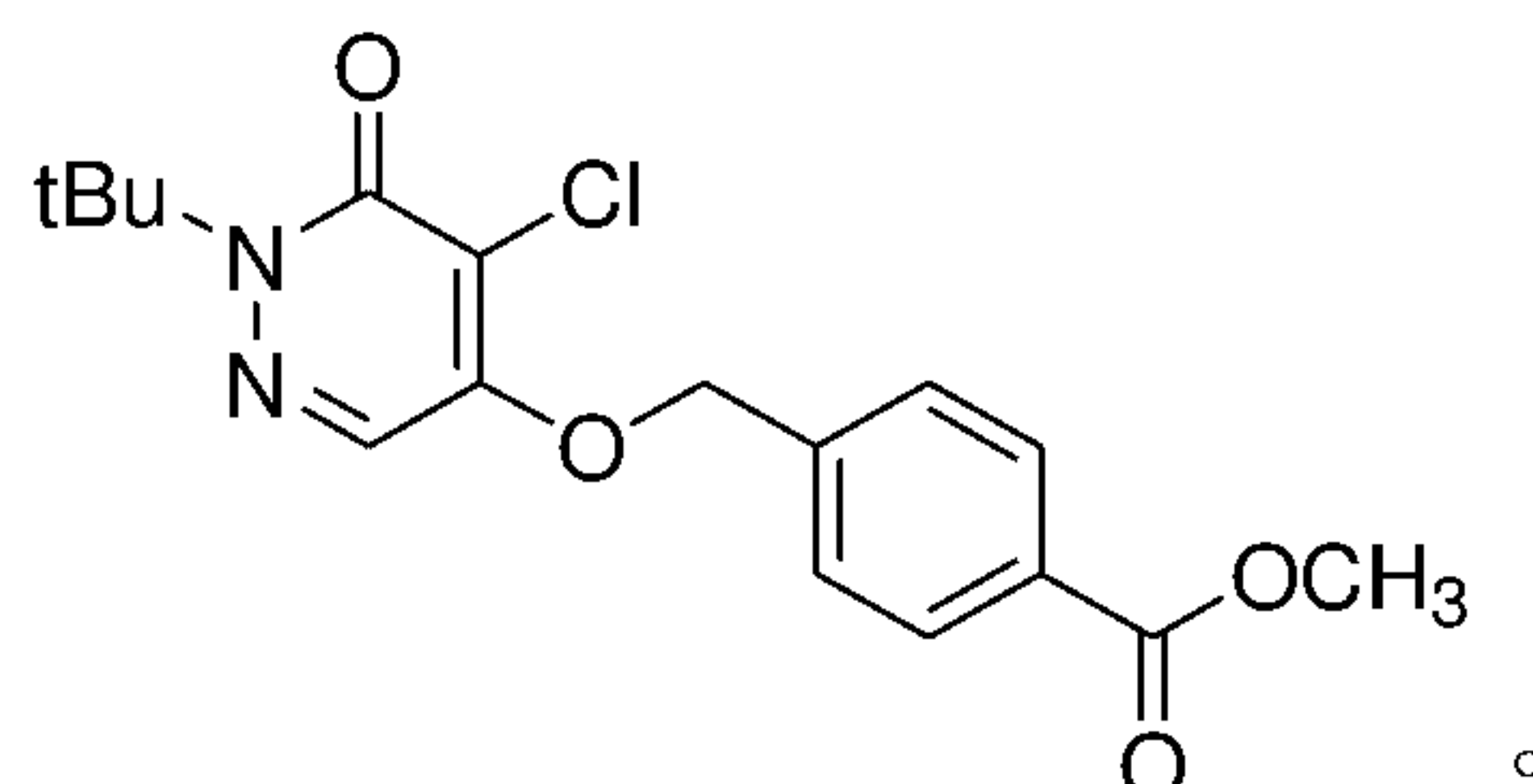
形成具有以下結構之產物：



在一實施例中，以下化合物之間的醚化反應：



形成具有以下結構之產物：



可用還原劑(諸如氫化鋰鋁、硼氫化鋰或氫化二異丁基鋁(DIBAL-H))還原產物，藉此將酯基轉化為醇。

如圖3中說明性實施例所示，苯二甲醇12及二氯噻嗪酮11可在含碳酸鉀之DMF存在下經由醚化反應來反應以形成苯甲醇13。在一些實施例中，亦形成經雙取代之雜質，其中苯二甲醇12在兩個羥基處經烷基化，可稍後經由層析純化移除該雜質。可藉由多種溴化劑(諸如含三溴化磷之二氯甲烷)使苯甲醇13轉化為溴甲苯14。接著，可藉由在含第三丁醇鉀之四氫呋喃存在下與乙二醇反應(在一些情況下在高溫下)來完成溴甲苯14轉化為醇15。接著可藉由管柱層析純化醇15以移除任何雜質，包括在苯甲醇13之合成期間所形成的經雙取代之雜質。接著醇15可在DMAP、三乙胺及二氯甲烷存在下與對甲苯磺醯氯進一步反應以形成造影劑前驅體1，其可經由再結晶純化。使用圖5中所示之方法，使用層析作為純化方法，以化合物11(例如2-(第三丁基)-4,5-二氯噻嗪-3(2H)-酮)及化合物12(例如1,4-苯二甲醇)為起始物質合成醇15之總產率可為至少10%、至少20%、至少30%或至少40%。在一些情況下，使用層析作為純化方法，以化合物11及化合物12為起始物質合成醇15之總產率為約43%。

圖4展示合成醇13之替代方法，其包含使二氯噻嗪酮11與氫氧化鉀在乙二醇中反應以得到氯羥基噻嗪酮17，接著其可與4-溴甲基苯甲酸甲酯在含碳酸鉀之DMF存在下反應以得到噻嗪酮酯18。接著，例如使用DIBAL-H或氫化鋰鋁還原噻嗪酮酯18可產生苯甲醇13，其可接著轉化為醇15及造影劑前驅體1，如本文中所描述。圖4中所示之合成流程之一有利特徵為減少或消除在圖3中所示之合成流程中可能形成的經雙取代之雜質。此提供在不使用層析情況下純化苯甲醇13之能力。在一些情況下，可僅使用再結晶方法得到極高純度之中間化合物。舉例而言，可藉由自乙酸異丙酯再結晶來純化苯甲醇13。此外，圖4中所示之合成流程可提供更簡化方法，其可在高產率反應及無需其他保護/去保護步驟情況下執行。使用圖4中所示之方法，在不使用層析進行純化之情況下，以化合物17(例如2-(第三丁基)-4-氯-5-羥基噻嗪-3(2H)-酮)及4-溴甲基苯甲酸甲酯為起始物質合成醇15之總產率可為至少10%、至少20%、至少30%或至少40%。在一些情況下，在不使用層析作為純化方法之情況下，以化合物17及4-溴甲基苯甲酸甲酯為起始物質合成醇15之總產率為48%。

在一些實施例中，在鹼存在下執行醚化反應(例如參見圖3，用於形成苯甲醇13之醚化反應)。鹼可為例如金屬或金屬鹽，諸如碳酸鹽、金屬醇鹽或其類似物。在一些實施例中，鹼可為有機部分，諸如胺。鹼之實例包括(但不限於)金屬(例如金屬鈉)；醇鹽，諸如第三丁醇鈉或第三丁醇鉀；鹼金屬胺化物，諸如胺化鈉、二異丙基胺化鋰或鹼金屬雙(三烷基矽烷基)胺化物，諸如雙(三甲基矽烷基)胺化鋰或雙(三甲基矽烷基)胺化鈉；胺(例如三乙胺、三甲胺、Et(*i*-Pr)₂N、

Cy₂MeN、4-(二甲胺基)吡啶(DMAP)、2,6-二甲基吡啶、N-甲基吡咯啉(NMP)、吡啶)；1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)；1,5-二氮雜雙環[5.4.0]十一-5-烯(DBU)；銨鹽(例如氫氧化銨、氫氧化四甲基銨)；鹼金屬及鹼土金屬碳酸鹽、鹼金屬及鹼土金屬碳酸氫鹽、鹼金屬及鹼土金屬氫氧化物(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀)及鹼金屬及鹼土氫化物(例如NaH、LiH、KH、K₂CO₃、Na₂CO₃、Tl₂CO₃、Cs₂CO₃、K(*Ot*-Bu)、Li(*Ot*-Bu)、Na(*Ot*-Bu)、K(OPh)、Na(OPh))。在一些實施例中，鹼為金屬鈉、氫化鈉、第三丁醇鉀、甲醇鈉、碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨或氫氧化鉀。在一些實施例中，鹼為碳酸銨。在一些實施例中，鹼為氫氧化鉀。在一些實施例中，鹼為氫氧化鈉。在一些實施例中，鹼為第三丁醇鉀。在一些實施例中，鹼為氫氧化四甲基銨。應瞭解，亦可在不存在鹼之情況下進行醚化反應。

可將一或多種添加劑合併入醚化反應混合物中以促進反應。在一些情況下，可在催化劑存在下執行醚化反應。舉例而言，催化劑可為鹽，諸如銨鹽。在一些實施例中，催化劑可為四烷基銨鹵化物，諸如但不限於碘化四乙基銨。在一些實施例中，催化劑可為相轉移催化劑。如本文中所用之術語「相轉移催化劑」係指例如在化學反應過程中能夠促進化合物自第一相遷移入第二相(不同相)的任何物質。在一些實施例中，在發生化學反應之情況下，相轉移催化劑增強化合物自一相遷移入一不同相。相轉移催化劑之一些實例包括(但不限於)氯化苯甲基三乙基銨、氯化四丁基銨、氯化四乙基銨、硫酸四丁基銨、硫酸四辛基銨及氫氧化四甲基銨。相轉移催化劑可與例如鹼或其他化學試劑組合使用。在一些實施例中，反應包含暴露於氫氧化鈉及相轉移

催化劑，諸如氯化苯甲基三乙基銨。

可視情況在一或多種溶劑存在下執行醚化反應。溶劑可為例如有機溶劑(例如甲苯)、水性溶劑或其組合。在一些情況下，溶劑可為極性溶劑(例如極性質子性溶劑、極性非質子性溶劑)。極性溶劑之實例包括(但不限於)丙酮、乙酸乙酯、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞砜(DMSO)、乙腈、醇或其組合。在一組實施例中，在DMF存在下執行醚化反應。在一組實施例中，在THF存在下執行醚化反應。在一些情況下，可在離子性液體存在下執行醚化反應。在一些實施例中，在不存在溶劑情況下執行醚化反應。舉例而言，可使化合物在純乙二醇中反應。

在一些情況下，加熱或冷卻醚化反應之組分至0℃至約200℃之間的任何溫度持續一段時間。在一些實施例中，加熱溶液至約20℃至約100℃或約40℃至約70℃之溫度。在一些情況下，可加熱溶液至約20℃、約30℃、約40℃、約50℃、約60℃、約70℃、約80℃或80℃以上。在一些實施例中，保持醚化反應混合物處於20℃。在一些實施例中，保持醚化反應混合物處於室溫。在一些實施例中，加熱醚化反應混合物至60℃。在一些實施例中，加熱醚化反應混合物至65℃。反應可經加熱/冷卻/保持在特定溫度持續一段時間，諸如多達1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、10小時、15小時、20小時、25小時、30小時或30小時以上。在一組實施例中，在65℃下加熱反應混合物4小時。在另一組實施例中，保持反應混合物處於20℃持續18小時。應瞭解，亦可使用其他溫度及反應時間。

在一些實施例中，該方法包含還原反應(例如參見圖4，噻嗪酮酯

18之還原)。術語「還原反應」具有其在此項技術中之普通含義且係指至少一個原子之氧化狀態經還原之化學反應。舉例而言，還原反應可包含將酯或酮還原為醇。可使用一般技術者已知的還原試劑執行還原反應，包括於多種溶劑(包括四氫呋喃、甲基四氫呋喃及二氯甲烷)中之氫化鋰鋁、硼氫化鋰(具有或不具有甲醇添加劑)及氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)。在一組實施例中，還原試劑可為DIBAL-H於甲苯中之25% w/w溶液，使用2-甲基四氫呋喃作為共溶劑。

在一些實施例中，本發明提供合成包含脫離基之化合物(例如中間化合物)之方法。本文中描述脫離基。在一些實施例中，脫離基為鹵，諸如溴。

在一些情況下，化合物包括可易於轉化為脫離基之部分(例如羥基)。舉例而言，化合物可包括在與對甲苯磺醯氯反應後轉化為甲苯磺酸酯基之羥基。在其他實施例中，化合物可包括羥基，其可使用光延化學法經膦(例如三苯基膦，TPP)及偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)處理以形成脫離基。

在一組實施例中，該方法包含將羥基轉化為脫離基。舉例而言，該方法可包含用諸如鹵(例如溴)之脫離基置換羥基。在一些實施例中，使經羥基取代之化合物暴露於鹵化試劑。在一些情況下，鹵化試劑為溴化試劑，諸如三溴化磷、二溴吡錠，或四溴化碳與三苯基膦之組合。在一組實施例中，溴化試劑為三溴化磷。

可在一或多種溶劑存在下執行鹵化反應。在一些實施例中，溶劑為有機溶劑，諸如二氯甲烷、氯仿、苯或甲苯。在一組實施例中，所用溶劑為二氯甲烷。

在一些情況下，加熱或冷卻鹵化反應混合物至0℃至約200℃範圍內的任何溫度持續一段時間。在一些實施例中，加熱溶液至約20℃至約100℃範圍內之溫度。在一些情況下，加熱溶液至約20℃、約30℃、約40℃、約50℃或50℃以上之溫度，包括其間之溫度。在一些實施例中，保持鹵化反應混合物處於20℃。反應可經加熱/冷卻/保持在特定溫度持續一段時間，諸如多達10分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、10小時或10小時以上。在另一組實施例中，保持反應混合物處於20℃持續30分鐘。應瞭解，亦可使用其他溫度及反應時間。

造影劑前驅體之合成可包括其他反應，包括開環反應、還原反應、保護/去保護反應及其類似反應。

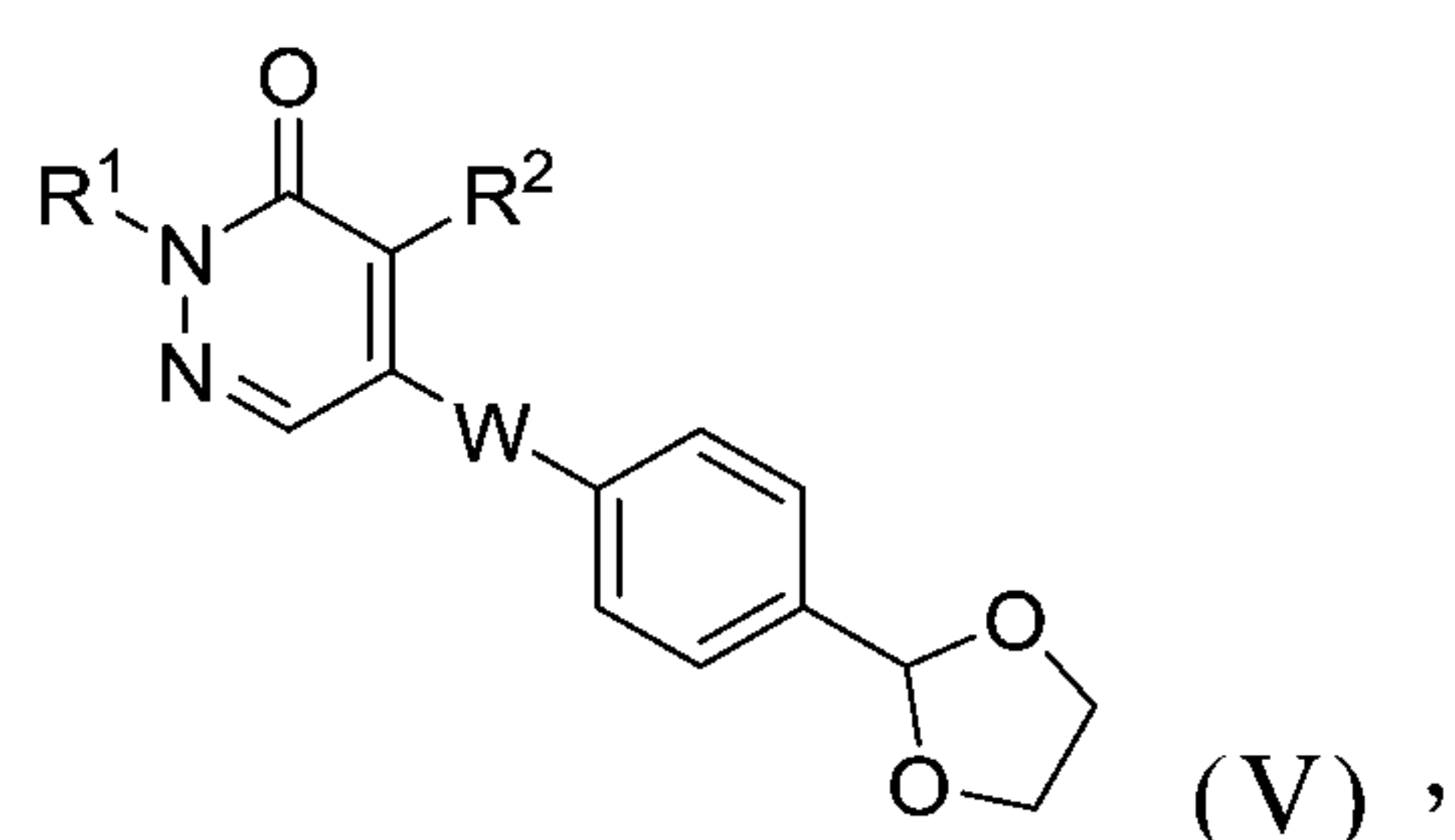
任何反應後，本文中所描述之化合物(例如中間物、產物)可經歷一或多個純化步驟。可使用熟習此項技術者已知的方法執行純化及分離，包括如層析之分離技術，或此項技術中已知的各種分離技術之組合。在一些實施例中，在利用二氧化矽或氧化鋁作為固定相及溶劑或溶劑混合物作為溶離劑之情況下使用管柱層析回收產物。在一些情況下，溶離劑可包括非極性溶劑與極性溶劑之混合物。舉例而言，溶離劑可包括庚烷與乙酸乙酯之混合物。

在一些情況下，可在無需純化情況下進行合成或特定反應。在一些實施例中，可使用再結晶純化化合物或中間物，該過程可重複直至獲得所需純度之產物。在一實施例中，化合物或中間物經再結晶至少1次、2次、3次或4次或4次以上以達到所需純度。舉例而言，可獲得純度大於或等於50%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、98.5%

或99.8%的化合物或中間物。可使用單一溶劑或溶劑之組合實現再結晶。在一些情況下，藉由在高溫下在諸如己烷之溶劑中溶解化合物或中間物且接著冷卻溶液以產生沈澱來實現再結晶。在某些實施例中，使化合物自己烷中再結晶。

一些實施例可涉及開環反應。舉例而言，視情況在催化劑存在下，可在使包含環之化合物暴露於親核試劑後執行開環反應。在一些實施例中，親核試劑可為氫化物(例如 H^-)。在一些實施例中，可在含金屬之催化劑(諸如氯化鋯)存在下執行開環反應。

在一些實施例中，該方法包含使具有式(V)結構之化合物：



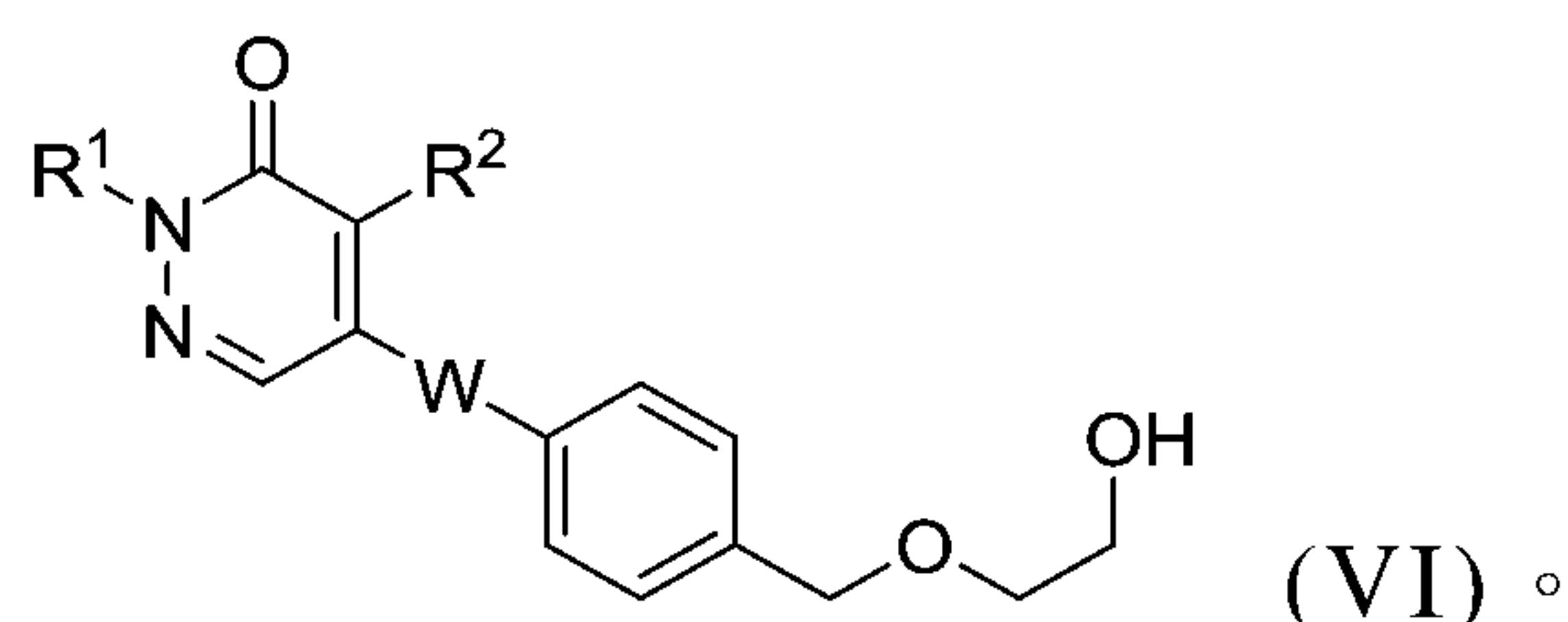
其中：

W 為視情況經取代之烷基或雜烷基；

R^1 為視情況經取代之烷基；且

R^2 為氫或鹵；

與親核試劑或自由基物質反應以產生式(VI)化合物，

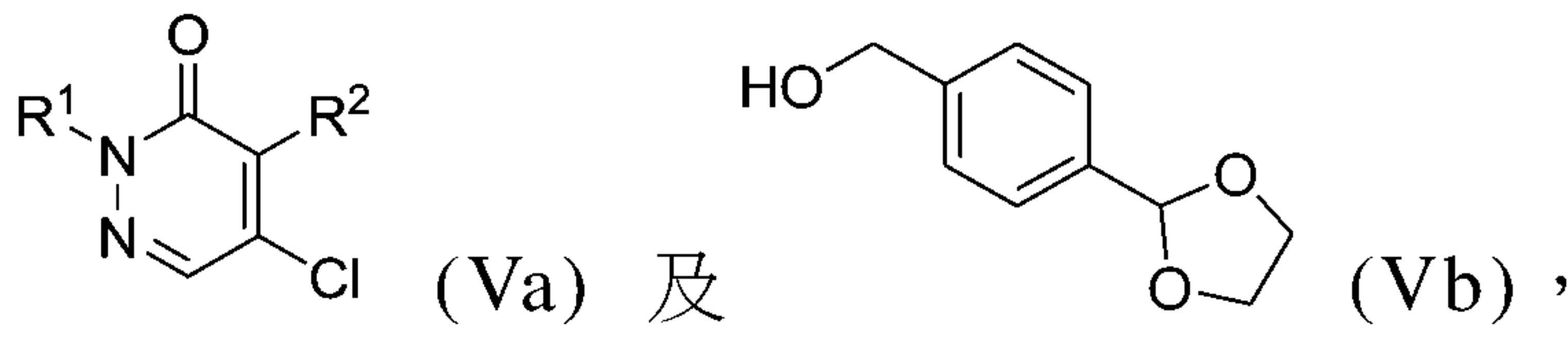


一些實施例包含使式(V)化合物暴露於親核試劑。在一些實施例中，親核試劑為氫化物離子(例如 H^-)。在一些情況下，使化合物反應

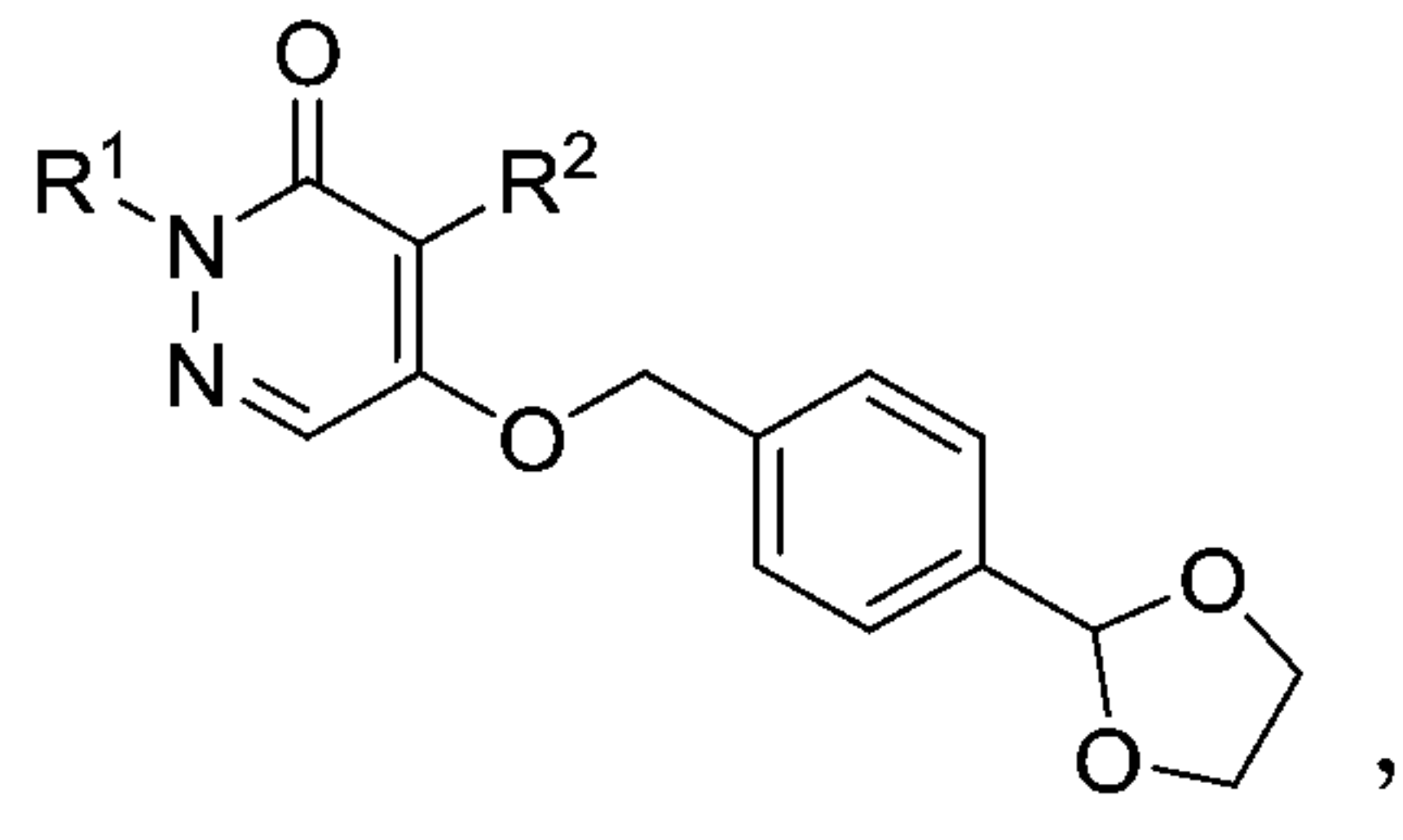
包含使化合物與氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)接觸。

開環反應亦可經由自由基反應發生。舉例而言，式(V)化合物可暴露於自由基物質，諸如氫自由基(例如H●)，以產生式(VI)化合物。在一些實施例中，可藉由催化劑(諸如SmI₂)產生自由基物質。

在一些實施例中，提供用於合成式(VI)化合物之方法。舉例而言，執行化合物(Va)與化合物(Vb)之間的醚化反應：



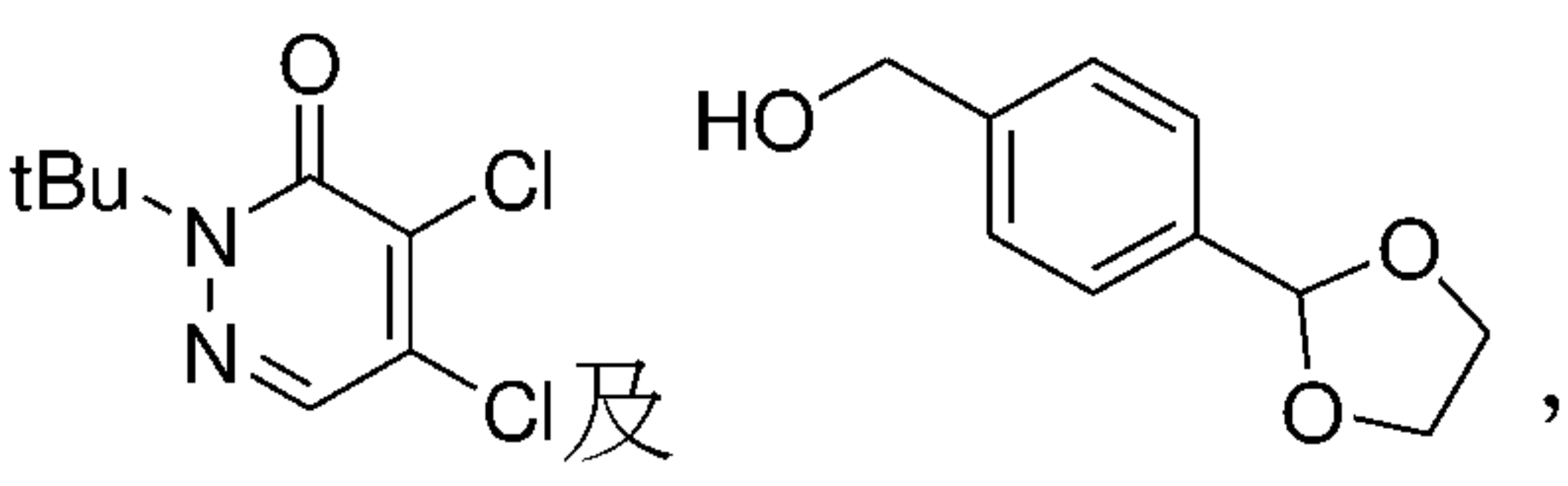
以形成具有以下結構之產物：



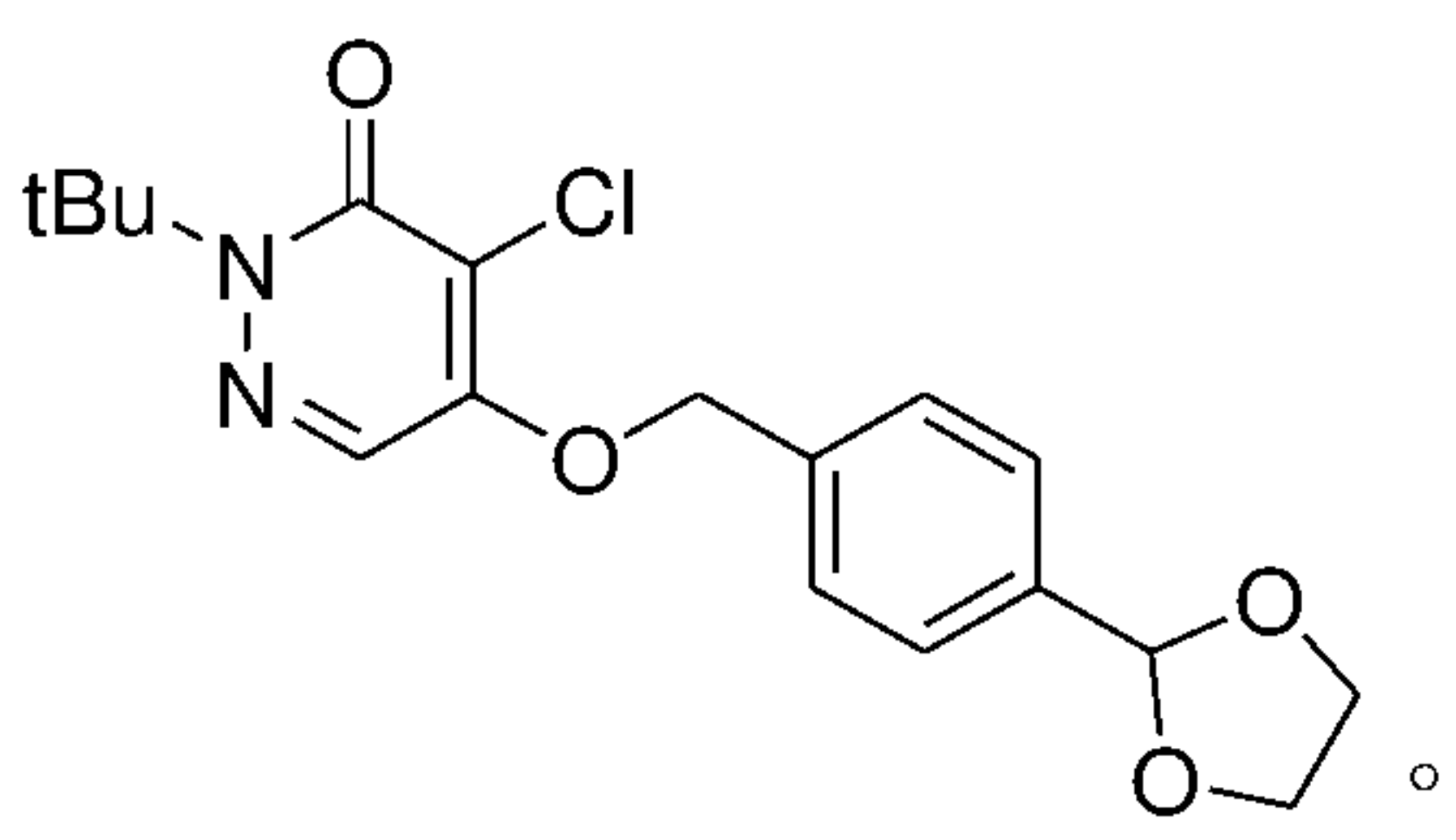
其中：

- R¹為視情況經取代之烷基；且
- R²為氫或鹵。

舉例而言，以下化合物之間的醚化反應：

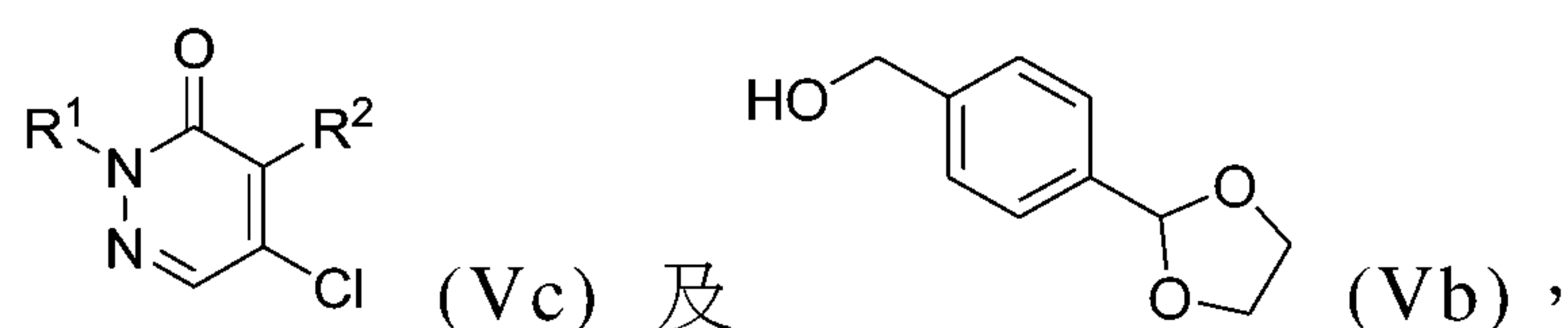


形成具有以下結構之產物：

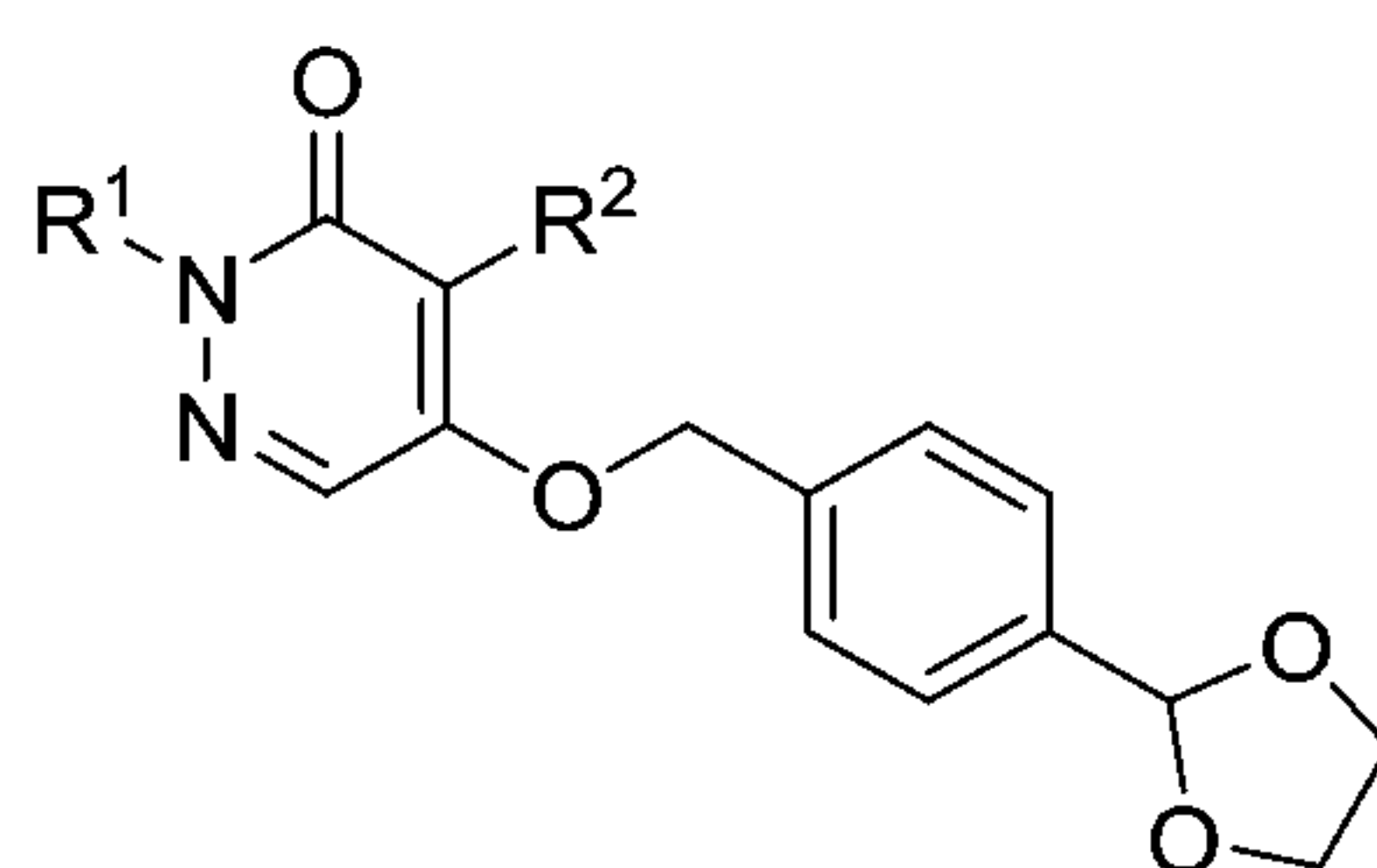


可如本文中所描述執行此醚化反應且可包含視情況在相轉移催化劑存在下暴露於鹼(例如碳酸銨、氫氧化鈉、氫氧化四甲基銨)。在一些實施例中，醚化反應包含暴露於氫氧化鈉及氯化苯甲基三乙基銨。在一些情況下，可在相轉移催化劑及離子性液體存在下執行醚化反應。

在一組實施例中，式(Vc)化合物與式(Vb)化合物之間在光延條件(例如PPh₃及DEAD)下進行醚化反應：



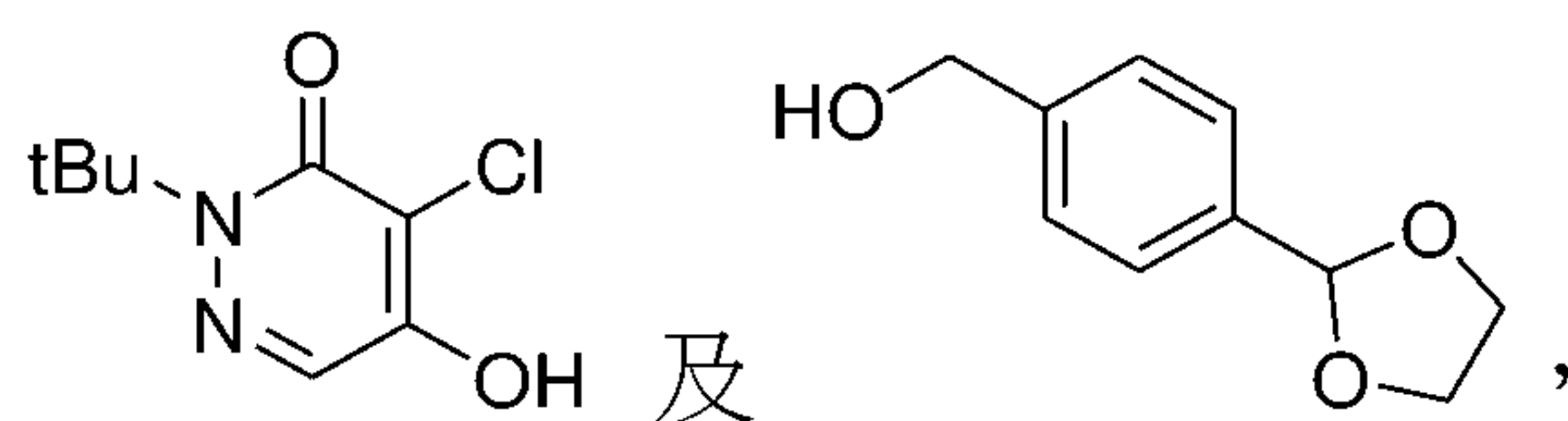
形成具有以下結構之產物：



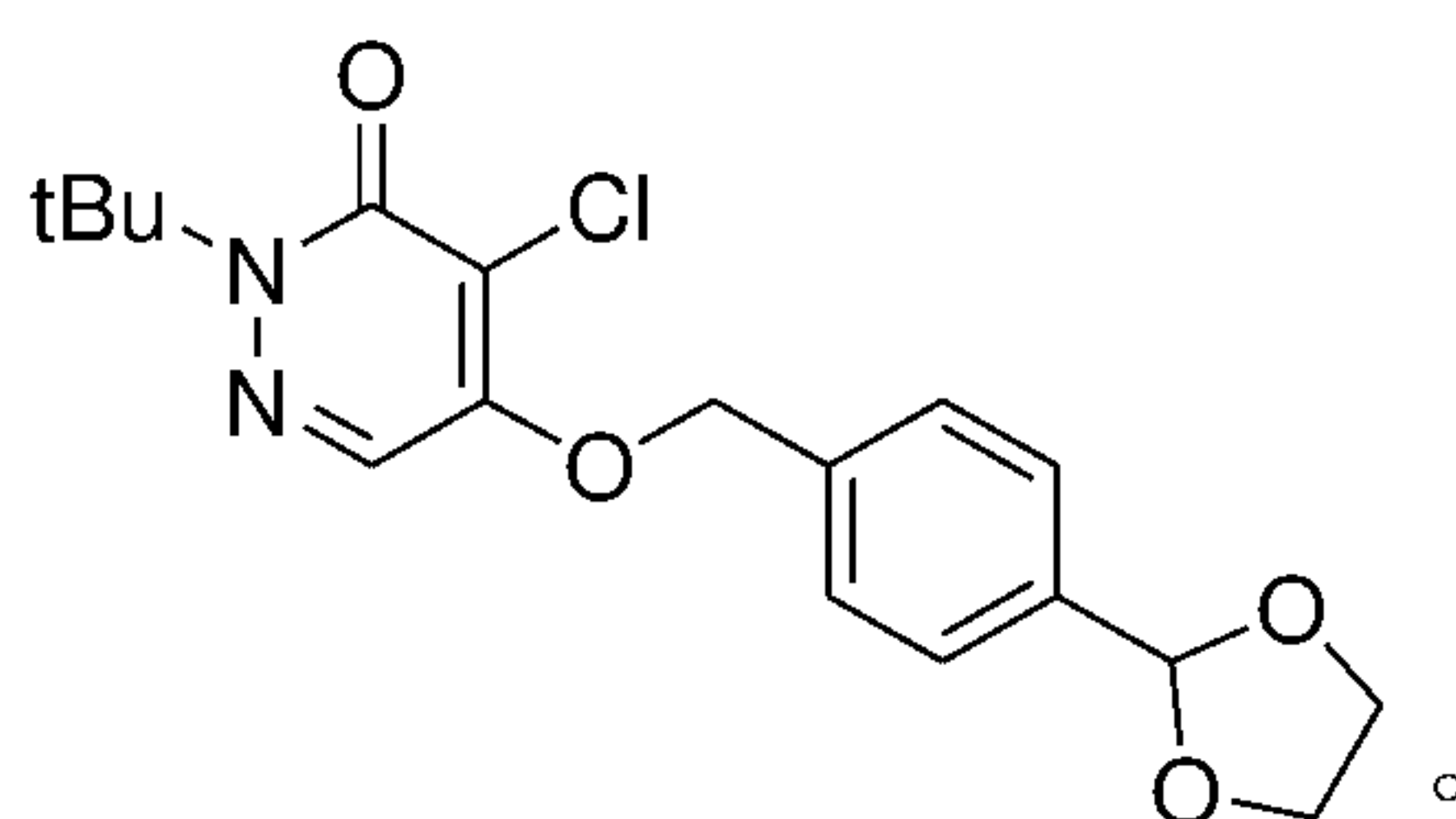
其中R¹為視情況經取代之烷基；且

R²為氫或鹵。

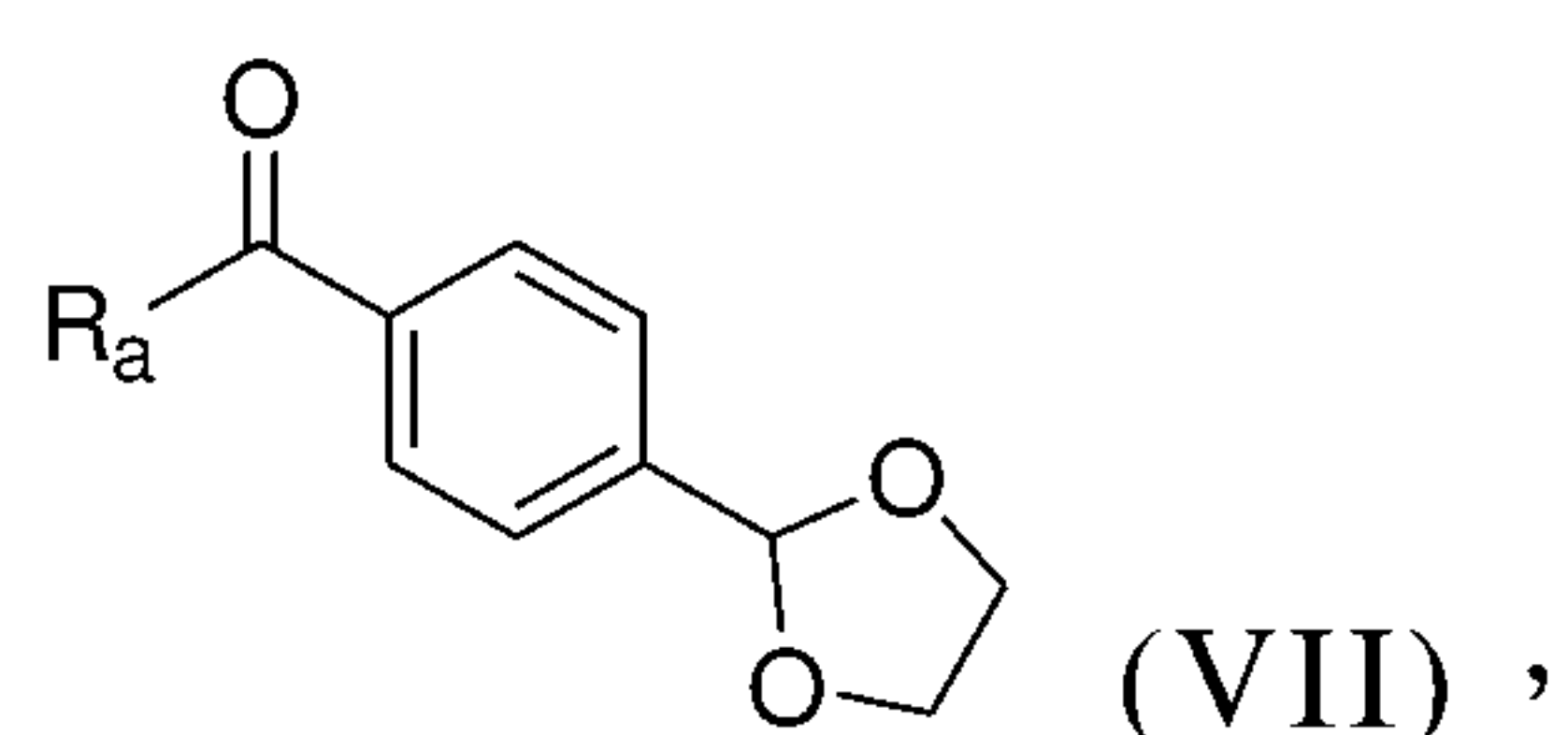
舉例而言，以下化合物之間在光延條件(例如PPh₃及DEAD)下進行醚化反應：



形成具有以下結構之產物：



一些實施例可進一步包含合成具有式(VII)結構之化合物：



其中 R^a 可為氫、羥基、鹵(例如氯)、O-烷基、O-雜烷基、O-芳基、O-雜芳基、S-烷基、S-雜烷基、S-芳基、S-雜芳基、烷基、雜烷基、芳基或雜芳基，其中任一者均可視情況經取代。在一些情況下，化合物包含酮基，其中 R^a 為O-烷基，諸如O-甲基、O-乙基、O-丙基及其類似基團。在一些實施例中， R^a 為O-甲基。舉例而言，該方法可包含4-甲醯基苯甲酸甲酯與乙二醇在酸存在下反應以產生式(VII)化合物。式(VII)化合物可進一步反應例如以在化合物上安裝脫離基。在一些情況下，脫離基為羥基。在一組實施例中， R^a 為甲基，且用還原劑(諸如氫化鋰鋁、氫化鈉雙(2-甲氧基乙氧基)鋁或硼氫化鋰)處理羧基以產生苯甲醇。

圖5展示使用開環反應合成醇15之說明性實施例。第一步驟包含經由在酸存在下與乙二醇反應使醚4-甲醯基苯甲酸甲酯或4-甲醯基苯甲酸轉化為相應縮醛。在一些實施例中，4-甲醯基苯甲酸甲酯與乙二醇在甲苯磺酸及甲苯存在下反應。可使用共沸蒸餾在回流下加熱溶劑以移除任何所產生之水以驅使反應完成。接著可用氫化鋰鋁、氫化鈉雙(2-甲氧基乙氧基)鋁、硼氫化鋰(例如在酯情況下)或硼烷(例如在酸情況下)將產生之酸或酯19還原為苯甲醇20。在一些情況下，可使用氫化鋰鋁或氫化鈉雙(2-甲氧基乙氧基)鋁作為還原劑。苯甲醇20可接著經由如本文中所描述之醚化反應與二氯噻嗪酮11反應以得到化合物21。舉例而言，可藉由碳酸銨、碳酸鉀或氫氧化鈉在多種相轉移催化

試劑(諸如但不限於氯化苯甲基三乙基銨)存在下執行醚化反應。在一組實施例中，醚化反應涉及使用含碳酸銨之二甲基甲醯胺。在另一組實施例中，醚化反應涉及使用氫氧化鈉與含1-10%氯化苯甲基三乙基銨之甲苯。

接著可使用氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)使化合物21之縮醛環開環形成相應醇15。在一些情況下，可在催化劑(諸如含金屬之催化劑(例如氯化鋁)或有機催化劑(例如9-硼雙環壬烷(9-BBN)二聚物)存在下執行開環反應。

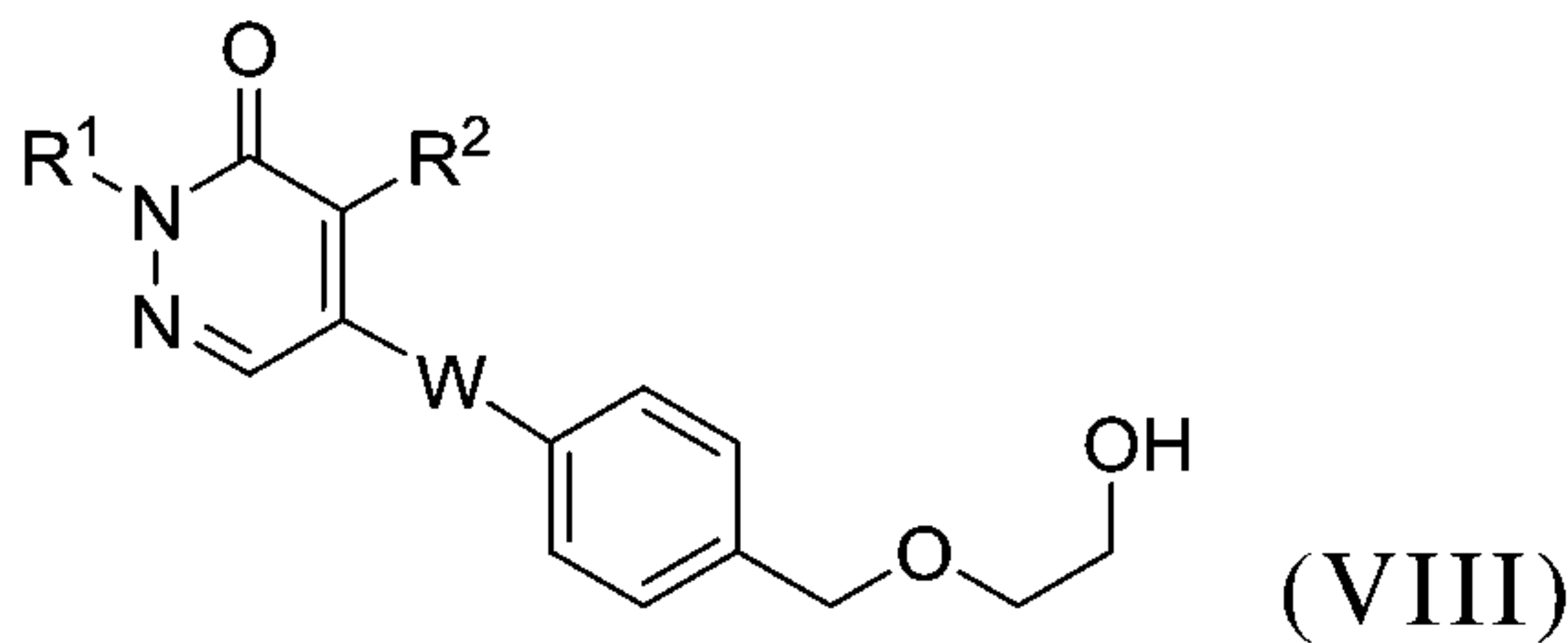
在一些情況下，加熱或冷卻開環反應之組分至約-78°C至約200°C之任何溫度持續一段時間。在一些實施例中，反應混合物可保持在約-78°C至約室溫的任何溫度。在一些情況下，反應混合物可保持在約-60°C、約-50°C、約-40°C、約-30°C、約-20°C、約-10°C、約0°C，包括其間所有溫度或更高溫度。在一些實施例中，開環反應混合物可保持在-40°C。在一些實施例中，開環反應混合物可保持在室溫。反應可經加熱/冷卻/保持在特定溫度持續一段時間，諸如10分鐘、30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、10小時，或其間任何時間量或更長時間。在另一組實施例中，反應混合物可保持在-40°C持續1小時。應瞭解，亦可使用其他溫度及反應時間。

可藉由自異丙苯及/或乙酸異丁酯中連續再結晶來執行化合物16之純化。舉例而言，參見實例37E。

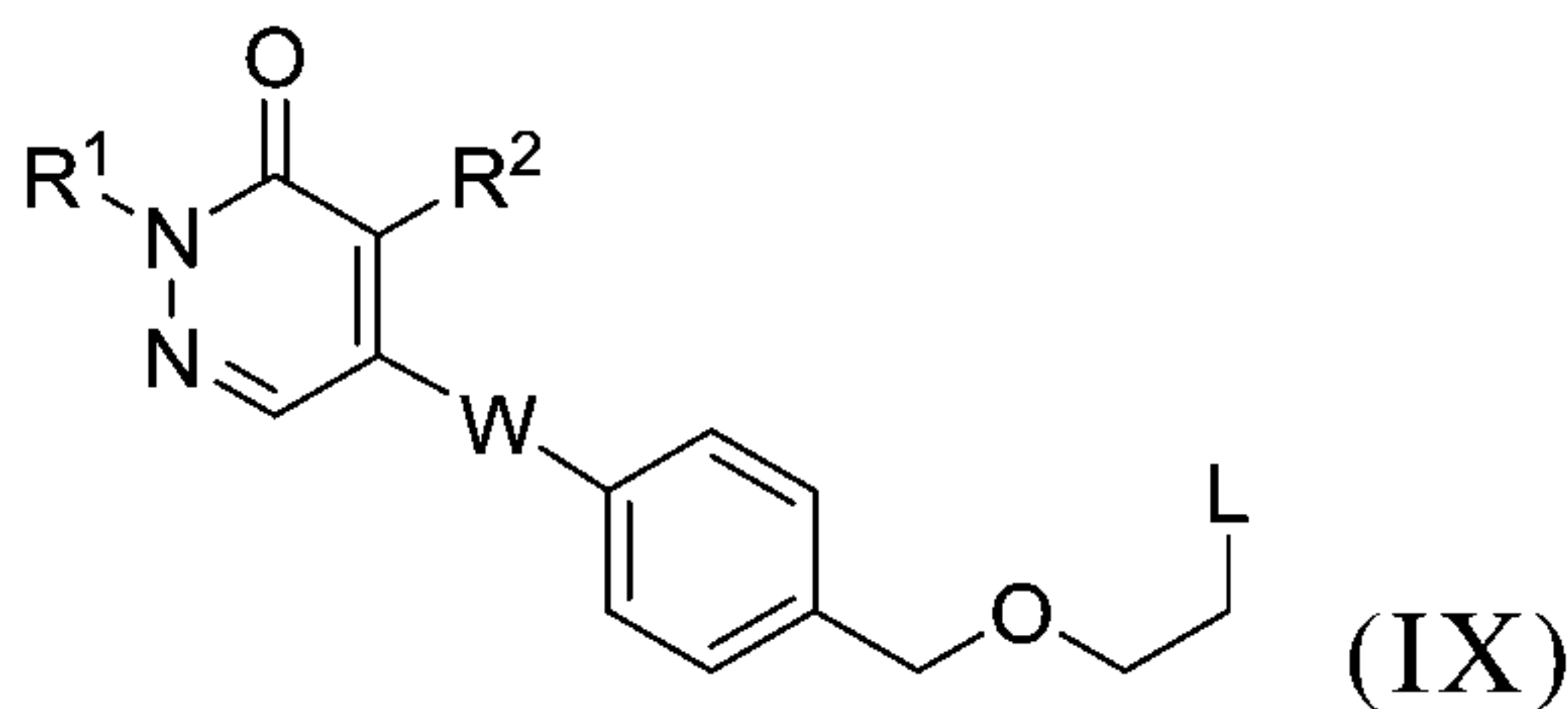
使用圖6中所示之方法，在不使用或使用層析進行純化之情況下，以4-甲醯基苯甲酸甲酯為起始物質合成醇15之總產率可為至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。在一些情況下，在

不使用層析進行純化之情況下，以4-甲醯基苯甲酸甲酯為起始物質合成醇15之總產率為約50%。

本文中所描述之任何用於合成造影劑前驅體之方法均可進一步包含以下行為：使式(VIII)化合物：



暴露於包含脫離基之試劑以形成具有式(IX)結構之化合物：



其中 W 為視情況經取代之烷基或雜烷基；

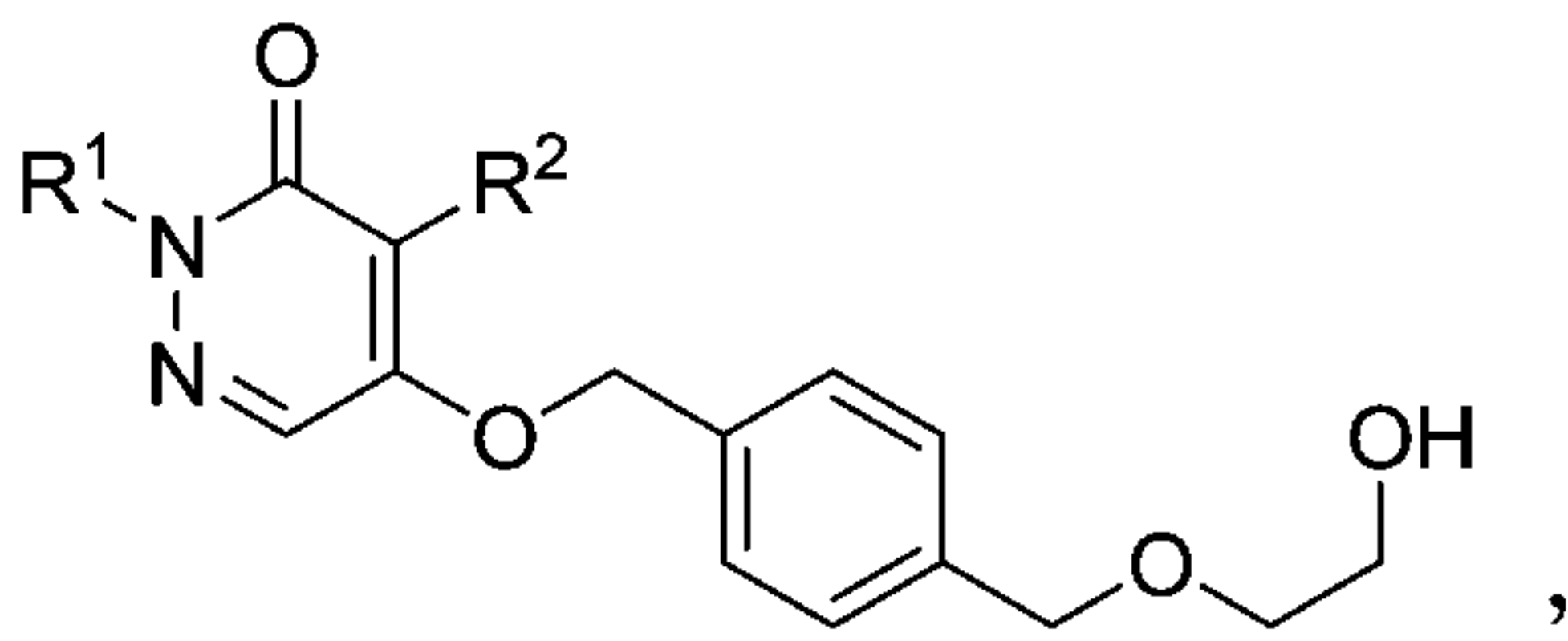
R^1 為視情況經取代之烷基；

R^2 為氫或鹵；且

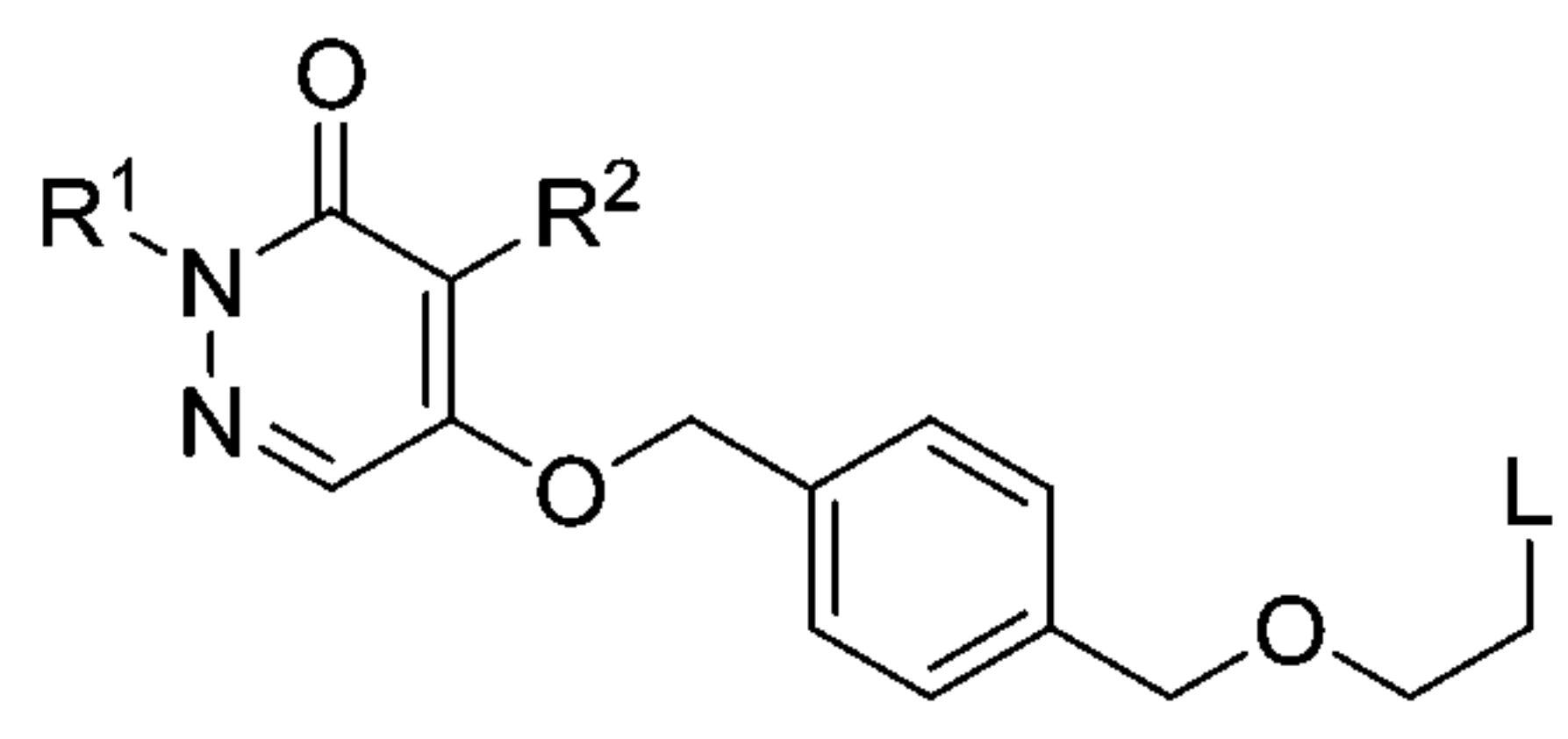
L 為脫離基。

在一些情況下，試劑為含磺酸酯之物質且脫離基為含磺酸酯基團(例如造影劑之含磺酸酯之前驅體)。在一些實施例中，含磺酸酯基團為甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基或三氟甲磺酸酯基。在一組實施例中，含磺酸酯基團為甲苯磺酸酯基。本文中描述脫離基之其他實例。

舉例而言，使具有以下結構之化合物：

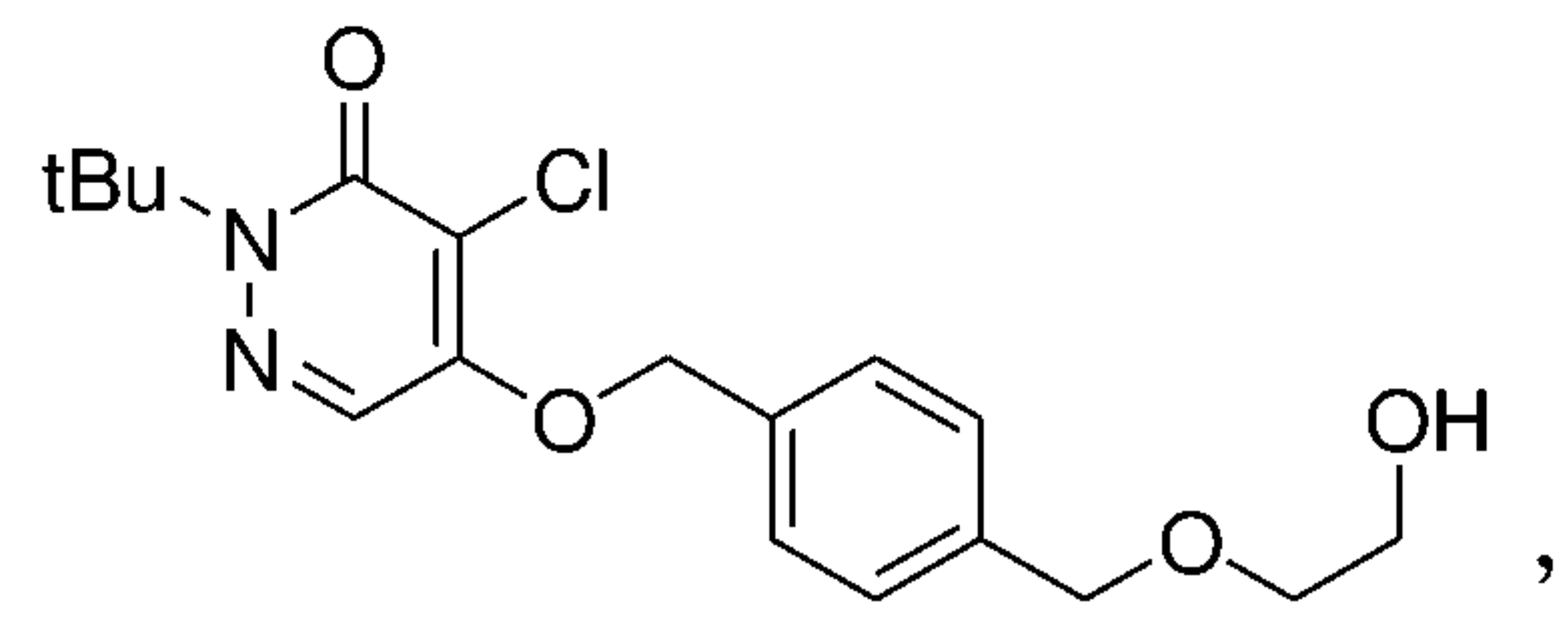


暴露於包含脫離基之反應物之行為形成具有以下結構之產物：

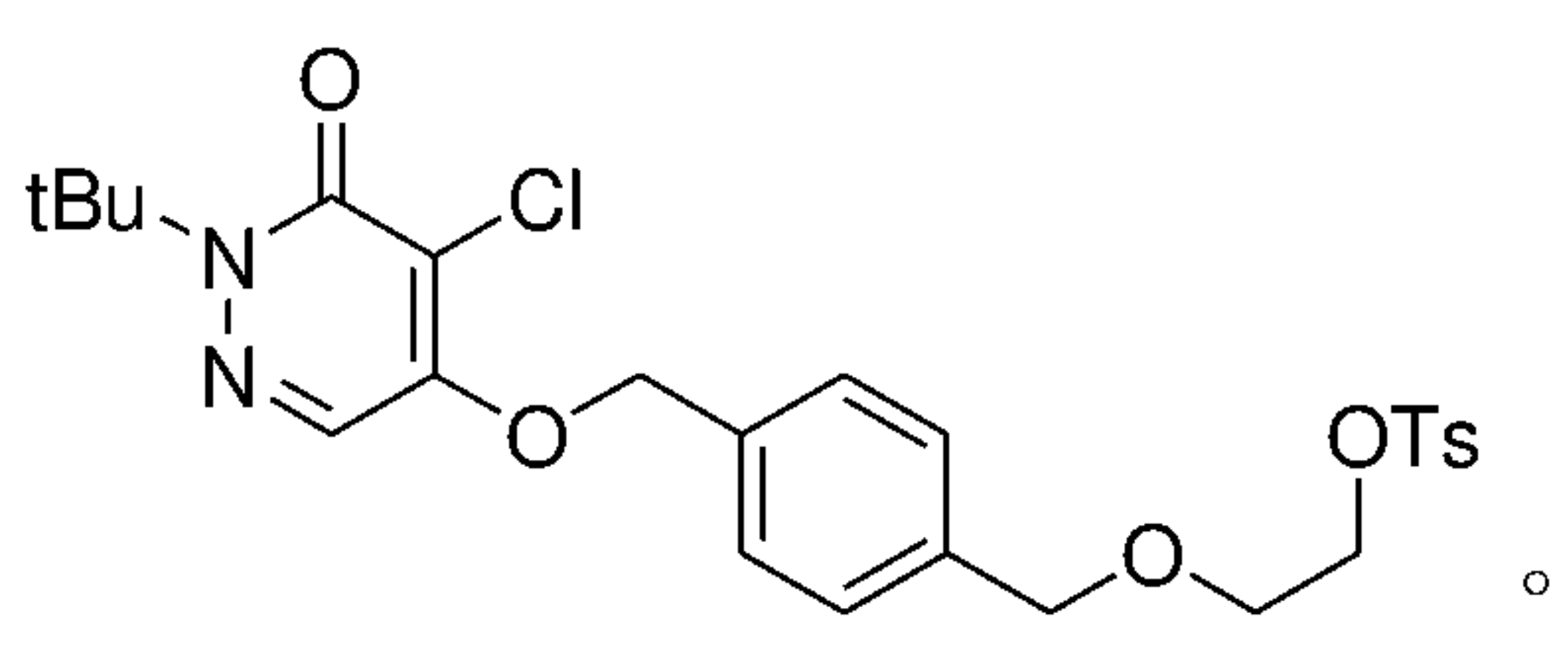


其中R¹、R²及L如本文中所描述。

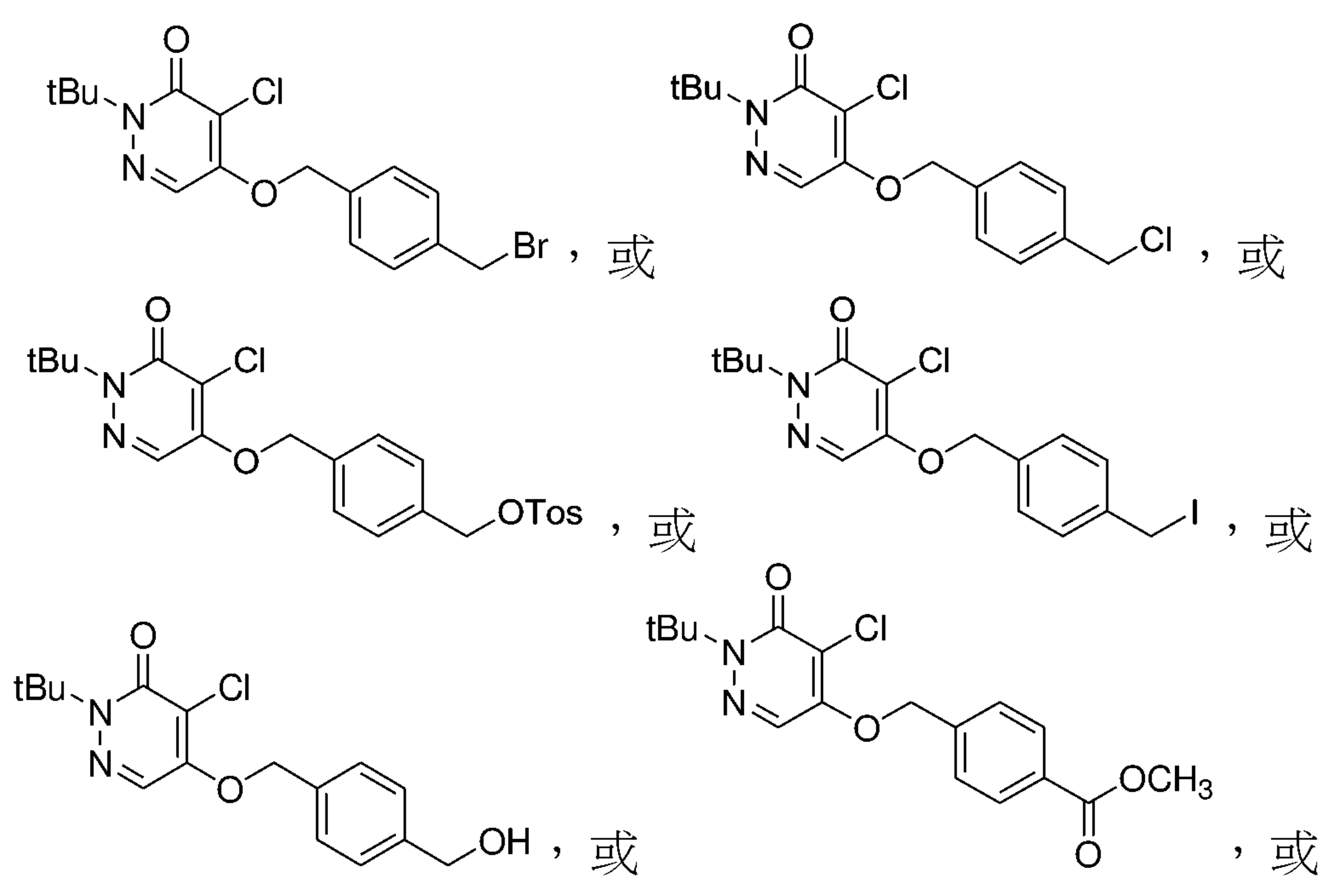
在一實施例中，具有以下結構之化合物：

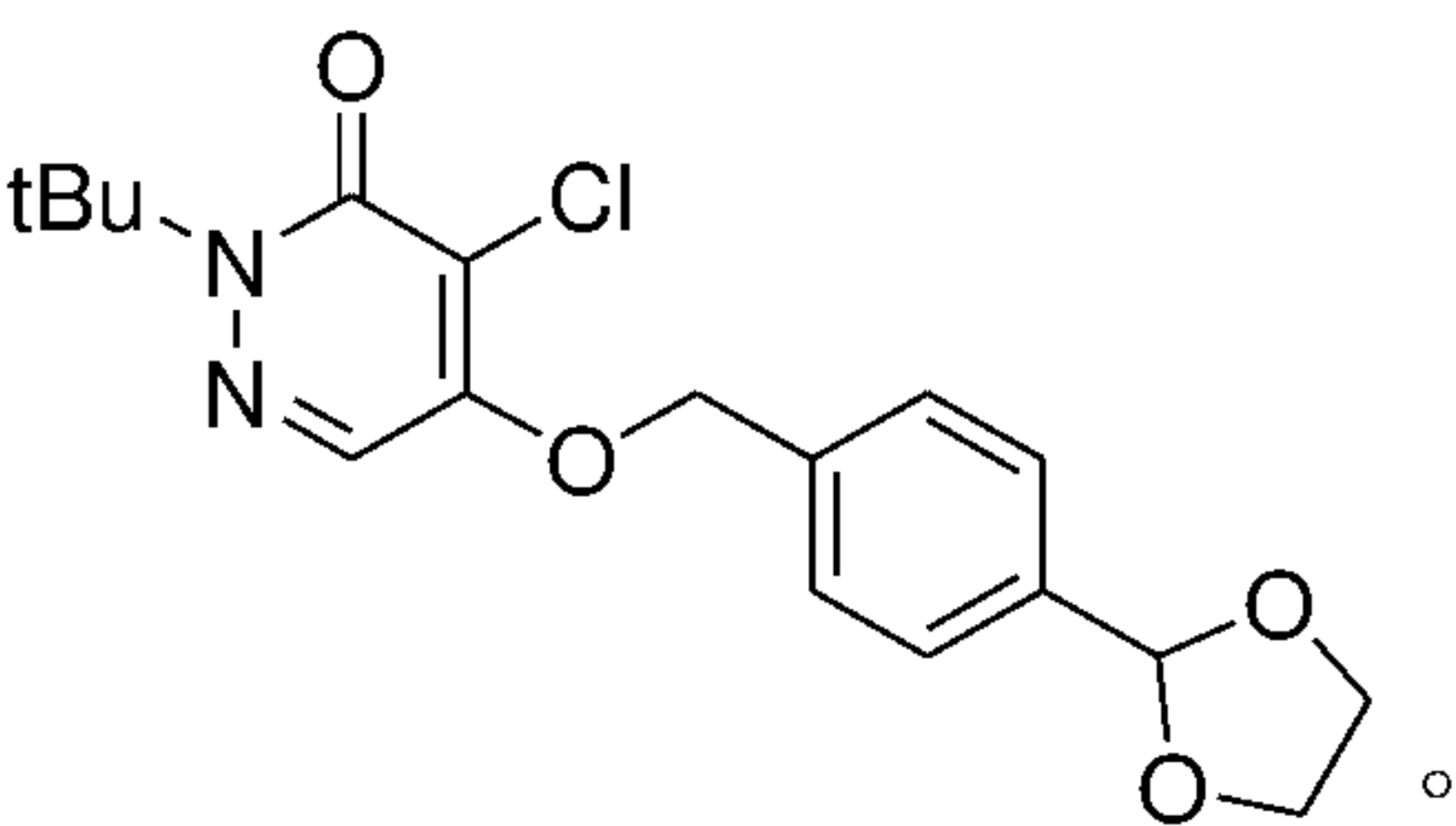


於包含甲苯磺酸酯基之反應物形成產物：



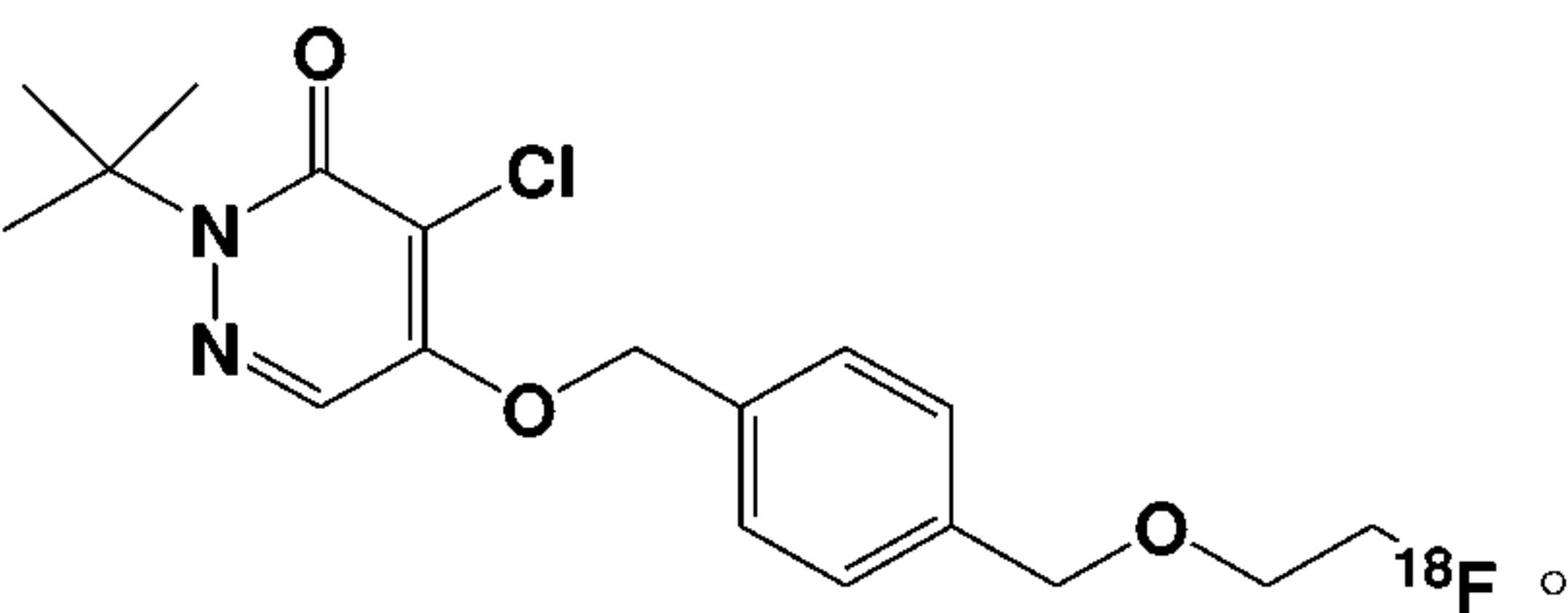
本文中所描述之一些用於合成造影劑前驅體之實施例提供新穎化合物(例如中間物)。在一些實施例中，化合物可具有以下結構：





造影劑之例示性方法及應用

在一些實施例中，本發明係關於造影方法，包括於個體中造影之方法，其包括藉由注射、輸注或任何其他已知方法投與個體包括造影劑1之組合物或調配物，且對相關個體之區域進行造影。如本文中所描述，(2-第三丁基-4-氯-5-[4-(2-(¹⁸F)氟乙氧基甲基)-苯甲氧基]-2*H*-噻嗪-3-酮，或造影劑1，具有下式：



造影劑1以高親和力結合於電子傳遞鏈之線粒體複合物I。造影劑1由於心肌中線粒體之高密度而對心臟顯示選擇性攝取。相關區域可包括(但不限於)心臟、心血管系統、心臟脈管、血管(例如動脈、靜脈)、腦及其他器官。可使用本發明之方法及/或系統對相關參數(諸如血流、心壁運動等)進行造影及偵測。在本發明之一些態樣中，提供用於評估灌注(包括心肌灌注)之方法。

在一些實施例中，本發明之方法包括(a)投與個體包括造影劑1之組合物，及(b)獲取個體之至少一部分之至少一個影像。在一些情況下，獲取使用正電子發射斷層攝影術(PET)以觀測造影劑1在個體之至少一部分內的分佈。如一般技術者將瞭解，使用本發明方法之造影可包括個體之全身造影或相關個體之特定身體區域或組織的造影。舉例

而言，若已知個體罹患或疑似罹患心肌缺血，則可使用本發明之方法對個體之心臟進行造影。在一些實施例中，造影可限於心臟，或可包括心臟及其相關血管系統。

在本發明之一些實施例中，提供診斷或幫助診斷疾病或病狀、評估疾病或病狀之治療功效或在已知罹患或疑似罹患心血管疾病或病狀之個體中造影之方法。心血管疾病可為心臟或由血管系統供養之其他器官或組織之任何疾病。血管系統包括冠狀動脈及所有向周邊血管系統及腦供應營養之周邊動脈，以及靜脈、小動脈、小靜脈及毛細管。心血管疾病之實例包括心臟疾病，諸如冠狀動脈疾病、心肌梗塞、心肌缺血、心絞痛、充血性心臟衰竭、心肌病(先天性或後天性)、心律不整或心臟瓣膜疾病。在一些實施例中，本文中所揭示之方法適用於監測及量測冠狀動脈疾病及/或心肌灌注。舉例而言，本文中所描述之方法可測定存在或不存在冠狀動脈疾病及/或存在或不存在心肌梗塞。心臟病狀可包括並非由疾病而由損傷(例如創傷性損傷、手術損傷)引起之損害。在一些情況下，本發明之方法可包括測定心肌缺血、靜止(R)及/或應力(S)心肌血流(MBF)、冠脈血流儲備(CFR)、冠狀動脈疾病(CAD)、左心室射血分數(LVEF)、收縮末期容量(ESV)、舒張末期容量(EDV)及其類似者之參數或以上各者的存在或不存在。

在一些情況下，應用本發明方法之個體可具有表明心肌缺血或心肌梗塞之病徵或症狀。在一些情況下，本發明方法可用於鑑別指示個體罹患疾病之風險增加的早期或疾病前病狀。在一些情況下，本發明之方法可用於測定個體罹患未來心臟事件(諸如心肌梗塞或心臟死

亡)之風險。本發明之造影方法可用於偵測已診斷罹患心肌缺血病症或病狀之個體中或無該病狀病史或未診斷出該病狀之個體中的心肌缺血。在其他情況下，本發明之方法可用於獲得提供心肌缺血病症或病狀之診斷或幫助提供心肌缺血病症或病狀之診斷的量測結果。在一些情況下，個體可能已經受用於心肌缺血病症或病狀之藥物療法，而在其他情況下，個體可能未經受用於心肌缺血之療法。在一些實施例中，本發明之方法可用於評估疾病或病狀之治療功效。舉例而言，可在影響個體心臟之病狀之治療前、治療期間及/或治療後使用本發明造影劑觀測心臟。該觀測可用於評估個體之疾病或病狀，及幫助選擇治療方案，例如療法、手術、藥物。

PET造影劑可具有高首次通過萃取分率(first-pass extraction fraction)且可在寬範圍內追蹤局部心肌血流。此等特徵可允許偵測冠脈血流儲備之輕微減少且精確估計絕對心肌血流(MBF)。本發明之PET造影劑提供此等及其他特徵且亦可由局部PET放射性藥物學以單位劑量形式獲得，無需現場迴旋加速器或昂貴的Rb-82產生器。

在本發明之一些實施例中，使用造影劑1作為造影劑與正電子發射斷層攝影術(PET)或其他造影方法(包括(但不限於)SPECT造影)組合使用。在本發明之一些實施例中，投與個體造影劑1且使用PET在個體中造影。如一般技術者已知，PET為非侵襲性技術，其允許在一段時間內獲得單一個體之連續影像及量測結果。可使用已知系統、方法及/或器件執行本發明方法中使用之PET造影。在本發明之一些實施例中，使用心臟造影系統進行PET造影。心臟造影系統可包括PET造影功能單元及經組態以在向個體投與造影劑1之前、投與期間及/或投與

後驅動造影功能單元對個體之一部分執行PET造影程序的控制單元。在一些情況下，該控制單元經組態以驅動造影功能單元執行PET造影程序。控制單元可包含電腦系統及/或軟體。在該情況下，電腦系統可經程式化或經組態以執行用於獲取及/或分析影像之所需方法。此外，系統可包括可由機器讀取之資料儲存器件，體現一組可由機器執行之指令以執行獲取及/或分析影像之所需方法。

如本文中所描述且如熟習此項技術者將容易認識到，所投與造影劑之有效劑量及特定投與模式將視諸如以下因素而變化：年齡、體重及特定造影區域，以及所用特定造影劑、預期診斷用途，及調配物之形式(例如懸浮液、乳液、微球體、脂質體或其類似物)。

在一些實施例中，以低劑量投與造影劑且劑量增加直至達成所需診斷作用。在一實施例中，可藉由靜脈內注射(通常在鹽水溶液中)，以每70 kg體重約0.1 mCi至約100 mCi(及其中劑量範圍及特定劑量之所有組合及子組合)，或介於約0.5 mCi與約50 mCi之間，或介於約0.1 mCi與約30 mCi之間，或介於0.5 mCi與約20 mCi之間的劑量投與上述造影劑。對於用作核子醫學造影劑，藉由靜脈內注射投與之造影劑劑量可在約0.1 pmol/kg至約1000 pmol/kg範圍內(及其中劑量範圍及特定劑量之所有組合及子組合)，且在一些實施例中，小於150 pmol/kg。

一般技術者將已知造影系統及其組件。許多造影系統及組件(例如攝影機、用於分析影像之軟體等)為已知且可購得，例如Siemens Biograph-64掃描器。本發明之方法中可使用任何減少或消除靜態灌注影像中之運動的技術、軟體或設備，此係因為影像獲取期間患者運動

可能造成空間模糊及假影。在本發明之一些實施例中，影像可以清單模式獲取，且可為靜態、動態或閘控影像。一般技術者可確定用於獲取影像之適當時段，且可根據心臟造影系統、造影劑(例如投與量、造影劑之組成、個體參數、相關區域)而變化。如本文中所用之「影像獲取期」可為獲得單一連續影像之時期，或可為獲得一或多個個別離散影像之時期。因此，影像獲取期可為獲取個體之一或多個區域之一或多個影像的時期。

在本發明之一些實施例中，投與個體本發明之造影劑後的影像獲取期可介於30秒與60分鐘之間、介於1分鐘與30分鐘之間、介於5分鐘與20分鐘之間，或為至少1分鐘、3分鐘、5分鐘、6分鐘、7分鐘、8分鐘、9分鐘、10分鐘、15分鐘、20分鐘、30分鐘、45分鐘、60分鐘或60分鐘以上。舉例而言，在靜止/應力造影方案中，將存在至少兩個影像獲取期，其中至少一個對應於靜止區段且至少一個對應於應力區段。在一些實施例中，造影可在造影時段內連續，或可間隔地獲取影像(諸如週期性或閘控造影)。

在本發明之一些態樣中，使用閘控獲取自己投與藉由諸如造影劑1之方法製備之造影劑的個體獲取影像。本發明之各種態樣中均可使用閘控造影，且舉例而言，其可提供個體之心跳影像且可用於獲得心跳優良度之功能性評估。可藉由在影像獲取期內以特定時間間隔自個體獲取各別影像來執行閘控造影。閘控造影之非限制性實例為當影像獲取期為10分鐘長度且在10分鐘時期內以重複時間間隔獲取影像之情形。操作員可設定該時期內影像之獲取頻率，例如，頻率可為至少每1毫秒、5毫秒、10毫秒、20毫秒、50毫秒、100毫秒、125毫秒、

250毫秒或250毫秒以上。藉由將由事件(諸如心臟R波)觸發之操作器設定時間間隔長度，其中時間間隔長度由每R波至R波時間間隔所需之時間箱(time bin)之數目定義。熟習此項技術者將熟悉閘控影像獲取之概念及方法且可使用已知方法以使用造影劑1作為造影劑來獲得閘控影像。

可以特定時間間隔觸發閘控造影中之影像獲取，例如，可使用心臟之EKG觸發影像獲取。在一非限制性實例中，R波-閘控掃描器可觸發影像獲取且可儲存心臟之一個R波與下一個R波之間的平均時間長度。接著可確定待收集之影像數目。舉例而言，可在125毫秒時獲取第一影像，可在250毫秒時獲得第二影像，可在375毫秒時獲得第三影像等，因此，可以125毫秒時間間隔獲取該R間隔中之影像。當下一R間隔開始時，重設影像收集且接著在自該R間隔開始時間125毫秒時將影像資料獲取入「第一」影像，接著將在自該R間隔開始時間250毫秒時收集之影像資料獲取入「第二」影像等。因此，在各R間隔內，將影像獲取添加入系列之初始影像中且增加入系列之連續影像中使得可以所需頻率收集一連串影像，其中在各R間隔開始時重設零時。所獲取之閘控影像可用於提供心臟運動影像且可提供關於心壁厚度、心臟之一或多個部分是否不運動或跳動(例如心壁運動缺損)之資訊。使用閘控造影可提供用於判定心臟之灌注(諸如射血分數)以及用於觀測及鑑別心壁運動減少、不存在、異常或非同步之資料。使用閘控造影亦可提供用於改良心肌灌注之評估、判定心臟功能以及觀測及鑑別非同步心壁運動之資料。

在一些情況下，可使用PET造影經由此技術顯示心肌缺血之代謝

後果之能力來評估心肌活力。使用PET造影，可鑑別血管再形成後可能得到改良之心肌區段。在一些情況下，PET造影可用於偵測冠狀動脈疾病且亦可充當用於不能經受踏旋器運動應力測試之個體的替代測試。在一些實施例中，應力測試方法(例如藥理學應力、運動應力)可與使用本發明方法之PET一起用於定性地或定量地評估造影劑輸注期間心臟功能之一或多個參數。用於誘導應力之試劑及方法(例如使用運動或藥理學應力)在此項技術中已為吾人所熟知。可使用公認的已知試劑及方法執行適合的應力誘導。在各種實施例中，使用本發明之方法有效量測之功能包括(但不限於)心肌灌注之造影、心室功能之造影或量測及量測冠狀血流速度。

在一些情況下，用於對個體之心臟進行造影之方法可包括在個體靜止時投與個體第一劑量之造影劑1，獲取心臟之至少一個第一影像，接著使個體經受應力(例如運動應力或藥理學應力)且在應力期間投與個體第二劑量之造影劑1，且獲取心臟之至少一個其他影像。

在一些實施例中，在靜止/應力方案中運動誘導應力期間所用造影劑1之劑量大於藥理學誘導應力所需之劑量，其中運動誘導應力劑量與藥理學誘導應力劑量之比大於或等於1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或1.9以上。關於藥理學應力，在本發明之涉及靜止/應力造影方法的一些實施例中，在藥理學應力期間造影所投與之造影劑1之劑量最少為靜止情況下造影所投與之造影劑1之劑量的2倍。關於運動應力，在本發明之涉及靜止/應力造影方法的一些實施例中，在運動誘導應力期間造影所投與之造影劑1之劑量最少為靜止情況下造影所投與之造影劑1之劑量的3倍。在本發明之一些實施例中，對於首

先在靜止下造影接著在應力下造影，靜止情況下投與之造影劑1之劑量將低於應力情況下投與之造影劑1之劑量。

在一些情況下，如本文中所描述，本發明之造影方法可在1天內(例如小於24小時、小於12小時、小於6小時、小於4小時、小於2小時、小於1小時)完成。在其他情況下，可以較長時段完成方法，例如大於24小時、36小時或48小時。

可以任何適當形式提供造影劑1，例如以醫藥學上可接受之形式。在一些情況下，造影劑1包括於醫藥學上可接受之組合物中。在一些實施例中，造影劑1係以包含乙醇、抗壞血酸鈉及水之組合物形式提供。在一些情況下，組合物包含小於20重量%乙醇、小於15重量%乙醇、小於10重量%乙醇、小於8重量%乙醇、小於6重量%乙醇、小於5重量%乙醇、小於4重量%乙醇、小於3重量%乙醇或更少乙醇。在一些情況下，組合物包含小於100 mg/mL、小於75 mg/mL、小於60 mg/mL、小於50 mg/mL、小於40 mg/mL、小於30 mg/mL或更少抗壞血酸鈉水溶液。在一特定非限制性實施例中，造影劑1係以包含小於4%乙醇及小於50 mg/mL抗壞血酸鈉水溶液之水溶液形式提供。

可在注射器中製備用於注射之造影劑1組合物。造影劑1可藉由放射性藥物學(例如使用本文中所描述之方法)及/或PET製造中心製備且提供至健康護理專業人員以供投與。在本發明之一些態樣中，造影劑1提供於例如注射器或其他容器中，其具有 ≤ 50 mg/mL抗壞血酸鈉水溶液、 ≤ 4 重量%乙醇及約1 mCi至14 mCi造影劑1。造影劑1之量可視是否正投與靜止或應力劑量而變化。舉例而言，在用於應力劑量投與之注射器或容器中所提供之造影劑1的量可高於在用於靜止投與之

注射器中所提供的量。若需要獲得實用劑量體積，則可用鹽水稀釋一定劑量之造影劑1(例如本文中所描述)。舉例而言，若造影劑1之放射性濃度過高以致個體之適當劑量僅需要0.1 mL，則可例如用無菌鹽水稀釋溶液，因此注射器含有0.5 mL至4 mL或4 mL以上的造影劑1溶液以供投與。在本發明之一些實施例中，造影劑1之注射體積介於0.5 mL與5 mL之間、1 mL與4 mL之間、2 mL與3 mL之間、至少0.5 mL、1 mL、2 mL、3 mL、4 mL、5 mL、6 mL、7 mL、8 mL、9 mL、10 mL或10 mL以上。熟習此項技術者將認識到如何稀釋造影劑1以產生供投與之足夠劑量體積。在本發明之一些態樣中，造影劑1提供於容器(諸如小瓶、瓶子或注射器)中，且可在必要時轉移入適合的容器(諸如用於投與之注射器)中。

包括吸附性柱塞尖端(adsorbent plunger tip)之注射器在注射後可導致注射器中殘留10%至25%造影劑1放射性。可使用不含吸附性柱塞尖端之注射器，諸如3 mL或5 mL NORM-JECT(Henke Sass Wolf, Dudley, MA)或其他不含吸附性柱塞尖端之等效注射器。注射器中之吸附降低可增加本發明方法中自注射器轉移且投與至個體之造影劑1之量。本發明方法中所用之注射器可包含造影劑1，且為非吸附性或吸附性降低之注射器。在一些實施例中，非吸附性或吸附性降低之注射器為經塗佈或處理以減少造影劑1吸附之注射器。在一些實施例中，非吸附性或吸附性降低之注射器為不含吸附性柱塞尖端之注射器。在一些實施例中，與本發明結合使用之注射器吸附小於20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%之其所含造影劑

1。在本發明之某些態樣中，含有造影劑1之注射器在柱塞上不包括橡膠或乳膠尖端。在一些情況下，本發明方法中所用之注射器包括吸附小於20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或0.5%之注射器所含造影劑1之柱塞。本發明之注射器亦可包含抗壞血酸鈉、乙醇及水，且本發明之某些實施例包括含有於包含小於4%乙醇及小於50 mg/mL抗壞血酸鈉水溶液之溶液中之造影劑1的注射器。本發明之注射器可為不含乳膠、不含橡膠及/或不含潤滑劑之注射器。本發明之注射器可含有介於1.5 mCi與14 mCi之間的量的造影劑1。本發明之注射器可含有20 mCi或20 mCi以下的造影劑1。

可根據對個體之投與模式選擇包含造影劑1之組合物之組分。一般技術者將已知有效傳遞本發明之造影劑至所需組織、細胞、器官或體液之各種投與模式。在一些實施例中，使用一般技術者已知的方法經靜脈內(例如靜脈內快速注射)投與造影劑。如本文中所用之「投與至個體」之劑量意謂進入個體體內之造影劑(例如造影劑1)的量。在一些實施例中，由於諸如用於向個體投與造影劑之注射器、管路、針、導管或其他設備中造影劑(諸如造影劑1)之部分滯留等因素，因而準備用於投與之注射器或其他設備中量測或測定之造影劑(諸如造影劑1)的量可大於投與至個體之劑量的量。在一些實施例中，在注射造影劑後，使用用於投與造影劑1的同一管路、針、埠等將生理鹽水沖洗注射入個體中。可在投與造影劑1後立即執行沖洗，或在投與後至多1分鐘、2分鐘、3分鐘、5分鐘或5分鐘以上執行。鹽水或其他沖洗用試劑之體積可為至多5 ml、6 ml、7 ml、8 ml、9 ml、10 ml、15

ml、20 ml或20 ml以上。如一般技術者將瞭解，在使用注射器或其他容器投與造影劑1之實施例中，可針對容器中殘留之任何造影劑1校正投與至個體之造影劑1之真實量。舉例而言，可在投與個體造影劑後測定容器以及管路及針或自容器載運造影劑且輸入個體中之傳遞器具中殘留的放射性量，且放射性開始量與投與後殘留量之間的差指示傳遞入個體中之量。在一些情況下，可在投與造影劑1後用溶液(例如鹽水溶液)沖洗容器或注射器件(例如導管、注射器)。

在本發明之一些實施例中，經既定時段(例如在一個作業階段(session)中)投與至個體之造影劑1之總量小於或等於約50 mCi、小於或等於40 mCi、小於或等於30 mCi、小於或等於20 mCi、小於或等於18 mCi、小於或等於16 mCi、小於或等於15 mCi、小於或等於14 mCi、小於或等於13 mCi、小於或等於12 mCi、小於或等於10 mCi、小於或等於8 mCi、小於或等於6 mCi、小於或等於4 mCi、小於或等於2 mCi、小於或等於1 mCi、小於或等於0.5 mCi。可基於在長達1分鐘、10分鐘、30分鐘、1小時、2小時、6小時、12小時、24小時、48小時或48小時以上的既定時段內投與至個體之單次劑量或多次劑量來測定投與總量。

如一般技術者將瞭解，基於輻射劑量研究，投與至個體之所需最大劑量可以測定將對關鍵器官之輻射劑量限於約5 rem及/或約1 rem有效劑量(ED)或更低之造影劑1的量為基礎。在一特定實施例中，所投與造影劑1之所需最大劑量或總量為在長達30分鐘、1小時、2小時、6小時、12小時、24小時、48小時或48小時以上之時段內小於或等於25 mCi，或小於或等於14 mCi。在一些實施例中，投與至個體之

造影劑1之最大劑量可小於每天每50 kg體重3.5 μg 。亦即，在本發明之一些實施例中，投與至個體之造影劑1之最大劑量可小於每天每公斤體重約0.07 μg 造影劑1。

在一些實施例中，本發明之方法包括在個體靜止時投與個體第一劑量(例如靜止劑量)之造影劑1，且執行第一PET造影程序(例如PET靜止造影程序)且獲取個體之一部分之至少一個第一影像。在一些情況下，在個體靜止時投與造影劑(諸如造影劑1)後，可使個體經受應力且在應力期間投與個體第二劑量(例如應力劑量)之造影劑(諸如造影劑1)，且對個體執行第二PET造影程序(例如PET應力造影程序)且可獲取個體之一部分之至少一個其他影像。以上為可稱為靜止-應力測試之方法之實例。第一PET造影程序完成與投與第二造影劑劑量之間的時間稱為等待時間。在一些情況下，可在小於48小時、小於36小時、小於24小時、小於12小時、小於6小時、小於5小時、小於4小時、小於3小時、小於2小時、小於1小時、小於30分鐘或更短時段內完成靜止-應力測試。

在一些實施例中，在靜止情況下以第一劑量(例如靜止-應力測試中之靜止劑量)投與至個體之造影劑1之量介於1 mCi與5 mCi之間，介於2 mCi與4 mCi之間，介於2.5 mCi與3.5 mCi之間，或為3 mCi。在投與第一劑量之造影劑1後，可執行PET造影程序且可獲取個體之至少一部分之至少一個第一影像。

在一些情況下，在應力期間投與至個體之造影劑1之量可以靜止情況下投與至個體之造影劑1的量為基礎。亦即，應力期間之給藥可至少部分地以劑量比(DR)(例如應力劑量與靜止劑量之比)為基礎。如

一般技術者已知，DR可視許多因素而定，且在一些情況下，可視個體中誘導應力之方法而定。在一些情況下，DR介於1與5之間、介於1與4之間、介於1與3之間、介於2與5之間，或介於2與4之間。在一些情況下，DR至少為1、至少為1.5、至少為2、至少為3、至少為4或至少為5。在一些情況下，經受運動應力之個體所需之DR大於經受藥理學應力之個體所用之DR及/或時間間隔。此可部分地歸因於運動情況下之較低淨心肌放射性攝取。在一些情況下，在等待時間為至少15分鐘、30分鐘、1小時、1.5小時、2小時或其類似時間的實施例中，經受運動應力之個體所用之DR介於2與4之間，介於2.5與3.5之間，或為至少3.0、至少3.5、至少4.0或4.0以上。在一些情況下，在等待時間為至少15分鐘、30分鐘、1小時、1.5小時、2小時或其類似時間的實施例中，經受藥理學應力之個體所用的DR介於1與3之間，或介於1.5與2.5之間，或為至少2.0、至少2.2或至少2.5或2.5以上。在一特定實施例中，對於經受藥理學應力之個體，在等待時間為至少15分鐘或至少30分鐘情況下所用DR為至少2.2，及/或對於經受運動應力之個體，在等待時間為至少30分鐘或至少1小時情況下所用DR為至少3.0。

在一特定實施例中，對於藥理學應力(例如藉由投與腺苷或瑞加地松(regadenoson)誘導之血管擴張劑應力)，在靜止期間提供2.9 mCi至3.4 mCi靜止劑量，且在應力期間提供靜止劑量之2.0倍至2.4倍劑量，其中等待時間為至少15分鐘或至少30分鐘。在另一實施例中，對於運動應力，在靜止期間提供1.7 mCi至2.0 mCi之劑量，且在應力期間提供靜止劑量之3.0倍至3.6倍劑量，其中等待時間為至少30分鐘或至少60分鐘。

在另一實施例中，對於藥理學應力，在靜止期間投與介於2.4 mCi與2.9 mCi之間的劑量，且在應力期間投與介於5.7 mCi與6.2 mCi之間的劑量(例如DR至少為約2)，其中等待時間為至少15分鐘或至少30分鐘。在另一實施例中，對於運動應力，在靜止期間投與介於1.7 mCi與2.0 mCi之間的劑量，且在應力期間投與介於8.6 mCi與9.0 mCi之間的劑量(例如DR至少為約3)，其中等待時間為至少30分鐘或至少60分鐘。

在一特定實施例中，對於藥理學應力，在靜止期間提供2.9 mCi至3.3 mCi之劑量，且在應力期間提供靜止劑量之2.0倍至2.4倍劑量，其中等待時間為至少15分鐘或至少30分鐘。在另一實施例中，對於運動應力，在靜止期間提供2.9 mCi至3.3 mCi之劑量，且在應力期間提供靜止劑量之3.0倍至3.6倍劑量，其中等待時間為至少30分鐘或至少60分鐘。

在又一實施例中，對於藥理學應力，在靜止期間提供2.5 mCi至3.0 mCi之靜止劑量且在應力期間提供6 mCi至6.5 mCi之劑量。在又一實施例中，對於運動應力，在靜止期間提供2.5 mCi至3.0 mCi之靜止劑量且在應力期間提供9 mCi至9.5 mCi之劑量。

在一些實施例中，應力期間之投與包括在完成靜止造影程序後之一段時期(例如等待期)內開始投與第二劑量。在一些情況下，在完成靜止造影程序後，可以至少5分鐘、10分鐘、15分鐘、20分鐘、30分鐘、40分鐘、45分鐘、50分鐘、60分鐘、70分鐘、80分鐘、90分鐘、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時或24小時以上之時段投與第二劑量。在一些情況下，在完成靜止造影程序後，以介於5分鐘

與30天之間、介於5分鐘與20天之間、介於5分鐘與10天之間、介於5分鐘與5天之間、介於5分鐘與4天之間、介於5分鐘與3天之間、介於5分鐘與48小時之間、介於5分鐘與24小時之間、介於5分鐘與12小時之間、介於5分鐘與2小時之間、介於5分鐘與90分鐘之間、介於10分鐘與60分鐘之間的時段投與第二劑量。

對於本發明方法中之應力測試，可使用一般技術者已知的程序使個體經受應力。在一些情況下，可使用包括運動應力及/或藥理學應力之程序使個體經受應力。可藉由投與個體諸如血管擴張劑之藥理學試劑來誘導藥理學應力。有效藥理學應力劑之實例包括(但不限於)腺苷、多巴酚丁胺(dobutamine)、待匹力達(dipyridamole)、瑞加地松、比諾地松(binodeneson)、阿帕地松(apadeneson)及其他腺苷A_{2a}受體促效劑。藥理學應力誘導劑(諸如血管擴張劑)之劑量及投與在此項技術中已為吾人所熟知且可經確定以供與本發明之方法及系統結合使用。可使用踏旋器、運動腳踏車、手搖曲柄或適於經由增加運動來增加個體心跳速率的其他設備誘導運動應力。

在本發明之一些實施例中，施行靜止/應力方法。在靜止/應力方法中，靜止及造影時期後接有應力及造影時期，其中次序為首先為靜止，接著為應力。在本發明之某些實施例中，可使用應力/靜止方法。在應力/靜止方法中，應力及造影時期後接有靜止及造影時期，其中次序為首先為應力，接著為靜止。在本發明之一些態樣中，造影劑1可用於「僅應力」方法中，其中在個體作業階段期間無靜止造影情況下在個體中誘導應力以用於藉由造影劑1造影。在本發明之一些實施例中，造影劑1可用於「僅靜止」方法中，其中個體不經受應力

誘導，而在該作業階段中僅在靜止情況下藉由造影劑1造影。

例示性卡匣及反應系統

在一些實施例中，提供用於合成造影劑(例如造影劑1)之系統、方法、套組及卡匣。在一些實施例中，可使用包含拋棄式或一次性卡匣之自動反應系統製備造影劑。卡匣可包含執行既定批次造影劑之製備所需的所有非放射性試劑、溶劑、管路、閥、反應容器及其他裝置及/或組件。藉由簡單改變卡匣，卡匣允許反應系統具有可變性以在最小交叉污染風險下製備多種不同造影劑。術語「卡匣」意謂經設計以使自動反應系統之運動部件之機械運動自卡匣外部(亦即外部地)控制卡匣之操作的方式可移除地及可互換地安裝於自動反應系統上的一件裝置。在某些實施例中，卡匣包含閥之線性配置，各閥連接於各種試劑、筒、注射器及/或小瓶可藉由隔板密封小瓶之針穿孔或藉由氣密性對插接頭(marrying joint)連接之埠。各閥可具有與自動合成器之相應移動臂介接之公-母接頭。當卡匣連接至自動反應系統時，移動臂之外旋轉可控制閥之打開或關閉。自動反應系統之其他運動部件經設計以夾持於注射器柱塞尖端上，且因此升高或降低注射器筒管。自動反應系統可進一步包括一控制器及一或多個與該控制器電氣連通之可控制閥。自動反應系統亦可包括與該控制器電氣連通的其他容器、閥、感測器、加熱器、增壓元件等。可使用用於控制閥打開及關閉、加熱、冷卻、壓力位準、流體運動、流動速率等之適當軟體藉由控制器操作自動反應系統。自動反應系統可視情況包括電腦操作系統、軟體、控制器等或其他組件。此外，自動反應系統可包含用於卡匣之安裝台。

自動反應系統(例如親核反應系統)之實例包括(但不限於)Explora GN 或 RN 合成系統(Siemens Medical Solutions USA, Inc.)、GE-Tracerlab-MX合成系統(GE Healthcare)、Eckert & Zeigler Modular-Lab 合成系統等，其通常可自PET製造設施獲得。

如圖6中概述，自動反應系統可執行許多步驟，包括(但不限於)製備 ^{18}F 氟化物質、提供造影劑前驅體(視情況以溶液形式(例如本文中所述之例如造影劑前驅體1於乙腈中之溶液))、視情況在合成模組中進行之放射性標記反應(例如 ^{18}F 物質與造影劑前驅體反應形成造影劑)、純化(例如藉由製備型HPLC)、溶劑交換(例如藉由SepPak)、無菌過濾及釋放入容器中。舉例而言，參見實例9、10及11。

在一些實施例中，自動反應系統可使用包含與純化模組及/或調配模組流體連接之反應模組的卡匣。圖7及圖8展示與用於合成造影劑之例示性反應系統結合之卡匣的示意圖，該卡匣包含反應模組、純化模組及/或調配模組。

舉例而言，反應模組可包括執行將造影劑前驅體轉化為造影劑之反應室。反應模組可包括氟化物質(例如 ^{18}F)之來源、造影劑前驅體之來源、添加劑(例如鹽添加劑)之來源及其他其他組分(諸如溶劑)之來源，其各可視情況流體連接至反應室。反應模組亦可包含用於在將氟化物質引入反應室前對其進行純化之陰離子交換柱。

反應後，所得造影劑產物自反應模組轉移至純化模組以進行進一步加工、處理及/或純化。純化模組可包括例如流體連接至一或多個用作溶離劑之溶劑之來源的管柱(例如HPLC管柱)。純化模組可進一步包含穩定劑(例如抗壞血酸或其鹽)之來源，該穩定劑可在純化(例

如藉由HPLC)後添加至造影劑。接著將經純化造影劑轉移至調配模組，其中可執行進一步純化及調配。調配模組可包括用於無菌過濾之過濾器及/或用於溶劑交換之C-18管柱。

在另一實施例中，卡匣包含反應模組及調配模組。本發明之反應模組可包括 ^{18}F 之來源、用於移除未反應之 $[\text{}^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 之過濾器、銨鹽之來源、用於 ^{18}F 之稀釋劑之來源、造影劑前驅體(例如圖1中所示之造影劑前驅體1或其他造影劑前驅體)之來源、用於造影劑前驅體之 H_2O 稀釋劑之來源、用於使 ^{18}F 與造影劑前驅體反應之反應容器、與反應容器流體連通之固相萃取管柱(例如C18管柱或其他適合管柱)。固相萃取管柱包括固體吸附劑以將經放射性標記之造影劑產物吸附於吸附劑上。至少一部分殘餘反應雜質在不吸附於吸附劑上之情況下穿過固相萃取管柱。反應模組亦包括與固相萃取管柱流體連通用於提供洗滌溶液以溶離吸附劑上殘留雜質之洗滌溶液之來源，且包括與固相萃取管柱流體連通用於溶離經放射性標記之造影劑產物使其脫離吸附劑之溶離劑(例如 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 或其他適合溶離劑)的來源。反應模組亦可包括用於經溶離之放射性標記造影劑之稀釋劑的來源。

本發明裝置之調配模組可與反應模組流體連通且可包括固相萃取筒(其包括固體吸附劑(例如C-18或其他適合吸附劑)以吸附經稀釋之放射性標記造影劑)、與固相萃取筒流體連通用於提供洗滌溶液以洗去吸附劑上任何殘留雜質之洗滌溶液(例如抗壞血酸、抗壞血酸鹽或其他適合洗滌溶液)之來源，及與固相萃取筒流體連通用於溶離放射性標記造影劑產物使其脫離吸附劑之溶離液(例如乙醇或其他適合溶離液)之來源。調配模組亦可包括用於稀釋經溶離之放射性標記造影

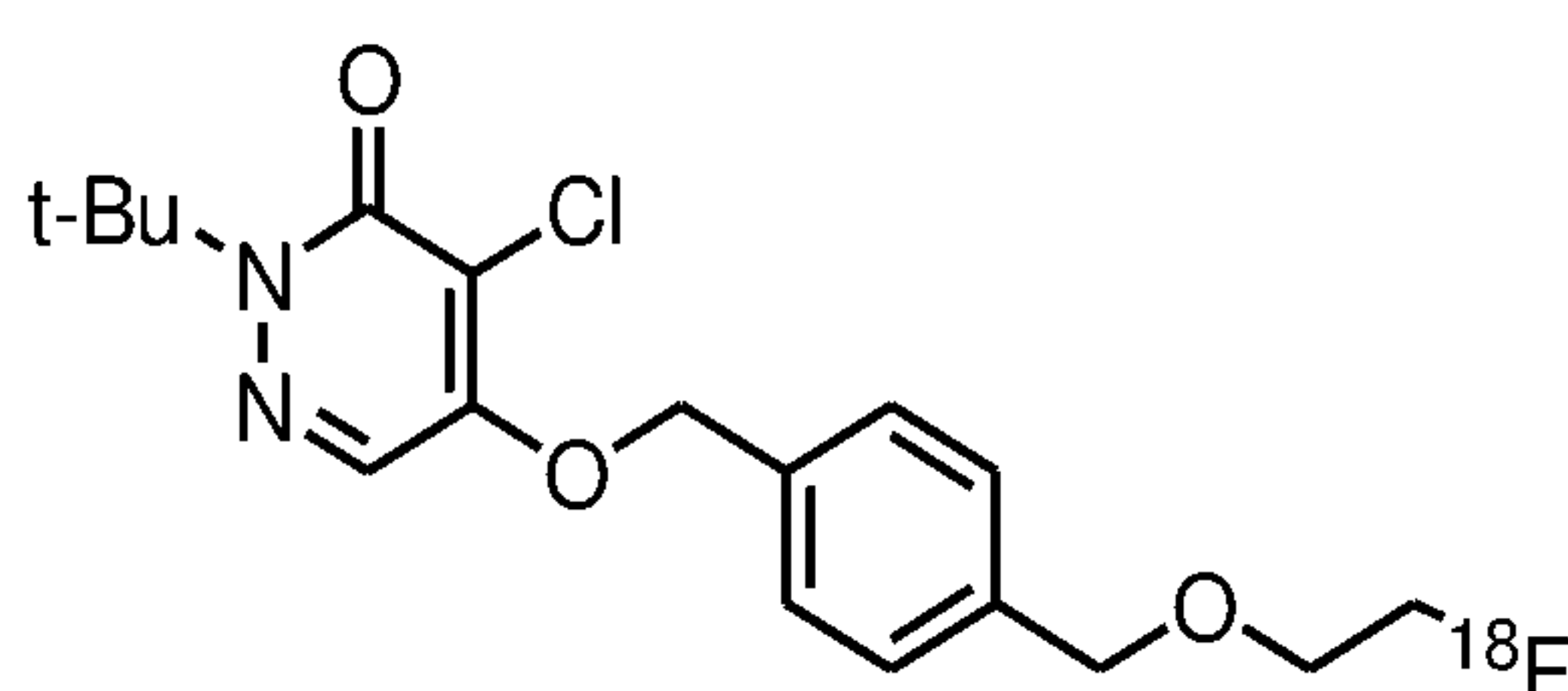
劑之稀釋劑(例如抗壞血酸、抗壞血酸鹽或其他適合稀釋劑)的來源。調配模組亦可與滅菌過濾器(例如Millipore Millex GV PVDF滅菌過濾器或其他適合的滅菌過濾器)流體連通。

在一特定實施例中，提供卡匣以供GE TRACERlab MX合成模組使用。在此實施例中，卡匣包含經特定設計以供GE TRACERlab MX合成模組使用之模製旋塞歧管之拋棄式滅菌總成。個別歧管以線性方式連接以形成指定用於製備造影劑(例如造影劑1)注射液之試劑之流徑的定向陣列。在此實施例中，卡匣之主體含有三個對稱塑膠歧管，其各配備5個標準模製旋塞，藉此具有總共15個全部歧管位置。藉由魯爾(luer)配件調試個別旋塞以容納氣體及液體操作所需之溶劑、試劑、注射器、管路等。旋塞經調試以用於溶劑及試劑且可配備塑膠釘(spike)，使反向打孔小瓶定位於該等塑膠釘上，同時根據功能使該等特徵管路及注射器配備公魯爾連接。在一些實施例中，卡匣包含連接一或多個選自由氣體入口、陰離子交換筒、C-18筒、注射器、溶劑儲集器、反應容器、HPLC系統、收集容器、用於抗壞血酸或其鹽之溶液之儲集器及排氣出口組成之群之組件的多個旋塞歧管之線性配置。在一些情況下，卡匣進一步包含管路。在一些情況下，卡匣進一步包含造影劑合成模組，其中裝置流體連接至卡匣。在一些情況下，裝置能夠執行本文中所描述之合成造影劑之方法(例如合成造影劑1之方法)。

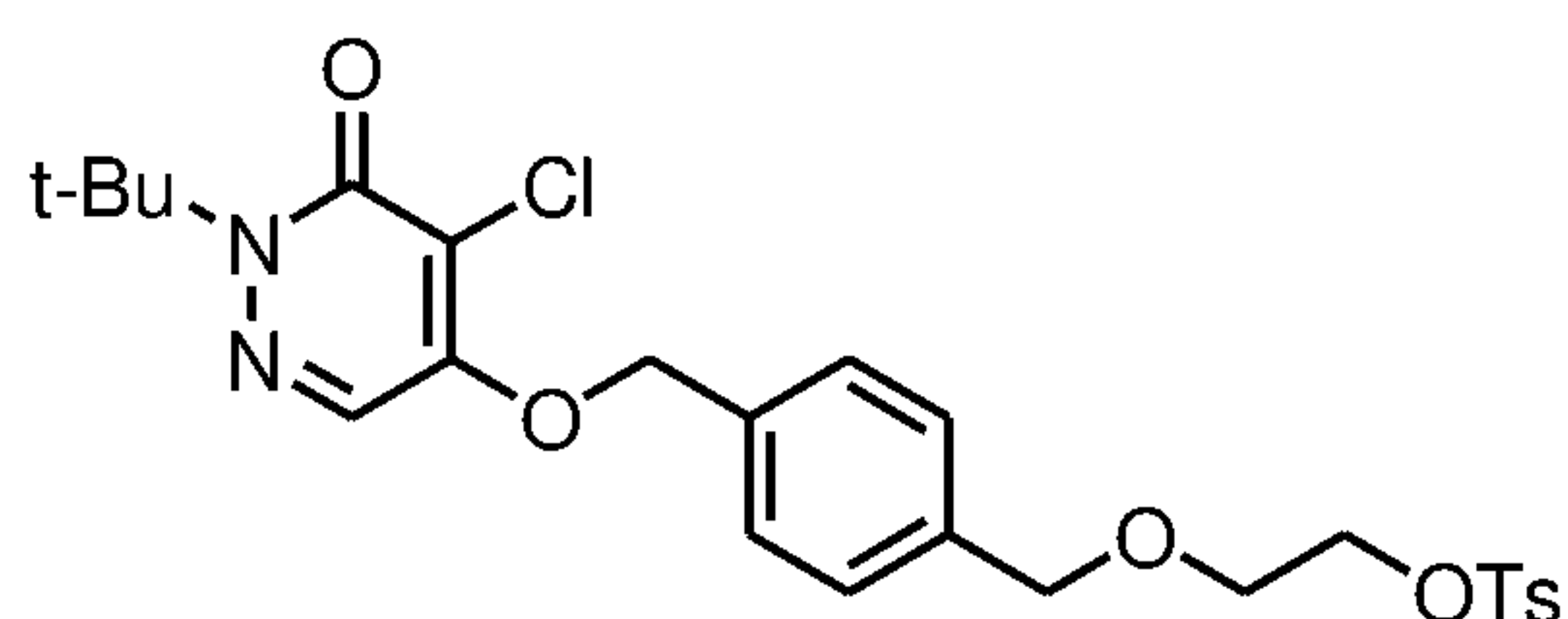
圖8中描繪製備造影劑1注射液所需之卡匣組態。以下提供對15個歧管位置中每一者之連接之描述：1)魯爾連接(2)-氣體入口及 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 回收裝置；2)陰離子交換筒-QMA Light；3)釘連接-MeCN；

4)注射器-空；5)釘連接-造影劑前驅體1；6)魯爾連接-反應容器；7)HPLC入口；8)釘連接-抗壞血酸；9)魯爾連接-收集容器；10)注射器-EtOH；11)魯爾連接-最終產物小瓶；12)釘連接-SWFI；13)釘連接-抗壞血酸；14)注射器-空；15)魯爾連接(2)-反應容器及排氣裝置。使用配備有短長度矽管路之兩個公魯爾連接將歧管1(旋塞1-5)接合至歧管2(旋塞6-10)。使用C-18 Sep-Pak®及適當的魯爾配接器將歧管2連接至歧管3(旋塞11-15)。可容易地自商業供應商獲得個別歧管連接、魯爾配件及所有矽管路。

在一些實施例中，本發明提供用於製備具有下式之造影劑之卡匣：



其包含；(i)含有具有下式之造影劑前驅體之容器，



及(ii)用於添加¹⁸F源之管道。

醫藥組合物

一旦已製備或獲得造影劑或造影劑前驅體，則可將其與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑合併以形成適於投與至個體(包括人類)之醫藥組合物。如熟習此項技術者將瞭解，可例如基於如下描述之投藥途徑、所傳遞之藥劑、藥劑之傳遞時程及/或個體之健康/狀況來選擇

賦形劑。

本發明醫藥組合物及根據本發明使用之醫藥組合物可包括醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。如本文中所用之術語「醫藥學上可接受之賦形劑」或「醫藥學上可接受之載劑」意謂任何類型之無毒的惰性固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、囊封材料或調配助劑。可充當醫藥學上可接受之載劑之物質的一些實例為糖，諸如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素；粉末狀黃耆；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，諸如可可脂及栓劑蠟；油，諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油；二醇，諸如丙二醇；酯，諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；清潔劑，諸如 Tween 80；緩衝劑，諸如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱原質水；等張鹽水；林格氏溶液(Ringer's solution)；乙醇；及磷酸鹽緩衝溶液，且根據配方設計師之判斷，組合物中亦可存在其他無毒的相容性潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)，以及著色劑、釋放劑、塗佈劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑。

本發明之醫藥組合物可以非經腸、鼻內、腹膜內或鼻用噴霧形式投與至人類及/或動物。如在此項技術中熟知，投藥模式將視預期用途而變化。或者，可以注射液形式非經腸(靜脈內、肌肉內或皮下)投與本發明調配物。可藉由習知方式製備此等調配物，且必要時可使標的組合物與任何習知添加劑混合。

可根據已知技術使用適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為

於無毒非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可使用之可接受之媒劑及溶劑包含水、林格氏溶液(U.S.P.)及等張氯化鈉溶液。此外，通常使用無菌的不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為達成此目的，可使用任何溫和的不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射製劑。

可例如藉由經由細菌截留過濾器過濾或藉由併入呈無菌固體組合物形式之滅菌劑(其可在使用前溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中)來對可注射調配物進行滅菌。

例示性套組

在一些實施例中，提供用於製備造影劑(例如造影劑1)之系統、方法、套組及卡匣套組以用於偵測、造影及/或監測心肌灌注。在一些實施例中，提供用於投與造影劑(例如造影劑1)之套組。本發明之套組可包括例如包含造影劑或造影劑前驅體之容器及使用說明書。套組可包括無菌的無熱原質調配物，其包含預定量之造影劑(例如造影劑1)及視情況選用之其他組分。在本發明之一些態樣中，套組可包括一或多個含有準備投與至個體之造影劑(例如造影劑1)的注射器。可與造影劑(例如造影劑1)結合使用(例如向個體傳遞及/或投與造影劑(例如造影劑1))之容器可為注射器、瓶子、小瓶、管子等。可包括於本發明之套組中的例示性注射器為不含吸附性柱塞尖端之注射器，諸如3 mL或5 mL NORM-JECT(Henke Sass Wolf, Dudley, MA)或其他不含吸附性柱塞尖端之等效注射器。造影劑(例如造影劑1)可提供於套組中且使用前之其他準備過程可視情況包括稀釋造影劑至可用濃度。

本發明套組中之說明書可關於稀釋造影劑之方法、向個體投與造影劑以用於診斷造影之方法或其他使用說明。

在一些情況下，套組亦可包括一或多個小瓶，其含有用於製備用於投與至個體(例如人類)之造影劑(例如造影劑1)組合物的稀釋劑。稀釋劑小瓶可含有用於稀釋造影劑(例如造影劑1)之稀釋劑，諸如生理鹽水、水、緩衝溶液等。舉例而言，造影劑(例如造影劑1)可以即用注射調配物形式封裝於套組中，或可能需要一些復原或稀釋從而製備用於注射或輸注之最終組合物/調配物。

本發明套組中之說明書亦可包括向個體投與造影劑(例如造影劑1)之說明且可包括關於給藥、時序、應力誘導等之資訊。舉例而言，套組可包括本文中所描述之造影劑以及描述藥劑之預期應用及適當投與方法之說明書。如本文中所用之「說明書」可定義說明及/或推廣之組件，且通常涉及關於本發明之包裝或與本發明之包裝相關的書面說明。說明書亦可包括以任何方式提供以使得使用者將清楚地認識到說明書與套組相關的任何口述或電子說明書，例如視聽(例如錄影帶、DVD等)、網際網路及/或基於網路之通信等。書面說明書可呈由管理醫藥品或生物產品之製造、使用或銷售的政府機構指定之形式，該等說明書亦可反映政府機構批准其製造、使用或銷售以用於人類投與。在一些情況下，說明書可包括對於混合特定量稀釋劑與特定量造影劑之濃縮溶液或造影劑之固體製劑之說明，例如藉此製備用於注射或輸注之最終調配物，使得所得溶液為適於投與至個體之濃度(例如本文中所描述之濃度)。套組可包括本發明化合物之全部治療方案(例如靜止劑量及應力劑量)。

套組可於一或多個容器中含有任一種或多種本文中所描述之組分。舉例而言，在一實施例中，套組可包括對於混合套組之一或多種組分及/或分離及混合樣品及對個體施用之說明。套組可包括容納本文中所描述之試劑的容器。試劑可呈液體、凝膠或固體(粉末)形式。可在無菌條件下製備試劑，封裝於注射器中且冷藏裝運。或者，其可收容於小瓶或其他容器中進行儲存。第二容器可具有其他在無菌條件下製備之試劑。或者，套組可包括在注射器、小瓶、管子或其他容器中預混合及裝運之活性劑。套組可具有向患者投與試劑所需之組分中之一或多者或所有組分，諸如注射器、局部施用器件或靜脈注射針管及藥袋。

亦應瞭解，含有本發明套組之組分之容器(無論該容器為瓶子、具有隔膜之小瓶、具有隔膜之安瓿、輸注袋或其類似物)可包括其他指示物，諸如當製劑經高壓滅菌或以其他方式滅菌時變色之習知標識。本發明之套組可進一步包括其他組分，諸如注射器、標籤、小瓶、管路、導管、針、埠及其類似物。在本發明之一些態樣中，套組可包括含有足以用於投與之造影劑(例如造影劑1)的單一注射器，且在本發明之一些態樣中，套組可包括兩個各別注射器，一個注射器包含待投與個體以供靜止造影之造影劑1，且第二個注射器包含投與個體以供應力造影之造影劑1。

適用於製備造影劑及套組之緩衝液包括例如磷酸鹽緩衝液、檸檬酸鹽緩衝液、磺基水楊酸鹽緩衝液及乙酸鹽緩衝液。更完全清單可見於美國藥典(United States Pharmacopoeia)中。適用於製備造影劑及套組之凍乾助劑包括例如甘露糖醇、乳糖、山梨糖醇、聚葡萄糖、

FICOLL[®]聚合物及聚乙烯吡咯啉(PVP)。適用於製備造影劑及套組之穩定助劑包括例如抗壞血酸、半胱胺酸、單硫甘油、亞硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、龍膽酸(gentisic acid)及肌醇。適用於製備造影劑及套組之增溶助劑包括例如乙醇、甘油、聚乙二醇、丙二醇、聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯、聚山梨醇酯、聚(氧化乙烯)-聚(氧化丙烯)-聚(氧化乙烯)嵌段共聚物(「普朗尼克(Pluronic)」)及卵磷脂。在某些實施例中，增溶助劑為聚乙二醇及普朗尼克。適用於製備造影劑及套組之抑菌劑包括例如苯甲醇、氯化苯甲烴銨、氯丁醇，及對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯或對羥基苯甲酸丁酯。

定義

為方便起見，此處列舉說明書、實例及隨附申請專利範圍中使用之某些術語。

下文更詳細地描述特定官能基及化學術語之定義。就本發明而言，根據 Periodic Table of the Elements, CAS 版本, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版, 封面內頁鑑別化學元素，且通常如其中描述定義特定官能基。此外，有機化學之一般原理以及特定官能性部分及反應性描述於「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999中，其全部內容以引用的方式併入本文中。

本發明之某些化合物可以特定幾何或立體異構形式存在。如屬於本發明之範疇，本發明涵蓋所有該等化合物，包括順式及反式異構體、*R*-對映異構體及*S*-對映異構體、非對映異構體、(D)-異構體、

(L)-異構體、其外消旋混合物及其其他混合物。取代基(諸如烷基)中可存在其他不對稱碳原子。本發明意欲包括所有該等異構體以及其混合物。

可根據本發明利用含有多種異構體比率中之任一者的異構混合物。舉例而言，當僅合併兩種異構體時，本發明涵蓋所有含有50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、或100:0異構體比率之混合物。一般技術者將易於瞭解，涵蓋類似比率之更複雜異構體混合物。

舉例而言，若需要本發明化合物之特定對映異構體，則可藉由不對稱合成或藉由使用對掌性助劑藉由衍生作用來製備，其中分離所得非對映異構混合物且分解助劑基團以提供純的所需對映異構體。或者，當分子含有鹼性官能基(諸如胺基)或酸性官能基(諸如羧基)時，藉由適當光學活性酸或鹼形成非對映異構鹽，接著藉由此項技術中熟知的分步結晶或層析方法對因此形成之非對映異構體進行解析，且隨後回收純對映異構體。

如本文中所用之術語「烷基」具有其在此項技術中之普通含義且係指飽和脂族基團，包括直鏈烷基、分支鏈烷基、環烷基(脂環)、經烷基取代之環烷基，及經環烷基取代之烷基。在一些情況下，烷基可為低碳烷基，亦即具有1至10個碳原子之烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基或癸基等)。在一些實施例中，直鏈或分支鏈烷基可在其主鏈中具有30個或30個以下之碳原子，且在一些情況下具有20個或20個以下之碳原子。在一些實施例中，直鏈或分支鏈烷基可在其主鏈中具有12個或12個以下之碳原子

(例如，直鏈情況下 C_1-C_{12} ，分支鏈情況下 C_3-C_{12})、6個或6個以下之碳原子，或4個或4個以下之碳原子。類似地，環烷基可在其環結構中具有3-10個碳原子或在環結構中具有5、6或7個碳。烷基之實例包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、第三丁基、環丁基、己基、環己基及其類似基團。

術語「烯基」及「炔基」具有其在此項技術中之普通含義且係指不飽和脂族基團，其在長度及可能取代方面與上述烷基類似，但分別含有至少一個雙鍵或參鍵。

在某些實施例中，本發明中所用之烷基、烯基及炔基含有1-20個脂族碳原子。在某些其他實施例中，本發明中所用之烷基、烯基及炔基含有1-10個脂族碳原子。在其他實施例中，本發明中所用之烷基、烯基及炔基含有1-8個脂族碳原子。在其他實施例中，本發明中所用之烷基、烯基及炔基含有1-6個脂族碳原子。在其他實施例中，本發明中所用之烷基、烯基及炔基含有1-4個碳原子。因此說明性脂族基團包括例如(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、烯丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、第二戊基、異戊基、第三戊基、正己基、第二己基、部分及其類似基團，其又可具有一或多個取代基。烯基包括例如(但不限於)乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基及其類似基團。代表性炔基包括(但不限於)乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基及其類似基團。

如本文中使用的術語「環烷基」特定地指代具有3至7個、較佳3至10個碳原子之基團。適合的環烷基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團，與其他脂族、雜脂族或

雜環部分之情況相同，其可視情況經取代基取代，該等取代基包括(但不限於)脂族基團；雜脂族基團；芳基；雜芳基；芳基烷基；雜芳基烷基；烷氧基；芳氧基；雜烷氧基；雜芳氧基；烷硫基；芳硫基；雜烷硫基；雜芳硫基；-F；-Cl；-Br；-I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x，其中R_x之每次出現獨立地包括(但不限於)脂族基團、雜脂族基團、芳基、雜芳基、芳基烷基或雜芳基烷基，其中上文及本文中描述之脂族基團、雜脂族基團、芳基烷基或雜芳基烷基取代基中之任一者可為經取代或未經取代，分支鏈或未分支，環狀或非環狀，且其中上文及本文中描述之芳基或雜芳基取代基中之任一者可為經取代或未經取代。一般適用之取代基之其他實例由本文中所描述之實例中展示之特定實施例說明。

如本文中所用之術語「雜環烷基」、「雜環」或「雜環狀」係指合併雜脂族及環狀化合物之性質的化合物且包括(但不限於)具有5-16個原子之飽和及不飽和單環或多環環狀系統，其中至少一個環原子為選自O、S及N(其中氮及硫雜原子可視情況經氧化)之雜原子，其中環系統視情況經一或多個如本文中定義之官能基取代。在某些實施例中，術語「雜環烷基」、「雜環」或「雜環狀」係指至少一個環原子為選自O、S及N之雜原子(其中氮及硫雜原子可視情況經氧化)的非芳族5、6或7員環或多環基團，包括(但不限於)雙環或三環基團，包含具有1至3個獨立地選自氧、硫及氮之雜原子的稠合6員環，其中(i)各5員環具有0至2個雙鍵，各6員環具有0至2個雙鍵且各7員環具有0至3個雙

鍵，(ii)氮及硫雜原子可視情況經氧化，(iii)氮雜原子可視情況經四級銨化，及(iv)以上雜環中任一者可與芳基或雜芳基環稠合。代表性雜環包括(但不限於)諸如呋喃基、硫代呋喃基、吡喃基、吡咯基、噻吩基、吡咯啉基、吡啶基、咪啶基、咪唑基、吡啶基、吡嗪基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑基、異噁唑啉基、二噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、三唑基、噻三唑基、噁三唑基、噻二唑基、噁二唑基、嗎啉基、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、異噻唑啉基、二噻唑基、二噻唑啉基、四氫呋喃基之雜環及其苯并稠合衍生物。在某些實施例中，所用及如本文中使用了「經取代之雜環或雜環烷基或雜環狀」基團係指如上文所定義之雜環或雜環烷基或雜環狀基團，其藉由用以下基團獨立置換其上1、2或3個氫原子而經取代，該等基團為(但不限於)脂族基團；脂環基團；雜脂族基團；雜環基團；芳族基團；雜芳族基團；芳基；雜芳基；烷基芳基；雜烷基芳基；烷基雜芳基；雜烷基雜芳基；烷氧基；芳氧基；雜烷氧基；雜芳氧基；烷硫基；芳硫基；雜烷硫基；雜芳硫基；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂F；-CHF₂；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x，其中R_x之每次出現獨立地包括(但不限於)脂族基團、脂環基團、雜脂族基團、雜環基團、芳族基團、雜芳族基團、芳基、雜芳基、烷基芳基、烷基雜芳基、雜烷基芳基或雜烷基雜芳基，其中上文及本文中描述之脂族基團、脂環基團、雜脂族基團、雜環基團、烷基芳基或烷基雜芳基取代基中之任一者可為經取代或未

經取代、分支鏈或未分支、飽和或不飽和，且其中上文及本文中描述之芳族基團、雜芳族基團、芳基或雜芳基取代基中之任一者可為經取代或未經取代。一般適用之取代基之其他實例由本文中所描述之特定實施例說明。

術語「雜烷基」具有其在此項技術中之普通含義且係指本文中所描述之一或多個碳原子經雜原子置換之烷基。適合的雜原子包括氧、硫、氮、磷及其類似原子。雜烷基之實例包括(但不限於)烷氧基、胺基、硫酯、聚(乙二醇)、經烷基取代之胺基、四氫呋喃基、哌啶基、嗎啉基等。

術語「雜烯基」及「雜炔基」具有其在此項技術中之普通含義且係指不飽和脂族基團，其在長度及可能取代方面與上述雜烷基類似，但分別含有至少一個雙鍵或參鍵。

本發明化合物之上述脂族(及其他)部分之取代基的一些實例包括(但不限於)脂族基團；雜脂族基團；芳基；雜芳基；烷基芳基；烷基雜芳基；烷氧基；芳氧基；雜烷氧基；雜芳氧基；烷硫基；芳硫基；雜烷硫基；雜芳硫基；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CHF₂；-CH₂F；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x，其中R_x之每次出現獨立地包括(但不限於)脂族基團、脂環族基團、雜脂族基團、雜環基團、芳基、雜芳基、烷基芳基或烷基雜芳基，其中上文及本文中描述之脂族基團、雜脂族基團、烷基芳基或烷基雜芳基取代基中之任一者可為經取代或未經取代、分支鏈或未分支、環狀或非環狀，且其中上

文及本文中描述之芳基或雜芳基取代基中之任一者可為經取代或未經取代。一般適用之取代基之其他實例由本文中所描述之實例中展示之特定實施例說明。

術語「芳基」具有在此項技術中之普通含義且係指視情況經取代之芳族碳環基團，其具有單環(例如苯基)、多環(例如聯苯)或多個稠合環，其中至少一個環為芳環(例如1,2,3,4-四氫萘基、萘基、蒽基或菲基)。亦即，至少一個環可具有共軛 π 電子系統，而其他鄰接環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基及/或雜環基。如本文中所描述，芳基可視情況經取代。取代基包括(但不限於)任何先前提及之取代基，亦即本文中揭示之脂族部分或其他部分描述之取代基，其導致形成穩定化合物。在一些情況下，芳基為較佳具有3-14個碳原子之穩定單環或多環不飽和部分，各可經取代或未經取代。「碳環芳基」係指芳環上之環原子為碳原子之芳基。碳環芳基包括單環碳環芳基及多環或稠合化合物(例如兩個鄰接環共用兩個或兩個以上相鄰環原子)，諸如萘基。

術語「雜芳基」具有在此項技術中之普通含義且係指包含至少一個雜原子作為環原子之芳基。「雜芳基」為較佳具有3-14個碳原子之穩定雜環或多雜環不飽和部分，各可經取代或未經取代。取代基包括(但不限於)任何先前提及之取代基，亦即本文中揭示之脂族部分或其他部分描述之取代基，其導致形成穩定化合物。在一些情況下，雜芳基為具有5至10個環原子之環狀芳族基團，其中一個環原子係選自S、O及N；0、1或2個環原子為獨立地選自S、O及N之其他雜原子；且其餘環原子為碳，該基團經由任一環原子接合至分子之其餘部分，

諸如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基及其類似基團。

亦應瞭解，本文中定義之芳基及雜芳基部分可經由烷基或雜烷基部分連接，因此亦包括-(烷基)芳基、-(雜烷基)芳基、-(雜烷基)雜芳基及-(雜烷基)雜芳基部分。因此，如本文中所用，片語「芳基或雜芳基部分」與「芳基、雜芳基、-(烷基)芳基、-(雜烷基)芳基、-(雜烷基)雜芳基及-(雜烷基)雜芳基」可互換。取代基包括(但不限於)任何先前提及之取代基，亦即本文中揭示之脂族部分或其他部分描述之取代基，其導致形成穩定化合物。

應瞭解，芳基及雜芳基(包括雙環芳基)可為未經取代或經取代，其中取代包括用一或多個以下部分獨立地置換其上一或多個氫原子，該一或多個部分包括(但不限於)：脂族基團；脂環基團；雜脂族基團；雜環基團；芳族基團；雜芳族基團；芳基；雜芳基；烷基芳基；雜烷基芳基；烷基雜芳基；雜烷基雜芳基；烷氧基；芳氧基；雜烷氧基；雜芳氧基；烷硫基；芳硫基；雜烷硫基；雜芳硫基；F；Cl；Br；I；-OH；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂F；-CHF₂；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；-C(O)R_x；-CO₂(R_x)；-CON(R_x)₂；-OC(O)R_x；-OCO₂R_x；-OCON(R_x)₂；-N(R_x)₂；-S(O)R_x；-S(O)₂R_x；-NR_x(CO)R_x，其中R_x之每次出現獨立地包括(但不限於)脂族基團、脂環基團、雜脂族基團、雜環基團、芳族基團、雜芳族基團、芳基、雜芳基、烷基芳基、烷基雜芳基、雜烷基芳基或雜烷基雜芳基，其中上文及本文中描述之脂族基團、脂環基

團、雜脂族基團、雜環基團、烷基芳基或烷基雜芳基取代基中之任一者可為經取代或未經取代、分支鏈或未分支、飽和或不飽和，且其中上文及本文中描述之芳族基團、雜芳族基團、芳基、雜芳基、-(烷基)芳基或 -(烷基)雜芳基取代基中之任一者可為經取代或未經取代。此外，應瞭解，任何經結合在一起之兩個相鄰基團可表示4、5、6或7員經取代或未經取代之脂環或雜環部分。一般適用之取代基之其他實例由本文中所描述之特定實施例說明。

術語「雜環」具有其在此項技術中之普通含義且係指含有至少一個雜原子作為環原子(在一些情況下，1至3個雜原子作為環原子)且其餘環原子為碳原子之環狀基團。適合的雜原子包括氧、硫、氮、磷及其類似原子。在一些情況下，雜環可為3至10員環結構或3至7員環，其環結構包括1至4個雜原子。

術語「雜環」可包括雜芳基、飽和雜環(例如環雜烷基)基團或其組合。雜環可為飽和分子或可包含一或多個雙鍵。在一些情況下，雜環為氮雜環，其中至少一個環包含至少一個氮環原子。雜環可與其他環稠合以形成多環雜環。雜環亦可與螺環基團稠合。在一些情況下，雜環可經由環中之氮或碳原子連接至化合物。

雜環包括例如噻吩、苯并噻吩、噻噁(thianthrene)、呋喃、四氫呋喃、吡喃、異苯并呋喃、吖烯、二苯并吡喃、氧硫雜蒽(phenoxathiin)、吡咯、二氫吡咯、吡咯啉、咪唑、吡唑、吡嗪、異噻唑、異噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、噻嗪、𠝹噪嗪、異𠝹噪、𠝹噪、𠝹唑、𠝹呤、喹嗪、異喹啉、喹啉、酞嗪、𦨭啉、喹喏啉、喹唑啉、𤛰啉、喋啉、𦨭唑、𦨭啉、三唑、四唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻

唑、啡啶、吡啶、嘧啶、啡啉、吩嗪、啡砷嗪、啡噻嗪、呋咕、啡噁嗪、吡咯啶、氧雜環戊烷、硫雜環戊烷、噁唑、噁嗪、哌啶、高哌啶(六亞甲基亞胺)、哌嗪(例如N-甲基哌嗪)、嗎啉、內酯、內醯胺(諸如氮雜環丁酮及吡咯啶酮)、磺內醯胺、磺內酯、其其他飽和及/或不飽和衍生物及其類似物。雜環可視情況在一或多個位置經本文中所描述之取代基取代。在一些情況下，雜環可經由雜原子環原子(例如氮)鍵結至化合物。在一些情況下，雜環可經由碳環原子鍵結至化合物。在一些情況下，雜環為吡啶、咪唑、吡嗪、嘧啶、噻嗪、吡啶、吡啶-9-胺、聯吡啶、哌啶、喹啉、苯并喹啉、苯并異喹啉、啡啶-1,9-二胺或其類似物。

在本發明之某些實施例中，如本文中使用之術語「雜芳基」係指具有5至10個環原子之環狀芳族基團，其中1個環原子係選自S、O及N；0、1或2個環原子為獨立地選自S、O及N之其他雜原子；且其餘環原子為碳，基團經由任一環原子接合至分子之其餘部分，諸如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基及其類似基團。如本文中使用之術語「鹵基」及「鹵素」係指選自氟、氯、溴及碘之原子。

術語「鹵烷基」表示如上文所定義之烷基連接有1、2或3個鹵素原子，且由諸如氯甲基、溴乙基、三氟甲基及其類似基團之基團例示。

如本文中使用之術語「胺基」係指一級胺(-NH₂)、二級胺(-NHR_x)、三級胺(-NR_xR_y)或四級胺(-N⁺R_xR_yR_z)，其中R_x、R_y及R_z獨立

地為如本文中定義之脂族、脂環、雜脂族、雜環、芳基或雜芳基部分。胺基之實例包括(但不限於)甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、二乙胺基羰基、甲基乙胺基、異丙胺基、哌啶基、三甲胺基及丙胺基。

術語「炔烴」具有其在此項技術中之普通含義且係指含有至少一個參鍵之分支鏈或未分支不飽和烴基團。炔烴之非限制性實例包括乙炔、丙炔、1-丁炔、2-丁炔及其類似物。炔烴基團可經取代及/或具有一或多個由官能基(諸如羥基、鹵素、烷氧基及/或芳基)置換之氫原子。

如本文中使用的術語「烷氧基」或「硫烷基」係指如先前定義之烷基經由氧原子或經由硫原子連接至母分子部分。在某些實施例中，烷基含有1-20個脂族碳原子。在某些其他實施例中，烷基含有1-10個脂族碳原子。在其他實施例中，本發明中所用之烷基、烯基及炔基含有1-8個脂族碳原子。在其他實施例中，烷基含有1-6個脂族碳原子。在其他實施例中，烷基含有1-4個脂族碳原子。烷氧基之實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、新戊氧基及正己氧基。硫烷基之實例包括(但不限於)甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、正丁硫基及其類似基團。

術語「烷氧基」係指基團-O-烷基。術語「芳氧基」係指基團-O-芳基。術語「醯氧基」係指基團-O-醯基。

術語「烷氧基烷基」係指經至少一個烷氧基(例如，1、2、3或3個以上烷氧基)取代之烷基。舉例而言，烷氧基烷基可為視情況經取代之-(C₁₋₆烷基)-O-(C₁₋₆烷基)。在一些情況下，烷氧基烷基可視情況

經另一個視情況經取代之烷氧基烷基(例如-(C₁₋₆烷基)-O-(C₁₋₆烷基)-O-(C₁₋₆烷基))取代。

應瞭解，以上本文中所描述之基團及/或化合物可視情況經任何數目之取代基或官能部分取代。亦即，任何上述基團均可視情況經取代。如本文中所用之術語「經取代」預期包括有機化合物之所有可允許取代基，「可允許」屬於一般技術者已知的原子價之化學規則之情形。通常，術語「經取代」(無論前面是否有術語「視情況」)及本發明之化學式中所含之取代基係指用指定取代基之基團置換既定結構中之氫基。當任何既定結構中一個以上位置可經選自指定群之一個以上取代基取代時，每一位置處取代基可相同或不同。應瞭解，「經取代」亦包括取代產生穩定化合物，例如，該化合物不自發地進行諸如由重排、環化、消除作用等引起之轉化。在一些情況下，「經取代」可一般指代用本文中所描述之取代基置換氫。然而，如本文中使用之「經取代」不涵蓋藉以識別分子之關鍵官能基之置換及/或改變，例如使得「經取代」官能基經由取代變為不同官能基之置換及/或改變。舉例而言，「經取代之苯基」必須仍然包含苯基部分且不能因取代修飾(在此定義中)而變為例如吡啶環。在一寬泛態樣中，可允許取代基包括有機化合物之非環狀及環狀、分支鏈及未分支、碳環及雜環、芳族及非芳族取代基。說明性取代基包括例如本文中所描述之取代基。對於適當有機化合物，可允許取代基可為一個或多個且可相同或不同。就本發明而言，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或本文中所描述之有機化合物之任何可允許取代基(其滿足雜原子之價數)。此外，本發明不意欲以任何方式受有機化合物之可允許取代基限制。

本發明涵蓋之取代基及變數之組合較佳為導致形成適用於治療例如感染性疾病或增生性病症之穩定化合物的組合。如本文中使用的術語「穩定」較佳係指具有足以允許製造之穩定性且在足夠偵測的時段內且較佳在足夠適用於本文中詳述之目的的時段內保持化合物完整性的化合物。

取代基之實例包括(但不限於)鹵素、疊氮化合物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、環烷基、羥基、烷氧基、胺基、硝基、巯基、亞胺基、醯胺基、磷酸酯基、亞磷酸酯基、羰基、羧基、矽烷基、醚、烷硫基、磺醯基、磺醯胺基、酮、醛、酯、雜環基、芳族或雜芳族部分、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、芳基、芳氧基、全鹵烷氧基、芳烷氧基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳基烷基、雜芳烷氧基、疊氮基、胺基、鹵、烷硫基、側氧基(oxo)、醯基烷基、羧基酯、-羧醯胺基、醯氧基、胺基烷基、烷胺基芳基、烷基芳基、烷胺基烷基、烷氧基芳基、芳基胺基、芳烷胺基、烷基磺醯基、-羧醯胺基烷基芳基、-羧醯胺基芳基、羥烷基、鹵烷基、烷胺基烷基羧基-、胺基羧醯胺基烷基-、氰基、烷氧基烷基、全鹵烷基、芳基烷氧基烷基及其類似基團。

如本文中所用之術語「測定」一般係指例如定量地或定性地分析物質或信號，及/或偵測物質或信號之存在或不存在。「測定」亦可指代例如定量地或定性地分析兩個或兩個以上物質或信號之間的相互作用，及/或偵測相互作用之存在或不存在。

如本文中所用之術語「獲取」影像意謂獲得影像。

如本文中使用之術語「診斷造影」係指用於偵測造影劑之程序。

「診斷套組」或「套組」包含一或多個小瓶中組分之集合(稱為調配物)，其用於臨床或藥劑學配置中以合成診斷放射性藥品。舉例而言，套組可由執業終端使用者用於臨床或藥劑學配置中以合成及/或使用診斷放射性藥品。在一些實施例中，套組可提供除執業終端使用者通常可獲得之組分(諸如注射用水或鹽水、放射性核種之溶液、用於在合成及操作放射性藥品期間加工套組之設備(若需要)、向個體投與放射性藥品所需之設備，諸如注射器、屏蔽裝置、造影設備及其類似物)以外的合成及/或使用診斷藥品之所有所需組分。在一些實施例中，造影劑可以其最終形式以凍乾固體或水溶液通常包含於一個小瓶或注射器中的調配物形式提供至終端使用者。

如本文中所用之「個體之部分」係指個體之特定區域、個體之部位。舉例而言，個體之一部分可為個體之腦、心臟、血管結構、心臟脈管。

如本文中所用之測試之「作業階段」可為個體經受之單一測試方案。在一些情況下，作業階段可包括靜止/應力造影方案；應力/靜止造影方案；僅靜止造影方案；或僅應力造影方案。測試之作業階段可在小於24小時或小於48小時中進行。

如本文中所用之術語「個體」係指人類或非人類哺乳動物或動物。非人類哺乳動物包括家畜動物、伴侶動物、實驗動物及非人類靈長類動物。非人類個體亦特定地包括(不限於)馬、牛、豬、山羊、犬、貓、小鼠、大鼠、天竺鼠、沙鼠、倉鼠、貂及兔。在本發明之一些實施例中，個體稱為「患者」。在一些實施例中，患者或個體可由醫師或其他護理人員照管，包括(但不限於)與醫師或其他護理人員會

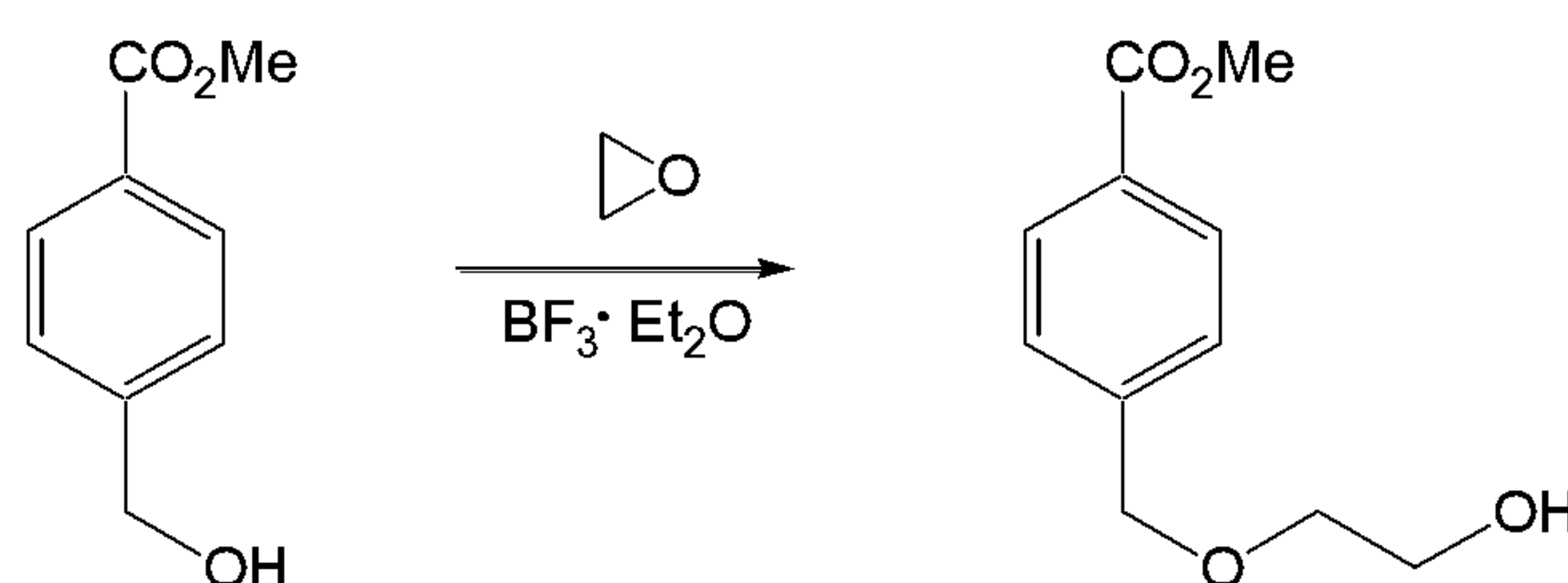
診、自醫師或其他護理人員接受建議或自醫師或其他護理人員接受處方或其他推薦之人員。

在考慮以下實例後將進一步瞭解本發明之此等及其他態樣，該等實例意欲說明本發明之某些特定實施例但不欲限制其由申請專利範圍所界定之範疇。

實例

實例1

4-(2-羥基乙氧基甲基)苯甲酸甲酯之合成



在配備有杜而冷凝器(Dewar condenser)之兩頸圓底燒瓶中，用鹽/冰浴中將4-羥基甲基苯甲酸甲酯(2.50 g, 0.015 mol)於無水二氯甲烷(30 mL)中之溶液冷卻至-10°C。向經冷卻之攪拌溶液中逐滴添加環氧乙烷(1.10 mL)，接著添加醚合三氟化硼(0.51 ml)。攪拌反應混合物45分鐘且接著溫至室溫保持30分鐘以自反應混合物蒸去任何過量環氧乙烷。接著用鹽水稀釋反應混合物。用二氯甲烷萃取水層(3次)。合併所有有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物。使用矽膠層析(4:1戊烷:乙酸乙酯)純化粗物質，得到所需產物(537 mg, 2.56 mmol)，產率17%。¹H (CDCl₃ 8.36, 600 MHz): δ (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.41 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 4.62 (3H, s), 3.92 (2H, s), 3.78 (m, 2H), 3.63 (2H, m); ¹³C (CDCl₃ 167.1, 143.5, 130.0, 129.8, 127.5, 72.9, 72.0, 150 MHz): δ 62.1, 52.3。

實例2

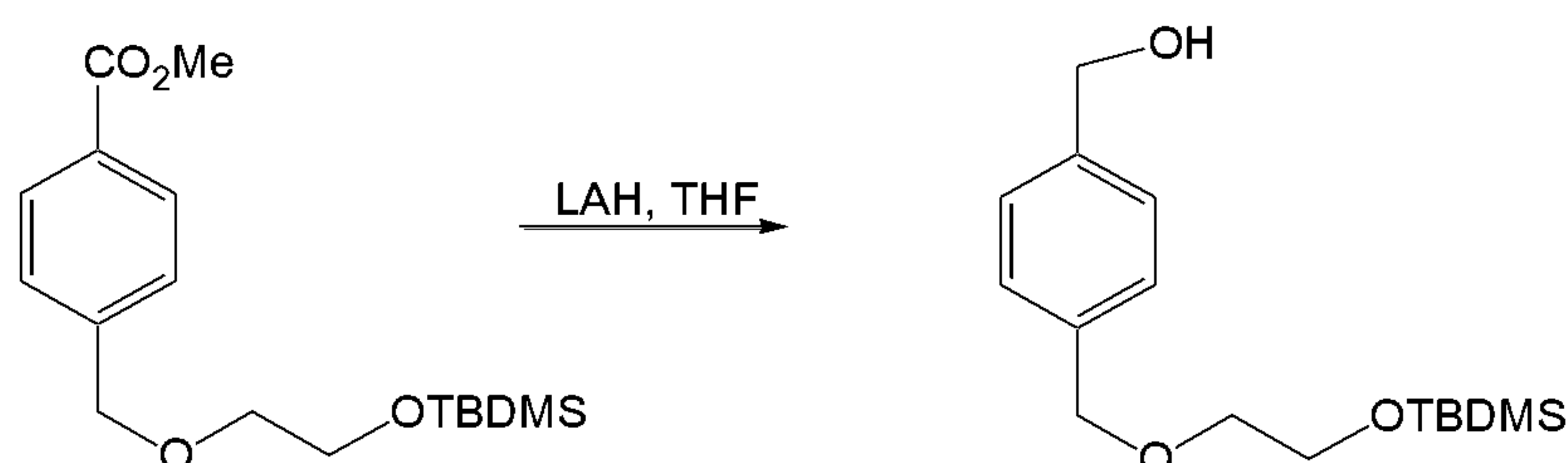
4-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙氧基甲基]苯甲酸甲酯之合成



向實例1之產物(544.5 mg, 2.59 mmol)於無水DMF(26 mL)中之溶液中添加咪唑(264 mg, 3.89 mmol)及TBDMS-Cl(586 mg, 3.89 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜且用水淬滅。用乙酸乙酯萃取水層(3次)。將所有經合併有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。使用矽膠層析(4:1戊烷:乙酸乙酯)純化粗物質，得到所需產物(677.5 mg, 2.19 mmol)，產率84%。 ^1H (CDCl_3 , 8.01, 600 MHz): δ (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 4.63 (2H, s), 3.91 (2H, s), 3.82 (2H, t, $J=5.0$), 3.58 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 0.91 (9H, s), 0.07 (6H, s); ^{13}C (CDCl_3 , 166.5, 143.5, 129.2, 128.8, 126.5, 72.1, 71.6, 150 MHz): δ 62.3, 51.5, 25.4, 17.9, -5.8。

實例3

{4-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙氧基甲基]苯基}甲醇之合成

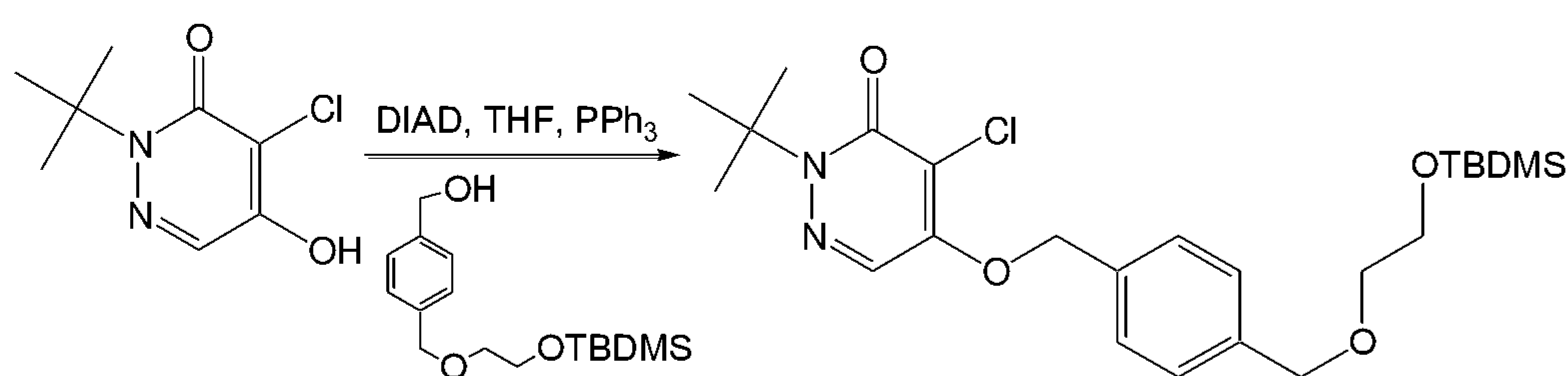


向實例2之產物(670 mg, 2.18 mmol)溶解於無水THF(22 mL)中之溶液中逐滴添加LAH之溶液(於THF中之1.0 M溶液, 2.18 mL, 2.18 mmol)。添加完成後，在室溫下攪拌反應混合物3小時。用水稀釋反

應混合物。用乙酸乙酯萃取水層(3次)。將所有經合併有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物(587 mg, 1.98 mmol)，其未經任何進一步純化即用於下一步驟(產率91%)。 ^1H (CDCl_3 7.34 (4H, s), 4.68 (2H, s), 4.57 (2H, s), 3.80, 600 MHz): δ (2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.56 (2H, t, $J=5.3$ Hz), 1.69 (1H, br s), 0.90 (9H, s), 0.07 (6H, s); ^{13}C (CDCl_3 140.4, 138.3, 128.0, 127.2, 73.2, 71.9, 65.4, 150 MHz): δ 63.0, 26.2, 18.6, -5.0。

實例4

2-第三丁基-5-{4-[2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙氧基甲基]苯甲氧基}-4-氯-2*H*-噁嗪-3-酮之合成

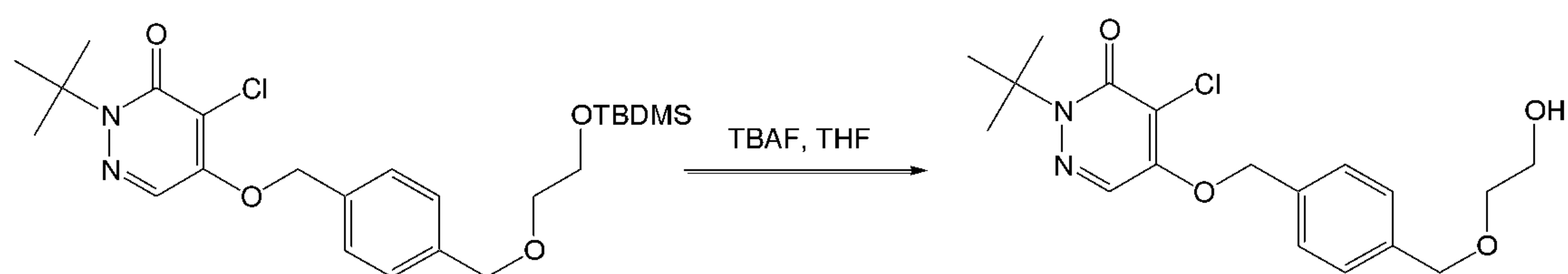


向實例3之產物(437 mg, 1.48 mmol)及2-第三丁基-4-氯-5-羥基-2*H*-噁嗪-3-酮(250 mg, 1.23 mmol)溶解於無水THF(12 mL)中之溶液中添加固體 PPh_3 (485 mg, 1.85 mmol)及偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD, 0.358 mL, 1.85 mmol)。添加完成後，在室溫下持續攪拌反應混合物。20小時後，用水稀釋反應混合物。分離水層且用乙酸乙酯萃取(3次)。將所有經合併有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物。使用矽膠層析(4:1戊烷:乙酸乙酯)純化粗物質，得到所需產物(528 mg, 1.10 mmol)，產率89%。 ^1H (CDCl_3 7.70 (1H, s), 7.38 (4H, m), 5.30 (2H, s), 4.58, 600 MHz): δ (2H, s), 3.80 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.57 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 1.63 (9H, br s), 0.90 (9H, s), 0.07 (6H, s); ^{13}C

(CDCl₃ 159.0, 153.7, 138.8, 134.4, 128.3, 127.3, 150 MHz): δ 125.1, 118.5, 72.8, 71.7, 71.6, 66.4, 61.9, 29.7, 27.9, 25.6, -5.1. ;
C₂₄H₃₇ClN₂O₄Si之HRMS計算值：481.228389，實驗值：481.2282。

實例5

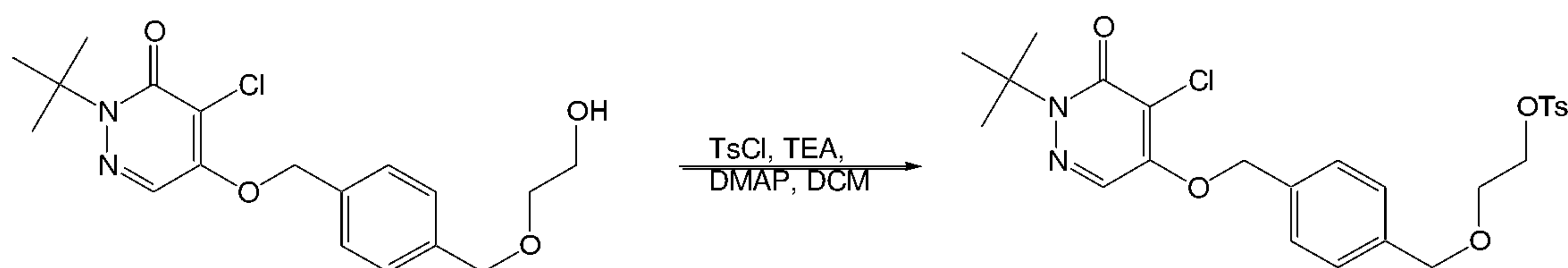
2-第三丁基-4-氯-5-[4-(2-羥基乙氧基甲基)苯甲氧基]-2*H*-噻嗪-3-酮之合成



向實例4之產物(528 mg, 1.09 mmol)溶解於無水THF(11 mL)中之溶液中逐滴添加TBAF之溶液(於THF中之1.0 M溶液, 1.65 mL, 1.65 mmol)。添加完成後，在室溫下攪拌反應1小時且接著用水淬滅。分離水層且用乙酸乙酯萃取(3次)。將所有經合併有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物。使用矽膠層析(4:1己烷:乙酸乙酯)純化粗物質，得到所需產物(311 mg, 0.850 mmol)，產率78%。¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.70 (1H, s), 7.38 (4H, m), 5.30 (2H, s), 4.56 (2H, s), 3.76 (2H, t, *J*=4.9 Hz), 3.60 (2H, t, *J*=4.8 Hz), 2.00 (1H, br s), 1.61 (9H, br s); ¹³C (CDCl₃ 159.0, 153.6, 150 MHz): δ 138.8, 134.4, 128.2, 127.2, 125.1, 118.3, 72.8, 71.6, 71.6, 66.4, 61.9, 27.8; C₁₈H₂₃ClN₂O₄之HRMS計算值：367.141911，實驗值：367.1419。

實例6

甲苯-4-磺酸2-[4-(1-第三丁基-5-氯-6-側氧基-1,6-二氫-噻嗪-4-基氧基甲基)-苯甲氧基]-乙酯之合成

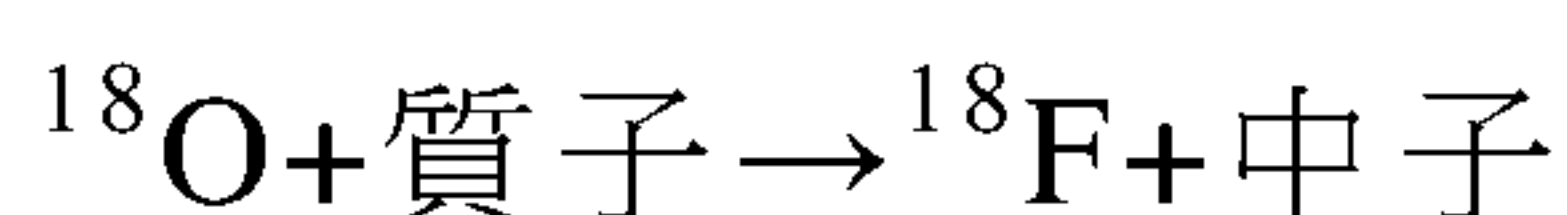


向實例5之產物(200 mg, 0.546 mmol)溶解於無水二氯甲烷(5.50 mL)中之溶液中添加TsCl(125 mg, 0.656 mmol)、DMAP(100 mg, 0.819 mmol)及三乙胺(0.091 mL, 0.656 mmol)。在室溫下持續攪拌反應混合物。22小時後，用水稀釋反應混合物。分離水層且用乙酸乙酯萃取(3次)。將所有經合併有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到油狀物。使用矽膠層析(3:2戊烷:乙酸乙酯)純化粗物質，得到所需產物(232 mg, 0.447 mmol)，產率82%。¹H (CDCl₃ 7.79, 600 MHz): δ (2H, d, *J*=8.3 Hz), 7.71 (1H, s), 7.38 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.32 (4H, m), 5.30 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.21 (2H, m), 3.69 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.63 (9H, br s); ¹³C (CDCl₃ 159.0, 153.7, 144.8, 138.8, 150 MHz): δ 134.4, 133.1, 129.8, 128.1, 128.0, 127.2, 125.1, 118.4, 72.8, 71.7, 69.2, 67.8, 66.4, 27.9, 21.6; C₂₅H₂₉ClN₂O₆之HRMS計算值: 521.150762, 實驗值: 521.1503。

實例7

[¹⁸F]氟化物之製備

藉由在迴旋加速器中用[¹⁸O]H₂O進行質子轟擊產生[¹⁸F]氟化物；原子核化學轉化展示如下且可概述為¹⁸O(p,n)¹⁸F。就轟擊而言，¹⁸O之化學形式為H₂¹⁸O。所得¹⁸F之化學形式為氟離子。



根據常規工業程序，用11 MeV質子(標稱能量)轟擊使用Havar®箔包覆於鈹目標體內之[¹⁸O]H₂O(2-3 mL)，其中反應之質子臨限能為

2.57 MeV且最大橫截面之能量為5 MeV。可將目標體積、轟擊時間及質子能量各調節以管理產生之 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物之量。

實例8

造影劑前驅體1乙腈濃縮物之製備

如圖1所示，將造影劑前驅體1(20.4 g，39.2 mmol)溶解於無水MeCN(3400 mL)中，接著經由Opticap XL2 Durapore過濾器(0.2 μm)轉移入5 mL玻璃小瓶中；2.0 mL填充體積。接著為小瓶配備橡膠隔膜，用捲邊鋁蓋(aluminum crimp)密封且在使用前儲存在環境溫度下。

實例9

造影劑1之一般製備

以下實例描述用於合成造影劑1之一般程序，如圖1所示。將水性 $[^{18}\text{F}]$ 氟化物(如實例7中製備)自迴旋加速器轉移至合成模組，接著經由陰離子交換柱過濾以移除未反應之 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ； $[^{18}\text{F}]$ 氟化物截留於陽離子樹脂基質內。接著用 Et_4NHCO_3 水溶液洗滌管柱，接著轉移至反應容器。用MeCN稀釋所得溶液，接著使用高溫及減壓濃縮至乾燥。用造影劑前驅體1之乙腈溶液(如實例8中製備)處理由此獲得之無水 $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ 與 Et_4NHCO_3 之混合物，接著溫至90-100°C且保持10-20分鐘。冷卻後，用 H_2O 稀釋溶液，接著利用Waters Xterra MS C18管柱使用 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 溶離劑藉由HPLC直接純化。收集主要產物峰，用抗壞血酸稀釋，接著轉移至調配模組。在另一種情況下，使用如上類似步驟及條件，其中例外為使溶液溫至85-120°C且保持5-20分鐘，接著冷卻且用1:1 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 稀釋。

實例10

使用Explora RN合成模組製備造影劑1

將實例7之產物自迴旋加速器轉移至合成模組，接著經由陰離子交換柱過濾以移除未反應之 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ； $[^{18}\text{F}]$ 氟化物截留於陽離子樹脂基質內。接著用 Et_4NHCO_3 (5.75 μmol ；0.500 mL於 H_2O 中之11.5 mM溶液)洗滌管柱，接著轉移至反應容器。用 MeCN (0.500 mL)稀釋所得溶液，接著濃縮至乾燥；115°C下150 mm Hg持續4分鐘。用實例8之產物 (11.5 μmol ；1.00 mL於 MeCN 中之11.5 mM溶液)處理由此獲得之無水 $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ 與 Et_4NHCO_3 之混合物，接著溫至90°C且保持20分鐘。冷卻至35°C後，用 H_2O (1.00 mL)稀釋溶液，接著利用Waters Xterra MS C18管柱 (10 μm ；10×250 mm)使用45:55 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 溶離劑在5 mL/min之流動速率下藉由HPLC直接純化。收集11分鐘時溶離之主要產物峰，用抗壞血酸 (10 mL於 H_2O 中之0.28 M溶液；pH 2)稀釋，接著轉移至調配模組；經衰減校正之放射化學產率為58%。

在另一種情況下，使用如上類似步驟及條件，其中例外為 Et_4NHCO_3 為11.5 μmol (0.500 mL於 H_2O 中之23.0 mM溶液)；濃縮溶液至乾燥 (280 mbar，95-115°C，4分鐘)；使經實例8之產物處理之無水 $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ 與 Et_4NHCO_3 之混合物溫至90°C且保持10分鐘；且產物之經衰減校正之放射化學產率為61%。

實例11a

使用Eckhert & Ziegler Modular-Lab合成模組製備造影劑1

將實例7之產物自迴旋加速器轉移至合成模組，接著經由陰離子交換柱過濾以移除未反應之 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ； $[^{18}\text{F}]$ 氟化物截留於陽離子樹脂基質內。接著用 Et_4NHCO_3 (11.5 μmol ；0.500 mL於 H_2O 中之23.0 mM溶

液)洗滌管柱，接著轉移至反應容器。用MeCN(0.500 mL)稀釋所得溶液，接著濃縮至乾燥；115°C下375 mm Hg持續10分鐘。用實例8之產物(11.5 μ mol；1.00 mL於MeCN中之11.5 mM溶液)處理由此獲得之無水 $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ 與 Et_4NHCO_3 之混合物，接著溫至110°C且保持10分鐘。冷卻至20°C後，用 H_2O (1.00 mL)稀釋溶液，接著利用Waters Xterra MS C18管柱(10 μ m；10×250 mm)使用45:55 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 溶離劑在5 mL/min之流動速率下藉由HPLC直接純化。收集11分鐘時溶離之主要產物峰，用抗壞血酸(10 mL於 H_2O 中之0.28 M溶液；pH 2)稀釋，接著轉移至調配模組；經衰減校正之放射化學產率為68%。

在另一種情況下，使用與上述類似之步驟及條件，其中例外為濃縮所得溶液至乾燥(400 mbar，110-150°C，10分鐘)；使經實例8之產物處理之無水 $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ 與 Et_4NHCO_3 之混合物溫至120°C且保持10分鐘；及在35°C下進行冷卻。

實例11b

使用Explora GN合成模組製備造影劑1

將實例7之產物自迴旋加速器轉移至合成模組，接著經由陰離子交換柱過濾以移除未反應之 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ； $[^{18}\text{F}]$ 氟化物截留於陽離子樹脂基質內。接著用 Et_4NHCO_3 (11.5 μ mol；1.00 mL於 H_2O 中之11.5 mM溶液)洗滌管柱，接著轉移至反應容器。用MeCN(1.00 mL)稀釋所得溶液，接著濃縮至乾燥；110-115°C。接著再添加MeCN(1.50 mL)且再次濃縮溶液至乾燥。用實例8之產物(11.5 μ mol；1.00 mL於MeCN中之11.5 mM溶液)處理由此獲得之無水 $[^{18}\text{F}]\text{Et}_4\text{NF}$ 與 Et_4NHCO_3 之混合物，接著溫至120°C且保持10分鐘。冷卻至60°C後，用 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (3.00

mL；2:1 v/v)稀釋溶液，接著利用Waters Xterra MS C18管柱(10 μ m；10×250 mm)使用45:55 H₂O/MeCN溶離劑在5 mL/min之流動速率下藉由HPLC直接純化。收集11分鐘時溶離之主要產物峰，用抗壞血酸(10 mL於H₂O中之0.28 M溶液；pH 2)稀釋，接著轉移至調配模組；經衰減校正之放射化學產率為68%。

實例11c

使用GE TRACERLab MX合成模組製備造影劑1

將實例7之產物自迴旋加速器轉移至合成模組，接著經由陰離子交換柱過濾以移除未反應之[¹⁸O]H₂O；[¹⁸F]氟化物截留於陽離子樹脂基質內。接著用Et₄NHCO₃(23.0 μ mol；0.500 mL於1:1 H₂O/MeCN中之46.0 mM溶液)洗滌管柱，接著轉移至反應容器。用MeCN稀釋所得溶液，隨後濃縮至乾燥；150 mbar，105°C，8分鐘。接著再添加MeCN且重複乾燥過程；將添加MeCN且接著蒸發之過程重複3次。用實例8之產物(23.0 μ mol；2.00 mL於MeCN中之11.5 mM溶液)處理由此獲得之無水[¹⁸F]Et₄NF與Et₄NHCO₃之混合物，接著溫至85°C且保持10分鐘。接著用H₂O(2.00 mL)稀釋所得溶液且利用Waters Xterra MS C18管柱(10 μ m；10×250 mm)使用45:55 H₂O/MeCN溶離劑在5 mL/min之流動速率下藉由HPLC直接純化。收集11分鐘時溶離之主要產物峰，用抗壞血酸(10 mL於H₂O中之0.28 M溶液；pH 2)稀釋，接著轉移至調配模組；經衰減校正之放射化學產率為63%。

實例12

溶劑交換過程

將實例10或11之產物自純化模組轉移至調配模組，接著經由C18

Sep-Pak®筒過濾以移除MeCN；造影劑1截留於C18樹脂基質內且棄去濾液。用抗壞血酸(10 mL於H₂O中之0.28 M溶液；pH 2)連續洗滌筒，棄去濾液，接著用純EtOH(0.50 mL)洗滌且收集濾液。用抗壞血酸(10.0 mL於H₂O中之0.28 M溶液)進一步稀釋由此獲得之造影劑1之乙醇濃縮物，準備用於最終無菌過濾。

實例13

無菌過濾過程

由以下經預滅菌組件建構最終產物小瓶總成：1個30 mL產物小瓶，1個Millipore Millex GV4排氣過濾器(0.22 µm×4 mm)，1個結核菌素注射器(1 mL)及1個胰島素注射器(0.5 mL)。接著將實例12之產物自調配模組經由Millipore Millex GV PVDF滅菌過濾器(0.22 µm×13 mm)轉移至最終產物小瓶總成。接著使用注射器總成移除品質控制樣品以完成所有產物發行要求。

實例14

在使用K₂CO₃/Kryptofix評估造影劑前驅體1之親核氟化(圖1)中的若干實驗參數後，顯示總反應複雜性隨K₂CO₃添加而增加；觀測到與試劑化學計量無關的類似氟化效率。如圖9A中所示，升高之鹼(例如碳酸鹽)含量僅與起始物質(例如造影劑前驅體)之非生產性消耗相關。用KHCO₃替代K₂CO₃導致氟化效率與起始物質完整性均顯著改良，如圖9B中所示。與鹼身分及試劑化學計量無關，溶液pH值保持均一；存在或不存在Kryptofix決定總溶液pH值。與試劑化學計量無關，氟化效率保持穩定，表明在反應座標內添加鹼之作用更複雜。

圖2展示各種可能的反應路徑，其追蹤一系列鹼介導之水解反應

及二聚事件之起始物質的非生產性消耗。可變時間及溫度實驗證實圖 1 中展示之親核氟化反應中水解及氟化之速率相當(使用 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Kryptofix}$ 在 K_2CO_3 存在下)。因此，需要啟動較大差示氟化速率之反應條件以推進更有效及化學選擇性過程；亦即，水解速率降低及/或氟化速率增加。

如上所述， K_2CO_3 幾乎不會使氟化作用增強至超過基線水準且在反應中主要起不良作用。與之相比，在相同動態範圍內添加之 KHCO_3 引起氟化作用顯著增加，而分解路徑保持較小區別。此等事實以及已知 $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ 與四烷基銨陽離子之交換可直接產生高放射性親核氟化物源之知識，引起研究一系列市售鹽以試圖鑑別增強氟化(例如參見圖 1)速率之相關相對離子作用。

根據以下程序，在使用 TBAF 作為氟化物來源之甲苯磺酸酯前驅體之親核氟化(上文展示)中使用一系列不同鹼。將 Bu_4NF (1.15 μmol ；13.4 μL 於 H_2O 中之 85.9 mM 溶液) 及 Bu_4NHCO_3 (10.4 μmol ；138 μL 於 H_2O 中之 75.0 mM 溶液) 饋入 2 mL 玻璃小瓶中，接著在乾燥氮氣流下溫至 95°C 且保持 10 分鐘。用實例 8 之產物 (11.5 μmol ；1.00 mL 於 MeCN 中之 11.5 mM 溶液) 處理所得固體混合物，接著溫至 90°C 且保持 10 分鐘。冷卻至 22°C 後，用 H_2O 稀釋所得溶液，接著利用 Zorbax SB-C18 管柱 (4.6×50 mm) 使用含有 0.1% HCO_2H 之 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 梯度在 1.00 mL/min 之流動速率下藉由 HPLC 直接分析。接著經由比較粗反應混合物中產物之積分峰面積與真實標準產物之積分峰面積來計算反應產率(表 1)；亦提供經由若干替代鹽形式之取代而獲得之結果以用於比較。

在碳酸氫根陰離子存在下觀測到氟化效率增強。此外，當 $\text{R}=\text{甲}$

基→乙基→丁基時(資料未示)，觀測到對烷基取代基的大小有適度依賴性。

當自未添加鹽變為添加1當量碳酸鉀變為添加1當量碳酸氫鉀時，使用KF-Kryptofix方法觀測到產率提高約1.5倍。

表1.鹽形式身分及氟化產率之比較

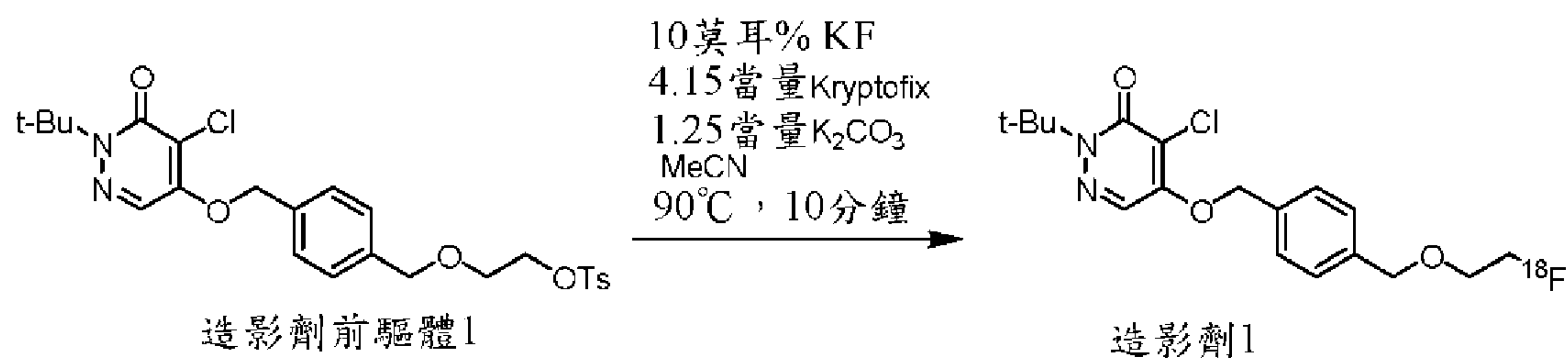
鹽形式	產率%
碳酸氫鹽	81.4
氫氧化物	35.5
乙酸鹽	2.8
乳酸鹽	38.7
三氟乙酸鹽	3.7
甲烷磺酸鹽	39.6
對甲苯磺酸鹽	15.0
硝酸鹽	45.1
碘化物	44.6
硫酸氫鹽	<2%
無	44.1

此外，鹽添加劑之量相對於起始物質(例如造影劑前驅體)之量變化，以研究鹽添加劑濃度對反應之影響。圖9展示(A)說明產物分配隨碳酸氫鹽之莫耳濃度變化而變化的圖及(B)說明產物分配隨反應時間變化而變化的圖。對鹽化學計量之研究揭示完全轉化需要25莫耳%(或0.25當量，相對於造影劑前驅體)碳酸氫四烷基銨且隨鹼濃度增加而發生之起始物質之非生產性消耗揭示經改良反應條件之最佳化學計量範圍。針對測定最佳前驅體濃度之相關研究揭示顯著不同的濃度臨限值。圖9C說明臨限值大於3 mg/ml。

相對於使用K₂CO₃/Kryptofix®方法，在親核氟化期間在不存在Kryptofix®情況下使用碳酸氫四烷基銨作為添加劑導致快速轉化為所需產物且顯著改良對氟化之化學選擇性。關於粗反應混合物之詳細評

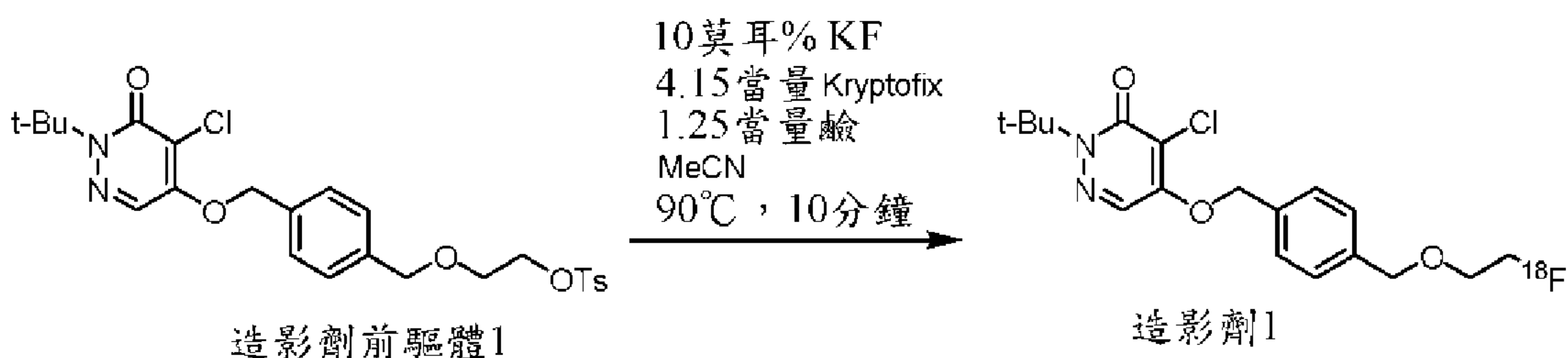
估揭示當使用碳酸氫四烷基銨時總分解速率急劇降低，如由不存在當使用 K_2CO_3 /Kryptofix®時存在之四種水解雜質證明。不希望受理論約束，此可歸因於使用碳酸氫四烷基銨可允許在較低絕對pH值(例如約5-6之pH值)下進行反應之事實。

實例 15



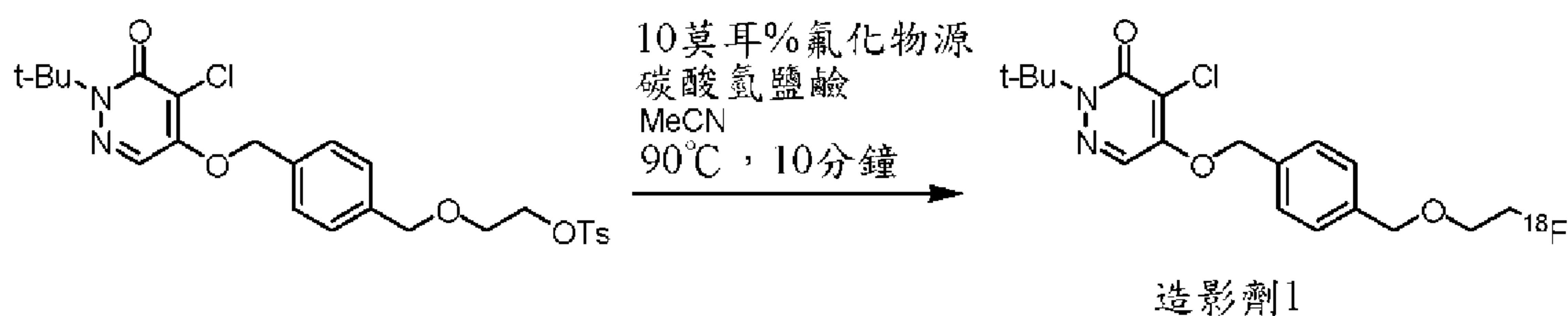
以下實例研究親核氟化反應中存在碳酸鉀之影響。在碳酸鉀存在下獲得產率36%，而在不存在碳酸鉀情況下獲得產率35%。

實例 16



以下實例描述不同鹽添加劑對親核氟化可能具有之影響。在碳酸鉀存在下獲得產率35%，而在碳酸氫鉀存在下獲得產率71%。

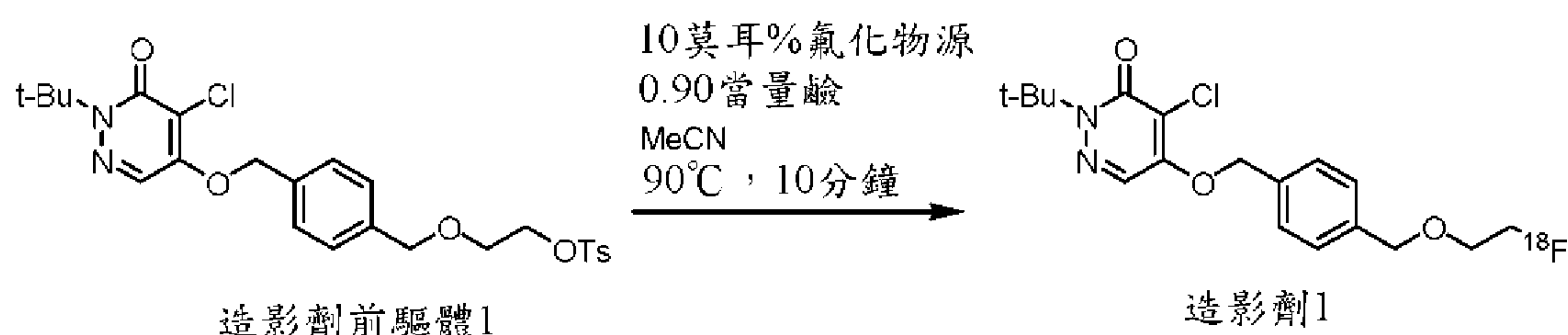
實例 17



以下實例描述在親核氟化反應中使用不同氟化物源獲得之結果。在KF/Kryptofix®存在下獲得產率71%，而在氟化四丁基銨存在下

獲得產率83%。

實例18



以下實例描述在利用氟化四丁基銨作為氟化物鹽之親核氟化反應中使用不同鹼獲得之結果。在碳酸氫鹽鹼存在下獲得產率83%，而在氫氧化物鹼存在下獲得產率36%。

實例19

以下描述用於偵測心肌缺血之造影劑1及 ^{82}Rb PET與SPECT之比較。在臨床前研究中，與 ^{201}Tl 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 司他米比($^{99\text{m}}\text{Tc}$ sestamibi)及 ^{82}Rb 相比，造影劑1之心肌攝取展現與可達流動範圍內之心肌血流關係更強。進行以下實驗以測定造影劑1之改良萃取及滯留是否將導致由造影劑1進行之PET及SPECT缺血偵測與由 ^{82}Rb 進行之PET及SPECT缺血偵測之間的差異更大。

方法：比較II期臨床試驗中單一中心處6個月內經受 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 司他米比SPECT及造影劑1 PET之26名患者(20名男性)與在不改變臨床狀態下6個月內經受 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 司他米比SPECT及 ^{82}Rb PET(25-50 mCi)之23名患者(由SPECT之總差異分數(SDS)匹配)。在靜止下用造影劑1執行PET(2.3-3.9 mCi)，接著在60分鐘或24小時後在運動或腺苷應力下執行PET(7.3-8.6 mCi)。使用標準17區段、5點計分模型(0=正常，4=不存在攝取)，由電腦輔助目視判讀來評估SPECT及PET之灌注缺損。由總應力分數(SSS)與總靜止分數(SRS)之間的差推論出局部缺血之程度

及嚴重性(SDS)。

結果：在14名具有異常SPECT($SSS \geq 4$)之患者中，造影劑1情況下之平均SDS大於SPECT情況下之平均SDS(9.6 ± 1.8 對 5.4 ± 0.7 ， $p=0.02$)。在具有異常SPECT之13名患者之匹配組中， ^{82}Rb PET情況下與SPECT情況下之平均SDS類似(4.9 ± 1.4 對 4.6 ± 1.3 ， $p=0.8$)。在具有正常SPECT($SSS < 4$)之患者中，當與SPECT比較時，造影劑1 ($n=12$)或 ^{82}Rb ($n=10$)PET情況下均未觀測到SDS之差異。

當在類似之患者組中比較 ^{82}Rb PET與SPECT時，相對於 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 司他米比SPECT(未示)，造影劑1 PET展示偵測之局部缺血量增加。此等結果表明當比較PET與SPECT時，造影劑1展示比使用 ^{82}Rb 更大的心肌缺血偵測之改良。

實例20

以下描述應力及靜止心臟PET之正常灌注及功能極限之多中心開發。研究包括正常灌注分佈極限之開發及由以 ^{18}F 為基礎之心臟灌注劑(造影劑1)量測之正常心臟功能的表徵。

方法：自15名低可能性患者(7F/8M)確定正常極限，該等患者平均年齡為54.7歲，平均體重為74.2 kg，經招募於關於 ^{18}F 造影劑1灌注劑之臨床試驗(第2期)中，利用Siemens Biograph-64 PET/CT掃描器以清單模式獲取，具有踏旋器運動應力/靜止資料集(總共30個資料集)。使用體元大小為 $2.6 \times 2.6 \times 2.0$ (mm)8-箱閘之標準重建構(2D衰減加權有序子集最大期望值方法(2D Attenuation Weighted Ordered Subsets Expectation Maximization))進行閘控重建構。認為在應力及靜止條件下同位素注射後約5分鐘獲得5分鐘重建構。將Cedars-Sinai QPET PET

功能及灌注分析軟體用於所有處理及正常灌注資料庫建立。在左心室 (LV)之定義中，用於閘控研究之30次掃描中的2次掃描(6.7%)及用於非閘控研究之30次掃描中的1次掃描(3.3%)需要手動介入，所有其他處理均為全自動。

結果：左心室計數為應力情況下 33.33 ± 6.44 百萬次計數，範圍(22.76-44.29)及靜止情況下 7.56 ± 1.86 百萬次計數，範圍(5.12-11.77)。應力/靜止計數比為 4.53 ± 0.88 (2.88-6.16)。平均短暫性缺血擴張(TID)為 0.974 ± 0.124 ，其中正常上限為1.22。建立應力及靜止掃描之QPET相對灌注正常極限。有證據表明在應力及靜止情況下分別在80/79%之頂部計數下頂部變薄。所有17個AHA區段中正常資料庫中計數之變化在5-9%之間。功能參數提供於表2中：

表2.應力及靜止掃描之功能參數

	EDV	ESV	EF	PFR	TTPF
應力	96.1 ± 25.2 ml	33.5 ± 14.2 ml	$65.9 \pm 6.3\%$ (52.5-74.4%)	2.12 ± 0.49	205 ± 51 ms
靜止	91.2 ± 20.0 ml	31.6 ± 12.7 ml	$66.5\% \pm 8.4\%$ (50-80%)	2.39 ± 0.50	162 ± 24.8 ms

實例21

以下描述在正常及冠狀動脈疾病患者中用造影劑1 PET對靜止及應力心肌血流進行絕對定量之結果。造影劑1為一種靶向線粒體複合物1之新穎心肌灌注PET示蹤劑。在此研究中，在正常及冠狀動脈疾病(CAD)患者中用此示蹤劑探究靜止(R)及應力(S)心肌血流(MBF)及冠脈血流儲備(CFR)之定量。

方法：11名患者(8名患者罹患CAD之可能性較低且3名患者罹患CAD並存在可逆缺損)在靜止情況及尖峰腺苷藥理學血管擴張情況下

接受造影劑1之IV注射。以投與示蹤劑開始，獲得10分鐘動態PET影像。在再定位短軸影像上，相關區域位於心肌及左心室血池之正常及缺損區域上，自此等相關區域產生時間活性曲線(TAC)。使用血池TAC作為輸入函數，對心肌TAC應用帕特拉克(Patlak)分析(約0.4-1.5分鐘)，從而得到心肌中之攝取常數(K)。對血池及心肌TAC應用部分體積及溢出校正以確保帕特拉克曲線上回歸線之截距接近於零。假設人類中Fluripirdaz-¹⁸F之首次通過萃取分率為0.94(亦即MBF=K/0.94)，與先前研究中所觀測相當(例如參見Huisman等人，*J Nucl Med* 2008;49:630-6)。

結果：LL患者中之S MBF與由CAD患者中正常冠狀動脈(NCA)供應之心肌區域中的S MBF類似(p=NS)。然而，與LL相比，NCA中之R MBF較高(p<0.05)，導致NCA患者中之CFR較低(p<0.05)。與之相比，CAD區域中之S MBF及CFR顯著較低(參見表3)。此等研究結果與使用N-13氨PET之公開文獻一致。

表3

	靜止MBF	應力MBF	CFR
LL	0.66±0.12	2.36±0.49	3.73±1.24
NCA	0.90±0.15	2.38±0.23	2.68±0.32
CAD	0.76±0.13	1.18±0.25	1.58±0.33

研究資料表明可使用造影劑1心肌灌注PET造影對人類中靜止及應力情況下之絕對MBF進行定量。

實例22

以下描述用於最佳化¹⁸F標記之心肌灌注示蹤劑造影劑1之注射示蹤劑劑量及獲取時間的迭代技術。公眾及技術人員對輻射曝露之擔憂使得必需最佳化劑量獲取時間乘積(DATP)以獲得劑量、獲取時間與

影像雜訊之間的最佳權衡。開發出迭代演算法以基於任務限制之雜訊位準測定最佳劑量及獲取時間。

方法：由心肌之相關區域(ROI)測定平均差及標準差(SD)以定義比率：平均差/SD(MSD)。使用SD及「雜訊」之替代物具有以下限制：1)由部分體積及示蹤劑攝取引起之固有計數可變性，及2)重建構及過濾後資料之非泊松性質(non-Poisson nature)。使用迭代演算法擬合模型至限制MSD。由此，測定目標MSD之最佳獲取時間以偵測5%灌注缺損。

資料獲取：利用Biograph 64片層PET/CT掃描器使用30分鐘清單模式獲取來獲取模擬患者分佈及40%中隔缺損之體模(phantom)資料。亦在18名個體中測試該技術。患者在靜止下接受2 mCi且在第二天應力下接受約2 mCi。注射後10分鐘獲取10、20、40、80、160及320秒之動態系列。使用大於70%之最大心肌體元極限由另一600秒獲取獲得心肌ROI。

資料分析：體模資料收斂於理論DATP 9.5 mCi(模擬)*分鐘。患者中，18例靜止、9例腺苷應力及8例運動應力中迭代演算法收斂於解。結果概述於表4中：

表4. 5%缺損偵測之DATP。95%時間為其中95%患者將偵測到5%缺損之限度。

	平均差	標準差	95% ACQ時間(1 mCi)
靜止	2.48	1.25	4.98
運動應力	1.80	0.57	2.94
腺苷應力	1.22	0.55	2.32

對於體模及患者研究，用於解決最佳劑量獲取時間乘積之迭代技術收斂。使用此結果，測定靜止、腺苷及運動應力之最佳獲取時

間。此外，確定演算法可用於測試替代性過濾及偵測限度且用於外推至較低靈敏性掃描器之效能。

實例23

以下描述如由放射性示蹤劑(造影劑1)量測之在大範圍獲取時間內心肌功能參數(LVEF、EDV及ESV)之獨立性。使用心肌灌注PET對功能參數進行精確量測需要足夠計數密度。藉由獲取時間檢驗功能參數[左心室射血分數(LVEF)、收縮末期容量(ESV)及舒張末期容量(EDV)]之相關性。

方法：為分析功能量測對計數密度變化之穩固性，產生來自「清單模式」資料之一系列低計數[1、3、5分鐘腺苷(AD)，3、5分鐘靜止，5、10分鐘運動(EX)]至高計數(15分鐘AD，10分鐘靜止，15分鐘EX)ECG閘控(16時間箱)PET資料集合。使用QPET分析程式量測LVEF、ESV及EDV。

資料獲取：自來自兩個研究中心之23名患者獲取資料。使用同一天靜止應力研究獲取此研究之資料。患者在靜止下接受約2 mCi且亦接受約6 mCi「同一天」應力(8 EX，13 AD)劑量。比較來自較短重分箱(rebinning)時間之函數值與最長獲取時間資料集。使用線性回歸分析測定相關性。

結果：對於檢驗之所有獲取時間，回歸斜率在10%一致性範圍內(除1分鐘腺苷(20%)外)。相關係數展示於表5中。

表5.清單重分箱與最長獲取之間的相關係數

	EDV	ESV	LVEF
3分鐘-靜止	0.970	0.985	0.985
5分鐘-靜止	0.995	0.990	0.985
1分鐘-AD	0.970	0.975	0.906

10分鐘-AD	0.997	0.998	0.995
5分鐘-EX	0.990	0.995	0.990
10分鐘-EX	0.999	0.999	0.999

心臟造影劑1心肌灌注PET影像中存在之高計數密度顯示可能在廣泛範圍之計數密度內進行穩固功能量測。影響計數密度之參數(諸如BMI)之適度變化及劑量之變化不太可能改變功能量測。

實例24

以下描述用於藉由造影劑1 PET心肌灌注測定一天型靜止-應力方案之最小注射間時間間隔之方法的開發。用於心肌灌注造影(MPI)之一天型靜止-應力方案需要最小化注射之間的等待時間(WT)，因為較短時間需要較大應力/靜止劑量比(DR)且最小靜止劑量由影像統計指定。開發用於測定DR對WT之依賴性及鑑別可接受之總劑量之WT的方法。

方法：藉由向應力影像添加16%、23%、48%或100%靜止影像，合併來自利用Tc-99m MPI得到的具有已知可逆缺損之20名患者之心臟的兩天型靜止-應力造影劑1 PET影像資料(5例腺苷(AD)應力及5例運動(EX)應力)以產生人造混合影像。此等影像與靜止影像、2天型應力影像配對且藉由3個盲式讀取器進行讀取。根據讀取器反應(RR)(0至4)及定量缺損嚴重性(QDS)以降低%分區段記錄結果。

結果：發現RR與QDS線性相關。一般而言，大於80%最大值之降低讀取為0，70%至80%讀取為1，60%至70%讀取為「2」，50%至60%讀取為「3」且低於50%讀取為「4」。對RR之分析指示通常僅對於48%及100%混合影像集合在讀取器反應中觀測到2天型資料之大於1單位的變化。因此，23%視為最大可容許之靜止-應力污染。使用靜止-應力污染與劑量之間的關係，發現對於AD，0.5小時WT下需要最

小為2.2之DR，且對於EX，1小時WT下需要最小為3.0之DR。

根據模型影像測定最大容許靜止-應力污染位準。升高之冠脈血流下造影劑1之攝取性質使得其對於AD研究可容許相對低DR及短WT，而對於EX研究需要較長WT及較高DR。

實例25

以下描述1天型靜止-應力PET MPI方案之設計，其需要選擇靜止及應力階段之劑量及造影時間以及靜止與應力劑量之間的時間間隔。

使用心肌灌注造影中Flurpridaz-¹⁸F之三個性質確定此等參數：1) 靜止情況下之注射劑量，其產生用於既定獲取時間之診斷品質影像，2)靜止劑量對應力影像之最大可接受影響及3)基於輻射劑量考慮而可投與之最大總注射劑量。

測定用於既定造影獲取時間之最小靜止劑量，其中計數相關之信雜比不顯著影響讀取器誤差。此係藉由在資料量愈來愈大情況下使用患者靜止研究之多次重分箱模擬增加之劑量來實現。此方法使用連續重分箱中增加數目之重合事件以產生模型化增加之劑量及/或獲取持續時間的影像。此方法適用於相對低放射性濃度，諸如本文所用。

當已知劑量與獲取時間之間的關係時，計算第2組之靜止劑量。在考慮自2分鐘至多達實際最大10分鐘範圍內之獲取時間所需之劑量後，選擇5分鐘。此允許靜止獲取之初始劑量為2.9 mCi。

為確定既定靜止劑量之應力劑量，確定劑量比。為達成此目的，首先測定靜止劑量對應力影像之最大可允許影響。此係藉由使用來自靜止研究第1天及應力研究第2天之資料之組合在一定範圍之靜止劑量影響下建立模擬應力影像來評估。

該方法之最終步驟為需要在某一其他裕度情況下保持總劑量低於極限值 14 mCi，從而使對關鍵器官之輻射劑量限於 5 rem及限於 1 rem有效劑量(ED)或更低。

使用來自分析之對應力影像之最大靜止影響，考慮給藥時間間隔範圍為自最少 15分鐘(基本上立即)至最大實際 2小時限度。基於此，對於腺苷應力可選擇 30分鐘時間間隔，其使得應力劑量與靜止劑量之相應比為 2.0。

對於運動應力，由於運動情況下淨心肌放射性攝取較低，因此需要較長給藥時間間隔與較大劑量比之組合。因此，選擇 60分鐘之給藥時間間隔，其對應於劑量比 3.0。靜止獲取時間增加至 7分鐘且靜止劑量降低至 1.7 mCi以允許所需之較大應力/靜止劑量比，同時仍然保持總量寬裕地在 14 mCi限度內。

為允許某一劑量範圍及避免可能危害研究完整性之劑量變化，上述劑量及劑量比值設定為各變數之 15%至 20%下限範圍且所有獲取之獲取時間增加至最少 15分鐘以解決 2D PET掃描器之靈敏性較低的可能性。資料獲取分為數個部分以便可根據需要自相同資料獲得自較短獲取時間獲得之影像。此導致最終指定劑量為 2.9 mCi至 3.4 mCi靜止劑量且用於腺苷應力之應力劑量為靜止劑量的 2.0倍至 2.4倍。對於運動應力，最終劑量設定為 1.7 mCi至 2.0 mCi靜止劑量且應力劑量為靜止劑量的 3.0倍至 3.6倍。此等劑量意欲反映實際淨注射放射性，以使得在注射之前注射器中需要其他放射性以補償由於吸附及注射器之怠體積而引起的損失。

實例 26

以下描述¹⁸F標記之造影劑1心肌灌注PET示蹤劑的人類安全性、劑量測定法、生物分佈及靜止-應力心肌造影特徵。¹⁸F標記之造影劑1為靶向線粒體複合物1之新穎的心肌灌注造影PET示蹤劑。評估此示蹤劑之人類安全性、劑量測定法、生物分佈及心肌造影特徵之研究。

方法：25名正常個體參與2項研究：13名個體僅在靜止(R)下靜脈內接受222 MBq且另外12名個體在靜止下接受94 MBq並在第二天在尖峰腺苷應力(Adeno，n=6)或尖峰踏旋器運動(Ex，n=6)下接受124 MBq。在注射前及注射後監測身體檢查、實驗室、生命徵象、ECG及EEG。由隨時間之連續PET影像測定心肌(Myocardium)、肝、血池及肺標準化攝取值(SUV)。估計各器官之平均劑量及平均有效劑量(ED，以mSv/MBq計)。

結果：不存在與示蹤劑相關之不良事件。靜止情況下之最高劑量器官為腎且腺苷及運動情況下為心臟。ED在靜止及腺苷情況下為0.019且在運動情況下為0.015。造影期間心肌SUV保持較高。由於骨骼肌攝取較高，因此運動心肌SUV在運動情況下較低。心肌/肝在運動情況下為最高，接著為腺苷及靜止(參見表6)。心肌/血液及心肌/肺較高且隨時間快速改良。

表6

	10分鐘	30分鐘	60分鐘	90分鐘	149分鐘
靜止心肌SUV	3.9±0.9	4.2±1.1	4.5±1.2	4.3±1.3	4.1±1.4
靜止心肌/肝	1.0±0.3	0.9±0.2	1.1±0.2	1.4±0.2	2.1±0.3
腺苷心肌SUV	10.5±1.5	10.8±2.1	10.3±2.1	9.6±2.1	8.4±2.1
腺苷心肌/肝	1.9±0.6	2.0±0.5	2.2±0.5	2.6±0.5	3.8±1.0
運動心肌SUV	6.2±2.1	5.5±1.0	5.1±0.9	4.9±0.9	4.5±0.8
運動心肌/肝	28.0±33.6	5.6±1.0	5.6±1.3	5.8±1.5	5.5±1.5

實例27

在個體中執行研究以確定各種條件下造影劑1之給藥方案。確定給藥方案包括評估諸如以下參數：個體體內注射之造影劑1之mCi；自注射器注射之造影劑1之mCi；注射後影像之獲取時間；靜止與應力研究之間的延遲等。參數關於靜止及應力而變化，例如，用於運動應力之注射劑量(體內)為靜止情況下注射劑量(體內)之至少3倍。此外，用於藥理學應力之注射劑量(體內)為靜止情況下注射劑量(體內)之至少2倍。結果展示於表7中。

表7.運動及藥理學應力之造影劑1劑量、獲取時間及給藥延遲

應力測試	研究	體內注射劑量(mCi)	注射器中注射劑量(mCi)	獲取時間(分鐘)	研究之間的延遲(分鐘)
運動	靜止	1.7-2.0	2.5-3.0	10	60
	應力	8.6至9.0	9.0-9.5		
藥理學	靜止/應力比	最少為靜止劑量注射之3倍			
	靜止	2.4-2.9	2.5-3.0	10	30
	應力	5.7-6.2	6.0-6.5		
	靜止/應力比	最少為靜止劑量注射之2倍			

已在人類個體中確定投與造影劑1之各種參數，包括注射劑量、研究之間的延遲、靜止/應力劑量比，及注射器中量與自注射器注射之量的比較。

實例28

以下提供自關於健康個體中造影劑1之單次劑量測定、生物分佈及安全性試驗之研究所獲得的結果。使用造影劑1在注射後約10分鐘、30分鐘、50分鐘、2小時、2.5小時、3.83小時及4.5小時時獲得12名健康志願者之全身PET影像資料。影像資料在造影位點經衰減校正

且藉由劑量測定分析實驗室CDE劑量測定服務(CDE)(Dosimetry Analysis Laboratory, CDE Dosimetry Services (CDE))基於醫學體內輻射劑量(MIRD)16方法進行定量以測定展示顯著放射性攝取之所有器官中的動力學資料。經由經定量影像資料之動力學模型進行劑量測定估計以測定滯留時間及標準MIRD方法。使用關於膀胱排泄時間間隔的3種假設(2.0小時、3.5小時及4.8小時)確定此等估計值。報導個體之動力學資料、滯留時間及劑量測定估計值且作為概括統計。

技術.有效劑量(ED)：由ICRP發展以用於職業性輻射防護，ED使得能夠比較來自均一體外劑量之輻射損害與來自非均一體內劑量之輻射損害。對於非均一體內劑量測定之1 rem ED之風險等於1 rem均一體外曝露(總身體劑量)之風險。如ICRP公開案60 [ICRP-60 1991]中定義。

有效劑量當量(EDE)：由ICRP發展以用於職業性輻射防護，EDE使得能夠比較來自均一體外劑量之輻射損害與來自非均一體內劑量之輻射損害。對於非均一體內劑量測定之1 rem EDE之風險等於1 rem均一體外曝露(總身體劑量)之風險。如ICRP公開案30 [ICRP-30 1981]中定義。

MIRD方法：該方法由醫學體內輻射劑量委員會(Medical Internal Radiation Dose Committee)發展以用於測定輻射吸收劑量。此方法包括使用輻射傳輸因數(S值)及生物-動力學參數(滯留時間)。如MIRD Primer, Society of Nuclear Medicine, 1991中定義。

%CV為變化係數(標準差與平均值之比乘以100)。

來自全身影像之注射劑量百分比對時間.測定腦、心壁、腎、

肝、肺、紅骨髓(腰區)、唾液腺、脾、胃壁、甲狀腺及膀胱之注射放射性百分比作為時間之函數。以平均值衡量，展示最大尖峰攝取之器官為肝，注射放射性為約19.1%(資料未示)。次最大尖峰攝取出現於腎中，注射放射性為約9.4%(資料未示)。

劑量測定估計.以平均值衡量，對於3.5小時之膀胱排泄時間間隔，接受最大吸收劑量之器官為腎(0.24 rem/mCi (0.066 mSv/MBq))及心壁(0.18 rem/mCi(0.048 mSv/MBq))。平均ED(有效劑量)為0.071 rem/mCi(0.019 mSv/MBq)。表8展示吸收劑量估計值(rem/mCi)且表9展示吸收劑量估計值(mSv/MBq)。所列舉器官之平均吸收劑量見於各表之第一欄。

表8

	平均值	%CV	最小值	最大值
腎上腺	5.8E-02	7%	4.9E-02	6.4E-02
腦	9.4E-02	25%	5.7E-02	1.3E-01
胸	3.2E-02	8%	2.8E-02	3.5E-02
膽囊壁	6.4E-02	8%	5.4E-02	7.1E-02
LLI壁	4.3E-02	8%	3.7E-02	4.8E-02
小腸	4.7E-02	8%	4.0E-02	5.2E-02
胃壁	1.5E-01	26%	9.0E-02	2.3E-01
ULI壁	4.7E-02	7%	4.1E-02	5.2E-02
心壁	1.8E-01	17%	1.2E-01	2.4E-01
腎	2.4E-01	22%	1.6E-01	3.5E-01
肝	1.5E-01	19%	1.0E-01	1.9E-01
肺	4.2E-02	7%	3.6E-02	4.6E-02
肌肉	3.8E-02	8%	3.2E-02	4.1E-02
卵巢	4.5E-02	8%	3.9E-02	5.0E-02
胰臟	5.9E-02	8%	4.8E-02	6.7E-02
紅骨髓	6.0E-02	11%	4.7E-02	6.9E-02
骨原性細胞	6.9E-02	8%	5.7E-02	7.8E-02
唾液	1.3E-01	38%	8.6E-02	2.5E-01
皮膚	2.9E-02	8%	2.5E-02	3.2E-02
脾	6.0E-02	21%	4.0E-02	7.6E-02
睪丸	3.4E-02	9%	3.0E-02	3.8E-02
胸腺	4.1E-02	8%	3.5E-02	4.5E-02

甲狀腺	1.2E-01	30%	7.1E-02	1.8E-01
膀胱壁	8.4E-02	18%	6.5E-02	1.1E-01
子宮	4.6E-02	8%	4.0E-02	5.1E-02
全身	4.5E-02	7%	3.7E-02	4.9E-02
EDE	8.0E-02	11%	6.3E-02	9.1E-02
ED	7.1E-02	12%	5.5E-02	8.9E-02

表9

	平均值	%CV	最小值	最大值
腎上腺	1.6E-02	7%	1.3E-02	1.7E-02
腦	2.5E-02	25%	1.5E-02	3.6E-02
胸	8.8E-03	8%	7.5E-03	9.6E-03
膽囊壁	1.7E-02	8%	1.5E-02	1.9E-02
LLI壁	1.2E-02	8%	1.0E-02	1.3E-02
小腸	1.3E-02	8%	1.1E-02	1.4E-02
胃壁	4.0E-02	26%	2.4E-02	6.2E-02
ULI壁	1.3E-02	7%	1.1E-02	1.4E-02
心壁	4.8E-02	17%	3.4E-02	6.4E-02
腎	6.6E-02	22%	4.4E-02	9.5E-02
肝	3.9E-02	19%	2.7E-02	5.2E-02
肺	1.1E-02	7%	9.7E-03	1.2E-02
肌肉	1.0E-02	8%	8.7E-03	1.1E-02
卵巢	1.2E-02	8%	1.1E-02	1.3E-02
胰臟	1.6E-02	8%	1.3E-02	1.8E-02
紅骨髓	1.6E-02	11%	1.3E-02	1.9E-02
骨原性細胞	1.9E-02	8%	1.6E-02	2.1E-02
唾液	3.5E-02	38%	2.3E-02	6.8E-02
皮膚	7.9E-03	8%	6.8E-03	8.7E-03
脾	1.6E-02	21%	1.1E-02	2.1E-02
睪丸	9.2E-03	9%	8.1E-03	1.0E-02
胸腺	1.1E-02	8%	9.6E-03	1.2E-02
甲狀腺	3.2E-02	30%	1.9E-02	4.9E-02
膀胱壁	2.3E-02	18%	1.7E-02	3.0E-02
子宮	1.2E-02	8%	1.1E-02	1.4E-02
全身	1.2E-02	7%	1.0E-02	1.3E-02
EDE	2.2E-02	11%	1.7E-02	2.5E-02
ED	1.9E-02	12%	1.5E-02	2.4E-02

實例29

描述與在靜止情況下單次注射後造影劑1(用於心肌灌注PET造影之新穎¹⁸F標記之示蹤劑)之人類研究、劑量測定、生物分佈、安全性

及造影特徵相關的結果。

*方法：研究群體.*年齡為18-40歲之健康成人(如由病史、身體檢查、生命徵象、ECG、EEG、神經學檢查及臨床實驗室測試確定)參與研究。為能夠參與，個體必須滿足所有方案指定之包涵準則且不滿足所有排除準則。

*研究設計.*此為非隨機化、開放標記、單次劑量研究。總共13名健康成人個體參與且在美國的單一研究中心投與單次劑量之造影劑1。在參與前14天內篩選個體以證實個體合格，且在研究藥物投與前一天在研究中心開始基線評估。個體留在研究中心直至完成研究第2天安全性評估(給藥後 24 ± 8 小時)。在給藥後 48 ± 8 小時時給研究個體打電話以進行不良事件(AE)監測。所有個體在給藥後約1週(5-7天)返回研究中心以進行後續安全性訪視，且在給藥後約14-17天時藉由電話聯繫以進行最終嚴重AE監測。

*劑量及投與方法之確定.*選擇8 mCi目標劑量以提供足夠計數統計且計劃充分低於基於臨床前資料之最大可接受輻射曝露。此等資料表明在對目標不超過50 mSv(5 rem)情況下可投與至人類之造影劑1之最大劑量為742 MBq(20.0 mCi)且產生 ≤ 10 mSv(1 rem)之有效劑量(ED)的注射劑量為666 MBq(18.0 mCi)(Stabin, M G, Sparks, RB 等人, OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. **J Nucl Med** 2005 46(6):1023-7)。

在第1天，各個體接受於含有 ≤ 50 mg/mL抗壞血酸鈉水溶液之 $\leq 5\%$ 乙醇之無菌溶液中的1-3 mL造影劑1之靜脈內快速注射，經計算

以在注射時傳遞大致目標劑量之造影劑1。在小於10秒內投與劑量，接著立即用3-5 mL鹽水沖洗。

藉由自注射前注射器中經檢定及衰減校正之放射性減去注射後注射器及注射管路中經衰減校正之放射性來計算淨注射劑量。

PET 造影方案.在方案指定之時間窗內執行自頭部至大腿中部的全身PET造影。

劑量測定分析.使用OLINDA/EXM軟體(Stabin, M G, Sparks, RB等人, OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. **J Nucl Med** 2005 46(6):1023-7)測定用於成年男性及女性模型之標準器官及用於唾液腺之輻射劑量測定之估計值以及有效劑量當量(EDE)(國際輻射防護委員會(International Commission on Radiological Protection ; ICRP), 國際輻射防護委員會標準, 公開案26. *Ann ICRP*. 1977; 1(3))及有效劑量(ED)(國際輻射防護委員會(ICRP), 1990年國際輻射防護委員會標準, 60. *Ann ICRP*. 1990; 21(1-3))。藉由自造影研究獲得之資料, 使用符合MIRD規範(MIRD Pamphlet)第16號之方法(Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB 等人, MIRD 規範第16號: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med*. 1999年2月;40(2):37S-61S), 基於MIRD方法評估輻射劑量測定。

使用定製軟體將各個體及各時間點之經衰減校正之橫向影像資料切面組合為單一三維影像矩陣。接著將此等影像分成各時間點時各個體之經組合冠狀平面影像資料之6個影像集合(「前部」、「後部」、

「唾液」、「甲狀腺」、「源」及「全部」)，在類似前部至後部深度下對器官進行分組。進行此過程以最佳化ROI建立，且最小化背景對各經組合冠狀平面影像中所含器官之影響。「前部」影像含有胃壁、心壁及膀胱。「後部」影像含有腎、腰椎及脾(當可見時)。「唾液」影像含有唾液腺(腮腺及下頷下腺)。「甲狀腺」影像含有甲狀腺。「全部」影像組合所有含有個體影像資料之冠狀影像平面且用於對腦及肝進行定量。「源」影像含有校準源。

使用經開發及驗證以用於此目的之定製軟體在展示高於背景之攝取的所有器官周圍描繪相關區域。藉由以自校準源獲得之校準因子校正ROI總和來測定絕對放射性。亦針對不為藉由利用相關背景區域進行定量之器官或組織之部分的含放射性之下伏及覆蓋組織調節區域計數。亦針對體外(off body)背景計數校正全部身體區域計數。對器官及相鄰區域之區域大小進行適當正規化。亦視需要使用與其他含放射性之器官具有顯著重疊的器官之未遮擋區域。為估計小腿(其未經造影)中之放射性，利用大腿上之相關區域。亦視需要校正放射性以保證100%注射放射性，且確保吸收劑量之保守(輕微過度估計)測定。當造影方案結束後可獲得泌尿排泄資料時，使用此等資料確定全身滯留。

使用影像定量方法測定研究中個體之腦、心壁、腎、肝、紅骨髓(利用腰椎區域)、唾液腺、脾、胃壁、甲狀腺及膀胱之動力學資料。藉由用絕對放射性除以所投與之總放射性而將其轉換為分率劑量。藉由方程式1中展示之形式之指數之和使用非線性最小平方回歸擬合器官及組織資料，其中 f 及 λ 為擬合過程中確定之模型參數， $F_{ij}(t)$

為總注射放射性之分率， t 為注射後時間， i 為第 i 個ROI， j 為第 j 個個體，且 k 為第 k 個指數項。適當時使用1至4個指數項。

$$F_{ij}(t) = \sum_k f_{ijk} e^{-\lambda_{ijk} t_j} \quad \text{方程式1}$$

使用定製軟體執行回歸，該定製軟體基於動力學資料之時間變化及使用由使用者選擇之各種時間活性情形之預先列表估計值來確定初始參數值。擬合此等資料後，藉由對此等憑經驗確定之函數(指數之和)對時間等於0至無限大進行積分來確定滯留時間(考慮物理衰減)。藉由自全身滯留時間減去適當器官滯留時間來確定身體其餘部分之滯留時間。使用藉由擬合全身放射性資料與膀胱模型而測定之參數來確定膀胱滯留時間，如以OLINDA/EXM軟體在3.5小時膀胱排泄時間間隔下實施。基於腰椎之一部分上描繪之相關區域測定紅骨髓滯留時間。假設腰椎含有全部紅骨髓之16.1%(國際輻射防護委員會(ICRP)公開案23, Report of the Task Group on Reference Man. Pergamon Press. 1975, 第125頁)。

器官/組織劑量測定估計. 使用成年「男性」模型使用OLINDA/EXM軟體測定所有目標器官之吸收劑量估計值。基於個別個體相對於輻射傳輸體模之總身體質量按比例調整所得吸收劑量估計值。藉由基於參考男性腮腺及下頷唾液腺之總質量(國際輻射防護委員會(ICRP)公開案23, Report of the Task Group on Reference Man. Pergamon Press. 1975, 第125頁)使用唾液腺之S值之保守估計值且假設為球形來測定唾液腺劑量測定。藉由OLINDA/EXM軟體產生球體之S值且基於參考男性相對於個體之總身體質量進行線性按比例調整。接著將此等S值乘以滯留時間以產生最終唾液腺劑量估計值。

統計分析.使用SAS®版本9.1.3(SAS Institute, Inc., Cary, NC)進行所有統計分析及製備所有摘要表及列表。標準描述性概述包括N、平均值、中值、標準差(SD)及/或變化係數(%CV)、連續變數之最小值及最大值，以及分類變數之數目及百分比。

結果：患者人口統計學.在經篩選之26名個體中，13名個體(12名男性及1名女性)經投與造影劑1且完成所有安全性評估。平均年齡為23.4歲(範圍：19-34歲)且平均BMI為23.4(範圍：20-26)。1名患者由於不能證實標準製劑之劑量校準或檢定資料而不包括於劑量測定、生物分佈及輻射動力學之分析中。

輻射劑量測定.靜脈內快速注射經計算以在注射時傳遞不超過8 mCi ¹⁸F。在4.6 mCi至6.6 mCi(170 MBq至244 MBq)範圍下，平均(SD)最終衰減校正劑量為6(0.6)mCi ¹⁸F。目標劑量與最終劑量之間的差係由注射器中造影劑1之滯留引起。

吸收劑量概括統計呈現於表10中(mSv/MBq)。接受最大平均吸收劑量之器官為腎(0.066 mSv/MBq(0.24 rem/mCi))，接著為心壁(0.048 mSv/MBq(0.18 rem/mCi))。平均 ED 為 0.019 mSv/MBq(0.072 rem/mCi)。

表10.吸收劑量估計值(mSv/MBq)，N=12，排泄時間間隔=3.5小時

	平均值	%CV	最小值	最大值
腎上腺	1.6E ^a -02	7%	1.3E-02	1.7E-02
腦	2.5E-02	25%	1.5E-02	3.6E-02
胸	8.8E-03	8%	7.5E-03	9.6E-03
膽囊壁	1.7E-02	8%	1.5E-02	1.9E-02
LLI壁	1.2E-02	8%	1.0E-02	1.3E-02
小腸	1.3E-02	8%	1.1E-02	1.4E-02
胃壁	4.0E-02	26%	2.4E-02	6.2E-02
ULI壁	1.3E-02	7%	1.1E-02	1.4E-02

心壁	4.8E-02	17%	3.4E-02	6.4E-02
腎	6.6E-02	22%	4.4E-02	9.5E-02
肝	3.9E-02	19%	2.7E-02	5.2E-02
肺	1.1E-02	7%	9.7E-03	1.2E-02
肌肉	1.0E-02	8%	8.7E-03	1.3E-02
卵巢	1.2E-02	8%	1.1E-02	1.3E-02
胰臟	1.6E-02	8%	1.3E-02	1.8E-02
紅骨髓	1.6E-02	11%	1.3E-02	1.9E-02
骨原性細胞	1.9E-02	8%	1.6E-02	2.1E-02
唾液	3.5E-02	38%	2.3E-02	6.8E-02
皮膚	7.9E-03	8%	6.8E-03	8.7E-03
脾	1.6E-02	21%	1.1E-02	2.1E-02
睪丸	9.2E-03	9%	8.1E-03	1.0E-02
胸腺	1.1E-02	8%	9.6E-03	1.2E-02
甲狀腺	3.2E-02	30%	1.9E-02	4.9E-02
膀胱壁	2.3E-02	18%	1.7E-02	3.0E-02
子宮	1.2E-02	8%	1.1E-02	1.4E-02
全身	1.2E-02	7%	1.0E-02	1.3E-02
EDE	2.2E-02	11%	1.7E-02	2.5E-02
ED	1.9E-02	12%	1.5E-02	2.4E-02

^a後接有「-」之「E」為習知用於十進制表示之3的指數倍。

全部器官生物分佈.測定腦、心壁、腎、肝、肺、紅骨髓(腰區)、唾液腺、脾、胃壁、甲狀腺及膀胱之造影劑1之生物分佈，以全部器官注射放射性百分比作為時間之函數來計算(表11及圖14)。圖14展示投與造影劑1後不同時間點時來自代表性個體之心肌層面處之遍及身體之全身冠狀影像。已針對¹⁸F衰減校正影像。可發現自最早影像至注射後約5小時，心臟展現較高且持續的¹⁸F滯留。肝亦似乎一般展現與心臟類似之強度，在注射後10分鐘與30分鐘之間出現尖峰且在約2小時時清除。展示最大平均尖峰攝取之器官為肝，約19.1%注射放射性。次最大平均尖峰攝取出現於腎中，約9.4%注射放射性，接著為腦部，約8.3%注射放射性。使用標準模型使用來自研究中個體之資料確定各個體之泌尿排泄率及膀胱中放射性滯留時間，其中給藥後理論固

定排泄時間間隔為3.5小時。測定其餘組織(1.8小時)、肝(0.28小時)及腦(0.14小時)之最大平均滯留時間。概述性滯留時間統計呈現於表12中。

表11.投與劑量對時間(給藥後小時數)之平均百分比(%), N=12, ¹⁸F, 經衰減校正

	0.17 小時 ^a	0.50 小時	0.83 小時	2.0 小時	2.5 小時	3.83 小時	4.5 小時
全身	100.0%	99.8%	99.7%	98.2%	98.1%	96.8%	96.9%
腦	8.3%	7.9%	7.3%	4.7%	4.1%	3.2%	2.9%
GI胃壁	2.5%	2.4%	2.2%	0.7%	0.7%	0.6%	0.6%
心壁	3.1%	3.2%	3.4%	2.4%	2.5%	2.1%	2.1%
腎	9.4%	6.5%	4.9%	1.6%	1.6%	1.2%	1.1%
肝	19.1%	18.0%	16.4%	7.5%	7.0%	4.5%	4.7%
骨髓(腰)	0.3%	0.3%	0.3%	NA	NA	NA	NA
唾液	0.6%	0.7%	0.6%	0.5%	0.5%	0.4%	0.4%
脾	0.9%	0.6%	0.4%	0.3%	0.3%	0.3%	NA
甲狀腺	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
膀胱	0.3%	0.2%	0.3%	0.9%	1.1%	1.4%	1.7%

^a給藥後(時間窗之開始)標稱時間(小時)

NA=未獲得

表12.滯留時間(小時)概括統計(N=12, 排泄時間間隔=3.5小時)

	平均值	%CV	最小值	最大值
腦	1.38E-01	2.69E-01	8.68E-02	2.08E-01
GI胃壁	3.30E-02	4.46E-01	1.53E-02	6.11E-02
心壁	7.28E-02	1.83E-01	4.82E-02	1.01E-01
腎	9.52E-02	2.35E-01	6.10E-02	1.43E-01
肝	2.77E-01	2.22E-01	1.83E-01	3.94E-01
紅骨髓	8.86E-02	2.10E-01	6.72E-02	1.17E-01
唾液	1.48E-02	3.24E-01	9.68E-03	2.63E-02
脾	1.01E-02	1.87E-01	7.26E-03	1.25E-02
甲狀腺	3.31E-03	3.13E-01	1.72E-03	5.06E-03
膀胱	2.65E-02	3.35E-01	1.40E-02	4.50E-02
身體其餘部分	1.84E+00	7.86E-02	1.65E+00	2.08E+00

^a後接有「-」之「E」為習知用於十進制表示之3的指數倍。

尿液中 ^{18}F 之早期消除.在給藥前收集尿液(基線)，且收集給藥後長達8小時之所有排泄物且針對 ^{18}F 進行檢定。然而，如血液收集一樣，尿液收集在接近方案中指定約7小時最小值時終止。在約7小時排泄時間間隔內平均泌尿排泄為4.83% ID，其中%CV為64.7且範圍為0.64% ID至12.41% ID。此研究結果與如藉由PET造影所量測之5%的累積尿液排泄合理地一致。

討論：造影劑1之關鍵器官為腎，平均估計劑量為0.066 mSv/MBq(0.24 rem/mCi)。因此，在對關鍵器官不超過50 mSv情況下可投與之化合物之最大注射劑量為770 MBq。此略高於由藥物評估及研究中心(Center for Drug Evaluation and Research；CDER)發佈之廣泛使用之指南中所推薦的185 MBq至370 mBq，該指南描述用於製造 ^{18}F -FDG之設施的推薦包裝說明書(PET Drug Applications - Content and Format for NDAs and ANDAs: Fludeoxyglucose F 18 Injection, Ammonia N 13 Injection, Sodium Fluoride F 18 Injection, Attachment II, Sample Formats; Labeling for Ammonia N 13 Injection, Fludeoxyglucose F 18 Injection and Sodium Fluoride F 18 Injection, Attachment II (CDER 2000))。此狀態為在投藥後不久較大分率之 ^{18}F -FDG極快速泌尿排泄之結果，導致該化合物與造影劑1相比對膀胱之暴露實質上更高。造影劑1引起之ED(0.019 mSv/MBq)與 ^{18}F -FDG之ED相同(國際輻射防護委員會(ICRP), Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, ICRP公開案53之附錄2，公開案80, *Ann ICRP*. 1999; 28(3))。因此可作出以下推論：來自造影劑1之輻射劑量與 ^{18}F -FDG引起之輻射劑量相當或小於 ^{18}F -FDG引起之輻射劑量。

因為造影劑1之平均估計有效劑量(ED)為0.019 mSv/MBq (0.072 rem/mCi)，所以在不超過10 mSv ED情況下可投與之最大注射劑量為521 MBq。

此研究之輻射劑量估計與自非人類靈長類動物獲得之結果一致(Lazewatsky J, Azure M, Guaraldi M等人, Dosimetry of BMS747158, a novel 18F labeled tracer for myocardial perfusion imaging, in nonhuman primates at rest. *J Nucl Med*. 2009;49(增刊1):15頁)且心臟中造影劑1之較高及持續滯留與非人類靈長類動物及其他物種中之資料一致(Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K, Radeke H, Purohit A, Azure M, Casebier DS, Robinson SP. BMS-747158-02: a Novel PET Myocardial Perfusion Imaging Agent. *Journal Nuclear Cardiology* 2007年11月-12月;14(6):789-98)。儘管發現由靈長類動物獲得之估計中的關鍵器官為心壁，但該研究中心壁之估計人類輻射劑量為0.067 mSv/MBq，其與此研究中關於腎所測得之關鍵器官值(0.066 mSv/MBq)極類似。對兩器官之劑量在由非人類靈長類動物獲得之結果及當前研究中均屬於最高的且在彼此兩個標準差內。

造影劑1為良好耐受且不引起臨床顯著安全問題。生命徵象、實驗室值(血液學、凝血、臨床化學及尿分析)、ECG及EEG中與基線相比之變化在臨床上不顯著。未展現潛在心臟毒性(經由凝血研究及肌鈣蛋白-T含量之變化以信號表示)。身體及神經學檢查未顯示任何給藥前或給藥後異常。根據對安全性資料之定期審查，DMC未出現安全性問題。

此研究中獲得之結果表明造影劑1似乎為安全的且為良好耐受且

展現在心肌中顯著及持續滯留。造影劑1之靜止注射後之關鍵器官經測定為腎，0.066 mSv/MBq。基於所觀測之平均ED，在不超過1 rem ED情況下可投與之最大注射劑量為14 mCi(521 MBq)。造影劑1之ED與 $[^{18}\text{F}]$ -FDG之ED相同，但造影劑1之關鍵器官(腎)劑量顯著小於 $[^{18}\text{F}]$ -FDG之關鍵器官(膀胱)劑量。

實例30

以下實例描述關於慢性心肌功能不全兔中造影劑1(新穎的PET心肌灌注造影劑)之心臟造影及安全性評估的研究。

造影劑1為用於利用正電子發射斷層攝影術(PET)進行心肌灌注造影(MPI)的 ^{18}F 標記之造影劑(Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K等人: a novel PET myocardial perfusion imaging agent. J Nucl Cardiol 2007;14:789-98)。藉由此試劑進行之心臟造影顯示清晰心肌且鑑別急性冠狀動脈結紮及缺血再灌注損傷之動物模型中急性心肌缺血及組織壞死(Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K等人: a novel PET myocardial perfusion imaging agent. J Nucl Cardiol 2007;14:789-98；Nekolla SG, Reder S, Higuchi T, Dzewas G, Poethko T, Preissl A等人, Assessment of Imaging Properties of a New F-18 Labelled Flow Tracer in a Pig Model. J Am Coll Cardiol 2008;51:A170；及 Maddahi J, Schiepers C, Czernin J, Huang H, Schelbert H, Wijatyk A等人, First human study of BMS747158, a novel F-18 labeled tracer for myocardial perfusion imaging. J Nucl Med 2008;49:70P)。在模型系統中，造影劑1顯示優於當前可用MPI試劑之特徵。與基於單光子發射電腦斷層攝影術(SPECT)之試劑($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -司他

米比及²⁰¹鉈)相比，造影劑1具有PET技術之優點(精確衰減校正及以絕對項表示之心肌灌注之定量)。此外，造影劑1心臟攝取在活體外大範圍流動速率下及活體內靜止及應力條件下更好地與心肌灌注相關(Nekolla SG, Reder S, Saraste A, Higuchi T, Dzewas G, Preissel A等人, Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer 18F-BMS-747158-02: comparison to 13N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. Circulation 2009;119:2333-42)。與當前PET試劑(如¹³N-氨及⁸²鉀)相比，¹⁸F之長半衰期(110分鐘)使得造影劑1能夠輻射合成且在中心供應。除藥理學應力外，其亦提供在運動應力下造影之可能。

多個正常物種中之安全性及輻射劑量測定研究顯示造影劑1具有用於臨床發展之可接受之安全限度(Mistry M, Onthank D, Green J, Cicio S, Casebier D, Robinson S等人, Toxicological Evaluation of BMS-747158, a PET Myocardial Perfusion Imaging Agent. The Toxicologist 2008;102:476；及 Lazewatsky J, Azure M, Guaraldi M, Kagan M, MacDonald J, Yu M等人, Dosimetry of BMS747158, a novel 18F labeled tracer for myocardial perfusion imaging, in nonhuman primates at rest. J Nucl Med 2009;49:15頁)。輻射之關鍵器官為心臟且輻射劑量與市售試劑¹⁸F-氟去氧葡萄糖相當(Lazewatsky J, Azure M, Guaraldi M, Kagan M, MacDonald J, Yu M等人, Dosimetry of BMS747158, a novel 18F labeled tracer for myocardial perfusion imaging, in nonhuman primates at rest. J Nucl Med 2009;49:15頁)。

方法：心肌梗塞之兔模型.自Harlan(Oakwood, MI)購得雄性紐西

蘭兔(體重2.5-3.5 kg)且供養於Lantheus Medical Imaging之AAALAC認可之動物護理設施中。研究方案經動物管理及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee)批准。開展心肌梗塞(MI)之兔模型之程序與先前描述之方法類似(Fujita M, Morimoto Y, Ishihara M, Shimizu M, Takase B, Maehara T等人, A new rabbit model of myocardial infarction without endotracheal intubation. J Surg Res 2004;116:124-8)。簡言之，用氯胺酮(ketamine；40 mg/Kg，肌肉內注射)及甲苯噻嗪(xylazine；9 mg/Kg，肌肉內注射)使兔麻醉且以仰臥位置放。在無菌條件下執行手術。小心地執行中胸骨切開術以避免損傷體壁胸膜。暴露且切開心包囊。暴露左心室前部及側壁且結紮左冠狀動脈之主分支。藉由左心室壁之受影響區域中顏色變蒼白來驗證結紮成功。接著縫合胸部且使動物復原。手術後四週，將該兔用於造影及心血管評估研究。

*造影及心血管評估.*在正常及MI兔中評估PET影像及心血管參數。造影前，用氯胺酮(25 mg/Kg，肌肉內注射)及甲苯噻嗪(5 mg/Kg，肌肉內注射)使兔麻醉且將導管插入邊緣耳靜脈以用於造影劑1注射。分離右側股動脈且插入米勒(Millar)導管(SPC340, Millar Instruments, Houston, TX)以用於動脈壓量測。接著將動物置放於microPET攝影機(Focus220, CTI Molecular Imaging, Inc. Knoxville, TN)中用於心臟造影。米勒導管連接至電腦驅動之資料獲取系統(MP35, BIOPAC Systems, Goleta, CA)以用於記錄平均動脈壓(MAP)以及收縮及舒張動脈壓(SAP及DAP)。此外，亦使用BIOPAC系統藉由3個非侵襲性肢體導程以導程II組態記錄心電圖(ECG)。自ECG記錄獲

得心跳速率(HR)及QT時間間隔。穩定期後，在造影劑1靜脈內注射(約1.5 mCi)前5分鐘記錄心血管參數：MAP、SBP、DBP及ECG，且在注射後再繼續記錄20分鐘。對兔造影持續30分鐘。

影像重建構及分析.獲取後，使用OSEM2D演算法藉由95個橫向片層以256×256像素之矩陣重建構影像且經衰減校正(microPET Manager and ASIPro, CTI Molecular Imaging, Inc. Knoxville, TN)。像素大小為0.47 mm且片層厚度為0.80 mm。關於心臟軸對影像進行再定位且接著在第20分鐘至第30分鐘之10分鐘時期內產生連續斷層攝影心臟影像框。接著使用QPS 2008軟體(Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA)自重建構之心臟短軸影像產生極點圖(polar map)影像。

放射性藥劑.先前已描述造影劑1之化學結構及輻射合成(Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K等人: a novel PET myocardial perfusion imaging agent. J Nucl Cardiol 2007;14:789-98；及Purohit A, Radeke H, Azure M, Hanson K, Benetti R, Su F等人, Synthesis and biological evaluation of pyridazinone analogues as potential cardiac positron emission tomography tracers. J Med Chem 2008;51:2954-70)。此研究中所用之放射化學純度為99.1-99.9%，且放射性比度為3265-7016 Ci/mmol。根據臨床方案在5%乙醇(v/v)及50 mg/mL抗壞血酸水溶液中製備試劑。

資料分析.資料可表示為平均值±SD且使用非配對史都登氏t試驗法(unpaired student t-test)(假設不等方差)比較對照用兔與MI兔之間的基線值。p<0.05視為統計顯著。各時間點時(造影劑1注射前及造影劑1注射後1分鐘、5分鐘、10分鐘及20分鐘)，平均每10秒動脈內量測一

次MAP、SAP及DAP，且平均每12次心跳計算一次自ECG記錄獲得之HR及QTc時間間隔。QT時間間隔係由一名研究人員手工界定且QTc係使用費氏方法(Fridericia method)($QTc=QT/RR^{1/3}$)自藉由RR間隔校正之QT產生。

結果：研究時對照用兔與MI兔之體重類似(3.35 ± 0.19 對 3.06 ± 0.28 kg)。

心臟影像.對照用兔及MI兔之代表性心臟短軸、長軸及極點圖影像展示於圖12中。圖12展示對照用兔及慢性心肌梗塞(MI)兔中造影劑1之代表性心臟影像。此等影像係在造影劑1注射後20-30分鐘時獲取且以心臟短軸及長軸視圖以及極點圖形式呈現。在MI兔中清楚識別缺損區域。在對照用兔中，心肌清楚可見，放射性均一分佈且背景干擾最小。在MI兔中，在心臟短軸及長軸以及極點圖視圖中清楚偵測到左心室壁中之灌注缺損區域。

ECG評估.如表14中所示，以導程II組態記錄之基線ECG追蹤(造影劑1注射前)展示對照用兔中之正常波形(陽性QRS複合波及T波)。與之相比，MI兔中QRS複合波及T波為陰性且Q波放大。研究獲得在造影劑1注射前、造影劑1注射後1分鐘及5分鐘時對照用兔及心肌梗塞(MI)兔之ECG追蹤。表14展示對照用兔及MI兔中QTc時間間隔之基線值(由費氏方法校正)及在造影劑1注射後1分鐘、5分鐘、10分鐘及20分鐘時與基線相比之平均變化。與對照用兔類似，MI兔中在注射後未觀測到ECG波形及QTc時間間隔之變化。

表14

		注射後與基線相比之變化			
QTc (毫秒)	基線	1分鐘	5分鐘	10分鐘	20分鐘
對照用兔 (n=3)	319±17	2±15	-1±11	6±20	9±15
MI(n=4)	288±17	8±5	4±6	4±8	3±12

然而，此兩個組中QTc及HR之基線值(表14及表15)類似。在對照用兔或MI兔中，靜脈內投與造影劑1未使注射後1分鐘、5分鐘、10分鐘及20分鐘時之ECG波形、心節律、HR及QTc時間間隔自基線值變化。研究在某種程度上展示造影劑1投與前5分鐘及造影劑1投與後20分鐘時對照用兔及心肌梗塞(MI)兔之平均心跳速率(HR)追蹤。表15展示對照用兔及MI兔中HR之基線值及注射後1分鐘、5分鐘、10分鐘及20分鐘時與基線相比之平均變化。與對照用兔類似，MI兔中注射後未觀測到HR變化。

表15

		注射後與基線相比之變化			
心跳速率 (跳動次數/分鐘)	基線	1分鐘	5分鐘	10分鐘	20分鐘
對照	159±8	-4±2	-2±1	-2±4	-4±4
MI	162±36	6±5	3±8	1±6	-7±10

動脈壓量測.與HR及QTc相比，MI兔之MAP、SAP及DAP之基線值(表16及表17)顯著低於對照用兔。在對照用兔中，注射造影劑1不誘導MAP(表16)、SAP及DAP(表17)改變。與對照動物一致，在投與造影劑1期間及投與造影劑1後在MI兔中未觀測到此等參數之變化。研究在某種程度上顯示造影劑1投與前5分鐘及造影劑1投與後20分鐘時對照用兔及心肌梗塞(MI)兔之經平均化之平均動脈壓(AP)追蹤。表16展示對照用兔及MI兔中平均AP之基線值及注射後1分鐘、5分鐘、

10分鐘及20分鐘時與基線相比之平均變化。與對照用兔類似，MI兔中注射後未觀測到平均AP變化。*指示 $p<0.05$ (相對於對照用兔)。研究在某種程度上顯示造影劑1投與前5分鐘及造影劑1投與後20分鐘時對照用兔及心肌梗塞(MI)兔之平均收縮及舒張動脈壓(AP)追蹤。表17展示對照用兔及MI兔中收縮及舒張AP之基線值以及注射後1分鐘、5分鐘、10分鐘及20分鐘時與基線相比之平均變化。與對照用兔類似，MI兔中注射後未觀測到平均AP變化。*指示 $p<0.05$ (相對於對照用兔)。

表16

		注射後與基線相比之變化			
平均AP (mmHg)	基線	1分鐘	5分鐘	10分鐘	20分鐘
對照用兔	89±11	0±0	-2±0	-2±3	-1±6
MI	61±6*	2±1	2±2	-1±2	2±3

表17

		注射後與基線相比之變化			
AP (mmHg)	基線	1分鐘	5分鐘	10分鐘	20分鐘
收縮AP 對照用兔	114±11	0±1	-2±1	-1±6	0±5
MI	79±11*	1±2	2±2	0±1	1±7
舒張AP 對照用兔	76±10	0±1	-1±2	0±5	0±5
MI	53±4*	1±1	2±2	1±1	2±2

討論：該研究經設計以研究造影劑1作為PET造影劑以用於在冠心病之診斷及預後中評估心肌灌注。評估正常動物中之安全性及在由缺血後再灌注損傷誘發之急性心肌缺血及MI之動物模型中造影(Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K等人：a novel PET myocardial perfusion imaging agent. J Nucl Cardiol 2007;14:789-98；Nekolla SG, Reder S, Higuchi T, Dzewas G, Poethko T, Preissl A等

人, Assessment of Imaging Properties of a New F-18 Labelled Flow Tracer in a Pig Model. J Am Coll Cardiol 2008;51:A170 ; 及 Mistry M, Onthank D, Green J, Cicio S, Casebier D, Robinson S 等人, Toxicological Evaluation of BMS-747158, a PET Myocardial Perfusion Imaging Agent. The Toxicologist 2008;102:476)。此研究經設計以進一步在慢性心臟功能不全動物模型中評估此試劑。藉由在兔中長期結紮冠狀動脈來建立模型。基於以下若干特徵選擇此兔模型：1)與人類類似且與其他物種相比，兔心臟中側枝循環較弱且在突發性冠狀動脈閉塞後易於產生MI(Bell DR. Special Circulations. Rhoades R, Bell DR編, *Medical Physiology: Principles for Clinical Medicine*. 第3版 2008. 第290-304頁；及 Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM. Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischaemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. Cardiovasc Res 1987;21:737-46)。2)兔中心臟纖維母細胞及膠原蛋白生物合成之調節(其在心肌損傷後之創傷癒合中為重要的)與在人類中關於血管收縮素系統所觀測類似(Gallagher AM, Bahnson TD, Yu H, Kim NN, Printz MP. Species variability in angiotensin receptor expression by cultured cardiac fibroblasts and the infarcted heart. Am J Physiol 1998;274:H801-H809)。3)冠狀動脈結紮後，血漿及心肌去甲腎上腺素含量增加(Makino T, Hattori Y, Matsuda N, Onozuka H, Sakuma I, Kitabatake A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor blockade on beta-adrenoceptor signaling in heart failure produced by myocardial

Infarction in rabbits: reversal of altered expression of beta-adrenoceptor kinase and G i alpha. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:370-9；及Fujii T, Yamazaki T, Akiyama T, Sano S, Mori H. Extraneuronal enzymatic degradation of myocardial interstitial norepinephrine in the ischemic region. *Cardiovasc Res* 2004;64:125-31)。兔心臟中之去甲腎上腺素清除主要經由神經元去甲腎上腺素轉運體進行(Gao DW, Stillson CA, O'Connell JW. Absence of MIBG uptake in the denervated rabbit heart. *J Nucl Med* 1996;37:106 頁)，與人類類似(Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, Quyyumi AA, Lambert G, Kaye DM 等人，Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation* 1996;93:1667-76)。5)物種大小適於在microPET攝影機中進行高品質PET造影同時允許同時進行ECG監測。與對照用兔中之ECG波形相比，在MI兔之導程II組態中觀測到具有放大之Q波及反向T波之陰性QRS複合波，指示心室去極化及再極化異常。在冠狀動脈分支完全阻塞後(冠狀動脈結紮)，視側枝循環而定，載運至該區域之氧減少或停止，導致細胞死亡及組織壞死。接著開始快速組織修復過程，包括最初發炎，接著血管生成，纖維母細胞增殖增加及膠原蛋白產生並沈積。此等變化最終引起形成疤痕組織以重建心臟中之壞死區域(Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Van Tassell BW, Baldi A. Cellular preservation therapy in acute myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296:H563-H565；及Sun Y, Weber KT. Infarct scar: a dynamic tissue. *Cardiovasc Res* 2000;46:250-6)。組織學檢查表明增加之纖維母細胞增殖及疤痕形成分別在兔中冠狀動脈結紮後約2天及18

天時開始(Morales C, Gonzalez GE, Rodriguez M, Bertolasi CA, Gelpi RJ. Histopathologic time course of myocardial infarct in rabbit hearts. Cardiovasc Pathol 2002;11:339-45)。在本研究中，冠狀動脈結紮4週後實驗用兔之左心室中形成疤痕組織與ECG 20及其他類似研究中放大之Q波之研究結果一致(Gonzalez GE, Palleiro J, Monroy S, Perez S, Rodriguez M, Masucci A等人, Effects of the early administration of losartan on the functional and morphological aspects of postmyocardial infarction ventricular remodeling in rabbits. Cardiovasc Pathol 2005;14:88-95；及Connelly CM, Vogel WM, Wiegner AW, Osmer EL, Bing OH, Kloner RA等人, Effects of reperfusion after coronary artery occlusion on post-infarction scar tissue. Circ Res 1985;57:562-77)。先前已證明造影劑1能夠偵測大鼠、兔及豬中由冠狀動脈結紮及缺血後再灌注損傷誘發之急性心肌缺血及壞死的區域(Yu M, Guaraldi MT, Mistry M, Kagan M, McDonald JL, Drew K等人：a novel PET myocardial perfusion imaging agent. J Nucl Cardiol 2007;14:789-981；Nekolla SG, Reder S, Saraste A, Higuchi T, Dzewas G, Preissel A等人, Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer 18F-BMS-747158-02: comparison to 13N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. Circulation 2009;119:2333-42；及Higuchi T, Nekolla SG, Huisman MM, Reder S, Poethko T, Yu M等人, A new 18F-labeled myocardial PET tracer: myocardial uptake after permanent and transient coronary occlusion in rats. J Nucl Med 2008;49:1715-22)。此研究中慢性MI之兔模型中之造

影清楚地證明造影劑1造影可偵測慢性MI，藉由ECG及其他研究暗示可能的疤痕組織。在正常大鼠及犬中，造影劑1對線粒體複合物I具有高親和力且在極高濃度($\geq 200 \mu\text{g/kg}$)下誘發短暫臨床症狀，諸如呼吸快速及呼吸困難、活動性降低、弓背姿勢、排尿(Mistry M, Onthank D, Green J, Cicio S, Casebier D, Robinson S 等人, Toxicological Evaluation of BMS-747158, a PET Myocardial Perfusion Imaging Agent. The Toxicologist 2008;102:476)。然而，當劑量等於或低於 $100 \mu\text{g/kg}$ 時未觀測到此等症狀。在經麻醉之未處理犬中，在靜脈內注射等於或小於 $10 \mu\text{g/kg}$ 之劑量之造影劑1期間及注射後均未觀測到心血管變化(MAP、HR、左心室收縮等)(未公開資料)。此表示最大臨床造影劑1劑量 $0.07 \mu\text{g/kg}$ 具有較大安全限度。

在本研究中，MI兔中之MAP、SAP及DAP之基線值低於對照用兔，表明此等兔中慢性MI使心血管系統功能不全。用於兔造影之造影劑1之劑量以臨床調配物形式且為約 0.5 mCi/kg (3 kg兔中約 1.5 mCi)，其亦比臨床劑量(全部靜止及應力的11個劑量：60 kg個體中約 10 mCi)高約3倍。在此劑量及心臟功能不全條件下，動脈壓、心跳速率及ECG波形未產生變化。此等研究結果表明即使在心臟功能不全條件下用造影劑1進行造影亦為安全的。

結果顯示除急性條件下之心肌缺血及壞死外，用造影劑1進行心臟PET造影亦偵測慢性心肌梗塞(纖維化及疤痕形成)。在造影劑量下，即使在心臟功能不全條件下使用造影劑1亦為安全的(至少在兔中)。

實例31

以下實例描述大鼠中造影劑1之腦部造影及血腦障壁滲透性之評估。造影劑1靶向線粒體複合物I且可用作PET心肌灌注造影劑。其展現優良功效及安全性概況。動物及人類中之PET造影指示此化合物穿過正常血腦障壁(BBB)且對CNS疾病進行造影。迄今研究尚未評估造影劑1如何有效地穿過BBB。本研究比較存在BBB破裂與不存在BBB破裂情況下大鼠中之腦部攝取。

方法：用戊巴比妥鈉(sodium pentobarbital)使雄性史泊格-多利大鼠(Sprague-Dawley rat)麻醉且將導管插入左側外頸動脈中接近內頸動脈與外頸動脈分枝處。使用鹽水作為對照物且使用25% D-甘露糖醇作為高滲壓溶液，各經30秒倒灌入六個動物中(0.3 mL/kg/sec)。兩分鐘後，經由尾靜脈注射約1 mCi造影劑1且用microPET攝影機對腦部進行造影持續30分鐘。亦靜脈內注射伊凡氏藍(Evans blue；2%，5 mL/kg)且僅將藉由伊凡氏藍染色顯示明顯BBB破裂之動物納入研究中。造影完成後，收集腦部，攝影且解剖成左半球及右半球以及小腦。藉由 γ 計數器量測造影劑1放射性之組織含量且藉由螢光法測定伊凡氏藍含量以分別用於計算每公克組織之注射劑量百分比及每公克組織之伊凡氏藍微克數。

結果：參見表18。與鹽水對照物相比，輸注25% D-甘露糖醇導致左半球中伊凡氏藍攝取顯著增加(633%)以及右半球(216%)及小腦(186%)中攝取少許增加。正常大鼠及注入鹽水之對照大鼠在投藥後不久腦中積聚大量造影劑1。PET造影顯示鹽水對照大鼠中造影劑1之此高攝取在BBB破裂後在腦部區域中僅最低程度地增加。

造影劑1具有高BBB滲透性(其在破裂後僅最低程度地增加)且可

用於腦部造影。

表18

腦部攝取	右半球		左半球		小腦	
	對照物	BBBD	對照物	BBBD	對照物	BBBD
伊凡氏藍 ($\mu\text{g/g}$)	19 $\pm$ 2	60 $\pm$ 8	21 $\pm$ 2	154 $\pm$ 13	29 $\pm$ 4	83 $\pm$ 12
造影劑 1($\%\text{ID/g}$)	0.72 $\pm$ 0.03	0.81 $\pm$ 0.04	0.72 $\pm$ 0.03	0.93 $\pm$ 0.06	0.78 $\pm$ 0.03	0.95 $\pm$ 0.05

實例32

以下實例係關於¹⁸F標記之造影劑1 PET心肌灌注造影，其比Tc-99m司他米比SPECT偵測更嚴重及廣泛之應力誘發之心肌缺血。造影劑1為靶向線粒體複合物1之新穎的PET心肌灌注造影(MPI)示蹤劑。在此研究中，比較靜止-應力Tc-99m司他米比SPECT與造影劑1 PET MPI以評估應力誘發之心肌灌注異常。

方法：來自單一中心的13名患者經受靜止-應力Tc-99m司他米比SPECT MPI、靜止-應力造影劑1 PET MPI及冠狀動脈血管造影。在各患者中，由對所有其他結果不知情之獨立觀測人員對17個心肌區段之靜止及應力影像進行目檢評分。對於各患者，由區段分數確定總應力分數(SSS)、總靜止分數(SRS)及總差異分數(SDS)。盲式評估各冠狀動脈中之狹窄百分比且70%內腔直徑狹窄視為顯著。

結果：存在15條患病冠狀動脈：7條左前部下垂，5條左捲曲及3條右冠狀動脈。在由患病冠狀動脈供養之心肌區段中，與SPECT相比，PET之SSS及SOS顯著較高(表19)。

此等資料表明與司他米比SPECT相比，靜止-應力¹⁸F標記之造影劑1 PET MPI顯示由患病冠狀動脈供養之心肌區域中應力誘發之灌注異常更嚴重且廣泛。

表19

	造影劑1 PET	Tc-99m司他米比SPECT	P值
SSS	16.1±7.8	8.6±5.8	<0.001
SDS	12.3±7	5.4±4.2	<0.05
SRS	3.8±6.6	3.1±3.3	NS

實例33

以下實例描述使用^{99m}Tc司他米比SPECT進行之心肌應力灌注缺損評估與使用造影劑1 PET進行之心肌應力灌注缺損評估的比較。與^{99m}Tc司他米比相比，造影劑1之心肌攝取展現與可達流動範圍內之心肌血流之關係更強。比較由造影劑1 PET與^{99m}Tc司他米比SPECT進行之心肌灌注缺損之評估。

方法及結果：26名患者(20名男性)在6個月內經受SPECT及PET。藉由造影劑1在靜止(2.3-3.9 mCi)下，接著在60分鐘(n=18)或24小時(n=8)後在運動(n=16)或腺苷(n=10)應力(7.3-8.6 mCi)下執行PET。藉由2個獨立盲式讀取器同感地評估SPECT及PET之影像品質且分級為優良、良好或一般。使用標準17區段、5點計分模型(0=正常；4=不存在攝取)藉由電腦輔助目視判讀由相同讀取器評估SPECT及PET之應力及靜止灌注缺損。由總應力分數(SSS)與總靜止分數(SRS)之間的差獲得局部缺血之程度及嚴重性(總差異分數(SDS))。PET情況下之影像品質為24名患者中優良及2名患者中良好。與之相比，SPECT情況下品質研究為7名優良，18名良好及1名一般，p<0.001。在14名具有異常SPECT(SSS≥4)之患者中，PET情況下之平均SDS大於SPECT情況下之平均SDS(9.6±1.8 對 5.4±0.7，p=0.02)。在全部12名具有正常SPECT(SSS<4)之患者中，PET及SPECT情況下SDS均為零。

與 ^{99m}Tc 司他米比SPECT相比，造影劑1 PET提供更佳影像品質且導致具有異常SPECT之患者中SDS顯著增加。此等結果表明用造影劑1進行PET造影比SPECT提供更好的對心肌缺血量值之評估。

實例34

以下描述藉由造影劑1示蹤劑進行之1天型靜止/應力心肌灌注(MP1)PET之劑量注射參數的心臟體模模擬。用造影劑1進行之MPI之1天型靜止/應力(RS)方案可在應力影像中產生交叉污染(CC)。進行體模模擬以評估一定範圍條件內CC對影像特徵之影響。

方法：用Siemens Biograph-64 PET/CT掃描模擬正常靜止之F18體模(心肌(M)=0.21 $\mu\text{Ci/ml}$ 且肝(L)=0.22)持續30分鐘。將其洗滌且在中隔壁40%缺損下以L=0.42，軀體=0.09且M=0.9再填充，接著再掃描30分鐘。使用II期試驗中來自12名患者之SUV確保實際模擬。使用藉由M-SUV、DR、靜止劑量衰減及WT測定之組合係數將記錄之RS影像混合以模擬劑量比率(DR=1-5)與RS注射之間等待時間(WT=30-120分鐘)之組合的CC。使用 $(\text{SUV}_n - \text{SUV}_d) / \text{SUV}_n$ 量測各經混合影像集合之缺損對比度(DC)，使用像素值 $\geq (\text{SUV}_n + \text{SUV}_d) / 2$ 量測缺損中之缺損體積，且使用(SD/平均值)量測正常心壁中之心壁均一性(WU)。應用DC、DV及WU之降級 $\leq 10\%$ 之條件以測定DR之最小WT。

結果：任何類型應力之WU($< 7.6\%$)及DV($< 2\%$)均不受任何組合顯著影響。藉由增加DR、WT或其兩者，使DC降級降至可接受之範圍。

實例35

以下描述使用新穎 ^{18}F 造影劑(造影劑1)進行之高清晰度心臟灌注

PET。HD-PET技術改良重建構PET影像之空間解析度及信雜比(IEEE TMI 2006:25:7:907-921)，但由銣發射之正電子之熱路徑限制其在 ^{82}Rb 灌注影像中之效益。為評估其用於高解析度心臟造影之全部潛力，評估具有藉由新穎的以 ^{18}F 為基礎之試劑(造影劑1)獲得之心肌灌注影像的HD-PET。

方法：用4環Siemens Biograph-64獲取造影劑1灌注劑之研究中15名個體之影像。使用標準重建構(SR-2D衰減加權有序子集最大期望值方法)及HD-PET產生靜態及8箱ECG閘控影像。計算壁/腔對比度及對比度/雜訊比(CNR)及缺損對比度最大值。亦在自動定量下估計三個不同心臟層面(底部、中部、頂部)之心壁厚度、心壁運動、心壁增厚及射血分數(EF)。

結果：與SR相比，HD-PET展示顯著對比度變化($+32.3 \pm 17.9\%$ ， $p < 0.05$)。HD-PET下CNR亦得到改良($+26.7 \pm 22.3\%$ 對SR， $p < 0.05$)。與SR(3.2 ± 1.2 ， $p < 0.05$)相比，HD-PET下15名患者中心肌最大值與22處缺損之間的平均對比度增加(4.0 ± 1.7)。SR下平均心壁厚度為 16.3 ± 2.9 mm、 16.7 ± 2.9 mm及 15.6 ± 2.2 mm(底部、中部、頂部)，與此相比HD-PET下為 14.7 ± 2.8 mm、 14.1 ± 3.0 mm及 13.0 ± 1.7 mm($p < 0.05$)。HD-PET下EF、心壁運動及心壁增厚未顯示任何顯著差異。

結論：與標準重建構技術相比，藉由造影劑1進行之灌注研究在HD-PET重建構情況下展示顯著改良之影像解析度、對比度及對比度/雜訊比。

實例36

使用藉由造影劑1 PET進行之示蹤劑動力學模型，顯示甚至可在

高流動速率下進行心肌血流(MBF)之絕對定量。該研究檢查是否滯留及SUV計算是否亦適用於評估豬模型中之冠脈血流儲備(CFR)。

方法：9隻豬經受靜止及應力下 100-200 MBq 造影劑 1 之動態 PET 造影。使用造影劑 1 PET 3-隔室模型及共注射微球體評估 MBF。以 5-10 分鐘與 10-20 分鐘之間的攝取除以輸入函數下之積分值來計算滯留。亦使用相同時間點之標準 SUV 計算。

結果：MBF 在 0.5-2.8 mL/min/g 範圍內。滯留與 SUV 均展示與造影劑 1 及微球體 MBF 兩者之良好相關性 (5-10 分鐘： $r=0.69$ ， $p<0.05$ 及 0.69 ， $p<0.05$ (對於滯留)， $r=0.86$ ， $p<0.001$ 及 0.88 ， $p<0.001$ (對於 SUV))。線性回歸分析僅對早期時間間隔顯示良好結果 (對於滯留， $y=8.27x+1.45$ 及 $7.11x+3.63$ ；對於 SUV， $y=1.11x+0.01$ 及 $0.99x+0.26$)，但對稍後時間間隔發現低估。滯留及 SUV 情況下應力/靜止比之計算允許評估 CFR。滯留及 SUV 產生之 CFR 與造影劑 1 及微球體 CFR 之間的一致在早期時間間隔中產生適度平均差 (對於滯留，0.1 及 -0.05；對於 SUV，0.05 及 -0.09) 且在稍後時間間隔中產生較大偏差 (對於滯留，-0.47 及 -0.62；對於 SUV，-0.4 及 -0.54)。

使用造影劑 1，用於評估 MBF 指數及 CFR 之簡化動力學分析模型為可行的。此外，SUV 產生之值適用於造影器件外部之示蹤劑注射且允許進行物理應力測試。此等結果為常規臨床配置中簡化的定量方法提供基礎。

實例 37

根據圖 3 中所示之流程，以下實例描述造影劑前驅體 1 之合成。

實例 37A

2-(第三丁基)-4,5-二氯噻嗪-3(2H)-酮(化合物11)之合成

在環境溫度下向經攪拌的氫氧化鈉(0.95當量)溶解於10%水/甲苯混合物(6體積)中之溶液中添加固體鹽酸第三丁基胍(1當量)。略微冷卻所得白色懸浮液，同時緩慢添加黏氯酸(1當量)。添加完成後，在環境溫度下攪拌反應混合物20-30分鐘，接著逐滴添加乙酸(0.95當量)。加熱反應混合物至45-50°C且攪拌18小時，直至起始物質耗盡，如由HPLC量測。冷卻反應溶液至環境溫度且接著用水(約7體積)稀釋並分離有機層。冷卻有機層至0°C且依次用30% NaOH(3.6體積)、35% HCl(3.6體積)及水(2×3.6體積)洗滌。在真空中濃縮有機溶液且用甲醇(1.5體積)再汽提，得到棕色固體狀化合物11，其在真空中35°C下乾燥(產率65-75%，由HPLC測定純度為100%)。

實例37B

2-(第三丁基)-4-氯-5-((4-(羥甲基)苯甲基)氧基)噻嗪-3(2H)-酮(化合物13)之合成

向加熱至65°C之經攪拌的1,4-伸苯基二甲醇(化合物2，690 g)及碳酸鉍(1.3 kg)於無水二甲基甲醯胺(2.22 L)中之混合物中緩慢添加化合物11(222 g)於無水二甲基甲醯胺(780 mL)中之溶液。再在65°C下攪拌所得混合物4小時，接著冷卻且過濾反應物。用5%鹽水稀釋濾液且用甲苯萃取。用5%鹽水洗滌經合併之甲苯萃取物2次且在減壓下濃縮有機物。使所得粗物質自熱甲醇/水混合物中結晶，過濾，用甲醇/水洗滌且在真空中40-45°C下乾燥，得到灰白色粉末狀化合物3(224 g)，產率69%，經6%的化合物12與化合物11之二烷基化產物污染。

實例37C

5-((4-(溴甲基)苯甲基)氧基)-2-(第三丁基)-4-氯噻嗪-3(2H)-酮(化合物14)之合成

將無水二氯甲烷(670 mL)及化合物13(224 g)饋入乾燥容器中。在25℃下經30分鐘向混合物中添加1.0 M三溴化磷之二氯甲烷(345 mL)溶液且再攪拌溶液30分鐘。用二氯甲烷(450 mL)及水(670 mL)稀釋反應物，分離各層，且用二氯甲烷(670 mL)萃取水相。將經合併之有機層用5%鹽水洗滌2次，在真空中濃縮且在真空中40℃下乾燥34小時，得到灰白色固體狀化合物14(258 g，產率96%)。

實例37D

2-(第三丁基)-4-氯-5-((4-((2-羥基乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)噻嗪-3(2H)-酮(化合物15)之合成

將乙二醇(2.9 L)饋入乾燥容器中且用固體第三丁醇鉀(74 g)處理。加熱懸浮液至60℃以形成溶液，且接著冷卻至20-25℃。向經攪拌之乙二醇氧化物(ethylene glycoxide)溶液中整份添加化合物14(290 g)於無水THF(1.45 L)中之溶液。加熱所得混合物至60℃且在此溫度下攪拌16.5小時，接著使其冷卻至25℃且用水(2.9 L)及甲苯(4.35 L)稀釋。分離有機層，用水洗滌3次且在真空中濃縮。再添加甲苯(4.35 L)且再在真空中濃縮，得到呈棕色黏性油狀之粗化合物15(260 g，產率95%)。

使粗化合物15(690 g)溶解於二氯甲烷中(0.5 kg/L)且藉由層析(二氧化矽管柱，1:1庚烷/乙酸乙酯，流動速率=6 L/min，10 L溶離份)純化。合併經合併溶離份且在真空中濃縮，得到呈澄清黏性油狀之化合物15(520 g，產率70%)。

實例37D-1

以下實例描述使用與實例37D相關之替代合成方法合成化合物15。在環境溫度下依次將無水乙二醇(2900 mL)及第三丁醇鉀(42.2 g)饋入配備有頂置式攪拌器及溫度探針之乾燥潔淨反應器中。加熱溶液至55°C至60°C以形成乙二醇氧化物之澄清溶液且接著在惰性氛圍下冷卻至20°C至30°C。檢定此溶液之總鹼含量。在環境溫度下在攪拌下將無水四氫呋喃(725 mL)及化合物14(145 g)饋入另一容器中以形成溶液。在20°C至30°C下將此溶液以單份直接添加至乙二醇氧化物溶液中。加熱混合物至60°C且在此溫度下攪拌。當反應完成時，冷卻反應物至20°C且在攪拌下添加甲苯(2200 mL)及水(2200 mL)，使其沈降形成兩層。分離各層且用2200 mL碳酸氫鈉溶液及2200 mL水(2次)洗滌有機層。在真空中 $\leq 50^\circ\text{C}$ 下濃縮有機層，得到呈黏性油狀之化合物15(133.4 g，針對殘餘甲苯校正後產率為91%)。

實例37E

造影劑(Constrast Agent)前驅體1之合成

依次將二氯甲烷(6.6 L)、溶解於二氯甲烷(1.1 L)中之化合物15(510 g)、三乙胺(0.25 L)、對甲苯磺醯氯(305 g)及二甲胺基吡啶(7 g)饋入乾燥反應器中。在環境溫度下攪拌溶液28小時，接著依次用1.0 M HCl(2×10 L)、水(10 L)、5%碳酸氫鈉(2×10 L)及水(10 L)洗滌。過濾有機溶液且在減壓下移除二氯甲烷，得到呈濃稠油狀之造影劑前驅體1。

向異丙苯(125 mL)中添加粗造影劑前驅體1(21.5 g)且加熱至60°C以溶解固體。冷卻至40°C且添加1% w/w造影劑前驅體1晶體以接種結

晶。保持溶液在35°C下3小時以結晶，且接著冷卻至環境溫度且攪拌6小時以完成結晶。過濾固體，在真空中短暫乾燥且接著添加至乙酸異丁酯(125 mL)中。加熱至70°C後，固體溶解，且接著冷卻溶液至40-50°C並用1% w/w造影劑前驅體1接種。保持在40-50°C下5小時後，經2小時冷卻漿液至環境溫度且保持12小時。過濾所得固體，用冷的乙酸異丁酯沖洗且在真空中乾燥，得到12.8 g造影劑前驅體1(以化合物15計為60%)。

在一些情況下，三乙胺化學計量自約1.15當量增加至約1.40當量。在一些情況下，對甲苯磺醯氯化學計量自約1.15當量增加至約1.20當量。在一些情況下，二甲胺基吡啶化學計量自約0.04當量增加至約0.10當量。

在一些實施例中，在以下條件下完成異丙苯結晶：稀釋：10.0體積；接種溫度：45°C；接種溫度下結晶保持時間：3小時；冷卻速率：5°C/h；造粒溫度：20°C；造粒時間：>3小時；過濾溫度：20°C。

在其他實施例中，在以下條件下完成異丙苯結晶：稀釋：6.5體積；接種溫度：50°C；接種溫度下結晶保持時間：6小時；冷卻速率：10°C/h；造粒溫度：10°C；造粒時間：>8小時；過濾溫度：10°C。

在某一實施例中，使化合物16(20.0 g)懸浮於異丙苯(6.5體積)中，接著溫至68°C。冷卻所得溶液至50°C，接著用化合物16接種；觀測到緩慢形成沈澱。保持所得懸浮液在50°C下6小時，接著以10°C/h冷卻至10°C，保持12小時，過濾且洗滌。在真空中60°C下乾燥後，獲

得16.4 g化合物6(回收率82%；溶劑及純度調節後為96%)。

在一些實施例中，在以下條件下進行乙酸異丁酯結晶：稀釋：8體積；接種溫度：50℃；接種溫度下結晶保持時間：3小時；冷卻速率：5℃/h；造粒溫度：20℃；造粒時間：>10小時；過濾溫度：20℃。

在其他實施例中，在以下條件下進行乙酸異丁酯結晶：稀釋：5體積；接種溫度：48℃；接種溫度下結晶保持時間：10小時；冷卻速率：2.5℃/h；造粒時間：0小時；過濾溫度：10℃。

在某一實施例中，使異丙苯結晶化合物16(15.40 g)懸浮於乙酸異丁酯(5體積)中，接著溫至68℃。冷卻所得溶液至48℃，接著用BMS-747155-01(0.1% w/w)接種；觀測到立即形成沈澱。保持所得懸浮液在48℃下10小時，接著以2.5℃/h冷卻至10℃，過濾且洗滌。在真空中60℃下乾燥後，獲得13.10 g化合物16(回收率85%)，其通過所有規範。

實例38

以下實例描述合成2-(第三丁基)-4-氯-5-((4-(羥甲基)苯甲基)氧基)噻嗪-3(2H)-酮(化合物13)之替代途徑，如圖4中所示。

實例38A

2-(第三丁基)-4-氯-5-羥基噻嗪-3(2H)-酮(化合物17)之合成

在攪拌下依次將化合物11(100 g)、氫氧化鉀(76.1 g)及乙二醇(1 L)饋入乾燥容器中。加熱所得懸浮液至115℃且在此溫度下攪拌5小時。冷卻棕色溶液至0℃且在攪拌下經60分鐘緩慢添加1 M鹽酸溶液(1 L)，在添加期間保持溫度低於25℃，產生淺棕色固體沈澱。攪拌漿液2小時且過濾，用冷水(4×500 mL)及乙醇(100 mL)洗滌濾餅。接著使

由此獲得之粗化合物17自熱乙醇(1 L)中再結晶，過濾且在真空中45℃下乾燥34小時，得到純化合物17(68.3 g，產率75%)。

實例38B

4-(((1-(第三丁基)-5-氯-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲酸甲酯(化合物18)之合成

在氮氣氛圍下依次將化合物17(66 g)、二甲基甲醯胺(660 mL)及碳酸鉀(45 g)饋入乾燥容器中。向其中添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(78 g)且在20℃下攪拌所得懸浮液18小時。經30分鐘添加水(700 mL)以使產物沈澱且溶解剩餘鹽。攪拌漿液1.5小時且過濾所得固體，用水(4×300 mL)及環己烷(2×150 mL)洗滌且在真空中45℃下乾燥，得到白色粉末狀化合物18(112.8 g，99%)。

實例38C

2-(第三丁基)-4-氯-5-((4-(羥甲基)苯甲基)氧基)噻嗪-3(2H)-酮(化合物13)之替代合成

在環境溫度下在乾燥氮氣氛圍下依次將2-甲基四氫呋喃(500 mL)及化合物18(50 g)饋入具有頂置式攪拌器之乾燥容器中。冷卻所得懸浮液至-7℃且在保持溫度低於3℃情況下經1小時逐滴添加氫化二異丁基鋁之甲苯溶液(1.5 M，119 mL)。在-5℃至0℃下攪拌1.5小時後，藉由以保持溫度低於4℃之速率添加丙-2-醇(50 mL)來淬滅反應。接著在保持溫度低於7℃情況下經75分鐘向鹽酸溶液(2 M，500 mL)中逐滴添加經淬滅反應混合物。使雙相溶液溫至22℃且分離各層。接著用500 mL 2 M鹽酸、500 mL飽和碳酸氫鈉溶液及500 mL水洗滌有機層，且接著在減壓下濃縮，得到灰白色固體狀粗化合物13(42.4 g)。使產物

自熱乙酸異丙酯(200 mL)中再結晶，在65℃下對溶液進行接種且在此溫度下保持1小時，接著經4小時冷卻至0℃。過濾所得白色固體且在真空中45℃下乾燥，得到化合物13(35 g，產率76%)。

在一些情況下，用氫化鋰鋁及雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉(紅鋁(Red Al))以及氫化二異丁基鋁(DIBAL-H)執行以上實驗。在一些情況下，使用DIBAL-H於二氯甲烷、甲苯及己烷中之溶液。在一些情況下，由於2-MeTHF(相對於THF)水溶性降低而選擇其作為共溶劑。在一些情況下，應力研究揭示DIBAL減少執行良好，尤其在介於-15℃與+10℃之間的溫度下。在一些情況下，以兩部分饋入DIBAL-H：先添加2.20當量，接著在觀測到不完全反應情況下再添加其他試劑。在一些情況下，發現殘餘水使DIBAL-H水解且雜質概況保持不變。

在一些實施例中，在以下條件下進行反應：-15℃至+10℃；至多約2.35當量DIBAL-H；前驅體中至多5% H₂O(w/w)；完全轉化情況下剩餘<0.75%前驅體。

實例39

以下實例描述2-(第三丁基)-4-氯-5-((4-((2-羥基乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)噻嗪-3(2H)-酮(化合物15)之替代合成途徑，如圖5中所示。

實例39A

4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯甲酸甲酯(化合物19)之製備

使4-甲醯基苯甲酸甲酯(3.28 g，20.0 mmol)懸浮於乙二醇(4.46 mL，80.0 mmol)中，接著在22℃下依次用原甲酸三乙酯(3.66 mL，22.0 mmol)及Me₃NPhBr₃(376 mg，1.00 mmol)處理；所有固體在5分鐘內溶解。攪拌所得橙色溶液0.5小時，接著用飽和NaHCO₃水溶液(50

mL)稀釋，轉移至分液漏斗且用EtOAc(3×50 mL)洗滌。經合併之EtOAc洗滌物經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮為無色油狀物(4:1戊烷/EtOAc中 R_f 0.4，KMnO₄)。此物質在未經進一步純化之情況下即用於後續還原步驟。

實例39B

(4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基)甲醇(化合物20)之製備

使粗縮醛(20.0 mmol理論值)溶解於無水THF(100.0 mL)中，冷卻至0°C且使用注射泵以1.0 mL/min之速率用LiAlH₄(20.00 mmol；20.00 mL於THF中之1.0 M溶液)處理。添加完成後，藉由小心添加H₂O(800 μL)來消耗過量LiAlH₄。**警告：劇烈氣體逸出！**依次用15% NaOH水溶液(800 μL)及H₂O(2.40 mL)處理所得白色懸浮液，接著攪拌0.5小時得到精細白色漿液。藉由經矽藻土墊過濾移除固體，接著用Et₂O充分洗滌。在真空中濃縮經合併之濾液至無色油狀物且藉由二氧化矽(50×175 mm)層析使用1:1戊烷/EtOAc純化。收集470-790 mL溶離之主要產物峰，彙集且在真空中濃縮為無色油狀物，使其在冰凍機中固化(2.46 g，13.7 mmol；68.3%(兩步驟))。

實例39C

(4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基)甲醇(化合物20)之合成

使4-甲醯基苯甲酸甲酯(4.92 g，30.0 mmol)溶解於無水甲苯(50.0 mL)中，依次用乙二醇(1.84 mL，33.0 mmol)及*p*-TsOH·H₂O(57.1 mg，0.30 mmol)處理，接著在迪恩-斯達克條件(Dean-Stark condition)下加熱至回流；縮醛形成在1小時內完成。接著冷卻溶液至22°C且使用注射泵以0.5 mL/min之速率用雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉(45.0 mmol；

12.7 mL於甲苯中之70.3重量%溶液)處理。警告：劇烈氣體逸出！添加完成後，進一步冷卻所得溶液至0℃，用飽和酒石酸鉀鈉(K,Na-tartrate；100 mL)水溶液小心地處理，隨後劇烈攪拌1小時；觀測到穩定形成澄清溶液。接著用EtOAc(50 mL)稀釋所得兩相，接著轉移至錐形漏斗且分離各層。接著用EtOAc(3×50 mL)洗滌水層且將經合併之EtOAc及甲苯溶液經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮為無色油狀物。接著藉由二氧化矽(50×135 mm)層析使用1:1戊烷/EtOAc純化粗產物。收集425-725 mL溶離之主要產物峰，彙集且在真空中濃縮為無色油狀物，使其在冰凍機中固化(4.50 g，83.2%(兩步驟))。

實例39D

2-(第三丁基)-4-氯-5-[(4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基)甲氧基]-2-氫噻嗪-3-酮(化合物21)之合成

在22℃下用Cs₂CO₃(1.63 g，5.00 mmol)整份處理2-(第三丁基)-4,5-二氯-2-氫噻嗪-3-酮(829 mg，3.75 mmol)及化合物10(451 mg，2.50 mmol)於無水DMF(12.5 mL)中之溶液。接著使所得懸浮液浸入經預加熱之油浴(65℃)中且在劇烈攪拌下保持6小時。冷卻至環境溫度後，使懸浮液分配於EtOAc與H₂O(各50 mL)之間，接著轉移至錐形漏斗，且分離各層。再用EtOAc(3×50 mL)洗滌剩餘水層，接著棄去。用飽和NaCl水溶液(5×50 mL)進一步洗滌經合併之EtOAc溶液，接著經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮為灰白色固體。在一些情況下，以若干份少量戊烷進行濕磨，產生固體。接著使粗產物自熱EtOAc/己烷中再結晶，得到無色針狀物，用中等孔隙率之燒結玻璃漏斗收集，用戊烷充分洗滌且在真空中乾燥(573 mg，62.8%)。

實例39E

2-(第三丁基)-4-氯-5-[(4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基)甲氧基]-2-氫噻嗪-3-酮(化合物21)之合成

經5分鐘向饋有(4-(1,3-二氧戊環-2-基)苯基)甲醇(20 g, 110 mmol)、氯化苯甲基三乙基銨(2.27 g, 10 mmol)、甲苯(100 mL)及氫氧化鈉(50%水溶液, 22 mL, 420 mmol)之容器中添加2-(第三丁基)-4,5-二氯-2-氫噻嗪-3-酮(22.1 g, 100 mmol)於甲苯(100 mL)中之溶液。出現漸進及加速放熱現象, 最終內部溫度達到39℃。2.5小時後, 停止攪拌且添加MTBE(50 mL)及水(100 mL)。分離各相且用水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌有機層。將有機萃取物乾燥(MgSO₄), 過濾且在真空中濃縮, 得到棕褐色固體(39 g)。在40℃下使固體在甲苯/庚烷(430 mL, 1:1)中漿化2小時, 冷卻至環境溫度, 過濾且在真空中40℃下乾燥24小時(29.7 g, 69%)。

實例39F

2-(第三丁基)-4-氯-5-({4-[(2-羥基乙氧基)甲基]苯基}甲氧基)-2-氫噻嗪-3-酮(化合物15)之合成

使用乾冰/MeCN浴使化合物21(365 mg, 1.00 mmol)於無水CH₂Cl₂(10.0 mL)中之溶液冷卻至-40℃, 接著使用注射泵以0.25 mL/min之速率用DIBAL-H(4.00 mmol; 4.00 mL於CH₂Cl₂中之1.0 M溶液)處理。在向冷卻浴中週期性添加乾冰之情況下保持溶液1小時, 接著用含水MeOH(1 mL)小心地處理且溫至22℃。用EtOAc(20 mL)稀釋所得溶液, 用等體積飽和酒石酸鉀鈉水溶液處理, 接著強烈攪拌1小時; 應觀測到穩定形成澄清溶液。用H₂O(50 mL)進一步稀釋所得兩

相，轉移至錐形漏斗且分離各層。接著用EtOAc(3×50 mL)洗滌水層且棄去。經合併之EtOAc洗滌物經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮為無色油狀物(1:1戊烷/EtOAc中 R_f 0.2，KMnO₄)。藉由二氧化矽(30×190 mm)層析使用自1:1戊烷/EtOAc(250 mL)至3:2戊烷/EtOAc(500 mL)之步進梯度純化粗產物。收集415-580 mL溶離之主要產物，彙集且在真空中濃縮為無色油狀物(286 mg，0.780 mmol；78.0%)。

實例40

4-甲基苯磺酸2-((4-(((1-(第三丁基)-5-氯-6-側氧基-1,6-二氫噻嗪-4-基)氧基)甲基)苯甲基)氧基)乙酯(造影劑前驅體1)之合成

依次將二氯甲烷(6.6 L)、溶解於二氯甲烷(1.1 L)中之化合物15(510 g)、三乙胺(0.25 L)、對甲苯磺醯氯(305 g)及二甲胺基吡啶(7 g)饋入乾燥反應器中。在環境溫度下攪拌溶液28小時，接著依次用1.0 M HCl(2×10 L)、水(10 L)、5%碳酸氫鈉(2×10 L)及水(10 L)洗滌。過濾有機溶液且用乙酸乙酯交換二氯甲烷。藉由緩慢冷卻至0-5℃使產物自熱的1:1庚烷/乙酸乙酯(約11 L)中結晶。過濾所得固體，用冷的乙酸乙酯/庚烷洗滌且在真空中40℃下乾燥42小時，得到造影劑前驅體1(555 g，產率77%)。

實例41

以下描述使用標準化體模程序利用PET及PET/CT掃描器對造影劑1心肌灌注之遠端攝影機檢核(RCQ)。

如一般技術者已知，在醫學造影臨床試驗中，攝影機檢核為評估個別臨床場所(CS)是否具有執行方案之能力的關鍵步驟。在一些情況下，如何標準化任務特定體模及相關檢核程序(其可有效測定特定

場所掃描器是否滿足研究需要從而參與試驗)具有挑戰性。

方法.使用各種攝影機，具有針對各型號掃描器定製之造影手冊之RCQ程序利用CS所遵循之步進指令。向各CS提供使用具有密封於蓋子內部之丙烯酸棒(L=21 cm，D=2 cm)之2公升蘇打瓶的低成本、標準化體模(更多詳情參見實例42)。CS向填充有水之體模注射3-4 mCi F18溶液以獲取影像資料且在各系統中測試現有心臟記錄失真(MR)校正軟體。必要時由具有電話支援之CS執行RCQ程序。將所有影像資料發送至造影核心實驗室以根據定量造影參數進行分析。建立最小效能準則以鑑別效能不符合公認規範的攝影機。結果展示於表20中。

表20

	動態獲取之一致性	閘控獲取之一致性	閘控獲取之雜訊變化	影像對比度	空間解析度(mm)	影像均一性	校準因子之精確度
專用PET(無MR)	93.36%±2.72%	98.25%±1.88%	19.94%±6.18%	0.91±0.04	8.36±1.40	2.58%±0.86%	64.62%±20.00%
PET/CT(無MR)	93.57%±3.96%	98.24%±0.66%	14.30%±5.41%	0.97±0.03	6.77±1.20	2.58%±0.46%	93.66%±3.84%
PET/CT(MR校正)	93.70%±3.60%	98.05%±0.91%	16.02%±4.44%	0.95±0.03	7.42±0.75	3.18%±0.56%	94.37%±2.87%
最低要求	>85%	>85%	<25%	>0.9	<10 mm	<5%	>90%

結論.當整合遠端攝影機檢核與標準化體模時，綜合造影手冊、完全技術支援及集中資料分析可為評估大型臨床試驗中PET及PET/CT掃描器之效能的成本有效及有效方法。

實例42

以下實例描述用於PET掃描器標準化之低成本可再填充體模。

造影方法與掃描器效能之標準化及協調為使用PET成功進行臨床研究的關鍵所在(例如，如實例41中所述)。通常，此可藉由稱為體模

之測試物件完成，體模載有適當量放射性物質且藉由各掃描器以相同方式造影。體模可由嵌入有長壽命正電子發射體之固體材料建構或其可填充水且視需要添加短壽命放射性。所觀測造影效能之差異使得能夠根據需要調整方法或修復設備以確保所有所用系統間影像品質之均一性。習知體模(固體且可再填充)過於昂貴以致於無法承擔在眾多場所同時評估之成本。此實例中描述之器件為使用易於獲得之材料用於心臟PET之簡易任務特定體模，其可以習知可再填充體模價格之約1%建構。當與常規品質控制組合時，其允許在PET心臟臨床試驗中同時表徵大量PET及PET-CT系統以進行標準化。

*材料及方法.*由標準2公升蘇打瓶建構體模。將丙烯酸塑膠棒(長度為8¼吋且直徑為¾吋)置於中心且使用外部螺釘將其固定至瓶蓋內部。在最終擰緊螺釘前用適用於材料的膠密封棒末端與蓋子內部螺釘頭下之間的表面且測試體模是否洩漏。

以以下方式填充體模：

1. 將體模置放於吸收劑表面或較佳置放於水槽中且用自來水填充體模至頂部。使水緩慢流入瓶中以使鼓泡最小化。
2. 將丙烯酸棒(連接至蓋子)完全插入蘇打瓶中且適當擰緊蓋子。自體模移除全部溢出物。重要的是在進行此操作時不擠壓體模。旋開蓋子且緩慢移出丙烯酸棒以使得任何附著於其上之水流回體模中。
3. 使用潔淨注射器自體模抽取2 ml水。向體模中添加約10滴液體皂以防止FDG或其他F18化合物在其注射時黏著至瓶子之內表面或丙烯酸棒。藉由垂直上下搖動體模使其震盪至少30秒以確保液

體皂均一分佈。

4. 量測注射器中¹⁸F放射性(3-4 mCi)及體積(若干ml)且接著記錄，包括DTF之體積及檢定時間。檢定時間源應僅為操作人員之同步手錶或時鐘或PET掃描器控制台。
5. 將¹⁸F緩慢注入體模中且用力地來回抽動注射器3次以自注射器衝出殘餘放射性。
6. 使用相同注射器自體模小心地抽出一定體積之液體，該體積等於注入其中之¹⁸F溶液之體積加1 ml。此確保在更換棒時溶液不會溢出且將包括小氣泡以促進混合。
7. 量測注射器中之¹⁸F放射性且記錄DTF之放射性及檢定時間。又，僅使用來自操作人員之同步手錶或時鐘或PET掃描器控制台之時間來讀取檢定時間。
8. 將丙烯酸棒重新插入體模中且手動適當擰緊蓋子並確保其緊固且不洩漏。
9. 用紙巾擦拭體模表面且在丟棄前檢查放射性污染。

接著使用任何待評估之PET掃描器在任何待評估之條件或獲取設定下獲取影像資料。

使用習知工具評估所得影像資料。可使用覆蓋不包括丙烯酸棒之若干片層之中央60%部分的較大相關區域測定均一度及校準因子之正確性。亦可使用含有丙烯酸棒之一或多個片層之相關區域分析來測定放射性填充體積與排除放射性之丙烯酸棒內部區域之間的對比度。可使用包括丙烯酸棒與液體之間的邊緣之譜線輪廓(line profile)之積分評估解析度。亦可使用適當資料獲取評估多種其他因素，包括校準

線性以及PET-CT失配校正之能力及精確度。

實例43

以下實例描述造影劑1與 ^{18}F 氟去氧葡萄糖(FDG)關於評估大鼠心肌梗塞後左心室活力的比較。

使用對心臟之 ^{18}F 氟去氧葡萄糖(FDG)造影評估心肌活力。造影劑1為新近開發之PET心肌灌注造影劑且其心臟攝取在心臟應力及靜止條件下展示與流量之高度一致。此實例描述藉由造影劑1造影測定之正常及心肌梗塞(MI)大鼠之左心室中活組織的體積與藉由FDG造影偵測之活組織體積的比較。

方法.藉由30分鐘冠狀動脈閉塞接著進行再灌注而在大鼠中誘發MI。在手術前、手術後2天(早期MI)及手術後4週(晚期MI)之大鼠中執行造影劑1(1 mCi)及FDG(1 mCi)心臟造影，兩次造影間隔2天。在FDG造影前注射葡萄糖及胰島素療法以確保高心臟攝取。影像中之活左心室定量為具有 $\geq 50\%$ 最大活性之體積。

結果.在對照大鼠中，手術前藉由造影劑1及FDG進行之心臟造影展示良好界定之左心室壁且左心室體積分別量測為 1.17 ± 0.04 及 $1.11 \pm 0.07 \text{ cm}^3$ 。在早期及晚期MI大鼠中，藉由兩種試劑進行之造影均清楚地識別心肌缺損區域。藉由造影劑1量測之活左心室組織體積略大於藉由FDG量測之活組織區域(在早期及晚期MI中為 0.94 ± 0.01 對 0.75 ± 0.04 及 1.18 ± 0.04 對 $0.99 \pm 0.09 \text{ cm}^3$)。此外，在早期及晚期MI中造影劑1造影在注射後20分鐘及80分鐘時(無再填充)展示類似的可偵測之左心室區域。此實例表明造影劑1具有用於評估心肌活力之潛力，與FDG類似，但無需胰島素預處理。

實例44

以下描述定量及察覺之缺損嚴重性與造影劑1 PET心肌灌注造影成比例。

為鑑別造影劑1之最小靜止劑量，比較正常心肌中計數相關變化與將引起讀取器使區段分數變化達到1之機率為50%的缺損嚴重性之最小變化。為測定缺損嚴重性之此限制性變化，比較來自盲式讀取之讀取器分數與相應定量缺損嚴重性。

方法.將針對SPECT研究中之一或多個至少部分可逆之缺損選擇之患者作為造影劑1之第2期研究中之第一組的部分進行評估。藉由三個盲式讀取器之面板讀取靜止及應力影像。將來自靜止影像資料(僅自前20名患者獲得)之使用17區段模型的讀取器分數與由標準心臟MPI分析軟體(Cedars QPS)計算之各影像中最大值之降低百分比做比較。標繪各值且對來自各讀取器之資料計算線性回歸(參見圖13)。

結果.儘管各讀取器分數值存在定量嚴重性值之顯著範圍(%SD為影像最大值之約20%)，但藉由使得讀取器1、2及3之 R^2 值分別為1.00、0.978及0.984之簡單線性回歸將資料良好地模型化。截距值分別為84.18%、82.33%及84.96%，而斜率分別為-13.8、-9.86及-8.53。

討論.此等結果表明(至少在造影劑1情況下)可使用簡易線性關係及最大值之定量分率在無需正常資料庫情況下估計讀取器反應。基於平均斜率為-10.7，估計50%機率下讀取器分數之變化為1對應於定量嚴重性變化達到5.4%。

實例45

以下實例描述造影劑1與Tc-99m標記之SPECT心肌灌注造影關於

鑑別第2期臨床試驗中應力誘發之心肌缺血之嚴重性及程度的比較。

在此多中心第2期研究中，針對罹患冠狀動脈疾病(CAD)之患者(Pt)中應力誘發之心肌灌注異常的評估來比較造影劑1與Tc-99m標記之SPECT靜止-應力MPI。

方法：來自21個中心的84名患者(呈現中等至高CAD預檢可能性)經受靜止-應力Tc-99m標記之SPECT MPI、造影劑1 PET MPI及冠狀動脈血管造影。其平均年齡為64.5歲(範圍：36-85)且68名為男性。各患者中，藉由3個獨立盲式讀取器對靜止及應力影像上之17個心肌區段進行目檢評分。對於各患者，由區段分數測定總差異分數(SDS)。定量地且盲式測定各冠狀動脈中之狹窄百分比且 $\geq 50\%$ 內腔直徑狹窄視為顯著。84名患者中，52名罹患CAD且32名具有不顯著CAD/正常冠狀動脈。

結果.52名患者中存在105條患病冠狀動脈：40條左前部下垂，30條左捲曲及35條右冠狀動脈。在具有至少一條患病動脈之患者中，三個讀取器中平均(SD)PET SDS分數在6.8(5.75)至9.4(7.51)範圍內且平均(SD)SPECT SDS分數在4.1(4.75)至5.7(6.51)範圍內。所有讀取器中PET與SPECT之間的SDS分數之差異均為統計顯著($p < 0.01$)。在罹患多支血管病變(multivessel disease)之52名患者及多個讀取器中，經調節之平均PET SDS分數顯著高於SPECT SDS分數($p < 0.001$)。

結論.此等資料表明與Tc-99m SPECT相比，靜止-應力造影劑1 PET MPI在由患病冠狀動脈供養之心肌區域中顯示更嚴重及廣泛之應力誘發之灌注異常。

實例46

以下實例描述造影劑1注射PET與Tc-99m標記之SPECT心肌灌注造影針對冠狀動脈疾病診斷之第2期臨床比較。

在第2期研究中，評估造影劑1注射之臨床安全性且比較其與靜止-應力Tc-99m標記之SPECT MPI用於偵測冠狀動脈疾病(CAD)之診斷效能。

方法.來自21個中心的143名患者(Pt)(呈現廣泛的CAD預檢可能性)經受靜止-應力Tc-99m標記之SPECT MPI及造影劑1 PET MPI。143名患者中之84名(具有中等至高CAD可能性)經受冠狀動脈造影。其平均年齡為64.5歲(範圍：36-85)且68名為男性。盲式定量各冠狀動脈中之狹窄百分比。84名患者中的52名罹患顯著CAD($\geq 50\%$ 內腔直徑狹窄)且84名患者中的32名具有不顯著CAD/正常冠狀動脈。在各患者中，藉由3個獨立盲式讀取器對靜止及應力影像上之17個心肌區段進行目檢評分且測定各患者中PET及SPECT研究之多數規則判讀。使用ROC分析比較PET之診斷效能與SPECT之診斷效能。

結果.比較PET與SPECT應力影像(99.2%對88.8%， $p < 0.01$)及靜止影像(96.8%對64.8%， $p < 0.01$)，顯著較高影像百分比定級為優良或良好。與SPECT相比，PET情況下判讀之診斷確定性(具有明確異常/正常判讀之案例百分比)顯著較高(92.0%對76.8%， $P < 0.01$)。與SPECT相比，PET情況下對CAD之整體診斷之ROC曲線下面積顯著較高(0.79 ± 0.05 對 0.67 ± 0.05 ， $p < 0.05$)。143名患者中的61名報導100例處理突發不良事件(AE)。其中，2名患者中報導之7例AE經判定為與研究藥物相關，但均不嚴重。與基線相比無任何臨床實驗室變化經報導為TEAE或視為臨床顯著。靜止情況下之ECG資料顯示無證據表明對心

跳速率、心房-心室傳導(PR時間間隔)、去極化(QRS持續時間)或再極化(QTcF持續時間)有任何臨床相關影響。

結論.此第2期臨床試驗中，就影像品質、影像判讀確定性及CAD之整體診斷而言，造影劑1似乎為安全的且優於Tc-99m標記之SPECT。

實例47

以下描述正常個體及冠狀動脈疾病患者中利用造影劑1注射PET在靜止及應力情況下對絕對心肌血流的流線式定量。

目標.評估利用造影劑1對靜止(R)及應力(S)心肌血流(MBF)及冠脈血流儲備(CFR)之流線式定量在臨床上用於正常個體及冠狀動脈疾病(CAD)患者(Pt)的可行性。

方法.10名患者[6名具有低CAD可能性且4名具有CAD(>50%狹窄)及可逆缺損]在尖峰腺苷應力下於Rand接受造影劑1注射，接著進行10分鐘動態獲取。R-S造影方案於同一天在5名患者中進行且於隔天在5名患者中進行。由總動態掃描(注射後0.5-2分鐘)自動產生Rand S極點圖且自動定義3個冠狀動脈區(LAD、RCA、LCX)及左心室血池(LV)。在極點圖上手動指定可逆缺損，自其產生時間活性曲線(TAC)。使用包括不可逆攝取常數(K)及血池活性溢出之單室模型擬合早期(0-2分鐘)組織TAC。使用LV TAC作為輸入函數。由心肌之分體積效應產生之恢復係數估算為(1-spf)，其中spf表示由模型擬合測定之血液溢出分率。假設人類中造影劑1之首次通過萃取分率為0.94，與臨床前研究中所觀測相當。以S/R MBF計算CFR。

結果.在18個正常區(6名低可能性患者中)與由CAD冠狀動脈供氧

之5個可逆缺損區之間比較MBF及CFR(表21，*=p<0.05)。結果與使用N-13氨PET之公開文獻一致。

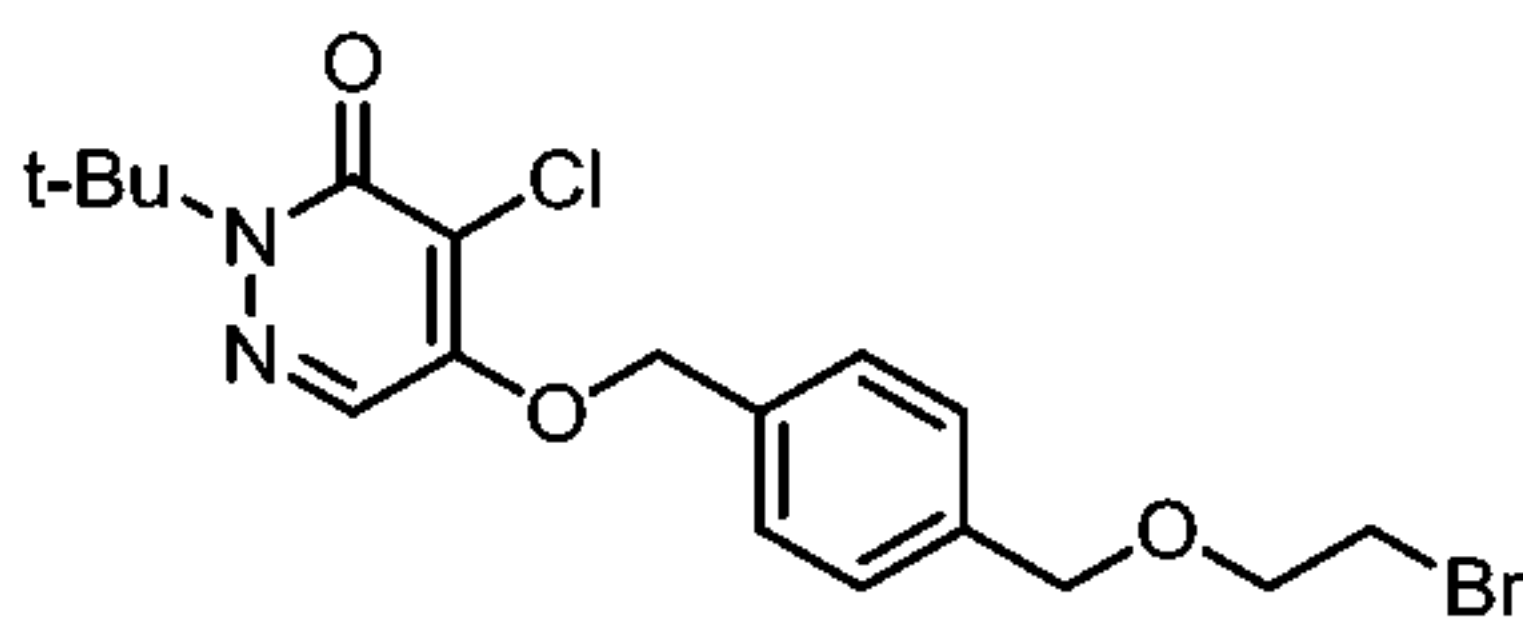
表21

	正常			CAD
	LAD	RCA	LCX	可逆缺損
RMBF	0.76±0.15	0.75±0.17	0.74±0.10	0.69±0.22
SMBF	2.48±0.50	2.78±0.43	2.66±0.62	1.12±0.19*
CFR	3.25±0.25	3.72±0.49	3.60±0.86	1.71±0.41*

結論.在臨床應用中可使用造影劑1注射PET心肌灌注造影流線式定量MBF以得到穩固MBF結果。

實例48

5-((4-((2-溴乙氧基)甲基)苯甲基)氧基)-2-(第三丁基)-4-氯噻嗪-3(2H)-
酮之合成



在22℃下用LiBr(0.261 g，3.00 mmol)整份處理造影劑前驅體1(0.521 g，1.00 mmol)於無水丙酮(10.0 mL)中之溶液，接著溫至56℃且保持2.5小時。冷卻所得非均質反應混合物至環境溫度且在真空中移除所有揮發性物質。接著藉由二氧化矽(30×190 mm)層析使用3:1戊烷/EtOAc純化粗產物。收集180-360 mL溶離之主要產物峰，彙集且在真空中濃縮為無色油。經由自溫熱EtOAc及戊烷中再結晶進行最終純化，得到白色結晶固體(0.369 g，0.859 mmol；85.9%)。

實例48

造影劑1之注射器吸附

向3個雙組件注射器(Henke Sass Wolf)以及3個三組件注射器

(Becton and Dickinson)中各填充1 mL造影劑1溶液(於含有<50 mg/mL 抗壞血酸之H₂O中<5體積% EtOH)；各注射器中之總初始放射性類似。使兩組經填充注射器保持於環境溫度及濕度下持續3小時之時期，接著將內含物注入潔淨5 cc玻璃小瓶中；相同體積造影劑1(0.1 mL)殘留於各注射器之套筒中。量測小瓶及注射器兩者之總放射性含量，進行衰減校正且計算滯留百分比。各注射器中截留之放射性百分比值概述於表22中。截留活性百分比之差在95%信賴等級下為統計顯著(亦即Prob>|t| 0.0005)。

表22：注射器中截留之造影劑1之編譯資料

注射器	截留活性%]
B&D	32.4
B&D	35.2
B&D	38.9
HSW	11.3
HSW	7.0
HSW	5.1
B&D = Becton & Dickinson - HSW = Henke Sass Wolf	

實例49

造影劑1之注射器組件吸附

為進一步鑑別有助於造影劑1之注射器滯留之接觸表面物質，另外3個B&D注射器各填充1 mL造影劑1溶液，接著在環境溫度及濕度下保持3小時之時期。在如實例1所描述之個別劑量之轉移後，接著分離注射器筒管與丁基橡膠尖端柱塞，量測截留放射性且進行衰減校正。各注射器組件之截留放射性百分比值概述於表23中。截留活性百分比之差在95%信賴等級下為統計顯著(亦即Prob>|t| 0.0017)。

表23：注射後B&D注射器組件中截留之造影劑1百分比

注射器 部件	截留 活性[%]
柱 塞	30.9
柱 塞	27.7
柱 塞	21.8
筒 管	6.9
筒 管	5.5
筒 管	7.0
B&D = Becton & Dickinson	

熟習此項技術者將容易認識到，本發明不限於前述說明性實例，且其可在不悖離本發明之基本屬性情況下以其他特定形式具體化。因此需要在各方面將實例視為說明性且非限制性，因此本發明中意欲涵蓋對隨附申請專利範圍而非先前實例之提及，以及在申請專利範圍之等效物之含義及範圍內的所有變化。

儘管本文中已描述及說明本發明之若干實施例，但一般技術者將容易預想到多種其他手段及/或結構以執行功能及/或獲得本文中所描述之結果及/或一或多個優點，且認為該等變化及/或修改中之每一者均在本發明之範疇內。更一般而言，熟習此項技術者將容易瞭解到，本文中所描述之所有參數、尺寸、材料及組態意謂為例示性且實際參數、尺寸、材料及/或組態將取決於使用本發明之教示的特定應用。熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗確定本文中所描述之本發明之特定實施例的許多等效物。因此，應瞭解，前述實施例僅作為實例呈現且在隨附申請專利範圍及其等效物範疇內，可以與特定描述及主張不同的方式實踐本發明。本發明係關於本文中所描述之各個別特徵、系統、物件、材料、套組及/或方法。此外，兩個或兩個以上該等特徵、系統、物件、材料、套組及/或方法之任何組合(若該等特徵、系統、物件、材料、套組及/或方法不相互不相容)均包括

於本發明之範疇內。

除非明確與此相反地指出，否則如本文中於說明書及申請專利範圍中所用之不定冠詞「一」應理解為意謂「至少一個」。

如本文中於說明書及申請專利範圍中使用之片語「及/或」應理解為意謂所連結要素中之「任一者或兩者」，亦即要素在一些情況下聯合存在且在其他情況下分離存在。除非明確與此相反地指出，否則可視情況存在除由「及/或」子句特定識別之要素以外的其他要素，無論是否與該等特定識別之要素相關。因此，作為一非限制性實例，當與諸如「包含」之開放式語言結合使用時，對「A及/或B」之提及在一實施例中可指代A但不包含B(視情況包括除B以外的要素)；在另一實施例中，指代B但不包含A(視情況包括除A以外的要素)；在又一實施例中，指代A及B兩者(視情況包括其他要素)；等等。

如本文中於說明書及申請專利範圍中所用，「或」應理解為具有與如上文所定義之「及/或」相同之含義。舉例而言，當分隔清單中之項目時，「或」或「及/或」應解釋為包括性的，亦即包括許多或一系列要素中之至少一者，但亦包括一者以上，以及視情況存在之其他未列舉之項目。僅明確相反指示之術語，諸如「中之僅一者」或「中之確切一者」或(當用於申請專利範圍中時)「由...組成」將指代包括確切一種要素或一系列要素。一般而言，當如本文中使用之術語「或」之後僅存在諸如「二者中之一者」、「中之一者」、「中之僅一者」或「中之確切一者」時，應僅解釋為指示排他性選擇(亦即「一者或另一者但並非兩者」)。當用於申請專利範圍中時，「基本上由...組成」應具有其在專利法領域中所用之普通含義。

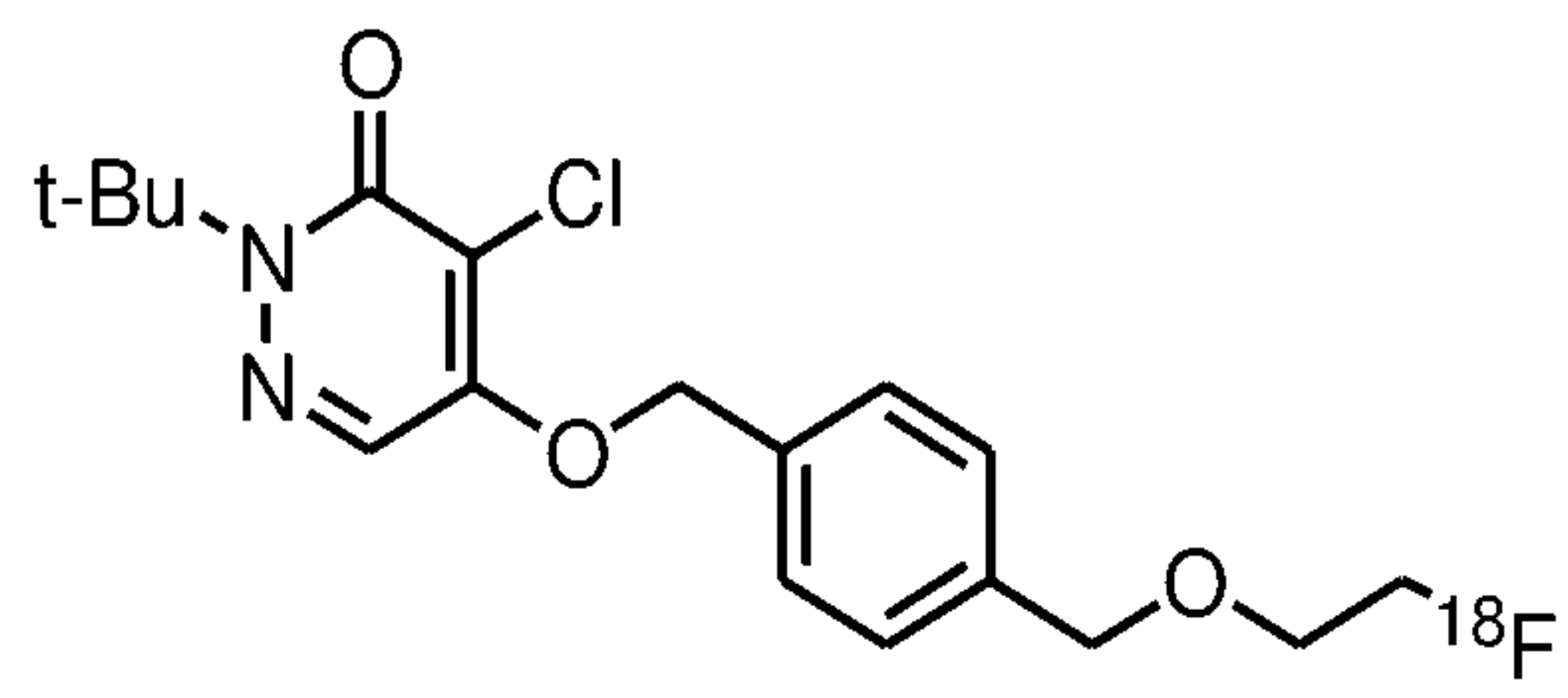
如本文中於說明書及申請專利範圍中所用，關於一或多個要素之清單之片語「至少一個」應理解為意謂至少一個選自要素清單中任意一個或多個要素之要素，但未必包括該要素清單內特定列舉之各要素及每一要素中之至少一者且不排除該要素清單中要素之任何組合。此定義亦允許視情況存在除片語「至少一個」所指代之要素清單內特定識別之要素以外的要素，無論是否與該等特定識別之要素相關。因此，作為一非限制性實例，「A及B中之至少一者」(或等效地「A或B中之至少一者」或等效地「A及/或B中之至少一者」)在一實施例中可指代至少一個(視情況包括一個以上)A且不存在B(且視情況包括除B以外的要素)；在另一實施例中，指代至少一個(視情況包括一個以上)B且不存在A(且視情況包括除A以外的要素)；在又一實施例中，指代至少一個(視情況包括一個以上)A及至少一個(視情況包括一個以上)B(且視情況包括其他要素)；等等。

在申請專利範圍以及以上說明書中，諸如「包含」、「包括」、「帶有」、「具有」、「含有」、「涉及」、「持有」及其類似片語之所有過渡性片語應理解為開放式，亦即意謂包括(但不限於)。僅過渡性片語「由...組成」及「基本上由...組成」應分別為封閉式或半封閉式過渡性片語，如美國專利局專利審查程序手冊(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures)，2111.03部分中所闡述。

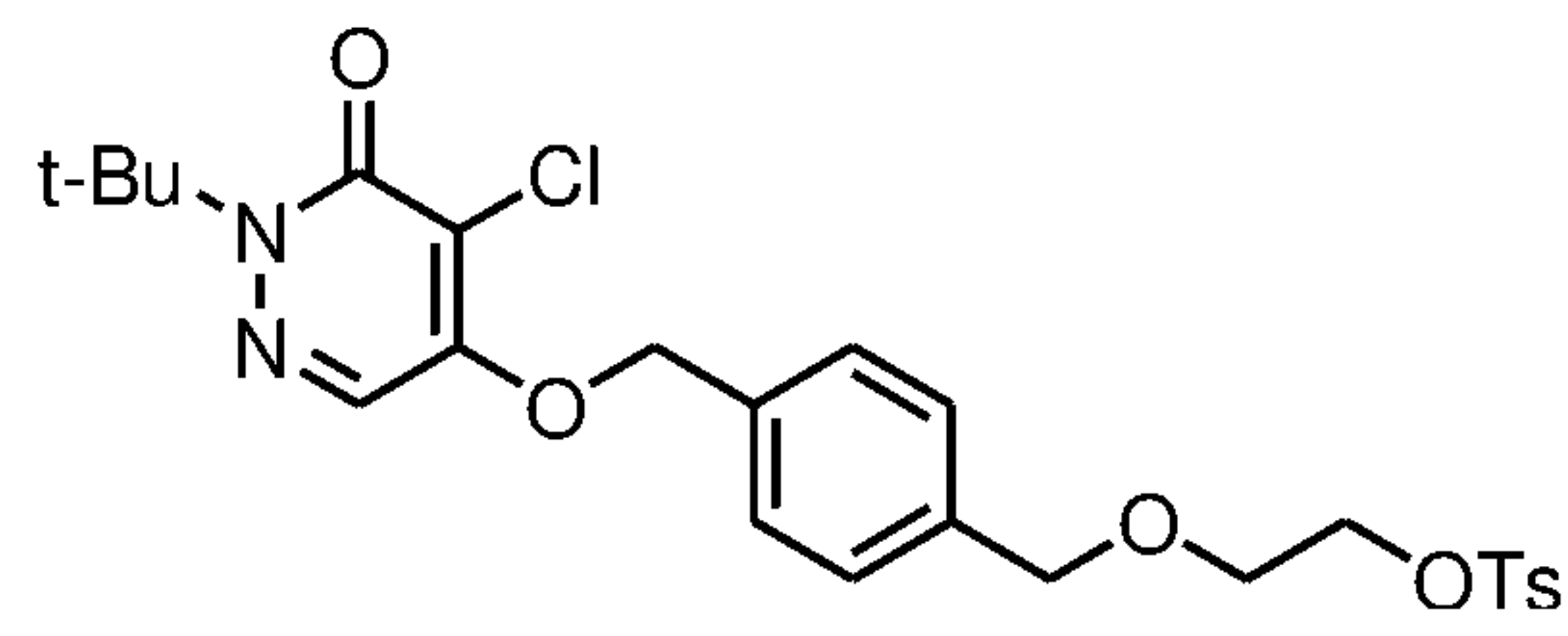
【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種卡匣，其用於製備下式之造影劑：



該卡匣包含：(i)含有包含下式之造影劑前驅體之容器，



(ii)用於添加¹⁸F源之管道，及

(iii)含有碳酸氫鹽之容器。

【第2項】

一種如請求項1之卡匣，其中該碳酸氫鹽係碳酸氫四烷基銨鹽。

【第3項】

一種如請求項2之卡匣，其中該碳酸氫鹽與該造影劑前驅體之莫耳比率小於1.5:1。

【第4項】

一種如請求項2之卡匣，其中該碳酸氫鹽與該造影劑前驅體之莫耳比率在1.5:1及0.25:1之間。

【第5項】

一種如請求項1之卡匣，其包含連接一或多個選自由氣體入口、陰離子交換筒、C-18筒、注射器、溶劑儲集器、反應容器、HPLC系

統、收集容器、用於抗壞血酸或其鹽之溶液的儲集器及排氣出口組成之群之組件的多個旋塞歧管之線性配置。

【第6項】

一種如請求項5之卡匣，其進一步包含造影劑合成模組。

【第7項】

一種自動化反應系統，其包含：

如請求項1之卡匣。

【第8項】

一種如請求項7之自動化反應系統，其進一步包含純化模組及調配模組。

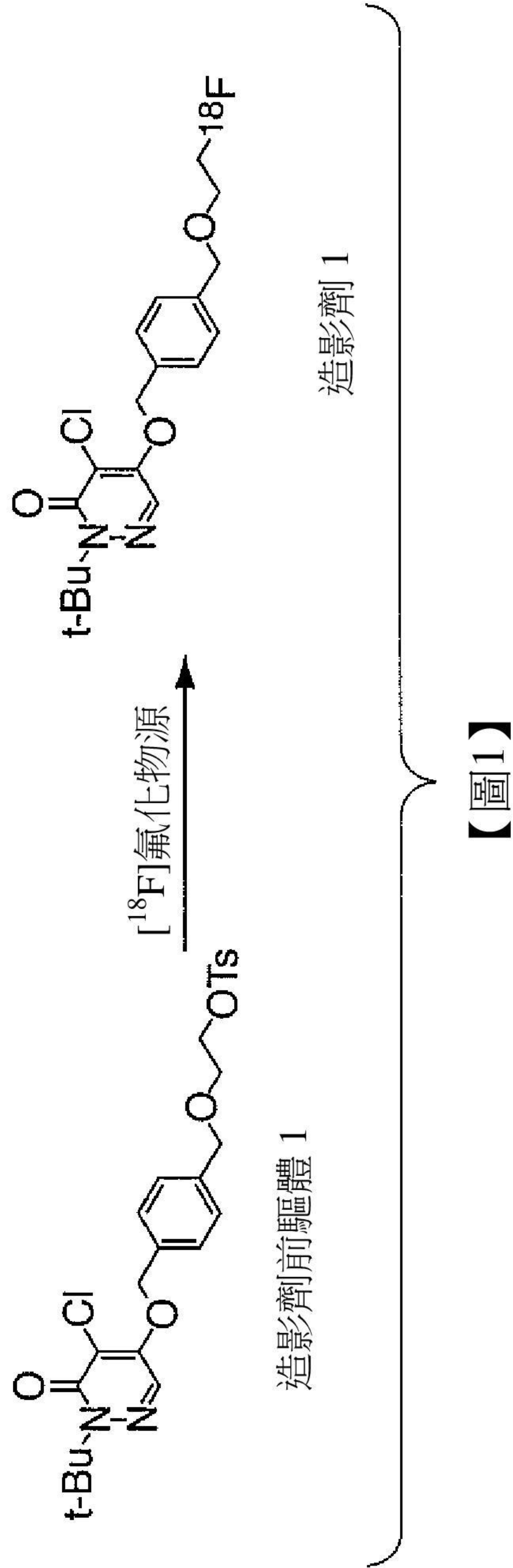
【第9項】

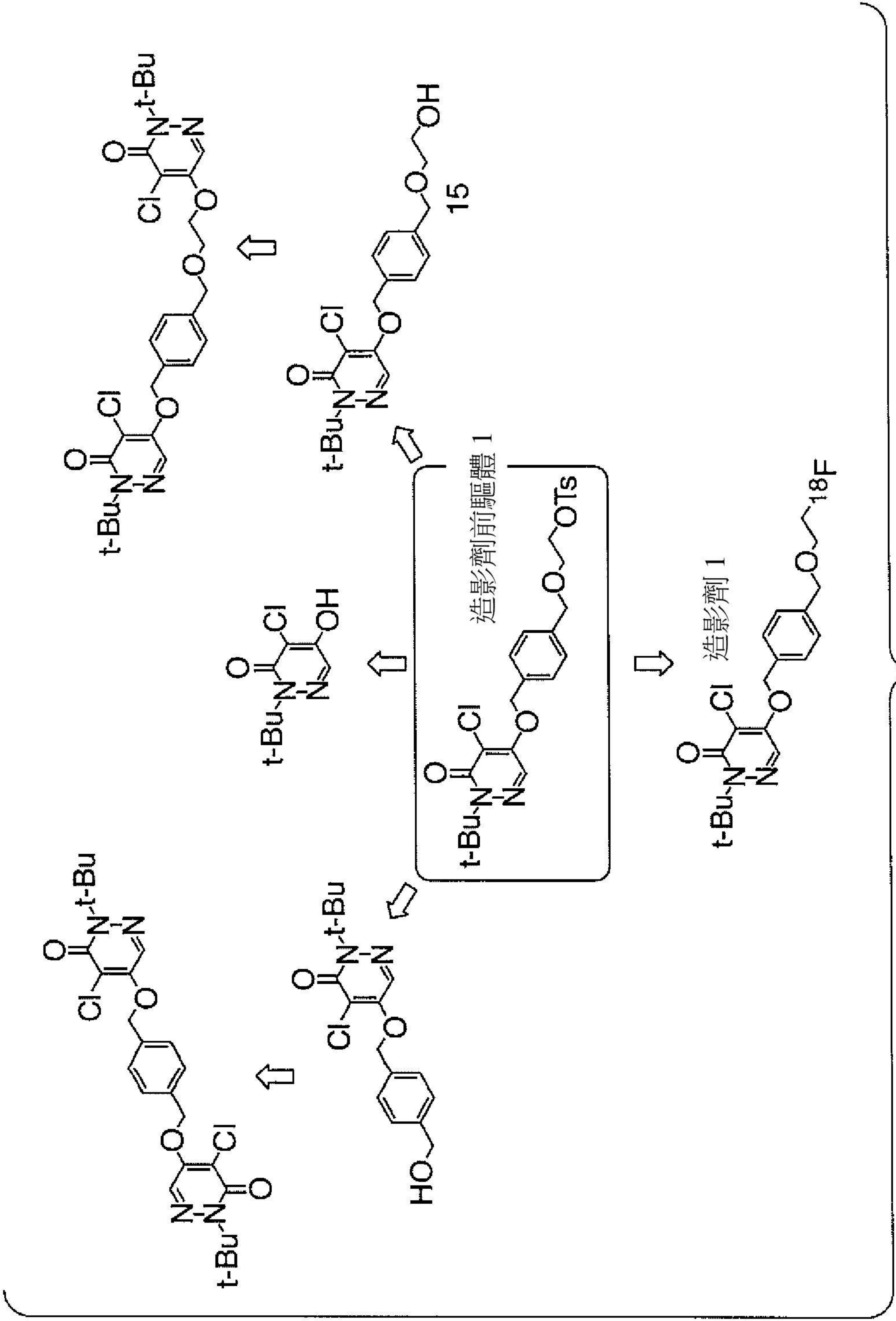
一種如請求項8之自動化反應系統，其中該調配模組包含稀釋劑之來源。

【第10項】

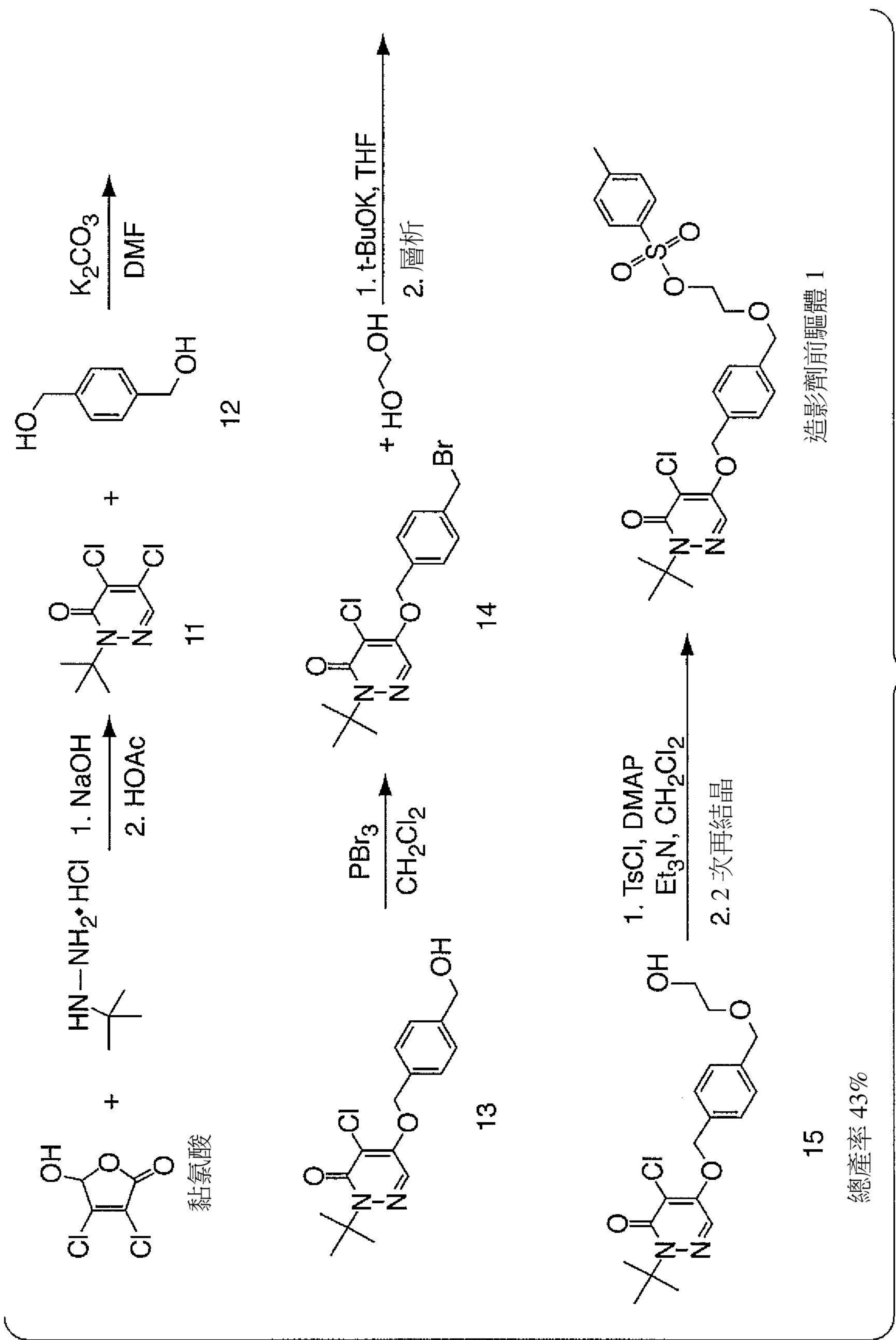
一種如請求項9之自動化反應系統，其該稀釋劑之來源包含抗壞血酸。

【發明圖式】

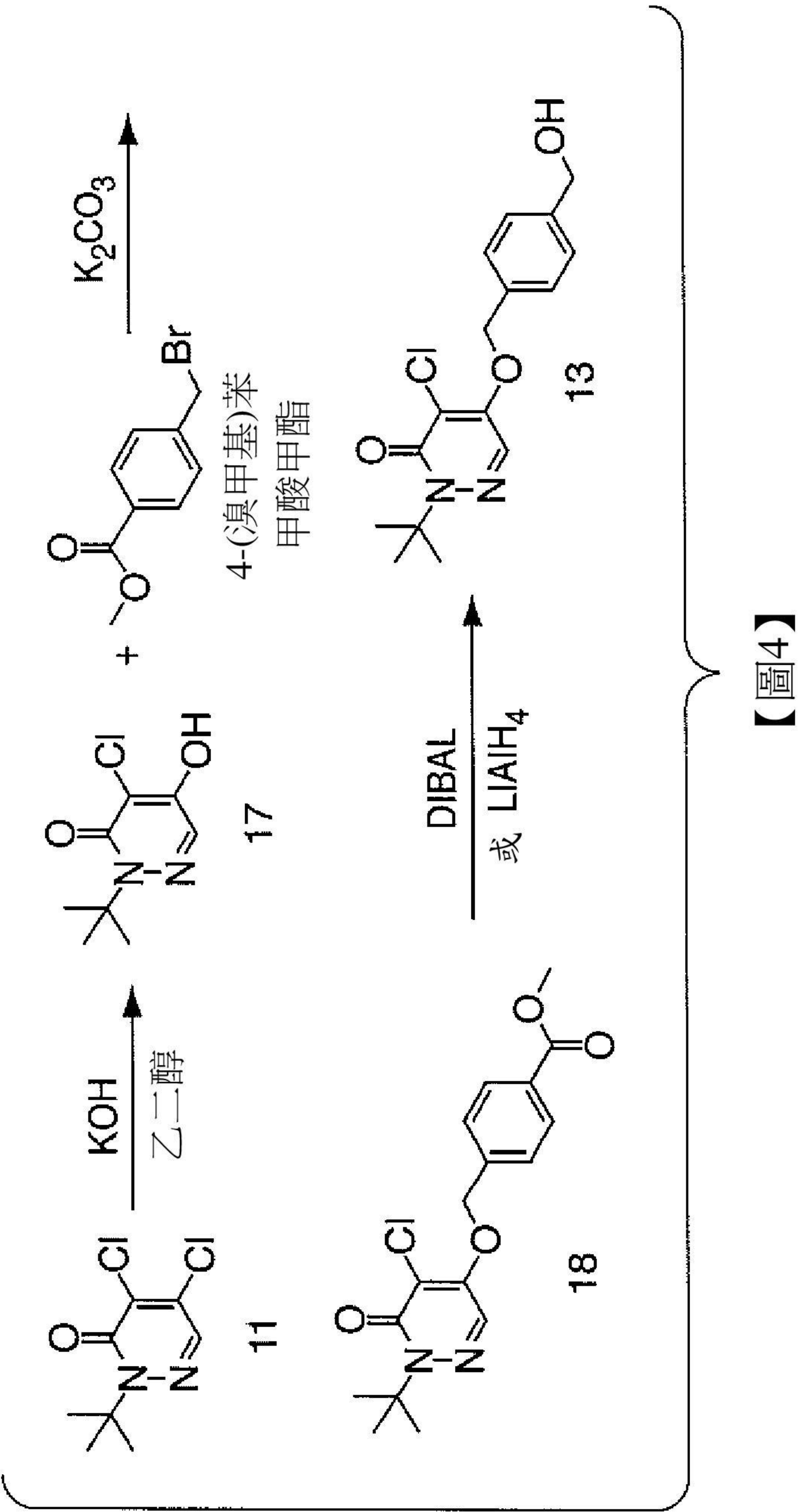


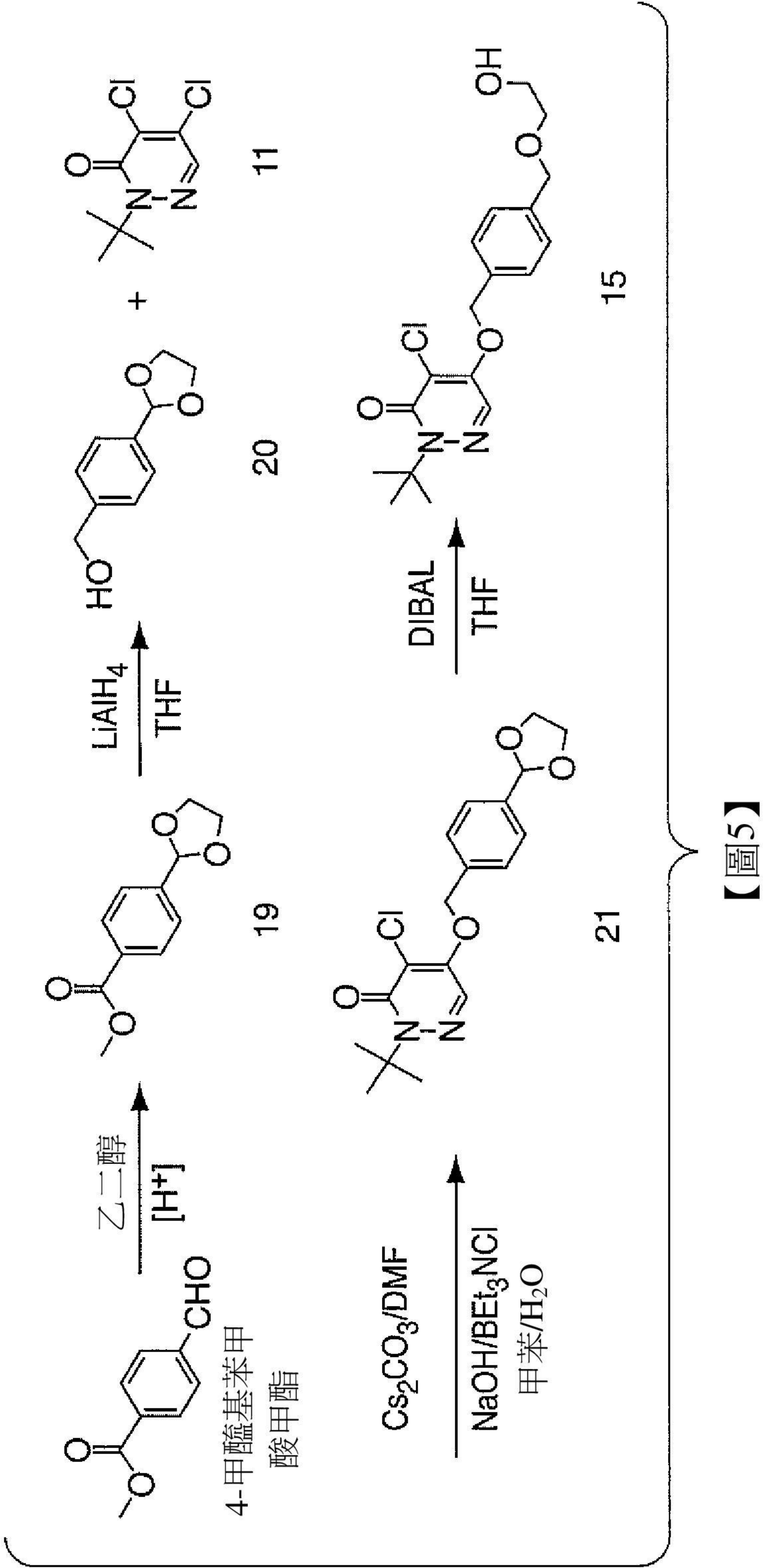


【圖2】

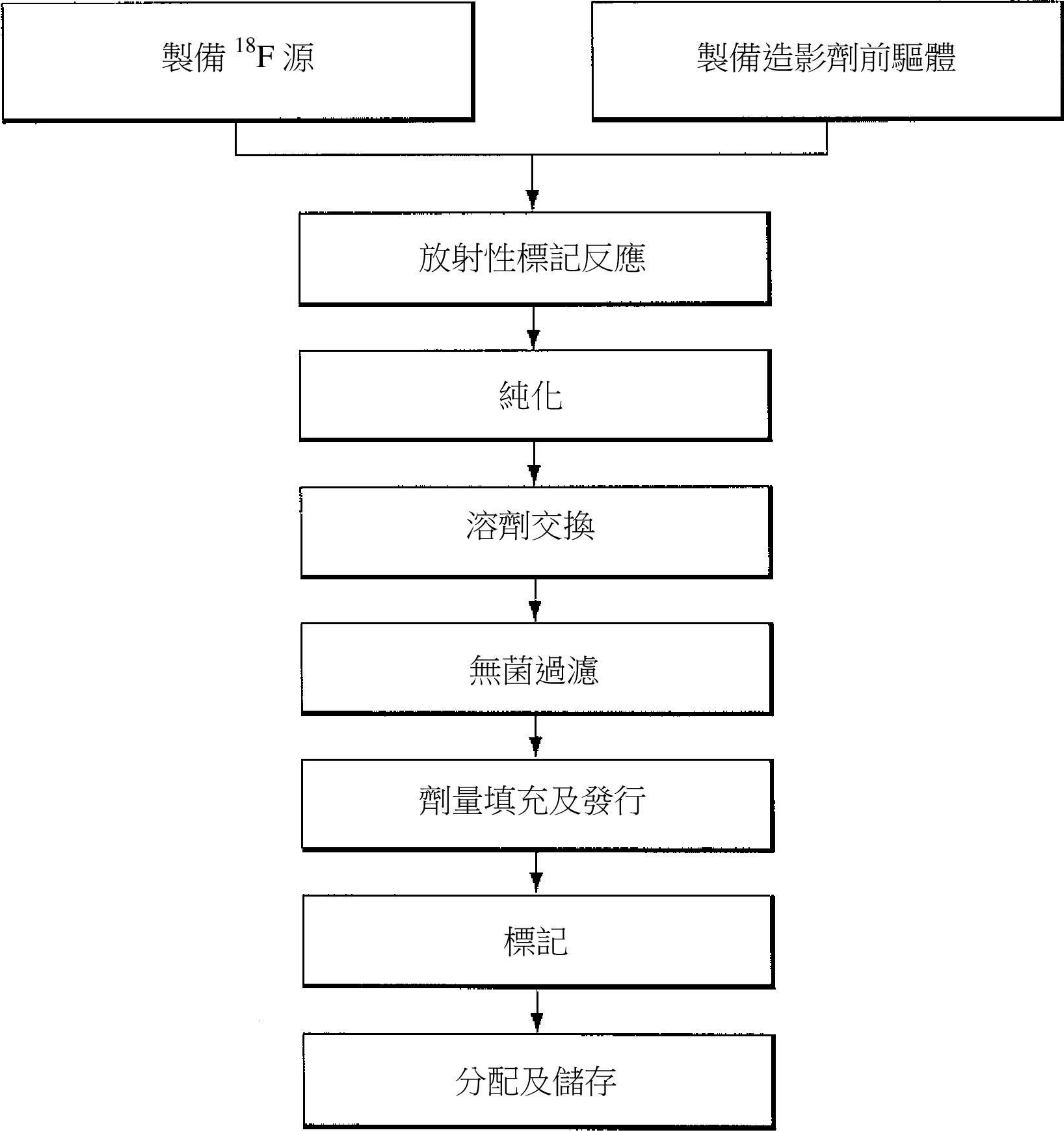


【圖3】

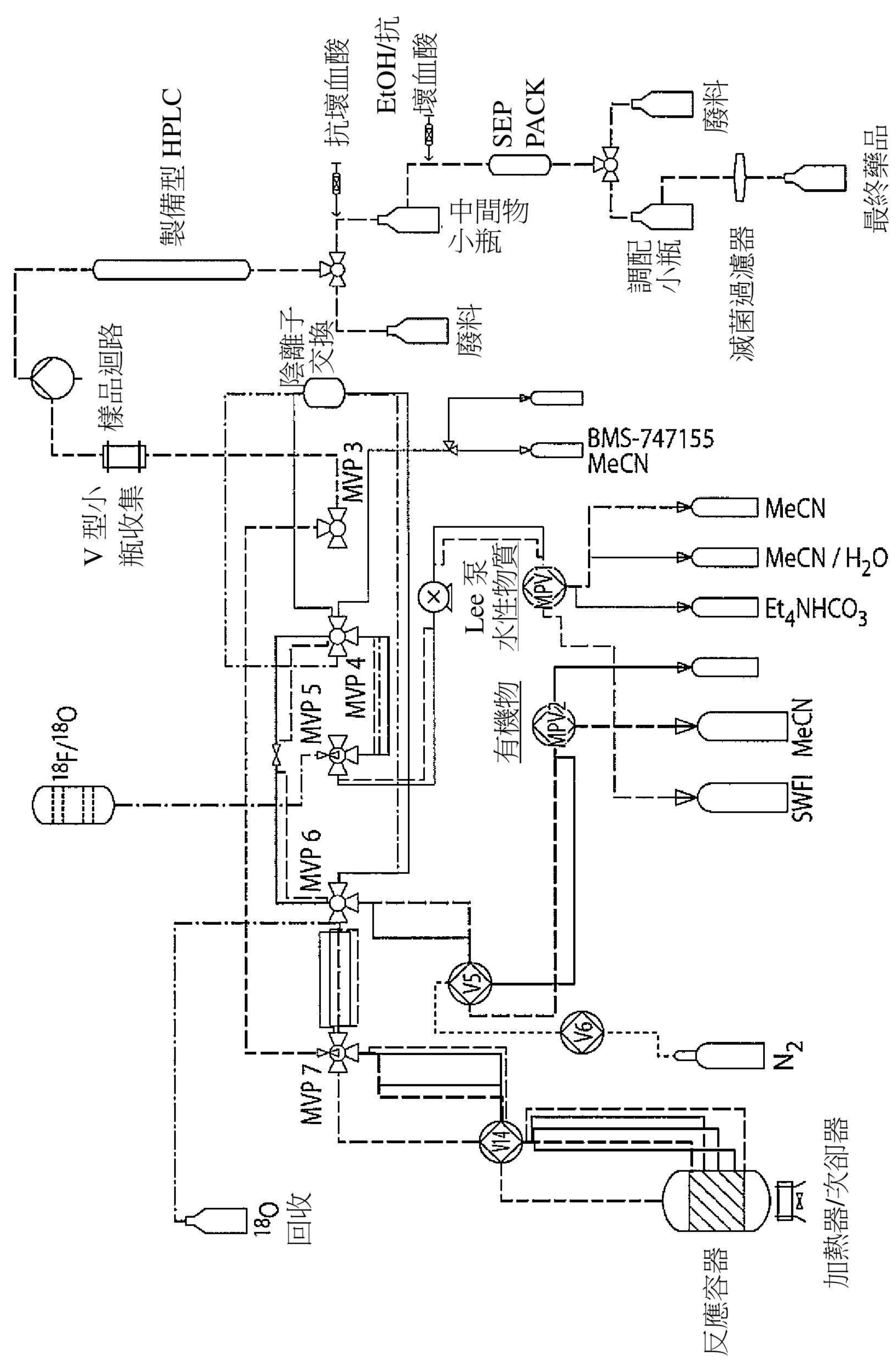




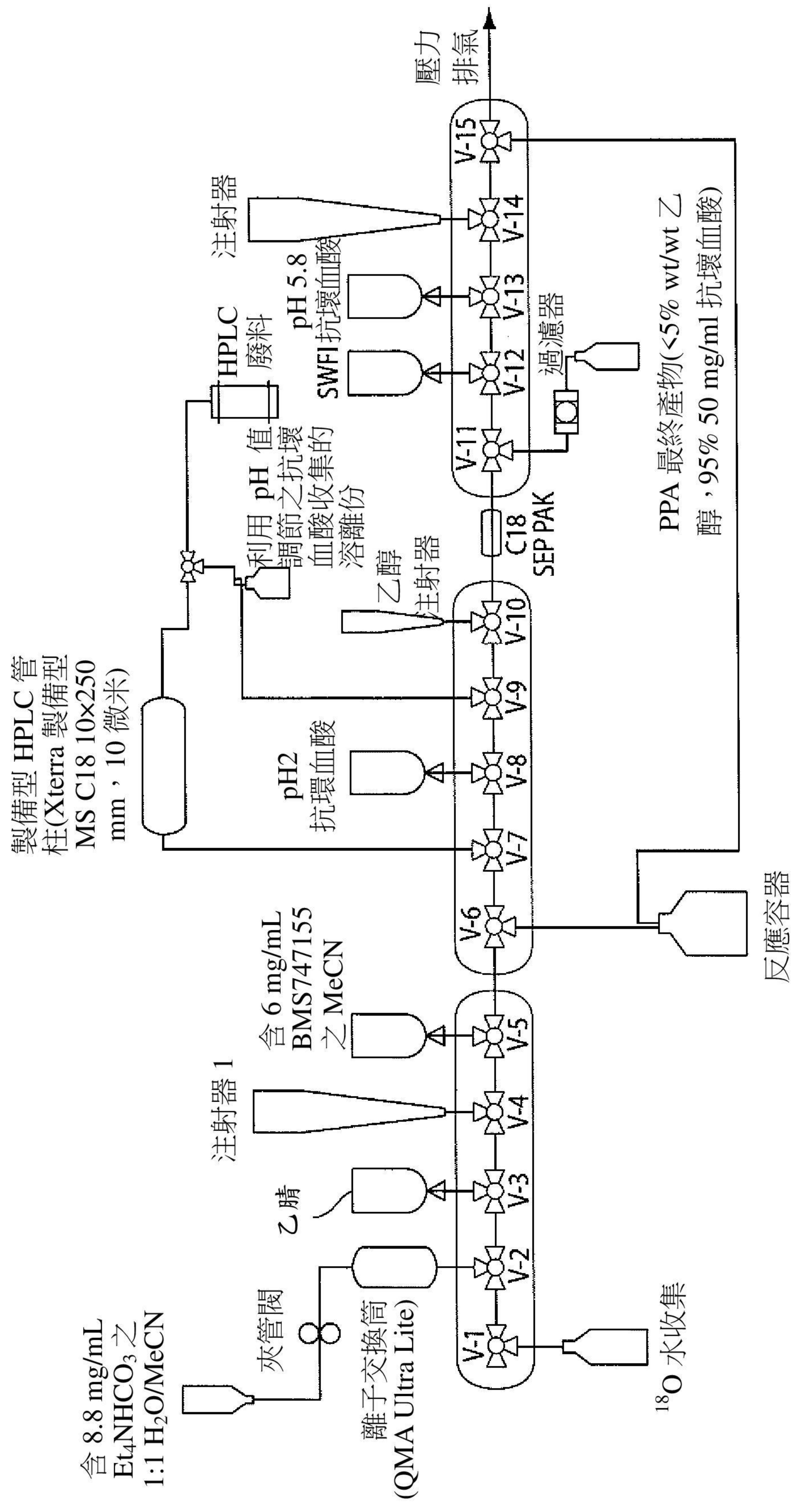
【圖5】



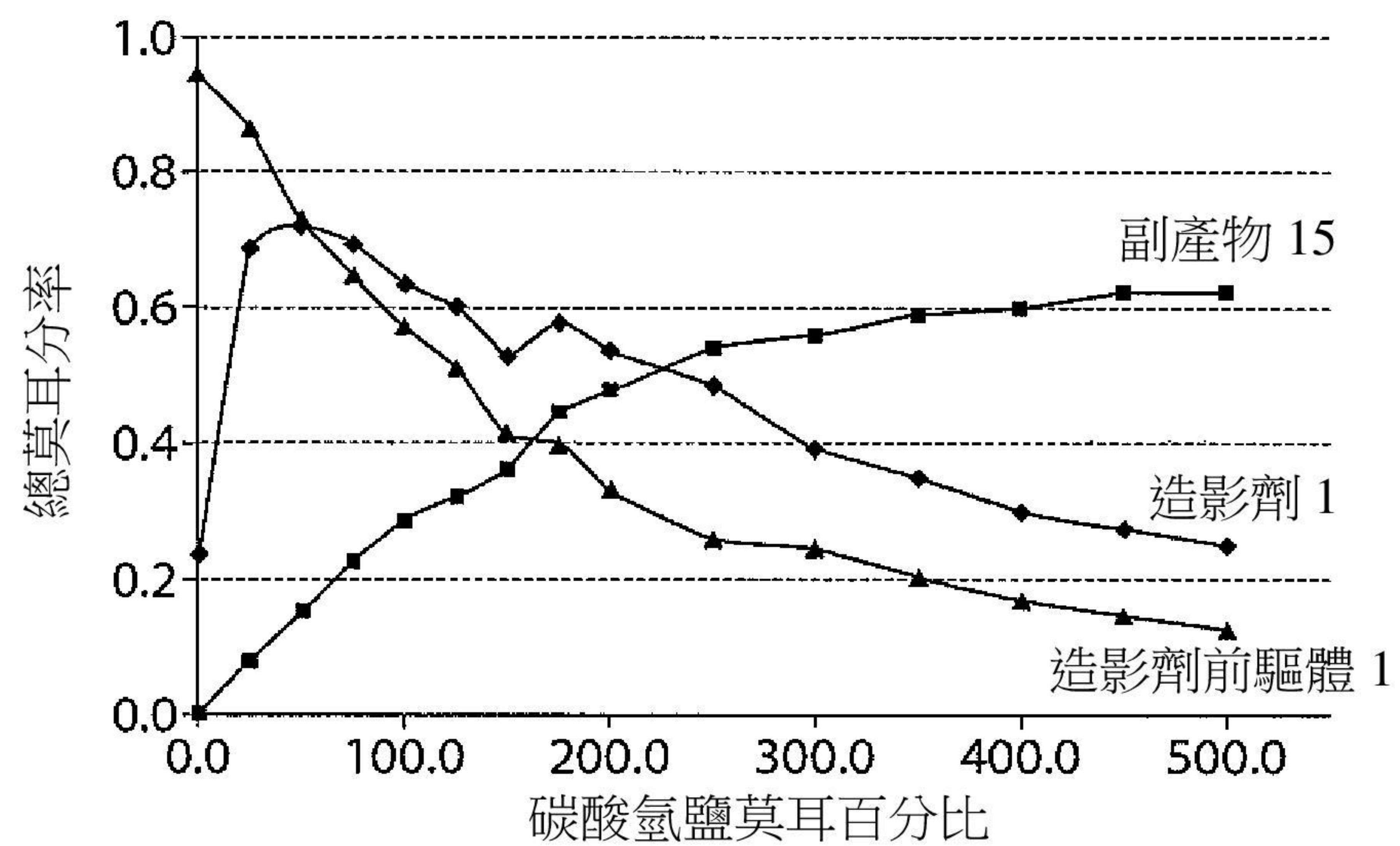
【圖6】



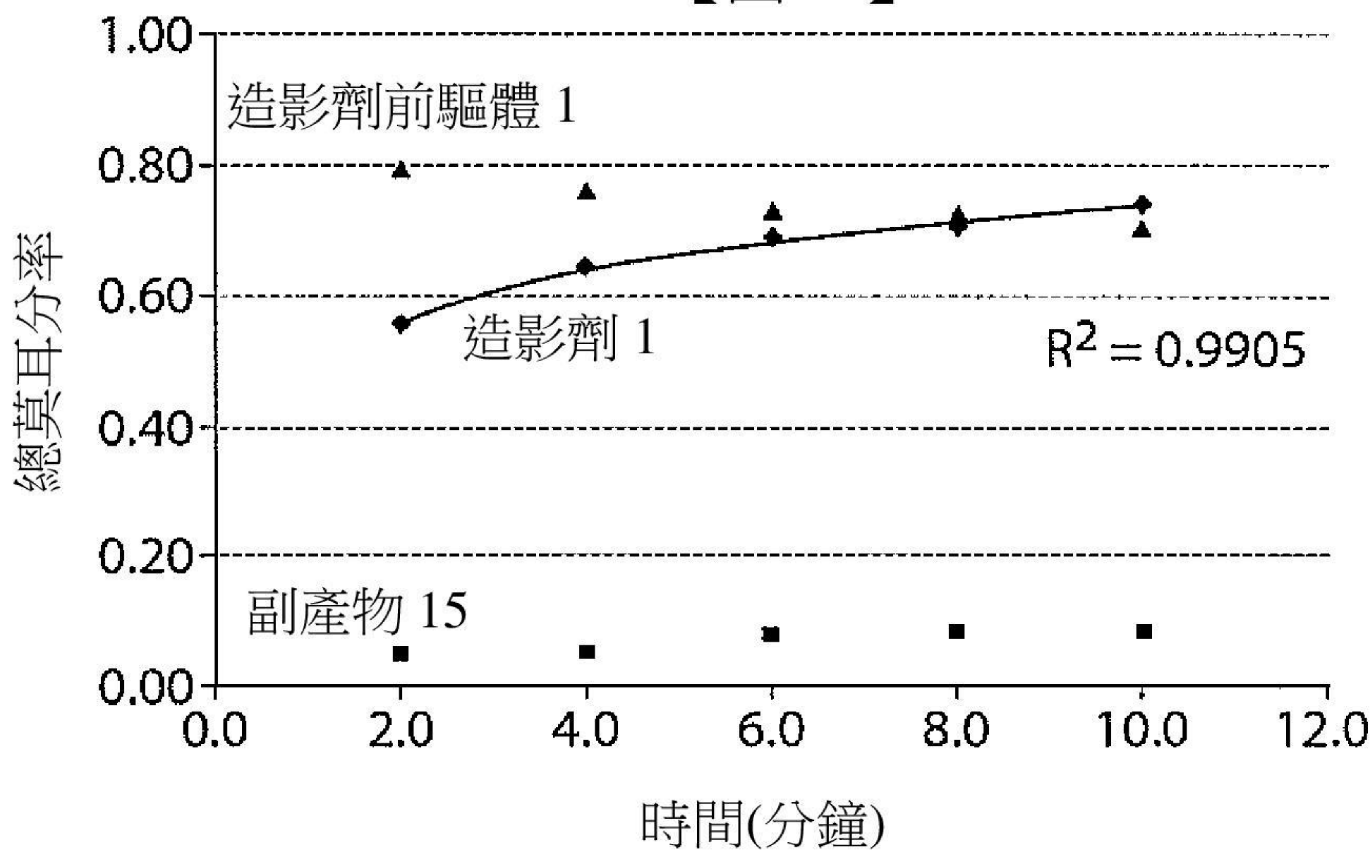
【圖7】



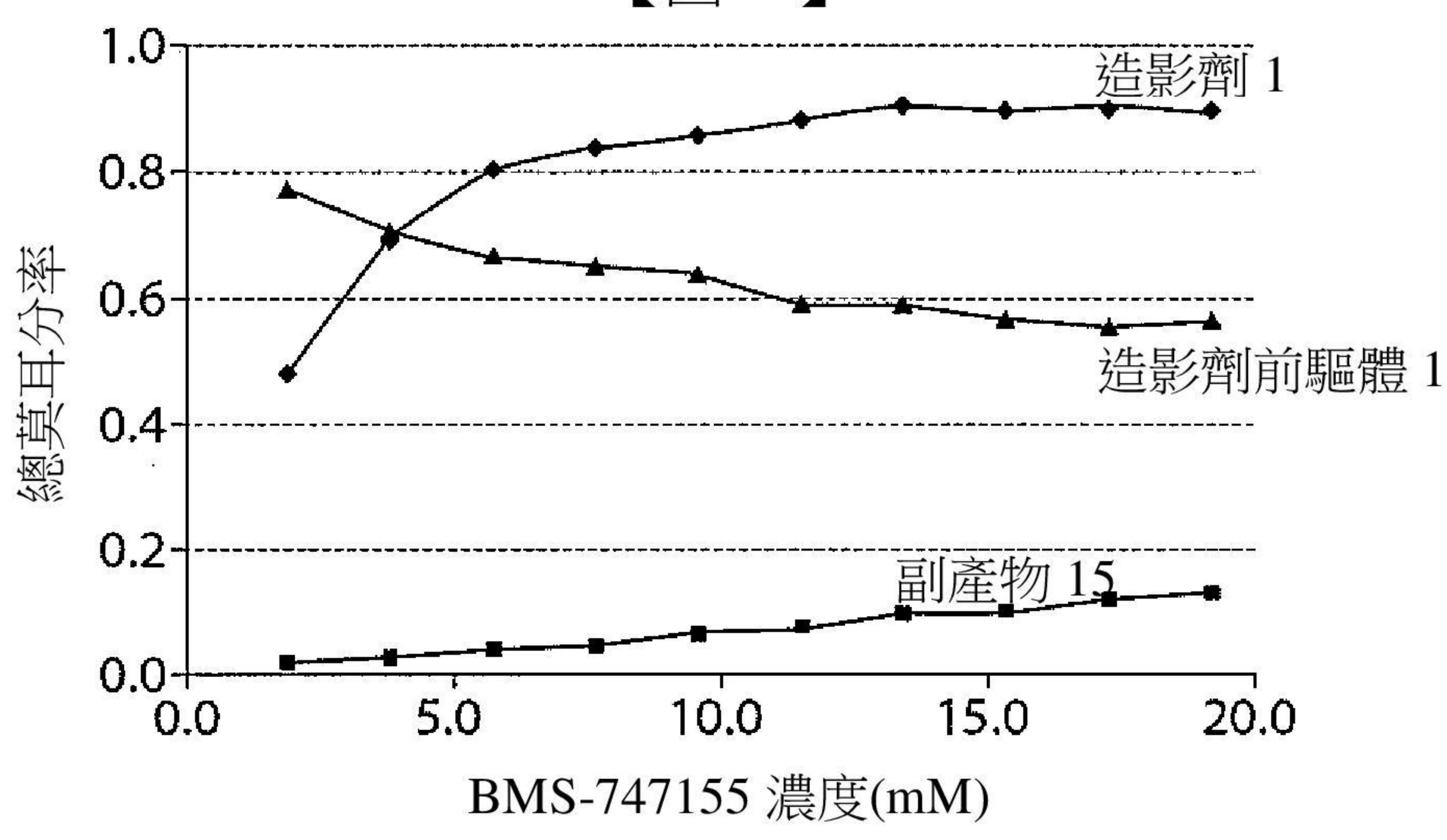
【圖8】



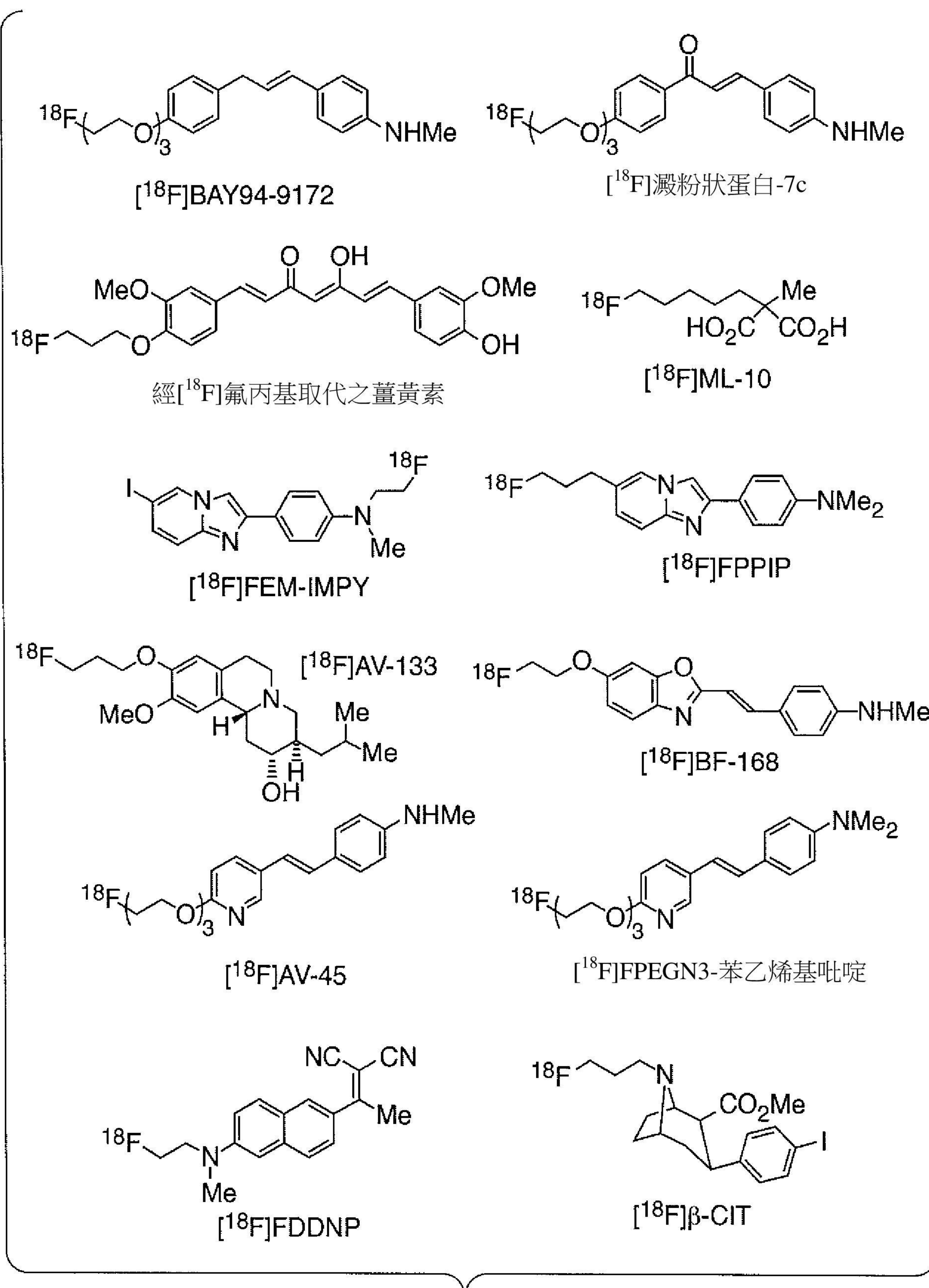
【圖9A】



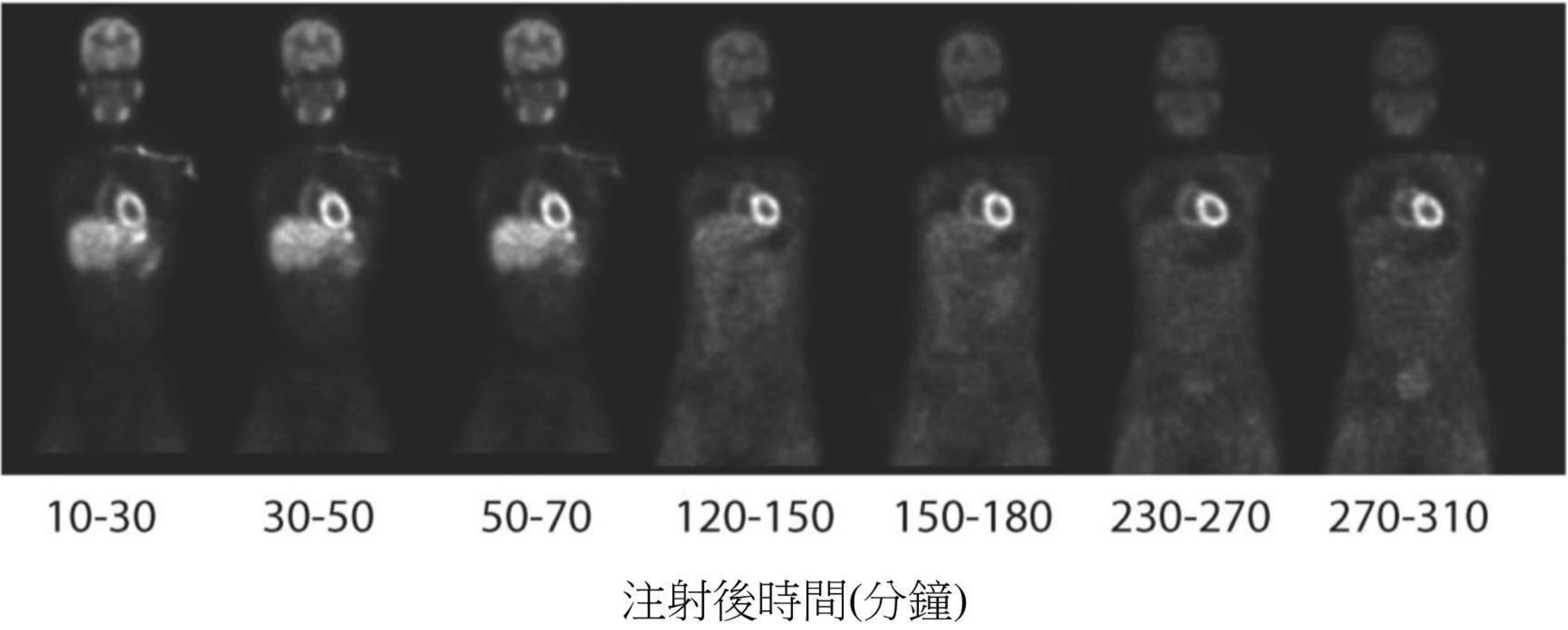
【圖9B】



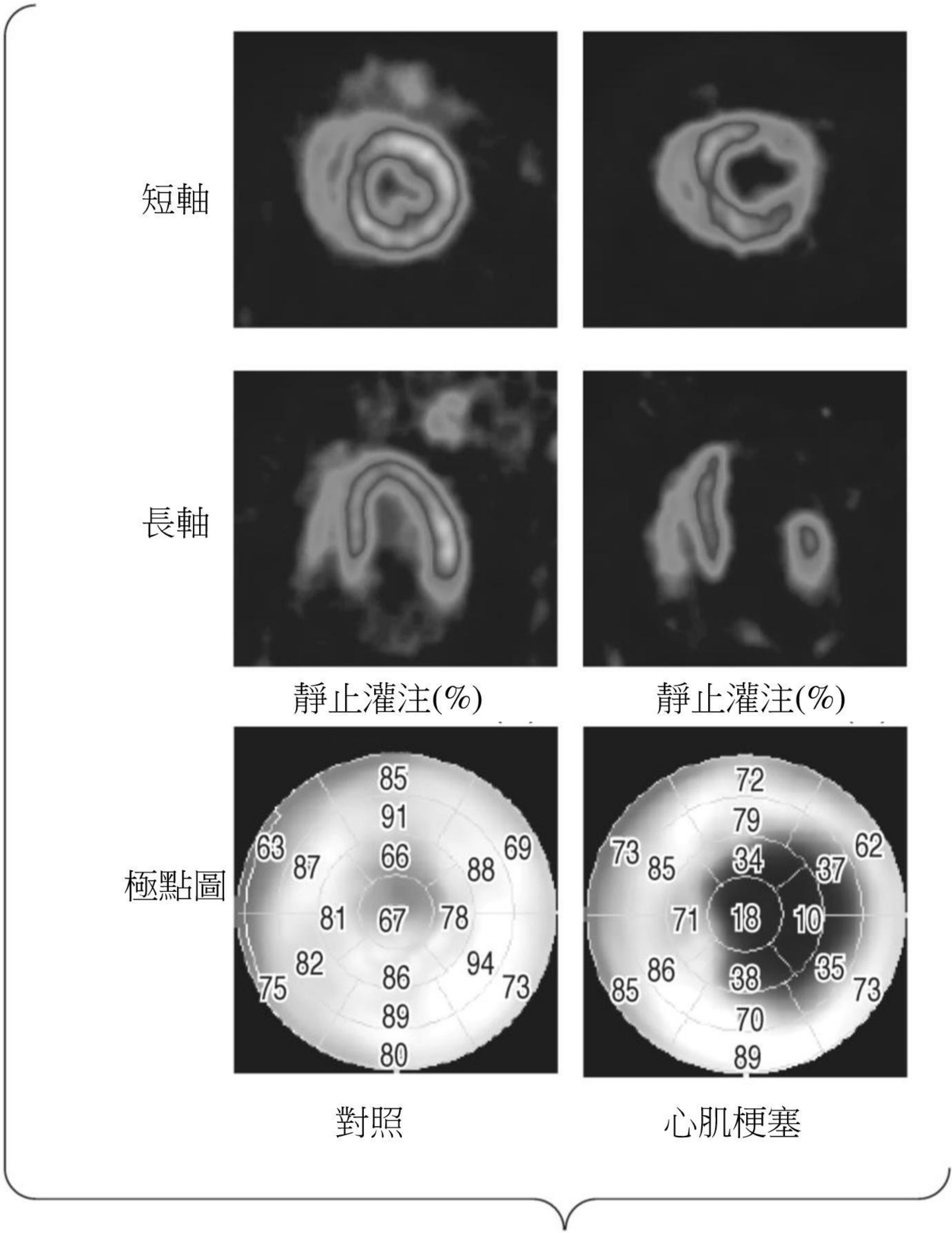
【圖9C】



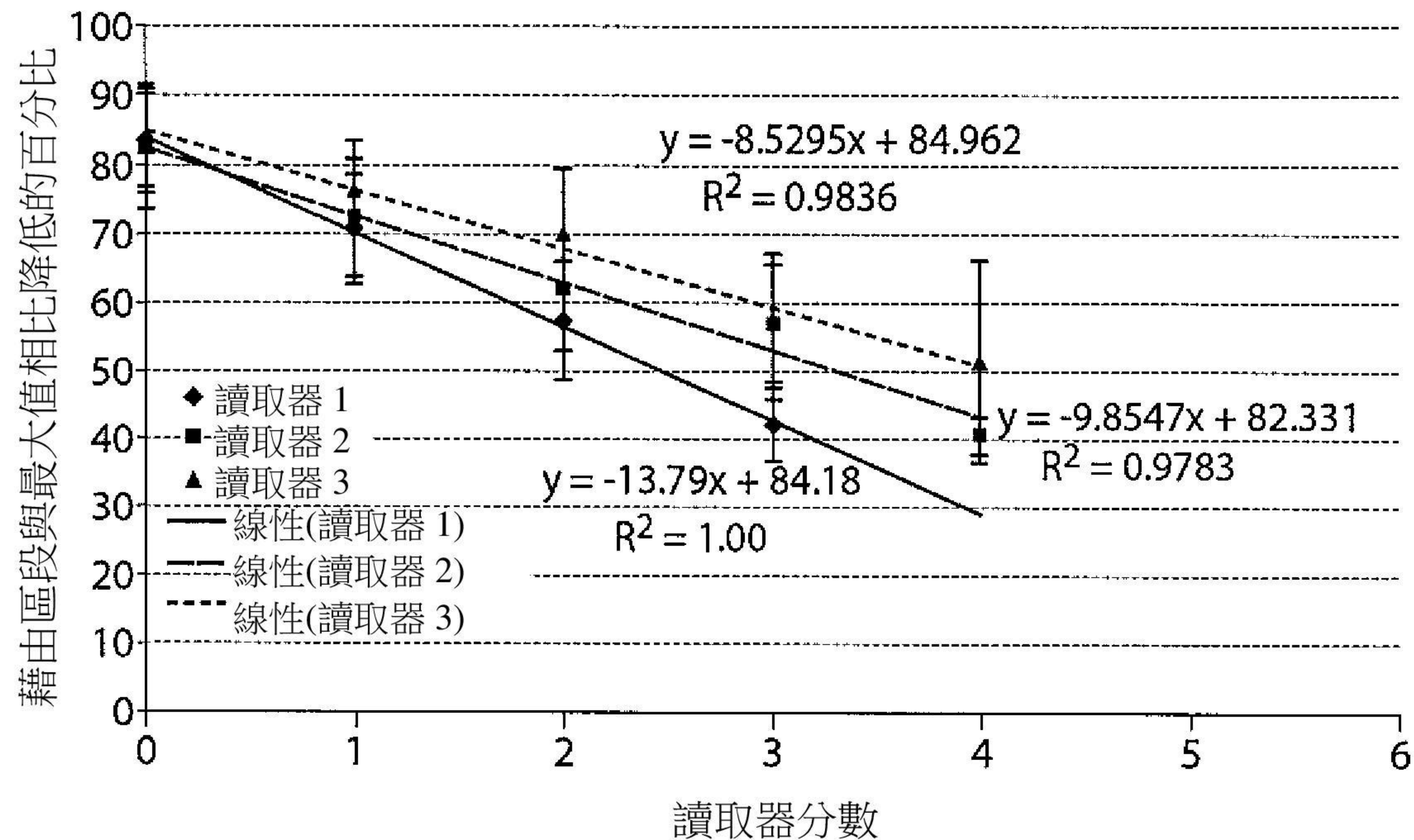
【圖10】



【圖11】



【圖12】



【圖13】