



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101035755 B

(45) 授权公告日 2011.12.21

(21) 申请号 200580033807.4

(22) 申请日 2005.09.23

(30) 优先权数据

0422004.2 2004.10.05 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.04.04

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2005/003692 2005.09.23

(87) PCT申请的公布数据

WO2006/037950 EN 2006.04.13

(73) 专利权人 通用电气健康护理有限公司

地址 英国白金汉郡

(72) 发明人 J·格里格 N·奥斯博恩

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 刘健 韦欣华

(51) Int. Cl.

C07H 5/02 (2006.01)

C07C 69/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 03/090789 A1, 2003.11.06, 全文.

US 2005/0137421 A, 2005.06.23, 全文.

WO 94/00460 A1, 全文.

Bryan Li 等. Aqueous phosphoric acid

as a mild reagent for deprotection of the t-butoxycarbonyl group, 8113-8115. Tetrahedron Letters 44. 2003, 44(44), 表一.

Yu Shin Ding 等. Synthesis of high specific activity 6-[18F] fluorodopamine for positron emission tomography studies of sympathetic nervous tissue, 861-863. J. Med. Chem. 34. 1991, 34(2), 全文.

K. Hamacher 等. Efficient Stereospecific Synthesis of No-Carrier-Added 2-[18F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Using Aminopolyether Supported Nucleophilic Substitution, 235-238. J. Nucl. Med. 27. 1986, 34(2), 全文.

审查员 李满宇

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 1 页

(54) 发明名称

脱保护的方法

(57) 摘要

本发明提供了一种 18F- 标记产物的合成方法, 其包括用包含弱酸的脱保护剂对被保护的 18F- 标记化合物进行脱保护, 并且其中通过加入中和剂对脱保护产物进行中和与缓冲。所述脱保护产物被缓冲至适于进行随后的高压灭菌以及配制为可注射放射性药物的 pH 范围。

1. 一种 ^{18}F - 标记糖的合成方法,其包括以下步骤:

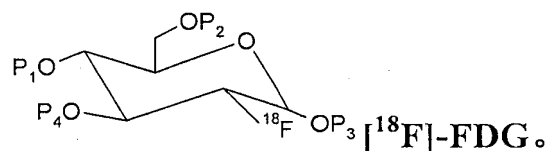
(i) 用包含弱酸的脱保护剂将对应于 ^{18}F - 标记糖的被烷羧酸酯保护的 ^{18}F - 标记糖脱保护,其中所述弱酸具有为 2 或更高的 pK_a ;和

(ii) 通过加入中和剂中和并缓冲步骤 (i) 的产物,其中缓冲在 pH 4.5 至 8.0 之间。

2. 如权利要求 1 中所述的方法,其中所述 ^{18}F - 标记糖是 ^{18}F - 标记 PET 示踪剂,并且对应于 ^{18}F - 标记糖的所述被烷羧酸酯保护的 ^{18}F - 标记糖是被烷羧酸酯保护的 ^{18}F - 标记 PET 示踪剂。

3. 如权利要求 2 中所述的方法,其中所述 ^{18}F - 标记 PET 示踪剂是 $[^{18}\text{F}]$ - 氟代脱氧葡萄糖 ($[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$)。

4. 如权利要求 2 中所述的方法,其中所述被烷羧酸酯保护的 ^{18}F - 标记 PET 示踪剂具有下列结构,其中 P^1 到 P^4 分别独立地为保护基团:



5. 如权利要求 4 中所述的方法,其中所述被烷羧酸酯保护的 $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ 是通过被保护的甘露糖衍生物与 ^{18}F - 氟化剂的反应制备的。

6. 如权利要求 5 中所述的方法,其中所述被保护的 $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ 是四乙酰基 $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ 。

7. 如权利要求 5 中所述的方法,其中所述被保护的甘露糖衍生物是四乙酰基甘露糖三氟甲烷磺酸酯。

8. 如权利要求 1-7 任一项中所述的方法,其中所述中和剂是氢氧化钠。

9. 如权利要求 1-7 任一项中所述的方法,其中所述脱保护剂是弱酸在含水溶剂中的溶液。

10. 如权利要求 1-7 任一项中所述的方法,其中所述弱酸是磷酸、柠檬酸或乙酸。

11. 如权利要求 10 中所述的方法,其中所述弱酸是磷酸。

12. 如权利要求 11 中所述的方法,其中所述磷酸的浓度是 10mM 至 5M。

13. 如权利要求 12 中所述的方法,其中所述磷酸的浓度是 3M 至 4M。

14. 如权利要求 1-7 任一项中所述的方法,其中所述脱保护剂还包含强酸。

15. 如权利要求 14 中所述的方法,其中所述强酸是盐酸。

16. 如权利要求 1-7 任一项中所述的方法,其中所述缓冲是在 pH 4.5 至 6.5 的范围内。

17. 如权利要求 1-7 任一项中所述的方法,其中所述脱保护在室温至 145°C 的温度下进行最长达 10 分钟。

18. 如权利要求 1-7 任一项中所述的方法,其进一步包括步骤:

(iii) 除去有机溶剂;和/或

(iv) 将 ^{18}F - 标记化合物配制为水溶液;和任选

(v) 将步骤 (iv) 中的水溶液灭菌。

19. 如权利要求 1-7 任一项中所述的方法,其是自动进行的。

20. 如权利要求 19 中所述的方法,其是一种自动液相方法。

21. 如权利要求 20 中所述的方法,其中所述自动液相方法是微流方法。

22. 如权利要求 19 中所述的方法,其中被保护的 ^{18}F - 标记化合物是从固相反应中获得的。

23. 如权利要求 22 中所述的方法,其中被保护的 ^{18}F - 标记化合物是在放射氟化过程中从固相释放入溶液相的。

24. 如权利要求 22 中所述的方法,其中被保护的 ^{18}F - 标记化合物是在脱保护过程中从固相释放入溶液相的。

脱保护的方法

[0001] 发明的技术领域

[0002] 本发明涉及放射合成领域,更具体地是涉及 ^{18}F - 标记化合物的合成,该化合物可适用作正离子发射断层成像 (PET) 的示踪剂。

[0003] 相关领域的描述

[0004] 有利的 PET 用放射性同位素, ^{18}F , 具有相对较短的半衰期, 为约 110 分钟。因此不得不尽可能快地合成和纯化 ^{18}F - 标记 PET 示踪剂, 整个过程理想地在 1 小时内完成。标准的引入 ^{18}F 的合成方法相对较缓慢并且可能需要反应后的纯化步骤 (例如, 通过 HPLC), 这就意味着难于以良好的放射化学产率获得临床应用的 ^{18}F - 标记示踪剂。图 1 显示了 ^{18}F 示踪剂一般合成路线中主要步骤的流程。

[0005] 为了增加最终产物的非修正 (non-corrected) 放射化学产率, 缩短完成这些步骤中任意一步所耗费的时间都是有利的。合成时间每缩短一分钟, 产率增加 0.6%。

[0006] ^{18}F - 标记化合物一般是通过用 $[\text{F}^{18}]$ 氟化物离子 (^{18}F) 放射氟化适当的前体化合物合成的, 所述氟化物离子通常作为一种水溶液从核反应 $^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$ 中获得, 并通过加入阳离子抗衡离子和随后进行的除水而得到活化。通常对前体化合物进行选择性地化学保护, 从而使放射氟化发生在化合物的特定部位。在放射氟化反应完成之后, 将被保护的 ^{18}F - 标记化合物脱保护以产生所需的 ^{18}F - 标记化合物。已知各种试剂均能用作保护基团, 适当的保护和脱保护方法可以参见, 例如, “Protecting Groups in Organic Synthesis”, Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons Inc 出版。

[0007] 在适于用作 PET 示踪剂的 ^{18}F - 标记化合物中, $[\text{F}^{18}]$ - 氟代脱氧葡萄糖 ($[\text{F}^{18}]$ -FDG) 是一个公知的例子。 $[\text{F}^{18}]$ -FDG 可以在被保护的前体化合物四乙酰化 D- 甘露糖与 ^{18}F 的反应中合成 [Hamacher 等人 1986 年 J. Nucl. Med. 27 (2) 第 235-8 页]。接着可以通过酸解, 例如使用盐酸, 将被保护的 ^{18}F - 标记化合物脱保护, 然后用碱例如氢氧化钠进行中和, 中和例如以 2M 的浓度进行。然而, 此过程必须小心进行, 因为在一些情况下被标记化合物中的 ^{18}F 能够被 Cl 取代, 尤其是在盐酸中进行脱保护时。因此, 优选反应在低温下进行, 优选室温或更低。

[0008] 另一种脱保护的方法是使用碱解, 接着用酸中和, 所述碱例如是氢氧化钠, 所述酸典型地为盐酸。

[0009] 在其它已知的 ^{18}F - 标记化合物的合成中, 也使用了类似的保护 / 脱保护和缓冲方法。

[0010] 使用弱酸作为脱保护剂在本领域是已知的。US 6184309 描述了一种使用酸催化从聚合物中除去保护基团的方法, 其中提出许多强和弱有机和无机酸能作为脱保护剂。在大量的酸中, 值得一提的是磷酸和乙酸。US 2003/0212249 报导了环孢菌素类似物的合成, 其中三甲代甲硅烷基保护基团可以用乙酸或柠檬酸除去。US 5135683 涉及脱保护的多羟基化合物的制备, 其提出用磷酸作为除去环状缩酮保护基团的试剂。Li 等人 [2003 Tetrahedron Letters 44 第 8113-5 页] 报导了使用 85wt% 的磷酸水溶液对叔-丁氧羰基保护的胺进行酸解。在该反应中, 将磷酸水溶液 (85wt%) 加入到被保护的胺的有机溶剂溶液中。加入水

以稀释反应混合物,然后加入氢氧化钠水溶液以调节 pH 至 7.8。在过程中逐渐形成的磷酸钠被认为是充当了缓冲剂以防止 pH 超出该水平。有趣的是,文献教导,虽然胺在所用的条件下成功地得到了脱保护,但苯甲基和甲基酯耐受该反应条件。这些文献均没有教导在 ^{18}F - 标记化合物的合成中使用弱酸进行脱保护。

[0011] 制备 ^{18}F - 标记化合物的反应能够作为一种自动合成很方便地进行,其中试剂以盒装的形式存在并且其中可以使用注射驱动器来控制酸和中和剂的分配。使用注射驱动器分配酸和中和剂的偏差可高达 10% (1ml $\pm$ 0.1ml)。在灭菌前 ^{18}F - 标记化合物溶液的最终 pH 必须保持在 4.5 至 6.5 之间,否则可能会损害灭菌后产物的放射化学纯度 (FDM 是通过 FDG 的 Lobry de Bruyn-van Eckenstein 重排形成 FDM 而制备的)。在酸和碱的配制中也存在显著的误差,一般地约为 1% 每浓度。因此,需要存在缓冲剂以确保尽管存在分配误差,极限 pH 仍保持在所需的范围内。在灭菌前一般用磷酸盐缓冲剂缓冲产物,通过将中和剂 (例如 NaOH) 溶解在缓冲溶液中,能够在中和的同时便利地加入了缓冲剂。然而,发现这种做法仍存在问题,即磷酸盐在碱性溶液中并不是极易溶解的,其易于沉淀析出,尤其是在低温下。本发明人研究了在自动过程中引入磷酸盐缓冲剂来保持中和后酸溶液的 pH。由于需要知道在低温下运输含有该试剂的药盒是否可行,其包括检测许多 2°C 下 2M NaOH 中的磷酸钠的浓度。在浓度高于约 40mg/ml 时观察到磷酸钠从溶液中沉淀析出,防止了具有足够缓冲能力的配合物与分配体积中相对较大的误差竞争。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明提供了一种 ^{18}F - 标记产物的合成方法,其中通过加入中和剂对脱保护产物进行中和与缓冲。所述脱保护产物被缓冲至适于进行随后的高压灭菌以及配制为可注射放射性药物的 pH 范围。

[0014] 发明详述

[0015] 第一方面,本发明提供了一种 ^{18}F - 标记化合物的合成方法,其包括以下步骤:

[0016] (i) 用包含弱酸的脱保护剂将对应于 ^{18}F - 标记化合物的被保护的 ^{18}F - 标记化合物脱保护;和

[0017] (ii) 通过加入中和剂中和并缓冲步骤 (i) 的产物,其中缓冲在 pH 4.5 至 8.0 之间。

[0018] 与现有技术相比,本发明的方法提供了下述优点。在自动化方法中不需要使用单独的缓冲溶液来抵消用注射驱动器分配的试剂在用量上的误差。只要加入了中和剂,凭借弱酸的缓冲特性,产物溶液的 pH 就将保持在可接受的限值内。

[0019] 本发明的方法还克服了当使用强酸例如盐酸进行脱保护,以及与中和剂一起加入缓冲剂时所遇到的问题。由于缓冲剂是由脱保护步骤中使用的弱酸与中和剂结合形成的,所以不需要在碱性中和剂中溶解缓冲剂形成化合物,从而不存在由此产生的溶解性问题。

[0020] 为了进一步描述本发明,对一些术语作如下定义:

[0021] 当化合物中化学地引入了至少一个 ^{18}F 原子时,该化合物被认为是“ ^{18}F - 标记的”。一般地, ^{18}F - 标记化合物中的 ^{18}F 原子与化合物是共价结合的。

[0022] 在本发明范围内,“被保护的 ^{18}F - 标记化合物”是在 ^{18}F - 标记化合物的合成中被化学保护的中间体,其由放射氟化适当的被保护前体化合物生成。被保护的 ^{18}F - 标记化合物的保护基团易于通过酸解除去,并且脱保护产生最终的 ^{18}F - 标记化合物。一般地,被保护

的 ^{18}F - 标记化合物具有一个或多个选自羟基（其可以是形成羧酸片段的一部分）和胺基的被保护基团。适合于这些片断的保护基团在本领域中是公知的并且在,例如“Protecting Groups in Organic Synthesis”, Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc 出版,中有所描述。

[0023] 术语“弱酸”是本领域已知的术语,其意指在水溶液中部分离解的酸。在本发明范围内,弱酸是 pK_a 为 2 或更高的酸。

[0024] 在本发明范围内,术语“中和剂”的意思是指具有足够的碱性能使脱保护溶液的 pH 达到所需的 pH 范围的试剂,其中所述的 pH 范围为 4.5 至 8.0。本发明合适的中和剂的例子包括弱酸的无机氢氧化物、无机氧化物和无机盐。本发明优选的中和剂为无机氢氧化物,特别优选 NaOH 和 KOH 。

[0025] 虽然如果需要本发明的方法可以使用非常高的温度,例如高达 145°C ,但其特别优选在温和的条件下,并在 10 – 50°C 下进行,最优选在室温下进行。因此需要对保护基团进行选择以使其能够在选定的反应条件下通过酸解得到除去。选择合适的保护基团对本领域技术人员来说是没有困难的。

[0026] 被保护的 ^{18}F - 标记化合物可以是任何可被保护的化合物,例如胺、羟基化合物或羧酸,并且据此选择在脱保护步骤 (a) 中将被除去的保护基团。当然,被保护的 ^{18}F - 标记化合物的保护基团必须易于通过酸解除去。

[0027] 保护基团是本领域所公知的,关于保护基的详细信息可以参见,例如,“Protecting Groups in Organic Synthesis”,supra。对于胺通常使用的保护基团包括苄氧羰基或烷氧羰基（例如叔丁氧羰基）、三氟乙酰胺、苄基甲氧羰基和甲酰胺。羟基可以通过转化为烷基酯或芳香酯而得到保护,例如通过与烷酰基氯化物例如乙酰氯反应。或者,可以将羟基转化为醚,例如烷基醚或苯甲基醚。羧酸基团经常通过酯化为烷基或芳香酯而得到保护。

[0028] 本发明的方法尤其适合于 ^{18}F - 标记的单-或多羟基化合物,例如糖的脱保护,所述单-或多羟基化合物是用烷羧酸酯基,特别是乙酸酯保护的。

[0029] 本发明的方法适于合成任何 ^{18}F - 标记化合物,但特别适于制备 PET 示踪剂。术语“PET 示踪剂”是指在对受试者给药后可以通过 PET 检测到的化合物。PET 示踪剂被设计成其能够在特定的生理学或病理生理学位置上被精确地吸收,从而允许建立生理学或病理生理学的影像。

[0030] 因此,本发明的第二方面是提供了一种 ^{18}F - 标记 PET 示踪化合物的合成方法,其包括步骤:

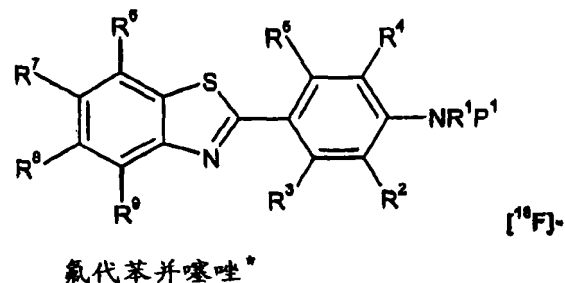
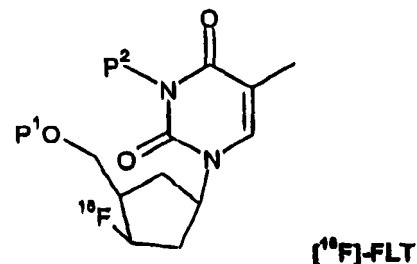
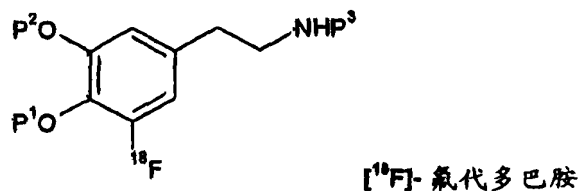
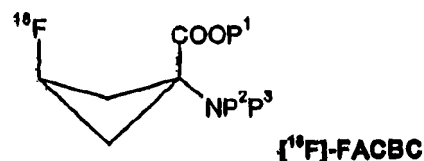
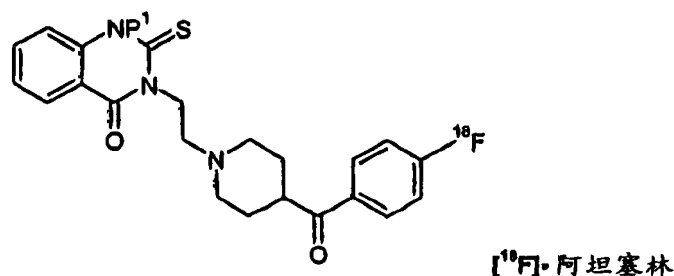
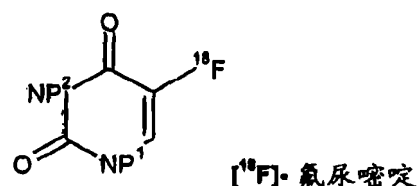
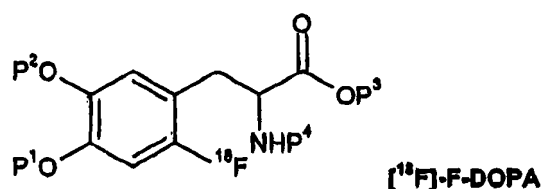
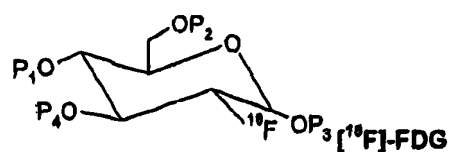
[0031] (i) 用包含弱酸的脱保护剂将被保护的 ^{18}F - 标记 PET 示踪化合物脱保护;和

[0032] (ii) 通过加入中和剂中和并缓冲步骤 (i) 的产物,其中缓冲在 pH 4.5 到 8.0 之间。

[0033] 可以通过本发明此方面的方法合成的 PET 示踪剂的例子包括 $[^{18}\text{F}]$ - 氟代脱氧葡萄糖 ($[^{18}\text{F}]$ -FDG)、 $[^{18}\text{F}]$ - 氟代二羟基苯丙氨酸 ($[^{18}\text{F}]$ -F-DOPA)、 $[^{18}\text{F}]$ - 氟尿嘧啶、 $[^{18}\text{F}]$ -1- 氨基-3- 氟代环丁烷-1- 甲酸 ($[^{18}\text{F}]$ -FACBC)、 $[^{18}\text{F}]$ - 阿坦塞林 (altanserine)、 $[^{18}\text{F}]$ - 氟代多巴胺、3'- 脱氧-3'- ^{18}F - 氟代胸苷 $[^{18}\text{F}]$ -FLT 和 $[^{18}\text{F}]$ - 氟代苯并噻唑。被保护的 ^{18}F - 标记化合物的结构如下所示,这些化合物对应于这些适当的 PET 示踪剂,其以 PET 示踪剂的名义

标注（其中 P¹ 到 P⁴ 分别独立地为保护基团）：

[0034]



[0035] * R¹ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 羟烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基；R² 到 R⁹ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 羟烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、羟基、氰基和硝基。

[0036] 可以通过本发明方法合成的特别优选的 PET 示踪剂是 [¹⁸F]-FDG。

[0037] 因此，本发明的另一个方面是提供了一种 [¹⁸F]-FDG 的合成方法，其包括步骤：

[0038] (i) 用包含弱酸的脱保护剂将被保护的 [¹⁸F]-FDG 脱保护制得 [¹⁸F]-FDG；和

[0039] (ii) 通过加入中和剂中和并缓冲来自步骤 (i) 的 [¹⁸F]-FDG 产物，

[0040] 其中缓冲在 pH 4.5 至 8.0 之间。

[0041] 在本发明的该方面，优选缓冲到 pH 4.5 至 6.5 之间，因为 pH 值高于该范围时，在最终的灭菌过程中会出现明显的葡萄糖立体异构作用而形成甘露糖。

[0042] 特别优选地，被保护的起始原料是四-乙酰基 [¹⁸F]-氟代脱氧葡萄糖 ([¹⁸F]-FTAG)。

[0043] 当本方法的产物是 [¹⁸F]-FDG 时，被保护的 [¹⁸F]-FDG 可以通过被保护的甘露糖衍

生物与 ^{18}F 氟化剂反应的起始步骤进行制备。甘露糖衍生物用离去基团例如三氟甲烷磺酸酯（三氟甲磺酸酯）进行衍生，保护基团如上面所列。特别合适的制备被保护的 $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ 的原料是四乙酰基甘露糖三氟甲磺酸酯。

[0044] 适于在本发明方法中使用的弱酸的例子包括磷酸、柠檬酸和乙酸。下表 I 中列出了这些弱酸的 pKa 值和缓冲范围：

[0045] 表 I：所选弱酸的 pKa 和缓冲范围

[0046]	弱酸	pKa
	磷酸	2.1
		7.2
		12.3
	柠檬酸	3.1
		4.8
		9.2
	乙酸	4.7

[0047] 在本发明中优选使用具有多于一个的酸性氢原子的弱酸，例如磷酸和柠檬酸（其中二者均具有三个酸性氢原子）。其原因是多个 pKa 值意味着这些酸既能够充当脱保护剂又能够形成缓冲系统。本发明最优的弱酸是磷酸。其第一 pKa 值为 2.1，这意味着其能够水解地除去保护基团。中和剂的加入导致磷酸 / 磷酸盐缓冲系统的形成，该缓冲系统使溶液的 pH 保持在所需的范围内。

[0048] 脱保护剂可以是弱酸在含水溶剂中的溶液或，替代性地，其还可以包含另外的酸组分，例如强酸如盐酸。

[0049] 在弱酸是磷酸时，脱保护剂可以是 HCl 中的磷酸溶液，优选浓度为约 2M。或者，脱保护剂可以是磷酸的水溶液。在这两种情况下，磷酸适合以 10mM (1.36g/L) 至 5M (680g/L) 的浓度存在。优选地，磷酸的摩尔范围为 1M 至 4M，最优为 3M 至 4M。

[0050] 优选在 pH 为 4.5 至 6.5 的范围内获得用以平衡酸和碱分配中误差的缓冲。当 ^{18}F - 标记化合物是 $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ 时特别优选该范围，因为已知在较高的 pH 值下，在高温灭菌过程中会出现副产物氟代脱氧甘露糖 (FDM)。

[0051] 在室温至 145°C 的温度下进行脱保护最长达 10 分钟，这取决于所述的保护基团。对于任何具体的脱保护规则，反应均优选在尽可能接近室温的温度下进行尽可能短的时间，这是为技术人员所知的。

[0052] 本发明的方法可以进一步包括步骤：

[0053] (iii) 除去有机溶剂；和 / 或

[0054] (iv) 将 ^{18}F - 标记化合物配制为水溶液；和 / 或

[0055] (v) 将步骤 (iv) 的水溶液灭菌。

[0056] 特别是在 ^{18}F - 标记化合物将被制成药用可接受的形式时，例如当 ^{18}F - 标记化合物被用作 PET 示踪剂时，应进行这些进一步的步骤。本发明的方法非常适合于自动操作，因为

弱酸能够形成缓冲系统的一部分,它的使用意味着试剂分配中的误差对产物溶液的 pH 不再具有非常显著的影响。另外,不会出现缓冲剂的溶解性问题,所述缓冲剂例如是在碱性溶液中的磷酸盐。

[0057] 在优选的实施方案中, ^{18}F -标记化合物是通过自动液相方法合成的。该方法特别适合于当 ^{18}F -标记化合物是 PET 示踪剂时并且,实际上制备 PET 示踪剂的自动液相方法是本领域公知的。例如,通过 Tracerlab FX Synthesiser (GE Healthcare, Little Chalfont, 英国) 或 Tracerlab MX Synthesiser (GE Healthcare, Little Chalfont, 英国) 可以很容易地进行 ^{18}F -FDG 的合成。对于这两个系统,在软件直接控制下,在合成开始前将试剂装载到机器上,接着通过直接从 ^{18}O - H_2O 目标中引入 ^{18}F -开始进行合成。在使用 Tracerlab MX 的情况下,试剂的装载是通过将一次性药盒装填到机器上而简单地完成的。这些一次性药盒包括各种药筒和含有试剂的管瓶,所述药盒被设计成适合在生产 ^{18}F -FDG 的自动方法中使用的消耗品。因此实现本发明方法的一种手段可以是将弱酸和中和剂加入到这样的药盒中,用于合成的脱保护、中和以及缓冲步骤。

[0058] 还可以想到,通过自动液相方法进行的 ^{18}F -标记化合物的合成可以使用微流装置上的微流方法来实现。使用微流技术能够获得许多优势。能够平行进行多个试验使高吞吐量成为可能。该装置通常仅需要很小体积的样品和试剂,因此浪费的量小。合成的所有步骤可以被集成到一个装置上,这使复杂过程的完成更为简单。此外,塑料微流装置的生产成本可以非常低,因此其可以是一次性的。关于微流技术在药物开发中的特性和应用的进一步详情可以参见 Bernhard 等人的综述 [Advanced Drug Delivery Reviews, 第 55 卷, 第 3 期, 2003 年 2 月 24 日, 第 349-377 页]。

[0059] 在另一个优选的实施方案中,被保护的 ^{18}F -标记化合物可以在固相反应中获得。最优选地,在放射氟化过程中将被保护的 ^{18}F -标记化合物释放入溶液相。WO 03/002157 描述了用于制备 ^{18}F -标记化合物的固相方法,该方法快速并具有高比放射性而且还避免了费时的纯化步骤,因此其所得的 ^{18}F -标记化合物适于用作 PET 示踪剂。还可以想到,或者,来自固相的化合物的释放可以发生在脱保护过程中,这导致了被保护的 ^{18}F -标记化合物的释放。这些固相方法还支持自动化操作,所述自动化操作具有易于生产和吞吐量较大的优势。

[0060] 附图简述

[0061] 图 1 是在 ^{18}F -标记化合物的合成中一般进行的主要步骤的流程图。

[0062] 图 2 是显示了当用 2M 氢氧化钠滴定 525mg/ml 的磷酸水溶液时溶液的 pH 曲线图。曲线的第二个拐点出现在约 pH 6.5 处。

实施例

[0063] 实施例 1:磷酸对用 HCl 脱保护并用 NaOH 中和的 FDG 的缓冲能力的分析

[0064] 本实施例描述了用于分析磷酸对 FDG 的缓冲能力的实验,所述 FDG 是用 HCl-脱保护并用 NaOH 中和的。

[0065] 将 16 μl 等份试样的 0.15g/ml 的被保护前体化合物,四乙酰基 ^{18}F -FDG,在乙腈中加入到玻璃化碳黑反应容器中。在 50°C 下将其加热到质量恒定,容器中剩余 2.4mg pFDG。将容器密封并用约 2 巴的空气进行压力试验。加入 2.5ml 5M 的 HCl 溶液和 294 μl 85% 的

磷酸,并将容器加热到 145℃保持 15 分钟,然后冷却。从容器中移出 0.5ml 的反应混合物并将其用 1M NaOH 滴定。

[0066] 用 1M NaOH 滴定 HCl 脱保护的反应混合物,该滴定显示了来自 1.47ml 至 1.63ml NaOH 的磷酸盐使 pH 保持在 4.5 至 6.3 的范围内。

[0067] 实施例 2:用 525mg/ml 的磷酸对被保护的 FDG 进行脱保护

[0068] 本实施例描述了用 525mg/ml 的磷酸对被保护的 FDG 进行脱保护。

[0069] 将 16 μ l 等份试样的 0.18g/ml 的被保护前体化合物,四乙酰基 [18 F]-FDG,在乙醇中加入到玻璃化碳黑反应容器中。在 50℃下将其加热到质量恒定,容器中剩余 2.8mg pFDG。将容器密封并用约 2 巴的空气进行压力试验。向反应容器中加入 2ml 525mg/ml 的磷酸 HPLC 级水溶液,将其加热到 145℃并保持该温度 10 分钟,然后冷却。

[0070] 移出部分溶液并用 5M NaOH 滴定至约 pH 8.0。

[0071] 在 1ml/min 下使用 0.1M 的 NaOH 为流动相进行 HPLC 分析,并对 (i) 标准 FDG 溶液、(ii) 最终反应混合物以及 (iii) (i) 和 (ii) 的共注物进行电化学检测 (ECD)。

[0072] 脱保护反应后没有观察到沉淀物。HPLC 分析显示最终反应混合物的主峰是 FDG,这表明脱保护是成功的。

[0073] 实施例 3:用 525mg/ml 的 2M HCl 中的磷酸对被保护的 FDG 进行脱保护

[0074] 本实施例描述了用 525mg/ml 的 2M HCl 中的磷酸对被保护的 FDG 进行脱保护。

[0075] 将 16 μ l 等份试样的 0.11g/ml 的被保护前体化合物,四乙酰基 [18 F]-FDG,在乙醇中加入到玻璃化碳黑反应容器中。在 50℃下将其加热到质量恒定,容器中剩余 1.8mg 被保护的 FDG。将容器密封并用约 2 巴的空气进行压力试验。向反应容器中加入 2ml 525mg/ml 的 2MHCl 中的磷酸溶液,将其加热到 145℃并保持该温度 10 分钟,然后冷却。

[0076] 移出部分溶液并用 5M NaOH 滴定至约 pH 8.0。

[0077] 在 1ml/min 下使用 0.1M NaOH 为流动相进行 HPLC 分析,并对 (i) 标准 FDG 溶液、(ii) 最终反应混合物以及 (iii) (i) 和 (ii) 的共注物进行 ECD 检测。

[0078] 脱保护反应后没有观察到沉淀物。HPLC 分析显示最终反应混合物的主峰是 FDG,这表明脱保护是成功的。

[0079] 实施例 4- 用氢氧化钠滴定磷酸以测定 pKa 值

[0080] 为了测定该系统的有效的 pKa 值,用 2M 氢氧化钠滴定 525mg/ml 的磷酸水溶液。滴定曲线显示于图 2,从图 2 中可以看出在这些条件下,第二 pKa 值为约 6.5。这表明,在上述实验条件下,磷酸 / 磷酸盐缓冲剂适于使溶液的 pH 保持在约 pH 5.5 至 pH 7.5 之间。因此,磷酸 / 磷酸盐缓冲系统非常适合用于被保护的 18 F- 标记化合物的脱保护。

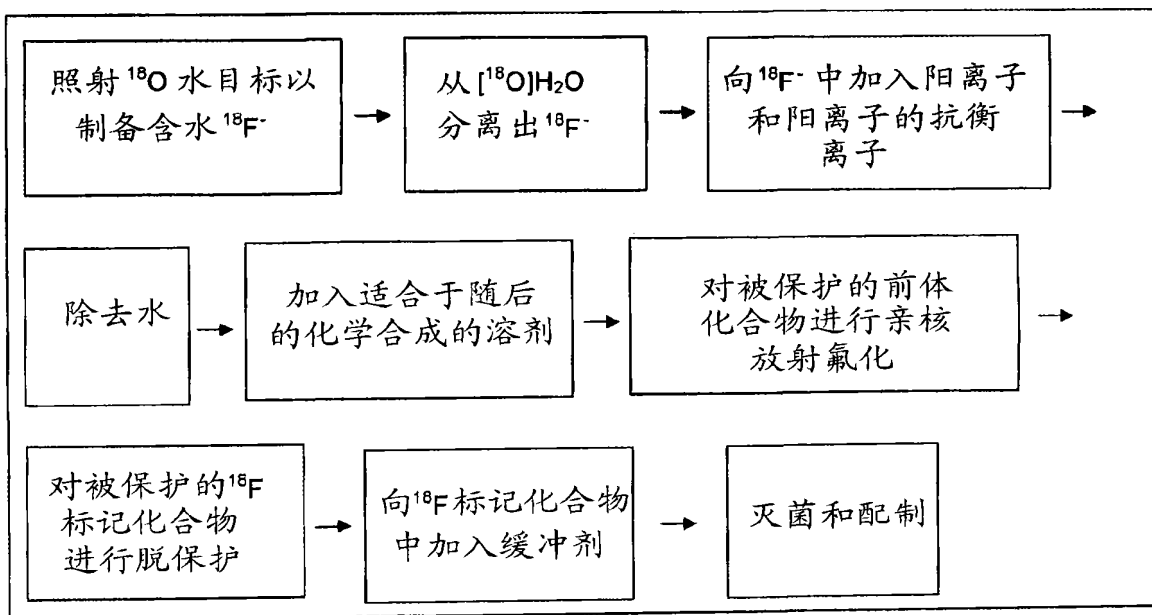


图 1

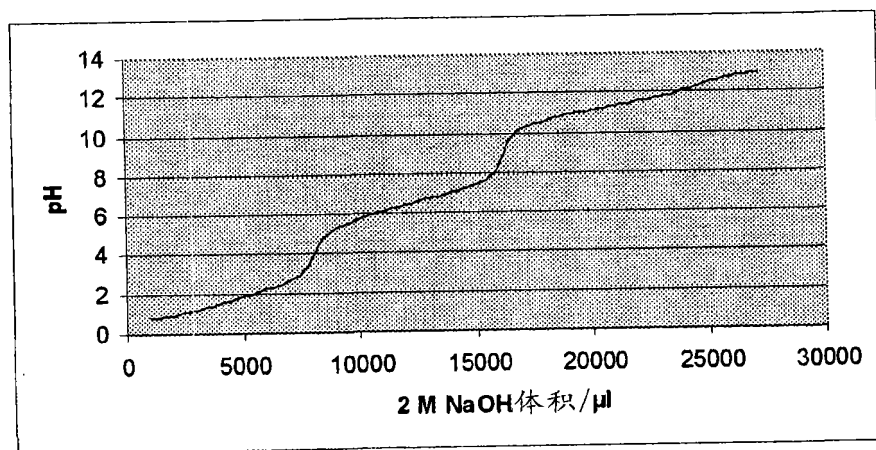


图 2