

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

196555

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 12 06 75
(21) (PV 4154-75)

(51) Int. Cl.3
C 07 C 57/06

(40) Zveřejněno 31 07 79
(45) Vydáno 30 06 82

(75)

Autor vynálezu KONRÁD LEO ing. CSc., KOZÁK IVAN ing.
a ANDRÝSEK OSKAR doc. MUDr. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby derivátů kyseliny β -aroyl- β -bromakrylové značených radioaktivními isotopy bromu

1

Deriváty kyseliny β -aroyl-B -bromakrylové jsou v současné době ve své neaktivní formě zkoušeny a používány jako cytostatika. Metoda jejich syntetické přípravy v neaktivní formě byla vypracována Semonským a spolupracovníky. V rámci výzkumu antineoplasticky účinných substituovaných dihalogen-krotonlaktónů. Ve formě značené radioaktivními isotopy bromu mohou být tyto látky používány ke studiu jejich metabolismu a průniku buněčnou membránou, v některém případě i k diagnostice tumorů.

Pro přípravu uvedených sloučenin ve formě značené radioaktivními isotopy bromu je možno použít klasického syntetického způsobu jen se značnými obtížemi, při čemž výtěžek je podobně jako při přípravě neaktivní substance značně nízký (kolem 4 %-vztaheno na výchozí bromderivát). Další nevýhoda syntetického způsobu přípravy spočívá v tom, že jde o několikastupňovou reakci, kdy po každém reakčním stupni je nutno meziprodukt čistit a identifikovat. Vzhledem k poločasu nejvhodnějšího radioisotopu bromu ^{82}Br ($T_{1/2} = 1,5$ d) vede tento zdoluhavý postup k dalším ztrátám ve výtěžku radioaktivity. Výměnná reakce mezi neaktivní substancí a radioaktivním bromidem nebo elementárním bromem není v literatuře popsána a námi provedené předběžné experimenty ukázaly na nevhodnost použití tohoto postupu.

Většinu uvedených nevýhod odstraňuje způsob výroby podle vynálezu. Vyznačuje se použitím neaktivního preparátu jako terčového materiálu pro ozařování neutrony. Atom bromu reagující s neutronem za vzniku radioaktivního isotopu bromu může být vytržen z původní terčové molekuly, část takto vzniklých radioaktivních atomů bromu je však při následných procesech vrácena do původní terčové molekuly. Po ozařování neutrony a rozpuštění ozářené látky je možno část radioaktivních atomů bromu nalézt v původní terčové molekule, část může být přítomna ve formě anorganického radioaktivního bromu nebo jiné sloučeniny bromu.

Tento způsob má oproti syntetické přípravě výhodu především v tom, že podstatně zkracuje dobu potřebnou k přípravě. Snižuje se rovněž počet nezbytných operací na minimum, což má značný význam z hlediska ochrany pracovníků.

Podrobnosti vynálezu jsou objasněny v následujících příkladech:

Příklad 1:

Kyselina cis-B-4-methoxybenzoyl- β -bromakrylová (Cytembena) je ozařována tokem neutronů $1,5 \times 10^{13}$ n/cm²sec po dobu 15 minut. Po skončení ozařování je terčová látka rozpuštěna v benzenu a anorganické formy bromu ⁸²Br se odstraní vytřepáváním vodným roztokem bromidu draselného. Čištění Cytembeny-⁸²Br od jiných při ozařování vzniklých bromovaných organických sloučenin se provede rekrytalizací z benzenového roztoku. Metoda umožňuje přípravu Cytembeny-⁸²Br s výtěžkem 15 % celkové aktivity ozářeného vzorku.

Příklad 2

Kyselina cis-B-4-pentoxybenzoyl-B-bromakrylová (Pemberol) je ozařována tokem neutronů $1,5 \times 10^{13}$ n/cm²sec po dobu 15 minut. Po skončení ozařování se postupuje dále jako v bodě 1, s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo se používá chloroform. Výtěžek Pemberolu-⁸²Br je 10 % celkové aktivity ozářeného vzorku.

Příklad 3

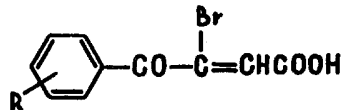
Kyselina cis- β -4-methoxybenzoyx-B-bromakrylová (Cytembena) je ozařována tokem neutronů $1,5 \times 10^{13}$ n/cm²sec po dobu 60 minut. Po skončení ozařování se postupuje dále jako v bodě 1. Výtěžek Cytembeny-⁸²Br je v tomto případě 17 % celkové aktivity ozářeného vzorku.

Příklad 4

Kyselina cis-B-4-pentoxybenzoyl-B-bromakrylová (Pemberol) je ozařována tokem neutronů $1,5 \times 10^{12}$ n/cm²sec po dobu 120 minut. Výtěžek Pemberolu-⁸²Br je 25 % celkové aktivity ozářeného vzorku.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů kyseliny B-aroxy-B-bromakrylové značených radioaktivními isotopy bromu, obecného vzorce



ve kterém R je alkoxylový radikál s 1 až 5 atomy uhlíku, vyznačený tím, že příslušné výchozí látky v neradioaktivní formě jsou jako terčové látky ozařovány neutrony.