



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

268 022

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 103/28

(21) PV 5242-87.P
(22) Přihlášeno 10 07 87

(40) Zveřejněno 12 07 89
(45) Vydáno 31 07 90

(75)
Autor vynálezu

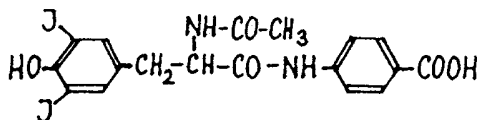
JARÝ JIŘÍ prof. ing. DrSc.,
ZOBÁČOVÁ ALENA ing. CSc.,
BUDSKÝ FRANTIŠEK ing., PRAHA,
GROSSMANN VOJTĚCH prof. MUDr.,
HRADEC KRÁLOVÉ

(54)

Kyselina 4-/N-acetyl-3,5-dijod-L-
-tyrosyl/-aminobenzoová a způsob
její přípravy

(57) Kyselina 4-/N-acetyl-3,5-dijod-L-
-tyrosyl/-aminobenzoová vzorce I, kde
J značí jód nebo jeho radioaktivní
izotop je vhodná k diagnostice exokrin-
ní funkce pankreatu. Způsob její pří-
pravy spočívá v tom, že se na kyselinu
4-/N-acetyl-L-tyrosyl/-aminobenzoovou
působí jodem ve vodné nebo vodně alkoho-
lickém prostředí při současné neutrali-
zaci vznikající kyseliny jodovodíkové
roztokem hydroxidu, uhličitanu nebo
hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu na
pH > 6 při teplotě 0 až 50 °C, po ukon-
čení reakce se z reakční směsi při
pH < 6 odfiltruje vyloučená kyselina
vzorce I.

I



Vynález se týká kyseliny 4-/N-acetyl-3,5-dijod-L-tyrosyl/-aminobenzoové a způsobu její přípravy.

Součástí přípravku určeného k vyšetřování exokrinní funkce pankreatu je kyselina 4-/N-acetyl-L-tyrosyl/-aminobenzoová. Vyšetřování exokrinní funkce pankreatu spočívá v perorálním podání zmíněné kyseliny v dávce cca 2 g pacientovi a v následném stanovení produktů štěpení této látky v moči pacienta běžnými chemickými metodami.

Předmětem vynálezu je kyselina 4-/N-acetyl-3,5-dijod-L-tyrosyl/-aminobenzoová vzorce I, kde J značí jód nebo jeho radioaktivní izotop. Tato látka, zejména označená radioaktivním jódem, je mnohem vhodnější k diagnostickým účelům než nejodovaný, dosud používaný derivát. Látku vzorce I i její štěpné produkty lze kvantitativně stanovit ve velmi nízkých koncentracích vzhledem k citlivým detekčním metodám. Dávku potřebnou k vyšetření lze snížit cca na 1 mg na pacienta. Látka vzorce I není toxická v koncentracích o několik řádů vyšších, než jsou uvažované diagnostické dávky, a zatížení organismu zářením je při těchto dávkách zanedbatelné.

Způsob přípravy kyseliny vzorce I podle vynálezu spočívá v tom, že se na kyselinu 4-/N-acetyl-L-tyrosyl/-aminobenzoovou působí jódem. Reakce probíhá už za teploty laboratoře ve vodném nebo vodně alkoholickém prostředí při $\text{pH} > 6$. Vznikající kyselina jododíková se neutralizuje vhodnou alkalií, např. přebytečným hydrogenuhličitánem sodným. Po skončené reakci se reakční směs okyselí na $\text{pH} < 6$ a vyloučený produkt se odfiltruje. Pro kontrolu průběhu reakce je možno použít chromatografie na tenkých vrstvách silikagelu.

Takto připravený produkt je možno přečistit rozpuštěním v alkoholu nebo v acetonu a sražením vodou; tímto způsobem se nejlépe zbaví zbytku matečných louhů, které se jinak z objemné sraženiny obtížně odstraňují. Získaný vlhký gel se pak nejlépe vysuší azeotropickou destilací acetonového nebo alkoholického roztoku s benzenem za sníženého tlaku a dosušením ve vakuu.

Struktura jodovaného derivátu plyne naprosto jednoznačně ze srovnání H-NMR a C-NMR spekter jodované a výchozí nejodované kyseliny a z jeho elementární analýzy. Podle očekávání jód vstupuje za použitých podmínek výhradně do aromatického jádra L-tyrosinu, a to do obou ortho poloh vůči fenolickému hydroxylu; v produktu nebyly nalezeny žádné jiné izomerní jodované látky.

Značení látky I radionuklidy jódu, zejména ^{123}I / $T_{1/2} = 13 \text{ h.}$ /, ^{125}I / $T_{1/2} = 57,4 \text{ d.}$ / a ^{131}I / $T_{1/2} = 8,1 \text{ d.}$ /, je možno provést metodou přímé jodace, to je za použití stejné reakce, jako je popsána v předmětu vynálezu s použitím dostupného ^{123}I -, resp. ^{125}I -, resp. ^{131}I - jodidu sodného. Příprava většího množství radioaktivní sloučeniny tímto postupem není však vhodná, neboť dochází jak k přeměně radionuklidů, tak i k rozkladu sloučeniny při emisi záření beta.

Způsobem podle vynálezu lze však s výhodou připravit větší množství stabilní sloučeniny s neradioaktivním jódem a vlastní značení provádět periodicky vždy jen v potřebném množství určeném k rychlé spotřebě. Ke značení lze s výhodou použít výměnné reakce /bimolekulární substituce/ s radioaktivním jódem, která probíhá velmi snadno (viz např. P. Hradílek, L. Konrád, K. Kopečka : Příprava ^{125}I - thyroxinu izotopovou výměnnou reakcí, Radioizotopy 22 /4/, 553-562 /1981/. Tento postup umožňuje rychlou přípravu preparátu s vysokou radiochemickou čistotou, neobsahující žádné produkty bočních reakcí a s vysokou specifickou radioaktivitou, vhodného pro diagnostické účely v humánní medicíně.

Příklad

K roztoku 0,342 g /0,1 m/ kyseliny 4-/N-acetyl-L-tyrosyl/-aminobenzoové a 0,504 g /0,6 m/ hydrogenuhličitánu sodného v 7 ml vody bylo za míchání přidáno postupně 0,510 g /0,2 m/ jódu. Průběh reakce byl sledován chromatografií na tenké vrstvě silikagelu v systému benzen-aceton-octan ethylnatý-methanol-kyselina octová v poměru 120:10:10:5:2; látky byly detekovány postřikem 2 % síranu ceričitého v 10 % kyselině sírové a zahřátím. Po skončené reakci byla zfiltrovaná reakční směs okyselena přebytkem 2N kyseliny sírové a vyloučený produkt byl odfiltrován a promyt vodou. Pak byl rozpuštěn v 25 ml ethanolu a vysrážen přidáním stejného objemu vody. Odfiltrovaný vlhký gel byl

rozpuštěn v 20 ml acetonu, k roztoku byl přidán stejný objem benzenu a vše bylo odpařeno ve vakuu do sucha. Bylo získáno 0,538 g /90,6 %/ bílé krystalické kyseliny t. t. 242 až 244 °C /rozkl./. Pro $C_{18}H_{16}N_2O_5I_2$ /594,2/

vypočteno: 36,40 % C, 2,71 % H, 4,72 % N, 42,8 % I;

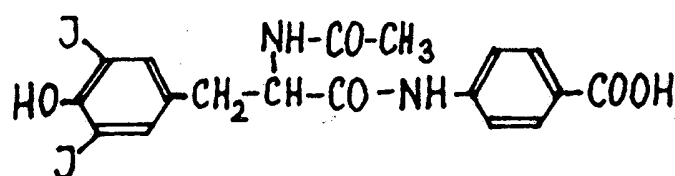
nalezeno: 36,52 % C, 2,78 % H, 4,41 % N, 41,8 % I.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Kyselina 4-/N-acetyl-3,5-dijod-L-tyrosyl/-aminobenzoová vzorce I, kde J značí jód nebo jeho radioaktivní izotop.
2. Způsob přípravy kyseliny podle bodu 1, vyznačující se tím, že na kyselinu 4-/N-acetyl-L-tyrosyl/-aminobenzoovou se působí jódem ve vodném nebo vodně alkoholickém prostředí při současné neutralizaci vznikající kyseliny jodovodíkové roztokem hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu na pH>6 při teplotě 0 až 50 °C, po ukončení reakce se z reakční směsi při pH<6 odfiltruje vyloučená kyselina vzorce I.

10-2-50

I



122 03 11 34