



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

257193

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 15 12 86

(21) PV 9284-86.J

(40) Zveřejněno 17 09 87

(45) Vydáno 15 02 89

(51) Int. Cl.⁴

C 07 B 59/00

C 07 C 87/28

(75)
Autor vynálezu

PROTIVA JIŘÍ RNDr. CSc., KŘEČEK VÁCLAV RNDr., PRAHA,
LEŠETICKÝ LADISLAV RNDr. CSc., ČERNOŠICE

(54) **Způsob přípravy 1-(4-jodfenyl)-2-isopropylaminopropanu značeného radioaktivními izotopy jódu**

Způsob přípravy 1-/4-jodfenyl/-
-2-izopropylaminopropanu značeného radio-
aktivními izotopy jódu vzorce II spočívá
v tom, že se na 1-{4-/2-(2-propylamino)-
propyl/benzenazo}piperidin vzorce I půso-
bí ve směsi acetonu s trifluoroctovou
kyselinou radioaktivně značeným jodidem
alkalického kovu. Látka II se používá
k scintigrafickému zobrazování mozku
a diagnostice mozkových onemocnění.

Vynález se týká způsobu regiospecifické přípravy 1-/4-jodfenyl/-2-isopropylaminopropanu vzorce II značeného radioaktivními izotopy jodu ^{123}I , ^{125}I a ^{131}I . Tyto amfetaminové deriváty se používají k scintigrafickému zobrazování mozku a tudíž v diagnostice mozkových chorob.

Látka vzorce II byla zatím připravena různými víceetapovými pochody a radioaktivní izotop jodu byl do molekuly zaváděn různými způsoby izotopové výměny /Knust E. J. et al.: Nuklearmedizin 23, 31 /1984/; Baldwin R. M. et al.: Eur. Pat. Appl. 11 858, 32 pp /1980/; Carlsen L. et al.: Eur. J. Nucl. Med. 7 280 /1982/; Mertens J. J. R. et al.: J. Labelled. Compd. Radiopharm. 22, 89 /1985/; Duterte D. et al.: J. Labelled. Compd. Radiopharm. 20, 149 /1983/ a Mangner T. J. et al.: J. Org. Chem. 47, 1 484 /1982//. Vesměs se jedná o zdlouhavé a technicky náročné procesy s omezeným použitím krátkodobých izotopů /zejména ^{123}I /. Jako výchozí látky jsou v nich použity 4-jodfenyloctové kyseliny, benzylmethylketon, případně 4-jodamfetamin.

Uvedené nevýhody řeší způsob přípravy 1-/4-jodfenyl/-2-isopropylaminopropanu vzorce II podle tohoto vynálezu, jehož podstata spočívá v dvacetiminutovém míchání roztoku 1-{4-/2-(2-propylamino)propyl(-benzenazo)}piperidinu vzorce I ve směsi acetonu a trifluoroctové kyseliny s radioaktivně značeným jodidem alkalického kovu při teplotě místnosti. Látka vzorce II se izoluje z reakční směsi chromatograficky.

Látka vzorce II byla již v literatuře popsána /například Carlsen L. et al.: Eur. J. Nucl. Med. 7, 280 /1982//. Identita připravené látky II byla zajištěna obvyklými analytickými a spektrálními metodami. Obj. t.v. 0,05 90 až 91 °C; hydrochlorid t.t. 155 až 157,5 °C (ethanol - voda); ^1H NMR ($\text{C}^2 \text{HCl}_3$): 1,0 d (6 H, 2 CH_3); 1,055 (3 H, CH_3); 2,2 až 3,2 m (4 H, 2 CH, CH_2); 7,12 a 7,38 (AAB $\bar{\text{B}}$, 4 H, $J_{\text{AB}} + J_{\text{A}\bar{\text{B}}} = 8,6 \text{ Hz}$). Hmotnostní spektrum, m/z (%): 303 (M^+ , 5), 288 (11), 245 (19), 217 (82), 128 (35) u7. (30), 91 (37), 90 (51), 86 (100), 70 (55).

Způsob podle vynálezu umožňuje přípravu v jednoduchém vybavení klinických a biologických laboratoří a přípravu těsně před vlastní aplikací.

Dále je uveden příklad přípravy látky II z látky I v neaktivní a aktivní formě. Tyto příklady jsou pouhou ilustrací možnosti vynálezu, avšak není jejich účelem popisovat všechny možnosti vynálezu vyčerpávajícím způsobem.

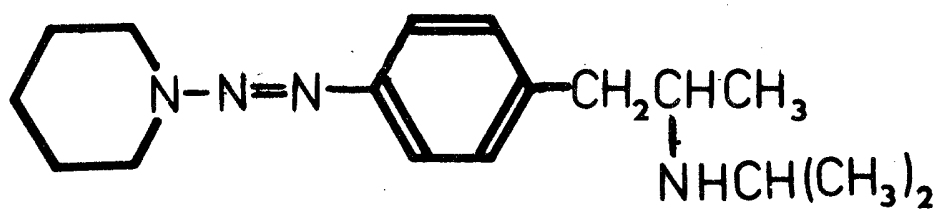
P ř í k l a d 1

K ochlazené směsi jodidu sodného /1,83 mg, 12,1 μmol / a Na^{125}I /0,57 MBq, bez nosiče, Amersham/ v 60 μl vody byla přidána kyselina trifluoroctová /5 μl / a triazen I /5 mg, 11,6 μmol / v acetonu /100 μl / za míchání. Po 20min míchání za teploty místnosti byl přidán roztok thiosíranu sodného /1 M, 10 μl / a směs byla odpařena do sucha. Odparek byl extrahován acetonem /200 μl /, extrakt chromatografován na tenké vrstvě /Silufol/ v soustavě ethylacetát:methanol:konc. hydroxid amonný - 17:2:1. Jodderivát II byl z chromatogramu eluován methanolem, získáno 0,37 MBq /66 % radiochemického výtěžku/.

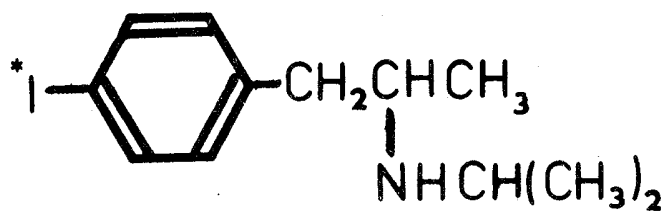
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy 1-/4-jodfenyl/-2-isopropylaminopropanu značeného radioaktivními izotopy jodu vzorce II vyznačující se tím, že na 1-{4-/2-(2-propylamino)propyl/benzenazo)}piperidin vzorce I působí ve směsi acetonu s trifluoroctovou kyselinou radioaktivně značeným jodidem alkalického kovu.

257193



I



II