

KONINKRIJK BELGIË

UITVINDINGSOCTROOI



MINISTERIE VAN ECONOMISCHE ZAKEN

Nr 899.739

Internat. Klassif:

C07C/A61K

Ter inzage
gelegd op:

26 -11- 1984

De Minister van Economische Zaken,

Gezien de octrooiwet van 24 mei 1854;

Gezien het proces-verbaal op 24 mei 19 84 te 15 uur 20
bij de Dienst voor de Nijverheidseigendom opgemaakt**BESLUIT :**Artikel 1. - Er wordt aan : VRIJE UNIVERSITEIT BRUSSEL
Plein 2, Etterbeek (1050 Brussel)

vert. door : Bureau Gevers N.V. te Brussel

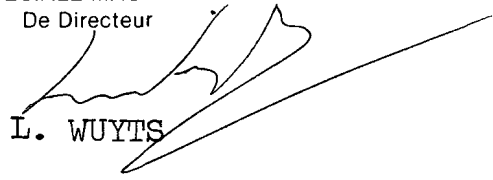
een uitvindingsoctrooi verleend voor: Werkwijze voor het controleren van de
substitutie op aromatische kern, en, werkwijze en appa-
ratuur ter bereiding van samenstelling voor scintigrafisch
onderzoek
(Uitv. : J. Mertens)

Artikel 2. - Dit octrooi wordt hem verleend zonder vooronderzoek, op zijn eigen verantwoor-
ding, zonder waarborg hetzij voor de wezenlijkheid, de nieuwheid of de verdiensten der uitvin-
ding, hetzij voor de nauwkeurigheid der beschrijving, en onverminderd de rechten van derden.

Bij dit besluit moet het dubbel gevoegd blijven van de beschrijving en van de tekeningen
der uitvinding, door de belanghebbende getekend, en tot staving van zijn octrooiaanvraag
ingediend.

Brussel, de 26 november 19 84
BIJ SPECIALE MACHTIGING:

De Directeur


L. WUYTS

000700

BESCHRIJVING

behorende bij een

UITVINDINGSOCTROOIAANVRAGE

ten name van

"Vrije Universiteit Brussel"

voor :

"Werkwijze voor het controleren van de substitutie
op aromatische kern, en, werkwijze en apparatuur
ter bereiding van samenstelling voor scintigrafisch onderzoek".

Uitvinder : John MERTENS



De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het controleren van de substitutie, op een door een halogeen atoom, aminofunctie of diazoniumgroep monogesubstitueerde aromatische kern, van één van deze substituenten, door, 5 chloor, broom of jodium in zuur midden en in aanwezigheid van koperionen als katalysator.

Het gebruik van een koperzout als katalysator is vooral bekend bij de nukleofiele uitwisselingsreacties van radioactief iodide, ^{131}I en ^{123}I , met ortho- en para-iodo-gesubstitueerde arylgroepen, meer bepaald phenylgroepen, zoals N-isopropyl- 10 para-iodo-amfetamine en o-I-hippuraanzuur.

De omstandigheden, waarbij deze reacties toegepast worden, zijn echter zodanig dat steeds ongewenste 15 bijprodukten, zoals oxydatieve afbraakprodukten, gevormd worden.

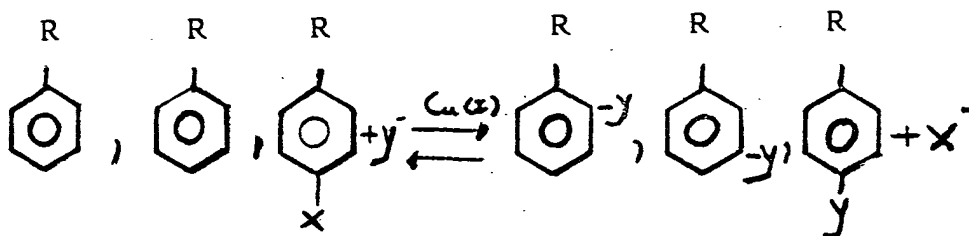
Dit biedt vooral een belangrijk nadeel voor merkingsreacties die hun toepassing vinden in het medisch domein, zoals scintigrafisch onderzoek, waar sterke eisen gesteld 20 worden in zake zuiverheid.

De uitvinding heeft hoofdzakelijk tot doel aan dit nadeel te verhelpen en een werkwijze voor te stellen 25 die toelaat, op een eenvoudige wijze, de vorming van deze bijprodukten te vermijden.

Tot dit doel voert men deze substitutie uit in aanwezigheid van een overmaat reductor, zodanig dat gedurende de ganse substitutie-reactie nagenoeg enkel éénwaardige 30 koperionen blijven bestaan.

In een bijzondere uitvoeringsvorm

van de uitvinding voert men de substitutie uit op een arylgroep bevattende verbinding volgens het reactieschema :



5 waarin : R waterstof of een groep, meer bepaald een organische functie is die niet betrokken is bij desbetreffende substitutie-reacties, X broom, chloor, jodium, amino of diazonium is en Y chloor, broom of jodium is.

10 In een meer specifieke uitvoeringsvorm van de uitvinding is genoemde verbinding gevormd door N-isopropyl-para-iodo-amfetamine, ortho-I-hippuraanzuur of een para-I-phenylvetzuur, zoals 17 para-I-phenylheptadecaanzuur.

15 De uitvinding heeft eveneens betrekking op het reactiemengsel van een koperzout, een overmaat reductor, een verbinding met een door een halogeen atoom, aminofunctie of diazoniumgroep monogesubstitueerde aromatische kern en een zout van radioactief halogeen.

20 Verder heeft de uitvinding nog betrekking op een werkwijze voor het bereiden van een injecteerbare samenstelling welke bestemd is voor scintigrafisch onderzoek meer bepaald op basis van het hierboven vermeld reactiemengsel.

25 Deze werkwijze is gekenmerkt door het feit dat men het reactiemengsel verwarmt, bij voorkeur bij nagenoeg 100°C gedurende nagenoeg 30 minuten, tot het vormen van een door radioactief halogeen gesubstitueerde verbinding en dat men daarna de aldus ontstane gemerkte verbinding onder steriele omstandigheden mengt bij een isotonische oplossing.

Tenslotte heeft de uitvinding nog betrekking op een apparatuur en een bijzondere injectiespuit voor het bereiden van een injecteerbare samenstelling welke bestemd is

b

voor scintigrafisch onderzoek, meer bepaald op basis van genoemd reactiemengsel.

Deze apparatuur omvat een flesje dat hermetisch afgesloten kan worden door een doorprikbare stop, 5 minstens twee injectiespuiten met één in een cylinder beweegbare zuiger en een injectienaald die aansluit of aansluitbaar is op de bodem van deze cylinder en die doorheen genoemde stop dient geprikt te worden, waarbij één van de spuiten bestemd is om een isotonische oplossing te bevatten en een cylinderwand vertoont die boven de 10 vulhoogte minstens één opening vertoont, die, enerzijds, door de zuiger van de inhoud van de cylinder afgesloten kan worden en die, anderzijds, door het verplaatsen van de zuiger tot boven deze opening in verbinding met deze inhoud gesteld kan worden.

Andere bijzonderheden en voordelen 15 van de uitvinding zullen blijken uit de hierna volgende beschrijving van enkele specifieke substitutiereacties, injecteerbare samenstellingen voor scintigrafisch onderzoek en van een apparatuur voor het bereiden van deze samenstelling, volgens de uitvinding.

Deze beschrijving wordt enkel 20 als voorbeeld gegeven en beperkt de uitvinding niet.

Bijgaande figuur, met gedeeltelijke doorsneden, stelt een concrete uitvoeringsvorm voor van genoemde apparatuur.

De uitvinding heeft in de eerste 25 plaats tot doel een werkwijze voor te stellen die toelaat op een efficiënte wijze de substitutie te controleren, op een door een halogeen atoom, aminofunctie of diazoniumgroep monogesubstitueerde aromatische kern, van één van deze substituenten door chloor, broom of jodium in zuur midden en in aanwezigheid van koperionen als katalysator, waarbij, volgens de uitvinding, ervoor gezorgd wordt dat de koperionen gedurende de ganse substitutiereactie enkel aanwezig zijn 30 onder vorm van éénwaardige koperionen.

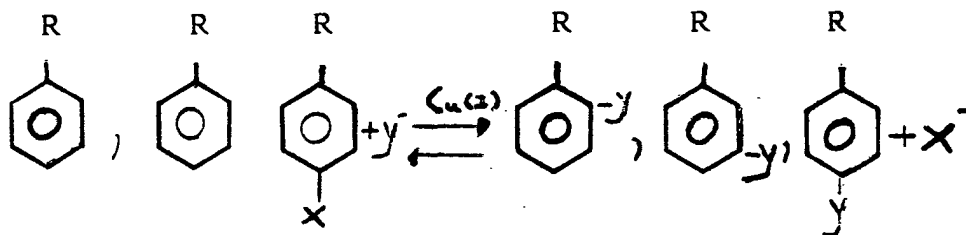
Hiertoe dient, steeds volgens de uitvinding, deze reactie plaats te grijpen in aanwezigheid van een overmaat reductor, die zowel van organische als van anorganische aard kan zijn.

De éénwaardige koperionen kunnen als dusdanig toegevoegd worden of in situ gegenereerd worden door de aanwezigheid van een voldoende hoeveelheid van deze reductor.

De overmaat reductor zorgt ervoor dat Cu(I) in deze oxydatiegraad aanwezig blijft gedurende het ganse reactie verloop en als dusdanig als katalysator kan optreden.

In de literatuur, waarin melding gemaakt wordt van Cu(I)-zout, zijn de reactieomstandigheden zodanig dat het Cu(I) niet stabiel is in de beschreven middelen en gedurende de reactie Cu(II) gevormd wordt.

In een meer specifieke uitvoeringsvorm van de uitvinding voert men de substitutie uit op een arylgroep bevattende verbinding en dit volgens het reactieschema :



waarin R waterstof of een groep, meer bepaald een organische functie is, die niet betrokken is bij desbetreffende substitutie reacties, X broom, chloor, jodium, amino of diazonium is en Y chloor, broom of jodium is.

R wordt bij voorkeur gevormd uit één van volgende radicalen :

- CHO, -CH₂-CO-CH₃, -COOH, -OH, -NR₂R₃, -CO-NR₂H, -CO-NR₂R₃,
- CO-NH-COOH, -CH₂-CH(NHR₂)-CH₃, -CH₂-CH(NR₂R₃)-CH₃,
- CH₂-CH(NR₂R₃)-CH₃, OR₂, -CH₂-CH-CH₃, CH₂-CH-CH₃
- $\begin{array}{l} \text{R}_2 \\ | \\ \text{H}-\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{R}_3 \end{array}$
 $\begin{array}{l} \text{R}_2 \\ | \\ \text{H}-\text{N}-\text{CH} \\ \text{R}_3 \end{array}$

ØCH₂-NH-, -(CH₂)₁₆COOH

met R_2 en $R_3(C_1-C_6)$ alkylgroepen en ϕ een arylgroep, zoals een phenylgroep.

5 Volgens de uitvinding werd vastgesteld dat de reducerende omstandigheden voorkomen dat zich een oxydatieve afbraak van de produkten, die betrokken zijn in de reactie, voordoet.

10 Als reductor maakt men bij voorkeur gebruik van Sn(II)-zouten, al of niet in aanwezigheid van metalliek tin, van ascorbinezuur, van citroenzuur of van reducerende monosacchariden en dit steeds in zuur midden. Indien gebruik gemaakt wordt van ascorbinezuur in waterige oplossing, vervult ascorbinezuur simultaan de functie van reductor en van zuur.

15 Indien de verbinding waarop de substitutie dient plaats te vinden moeilijk oplosbaar is, kan de substitutie uitgevoerd worden in een waterige oplossing van aceton, methanol of ethanol. Naargelang de temperatuur, waarbij de reactie uitgevoerd wordt, gebeurt deze snel of minder snel.

20 Belangrijk is te noteren dat het mogelijk is de substitutie uit te voeren bij een temperatuur van nagevoeg 100°C , bij voorbeeld in een bad kokend water, hetgeen dus een belangrijk voordeel biedt vanuit praktisch oogpunt.

In sommige gevallen kan het echter nuttig zijn bij hogere temperaturen te werken, bij voorbeeld indien gewenst wordt dat de reactie snel verloopt.

25 Steeds uit praktische overwegingen, teneinde toe te laten de hierboven beschreven werkwijze op een zo efficiënt en eenvoudige wijze te kunnen toepassen, kan gebruik gemaakt worden van een zogenoemde "kit-bereiding", welke bestaat uit een reactiemengsel van koperzout, een overmaat reductor, een verbinding met een door een halogeen atoom, aminofunctie of diazoniumgroep monogesubstitueerde aromatische kern, en een zout van
30 een radioactief halogeen. Een dergelijke kit-bereiding laat dus toe door gewoon opwarmen bij een bepaalde temperatuur, bij voorbeeld 100°C , een merkingsreactie uit te voeren op de desbetreffende verbinding.

Verder heeft de uitvinding betrekking op een werkwijze voor het bereiden van een injecteerbare samenstelling, welke bestemd is voor scintigrafisch onderzoek, meer bepaald op basis van dit reactiemengsel.

5 Deze werkwijze bestaat erin dit reactiemengsel, dat zich bij voorbeeld voordoet onder vorm van een kit-bereiding, bij genoemde temperaturen op te warmen tot het vormen van een radioactief halogeen gesubstitueerde verbinding en daarna de aldus ontstane gemerkte verbinding onder steriele omstandigheden
10 te mengen met een isotonische oplossing.

Hiervoor kan men volgens de uitvinding bij voorkeur gebruik maken van een specifieke apparatuur zoals voorgesteld werd in de figuur.

15 Deze omvat hoofdzakelijk een flesje 1 met een conische bodem 2, dat door middel van een stop 3 hermetisch afgesloten is, en 2 injectiespuiten 4 en 5.

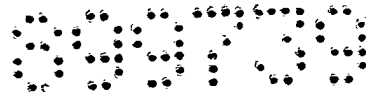
20 De stop 3 van het flesje 1 vertoont een rubberen doorprikbare schijf 6 met daarboven een aluminiumfolie 7, waarin 2 gaatjes 8 en 9 voorzien zijn, en een schroefdop 10 met een centrale opening 11, die de rubberen schijf 6 met de aluminiumfolie 7 vast tegen de bovenrand van het flesje 1 aandrukt.

25 De injectiespuiten 4 en 5 zijn elk voorzien van een injectienaald, respectievelijk 12 en 13, die langs de gaatjes respectievelijk 8 en 9 doorheen de rubberen schijf 6 geprikt kan worden.

Verder bestaan de spuiten 4 en 5 zelf uit een cylinder, respectievelijk 14 en 15, waarin een zuiger, respectievelijk 16 en 17, beweegbaar is.

30 De spuit 4 is bestemd om een isotonische oplossing te bevatten, terwijl de spuit 5 bestemd is om een injecteerbare samenstelling op te zuigen.

Belangrijk is te noteren dat de spuit 4 gekenmerkt is door de aanwezigheid, in de cylinderwand 14,



van een opening 18 die zich bevindt boven de vulhoogte van de cylinder, zodanig dat oorspronkelijk de zuiger 16 deze opening 18 van de ruimte 19, die de isotonische oplossing dient te bevatten, afsluit, terwijl door het verplaatsen van de zuiger boven deze opening 18, zoals in streeplijn voorgesteld werd in de figuur, de ruimte 19 in verbinding met de atmosfeer kan gesteld worden.

Voor het toepassen van de werkwijze volgens de uitvinding gaat men aldus als volgt te werk.

Na, zoals hierboven reeds beschreven werd, in het hermetisch gesloten flesje 1, de merkingsreactie bij een bepaalde temperatuur uitgevoerd te hebben, wordt de injectienaald 12 van de spuit 4, die in de ruimte 19 een isotonische oplossing bevat, doorheen de rubberen schijf 6 geprikt.

Hetzelfde wordt eveneens gedaan met de injectienaald 13 van de spuit 5, waarbij er nochtans voor gezorgd wordt dat het vrije uiteinde van de naald 13 zich nagenoeg tot aan het laagste gedeelte van de conische bodem 2 van het flesje 1 uitstrekt.

De opening 18 is door middel van de zuiger 16 van de ruimte 19 afgescheiden, terwijl in de spuit 5, die oorspronkelijk volledig ledig is, de zuiger 17 zich nagenoeg tegen de bodem van de cylinder 15 bevindt.

Een volgende bewerking bestaat erin de zuiger 16 te brengen in een stand tot boven de opening 18, bij voorbeeld in de in streeplijn voorgestelde stand. Dit heeft als gevolg dat de isotonische oplossing, die zich in de ruimte 19 van de cylinder 14 bevindt, in verbinding gesteld wordt met de atmosfeer en aldus gemakkelijk langs de injectienaald 12 in het flesje 1 kan vloeien.

Vervolgens wordt de zuiger 17 in de spuit 5 verplaatst volgens de richting van pijl 20, zodanig dat de gemerkte verbinding samen met de isotonische oplossing vanuit het flesje 1 gecollecteerd wordt in de ruimte 21 van de cylinder 15.

Teneinde deze bewerking onder volledig steriele omstandigheden uit te voeren, kan het van belang zijn een sterilisatiefilter 22, bij voorbeeld van 0,22 μ , te voorzien, die bij voorbeeld afneembaar tussen de injectienaald 13 en de cylinder 15 van de spuit 5 geplaatst wordt, zoals voorgesteld werd in de figuur.

In een andere uitvoeringsvorm volgens de uitvinding, indien de inhoud van het flesje 1 reeds steriel is, kan de opening 18 van de spuit 4 voorzien worden van een sterilisatiefilter, zodat in dit geval deze op de spuit 5 weggelaten kan worden.

Voorbeeld 1.

1,3 μ mol Cu(II) ($\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$: 32,5 mg/10 ml), 11,5 μ mol ascorbinezuur, 150 μ l H_2O , $^{123}\text{I}^-$ oplossing (2-50 mCi voor een specifieke activiteit van 0,5 mCi/ml) en 0,3 μ mol N-isopropyl-para-iodo-amfetamine onder zijn chloridezout vorm worden, na mengen in een hermetisch afgesloten flesje 1 met conische bodem 2, zoals voorgesteld werd in de figuur, (totale inhoud 0,75 ml) verhit bij 175°C gedurende 5 minuten.

Het bekomen merkingsrendement bedroeg nagenoeg 100 %, terwijl geen radioactieve bijprodukten gevormd werden.

Voorbeeld 2.

3,3 μ mol Cu(II) (zelfde oplossing als in voorbeeld 1) , 43 μ mol ascorbinezuur, 3 μ mol N-isopropyl-para-iodo-amfetamine onder zijn chloride zoutvorm, radioactief iodide (zelfde als in voorbeeld 1) en 150 μ l water werden, na mengen in een analoog afgesloten reactieflesje met conische bodem, verwarmd bij 100°C gedurende 30 minuten.

Het merkingsrendement was hoger dan 99 %, terwijl eveneens geen radioactieve bijprodukten gevormd werden.

Voorbeeld 3.

5 50 μl $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ in een azijnzure (96 %) oplossing (1,3 mg/ml), 1 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 1 mg N-isopropyl-para-iodo-amfetamine werden gemengd in een hermetisch afgesloten reactieflesje. Vervolgens werden een schilfertje metalliek tin en
 10 20 μl $^{123}\text{I}^-$ oplossing (specifieke activiteit 0,5 mCi/ μl) toegevoegd. Het flesje werd vervolgens verwarmd tot 170°C gedurende 30 minuten. Het bekomen reactierendement was hoger dan 99%.
 Het aldus bekomen reactieproduct werd dan met een 1M NaOH oplossing op pH 10 à 11 gebracht en over een microkolom met RP-18 Sep-pack[®] vulling gestuurd.
 Vervolgens werd de kolom gespoeld met 10 ml H_2O en het N-isopropyl-p-I-amfetamine werd kwantitatief geëlimineerd met 2-3 ml aangezuurd ethanol.

15 Voorbeeld 4.

In voorbeeld 1 werd het iodide vervangen door bromide in dezelfde hoeveelheid.

Verder werden dezelfde hoeveelheid
 20 Cu(II)zout, ascorbinezuur, N-isopropyl-para-iodo-amfetamine, in chloridezout vorm, en water met dit bromide gemengd in een afgesloten flesje dat dan verhit werd bij een temperatuur die schommelde tussen 180 en 220°C, gedurende nagenoeg 2 uur.

Het merkingsrendement was bevredigend, terwijl nagenoeg geen radioactieve bijproducten gevormd
 25 werden.

Voorbeeld 5.

Uitgegaan werd eveneens van dezelfde reactiemiddelen als in voorbeeld 1 met uitzondering van het N-isopropyl-para-iodo-amfetamine dat vervangen werd door para-bromo-
 30 N-isopropylamfetamine.

Het aldus bekomen reactiemengsel werd verhit bij een temperatuur begrepen tussen 150 en 200°C, gedurende nagenoeg 2 uur.

5 Het bekomen rendement was eveneens bevredigend, terwijl nagenoeg geen bijprodukten gevormd werden.

Voorbeeld 6.

10 Nogmaals werd uitgegaan van dezelfde reactiemiddelen en dezelfde hoeveelheden als in voorbeeld 1 met uitzondering van het iodide en het N-isopropyl-para-iodo-amfetamine die vervangen werden door respectievelijk bromide en para-bromo-N-isopropylamfetamine.

Het aldus bekomen reactiemengsel werd in een afgesloten flesje verhit bij een temperatuur van nagenoeg 150 à 200°C gedurende 2 uur.

15 Het bekomen rendement was eveneens bevredigend, terwijl nagenoeg geen bijprodukten gevormd werden.


Voorbeeld 7.

20 0,2 mg ortho-iodo-hippuraanzuur ("hippuraan"), 2 mg ascorbinezuur, 1,3 umol CuSO_4 , 0,5 ml H_2O en radioactief iodide (1-20 mCi) werden gemengd in een hermetisch afgesloten flesje en gedurende 5 minuten verwarmd bij nagenoeg 100°C.

25 Het rendement bedroeg nagenoeg 100 % terwijl geen bijprodukten gevormd werden.


30 Meer bepaald werd vastgesteld dat het ortho-iodo-benzoëzuur, dat soms als onzuiverheid in het beginprodukt aanwezig kan zijn, niet gemerkt werd en dat het gemerkte hippuraan niet afbreekt tot gemerkt ortho-iodo-benzoëzuur, waardoor de medische resultaten vervalst zouden kunnen worden.

Voorbeeld 8.

1 mg Br-  - (CH₂)₁₆COOH,
 0,3 ml MeOH/H₂O(90/10), 2 μmol CuSO₄, 4 mg ascobinezuur, radioio-
 dide (2-20 mCi ¹²³I⁻), worden in een afgesloten reaktievaatje gedurende
 5 1 uur verwarmd bij 150°C.

Het rendement is bevredigend,
 terwijl nagenoeg geen bijprodukten gevormd werden.

Voorbeeld 9.

1 mg I-  -(CH₂)₁₆COOH,
 10 0,3 ml MeOH/H₂O(90/10), 2 μmol CuSO₄, 4 mg ascorbinezuur en
 radioiodide (2-20 mCi ¹²³I) worden in een afgesloten reaktieflesje
 gedurende 30 minuten verwarmd bij 100°C.

Voorbeeld 10.

Kit-bereiding van injecteerbare
 15 N-isopropyl-p-I-amfetamine oplossing. Na merking zoals beschreven
 in voorbeeld 2 werd, voor de bereiding van een injecteerbare samenstel-
 ling van het gemerkte N-isopropyl-para-iodo-amfetamine, gebruik
 gemaakt van de apparatuur volgens bijgaande figuur en werd als volgt
 te werk gegaan.

20 In spuit 4 werd 1,8 ml isotonische
 oplossing gebracht welke 16 mg NaCl, 2,5 mg Na₂CO₃ en 2 mg ascorbi-
 nezuur per ml bevatte, zodat de pH van de aldus bekomen oplossing
 7,5 bedroeg.

25 De naald 12 van de aldus gevulde
 spuit 4 alsook deze van een ledige spuit 5 werden, op de manier die
 voorgesteld werd in figuur, doorheen de rubberen schijf 6 geprikt.

Door eerst de zuiger 16 van de
 spuit 4 op te trekken tot boven het gaatje 18 stroomde de inhoud
 ervan vrij in het flesje en door vervolgens de zuiger 17 van de spuit
 30 5 te verplaatsen in de zin van pijl 20 werd de totale inhoud van het
 flesje 1 en van de spuit 4 in de spuit 5 gecollecteerd.

Deze laatste bevatte aldus het
 para- ¹²³I-N-isopropylamfetamine in een steriele, isotonische injec-



tieklare oplossing waarvan de pH nagenoeg 6,5 bedroeg.

Deze samenstelling kon dan rechtstreeks toegepast worden voor hersenscintigrafie en longonderzoek.

In dit verband werd vastgesteld dat de zuiverheid van het bekomen radiopharmacon een betere hersenen tot longen radioactiviteitsverhouding verzekert dan hetgeen tot nog toe het geval was.

Een analoge injecteerbare samenstelling kan bereid worden met ^{123}I of ^{131}I gemerkt O-I-hippuraanzuur voor niet invasieve studie van de nieren. Het met ^{123}I gemerkt O-I-hippuraanzuur wordt ook gebruikt voor scintigrafisch onderzoek.

Gemerkte eindstandige iodophenylvetzuren, welke bekomen werden volgens de voorbeelden 7 en 8 worden op een voordelige wijze aangewend voor scintigrafische hart- en leverstudies.

Zij nog vermeld dat de merking van de verbindingen, gevormd in voorbeeld 8, gevolgd wordt door een "HPLC" scheiding, teneinde een dragervrij gemerkt produkt op te leveren alvorens over te gaan tot het mengen met een isotonische oplossing.

De HPLC scheiding kan bij voorbeeld geschieden op een RP-18 kolom.

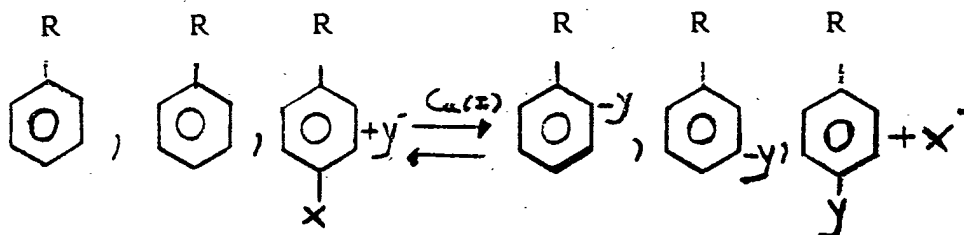
De uitvinding is natuurlijk geenszins beperkt tot de hierboven beschreven uitvoeringsvormen van de werkwijze voor het controleren van genoemde substitutiereacties van de werkwijze voor het bereiden van injecteerbare samenstellingen op basis van aldus gemerkte verbindingen, en van de apparatuur, meer specifiek de injectiespuit 4, volgens bijgaande figuur.

Aldus kan bij voorbeeld de arylgroep van de hierboven beschreven te merken verbinding een antraceenring zijn, terwijl de substituent R zeer uiteenlopende betekenissen kan hebben. Het volstaat immers dat deze niet betrokken wordt in genoemde substitutiereactie.

CONCLUSIES

1. Werkwijze voor het controleren van de substitutie, op een door een halogeen atoom, aminofunctie of diazoniumgroep monogesubstitueerde aromatische kern, van één van deze substituenten door chloor, broom of jodium in zuur midden en in aanwezigheid van koperionen als katalysator, met het kenmerk dat men deze substitutie uitvoert in aanwezigheid van een overmaat reductor, zodanig dat gedurende de ganse substitutie-reactie enkel éénwaardige koperionen blijven bestaan.

2. Werkwijze volgens conclusie, 1, met het kenmerk dat men de substitutie uitvoert op een arylgroep bevattende verbinding volgens het reactieschema :



waarin R waterstof of een groep, meer bepaald een organische functie is, die niet betrokken is bij desbetreffende substitutie-reactie, X broom, chloor, jodium, amino of diazonium is en Y chloor, broom of jodium is.

3. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk dat R gevormd is uit één van volgende radicalen:

-CHO, -CH₂-CO-CH₃, -COOH, -OH, -NR₂R₃, -CO-NR₂H, -CO-NR₂R₃,
 CO-NH-COOH, -CH₂-CH(NHR₂)-CH₃, -CH₂-CH(NR₂R₃)-CH₃,
 CH₂-CH(NR₂R₃)-CH₃, -OR₂, -CH₂-CH-CH₃, -CH₂-CH-CH₃
 ϕ -CH₂-NH-, -(CH₂)₁₆COOH H-N-CH(CH₃)₂ H-N-CH < R₂
 met R₂ en R₃(C₁ - C₆) alkylgroepen en ϕ een arylgroep, zoals een phenylgroep.

4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk dat genoemde verbinding gevormd is door para-

N-isopropyl-para-I-amfetamine, ortho-I-hippuraanzuur of een para-I-phenylvetzuur, zoals 17-p-I-phenylheptadecaanzuur.

5 5. Werkwijze volgens één van de vorige conclusies, met het kenmerk dat men op een door jodium monogesubstitueerde aromatische kern dit jodium substitueert door radioactief isotopisch jodium.

10 6. Werkwijze volgens één van de vorige conclusies, met het kenmerk dat men als reductor gebruik maakt van Sn(II) zouten, al of niet in aanwezigheid van metalliek tin, van ascorbinezuur, van citroenzuur of van monosacchariden.

7. Werkwijze volgens één van de vorige conclusies, met het kenmerk dat men genoemde substitutie uitvoert in een waterige oplossing van aceton, methanol of ethanol.

15 8. Werkwijze volgens één van de vorige conclusies, met het kenmerk dat men de substitutie uitvoert bij een temperatuur van nagenoeg 100°C.

20 9. Werkwijze voor het controleren van de substitutie op een door een halogeen atoom, aminofunctie of diazoniumgroep monogesubstitueerde aromatische kern, zoals hiervoor beschreven.

25 10. Reactiemengsel van een koperzout, een overmaat reductor, een verbinding met een door een halogeen atoom, aminofunctie of diazoniumgroep monogesubstitueerde aromatische kern, en een zout van radioactief halogeen.

30 11. Reactiemengsel van koperzout, een overmaat reductor, bestaande uit Sn(II) zouten, ascorbinezuur, citroenzuur of een reducerend monosaccharide, in zuur midden, N-isopropyl-p-I-amfetamine, ortho-iodo-hippuraanzuur of para-iodo-phenylvetzuur en radioactief jodide.

12. Reactiemengsel, zoals hiervoor beschreven.

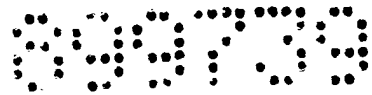
13. Werkwijze voor het bereiden van een injecteerbare samenstelling welke bestemd is voor scinti-

grafisch onderzoek, meer bepaald op basis van het hierboven beschreven reactiemengsel, met het kenmerk dat men het reactiemengsel verwarmt, bij voorkeur bij nagenoeg 100°C gedurende nagenoeg 30 minuten, tot het vormen van een door radioactief halogeen gesubstitueerde verbinding, en dat men daarna de aldus ontstane gemerkte verbinding onder steriele omstandigheden mengt met een isotonische oplossing.

14. Werkwijze volgens conclusie 13, met het kenmerk dat men in een met een doorprikbare stop hermetisch afsluitbaar flesje genoemd reactiemengsel onderbrengt en dit na sluiten van het flesje verwarmt, men deze stop doorprijkt bij middel van de injectienaald van twee injectiespuiten, waarbij de eerste een isotonische oplossing bevat en de tweede ledig is, en waarbij men vervolgens de zich in de eerste spuit bevindende isotonische oplossing in verbinding stelt met de atmosfeer en de aldus gemerkte verbinding samen met de isotonische oplossing in de tweede spuit opzuigt nadat eventueel minstens de isotonische oplossing een sterilisatiefilter doorstroomd heeft.

15. Werkwijze voor het bereiden van een injecteerbare samenstelling, zoals hiervoor beschreven werd.

16. Apparatuur voor het bereiden van een injecteerbare samenstelling welke bestemd is voor scintigrafisch onderzoek, meer bepaald op basis van het hierboven beschreven reactiemengsel, met het kenmerk dat het een flesje omvat dat hermetisch afgesloten kan worden door een doorprikbare stop, minstens twee injectiespuiten met een in een cylinder beweegbare zuiger en een injectienaald die aansluit of aansluitbaar is op de bodem van deze cylinder en die doorheen genoemde stop dient geprikt te worden, waarbij één van de spuiten, die bestemd is om een isotonische oplossing te bevatten, een cylinderwand vertoont die boven de vulhoogte minstens één opening vertoont, die, enerzijds, door de zuiger van de inhoud van de cylinder afgesloten kan worden en, die, anderzijds, door het tot boven de opening verplaatsen van deze zuiger tot boven deze opening in verbinding met deze inhoud gesteld kan worden.



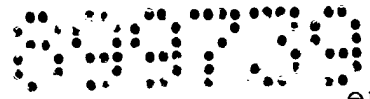
5 17. Injectiespuit met een in een
cylinder beweegbare zuiger en een injectienaald die aansluit of aan-
sluitbaar is op de bodem van deze cylinder, met het kenmerk dat
in de wand van deze cylinder, ter hoogte of boven de vulstand van
de zuiger, minstens één opening voorzien is, zodanig dat de zuiger
in zijn cylinder tot boven deze opening gebracht kan worden om deze
inhoud ervan op atmosferische druk te brengen en te behouden, waarbij
deze opening eventueel afgeschermd is door een sterilisatiefilter.

BRUSSEL, 24 mei 1984

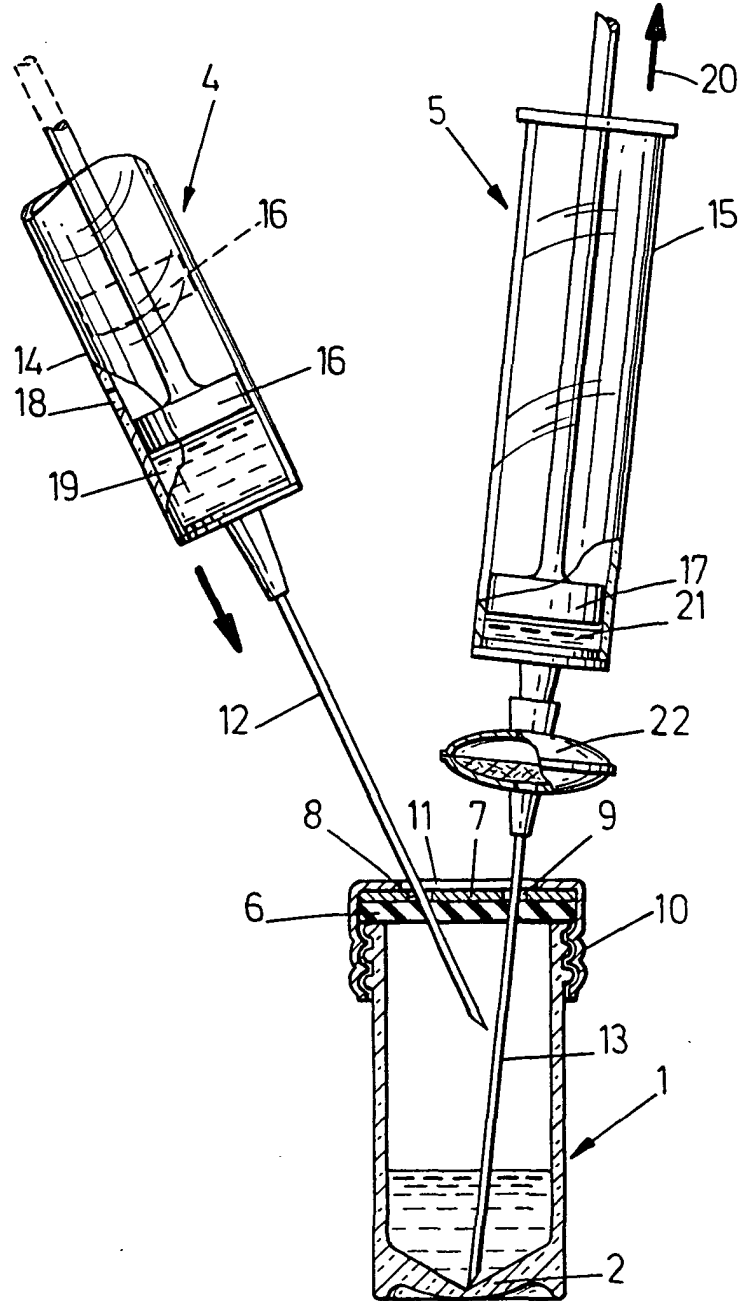
Bij volmacht van "Vrije Universiteit Brussel"

Bij volmacht van Bureau GEVERS

naamloze vennootschap



"Vrije Universiteit Brussel"



BRUSSEL, 24 mei 1984

Bij volmacht van "Vrije Universiteit Brussel"

Bij volmacht van Bureau **GEVERS**
naamloze vennootschap