

12 JUL.



1 89038

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

189038

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR NUEVOS COMPUESTOS SOLUBLES DE ORO, TERAPEUTICAMENTE ACTIVOS Y DE REDUCIDA TOXICIDAD", a favor de Don DEZSOE STEINHERZ, de nacionalidad estadounidense, residente en 521 Fifth Avenue, NEW YORK 17, N. Y.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir nuevos compuestos solubles de oro, terapéuticamente activos y de reducida toxicidad.

En estos nuevos compuestos el átomo Au está ligado a los átomos de S de compuestos orgánicos almercapto del tipo que describiremos aquí; la invención también se refiere a un procedimiento para preparar tales compuestos.

Es sabido que los compuestos de oro pueden ser obtenidos mediante la adición de una solución acuosa de 2,3-dimercaptopropanol a una solución acuosa de oro tiosulfato de sodio u oro tiomalato de sodio. El producto de reacción, que está formado como un precipitado amarillo oscuro y es insoluble en el agua, HCl o NaOH diluidos, alcohol y éter, es un compuesto 2,3-dimercaptopropanol-oro conteniendo dos átomos de oro por molécula del 2,3-dimercaptopropanol.



1 8 9 0 3 8

12 JUN 1968

En contraste con estos compuestos, el principal objeto de la presente invención es la preparación de nuevos compuestos de oro de baja toxicidad, los cuales pueden ser disueltos a soluciones inyectables y contienen radicales del 2,3-dimercaptopropanol, u otros compuestos orgánicos dimercapto que después se describirán.

Otro objeto de esta invención es la preparación de un compuesto aislado de oro el cual es soluble en el agua, metanol, etanol, acetona, glicol propileno y metil acetamida, y contiene radicales de 2 moléculas de 2,3-dimercaptopropanol para un átomo de oro en la molécula:

Es también un objeto de esta invención, proveer una solución inyectable, conteniendo oro, de baja toxicidad, mediante la reacción de una solución de un compuesto de oro ionizable trivalente o menor valente conteniendo un átomo de Au con, por lo menos, dos moléculas de 2,3-dimercaptopropanol u otro compuesto orgánico dimercapto que describiremos luego, en un adecuado pH.

Otros objetos y ventajas de la invención aparecerán en la descripción, reivindicaciones y ejemplos que ilustrarán las realizaciones preferidas para esta invención.

El autor de esta invención ná encontrado que la reacción entre un compuesto ionizable de oro, tal como $H(AuCl_4) \cdot 4H_2O$, o tiosulfato de oro, con 2,3-dimercaptopropanol bajo ciertas condiciones, formando parte de la presente invención, contienen un pH mayor que 7 y preferiblemente 9-11, conduciendo a soluciones inyectables de compuestos conteniendo en la molécula residuos de 2 moléculas de 2,3-dimercaptopropanol y 1 átomo de oro. Tales soluciones inyectables pueden ser preparadas efectuando la reacción entre 2,3-dimercaptopropanol y el compuesto de oro usado como material de partida en agua o en disolventes orgánicos inyectables, tal como glicol propileno o metil acetamida y ajustando la solución resultante a



189038

12 JUL

una reacción sustancialmente neutra o ligeramente alcalina.

5 Compuestos similares pueden ser obtenidos cuando compuestos orgánicos de oro del tipo tiomalato o tiosulfato de oro son reaccionados con 2,3-dimercaptopropanol de acuerdo con la presente invención, y también en la reacción de 2,3-dimercaptopropanol con compuestos orgánicos de oro donde el oro está ligado a un átomo de carbono, tal como en el dietil bromuro de oro.

10 Partiendo de una solución preparada mediante reacción de un adecuado compuesto de oro, tal como $H(AuCl_4) \cdot 4H_2O$ y 2,3-dimercaptopropanol, en la manera que será descrita aquí, puede ser aislado un compuesto de oro que contiene dos radicales 2,3-dimercaptopropanol por un átomo de oro. Este nuevo compuesto, formando parte de la presente invención, es soluble en el agua, solución fisiológica de sal, alcohol, y líquidos orgánicos inyectables, tal como glicol propileno y metil acetamida.

15 Ejemplo 12.- Preparación de una solución inyectable acuosa de oro:

20 41,2 gr. de cloruro de oro ácido ($AuCl_3 \cdot nCl \cdot 4H_2O$) disueltos en 600 ml. de hidróxido de sodio acuoso normal, son vertidos en oncro delgado, con agitación mecánica, sobre una mezcla de 26 gr. de 2,3-dimercaptopropanol y 1,3 l. de agua. Se forma un precipitado parduzco que se redisuelve por agitación. La solución resultante coloreada en naranja claro es ajustada por adición de ácido, tal como ácido hidroclicórico diluido, ácido acético o CO_2 , a un pH de 7.8. Después de permanecer durante tres días a la temperatura ambiente, la solución es filtrada de una pequeña cantidad de material insoluble y acabada con agua destilada para contener 10 gr. de metal oro por litro. La solución puede ser esterilizada por filtración a través de un filtro bacterial y dispuesta para uso medicinal

30 En lugar de verter la solución de oro en el 2,3-dimercaptopropanol en suspensión, esta suspensión puede ser añadida a dicha so-

12 JUL



lución.

1 8 9 0 3 8

Ejemplo 2º.- Aislamiento de un compuesto de oro.-

Un litro de la solución de oro obtenida según el ejemplo 1º, es evaporada en el vacío hasta sequedad. El residuo, conteniendo un compuesto de oro coloreado en anaranjado y sales inorgánicas, es lixiviado con 300 ml, de acetona, la solución de acetona de color anaranjado es filtrada del material insoluble y evaporada en vacío hasta sequedad. El residuo resultante, representando un compuesto de oro-2,3-dimercaptopropanol, presenta por si mismo como un aspecto como de jarabe altamente viscoso e higroscópico el cual solidifica, cuando está completamente seco, a menos de 5º Celsius. Es soluble en el agua, metanol, etanol, acetona, glicol propileno y metil acetamida; insoluble en éter y tetracloruro de carbono. Si se acidula con ácido acético, y mas rápidamente con ácido hidrocórico, la solución acuosa forma un precipitado amarillo anaranjado.

Ejemplo 3º.-

Una solución de 215 mg. (0.52 milimoléculas) de $AuCl_3 \cdot HCl \cdot 4H_2O$ en 5 cc. de agua, es derramada en una solución de 144 mg. (1.04 milimoléculas) de ácido 2,3-dimercaptopropiónico en 5 cc. de agua. Se forma un precipitado flocoso pardo que se disuelve con la adición de 221 mg. (2.08 milimoléculas) de Na_2CO_3 para dar una solución clara de pH-7. El compuesto así formado puede ser obtenido en forma sólida por evaporación de la solución en vacío hasta sequedad. Si se acidula con ácido mineral, la solución acuosa concentrada de este compuesto produce un precipitado amarillo. El compuesto es insoluble en éter y cloroformo.

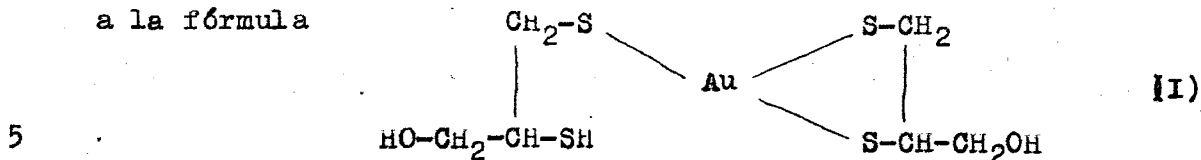
En solución acuosa alcalina, el producto de reacción de los ejemplos 1ºo 2º da una reacción tiol positiva con nitroprusiuro de sodio. El material aislado, según el ejemplo 2º, contiene 44% de oro, correspondiendo un átomo de oro por 2 moléculas de 2,3-dimercap



12 JUL

189038

topropanol. Esto podría indicar que este compuesto contiene el oro sustancialmente en forma trivalente, por ejemplo, correspondiendo a la fórmula



El compuesto aislado según el ejemplo 2º es estable al calor, y permanece inalterable por calentamiento, durante una hora a 117º C.

10 Las proporciones moleculares del compuesto dimercapto y compuesto de oro en la reacción descrita en los anteriores ejemplos 1º y 3º, por ejemplo, 2 moléculas del compuesto dimercapto para 1 átomo de oro, pueden ser variadas dentro de amplios límites. En particular, las cantidades relativas del compuesto dimercapto pueden ser incrementadas a 3 moléculas por átomo de oro sin cambiar significativamente el curso de la reacción o la naturaleza del producto de reacción y no se ha pensado limitar el alcance de la invención a las

15 proporciones indicadas en los citados ejemplos,

Preparando los compuestos de acuerdo con la invención, lo esencial es que la reacción se lleve a cabo a un pH superior a 7 y preferiblemente a un pH de 9 a 11.

20 La presente invención puede ser realizada con varias modificaciones. Por ejemplo; en lugar del $\text{AuCl}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, puede ser usado otro compuesto de oro tal como $\text{Na}(\text{AuCl}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, HAuBr_4 , KAuBr_4 , y el NH_4AuCl_4 , el pH de la mezcla reacción puede ser ajustado por medio de KOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o dietilamina, y la reacción puede ser realizada en un disolvente orgánico, tal como glicol propileno o metil acetamida, que puede contener algún agua. Los ditiolos preferiblemente usados para realizar la invención son, 2,3-dimercaptopropanol y ácido 2,3-dimercaptopropiónico pero pueden ser también usados, éter etil 2,3-dimercaptopropil, compuestos de orto-ditiolos aromáticos,

25

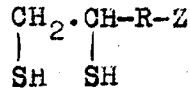
30 y compuestos ditiolos o alifáticos que contienen, por lo menos,

1 8 9 0 3 8

12 JUN



3 átomos de carbono y en los cuales los dos radicales -SH están unidos a los átomos de carbono vecinos. Por ejemplo, compuestos alifáticos dimercapto de la fórmula general



en los que R permanece para cualquier cadena alifática conteniendo por encima de 17 átomos de carbono y Z para -COOH, -OH, -COO-alquil-CH₃ o un radical glucosa, pueden ser usados. Como ejemplo de ditiolés aromáticos pueden ser mencionados, fenil-etano-ditiol-1,2 y 1,2-dimercapto-benceno. Además, los compuestos de oro, el compuesto dimercapto y las sustancias usadas para obtener el pH deseado, pueden ser agregadas simultáneamente o una después de otra, preferiblemente bajo agitación, al medio de reacción con objeto de obtener una solución de composición englobada en esta invención, pero la forma preferente de la invención consiste en mezclar una solución de oro neutra o alcalina con una solución del compuesto orgánico dimercapto neutra a alcalina.

El término "compuestos de oro ionizables" es usada en esta solicitud para designar compuestos de oro en los que iones de oro se producen en el medio en el que el procedimiento de la invención es llevado a cabo.

Los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención pueden ser usados para todos los fines para los cuales son empleados los compuestos de oro conocidos, pero en comparación con estos últimos aquellos muestran el adicional beneficio de su baja toxicidad.

1 89038 N O T A

12



Hecha la descripción del presente invento se hace constar, que esta solicitud se acoge a los beneficios de prioridad de la patente estadounidense Serial nº 38.545 depositada en 13 de Julio de 1948, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

5 1.- Un procedimiento para producir nuevos compuestos solubles de oro, terapéuticamente activos y de reducida toxicidad, caracterizado por, añadir^a un compuesto ionizable de oro en una solución de un pH mayor que 7, 2,3-dimercaptopropanol o ácido 2,3-dimercap-
10 topropiónico, para formar un producto soluble, y, si se desea, aislar dicho producto de la solución.

15 2.- Un procedimiento, según se reivindica en la 1, caracterizado porque, son usadas 2 moléculas de 2,3-dimercaptopropanol o ácido 2,3-dimercaptopropiónico para un átomo de oro presente en la solución.

20 3.- Un procedimiento, según se reivindica en las 1 y 2, caracterizado porque, una solución acuosa alcalina de un compuesto ionizable de oro, tal como cloruro de oro ácido ($\text{AuCl}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), es reaccionada con 2,3-dimercaptopropanol y la mezcla de reacción es neutralizada con ácido.

25 4.- Un procedimiento, modificativo del reivindicado en las 1 y 2, caracterizado porque, una solución acuosa de un compuesto ionizable de oro, tal como cloruro de oro ácido ($\text{AuCl}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), es reaccionada con una solución acuosa de ácido 2,3-dimercaptopropiónico y el precipitado formado es disuelto por la adición de álcali tal como Na_2CO_3 .

5.- Un procedimiento, modificativo del reivindicado en una cualquiera de las 1 a 4, caracterizado porque, en lugar del 2,3-dimer-

12



1 8 9 0 3 8

captopropanol o ácido 2,3-dimercaptopropiónico, son usados derivados dimercapto de otros compuestos orgánicos alifáticos conteniendo, por lo menos, 3 átomos de carbono, en los que los dos radicales -SH son agregados a los átomos de carbono vecinos.

5 6.- Un procedimiento, según se reivindica en la 5, caracterizado porque, son usados compuestos alifáticos dimercapto de la fórmula



en los que R permanece para cualquier cadena alifática conteniendo por encima de 17 átomos de carbono y Z permanece para -OH, -COOH, -COO-alquil, -CH₃ o un radical glucosa.

7.- Un procedimiento, modificativo del reivindicado en una de las 1 a 4, caracterizado porque, en lugar del 2,3-dimercaptopropanol o ácido 2,3-dimercaptopropiónico, es usado un compuesto orgánico aromático orto-dimercapto.

8.- Un procedimiento, según se reivindica en una cualquiera de las 1 a 7, caracterizado porque, el pH de la solución resultante es ajustado a un pH fisiológico.

9.- Un procedimiento, según se reivindica en una cualquiera de las anteriores, caracterizado porque, la reacción es llevada a cabo en un disolvente orgánico.

10.- Un procedimiento, según se reivindica en una cualquiera de las anteriores, caracterizado porque, la reacción es llevada a cabo en un pH de 9-11.

11.- Un procedimiento, según se reivindica en una cualquiera de las anteriores, caracterizado porque, el aislamiento del producto de reacción es llevado a cabo por evaporación de la solución de reacción.

12.- Un procedimiento, produciendo los compuestos antes reivindicados u obtenidos por procedimientos evidentemente equivalentes a los mismos.

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

10

15

20

25

30

12 JUL.



1 8 9 0 3 8

13.- Un procedimiento para producir nuevos compuestos solubles de oro, terapéuticamente activos y de reducida toxicidad.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a doce de Julio de mil novecientos cuarenta y nueve.

DEZSOE STEINHERZ.

D. a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.