

345345

P - 36.356

2276/Km/Hr-S.5098

Memoria descriptiva



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.S.
Clase <u>C</u> <u>07</u>
SUBCLASE <u>D</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de ČESKOSLOVENSKÁ AKADEMIE VED

entidad / ~~de nacionalidad~~ checoeslovaca

con domicilio en Národní tř 3, Praga, Checoeslovaquia

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE  
LA SERIE DE LA FLUORESCINA"  
(Clase Internacional C07d C21g)

13.10.67

- 1 -



El presente invento se refiere a un procedimiento para la obtención de derivados sustituidos de la serie de la fluoresceína marcados mediante isótopos radioactivos del mercurio, a nuevos derivados radioactivos de la serie de la fluoresceína marcados mediante mercurio, a un  
5 método para el diagnóstico del infarto de corazón, y a un método para la aplicación de derivados radioactivos de la serie de la fluoresceína marcados mediante mercurio en calidad de ingredientes de medicamentos, en especial como ingredientes de agentes de diagnóstico "in  
10 vivo" para tejidos isquémicos del cuerpo humano.

En un sentido más estrecho se refiere el presente invento a un procedimiento para la obtención de derivados radioactivos de la serie de la fluoresceína marcados mediante mercurio, que están sustituidos por  
15 un grupo de hidróxido mercuríco, así como a nuevos compuestos médicos que, como sus componentes activos, contienen un derivado o derivados de la serie de la fluoresceína sustituidos por hidróxido mercuríco y marcados  
20 mediante isótopos radioactivos del mercurio, seleccionados del grupo que consiste en  $^{197}\text{Hg}$  y  $^{203}\text{Hg}$ ; asimismo se refiere el invento a un método de diagnóstico del infarto de corazón, que aplica los nuevos compuestos médicos de acuerdo con el invento, en los que los compuestos  
25 más arriba mencionados representan un componente activo.

Algunos derivados hidroximercurícos de la serie de la fluoresceína, por ejemplo, el mercurocromo, son empleados, como es sabido, en calidad de agentes anti-  
30 sépticos y esterilizantes, o bien como agentes fluores-

**345345**



centes de diagnóstico. Así, por ejemplo, es posible utilizar estos compuestos en el diagnóstico de los tumores malignos.

Hasta ahora han sido descritos diversos procedimientos para la obtención de estos compuestos.

Uno de los inconvenientes que se presentan en la aplicación de estos compuestos en calidad de agentes de diagnóstico en medicina, estriba en el hecho de que únicamente son detectables por el método de la fluorescencia. Esta detectabilidad limitada ofrece dificultades cuando estos productos hasta ahora conocidos son utilizados como agentes de diagnóstico, lo que limita su campo de aplicación al diagnóstico de los tumores malignos.

Han sido investigados otros compuestos marcados mediante isótopos radioactivos del mercurio, tales como, por ejemplo, la neohidrina, que son detectables por métodos más apropiados para el diagnóstico, tales como, por ejemplo, la exploración o "scanning" por el método del lugar "caliente". Estos compuestos se acumulan, si bien tan sólo en pequeña cantidad, en el foco del infarto de corazón, lo que hace posible detectar el compuesto en el tejido isquémico del corazón animal mediante "scanning". Ahora bien, la acumulación de estos compuestos en el tejido isquémico del corazón es desde luego baja, tal como se desprende de las tablas en que se indica la proporción entre la radioactividad del tejido isquémico y la radioactividad en el tejido sano o en la sangre, habiéndose aplicado radioactividades altas con resultados inseguros, lo que excluye el empleo de estos compuestos para fines de diagnóstico en la medicina humana.

345345



El presente invento se ocupa por ello de la  
eliminación de las dificultades e inconvenientes más  
arriba mencionados. El presente invento se refiere asi-  
mismo a un procedimiento para la obtención de derivados  
5 de la serie de la fluoresceína sustituidos por hidróxi-  
do mercúrico, teniendo estos derivados un campo de apli-  
cación mucho más amplio en la medicina humana, que los  
conocidos hasta hoy en día.

Se refiere asimismo el presente invento a un  
10 procedimiento para la obtención de derivados de la serie  
de la fluoresceína sustituidos por hidróxido mercúrico  
y marcados mediante isótopos del mercurio, que pueden  
ser aplicados en el diagnóstico del infarto de corazón  
mediante "scanning" por el método del lugar caliente.

15 A su vez se refiere el presente invento tam-  
bién a la obtención de derivados de la serie de la fluo-  
resceína sustituidos por hidróxido mercúrico, y marcados  
mediante isótopos del mercurio, que pueden ser empleados  
como ingredientes activos en la medicina humana, especial-  
20 mente en calidad de agentes de diagnóstico para el diag-  
nóstico del infarto de corazón.

Asimismo se refiere también el presente invento  
a un nuevo método de diagnóstico del infarto de corazón,  
aplicando inyecciones de los derivados de la serie de la  
25 fluoresceína sustituidos por hidróxido mercúrico y mar-  
cados mediante isótopos del mercurio, en una solución  
inocua, y en combinación con un "scanning" por el méto-  
do del lugar caliente.

Otros objetivos y ventajas del presente invento  
30 se desprenden de la descripción siguiente y de las rei-

**345345**



vindicaciones adjuntas.

El presente invento hace posible un procedimiento para la obtención de derivados de la serie de la fluoresceína, que están marcados mediante un isótopo radioactivo del mercurio  $^*Hg$ , seleccionándose  $^*Hg$  del grupo consistente en  $^{197}Hg$  y  $^{203}Hg$  y comprendiendo el procedimiento conforme al invento una fase de reacción, en la que el derivado de la fluoresceína reacciona con una sal de  $^*Hg^{++}$ . Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un agente acuoso.

Más en particular se refiere el procedimiento conforme al invento a la realización de, por ejemplo, las siguientes reacciones específicas:

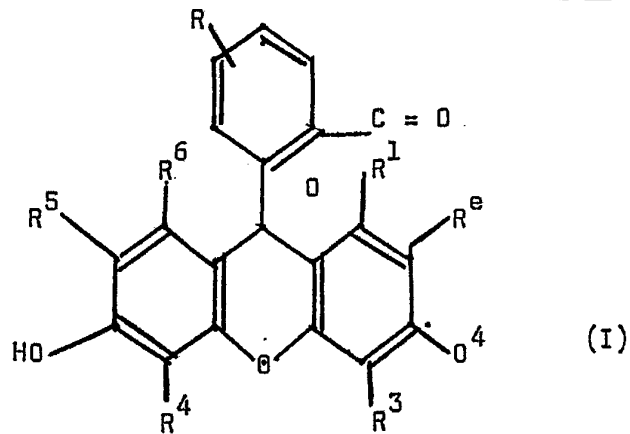
A) La reacción entre 2', 2'-dibromofluoresceína y  $^*Hg^{++}(CH_3COO)_2^-$ , para obtener, por ejemplo, la hidroximercuri-2',7'-dibromofluoresceína marcada mediante isótopos del mercurio.

B) La reacción entre una solución de fluoresceína en NaOH acuoso y  $^*HgO$ , para obtener, por ejemplo, la mono o bis-(hidroximercuri)-fluoresceína en cuestión, marcada con  $^*Hg$ .

C) La reacción entre un derivado de la fluoresceína sustituido por hidróxido mercúrico, y una sal radioactiva de  $^*Hg$ , tal como bromuro mercúrico o acetato mercúrico, para, por ejemplo, obtener como derivado de partida la hidroximercuri-fluoresceína marcada con  $^*Hg$ .

D) La reacción entre el derivado de la fluoresceína de la fórmula general (I)

345345



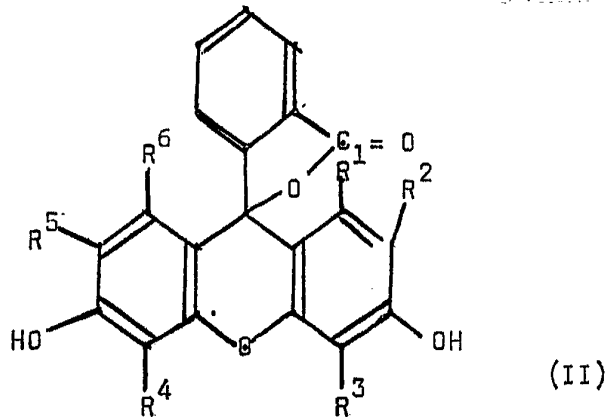
5 eligiéndose los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6$  de entre el grupo consistente en halógeno,  $-N(R^7)_2$ ,  $R^7$ , hidrógeno y  $-^*HgA$ , representando  $R^7$  un alcohol con 1 a 5 átomos de carbono y siendo A un anión, y eligiéndose al menos uno de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  más arriba mencionados de entre el grupo consistente en hidrógeno y  $-^*HgA$ , y entre un compuesto marcado mediante isótopos del mercurio, para obtener un derivado indefinido de la fluoresceína o una mezcla de derivados de la fluoresceína.

10 E) La reacción entre el derivado de la fluoresceína de la fórmula general (I), siendo  $R = H$  y eligiéndose  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  de entre el grupo consistente en hidrógeno,  $-^*HgA$  y halógeno, y eligiéndose al menos uno de los mencionados sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  de entre el grupo consistente en hidrógeno y  $-^*HgA$ , y entre un compuesto marcado mediante isótopos del mercurio, para obtener al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en fluoresceínas de la fórmula general (II)

13.10.1967

- 6 -

345345



siendo elegidos  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  de entre el grupo consistente en halógeno, nitrógeno y  $-^*HgA$ , y significando  $-^*HgA$  al menos uno y a lo sumo tres de los mencionados sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ .

5 F) La reacción entre los derivados de la fluoresceína de la fórmula general (I), significando dos de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  bromo y los cuatro restantes hidrógeno, y siendo  $R = H$ , y un compuesto marcado mediante isótopos del mercurio, para obtener,  
10 por ejemplo, al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en las fluoresceínas de la fórmula general (I), siendo  $R = H$  y significando bromo dos de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ , mientras que dos significan  $-^*HgA$  y otros dos representan hidrógeno,  
15 y en las fluoresceínas de la fórmula general (I), siendo  $R = H$  y significando bromo dos de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ , mientras que uno significa  $-^*HgA$  y tres representan hidrógeno.

20 G) La reacción entre fluoresceína y un compuesto marcado mediante isótopos del mercurio, para obtener, por



ejemplo, al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en las fluoresceinas de la fórmula general (I), siendo  $R = H$  y significando dos de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$   $-^*HgA$  y cuatro hidrógeno, y en las fluoresceinas de la fórmula general (I),  
5 siendo  $R = H$  y significando  $-^*HgA$  uno de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  y cinco de ellos hidrógeno.

H) La reacción entre una hidroximercuridibromofluoresceína de la fórmula general (I), siendo  $R = H$  y significando bromo dos de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  y  $-^*HgA$  al menos uno de ellos, y entre un compuesto de mercurio marcado, para obtener al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en las fluoresceinas de la fórmula general (I), siendo  $R = H$  y significando  $-^+HgA$  uno de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ , bromo dos de ellos y los otros tres hidrógeno, y en las fluoresceinas de la fórmula general (I),  
10 siendo  $R = H$  y significando  $-^+HgA$  dos de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ , otros dos bromo y dos hidrógeno.  
15

I) La reacción entre una hidroximercurifluoresceína de la fórmula general (I), siendo  $R = H$  y en la que al menos uno de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  significa  $-^+HgA$ , y un compuesto de mercurio marcado, para obtener, por ejemplo, al menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en las fluoresceinas de la fórmula general (I), siendo  $R = H$  y en la que uno de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  significa  $-^+HgA$ , y un compuesto de mercurio marcado, para obtener,  
20  
25  
30 por ejemplo, al menos un compuesto seleccionado de entre

345345

79



el grupo consistente en las fluoresceinas de la fórmula general (I), siendo  $R = H$  y en la que uno de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  significa  $-HgA$  y cinco de ellos hidrógeno, y en las fluoresceinas de la fórmula general (I), siendo  $R = H$  y en la que dos de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  significan  $-HgA$  y cuatro de ellos hidrógeno.

Los nuevos medicamentos conforme al invento, aplicables con ventaja como agentes de diagnóstico en el scanning de los órganos internos del cuerpo humano, tales como corazón y riñones, por el método del punto caliente, son composiciones que, como su componente activo, contienen al menos un compuesto farmacéuticamente puro, obtenido por el procedimiento de acuerdo con el invento, en especial por el procedimiento descrito en los ejemplos específicos de los apartados A) a I).

Dicho con otras palabras, los nuevos medicamentos conforme al invento son composiciones que, como su componente activo, contienen al menos un derivado de la fluoresceína farmacéuticamente puro, que contiene al menos un grupo de hidróxido mercúrico en la molécula, estando al menos uno de dichos grupos de hidróxido mercúrico marcado mediante  $^*Hg$ , y eligiéndose  $^*Hg$  de entre el grupo consistente en  $^{197}Hg$  y  $^{203}Hg$ .

El grupo de los compuestos que pueden servir específicamente como los componentes activos más arriba mencionados de los nuevos medicamentos y que, por consiguiente, han de ser considerados como propios del invento, contienen:

Hidroximercurifluoresceinas marcadas mediante  $^*Hg$ .

**345345**



190

Bis-(hidroximercuri)-fluoresceinas marcadas mediante  $^{*}\text{Hg}$

Hidroximercuridibromofluoresceinas marcadas mediante  $^{*}\text{Hg}$ .

5 Bis-(hidroximercuri)-dibromofluoresceinas marcadas mediante  $^{*}\text{Hg}$ .

Más específicamente, pero en ningún modo de manera limitativa, contienen los compuestos que pueden servir como componentes activos de los medicamentos conforme al invento:

10 Hidroximercuri-2',7' -dibromofluoresceinas marcadas mediante  $^{*}\text{Hg}$ , tales como la

4'-hidroximercuri-2',7' -dibromofluoresceina marcada mediante  $^{*}\text{Hg}$ ;

15 Hidroximercurifluoresceinas marcadas mediante  $^{*}\text{Hg}$ , tales como la

4'-hidroximercurifluoresceina marcada mediante  $^{*}\text{Hg}$ ;

20 Bis-(hidroximercuri)-fluoresceinas marcadas mediante  $^{*}\text{Hg}$ , tales como la 4',5'-, bis-(hidroximercurifluoresceina) marcada mediante  $^{*}\text{Hg}$ ;

Hidroximercuri-4',5'-dibromofluoresceinas marcadas mediante  $^{*}\text{Hg}$ .

25 El nuevo invento comprende también un método de diagnóstico del infarto de corazón, método que incluye una fase en la que se inyecta una solución inocua en la sangre del paciente, con la que se introduce en el corazón una composición que, como su componente activo, contiene un derivado de hidróxido mercúrico marcado mediante  $^{*}\text{Hg}$ , quedando dicho derivado más ligado al tejido

30

345345



isquémico del corazón, que al tejido sano del mismo o que a la sangre, con lo que se puede detectar el foco del infarto mediante scanning "in vivo", por el método del lugar caliente.

5 El presente invento se basa en el descubrimien-  
to de la propiedad de los derivados mercúricos de la se-  
rie de la fluoresceína marcados mediante  $^{203}\text{Hg}$ , en espe-  
cial de las hidroximercurifluoresceínas marcadas median-  
te  $^{203}\text{Hg}$  y de las hidroximercuridibromofluoresceínas mar-  
10 cadas mediante  $^{203}\text{Hg}$ , de ser absorbidos por los tejidos  
isquémicos. Estos compuestos, una vez introducidos en  
el cuerpo humano, se acumulan preponderantemente en el  
foco del infarto y son rechazados rotundamente por los te-  
jidos sanos. La relación de las actividades entre los  
15 tejidos isquémicos y los tejidos sanos es muy ventajosa,  
y el infarto de corazón puede ser detectado mediante  
scanning "in vivo", a saber, en concentraciones en que  
el scanning "in vitro" con neohidrina (marcada mediante  
 $^{203}\text{Hg}$ ), resulta apenas realizable.

20 Estos compuestos presentan todavía otros fac-  
tores positivos: Disminución rápida de la actividad en  
la sangre (buena depuración de la sangre), permanencia  
prolongada en el tejido isquémico y radiogramas satis-  
factorios del foco del infarto de corazón, que pueden  
25 obtenerse sin síntomas de enfermedad.

Estos compuestos pueden ser empleados también  
para el scanning por el método del lugar caliente en  
otros órganos en los que tienden a acumularse, tales co-  
mo, por ejemplo, en los riñones.

30 Los ejemplos siguientes son solamente a título

345345



ilustrativo, sin que el invento se limite a los detalles específicos de los ejemplos.

Ejemplo 1º:

1 parte de 2',7'-dibromofluoresceína se mezcla 0,16 partes de NaOH y una parte de agua y la solución producida se diluye mediante la adición de otras 3 partes de agua. Después se agregan 0,25 partes de ácido acético, y la suspensión producida se mezcla con una solución filtrada de acetato mercúrico, que se prepara a partir de 0,45 partes de óxido mercúrico marcado con <sup>197</sup>Hg, 0,5 partes de ácido acético y 1,5 partes de agua. La mezcla de la reacción obtenida se diluye mediante la adición de 4 partes de agua y se hierve durante 6 horas, empleando una refrigeración de reflujo. La suspensión producida se filtra, y el residuo que queda en el filtro se disuelve en una solución acuosa de dos equivalentes de NaOH, después de lo cual el preparado, después de la dilución pertinente, es apropiado directamente para su empleo clínico, o bien, una vez evaporada la solución, puede ser almacenado en estado sólido. Ahora bien, el preparado únicamente puede ser almacenado durante un tiempo limitado, debido al breve semi-periodo de vida del <sup>197</sup>Hg. El análisis dió como resultado: 26,2 % de Hg.

Ejemplo 2º:

La preparación se realizó del mismo modo que en el ejemplo 1º, con la única diferencia de que se empleó el radioisótopo <sup>203</sup>Hg. El rendimiento es el mismo que en el ejemplo 1º. En atención a su autorradiolisis, puede el

345345



preparado ser almacenado en estado seco durante un tiempo más largo que el preparado con el isótopo  $^{197}\text{Hg}$ .

El análisis dió como resultado: 26,24% de Hg.

Ejemplo 3º:

5 La preparación se llevó a cabo del mismo modo que en el ejemplo 1º, con la diferencia únicamente de que el calentamiento tuvo lugar tan sólo durante 30 minutos. El tratamiento se realizó de la misma manera que en el ejemplo 1º.

10 El análisis dió como resultado: 26,18% de Hg.

Ejemplo 4º:

La preparación tuvo lugar del mismo modo que en el ejemplo 1º, con la única diferencia de que en lugar de la 2',7'-dibromofluoresceína se empleó la 4',5'-  
15 -dibromofluoresceína, de modo que el producto final fué hidroximercuri-4',5'-dibromofluoresceína- $^{197}\text{Hg}$ .

El análisis dió como resultado: 26,3 % Hg.

Ejemplo 5º:

La preparación se llevó a cabo del mismo modo  
20 que en el ejemplo 1º, con la diferencia exclusivamente de que, en lugar de 2',7'-dibromofluoresceína, se empleó la 2',7'-diyodofluoresceína- $^{197}\text{Hg}$ ; correspondientemente se produjo la hidroximercuridiyodofluoresceína como producto final.

25 El análisis dió como resultado: 23,9 % de Hg.

345345



Ejemplo 6º:

La mezcla de la reacción, consistente en 3,3 partes de fluoresceína disueltas en 20 partes de NaOH N y 2,16 partes de  $^{197}\text{HgO}$ , se hierve durante 4 horas, empleando una refrigeración de reflujo. Después se filtró la mezcla (eliminándose el  $\text{HgO}$  que no ha reaccionado) y la solución se evaporó hasta su desecación. Con ello se obtuvo hidroximercurifluoresceína- $^{197}\text{Hg}$  en forma de sustancia cristalina verdosa.

El análisis da como resultado: 33,5 % de Hg.

Ejemplo 7º:

La preparación se lleva a cabo lo mismo que en el ejemplo 6º con la diferencia tan sólo de que, en lugar de óxido mercuríco  $^{197}\text{Hg}$ , se utiliza el óxido mercuríco  $^{203}\text{Hg}$ .

El análisis dió como resultado: 33,45 % de Hg.

Ejemplo 8º:

La preparación se lleva a cabo de una manera similar a la del ejemplo 6º, con la única diferencia de que, en lugar de 2,16 partes de  $^{197}\text{HgO}$ , se emplean 4,6 partes de  $^{197}\text{HgO}$ , y que el tiempo de calentamiento se prolonga otras 4 horas más. Se produce bis-hidroximercurifluoresceína- $^{197}\text{Hg}$ . El tratamiento ulterior es el mismo que en el ejemplo 7º.

El análisis da como resultado: 49,1 % de Hg.

Ejemplo 9º:

La preparación es la misma que en el ejemplo 8º,

345345

14.10.1967



con la única diferencia de que, en lugar de  $^{197}\text{HgO}$ , se emplea el  $^{203}\text{HgO}$ .

El análisis da como resultado: 49,1 % de Hg.

Ejemplo 10º:

5 Hidroximercuri-2',7'-dibromofluoresceína fué disuelta en agua, y a esta solución se le agregó una solución acuosa de  $^{197}\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  de tal modo, que se produjo una solución con una concentración total de 15%.  
Esta solución se calentó en el transcurso de unos pocos  
10 minutos hasta  $90^\circ\text{C}$ , se enfrió y los iones inorgánicos de Hg fueron eliminados de la manera siguiente. Se agregó ácido acético, se extrajo el precipitado mediante filtración, y la torta del producto filtrado se disolvió en una solución acuosa de dos equivalentes de NaOH. La re-  
15 lación de actividades entre el mercurocromo y la sal de mercurio como consecuencia de la reacción de intercambio, se corresponde con la relación molar entre el mercurocromo inactivo y el acetato mercúrico activo que fueron empleados como productos de partida. Como la velocidad de  
20 intercambio es extremadamente alta, resulta que el tiempo de intercambio no depende prácticamente en absoluto de la concentración.

El análisis dió como resultado: 28,9 % de  $^{197}\text{Hg}$  (el contenido más elevado de mercurio está motivado por  
25 una hidroximercuración parcial del producto en la segunda fase de la reacción).

Ejemplo 11º:

La obtención fué llevada a cabo como en el

345345



ejemplo 10<sup>o</sup>, con la diferencia únicamente de que la acidificación de la solución se realizó con anterioridad a la adición del acetato mercuríco marcado mediante <sup>197</sup>Hg, de modo que la reacción de intercambio transcurrió en una suspensión. El aislamiento del producto mediante filtración y su lavado se llevaron a cabo de manera similar a la del ejemplo 10<sup>o</sup>.

El análisis dió como resultado: 28,5% de \*Hg (el contenido más elevado de mercurio está motivado por una hidroximercuración parcial del producto en la segunda fase).

#### Ejemplo 12<sup>o</sup>:

La obtención se llevó a cabo lo mismo que en el ejemplo 10<sup>o</sup>, pero en lugar de <sup>197</sup>HgBr<sub>2</sub> se empleó <sup>197</sup>Hg(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>, y la mezcla de la reacción no fué calentada.

El análisis dió como resultado: 29,1 % de +Hg (el contenido más elevado de mercurio está motivado por la hidroximercuración parcial del producto en la segunda fase de la reacción).

#### Ejemplo 13<sup>o</sup>:

La obtención fué llevada a cabo lo mismo que en el ejemplo 10<sup>o</sup>, con la excepción únicamente de que, en lugar del isótopo <sup>197</sup>, se utilizó el <sup>203</sup>Hg(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>.

El análisis dió como resultado: 28,8% de \*Hg (el contenido más elevado de mercurio está motivado por una hidroximercuración parcial del producto en la segunda fase de la reacción).

345345



Ejemplo 14º:

La obtención fué llevada a cabo lo mismo que en el ejemplo 10º, a diferencia de que, en lugar de la hidroximercuri-2',7'-dibromofluoresceína, se empleó como sustancia de partida la hidroximercurifluoresceína.

El análisis dió como resultado: 36,1 % de <sup>\*</sup>Hg (el contenido más elevado de mercurio está motivado por una hidroximercuriación parcial del producto en la segunda fase de la reacción).

Ejemplo 15º:

La obtención se llevó a cabo lo mismo que en el ejemplo 10º, con la diferencia de que los átomos de bromo de la hidroximercuridibromofluoresceína en calidad de sustancia de partida, se encontraban en las posiciones 4' y 5'.

El análisis dió como resultado: 35,95 % de <sup>+</sup>Hg (el contenido más elevado de mercurio está motivado por una hidroximercuriación parcial del producto en la segunda fase de la reacción).

Ejemplo 16º:

La obtención se llevó a cabo lo mismo que en el ejemplo 11º, pero en lugar del derivado de monohidroximercuridibromo, se empleó la bis-(hidroximercuri)-fluoresceína.

El análisis dió como resultado: 49,3 % de <sup>+</sup>Hg (no se produjo hidroximercuriación en la tercera fase de la reacción).

345345



Ejemplos 17<sup>a</sup> a 21<sup>a</sup>:

Para determinar cuantitativamente la relación entre las actividades de los tejidos isquémicos y los tejidos sanos, se introdujo y se midió un denominado factor RI. RI significa la relación de actividades entre 1 g de músculo isquémico y 1 g de músculo sano en ratas. Las actividades fueron medidas por el método del músculo roto, 24 horas después de la aplicación intravenosa de 10 mg de la sustancia activa por 1 kg de peso de rata.

Ejemplo	Sustancia activa	RI
17	Hidroximercurifluoresceína- <sup>203</sup> Hg	70,33
18	Hidroximercuri-2',7'-dibromofluoresceína- <sup>203</sup> Hg	38,0
19	Hidroximercuri-4',5'-dibromofluoresceína- <sup>203</sup> Hg	18,0
20	Bis-hidroximercuri-fluoresceína- <sup>203</sup> Hg	27,6
21	Neohidrina- <sup>203</sup> Hg	8,84

Ejemplos 22<sup>a</sup> a 26<sup>a</sup>:

Para determinar cuantitativamente la relación entre las actividades del foco del infarto y de la sangre, se introdujo un denominado factor RII y se midió en ratas. Se trata de la relación entre las actividades de 1 g de tejido muscular isquémico y 1 ml de sangre. Las actividades se midieron por el método del músculo roto, 24 horas después de la aplicación intravenosa de 10 mg de la sustancia activa por 1 kg de peso de rata.

**345345**



Ejemplo	Sustancia activa	RII
22	Hidroximercurifluoresceina- <sup>203</sup> Hg	6,74
23	Hidroximercuri-2',7'-dibromofluoresceina- <sup>203</sup> Hg	3,47
24	Hidroximercuri-4',5'-dibromofluoresceina- <sup>203</sup> Hg	5,1
5 25	Bis-hidroximercuri-fluoresceina- <sup>203</sup> Hg	5,19
26	Neohidrina- <sup>203</sup> Hg	1,71

Sin necesidad de ningún otro análisis se desprende de lo arriba expuesto tan claramente la esencia del presente invento, que cualquiera puede adaptarlo para distintos campos de aplicación, utilizando para ello conocimientos corrientes y conservando sus características que, desde el punto de vista de la prioridad de la patente, representan su característica fundamental, clase y aspectos específicos, debiendo y siendo consideradas tales adaptaciones como equivalentes con las reivindicaciones siguientes.

#### N O T A

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para la producción de derivados de la serie de la fluoresceina marcados mediante isótopos radioactivos de mercurio, <sup>x</sup>Hg caracterizado por

**345345**



por elegirse  $^*Hg$  de entre el grupo que contiene  $^{197}Hg$  y  $^{203}Hg$ , comprendiendo el procedimiento conforme al invento una fase, en la que un derivado de la fluoresceína reacciona con una sal de  $^*Hg^{++}$ .

5            2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción mencionada más arriba se lleva a cabo en un medio acuoso.

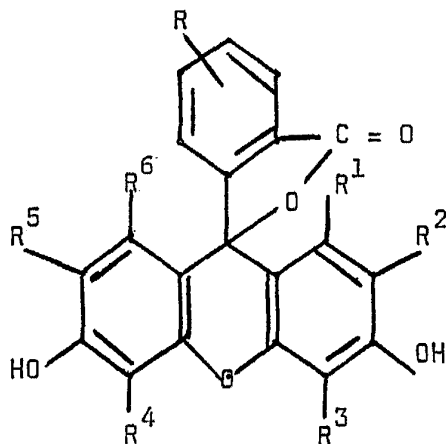
10           3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la reacción con una solución de fluoresceína y con  $^*HgO$  se lleva a cabo en un medio acuoso alcalino o ácido.

15           4.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en  $^*Hg^{++}(CH_3COO)_2$  y  $^*Hg^{++}Br_2$ , reacciona con un derivado de la hidroximercurifluoresceína.

20           5.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la 2',7'-dibromofluoresceína reacciona con  $^*Hg^{++}(CH_3COO)_2$ .

6.- Un procedimiento para la obtención de derivados de la serie de la fluoresceína marcados mediante isótopos radioactivos del mercurio, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque un derivado de la fluoresceína de la fórmula general (I)

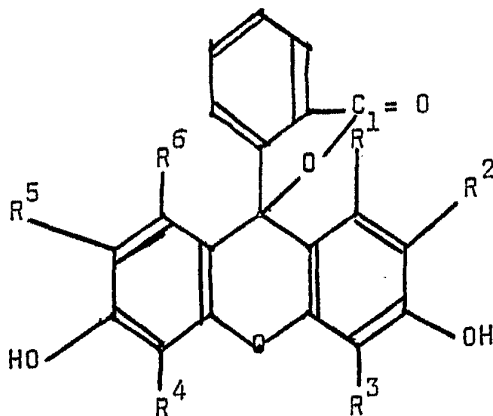
**345345**



(I)

reacciona con un compuesto de mercurio marcado, eligiéndose todos los sustituyentes R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> de entre el grupo consistente en -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, R<sup>7</sup>, hidrógeno y -HgA, significando R<sup>7</sup> un alcoholo de 1 a 5 átomos, y A un anión, y eligiéndose al menos uno de los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> más arriba mencionados de entre el grupo consistente en hidrógeno y -<sup>x</sup>HgA.

7.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque al menos uno de los derivados de la serie de la fluoresceína que se obtienen por el procedimiento conforme al invento, posee la fórmula general (II)



(II)

345345



5 eligiéndose  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  todos ellos de entre el grupo consistente en halógeno, hidrógeno y  $-HgA$ , y significando al menos uno y a lo sumo tres de los mencionados sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$   $-HgA$ , y reaccionando los derivados de la fluoresceína de la fórmula general I con un compuesto marcado mediante isótopos del mercurio, significando R hidrógeno y eligiéndose  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  todos ellos de entre el grupo consistente en hidrógeno,  $-HgA$  y halógeno, y eligiéndose al menos uno de los mencionados sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  de entre el grupo consistente en hidrógeno y  $-HgA$ ,

15 8.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque dos de los mencionados sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  en el derivado de partida de la fluoresceína de la fórmula general I significan bromo, mientras que los otros cuatro son hidrógeno.

20 9.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque la fluoresceína representa una de las sustancias reaccionantes, es decir, que todos los seis sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  significan hidrógeno en el derivado de partida de la fluoresceína de la fórmula general (I).

25 10.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque al menos uno de los sustituyentes  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$  en el derivado de partida de la fluoresceína de la fórmula general (I) significa  $-HgA$ , dos de ellos bromo, y los restantes hidrógeno.

30 11.- Un procedimiento de acuerdo con la reivin-

345345



dicación 7, caracterizado porque al menos uno de los  
sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  en el derivado de  
partida de la fluoresceína de la fórmula general (I)  
significa -HgA, y todos los demás hidrógeno.

5                    12.- Un procedimiento para la producción de de-  
rivados de la serie de la fluoresceína.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que  
antecede y con los fines que se han especificado.

10                    Esta Memoria consta de veintitres hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 OCT. 1967 :

P. A.

Alberto de Embury  
P. A. Code

BPD/.

345345