

P.- 40.175

361154

S 5942
Z 2430
227/6 Km

Memoria descriptiva

18 ENE 1969

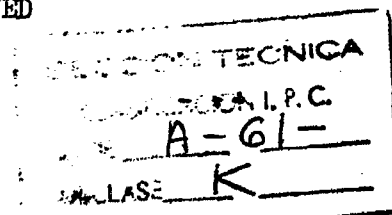


para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de CESKOSLOVENSKA AKADEMIE VED

entidad / ~~asociación~~ checoeslovaca

con domicilio en Praga, Checoeslovaquia



por: ⁷ "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE MERCURIO DE LOS COLORANTES DE LA SERIE DE LA FLUORESCEINA" (Clase Internacional A61k C07f)



En las precedentes solicitudes de patente españolas número 345.345 y 355.856 se describió la preparación de derivados hidroximercurícos de colorantes de la serie de la fluoresceína, marcados con el isótopo radioactivo de mercurio ^{197}Hg y ^{203}Hg . Todos estos derivados muestran favorables propiedades en su utilización en la práctica clínica, para diagnosticar alteraciones isquémicas del tejido. Este método utiliza los isótopos ^{197}Hg y ^{203}Hg contenidos en la molécula de los derivados hidroximercurícos, en calidad de emisores de radiaciones gamma para marcar los denominados lugares "calientes" de manera que se puede realizar una exploración "in vivo". Cada uno de los citados isótopos de mercurio proporciona ventajas en diferentes aplicaciones: el derivado con el isótopo ^{197}Hg , con un semiperiodo radioactivo de 63 horas, es ventajoso en aplicación clínica, pero es difícil de almacenar; el derivado con el isótopo ^{203}Hg con un semiperiodo radioactivo de 46 días es más ventajoso para trabajos experimentales, ya que es más fácil de almacenar en las clínicas, pero junto a ello los daños por radiación son muchísimo mayores que con el isótopo ^{197}Hg .

Se ha encontrado ahora que se pueden eliminar las desventajas de los derivados de mercurio marcados con ^{197}Hg respectivamente ^{203}Hg , utilizando, en lugar de mercurio radioactivo, mercurio inactivo e incorporando el emisor de radiaciones gamma en la molécula en forma del isótopo del yodo radioactivo ^{125}I respectivamente ^{131}I , cuyo semiperiodo radioactivo se encuentra entre los semiperiodos de los dos isótopos de mercurio. Además, los isótopos de yodo radioactivos son fácilmente accesibles y su



M 8 H

técnica de medición está más elaborada o perfeccionada que la de los isótopos de mercurio. Además se puede lograr con ellos una mayor actividad específica. Para la aplicación clínica es muy importantes que debido a la mínima toxicidad de los derivados de yodo (por ejemplo KI, etc.) sea posible la eliminación del yodo radioactivo, el cual se ha de encontrar en los derivados citados que quedan en el organismo. Esto se realiza después de completada la exploración, por lavado con dosis grandes repetidas de yodo inactivo, ya que se trata en este caso de una reacción de intercambio de ambos isótopos de yodo, es decir del radioactivo con el radioinactivo.

Similarmente a lo que se indica anteriormente, por medio de derivados marcados con isótopos de yodo radioactivos, que contienen en la molécula mercurio radioactivo, que es necesario para la fijación química del preparado en los lugares dañados del organismo, se han preparado para determinados fines experimentales, que deben mostrar en el cuerpo la fijación mecánica de estos derivados, derivados marcados de forma doble, a saber isótopos radioactivos de yodo e isótopos radioactivos de mercurio.

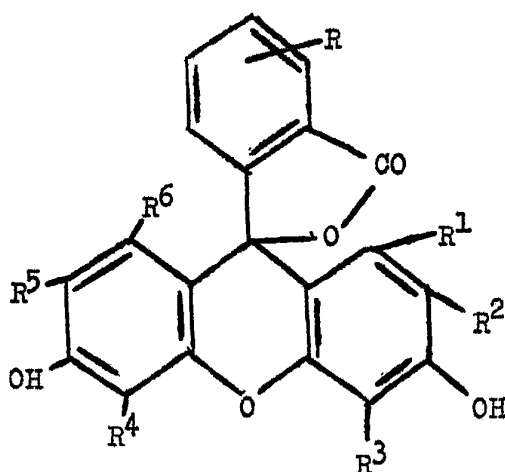
La preparación de todos estos derivados parte de los derivados yodados de la fluoresceína con isótopos radioactivos marcados y sobre estos derivados actúa mercurio combinado iónicamente, inactivo o radioactivo, del modo que se describe en las patentes antes indicadas. Los derivados de fluoresceína yodados radioactivos se pueden preparar por síntesis o por reacciones de intercambio del tipo conocido. Uno de ellos, la 2',7'-diyodofluoresceína

-125I respectivamente ¹³¹I, es un producto comercial.

5 Teniendo en cuenta que los derivados de mercurio descritos de la fluoresceína marcados con isotopos radioactivos, o marcados de forma doble con yodo radioactivo y con mercurio radioactivo, se comportan en el sentido químico igual que los derivados hidroximercurícos con mercurio radioactivo de las fluoresceínas yodadas, que se describieron en las patentes antes citadas, se realiza su purificación cromatográfica del mismo modo que en la cita
10 da solicitud de patente española 355.856.

Del modo descrito se prepararon nuevos derivados de mercurio de la fórmula general

15



20

I

25

30 en que R es hidrógeno, y halógeno, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, grupos alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, o N (R⁷)₂, en que R⁷ es hidrógeno o un grupo alcohil



lo con 1 a 5 átomos de carbono, siendo yodo al menos uno de los grupos, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶, y siendo hidrógeno al menos uno de los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶.

Como ejemplos de los derivados preparados sirven:

- 5 1) 4'-hidroximercuri-2'-7'-diyodofluoresceína - ¹²⁵I resp. ¹³¹I, resp. ¹²⁵I y ²⁰³Hg resp. ¹²⁵I y ¹⁹⁷Hg resp. ¹³¹I y ²⁰³Hg resp. ¹³¹I y ¹⁹⁷Hg;
- 10 2) bis-(hidroximercuri)-2',7'-diyodofluoresceína - ¹²⁵I resp. ¹³¹I, resp. ¹²⁵I y ²⁰³Hg resp. ¹²⁵I y ¹⁹⁷Hg resp. ¹³¹I y ²⁰³Hg, resp. ¹³¹I y ¹⁹⁷Hg.
- 3) bis-4(2',7'-diyodofluoresceinil)mercurio - ¹²⁵I resp. ¹³¹I, resp. ¹²⁵I y ²⁰³Hg resp. ¹²⁵I y ¹⁹⁷Hg resp. ¹³¹I y ²⁰³Hg resp. ¹³¹I, y ¹⁹⁷Hg;
- 15 4) dicloro-4'-hidroximercuri-2',7'-diyodofluoresceína - ¹²⁵I, resp. ¹³¹I resp. ¹²⁵I y ²⁰³Hg resp. ¹²⁵I y ¹⁹⁷Hg resp. ¹³¹I y ²⁰³Hg, respectivamente ¹³¹I y ¹⁹⁷Hg;
- 20 5) diyodo-4'-hidroximercuri-2',7'-dibromofluoresceína - ¹²⁵I resp. ¹³¹I resp. ¹²⁵I y ²⁰³Hg resp. ¹²⁵I y ¹⁹⁷Hg resp. ¹³¹I y ²⁰³Hg resp. ¹³¹I y ¹⁹⁷Hg;
- 25 6) 2'-hidroximercuri-4',5'-diyodofluoresceína - ¹²⁵I resp. ¹³¹I resp. ¹²⁵I y ²⁰³Hg resp. ¹²⁵I y ¹⁹⁷Hg resp. ¹³¹I y ²⁰³Hg resp. ¹³¹I y ¹⁹⁷Hg;
- 7) bis-(hidroximercuri)-4',5'-diyodofluoresceína - ¹²⁵I resp. ¹³¹I resp. ¹²⁵I y ²⁰³Hg resp. ¹²⁵I y ¹⁹⁷Hg resp. ¹³¹I y ²⁰³Hg, resp. ¹³¹I y ¹⁹⁷Hg;
- 30 8) bis-2(4',5'-diyodofluoresceinil)mercurio -



125 I resp. 131 I resp. 125 I y 203 Hg resp. 125 I y
 197 Hg resp. 131 I y 203 Hg resp. 131 I y 197 Hg.

Ejemplos

5

Ejemplo 1.-- 586 mg (1 milimol) de 2',7'-
 diyodofluoresceina - 131 I con una cantidad específica de
 1 μ c/1 de mg de yodo 131 I fueron disueltos en 2 ml de
 solución 1 N de NaOH y 8 ml de agua, a continuación se --
 precipita el derivado por acidificación de la solución --
 con ácido acético (2 equivalentes) con lo que resulta --
 una suspensión fina; a esta suspensión se añade una solu-
 ción de 320 mg de acetato de mercurio divalente (1 mili-
 mol) en 2 ml de agua, y la mezcla de reacción es calenta-
 da a 90° C durante 30 minutos. El pH de la mezcla de --
 reacción oscila entre 4 y 4,5. A continuación se aisló,
 desde la mezcla de reacción, por cromatografía sobre óxi-
 do de aluminio, el 4'-hidroximercuri-2',7'-diyodofluores-
 ceina - 131 I del modo que se describe en la solicitud -
 de patente española número 355.856. De esta manera se ob-
 tuvieron 390 mg (50 %) del derivado buscado con la misma
 actividad específica, que en el derivado de partida, es -
 decir μ c/1 mg de yodo 131 I.

10

15

20

25

Ejemplo 2.-- Se procedió como en el ejemplo -
 1, pero con la diferencia de que en lugar del isótopo - -
 131 I se utilizó el isótopo 125 I. El rendimiento de la
 4'-hidroximercuri-2',7'-diyodofluoresceina- 125 I buscada
 era similar que en el ejemplo 1.

30

Ejemplo 3.-- Se procedió como en el Ejemplo -
 1, pero con la diferencia de que en lugar del acetato de



mercurio divalente radioinactivo se utilizó isótopo de --
mercurio ²⁰³Hg marcado radioactivamente.

5 Ejemplo 4.-- Se procedió como en el Ejemplo
3, pero con la diferencia de que en lugar del isótopo --
²⁰³Hg se utilizó el isótopo ¹⁹⁷Hg.

Ejemplo 5.-- Se procedió como en el ejemplo --
2, pero con la diferencia de que en lugar del acetato de
mercurio divalente radioinactivo se utilizó el isótopo --
de mercurio ²⁰³Hg marcado radioactivamente.

10 Ejemplo 6.-- Se procedió como en el Ejemplo --
5, pero con la diferencia de que en lugar del isótopo --
²⁰³Hg se utilizó el isótopo ¹⁹⁷Hg.

15 Ejemplo 7.-- Se procedió como en el Ejemplo --
1, pero con la diferencia de que en lugar de 1 milimol de
acetato de mercurio divalente se utilizaron esta vez 2 --
milimoles. Después de la descomposición cromatográfica --
de la mezcla de reacción sobre óxido de aluminio como en
el Ejemplo 1, se obtuvo 60 % de la teoría de bis(hidroxi-
mercuri)-2',7'-diyodofluoresceina - ¹³¹I con la misma --
20 actividad específica de yodo ¹³¹I que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 8.-- En combinaciones similares de --
los isótopos de yodo ¹³¹I y ¹²⁵I y de los isótopos de
mercurio ²⁰³Hg y ¹⁹⁷Hg que en los Ejemplos 1 a 6, se
obtuvieron bajo las condiciones de reacción del Ejemplo --
25 7, los siguientes derivados: bis-(hidroximercuri)-2',7'-
diyodofluoresceina ¹²⁵I, bis-4',5'-(hidroximercuri)-2'
,7'-diyodofluorescein - ¹³¹I y ²⁰³Hg resp. ¹³¹I y --
¹⁹⁷Hg. resp. ¹²⁵I y ²⁰³Hg, resp. ¹²⁵I y ¹⁹⁷Hg.

30 Ejemplo 9.-- Se procedió como en el Ejemplo --
1, pero con la diferencia de que en lugar de 1 milimol --



de 2',7'-diyodofluoresceina - ¹³¹I se utilizaron esta vez 3 milimoles. Después de descomposición cromatográfica de la mezcla de reacción sobre óxido de aluminio según la solicitud de patente española 355.856 se obtuvo 70 % de la teoría de bis-4'-(2',7'-diyodofluoresceinil)-mercurio ¹³¹I con similar actividad específica de yodo ¹³¹I que en el Ejemplo 1.

Ejemplo 10.- Por combinaciones similares de los isótopos de yodo ¹³¹I y ¹²⁵I y de los isótopos de mercurio ²⁰³Hg y ¹⁹⁷Hg que en los ejemplos 1 a 6, bajo las condiciones de reacción del ejemplo 9, se obtuvieron los siguientes derivados: bis-4'-(2',7'-diyodofluoresceinil)-mercurio - ¹²⁵I resp. ¹³¹I y ²⁰³Hg resp. ¹³¹I y ¹⁹⁷Hg resp. ¹²⁵I y ¹⁹⁷Hg.

Ejemplo 11.- Por reacciones similares a las de los ejemplos 1 a 10, se obtuvieron los siguientes derivados:

2'-hidroximercuri-4,'5'-diyodofluoresceina - ¹³¹I resp. ¹²⁵I resp. ¹³¹I y ²⁰³Hg resp. ¹³¹I y ¹⁹⁷Hg resp. ¹²⁵I y ²⁰³Hg resp. ¹²⁵I y ¹⁹⁷Hg.

bis-2',7'-(hidroximercuri)-4' 5'-diyodofluoresceina - ¹³¹I resp. ¹²⁵I resp. ¹³¹I y ²⁰³Hg resp. ¹³¹I y ¹⁹⁷Hg resp. ¹²⁵I y ²⁰³Hg. resp. ¹²⁵I y ¹⁹⁷Hg.;

bis-2'(4',5'-diyodofluoresceinil)-mercurio ¹³¹I resp. ¹²⁵I resp. ¹³¹I y ²⁰³Hg resp. ¹³¹I y ¹⁹⁷Hg resp. ¹²⁵I y ²⁰³Hg resp. ¹²⁵I y ¹⁹⁷Hg.;

dicloro-4'-(hidroximercuri)-2',7'-diyodofluoresceina-¹³¹I resp. ¹²⁵I resp. ¹³¹I y ²⁰³Hg resp. ¹³¹I y ¹⁹⁷Hg resp. ¹²⁵I y ²⁰³Hg resp. ¹²⁵I y --



197 Hg.;

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia, el 7 de diciembre de 1.967, bajo el número PV 8694-67, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

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:

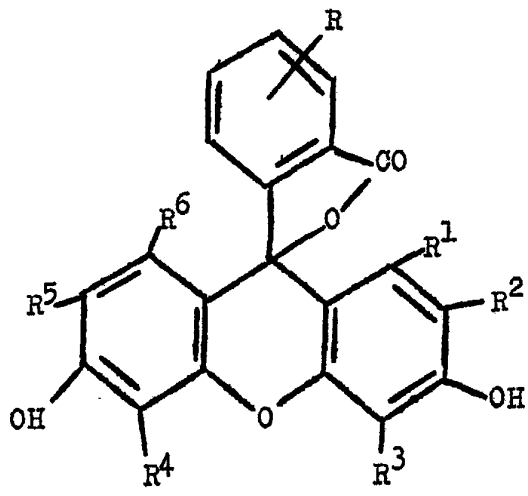
20

1º.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de mercurio de los colorantes de la serie de la fluoresceína con la fórmula general

25

30

5
10



I

15
20
25

en que R es hidrógeno o halógeno, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, halógeno, grupos alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono o N(R⁷)₂, en que R⁷ es hidrógeno o un grupo alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, en que al menos uno del grupo R, R¹ a R⁶ es yodo, y al menos uno del grupo R¹ a R⁶ es hidrógeno, marcados en la molécula por isótopos de yodo radioactivos, caracterizado porque sobre el correspondiente derivado de yodo de la serie de la fluoresceína I, marcado por isótopos de yodo radioactivos se hace actuar un compuesto de mercurio divalente combinado de manera no covalente.

30

2^a.- Procedimiento para la preparación según la reivindicación 1^a, caracterizado porque en calidad de derivado de yodo radioactivo de la serie de la fluoresceína se utiliza el derivado marcado con el isótopo de yodo ¹³¹I.



5 3^o.- Procedimiento para la preparación según la reivindicación 1^a, caracterizado porque en calidad de derivado de yodo radioactivo de la serie de la fluoresceína se utiliza el derivado marcado con el isótopo de yodo 125 I.

4^o.- Procedimiento para la preparación según las reivindicaciones 2^a y 3^a, caracterizado porque se utiliza un compuesto de mercurio en forma radioinactiva.

10 5^o.- Procedimiento para la preparación según las reivindicaciones 2^a y 3^a, caracterizado porque se utiliza un compuesto de mercurio marcado con isótopo de mercurio 203 Hg.

15 6^o.- Procedimiento para la preparación según las reivindicaciones 2^a y 3^a, caracterizado porque se utiliza un compuesto de mercurio marcado con isótopo de mercurio 197 Hg.

7^o.- Utilización de las sustancias según la reivindicación 1^a para fines diagnósticos.

20 8^o.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de mercurio de los colorantes de la serie de la fluoresceína.

25

30



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

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

5

Madrid, 8 ENE 1959

P.A.

Alfonso de Elizalde
[Signature]

10

15

20

25

30