

374647

P - 43.585

S 6443-Z 2583

506/Km

Memoria descriptiva



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE <u>F</u> <u>B</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de ČESKOSLOVENSKÁ AKADEMIE VĚD

entidad / ~~denominación~~ checoslovaca

con domicilio en Praga, Checoslovaquia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE FABRICAR DERIVADOS DE DIFLUORES-
CEINILMERCURIO RADIOACTIVOS"
(Clase Internacional C07g)

275



Las solicitudes de patente españolas 345.345 y 355.856 se refieren a la preparación de derivados hidroximercurícos de colorantes de fluoresceína. La solicitud de patente española 362.130 describe la preparación de derivados de difluoresceinilmercurio. Todas las sustancias citadas en las solicitudes antes mencionadas están marcadas con isótopos radioactivos de mercurio ^{197}Hg ó ^{203}Hg , y son apropiadas para la práctica clínica en la diagnosis de tejidos dañados isquémicamente por exploración "in vivo" con la utilización del método de la mancha caliente. Los derivados que contienen el isótopo ^{197}Hg (vida media 63 horas) son apropiados para utilización clínica, pero su almacenamiento es difícil. Por otra parte, los derivados que contienen el isótopo de mercurio ^{203}Hg (vida media 46 días) son más apropiados para trabajos experimentales y su almacenamiento es más fácil. Sin embargo, en la práctica clínica, el peligro de irradiación es mayor con derivados que contienen el isótopo de mercurio ^{203}Hg que con los que contienen el isótopo de mercurio ^{197}Hg .

De acuerdo con el presente descubrimiento de la firma solicitante, las desventajas de los derivados marcados con isótopos radioactivos ^{197}Hg o ^{203}Hg pueden ser criadas por la utilización de mercurio inactivo en lugar de mercurio radioactivo y por la utilización de isótopos radioactivos de yodo ^{125}I ó ^{131}I como emisores de rayos gamma. La vida media de estos isótopos de yodo se encuentra entre la vida media de ambos isótopos de mercurio. Además, los isótopos de yodo radioactivos están fácilmente accesibles y su técnica de medición está más avanzada que en el caso de los isótopos de mercurio. Además, se obtienen mayores

374647

27E



actividades específicas con más facilidad con los isótopos de yodo radioactivo. Con vistas a la práctica clínica es importante que el contenido de yodo radioactivo en los derivados fijados en el organismo pueda ser eliminado después de la exploración por lavados repetidos con un exceso de yodo inactivo a causa de que la despreciable toxicidad de los compuestos de yodo (por ejemplo yoduro de sodio); tiene lugar una reacción de intercambio entre los dos isótopos de yodo, a saber entre el radioactivo y el no radioactivo.

Además de los derivados antes citados marcados con isótopos de yodo radioactivo y que contienen en su molécula el mercurio no radioactivo (el mercurio es necesario para fijar químicamente la sustancia al organismo dañado), se prepararon algunos derivados doblemente marcados con la finalidad de estudiar el mecanismo de su fijación al organismo. Los últimos derivados fueron marcados a la vez con isótopos de yodo radioactivo y con isótopos de mercurio radioactivo.

Como material de partida en la preparación de las sustancias radioactivas de acuerdo con el presente invento, se utilizan derivados de fluoresceína yodados, marcados con isótopos de yodo radioactivo. Estos últimos derivados son tratados con compuestos de iones de mercurio bivalente de modo análogo a los procedimientos mencionados en las solicitudes de patente antedichas. Los derivados de fluoresceína yodados radioactivos pueden ser preparados sintéticamente o por reacciones de intercambio de la manera conocida. Así, por ejemplo, el 2', 7'-diyodofluoresceína- ^{125}I ó ^{131}I es un producto comercial. Las propiedades químicas

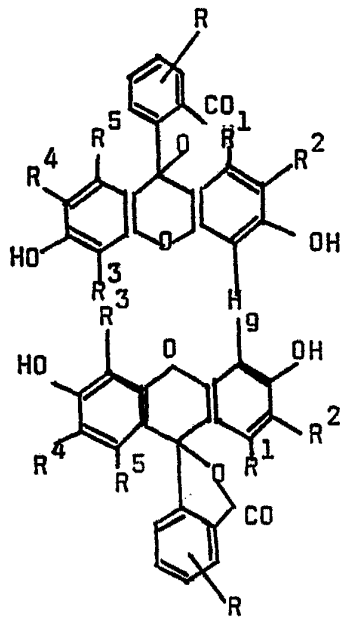
374647



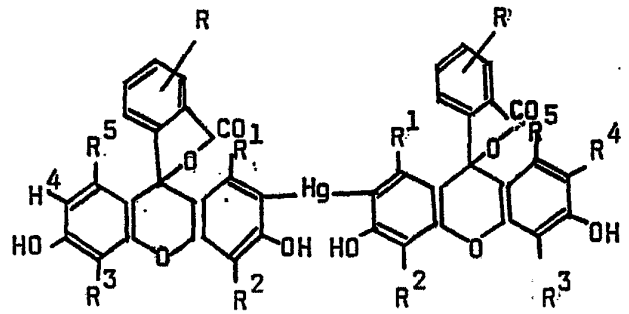
micas de los derivados de fluoresceín-mercurio marcados con yodo radioactivo o doblemente marcados con mercurio radioactivo y yodo radioactivo son idénticas a las de los derivados hidroximercurícos de fluoresceína yodada marcados con mercurio radioactivo (para la preparación de las últimas sustancias veanse las solicitudes de patente antes mencionadas). Por esta razón, la purificación cromatográfica de sustancias de acuerdo con el presente invento puede realizarse análogamente a la solicitud de patente española 10 355.856.

La preparación de derivados de hidroximercurifluoresceína yodados marcados con isótopos de yodo ^{125}I y ^{131}I ha sido citada en la solicitud de patente española 361.154.

El presente invento se refiere a la preparación de derivados de difluoresceínilmercurio yodados radioactivos de acuerdo con las fórmulas generales Ia y Ib.



I.a.

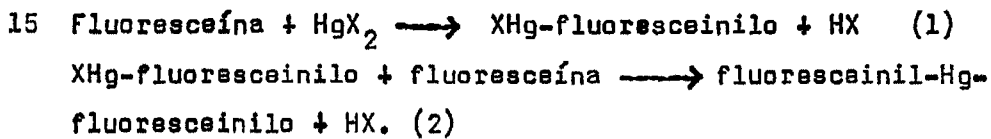


I.b.

374647

21 ENERO 1970

en que el símbolo R designa un átomo de hidrógeno o de halógeno, en que los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 designan un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alcohol o Hg X, en que el símbolo X designa un anión, y en que al menos uno de los símbolos R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 es yodo radioactivo. La preparación de sustancias de acuerdo con las fórmulas Ia y Ib puede ser ilustrada por las ecuaciones (1) y (2). La operación 1 consiste en la reacción de un derivado de monofluoresceína con un compuesto de un ión mercurio bivalente para formar de esta manera un derivado de monofluoresceínilmercurio. La operación 2 consiste en la reacción del derivado de monofluoresceínilmercurio con el derivado original de monofluoresceína, para formar de esta manera un derivado de difluoresceínilmercurio:



Como ejemplos de derivados de acuerdo con la fórmula general I preparados por el procedimiento de acuerdo con el presente invento, se pueden dar los siguientes compuestos:

- 25 a) bis-4'-(2',7'-diyodofluoresceínil) mercurio-¹²⁵I
 ó ¹³¹I-₁₉₇Hg ó ¹²⁵I-²⁰³Hg ó ¹²⁵I-¹⁹⁷Hg ó ¹³¹I-²⁰³Hg ó ¹³¹I-¹⁹⁷Hg;
- b) bis-2'-(4',5'-diyodofluoresceínil)mercurio-¹²⁵I
 ó ¹³¹I-₁₉₇Hg, ó ¹²⁵I-²⁰³Hg ó ¹²⁵I-¹⁹⁷Hg ó ¹³¹I-²⁰³Hg ó ¹³¹I-¹⁹⁷Hg;
- 30 c) bis-(tetrayodofluoresceínil) mercurio - ¹²⁵I
 ó ¹³¹I-₁₉₇Hg ó ¹²⁵I-²⁰³Hg ó ¹²⁵I-¹⁹⁷Hg ó ¹³¹I-²⁰³Hg ó ¹³¹I-¹⁹⁷Hg.

374647

27E



EJEMPLO I

176 mg (0,3 milimoles) de 2',7'-diyodofluoresceín
 -¹³¹I (actividad específica 1 µc/1 µg) fueron disueltos en
 0,6 ml de NaOH 1 N en 2,5 ml en agua. La solución resultan-
 5 te fue precipitada por acidificación con ácido acético (2
 equivalentes). La suspensión fina resultante del derivado
 de fluoresceína fue tratada con una solución de 32 mg
 (0,1 milimoles) de acetato mercuríco en 0,6 ml de agua, y
 la totalidad de la mezcla fue calentada a 90°C durante 45
 10 minutos, encontrándose el pH dentro del margen de 4,0 a
 4,5. Entonces la mezcla fue neutralizada con NaOH 1 N (la
 suspensión se disolvió). La solución fue cromatografiada
 sobre una columna de 20 g de alúmina neutra (de acuerdo
 con Brockmann), tomándose fracciones de 20 ml. Se utilizó
 15 agua en calidad del primer agente de elución. Los constitu-
 yentes de la mezcla de reacción eran visibles sobre la
 columna en forma de bandas coloreadas (de rojo). La frac-
 ción 1 contenía una cantidad despreciable del ión mercurio
 bivalente. Las fracciones 2 y 3 contenían la 2',7'-diyodo-
 20 fluoresceín-¹³¹I de partida que no había reaccionado. Las
 fracciones 4 y 5 contenían el requerido bis-4'-(2',7'-di-
 yodofluoresceínil) mercurio-¹³¹I (rendimiento, 40% de la
 cantidad teórica). Las fracciones 6 y 7 contenían una mez-
 25 cla de 4'-hidroximercuri-2,7-diyodofluoresceín-¹³¹I y bis-
 4'(2',7'-diyodofluoresceínil)-mercurio-¹³¹I (rendimiento:
 35%). Las fracciones 8 a 10 fueron eluidas con hidrógeno-
 carbonato de sodio acuoso al 1%; estas fracciones conte-
 nían derivados de bis(diyodofluoresceínil) mercurio con más
 mercurio (15%). Los restantes compuestos radioactivos
 30 (aproximadamente 10%) no son eluidos y están fijados al

374647



adsorbente. Las fracciones 4 y 5 que contienen el requerido derivado de difluoresceinilmercurio yodado son después neutralizadas y esterilizadas; en esta forma pueden ser utilizadas directamente en la práctica clínica. El requerido derivado de difluoresceinilmercurio yodado puede ser aislado en estado sólido evaporando las fracciones 4 y 5. Las fracciones 6 y 7, que contienen una mezcla de bis-4'-(2',7'-diyodofluoresceinil) mercurio-¹³¹I y 4'-hidroximercuri-2',7'-diyodofluorescein-¹³¹I, pueden ser utilizadas también para la diagnosis ya que se acumulan en los tejidos dañados de una manera similar.

EJEMPLO 2

La reacción se llevó a cabo de manera análoga al Ejemplo 1 excepto por la utilización del isótopo ¹²⁵I en lugar del isótopo ¹³¹I. El aislamiento también fue similar al del Ejemplo 1. Rendimiento, 36% del requerido bis-4'-(2',7'-diyodofluoresceinil)mercurio-¹²⁵I.

EJEMPLO 3

La reacción y el aislamiento del producto se llevaron a cabo análogamente al Ejemplo 1 excepto por la utilización del isótopo radioactivo ²⁰³Hg en lugar del mercurio no radioactivo. Rendimiento: 38% de bis-4'-(2',7'-diyodofluoresceinil) mercurio-¹³¹I-²⁰³Hg.

EJEMPLO 4

Los siguientes derivados se obtuvieron a partir de los correspondientes compuestos de partida con la utilización de procedimientos de aislamiento y de preparación



27 ENE 1970

análogos a los Ejemplos 1 a 3:

bis-4'-(2',7'-diyodofluoresceinil)-mercurio-¹³¹I-
197_{Hg} ó -¹²⁵I-²⁰³Hg ó -¹²⁵I-¹⁹⁷Hg;

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

bis-(tetrayodofluoresceinil) mercurio-¹³¹I ó
-¹²⁵I ó -¹³¹I-²⁰³Hg ó -¹³¹I-¹⁹⁷Hg ó -¹²⁵I-²⁰³Hg ó -¹²⁵I-
197_{Hg}.

10 La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en Checoslovaquia el 20 de Diciembre de 1968 bajo
el nº. PV 8663/68, se acoge a los beneficios del artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.


REIVINDICACIONES

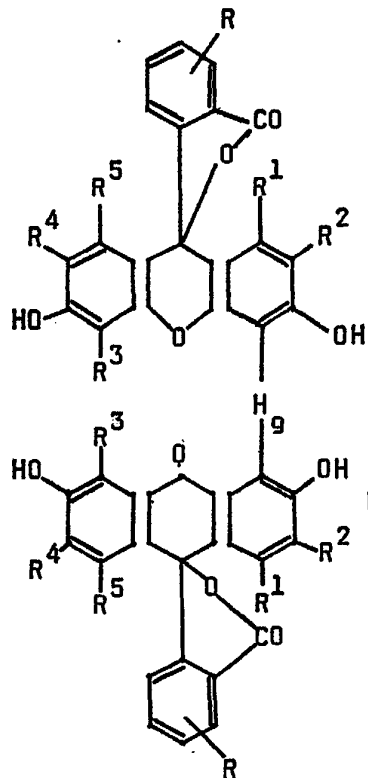
15 Los puntos de invención propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
tente de Invención en España, por VEINTE años, son los si-
guientes:

20 1.- Un procedimiento de fabricar derivados de
difluoresceinil-mercurio radiactivos, según la fórmula
general Ia y Ib

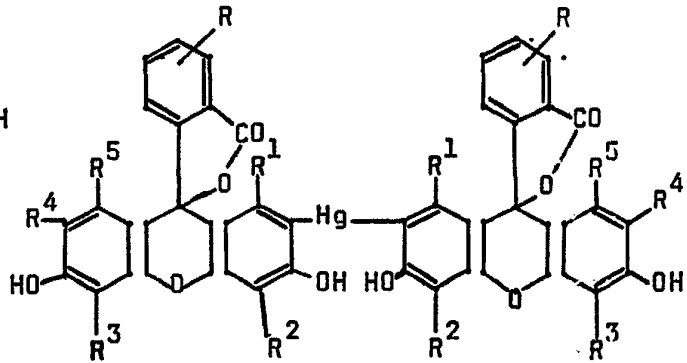
24.1.70

- 8 - 374647

27

 1970



I.a.



I.b.

en las que el símbolo R designa un átomo de hidrógeno o
 halógeno, los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 designan un
 átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alcohilo o HgX ,
 representando el símbolo X un anión, y en las cuales al
 5 menos uno de los símbolos R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 es yodo
 radiactivo, cuyo procedimiento comprende el tratamiento
 del derivado yodado correspondiente de fluoresceína, la-
 bilizado con isótopos de yodo radiactivos, con un compues-
 to que contiene el mercurio bivalente enlazado de forma
 10 no covalente.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
 en el cual se utiliza el derivado yodado de fluoresceína
 labilizado con el isótopo de yodo ^{131}I como material de
 partida radiactivo.

374647

27 ENE 1970



3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el cual se utiliza el derivado yodado de fluoresceína, labilizado con el isótopo de yodo ¹²⁵I como material de partida radiactivo.

5 4.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, en el cual es utilizado el compuesto de mercurio en forma no activa.

10 5.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, en el cual el compuesto de mercurio está labilizado con el isótopo de mercurio ²⁰³Hg.

6.- Un procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, en el cual el compuesto de mercurio está labilizado con el isótopo ¹⁹⁷Hg.

15 7.- Un procedimiento de fabricar derivados de difluoresceinilmercurio radioactivos.

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

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sólo cara.

Madrid, 27 ENE 1970

P. A.

Alberto de Ezaguirre
Per Poder
Alte

24.1.70

374647

BPD/.