



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 354 666**

② Número de solicitud: 200901657

⑤ Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)

**A61K 31/4427** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

② Fecha de presentación: **27.07.2009**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **17.03.2011**

Fecha de la concesión: **22.12.2011**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:  
**13.12.2011**

⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **03.01.2012**

⑤ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**03.01.2012**

⑦ Titular/es: **Universidade da Coruña  
O.T.R.I. - Servicios Centrales de Investigación  
15071 A Coruña, ES**

⑧ Inventor/es: **Esteban Gómez, David;  
Ferreiros Martínez, Raquel;  
Platas Iglesias, Carlos;  
Bals Varela, Andres M. de y  
Rodríguez Blas, María Teresa**

⑨ Agente: **No consta**

④ Título: **Compuesto para la extracción selectiva de estroncio(II) y plomo(II).**

⑤ Resumen:

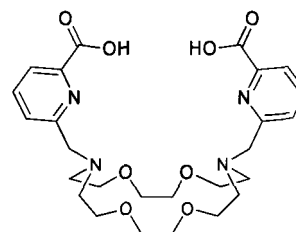
Compuesto para la extracción selectiva de estroncio (II) y plomo (II).

El receptor macrocíclico N,N'-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-4,13-diaza-18-corona-6 (H<sub>2</sub>bp18c6) es adecuado para la complejación selectiva de los iones Sr(II) y Pb(II) frente a Ca(II), lo cual puede permitir utilizarlo en quelatoterapia, en caso de intoxicación por plomo o en caso de exposición a <sup>90</sup>Sr radiactivo.

En la actualidad se administran agentes quelatantes para tratar tanto la intoxicación por plomo como por <sup>90</sup>Sr pero la mayor limitación reside en su baja selectividad frente al calcio.

El agente quelatante propuesto presenta una gran selectividad para Pb(II) y Sr(II) frente al Ca(II) a la vista de las constantes de estabilidad de los complejos o, lo que es más útil desde el punto de vista de su aplicación en un medio fisiológico; a la vista de los valores de pM, definido como:

$$pM = -\log[M]_{\text{libre}} \text{ a pH} = 7,4 \text{ para } [M(\text{II})] = 1 \mu\text{M}, \\ [L] = 10 \mu\text{M}.$$



ES 2 354 666 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Compuesto para la extracción selectiva de estroncio(II) y plomo(II).

5 **Objeto de la invención**

La presente invención se refiere a la aplicación del macrociclo *N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-4,13-diaza-18-corona-6 (H<sub>2</sub>bp18c6) para la extracción selectiva de estroncio(II) y plomo(II) frente a iones metálicos endógenos como el calcio(II) y el zinc(II). Esta propiedad puede permitir aplicarlo en medios fisiológicos y por lo tanto en quelatoterapia para el tratamiento de pacientes aquejados de intoxicaciones agudas debido a la ingestión de Sr(II) o Pb(II).

El macrociclo citado forma quelatos de elevada estabilidad termodinámica con Sr(II) y Pb(II), siendo esta estabilidad mucho mayor que la de los complejos con el Ca(II), por lo tanto será selectivo para complejar Sr(II) y Pb(II) en presencia de Ca(II), como se demuestra también a la vista de los valores de pM, definido como:

$$15 \quad pM = -\log[M]_{\text{libre}} \text{ a } pH = 7.4 \text{ para } [M(II)] = 1 \mu M, [L] = 10 \mu M$$

Este parámetro es más útil, desde el punto de vista de su aplicación en un medio fisiológico, puesto que se aproxima a las condiciones reales de este medio.

20 **Antecedentes de la invención**

La intoxicación por metales pesados ha sido una preocupación constante de las distintas sociedades desde eras preindustriales, ya en el imperio Romano se describen casos de intoxicación por plomo debidos fundamentalmente al uso de plomo en las vajillas y utensilios de cocina así como al consumo de vino contaminado con plomo. La exposición al plomo sigue siendo un problema hoy en día por el uso masivo de gasolina con plomo durante años y por su presencia en munición de caza, pinturas, estabilizantes de PVC, tuberías de conducción de agua potable doméstica, etc...

El envenenamiento por plomo afecta especialmente a los niños pequeños que pueden absorber hasta un 50% del plomo ingerido (Goyer, R. A. *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*, Eds.: Seiler, H. G.; Sigel, A.; Sigel, H., Marcel Dekker; New York, **1988**, pp. 359-382.). Una vez ingerido y absorbido en el tracto gastrointestinal, el plomo se acumula en tejidos blandos y en órganos vitales como riñones, hígado o cerebro donde se une a restos de tipo tiol o fosfato de proteínas, ácidos nucleicos y membranas celulares [a) Sigel, H.; Da Costa, C. P.; Martin, R. B. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 219-221, 435-461; b) Sigel, H.; Fischer, B. E.; Farkas, E. *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 925-934; c) Tajimir-Riahi, H. A.; Langlais, M.; Savoie, R. *Nucleic Acids Res.* **1988**, 16, 751-762; d) Kazantis, G. *Poisoning, Diagnosis and Treatment* (Eds.: Vale, J. A.; Meredith, T. J.), Update Books, London. **1981**, pp. 171-175; e) Baltrop, D. *Poisoning, Diagnosis and Treatment* (Eds.: Vale, J. A.; Meredith, T. J.), Update Books, London. 1981, pp.178-185] originando graves problemas de tipo neurológico y/o hematológico [a) Lanphear, B. P.; Hornung, R.; Khoury, J.; Yolton, K.; Baghurst, P.; Bellinger, D. C.; Canfield, R. L.; Dietrich, K. N.; Bornschein, R.; Greene, T.; Rothenberg, S. J.; Needleman, H. L.; Schnaas, L.; Wasserman, G.; Graziano, J.; Roberts, R. *Environmental Health Perspectives*, **2005**, 113, 894-899; b) Castellino, C.; Caselino, P.; Sannolo, N. *Inorganic Lead Exposure: Metabolism and Intoxication*, Lewis, Boca Ratón, FL, **1994**].

Otro de los metales pesados que puede generar problemas de salud es el estroncio 90 radiactivo (<sup>90</sup>Sr). Durante incidentes como el de la central nuclear de Chernobil se liberaron a la atmósfera cantidades ingentes de <sup>90</sup>Sr [Balonov, M. I.; Anspaugh, L. R.; Bouville, A.; Likhtarev, I. A. Contribution of internal exposures to the radiological consequences of the chernobyl accident. *Radiat. Prot. Dosis.* **2007**, 127(1-4), 491-496], el cual es radiactivo y tiene un tiempo de vida media relativamente largo 28.8 años. Además, su descomposición mediante la emisión β libera gran cantidad de energía [W. B. Li, V. Hollriegel, P. Roth, U. Oeh, *Radiat. Environ. Biophys.* **2006**, 45, 115-124], Este <sup>90</sup>Sr una vez que entra en el cuerpo se fija fuertemente en los huesos, donde sustituye al calcio y se convierte en una fuente de radiación continua intensa y localizada que puede derivar en la formación de diferentes tipos de cáncer [Spiers, F. W.; Vaughan, Janet. The toxicity of the bone seeking radionuclides. *Leuk. Res.* **1989**, 13(5), 347-50]. Por estos motivos ambos metales suponen una importante preocupación desde el punto de vista de la salud humana y desde el punto de vista medioambiental.

Para tratar la intoxicación por plomo así como para protegerse frente a una exposición a <sup>90</sup>Sr se han usado diferentes tipos de tratamiento, entre los que destaca la quelatoterapia, la cual muestra una mayor efectividad en el caso de la intoxicación por plomo mientras que en el caso del estroncio la efectividad es muy limitada puesto que una vez fijado en los huesos es difícil de eliminar [Sonawane, V. R.; Jagtap, V. S.; Pahuja, D. N.; Rajan, M. G. R.; Samuel, A. M. Difficulty in dislodging in vivo fixed radiostrotrium. *Health Physics* **2004**, 87(1), 46-50]. Al parecer, esta dificultad está asociada con la baja selectividad frente al calcio de los agentes quelatantes usados, o bien con una cinética de formación del complejo lenta. Los agentes quelatantes ensayados hasta la fecha para la eliminación de <sup>90</sup>Sr son prácticamente los mismos que los que se usan en el caso de intoxicación por plomo, de entre los que podemos destacar el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el 2,3-mercaptopropanol (BAL), el ácido dimercapto succinico (DMSA) y el ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) [C. L. Seaton, J. Lasman, D. R. Smith, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1999**, 159, 153-160. M. Sillanpaa, A. Oikari, *Chemosphere* **1996**, 32, 1485-1497. Y. Liao, J. Zhang, Y. Jin, C. Lu, G. Li, F. Yu, X. Zhi, L. An, J. Yang, *Biomaterials* **2008**, 21, 1-8. Llobet, Juan M.; Colomina, Ma Teresa; Domingo, José L.; Corbella, Jacinto. Lack of effectiveness of several chelators in removing internally deposited strontium from mice

following repeated parenteral strontium administration. *Vet. Hum. Toxicol.* **1992**, 34(1), 7-9; Ortega, Arturo; Gómez, Mercedes; Domingo, José L.; Corbella, Jacinto. The removal of strontium from the mouse by chelating agents. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **1989**, 18(4), 612-16.]

## 5 Descripción de la invención

En la figura 1 se presenta la fórmula estructural del receptor macrocíclico *N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-4,13-diaza-18-corona-6 ( $H_2$ bp18c6). Este receptor forma complejos muy estables con Pb(II) y Cd(II) y además es selectivo frente al Ca(II) puesto que la constante de estabilidad con este ión es notablemente menor tal y como se muestra a continuación y se compara los valores de las constantes de estabilidad y de protonación de otros agentes quelatantes habituales:

	L	bp18c6	odda <sup>[a]</sup>	oddm <sup>[b]</sup>	edta <sup>[c]</sup>	Py2[18]aneN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> <sup>[d]</sup>
15	logK <sub>1</sub>	7.52(1)	8.45	7.95	10.19	7.44
	logK <sub>2</sub>	7.03(1)	7.80	7.35	6.13	6.26
20	logK <sub>3</sub>	3.58(2)	2.90	3.03	2.69	1.38
	logK <sub>4</sub>	2.47(2)			2.00	
25	logK <sub>ZnL</sub>	9.23(2)	8.42	6.25	16.5	6.96
	logK <sub>ZnHL</sub>	6.77(7)				
30	logK <sub>ZnH2L</sub>	2.89(7)				
	logK <sub>CdL</sub>	8.95(1)	11.07	10.3	16.5	10.96
	logK <sub>CdHL</sub>	6.03(1)				
35	logK <sub>PbL</sub>	16.23(7)	13.55	13.0	18.0	11.67
	logK <sub>PbHL</sub>	2.86(6)				
40	logK <sub>CaL</sub>	5.25(6)	8.39	7.55	10.6	3.63
	logK <sub>SrL</sub>	9.57(4)	8.29	9.79	8.68	
	logK <sub>SrHL</sub>	4.16(2)				

45 [a] C. A. Chang, M. E. Rowland, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 3866-3869.

[b] E. Brücher, B. Gyori, J. Emri, S. Jakab, Z. Kovacs, P. Solymosi, I. Toth, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1995**, 3353-3357.

50 [c] (1) Lacoste, R. G.; Christoffers, G. V.; Martell, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2385-2388; (2) Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Smith, R. M. *NIST Critically selected stability constants of metal complexes database*. Versión 8.0 for windows. Gaithersburg, MD: National Institute of Standards and Technology, Standard Reference Data Program, 2004.

55 [d] Costa, J.; Delgado, R.; Drew, M. G. B.; Félix, V. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 4331-4339.

Donde las abreviaturas representan:

60 bp18c6: *N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-4,13-diaza-18-corona-6

oddm: (*N,N'*-(bis malónico)-4,13-diaza-18-corona-6)

odda: (*N,N'*-(bis acético)-4,13-diaza-18-corona-6)

65 edta: ácido etilendiaminotetraacético

Py2[18]aneN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: (*N,N'*-bis[(2-piridil)metil]-4,13-diaza-18-corona-6).

## ES 2 354 666 B1

Donde las constantes se han medido mediante potenciometría y en disoluciones a las que se ha ajustado la fuerza iónica  $I = 0.1 \text{ M KNO}_3$ . Las constantes corresponden a las siguientes expresiones:

$$K_i = \frac{[H_i L]}{[H_{i-1} L][H^+]}$$

$$K_{ML} = \frac{[ML]}{[M][L]}$$

$$K_{MH_i L} = \frac{[MH_i L]}{[MH_{i-1} L][H^+]}$$

Para que un compuesto pueda ser usado en quelatoterapia debe reunir una serie de propiedades, en primer lugar debe formar complejos muy estables desde el punto de vista termodinámico y desde el punto de vista cinético. En segundo lugar la cinética de formación del complejo debe de ser rápida, de manera que este se forme inmediatamente una vez en presencia del ión metálico que se quiere eliminar, y antes de que el agente quelatante sea excretado. En tercer lugar debe ser selectivo frente a otros iones presentes en el medio fisiológico, especialmente Ca(II) y Zn(II). Finalmente debe de ser estable en el medio fisiológico de manera que no se transforme durante el proceso de absorción, transporte, complejación y excreción, y no debe de ser tóxico.

El receptor presentado H<sub>2</sub>bp18c6 presenta las tres primeras propiedades puesto que la constante de estabilidad de los complejos de Pb(II) ( $\log K_{\text{Pb/bp18c6}} = 16.23$ ) y de Sr(II) ( $\log K_{\text{Sr/bp18c6}} = 9.57$ ) son muy elevadas lo cual demuestra que los complejos formados son estables, especialmente el de plomo. Con el Cd(II) también forma complejos estables ( $\log K_{\text{Cd}} = 8.95$ ) pero si comparamos la constante de estabilidad con la de otras agentes quelatantes en uso como el edta ( $\log K_{\text{Cd/edta}} = 16.5$ ;  $\log K_{\text{Sr/edta}} = 8.68$ ;  $\log K_{\text{Pb/edta}} = 18.0$ ) vemos que el complejo de Cd(II) con H<sub>2</sub>bp18c6 es notablemente menos estable, el de plomo es ligeramente menos estable pero muestra una selectividad sin precedentes frente al calcio ( $\log K_{\text{Pb/bp18c6}} = 16.23$ ;  $\log K_{\text{Ca/bp18c6}} = 5.25$ ;  $\log K_{\text{Pb/edta}} = 18.0$ ;  $\log K_{\text{Ca/edta}} = 10.6$ ). En cambio, el complejo de Sr(II) es más estable que el de edta, y comparable a la de oddm (*N,N'*-(bis malónico)-4,13-diaza-18-corona-6), que ha sido usado para la preparación de adsorbentes en la separación sol-gel de Sr(II) [T. L. Yost, B. C. Fagan, L. R. Allain, C. E. Barnes, S. Dai, M. J. Sepaniak, Z. Xue, *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 5516-5519], Sin embargo la selectividad frente al calcio es mucho mayor para bp18c6 ( $\log K_{\text{Ca/bp18c6}} = 5.25$ ;  $\log K_{\text{Ca/oddm}} = 10.6$ ).

Para obtener una idea más clara de lo que sucede en disolución es importante observar los diagramas de especiación. En la Figura 2 se muestra el diagrama de especiación de los complejos de H<sub>2</sub>bp18c6 con Sr(II) y Pb(II) y en la Figura 3 se presentan los diagramas de especiación de los complejos con Cd(II), Ca(II) y Zn(II) siempre en función del pH. En ellos se observa como a pH bajo predominan especies monoprotonadas de los complejos, excepto en los casos de los complejos de estroncio y calcio en los que no llega a ser la especie predominante en ningún caso. La selectividad del ligando H<sub>2</sub>bp18c6 para Sr(II) y Pb(II) se refleja en estos diagramas puesto que, como podemos observar, el Pb(II) está casi totalmente complejado a pH 3 (99.1%), mientras que, en las mismas condiciones, únicamente están complejados el 70.5% del total del Zn(II), el 24.6% del total de Cd(II) y el 8-10<sup>-4</sup>% de total de Ca(II). Con respecto a la selectividad Sr(II)/Ca(II), a pH 6.5 el Sr(II) está casi totalmente complejado (99.6%), mientras que únicamente el 60.1% del total del Ca(II) lo está en las mismas condiciones.

Las constantes de estabilidad termodinámicas por sí solas no son suficientes para comparar el comportamiento de diferentes complejos en condiciones fisiológicas. Además, la comparación de las constantes de estabilidad de complejos con diferentes estequiometrias no tiene sentido. Con esta finalidad, es más adecuada la comparación de los valores de pM que se define como:

$$pM = -\log[M]_{\text{libre}} \text{ a pH} = 7.4 \text{ para } [M(\text{II})] = 1 \mu\text{M}, [L] = 10 \mu\text{M}.$$

El valor de pM nos da una idea, por lo tanto, de la concentración de ión metálico libre en presencia del ligando en condiciones fisiológicas, pH 7.4, y una concentración total de ión metálico de 1  $\mu\text{M}$  y una concentración total de ligando de 10  $\mu\text{M}$ .

## ES 2 354 666 B1

Los valores de pM obtenidos en este caso son:

	bp18c6	odda[a]	oddm[b]	edta[c]	Py2[18]aneN2O4[d]	
5	Zn	9.8	7.8	6.5	14.6	7.1
10	Cd	9.5	10.4	10.4	14.6	11.0
15	Pb	16.7	12.9	13.1	16.1	11.7
20	Sr	10.1	7.6	9.9	6.9	
	Ca	6.2	7.7	7.6	8.7	6.0

Estos valores muestran que el receptor objeto de esta patente, bp18c6, muestra las mejores selectividades Pb(II)/Zn(II) y Pb(II)/Ca(II) incluso frente al edta, que ha sido usado ampliamente para el tratamiento del envenenamiento con Pb(II). Además, el bp18c6 muestra la mayor selectividad Sr(II)/Ca(II) publicada hasta este momento, lo cual lo convierte, a falta de los ensayos clínicos, en un candidato excelente para ser usado como fármaco en la eliminación de Sr(II) de organismos vivos. En el caso de que no pueda ser usado como fármaco, sí que podrá ser usado en separaciones analíticas de estos cationes.

### Descripción de las figuras

Para completar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características del invento, se acompaña a la presente memoria descriptiva, como parte integral de la misma, un juego de figuras en el que, con carácter ilustrativo y no limitativo, se representa lo siguiente:

- Figura 1: Fórmula estructural del receptor macrocíclico *N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-4,13-diaza-18-corona-6 ( $H_2bp18c6$ ).

- Figura 2: Diagrama de especiación para los complejos de Pb(II) y Sr(II) con  $H_2bp18c6$ , en función del pH ( $[M(II)] = [bp18c6] = 1 \text{ mM}$ ).

- Figura 3: Diagrama de especiación para los complejos de Cd(II), Zn(II) y Ca(II) con  $H_2bp18c6$ , en función del pH ( $[M(II)] = [bp18c6] = 1 \text{ mM}$ ).

### Realización preferente de la invención

El receptor mencionado en la reivindicación 1, forma complejos extraordinariamente estables con Pb(II) y con Sr(II) y la cinética de formación de los complejos es rápida. A la vista de los valores de las constantes de estabilidad medidas y de los valores de pM calculados el receptor presenta una muy buena selectividad Pb(II)/Ca(II) Pb(II)/Zn(II) y presenta la mayor selectividad Sr(II)/Ca(II) publicada hasta este momento. Este hecho hace que el ligando  $H_2bp18c6$  pueda ser utilizado en quelatoterapia para tratar intoxicaciones por Pb(II) y por Sr(II), siempre que los ensayos clínicos muestren que no produce efectos tóxicos u otros efectos adversos para la salud tras su administración.

# ES 2 354 666 B1

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Compuesto para la extracción selectiva de plomo(II) y estroncio(II) de fórmula  $C_{26}H_{36}N_4O_8 \cdot (N,N'$ -Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-4,13-diaza-18-corona-6) cuya fórmula estructural se representa en la figura 1.
2. Compuesto para la extracción selectiva de plomo(II) y estroncio(II) descrito en la reivindicación 1 en su forma desprotonada forma complejos muy estables con Sr(II) y Pb(II).
- 10 3. USo del compuesto para la extracción selectiva de plomo(II) y estroncio(II) descrito en la reivindicación 1 y 2, en su forma desprotonada, para complejar de forma selectiva a Pb(II) frente a Ca(II) y Zn(II).
4. Uso del compuesto para la extracción selectiva de plomo(II) y estroncio(II) descrito en la reivindicación 1,2 y 3 para complejar de forma selectiva a Sr(II) frente a Ca(II).
- 15 5. Compuesto para la extracción selectiva de plomo(II) y estroncio(II) descrito en la reivindicación 1, 2, 3 y 4 presenta una selectividad Sr(II)/Ca(II) mayor que los agentes quelatantes usados hasta el momento para tratar la intoxicación por Sr(II).
- 20 6. Compuesto para la extracción selectiva de plomo(II) y estroncio(II) descrito en la reivindicación 1, 2, 3, 4 y 5 presenta una selectividad Pb(II)/Ca(II) mayor que los agentes quelatantes usados hasta el momento para tratar la intoxicación por Pb(II).
7. Uso del compuesto para la extracción selectiva de plomo(II) y estroncio(II) descrito en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 y 6 para separar Pb(II) y Sr(II) de forma eficiente del Ca(II).
- 25 8. Uso del compuesto para la extracción selectiva de plomo(II) y estroncio(II) descrito en la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 para el tratamiento de la intoxicación por Pb(II) o por la exposición a  $^{90}\text{Sr}$ , en caso de superar los ensayos clínicos pertinentes.

30

35

40

45

50

55

60

65

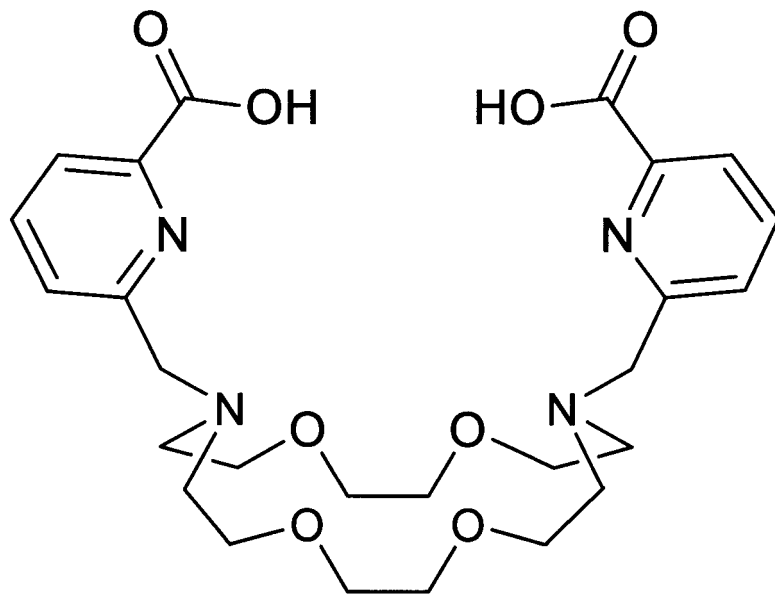


FIG.- 1

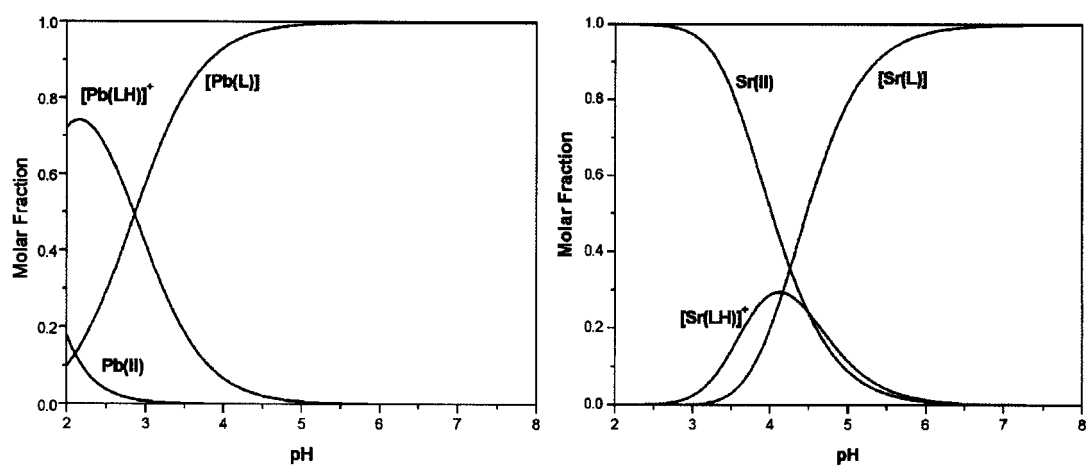


FIG.- 2

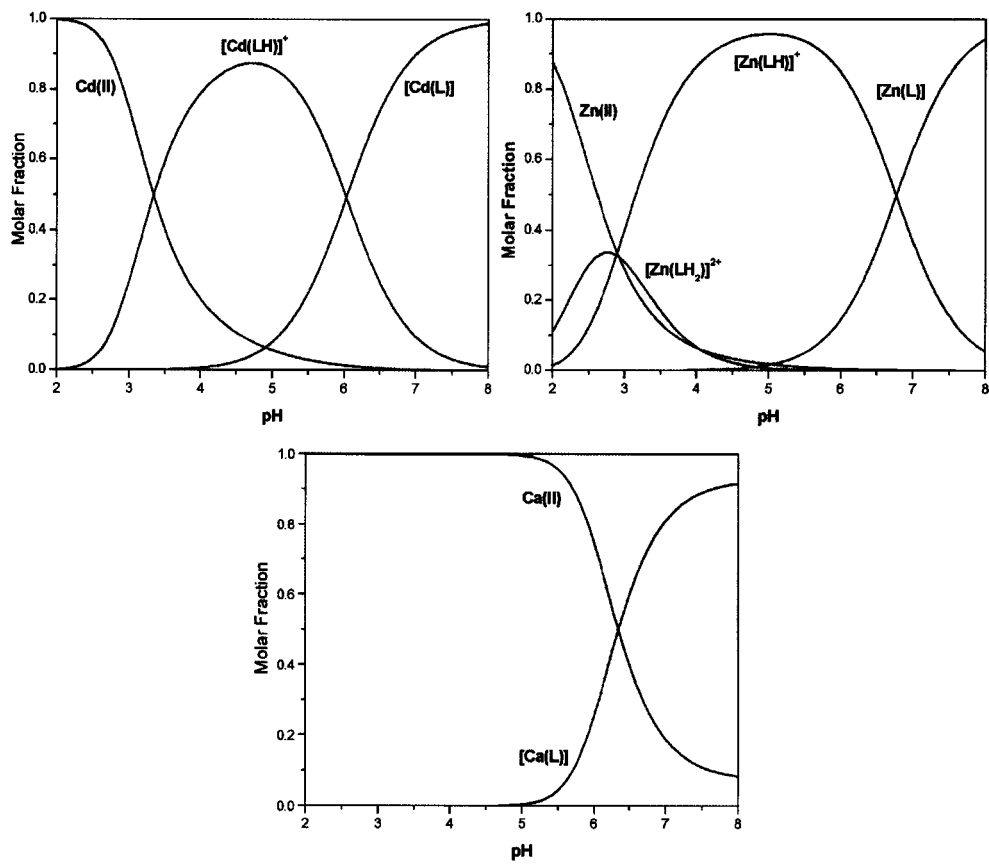


FIG.- 3



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① N.º solicitud: 200901657

② Fecha de presentación de la solicitud: 27.07.2009

③ Fecha de prioridad: 00-00-0000  
00-00-0000  
00-00-0000

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ROCA-SABIO, A. y col. Macrocyclic receptor exhibiting unprecedented selectivity for light Lanthanides. Journal of the American Society. 11 Marzo 2009, Vol. 131, Nº 9, páginas 3331-3341, ISSN 0002-7863. Todo el documento.	1-8
A	MATO-IGLESIAS, M. y col. Lanthanide Complexes Based on a 1,7-Diaza-12-crown-4 Platform Containing Picolinate Pendants: A New Structural Entry for the Design of Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. Inorganic Chemistry. 2008, Vol. 47, Nº 17, páginas 7840-7851.	1-8
A	LIAO, Y. y col. Therapeutic potentials of combined use of DMSA with calcium and ascorbic acid in the treatment of mild to moderately lead intoxicated mice. Biometals. 2008, Vol. 21, Nº 1, páginas 1-8. Resumen. Recuperado de internet: <URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287888>	1-8
A	PORRU, S. y col. The use of chelating agents in occupational lead poisoning. Occupational Medicine. 1996, Vol. 46, Nº 1, páginas 41-48. Todo el documento.	1-8
A	LLOBET, J.M. y col. Lack of effectiveness of several chelators in removing internally deposited strontium from mice following repeated parenteral strontium administration. Veterinary human toxicology. 1992 Feb, Vol. 34, Nº 1, páginas 7-9. Recuperado de internet: <URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1621368.	1-8

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
14.06.2010

Examinador  
E. Albarrán Gómez

Página  
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/4427** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, REGISTRY, HCAPLUS, WPI, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.06.2010

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones _____	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones 1-8	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones _____	<b>SÍ</b>
	Reivindicaciones 1-8	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Journal of the American Society.	2009
D02	Inorganic Chemistry.	2008
D03	Biometals.	2008
D04	Occupational Medicine	1996
D05	Veterinary Human Toxicology.	1992

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La invención se refiere al receptor macrocíclico N,N'-bis [(6-carboxi -2-piridil) metil - 4,13 -diaz - 18-corona- 6 (H2bp18c6). Este compuesto es adecuado para la complejación selectiva de los iones de estroncio (II) y plomo (II) frente a calcio (II), debido a que este macrociclo forma quelatos de elevada estabilidad termodinámica con estroncio (II) y plomo (II), siendo esta estabilidad mucho mayor que la de los complejos con Ca (II). Estas características permiten su uso en quelatoterapia para el tratamiento de pacientes intoxicados de forma aguda por Sr (II) o Pb (II).

El documento D01 divulga un estudio sobre el macrociclo N,N'-bis [(6-carboxi -2-piridil) metil - 4,13 -diaz - 18-corona- 6 (H2bp18c6) y su unión mediante la formación de complejos a iones lantánidos en solución acuosa.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 8 de la presente solicitud dirigidas al compuesto N,N'-bis [(6-carboxi -2-piridil) metil - 4,13 -diaz - 18-corona- 6 (H2bp18c6) carecen de novedad (Art. 6.1. LP 11/1986).