

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 352 927**

21 Número de solicitud: 201001573

51 Int. Cl.:
C07D 239/56 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **07.12.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2011**

Fecha de la concesión: **30.12.2011**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **12.01.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
12.01.2012

73 Titular/es:
**UNIVERSIDAD DE GRANADA
HOSPITAL REAL CUESTA DEL HOSPICIO, S/N
18071 GRANADA, ES**

72 Inventor/es:
**MORALES ALCAZAR, VICTOR;
ARRAEZ ROMAN, DAVID;
SEGURA CARRETERO, ANTONIO;
JUSTICIA LADRON DE GUEVARA, JOSE;
ROSALES MARTINEZ, ANTONIO y
OLTRA FERRERO, JUAN ENRIQUE**

74 Agente: **No consta**

54 Título: **COMPUESTOS DEUTERADOS DE 5-TRIDEUTEROMETIL-6-METIL-2-TIOXO-2,3-DIHIPIDIRIDIN-4(1H)-ONA Y PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS.**

57 Resumen:

Compuestos deuterados de 5-trideuterometil-6-metil-2-tioxo-2,3-dihidropiridin-4(1H)-ona y procedimiento de preparación de los mismos.

La invención define compuestos deuterados de fórmula (I)

FIGURA

en la que:

R₁, R₂ representan de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo el C₁-C₄, sustituido con un grupo -OR₄, siendo R₄ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ sustituido con fenilo;

un grupo -NR₅R₆, siendo R₅ y R₆ de forma independiente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₃, tosilo o mesilo;

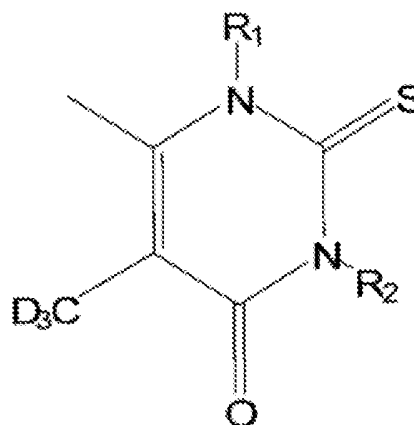
un grupo -SR₇, siendo R₇ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃;

un grupo -OCOR₈, siendo R₈ un grupo alquilo C₁-C₃ o fenilo;

o un átomo de halógeno; y

D representa deuterio.

La invención define también un procedimiento para preparar dichos compuestos deuterados, una composición farmacéutica que los comprende, y el uso de los mismos en el campo farmacéutico y analítico.



(I)

ES 2 352 927 B1

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos deuterados de 5-trideuterometil-6-metil-2-tioxo-2,3-dihidropiridin-4(1H)-ona y procedimiento de preparación de los mismos.

Introducción

La invención se enmarca en el campo de la síntesis de derivados deuterados de compuestos químicos. Concretamente, en la síntesis de derivados deuterados de compuestos tireostáticos.

Estado de la técnica

Como es bien conocido en el estado de la técnica, los compuestos tireostáticos son fármacos activos por vía oral que se pueden emplear en el engorde fraudulento del ganado previamente a su sacrificio. Las principales consecuencias del abuso de estos compuestos no son sólo la obtención de carne de menor calidad, sino el riesgo potencial que constituyen para la salud humana. Por estas razones, el uso de estos compuestos se encuentra prohibido en el marco de la Unión Europea desde 1981 (directiva 81/602/EC).

La detección de estos compuestos en muestras de diversa procedencia (orina, leche, carne, sangre, muestras de tiroides) resulta problemática debido a la existencia de formas tautoméricas de los mismos, además de por presentar una elevada polaridad, lo que dificulta enormemente su detección empleando cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (RP-HPLC).

Además, el estudio mediante espectrometría de masas de estos compuestos de bajo peso molecular no es satisfactorio en términos de sensibilidad (relación señal/ruido de fondo), ya que frecuentemente las señales debidas a estas moléculas aparecen solapadas con el ruido de fondo.

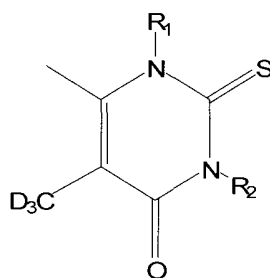
Sin embargo, las técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y de cromatografía de gases (GC) acopladas a espectrometría de masas son las más utilizadas en la detección de este tipo de compuestos. Una reciente directiva de la Unión Europea (96/23/CE), indica que el uso de derivados deuterados de los compuestos tireostáticos a analizar constituye un método analítico de alta precisión para la detección de estos compuestos [E.C. Council directive 96/23/CE, *Off. J. Eur. Commun.* **2002** L221/8].

Continúa existiendo, por tanto, la necesidad de proporcionar nuevos derivados deuterados de los compuestos tireostáticos para la detección fiable y precisa de los mismos mediante técnicas cromatográficas de alta resolución combinadas con espectrometría de masas.

Uno de estos compuestos tireostáticos es el 5,6-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidropiridin-4(1H)-ona. Sin embargo, no se conoce en el estado de la técnica ningún derivado deuterado del mismo.

Objeto de la invención

El objeto de la invención es el diseño y la preparación química de un isotópomero trideuterado del compuesto 5,6-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidropiridin-4(1H)-ona, concretamente el compuesto deuterado de fórmula (I).



(I)

En el que:

R_1 y R_2 representan de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 sustituido con un grupo $-OR_4$, siendo R_4 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con fenilo;

un grupo $-NR_5R_6$, siendo R_5 y R_6 de forma independiente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_3 , tosilo o mesilo;

un grupo $-SR_7$, siendo R_7 un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_3 ;

un grupo $-OCOR_8$, siendo R_8 un grupo alquilo C_1-C_3 o fenilo; o

un átomo de halógeno; y

D representa deuterio.

Otro objeto de la invención es el propio compuesto deuterado (I).

Asimismo, otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto deuterado.

Finalmente, otro objeto de la invención es proporcionar el uso de dicho compuesto deuterado para fabricar medicamentos destinados al tratamiento del hipertiroidismo o para usar como patrón en la detección del fármaco tireostático correspondiente.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto deuterado de fórmula (I).

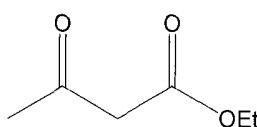
En una realización particular del compuesto deuterado de la invención, R_1 y R_2 representan de forma independiente hidrógeno, o bien un grupo metilo o etilo que está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo (-OH), metoxi (-OMe), etoxi (-OEt), benciloxi (-OBn), amina (-NH₂), metilamina (-NHMe), etilamina (-NH₂Et), tosilamina (-NHTs), mesilamina (-NHMs), tiol (-SH), tiometoxi (-SMe), tioetoxi (-SEt), acetoxi (-OCOCH₃) o benzoiloxi (-OBz); o con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

En una realización preferida, R_1 y R_2 representan de forma independiente hidrógeno o metilo. En una realización aún más preferida, R_1 , R_2 y R_3 representan hidrógeno.

Así, el compuesto deuterado de fórmula (I) preferido de la invención es el 5-trideuterometil-6-metil-2-tioxo-2,3-dihidropiridin-4(1H)-ona.

Con carácter general, el procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general (I) comprende las etapas siguientes:

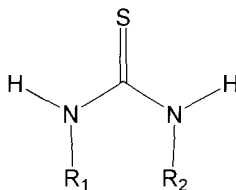
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1)



(1)

con un haluro de metilo deuterado en presencia de una base a baja temperatura.

(b) hacer reaccionar el metil derivado deuterado obtenido en la etapa (a) con el compuesto (2) en presencia de una base fuerte a temperatura elevada;



(2)

en la que R_1 y R_2 tienen los significados dados previamente.

(c) tratar el producto de reacción de la etapa (b) con un ácido hasta pH ácido.

5 En la primera etapa del procedimiento, la metilación del compuesto correspondiente se efectúa empleando una base y un reactivo de metilación deuterado adecuados.

10 Como reactivo de metilación deuterado se puede emplear cualquier haluro de metilo deuterado, preferentemente cloruro de metilo deuterado (CD_3Cl) o el bromuro de metilo deuterado (CD_3Br) y, más preferentemente, yoduro de metilo deuterado (CD_3I).

15 La base empleada en la etapa (a) se selecciona entre un hidruro metálico, un hidróxido metálico, un alcóxido metálico, un amiduro metálico, una base orgánica nitrogenada, un acetiluro metálico, una hexametildisilazida metálica y un alquil metal. Preferentemente, se emplearán hidruros metálicos tales como el hidruro sódico o el hidruro potásico; hidróxidos metálicos tales como el hidróxido de litio, el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio; alcóxidos metálicos tales como el metóxido de litio, el metóxido de sodio, el metóxido de potasio, el etóxido de litio, el etóxido de sodio o el etóxido de potasio; amiduros metálicos tales como el amiduro de litio, el amiduro de sodio, el amiduro de potasio o el diisopropil amiduro de litio (LDA); bases orgánicas nitrogenadas tales como la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); hexametildisilazidas metálicas tales como la hexametildisilazida de litio, la hexametildisilazida de sodio o la hexametildisilazida de potasio; o alquilmetales tales como el tert-butil litio o el butil litio.

20 En la realización preferida del procedimiento de la invención, la base empleada en la etapa (a) es un hidruro metálico seleccionado entre hidruro sódico (NaH) e hidruro potásico (KH).

25 El disolvente empleado en esta etapa (a) será cualquier disolvente adecuado del estado de la técnica, tal como tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), o dietiléter (Et_2O), por ejemplo, si bien se prefiere el tetrahidrofurano.

Asimismo, esta reacción se efectúa a 0°C y durante un tiempo de 10 minutos a 1 hora, preferiblemente de 0.5 horas.

30 Tras la reacción de metilación de la etapa (a), el producto de reacción se trata con una base fuerte a elevada temperatura.

35 Así, en otra realización particular del procedimiento de la invención, la base fuerte empleada en la etapa (b) se selecciona entre un hidruro metálico, un hidróxido metálico, un alcóxido metálico, un amiduro metálico, una base orgánica nitrogenada, un acetiluro metálico, una hexametildisilazida metálica y un alquil metal.

40 Más en particular, dicha base fuerte puede ser un hidruro metálico tal como el hidruro sódico o el hidruro potásico; un hidróxido metálico tal como el hidróxido de litio, el hidróxido de sodio o el hidróxido de potasio; un alcóxido metálico tal como el metóxido de litio, el metóxido de sodio, el metóxido de potasio, el etóxido de litio, el etóxido de sodio o el etóxido de potasio; un amiduro metálico tal como el amiduro de litio, el amiduro de sodio, el amiduro de potasio o el diisopropil amiduro de litio (LDA); una base orgánica nitrogenada tales como la 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); una hexametildisilazida metálica tal como la hexametildisilazida de litio, la hexametildisilazida de sodio o la hexametildisilazida de potasio; o un alquilmetal tal como el tert-butil litio o el butil litio. Preferiblemente, la base fuerte a usar en la reacción de la etapa (b) es un alquilmetal tal como el tert-butil litio (t-BuLi), el butil litio (BuLi) o el fenil litio (PhLi); o bien un amiduro metálico tal como el diisopropil amiduro de litio (LDA).

45 Así, en la realización preferida del procedimiento de la invención, la base fuerte empleada en la etapa (b) es etóxido de sodio.

50 En otra realización particular del procedimiento de la invención, la reacción con la base fuerte de la etapa (b) se efectúa a reflujo.

55 En otra realización particular del procedimiento de la invención, la reacción con la base fuerte de la etapa (b) se efectúa durante un tiempo de entre 30 minutos a 24 horas, preferiblemente durante un tiempo de entre 1 y 24 horas y, más preferiblemente, durante un tiempo de 20 horas.

Finalmente, el producto metilado y tratado con la base fuerte a alta temperatura se hace reaccionar con un ácido hasta pH ácido.

60 Como reactivo ácido se empleará, de forma preferente, a modo de ejemplo, ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido nítrico (HNO_3) o ácido fosfórico (H_3PO_4) y, de forma más preferente ácido clorhídrico (HCl).

65 En otra realización particular del procedimiento de la invención, la reacción con el ácido fuerte de la etapa (c) se efectúa a una temperatura de entre 5°C y 30°C , preferentemente a una temperatura de entre 10°C a 25°C y, más preferentemente, a una temperatura de 18°C .

En otra realización particular del procedimiento de la invención, la reacción con el ácido fuerte de la etapa (c) se efectúa durante un tiempo de entre 1 a 30 minutos, preferiblemente durante un tiempo de entre 1 y 15 minutos y, más preferiblemente, durante un tiempo de 5 minutos.

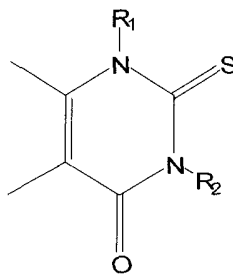
El disolvente empleado en esta etapa (c) será cualquier disolvente adecuado del estado de la técnica, tal como etanol absoluto (EtOH), tetrahidrofurano (THF) o dietiléter (Et₂O), por ejemplo, si bien se prefiere el etanol absoluto.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica, en adelante “composición farmacéutica de la invención (I)” que comprende el compuesto de la invención definido previamente y, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables serán aquellos excipientes de la técnica que permitan la formulación adecuada de la composición farmacéutica de la invención. Dicha composición puede formularse para su administración oral, intravenosa, tópica, rectal, subdérmica, etc. Es decir, puede presentarse en forma de soluciones, comprimidos, cápsulas, implantes, etc. Asimismo, dicha formulación puede ser de liberación inmediata o de liberación controlada.

Además, los compuestos de fórmula general (I) son especialmente ventajosos en el campo farmacéutico, como ingrediente activo, por lo pueden utilizarse para la fabricación de medicamentos para el tratamiento del hipertiroidismo.

Por otro lado, el los compuestos de fórmula general (I) se pueden usar como patrón en la detección de compuestos tireostáticos. En particular, como patrón para la detección de compuestos de fórmula (II).



(II)

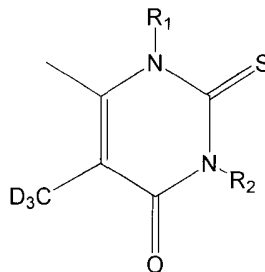
en la que R₁ y R₂ tienen los significados dados previamente,

mediante técnicas cromatográficas de alta resolución combinadas con espectrometría de masas como pueden ser la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la cromatografía de gases (GC).

El siguiente ejemplo ilustra la invención y no debe ser considerado como limitativo del alcance de la misma.

Modo preferido de realización

Preparación de 5-trideuterometil-6-metil-2-tioxo-2,3-dihidropiridin-4(1H)-ona



A una disolución de 500 mg de acetoacetato de etilo comercial en tetrahidrofurano (THF) (25 ml) se le añadieron 169 mg de hidruro sódico (NaH) y 835 mg de yoduro de metilo deuterado comercial y la disolución se agitó a temperatura ambiente.

Al crudo de reacción se le añadió agua para eliminar el exceso de hidruro de sodio (NaH), se extrajo con dietiléter (Et₂O) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó el disolvente para dar un compuesto metildeuterado con un rendimiento del 100%.

ES 2 352 927 B1

Posteriormente, el compuesto obtenido se trató con etóxido de sodio y tiourea ($\text{SC}(\text{NH}_2)_2$) en etanol (EtOH) absoluto y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Se añadió disolución de HCl al 10% hasta pH ácido, se eliminó el etanol (EtOH) a presión reducida. El precipitado aparecido se recogió y se lavó con hexano dando un rendimiento del 80%.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

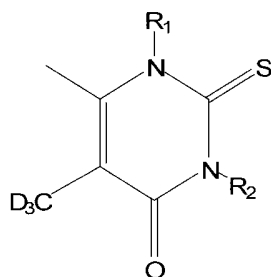
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto deuterado de fórmula (I)



(I)

en la que:

- R₁ y R₂ representan de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, sustituido con un grupo -OR₄, siendo R₄ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con fenilo; un grupo -NR₅R₆, siendo R₅ y R₆ de forma independiente un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₃, tosilo o mesilo; un grupo -SR₇, siendo R₇ un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃; un grupo -OCOR₈, siendo R₈ un grupo alquilo C₁-C₃ o fenilo; o un átomo de halógeno; y D representa deuterio.

2. Compuestos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque R₁ y R₂ representan de forma independiente hidrógeno, o un grupo metilo o etilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, metoxi, etoxi, benciloxi, amina, metilamina, etilamina, tosilamina, mesilamina, tiol, tiometoxi, tioetoxi, acetoxi o benzoiloxi; o con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

3. Compuestos según la reivindicación 2, **caracterizados** porque R₁ y R₂ representan de forma independiente hidrógeno o metilo.

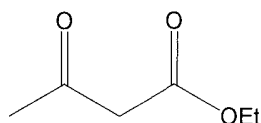
4. Compuestos según la reivindicación 3, **caracterizados** porque se seleccionan entre:

[1] 5-trideuterometil-6-metil-2-tioxo-2,3-dihidropiridin-4(1H)-ona.

[2] 6-pentadeuterofenil-2-tioxo-2,3-dihidropiridin-4(1H)-ona.

5. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) que comprende las siguientes etapas:

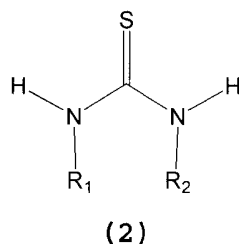
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1)



(1)

con un haluro de metilo deuterado en presencia de una base a baja temperatura.

(b) hacer reaccionar el metil derivado deuterado obtenido en la etapa (a) con el compuesto (2) en presencia de una base fuerte a temperatura elevada;



15 en la que R₁ y R₂ tienen los significados dados previamente.

(c) tratar el producto de reacción de la etapa (b) con un ácido hasta pH ácido.

20 6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el haluro de metilo deuterado empleado en la etapa (a) es yoduro de metilo deuterado.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 ó 6, **caracterizado** porque la base empleada en la etapa (a) se selecciona entre un hidruro metálico, un hidróxido metálico, un alcóxido metálico, un amiduro metálico, una base orgánica nitrogenada, un acetiluro metálico, una hexametildisilazida metálica y un alquil metal.

25 8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque la base empleada en la etapa (a) es un hidruro metálico seleccionado entre hidruro sódico e hidruro potásico.

30 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5, 6, 7 ú 8, **caracterizado** porque la base fuerte empleada en la etapa (b) se selecciona entre un hidruro metálico, un hidróxido metálico, un alcóxido metálico, un amiduro metálico, una base orgánica nitrogenada, un acetiluro metálico, una hexametildisilazida metálica y un alquil metal.

10. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque la base fuerte empleada en la etapa (b) es etóxido de sodio.

35 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones n 5 a 10, **caracterizado** porque la reacción con la base fuerte de la etapa (b) se efectúa a reflujo.

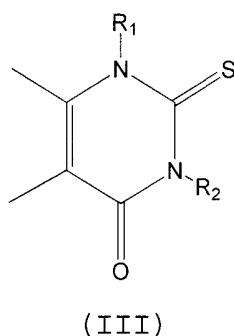
40 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11 5, **caracterizado** porque la reacción con la base fuerte de la etapa (b) se efectúa durante un tiempo de entre 30 minutos a 24 horas.

13. Procedimiento según la reivindicación cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, **caracterizado** porque el ácido empleado en la etapa (c) se selecciona entre ácido clorhídrico (HCl), ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido nítrico (HNO₃) o ácido fosfórico (H₃PO₄).

45 14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto deuterado de fórmula (I) definido en las reivindicaciones 1-4 y, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 15. Uso del compuesto deuterado de fórmula (I) definido en las reivindicaciones 1-4 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del hipertiroidismo.

16. Uso del compuesto deuterado de fórmula (I) definido en las reivindicaciones 1-4 como patrón para la detección de un compuesto de fórmula (III)



en la que R₁ y R₂ tienen los significados dados en la reivindicación 1.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201001573

22 Fecha de presentación de la solicitud: 07.12.2010

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl. : **C07D239/56** (01.01.2006)
A61K31/513 (01.01.2006)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	S ABUÍN et al., Analytica Chimica Acta 2008, vol 617, páginas 184-191. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry detection", todo el documento.	1-16
A	S ABUÍN et al., Journal of Chromatography a 2008, vol 1207, páginas 17-23. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by liquid chromatography tandem mass spectrometry: comparison of two sample treatment strategies"	1-16

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
26.01.2011

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/4

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

C07D, A61K

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

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.01.2011

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones 1-16
Reivindicaciones

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones 1-16
Reivindicaciones

SI
NO

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 se publica.

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	S ABUÍN et al, Analytica Chimica Acta 2008, vol 617, páginas 184-191. "Analysis of thyreostatic drugs in thyroid samples by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry detection", todo el documento.	

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 solicitud se refiere a los compuestos deuterados de fórmula (I) (reivindicación 1), procedimiento para su preparación a partir del acilderivado deuterado de fórmula (1) (reivindicación 5) y su uso farmacéutico y como patrón para detectar el compuesto de fórmula (III) (5,6-dimetil-2-tiouracilo, DMTU) reivindicaciones 14-16.

El documento D1 divulga un método para la detección de fármacos tireostáticos, entre ellos DMTU (figura 1), por cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas. No se ha encontrado divulgado en el estado de la técnica el compuesto de fórmula (I) de la solicitud ni su obtención; tampoco se ha encontrado divulgado el procedimiento para detectar DMTU en muestras biológicas utilizando el compuesto deuterado como patrón para mejorar la resolución del espectro de masas.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1-16 de la solicitud cumplen los criterios de novedad y actividad inventiva establecidos en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.