



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: **2 322 015**

② Número de solicitud: 200703489

⑤ Int. Cl.:

C07D 233/84 (2006.01) **A61K 31/4164** (2006.01)

A61P 5/16 (2006.01)

⑫ PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫ Fecha de presentación: **13.12.2007**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2009**

Fecha de la concesión: **09.06.2010**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:
18.05.2010

⑮ Fecha de anuncio de la concesión: **25.06.2010**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:
25.06.2010

⑰ Titular/es: **Universidad de Granada
Hospital Real - Cuesta del Hospicio, s/n
18071 Granada, ES**

⑱ Inventor/es: **Oltra Ferrero, Juan Enrique;
Justicia Ladrón de Guevara, José y
Cuerva Carvajal, Juan Manuel**

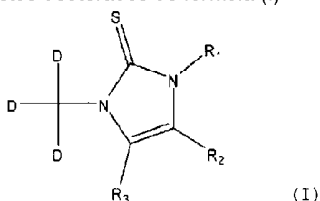
⑳ Agente: **No consta**

⑳ Título: **Tapazol deuterado y derivados, procedimiento para su preparación y usos de los mismos.**

㉑ Resumen:

Tapazol deuterado y derivados, procedimiento para su preparación y usos de los mismos.

La invención define un procedimiento para la obtención de compuestos deuterados de fórmula (I)



en la que:

R₁, R₂ y R₃ representan de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, opcionalmente 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.

ES 2 322 015 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Tapazol deuterado y derivados, procedimiento para su preparación y usos de los mismos.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al campo de la síntesis de derivados deuterados de determinados compuestos tireostáticos. Más en particular, la invención se refiere a la preparación química de un isotópomo deuterado del compuesto 1-metil-2-tiono-1,3-dihidro-imidazol, conocido también como Tapazol[®], así como de otros derivados del mismo.

10

Antecedentes de la invención

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 solo 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) [G. Pinel, E. Bichon, K. Pouponneau, D. Maume, F. André, B. Le Bizec *J. Chromatogr. A* **2005**, 1085, 247].

15

20

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 (HPLC) de fase reversa [H. Hooijerink, W.G. de Ruig *J. Chromatogr.* **1987**, 394, 403], [P. Batjoens, H. F. de Brabander, K. de Wasch *J. Chromatogr. A* **1996**, 750, 127], [K. Ienaga, K. Nakamura, F. Naka, T. Goto, *Biochem. Biophys. Acta* **1988**, 967, 441], [J. F. Lawrence, F. Iverson, H. B. Hanekamp, P. Bos, R.W. Frei *J. Chromatogr.* **1981**, 212, 245], [H. Kobayashi, M. Kaneda, S. Teramoto *Toxicol. Lett.* **1982**, 12, 109], [T. Tatsuhara, F. Tabuchi, M. Unate *J. Chromatogr.* **1985**, 339, 149], [H. Kobayashi, O. Matano, S. Goto *J. Chromatogr.* **1981**, 207, 281], [G. Moretti, P. Betto, P. Cammarata, F. Fracassi, M. Giambenedetti *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **1993**, 616, 291].

25

30

Adicionalmente, 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 [W.J. Blanchflower, P.J. Hughes, A. Cannavan, M.A. McCoy, D.J. Kennedy *Analyst* **1997**, 122, 967].

35

Sin embargo, son las técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y de cromatografía de gases-espectrometría de masas 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].

40

Continúa existiendo en el estado de la técnica, 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.

45

Uno de estos compuestos tireostáticos es el 1-metil-2-tiono-1,3-dihidro-imidazol, derivado de metil imidazol conocido comercialmente como Tapazol[®]. Sin embargo, no se conoce en el estado de la técnica el derivado deuterado del mismo, el 1-trideuterometil-2-tiono-1,3-dihidro-imidazol.

50

Los inventores han desarrollado un procedimiento en tres etapas que permite preparar el derivado deuterado del tapazol así como otros derivados del mismo, en los que el grupo metilo colocado en posición 1 presenta tres átomos de deuterio. Dichos compuestos deuterados son especialmente ventajosos tanto en el campo farmacéutico como en el analítico.

55 **Objeto de la invención**

La presente invención, por tanto, tiene por objeto proporcionar un compuesto deuterado de fórmula (I).

Otro objeto de la invención es proporcionar un procedimiento para preparar dicho compuesto deuterado.

60

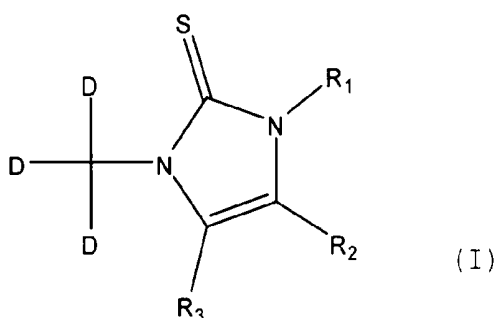
Asimismo, otro objeto de la invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto deuterado.

65

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

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto deuterado de fórmula (I), en adelante “compuesto deuterado de la invención”:



en la que:

R₁, R₂ y R₃ representan de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, opcionalmente 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.

En una realización particular del compuesto deuterado de la invención, R₁, R₂ y R₃ 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, R₁, R₂ y R₃ representan de forma independiente hidrógeno o metilo. En una realización aún más preferida, R₁, R₂ y R₃ representan hidrógeno. En otra realización aún más preferida, R₁ y R₂ representan hidrógeno y R₃ representa metilo.

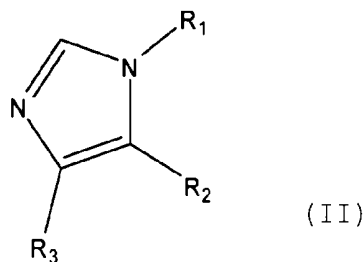
Así, los compuestos deuterados de fórmula (I) preferidos de la invención son los siguientes:

[1] 1-trideuterometil-2-tiono-1,3-dihidro-imidazol (tapazol deuterado); y

[2] 1-trideuterometil-5-metil-2-tiono-1,3-dihidro-imidazol.

En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar el compuesto deuterado de la invención previamente descrito, en adelante “procedimiento de la invención”, que comprende las etapas de:

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



en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados dados previamente, con un haluro de metilo deuterado en presencia de una base;

ES 2 322 015 B2

(b) hacer reaccionar el metil derivado deuterado obtenido en la etapa (a) con una base fuerte a baja temperatura; y

(c) tratar el producto de reacción de la etapa (b) con azufre elemental.

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

Como reactivo de metilación deuterado se puede emplear, en particular, un haluro de metilo deuterado tal como el yoduro de metilo deuterado (CD_3I), el cloruro de metilo deuterado (CD_3Cl) o el bromuro de metilo deuterado (CD_3Br).

10 Así, en una realización preferida del procedimiento de la invención, el haluro de metilo deuterado empleado en la etapa (a) es yoduro de metilo deuterado.

15 La base que puede emplearse en dicha reacción de metilación es un hidruro metálico, un hidróxido metálico, una base orgánica nitrogenada o un compuesto organometálico apropiado seleccionado por el experto.

Así, en otra realización particular del procedimiento de la invención, 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. Más en particular, se pueden
20 emplear 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
25 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.

En una 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).

30 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 temperatura ambiente y durante un tiempo de 12 a 96 horas, preferiblemente de 72 horas.

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

Así, en otra realización particular del procedimiento de la invención, la base fuerte empleada en la etapa (b) se
40 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.

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]
45 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).

Así, en una realización preferida del procedimiento de la invención, la base fuerte empleada en la etapa (b) es tert-butil-litio.

55 En otra realización particular del procedimiento de la invención, la reacción con la base fuerte de la etapa (b) se efectúa a una temperatura de entre 0°C y -150°C , preferiblemente a una temperatura de entre -40 a -100°C y, más preferiblemente, a una temperatura de -78°C .

60 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 5 y 60 min, preferiblemente durante un tiempo de entre 15 y 45 minutos y, más preferiblemente, durante un tiempo de 30 minutos.

Finalmente, el producto metildeuterado y tratado con la base fuerte a baja temperatura se hace reaccionar con azufre elemental.

65 Así, en una realización preferida del procedimiento de la invención, la reacción con azufre elemental de la etapa (c) se efectúa a reflujo.

ES 2 322 015 B2

El disolvente empleado en esta etapa (c) será cualquier disolvente adecuado del estado de la técnica, tal como tetrahidrofurano (THF) o dietiléter (ET₂O), por ejemplo, si bien se prefiere el tetrahidrofurano. Asimismo, el tiempo de reacción de esta etapa (c) será de 1 a 48 horas, preferiblemente de 16 horas.

5 En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica, en adelante "composición farmacéutica de la invención", que comprende uno de los compuestos deuterados de la invención definidos previamente y, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

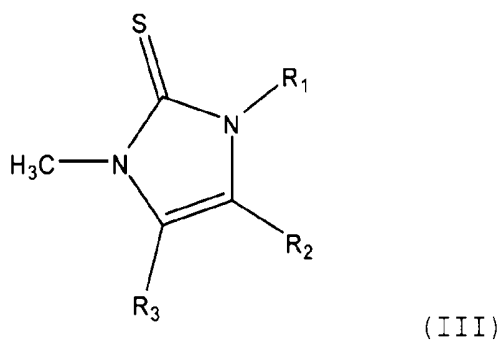
10 Los excipientes farmacéuticamente aceptables serán aquellos excipientes de la técnica que permitan la formulación adecuada de la composición farmacéutica de la invención. Dicha composición puede formularse para su administración oral, intravenosa, tópica, rectal, subdérmica, etc. Es decir, puede presentarse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

15 Como se ha señalado previamente, los compuestos deuterados de la invención son especialmente ventajosos en el campo farmacéutico, como ingredientes activos, y en el analítico, como patrones de análisis.

Así, en otro aspecto de la invención se proporciona el uso del compuesto deuterado de la invención definido previamente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del hipertiroidismo.

20 Por otro lado, los compuestos deuterados de la invención se pueden usar como patrón en la detección del compuesto tireostático correspondiente.

Así, en otro aspecto de la invención se proporciona el uso del compuesto deuterado de la invención definido previamente como patrón para la detección de un compuesto de fórmula (III)



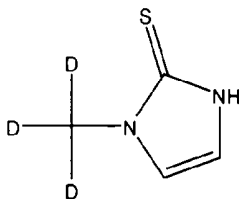
40 en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados dados previamente, mediante técnicas cromatográficas de alta resolución combinadas con espectrometría de masas.

Entre estas técnicas cromatográficas caben destacar la cromatografía líquida de alta precisión (HPLC) y la cromatografía de gases.

45 Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no deben ser considerados como limitativos del alcance de la misma.

50 Ejemplo 1

Preparación del 1-trideuterometil-2-tiono-1,3-dihidro-imidazol (tapazol deuterado)



A una disolución de 500 mg de imidazol comercial en tetrahidrofurano (THF) (25 ml) se le añadieron 350 mg de hidruro sódico (NaH) y 1,27 mg de yoduro de metilo deuterado comercial y la disolución se agitó a temperatura ambiente. Al crudo de reacción se le evaporó el disolvente, se resuspendió en cloroformo (CHCl₃), se filtró y evaporó el disolvente para dar metil-imidazol deuterado con un rendimiento del 100%. Posteriormente, el compuesto obtenido se trató con BuLi en tetrahidrofurano (THF) a una temperatura de -78°C durante 30 minutos. Después se añadió azufre elemental y la nueva mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se añadió disolución de HCl 1N, se extrajo con CH₂Cl₂

ES 2 322 015 B2

y la fase orgánica se lavó con salmuera. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna proporcionó 1-trideuterometil-2-tiono-1,3-dihidro-imidazol con un rendimiento del 80%.

5 Ejemplo 2

Preparación del 1-trideuterometil-2-tiono-1,3-dihidro-imidazol (tapazol deuterado)

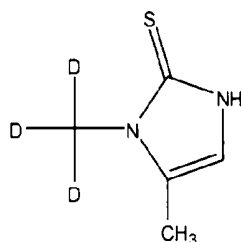
10 A una disolución de 500 mg de imidazol comercial en dimetilformamida (DMF) (25 ml) se le añadieron 588 mg de hidruro potásico (KH) y 1,27 mg de yoduro de metilo deuterado comercial y la disolución se agitó a temperatura ambiente. Al crudo de reacción se le evaporó el disolvente, se resuspendió en diclorometano (CH₂Cl₂), se filtró y evaporó el disolvente para dar metil-imidazol deuterado con un rendimiento del 90%. Posteriormente, el compuesto
15 obtenido se trató con tert-BuLi en tetrahidrofurano (THF) a una temperatura de -78°C durante 30 minutos. Después se añadió azufre elemental y la nueva mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se añadió disolución de HCl 1N, se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con salmuera. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna proporcionó 1-trideuterometil-2-tiono-1,3-dihidro-imidazol con un rendimiento del 74%.

Ejemplo 3

20

Preparación del 1-trideuterometil-5-metil-2-tiono-1,3-dihidro-imidazol

25



30

35 A una disolución de 500 mg de 5-metilimidazol comercial en tetrahidrofurano (THF) (25 ml) se le añadieron 175 mg de hidruro sódico (NaH) y 1,06 g de yoduro de metilo deuterado comercial y la disolución se agitó a temperatura ambiente. Al crudo de reacción se le evaporó el disolvente, se resuspendió en cloroformo (CHCl₃), se filtró y evaporó el disolvente para dar el derivado 1,5-dimetil-imidazol deuterado en la posición 1 con un rendimiento del 100%. Posteriormente, el compuesto obtenido se trató con BuLi en tetrahidrofurano (THF) a una temperatura de -78°C durante 30 minutos. Después se añadió azufre elemental y la nueva mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. Se añadió disolución de HCl 1N, se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con salmuera. La purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna proporcionó 1-trideuterometil-2-tiono-1,3-dihidro-imidazol con un
40 rendimiento del 77%.

45

50

55

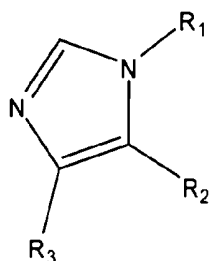
60

65

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) **caracterizado** porque comprende las etapas de:

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



(II)

con un haluro de metilo deuterado en presencia de una base, en la que R_1 , R_2 y R_3 representan de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , opcionalmente 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;

(b) hacer reaccionar el metil derivado deuterado obtenido en la etapa (a) con una base fuerte a baja temperatura; y

(c) tratar el producto de reacción de la etapa (b) con azufre elemental.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el haluro de metilo deuterado empleado en la etapa (a) es yoduro de metilo deuterado.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, **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.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, **caracterizado** porque la base empleada en la etapa (a) es un hidruro metálico seleccionado entre hidruro sódico e hidruro potásico.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, **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.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque la base fuerte empleada en la etapa (b) es tert-butil-litio.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la reacción con la base fuerte de la etapa (b) se efectúa a una temperatura de entre 0°C y -150°C .

8. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado** porque la reacción con la base fuerte de la etapa (b) se efectúa a una temperatura de -78°C .

9. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la reacción con la base fuerte de la etapa (b) se efectúa durante un tiempo de entre 5 y 60 min.

ES 2 322 015 B2

10. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque la reacción con la base fuerte de la etapa (b) se efectúa durante un tiempo de 30 minutos.

5 11. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la reacción con azufre elemental de la etapa (c) se efectúa a reflujo.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 322 015

② Nº de solicitud: 200703489

② Fecha de presentación de la solicitud: 13.12.2007

③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	FLOBERG, S. et al.: "Determination of methimazole in plasma using gas chromatography-mass spectrometry after extractive alkylation". Journal of Chromatography, 1980, vol. 180, páginas 63-70, página 64, último párrafo.	1-18
X	JANSSON, R. et al.: "Comparative bioavailability of carbimazole and methimazole". International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, 1983, vol. 21, nº 10, páginas 505-510, páginas 505-506, página 505 y 506 primera columna.	1-18
A	COLLERAN, K.M. et al.: "Methimazole-induced hypothyroidism paradoxically decreases homocysteine". Metabolism Clinical and Experimental, 2005, vol. 54, páginas 460-465, todo el documento.	1-18
A	HALLMAN, B.L. et al.: "Experience with methimazole (tapazole) in the treatment of hyperthyroidism". American Journal of Medicine, 1951, vol. 11, páginas 724-729, todo el documento.	1-18

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

11.05.2009

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D 233/84 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 5/16 (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, WPI, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.05.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 5-17	SÍ
	Reivindicaciones 1-4,18	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SÍ
	Reivindicaciones 1-18	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 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 Chromatography, vol. 182, (1) páginas 63-70	1980
D02	International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology, vol. 21, nº 10, páginas 505-510.	1983
D03	Metabolism Clinical and Experimental, vol. 54, páginas 460-465,	2005
D04	American Journal of Medicine, vol. 11, páginas 724-729.	1951

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 presente solicitud se refiere al tapazol deuterado y a sus derivados (1 trideuterometil-2-tiono-1,3 dihidro-imidazol y 1-trideuterometil-5-metil-2-tiono-1,3-dihidro-imidazol), procedimiento de obtención y su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del hipertiroidismo y como patrón para la detección de compuestos tireostáticos.

Los documentos D1 y D2 se refieren a un método para la cuantificación del agente tireostático metimazol (tapazol) por cromatografía de gases-espectrometría de masas. El derivado deuterado del metimazol se usa como standard interno.

Por lo tanto, según el estado de la técnica descrito en los documentos D1 y D2 es conocido el derivado deuterado del tapazol, así como su uso para la detección del tapazol, en consecuencia la materia de las reivindicaciones 1-4, 18 carece de novedad y de actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986).

Las reivindicaciones 5-17 no tienen actividad inventiva por las siguientes razones:

El procedimiento descrito en las reivindicaciones 5-15 carece de actividad inventiva ya que para un experto en la materia, sería evidente la formación de un N-alquilderivado deuterado por reacción del aminocompuesto con el correspondiente haluro de alquilo deuterado, de la misma forma conocida en el estado de la técnica para la obtención del compuesto hidrogenado..

En cuanto a las reivindicaciones 16 y 17 que se refieren a una composición farmacéutica y su uso para el tratamiento del hipertiroidismo carecen de actividad inventiva ya que, dado que se conoce la utilización del tapazol en el tratamiento del hipertiroidismo (ver documentos D3 y D4) y ante la ausencia en la solicitud de una ventaja o efecto asociado a la utilización del tapazol deuterado en el tratamiento de la misma enfermedad, sería evidente para un experto en la materia que dicho compuesto tuviese la misma actividad farmacéutica.

Por lo tanto, las reivindicaciones 5-17 carecen de actividad inventiva según el artículo 8.1 LP 11/86.