

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 472 343**

21 Número de solicitud: 201300035

51 Int. Cl.:

**C07D 239/56** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

**A61K 31/513** (2006.01)

**G01N 33/58** (2006.01)

**A61P 5/16** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

**28.12.2012**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**30.06.2014**

88 Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:  
**12.08.2014**

Fecha de la concesión:

**03.08.2015**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**10.08.2015**

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE GRANADA (50.0%)  
Hospital Real C/ Hospicio s/n  
18071 Granada (Granada) ES y  
SERVICIO ANDALUZ DE SALUD (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MORALES ALCÁZAR, Victor Manuel;  
ARRÁEZ ROMÁN, David;  
OLTRA FERRERO, Juan Enrique;  
ROSALES MARTÍNEZ, Antonio;  
SEGURA CARRETERO, Antonio y  
ROSALES MARTÍNEZ, Antonio**

54 Título: **1,3 dihidro-6-(3')-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín--4-ona y derivados, síntesis y usos de estos tireostáticos marcados con deuterio**

ES 2 472 343 B1

19

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

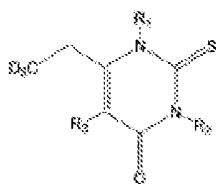
① Número de publicación: **2 472 343**

② Número de solicitud: 201300035

## ⑤7 Resumen:

1,3-dihidro-6-(3')-trideuteroetil-2-tioxi-pirimidín-4-ona y derivados, síntesis y usos de estos tireostáticos marcados con deuterio.

La presente invención define los compuestos deuterados de fórmula general (I)



(I)

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  $C_1 - C_3$ , tosililo 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.

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

ES 2 472 343 B1

**DESCRIPCIÓN****1,3-DIHI-DRO-6-(3´)-TRIDEUTEROETIL-2-TIOXO-PIRIMIDÍN-4-ONA Y  
DERIVADOS, SÍNTESIS Y USOS DE ESTOS TIREOSTÁTICOS MARCADOS CON  
DEUTERIO****5 SECTOR DE LA TÉCNICA**

La invención se enmarca en el campo de la síntesis de derivados deuterados de compuestos químicos. Concretamente, se refiere al diseño, síntesis y aplicaciones de derivados deuterados de compuestos tireostáticos.

10

**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).

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 de fase reversa (RP-HPLC).

25

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.

30

Sin embargo, las técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y de cromatografía de gases-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

35

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].

5 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.

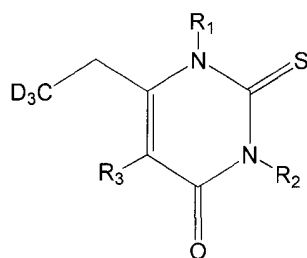
10

Entre los tiroestáticos para los que no se ha descrito un derivado deuterado está el compuesto 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidín-4-ona.

15 **OBJETO DE LA INVENCION**

El objeto de la presente invención es la síntesis química de un isotópomero deuterado del compuesto 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidín-4-ona, concretamente el compuesto deuterado de fórmula (I).

20



(I)

En el que:

25

$R_1$ ,  $R_2$  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;

5

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.

10

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

15

Otro objeto de la invención es el uso del compuesto (I) como medicamento. En una realización particular, otro objeto de la invención es el uso del compuesto (I) para el tratamiento de hipertiroidismo.

20

Asimismo, otro objeto de la invención es el uso del compuesto (I) para fabricar un medicamento, preferentemente un medicamento para el tratamiento del hipertiroidismo.

25

Otro objeto de la invención es una composición farmacéuticamente aceptable que comprende dicho compuesto deuterado, preferentemente una composición farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de hipertiroidismo.

30

Otro objeto de la invención es proporcionar el uso de dicho compuesto deuterado como patrón en la detección del compuesto tireostático correspondiente.

35

Finalmente, otro objeto de la invención es un método de detección de 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxi-pirimidín-4-ona que utiliza el compuesto (I) como patrón en la detección.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

En una realización particular del compuesto deuterado de la invención, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> 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 (-NH<sub>2</sub>), metilamina (-NHMe), etilamina (-NH<sub>2</sub>Et), tosilamina (-NHTs), mesilamina (-NHMs), tiol (-SH), tiometoxi (-SMe), tioetoxi (-SEt), acetoxi (-OCOCH<sub>3</sub>) o benzoiloxi (-OBz); o con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

En una realización preferida, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan de forma independiente hidrógeno o metilo. En una realización aún más preferida, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan hidrógeno.

Así, el compuesto deuterado de fórmula (I) preferido de la invención es el 1,3-dihidro-6-(3')-trideuteroetil-2-tioxo-pirimidín-4-ona.

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

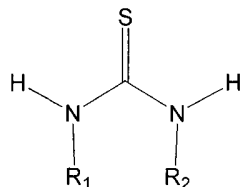
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (1)



en presencia de una base.

(b) hacer reaccionar el carbanión obtenido en el proceso anterior con un haluro de metilo deuterado en presencia de una base.

(c) hacer reaccionar el metilderivado deuterado obtenido en la etapa (b) con el compuesto (2) en presencia de una base fuerte;



5

(2)

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

10

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

15 Tanto la primera etapa, (a), como la etapa (b) de metilación del compuesto correspondiente se efectúan empleando una base adecuada que se selecciona preferentemente entre un hidruro metálico, un hidróxido metálico, un alcóxido metálico, un amiduro metálico, una base orgánica nitrogenada, un acetiluro metálico, una  
20 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,  
25 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  
30 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 n-butil litio.

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) y en la etapa (b) el n-butil litio.

5 Como reactivo de metilación deuterado correspondiente a la etapa (b) se puede emplear cualquier haluro de metilo deuterado, preferentemente, yoduro de metilo deuterado ( $CD_3I$ ) o cloruro de metilo deuterado ( $CD_3Cl$ ) y, más preferentemente, yoduro de metilo deuterado ( $CD_3I$ ).

10

El disolvente empleado en las etapas (a) y (b) será cualquier disolvente adecuado del estado de la técnica, tal como tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), o dietiléter ( $Et_2O$ ), si bien se prefiere el tetrahidrofurano.

15

Asimismo, ambas reacciones se efectúan preferentemente a una temperatura de entre  $-5^\circ C$  y  $5^\circ C$ , más preferentemente a  $0^\circ C$ , y durante un tiempo de 10 minutos a 1 hora, preferiblemente 0.5 horas.

20

Tras la reacción de metilación de la etapa (b), el producto de reacción se trata con una base fuerte.

25

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

30

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

35



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;  
5 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).

10

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

15

En otra realización particular del procedimiento de la invención, la reacción correspondiente a la etapa (c) se efectúa a reflujo.

En otra realización particular del procedimiento de la invención, la reacción con la base fuerte de la etapa (b) se efectúa durante  
20 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 resultante de la etapa (c) se hace  
25 reaccionar con un ácido hasta pH ácido.

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  
30 (HCl).

En otra realización particular del procedimiento de la invención, la reacción con el ácido fuerte de la etapa (d) se efectúa a una temperatura de entre 5 °C y 30 °C, preferentemente a una  
35 temperatura de entre 10 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 de la etapa (d) se efectúa durante un tiempo de entre 1 a 15 minutos, preferiblemente durante un tiempo de entre 1 y 15 minutos y, más preferiblemente, durante un tiempo de 5 minutos.

5

El disolvente empleado en esta etapa (d) será cualquier disolvente adecuado del estado de la técnica, tal como etanol absoluto (EtOH), tetrahidrofurano (THF) o dietiléter (Et<sub>2</sub>O), por ejemplo, si bien se prefiere el etanol absoluto (EtOH).

10

El compuesto de fórmula (I) es especialmente ventajoso en el campo farmacéutico como ingrediente activo, por lo que puede utilizarse para la fabricación de medicamentos, preferentemente medicamentos para el tratamiento del hipertiroidismo.

15

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención definido previamente y, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

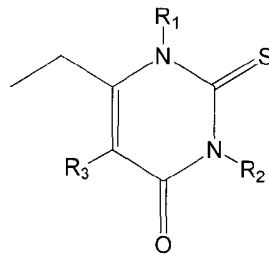
20

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.

25

30

Por otro lado, los compuestos de fórmula general (I) se pueden usar como patrón en la detección del compuesto tireostático fórmula general (II).



(II)

5

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados dados previamente,

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

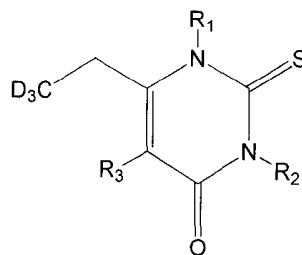
10

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

15

**MODO PREFERIDO DE REALIZACIÓN**

**Preparación de 1,3-dihidro-6-(3'-trideuteroetil)-2-tioxo-4-ona.**



20

A una disolución en atmósfera inerte y a 0°C de 400 mg de acetoacetato de etilo comercial en tetrahidrofurano (THF) (12 ml) se le añadieron 184 mg de hidruro sódico (NaH). Dicha mezcla se agita durante 30 minutos.

5

Transcurrido este tiempo se añade 4.61 mmoles de n-Butil litio y se mantiene agitando durante otros 30 minutos.

Después de este tiempo se adiciona 735 mg de yoduro de metilo trideuterado comercial y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 24 horas.

10

Al crudo de reacción se le añade agua para eliminar el exceso de hidruro de sodio (NaH), se extrae con dietiléter (Et<sub>2</sub>O) y la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y evapora el disolvente para dar un compuesto metildeuterado con un rendimiento del 100%.

15

Posteriormente, el compuesto obtenido se trata con etóxido de sodio y tiourea (SC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) en etanol (EtOH) absoluto y la mezcla se calienta a reflujo durante 18 h. Se añade disolución de HCl al 10% hasta pH ácido y se elimina el etanol (EtOH) a presión reducida. El precipitado aparecido se recogió y se lavó con hexano dando un rendimiento del 83%.

20

25

**Método para la detección de compuestos de fórmula (II) que comprende el uso del compuesto de fórmula (I) como patrón.**

El método de detección que se propone utiliza 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).

30

El análisis de los compuestos de fórmula I y fórmula II se llevó a cabo usando un equipo de HPLC Agilent de la serie 1200 de resolución rápida compuesto por los siguientes módulos: un desgasificador de micro-vacío, una bomba binaria SL, un

35

automuestreador estándar y un compartimento termostatzado de columna , todos ellos de la serie 1200 de Agilent. En la etapa de separación se empleó una columna analítica ZORBAX Eclipse Plus C<sub>18</sub> con unas dimensiones de 4.6 x 150 mm y un tamaño de partícula de 1.8  $\mu\text{m}$ . El flujo que atravesaba la columna era de 0.80 ml/min, manteniendo una temperatura constante de separación de 20 °C inyectando 10  $\mu\text{l}$  de muestra. Las fases móviles empleadas fueron: fase A, agua con 0.5% de ácido acético, y fase B, acetonitrilo. Las condiciones del gradiente fueron las siguientes: de 0 a 35 minutos, de 100 % de (A)-0% (B) a 0% (A)-100% (B).

El instrumento de cromatografía fue acoplado a un espectrómetro de masas con analizador de tiempo de vuelo (microTOF™ de Bruker Daltonik) mediante una interfase de ionización por electrospray (ESI) de la misma casa comercial. El flujo máximo de entrada al espectrómetro de masas es de unos 300  $\mu\text{l}/\text{min}$  ya que a valores superiores la entrada de disolvente en la cámara de nebulización es excesiva, evitando la evaporación completa del disolvente y se formándose pequeñas gotas que introducen humedad a la zona de transferencia, empeorándose con ello la exactitud de la masa. Para evitar este problema, en fue necesario el empleo de un divisor de flujo 1:3 de forma que a la entrada del espectrómetro de masas el flujo se reduzca de 0.8 a 0.2 ml/min.

Para este flujo de entrada se obtuvieron unos valores óptimos tanto para la etapa de ionización (ESI) como para la zona de transferencia (TOF-MS). Estos valores fueron los siguientes: voltaje capilar 4 kV; temperatura del gas de secado 190 ° C a un flujo de 9 L / min; presión del gas de nebulización 2 bar. En relación a los parámetros óptimos para la transferencia fueron: voltaje del capilar -120 V; skimmer 1 -40 V; hexapolo - 23 V; RF del hexapolo 50 Vpp; skimmer 2 -22,5 V.

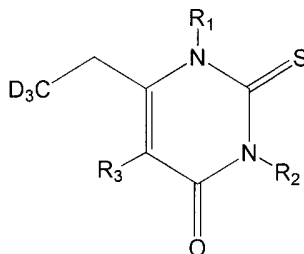
Para conseguir la exactitud de masas necesaria para la identificación de los compuestos se utilizó una calibración externa. Para ello, se empleó como calibrante formiato sódico, que cubre un rango de m/z de 50 a 1200. Este calibrante se preparó mezclando en una proporción 5:995 (v/v) de una disolución 1 M de

NaOH y otra de agua:isopropanol (50:50, v/v) con 0.2% de ácido fórmico. Este calibrante se introdujo al principio de cada análisis.

- 5 Los datos de las masas exactas de los iones analizados se procesaron con el software DataAnalysis 3.4 (Bruker Daltonik), el cual ofrece una lista de posibles fórmulas moleculares usando el editor GenerateMolecularFormula™.
- 10 Con este método de análisis, los compuestos fórmula I y formula II presentan idénticos tiempos de retención pero diferentes espectros de masas, con lo que pueden ser identificados y cuantificados con precisión.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto deuterado de fórmula (I)



5

(I)

en la que:

10  $R_1$ ,  $R_2$  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;

15 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  $C_1-C_3$ ;

20 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.

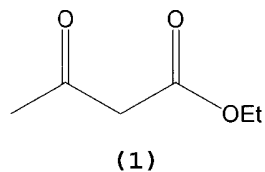
25 2. Compuestos según la reivindicación 1, caracterizados porque  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan de forma independiente hidrógeno, o un grupo metilo o etilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, metoxi, etoxi, benciloxi, amina, metilamina, etilamina, tosilamina, mesilamina, tiol, 30 tiometoxi, tioetoxi, acetoxi o benzoiloxi; o con un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

3. Compuestos según la reivindicación 2, caracterizados porque  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  representan de forma independiente hidrógeno o metilo.

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

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

10



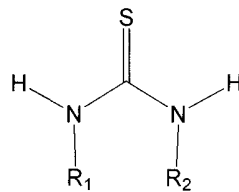
en presencia de una base.

15

(b) hacer reaccionar el carbanión obtenido en el proceso anterior con un haluro de metilo deuterado en presencia de una base.

20

(c) hacer reaccionar el metilderivado deuterado obtenido en la etapa (b) con el compuesto (2) en presencia de una base fuerte;



25

(2)

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

30

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



5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el haluro de metilo deuterado empleado en la etapa (b) es yoduro de metilo trideuterado.

5 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, 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  
10 metálica y un alquil metal.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la base empleada en la etapa (a) es un hidruro metálico seleccionado entre hidruro sódico e hidruro potásico.

15 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4, 5, 6 ó 7, 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  
20 hexametildisilazida metálica y un alquil metal.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque la base fuerte empleada en la etapa (b) es n-butil litio.

25 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, caracterizado porque la base fuerte empleada en la etapa (c) 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.

30 11. Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la base fuerte empleada en la etapa (c) es etóxido de sodio.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 11, caracterizado porque la reacción con la base fuerte de la etapa (c) se efectúa a reflujo.
- 5 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, caracterizado porque la reacción con la base fuerte de la etapa (c) se efectúa durante un tiempo de entre 30 minutos a 24 horas.
- 10 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13, caracterizado porque la reacción con la base fuerte de la etapa (c) se efectúa durante un tiempo de 20 horas.
- 15 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14, caracterizado porque el ácido empleado en la etapa (d) se selecciona entre ácido clorhídrico (HCl), ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>) o ácido fosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>).
- 20 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 15, caracterizado porque el ácido empleado en la etapa (d) es ácido clorhídrico (HCl).
- 25 17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso como medicamento.
18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento del hipertiroidismo.
- 30 19. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

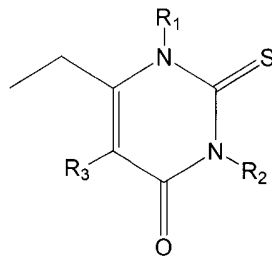
20. Composición farmacéutica según reivindicación 19 para su uso en el tratamiento del hipertiroidismo.

5 21. Uso del compuesto deuterado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento.

10 22. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del hipertiroidismo.

23. Uso del compuesto deuterado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como patrón para la detección de un compuesto de fórmula (II)

15



(II)

20 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los significados dados en la reivindicación 1.

25 24. Método para detectar el compuesto de fórmula (II) que comprende el uso compuesto deuterado según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 como patrón para la detección.

30



- 21 N.º solicitud: 201300035  
22 Fecha de presentación de la solicitud: 28.12.2012  
32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 2352927 B1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA) 24.02.2011, página 2, línea 43 – página 3, línea 10; página 3, línea 38 – página 4, línea 30; página 5, líneas 4-40.	1-24
A	VANDEN BUSSCHE, J. "Thyrestatic drugs, stability in bovine and porcine urine". Analytical and Bioanalytical Chemistry 2012, Volumen 403, Número 10, páginas 2973-2982. [Disponible en línea el 16.02.2012]. Ver página 2973, resumen; página 2974, columna 2, párrafo 2; página 2975, columna 2, párrafo 4; página 2976, columna 2, párrafo 3 y columna 1, párrafo 3.	1-24
A	VANDEN BUSSCHE, J. et al. "Development and validation of an ultra-high performance chromatography tandem mass spectrometry method for quantifying thyreostats in urine without derivatisation". Journal of Chromatography A 2010, Volumen 1217, páginas 4285-4293. [Disponible en línea el 18.04.2010]. Ver página 4285, resumen; página 4291, tabla 2; página 4286, columna 2, párrafo 2.	1-24
A	PINEL, G. et al. "Multi-residue method for the determination of thyreostats in urine samples using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry after derivatisation with 3-iodobenzylbromide". Journal of Chromatography A 2005, Volumen 1085, páginas 247-252. [Disponible en línea el 01.07.2005]. Ver página 247, resumen; página 248, columna 2, párrafo 2; figura 1.	1-24
A	ANDERSON, G.W. et al. "Studies in Chemotherapy. X. Antithyroid Compounds. Synthesis of 5- and 6-Substituted 2-Thiouracils from $\beta$ -Oxoesters and Thiourea". Journal of the American Chemical Society 1945, Volumen 67, páginas 2197-2200. Ver página 2197, columna 1; página 2198, columna 1, párrafo 2; tabla 1.	1-24

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  
31.07.2014

Examinador  
G. Esteban García

Página  
1/5

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D239/56** (2006.01)

**C07B59/00** (2006.01)

**A61K31/513** (2006.01)

**G01N33/58** (2006.01)

**A61P5/16** (2006.01)

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

C07D, C07B, A61K, G01N, 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, TXTE, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, XPESP, XPESP2, GOOGLE, GOOGLE SCHOLAR, CHEMSPIDER, PUBMED, PUBCHEM, REGISTRY, HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.07.2014

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-24	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-24	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<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 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	ES 2352927 B1 (UNIVERSIDAD DE GRANADA)	24.02.2011
D02	VANDEN BUSSCHE, J. Analytical and Bioanalytical Chemistry 2012, Vol. 403, Nº 10, pp. 2973-2982	16.02.2012
D03	VANDEN BUSSCHE, J. et al. Journal of Chromatography A 2010, Vol. 1217, pp. 4285-4293	18.04.2010
D04	PINEL, G. et al. Journal of Chromatography A 2005, Vol. 1085, pp. 247-252	01.07.2005
D05	ANDERSON, G.W. et al. Journal of the American Chemical Society 1945, Vol. 67, pp. 2197-2200	1945

**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**

El objeto de la invención es un **compuesto deuterado** de fórmula (I) (derivados de 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidin-4-ona), un **procedimiento de preparación** del mismo que comprende la reacción de un haluro de metilo deuterado con acetatoacetato de etilo y tiourea, una **composición farmacéutica** que comprende el compuesto (I), el **uso** del compuesto (I) para la fabricación de un **medicamento**, el **uso** del compuesto (I) como **patrón** para la detección de un compuesto de fórmula (II) (1,3-dihidro-6-etil-2-tioxo-pirimidin-4-ona) y un **método** para detectar el compuesto de fórmula (II) que comprende el uso del compuesto deuterado (I) como patrón.

El documento D01, que se considera el estado de la técnica más cercano al objeto de la invención, divulga compuestos isotómeros trideuterados de 5,6-dimetil-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona, en concreto, una serie de derivados de 5-trideuterometil-6-metil-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4(1H)-ona de fórmula (I) (ver página 2, línea 43-página 3, línea 10), que se obtienen por reacción de acetoacetato de etilo con un haluro de metilo deuterado y posterior condensación del metil derivado deuterado obtenido con la tiourea apropiada (ver página 3, línea 38-página 4, línea 30). El documento divulga también las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, su uso para fabricar medicamentos destinados al tratamiento del hipertiroidismo y para la detección del fármaco tireostático no deuterado correspondiente de fórmula (II) (ver página 5, líneas 4-40).

El compuesto de fórmula (I) divulgado en el documento D01 se diferencia del compuesto (I) de la invención en la naturaleza y posición del sustituyente deuterado, que en el primer caso es un metilo en posición 5 del anillo, mientras que en el compuesto de la invención es un etilo en posición 6.

El documento D02 recoge un estudio que evalúa los efectos de los procesos de conservación en la estabilidad de los fármacos tireostáticos en orina de ganado (ver página 2973, resumen). Dentro de este estudio se divulga la utilización de 6-etil-2-tiouracilo como patrones internos para la detección de compuestos tireostáticos, como son tapazol (1-metil-3H-imidazol-2-tiona), tiouracilo, metiltiouracilo, benciltiouracilo, propiltiouracilo, feniltiouracilo y mercaptobencimidazol (ver página 2974, columna 2, párrafo 2; página 2975, columna 2, párrafo 4; página 2976, columna 2, párrafo 3), a través de un método de identificación de los tireostatos basado en el tiempo de retención relativo al patrón interno y en las proporciones de iones de los productos iónicos, seguido de la determinación de su concentración mediante un método de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS) (ver página 2976, columna 1, párrafo 3).

Este documento divulga el uso de 6-etil-2-tiouracilo (que se incluye en la fórmula (II) de la invención) para la determinación de compuestos tireostáticos, pero no recoge el derivado deuterado (I) de metiltiouracilo, compuesto de la invención.

Por otro lado, el documento D03 divulga un método basado en cromatografía líquida de ultra-alta resolución acoplada a espectrometría de masas de triple cuadrupolo (UHPLC-MS/MS), sin derivatización, para el análisis cuantitativo de ocho fármacos tireostáticos en orina, la mayoría de ellos derivados de uracilo, como el **6-etil-2-tiouracilo** (ver página 4285, resumen; página 4291, tabla 2). El procedimiento utiliza **6-propil-2-tiouracilo deuterado** en posición 5 (PTU-D5) como patrón interno (ver página 4286, columna 2, párrafo 2).

Del mismo modo, el documento D04 divulga un procedimiento analítico para la detección de compuestos tireostáticos con estructura de tiouracilo, como son, entre otros, 2-tiouracilo, 6-metil-2-tiouracilo, **6-etil-2-tiouracilo** y 5,6-dimetil-2-tiouracilo, (ver página 247, resumen; página 248, figura 1), a través de un método que incluye una etapa de derivatización con bromuro de 3-yodobencilo y la detección e identificación posterior de los tireostatos en diversas matrices biológicas mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-ESI(-)-MS/MS). Como patrón interno el método utiliza 2-bencil-6-propil-tiouracilo (ver página 248, columna 2, párrafo 2).

Finalmente, el documento D05 divulga una serie de derivados sustituidos de 2-tiouracilo, entre los que se encuentran los tiouracilos que presentan un grupo alquilo de tres o cuatro átomos de carbono en posición 6 del anillo, que mostraron actividad antitiroidea en ratas (ver página 2198, columna 1, párrafo 2). Como productos de partida para la obtención de estos compuestos se utiliza el derivado de acetoacetato de etilo apropiado y tiourea (ver página 2197, columna 1). El documento divulga en concreto los compuestos 6-etil-2-tiouracilo, 6-etil-5-metil-2-tiouracilo y 5,6-dietil-2-tiouracilo, así como la actividad antitiroidea de los mismos (ver página 2198, tabla 1).

Los compuestos divulgados en este documento se corresponden con la fórmula (II) de la invención, es decir, son los análogos no deuterados de los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención.

Los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en la reivindicaciones independientes **1**, **17** y **18**, que se refieren al **compuesto (I)**, derivado **deuterado** de 1,3-dihidro-6-etil-2-tioxi-pirimidin-4-ona; y por tanto, tampoco hacia un **procedimiento de preparación** del mismo (reivindicación independiente **4**), una **composición farmacéutica** que lo comprende (reivindicación independiente **19**), el **uso** del compuesto (I) para la fabricación de un **medicamento** (reivindicaciones **21** y **22**), el **uso** del compuesto (I) como **patrón** para la detección de un compuesto de fórmula (II) (reivindicación independiente **23**), y un **método** para detectar el compuesto de fórmula (II) que comprende el uso de (I) (reivindicación independiente **24**).

Por lo tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-24** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.