

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

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

R1

22) Fecha de presentación:

**28.12.2012**

43) Fecha de publicación de la solicitud:

**30.06.2014**

68) Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:

**12.08.2014**

71) Solicitantes:

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

72) Inventor/es:

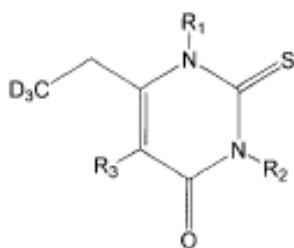
**MORALES ALCÁZAR, Víctor Manuel;**  
**ARRÁEZ ROMÁN, David;**  
**OLTRA FERRERO, Juan Enrique;**  
**ROSALES MARTÍNEZ, Antonio;**  
**SEGURA CARRETERO, Antonio y**  
**ROSALES MARTÍNEZ, Antonio**

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

57) Resumen:

1,3-dihidro-6-(3')-trideuteroetil-2-tioxo-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  $C_1 - C_3$ , 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.

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.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

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

⑤① 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. "Thyreostatic 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 isotopómeros 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.