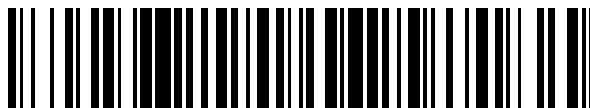


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 434**

21 Número de solicitud: 201830385

51 Int. Cl.:

**C07D 473/06** (2006.01)

**C07D 473/10** (2006.01)

**A61K 31/522** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**20.04.2018**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**24.10.2019**

71 Solicitantes:

**UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (100.0%)**

**Cra. de Valldemossa, km 7,5**

**07122 Palma de Mallorca (Illes Balears) ES**

72 Inventor/es:

**COSTA BAUZÁ, Antonia;**

**GRASES FREIXEDAS, Felix y**

**RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ, Adrián**

74 Agente/Representante:

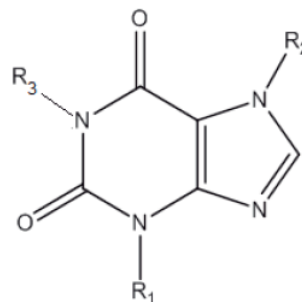
**PONS ARIÑO, Ángel**

54 Título: **Inhibidores de la cristalización de la xantina**

57 Resumen:

Inhibidores de la cristalización de la xantina.

La presente invención hace referencia a un compuesto de la fórmula (I), una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde  $R_1$  es H o un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ),  $R_2$  es H o un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ),  $R_3$  es H o un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ), con la condición de que al menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  sea un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ), para su uso en el tratamiento y/o prevención de la urolitiasis de xantina.



(I)

## DESCRIPCIÓN

### Inhibidores de la cristalización de la xantina

- 5 La presente invención hace referencia a inhibidores de la cristalización de xantina para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la urolitiasis de xantina.

### ANTECEDENTES DEL ARTE

- 10 La urolitiasis de xantina es un tipo poco frecuente de piedras en el riñón y es una consecuencia de un trastorno hereditario poco común (xantinuria). La xantinuria es una consecuencia de una deficiencia de la actividad de xantina oxidasa en los tejidos, dando como resultado hipouricemia e hipouricosuria (Carpenter TO, et al. Hereditary xanthinuria presenting in infancy nephrolithiasis. J Pediatr 1986; 109: 15 309-9; Mateos FA, et al., Hereditary xanthinuria: Evidence for enhanced hypoxanthine salvage. J Clin Invest 1987; 79: 847-52). La aparición de síntomas puede ocurrir a cualquier edad. Aproximadamente 50% de los pacientes presentan síntomas de infección del tracto urinario, hematuria, cólico renal, insuficiencia renal aguda y urolitiasis. En algunos pacientes excepcionales, la enfermedad renal puede 20 evolucionar a una insuficiencia renal, o puede incluso producir artropatía, miopatía o úlcera duodenal.

- De hecho, la xantinuria hereditaria es una consecuencia de la mutación de los genes xantina deshidrogenasa (XDH, 2p23.1) o cofactor molibdeno sulforasa 25 (MOCOS, 18q12.2), que causa un fallo en la degradación de hipoxantina y xantina a ácido úrico y que conduce a la acumulación de xantina y, en un menor grado, hipoxantina. La xantinuria hereditaria clásica incluye xantinuria de tipo I y II. El tipo I corresponde a un déficit de xantina deshidrogenasa/oxidasa, por mutación de XDH, mientras que el tipo II es el resultado de la combinación de xantina deshidrogenasa 30 y aldehído oxidasa por mutaciones de MOCOS. Ambas deficiencias enzimáticas conducen a un fenotipo clínicamente idéntico.

El diagnóstico de este trastorno se base en mediciones del ácido úrico en plasma y en orina. Si se detectan valores anormalmente bajos, se lleva a cabo la medición de

los niveles de xantina y de hipoxantina en la orina y en plasma. En aproximadamente la mitad de estos pacientes se detecta la presencia de urolitiasis de xantina. En unos pocos casos la enfermedad puede terminar en una insuficiencia renal.

5

El único tratamiento recomendado para estos pacientes consiste en una dieta baja en purinas y una ingesta elevada de fluidos. Debido a que la solubilidad de la xantina no depende de los valores del pH de la orina, la alcalinización de la orina no produce efecto alguno, al contrario de lo que ocurre en el caso de la litiasis úrica (Nicoletta JA, et al., Medical evaluation and treatment of urolithiasis. *Pediatr Clin North Am* 2006; 53: 479-91; Hisatome I, et al., Renal hypouricemia due to enhanced tubular secretion of urate associated with urolithiasis: successful treatment of urolithiasis by alkalization of urine K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>-citrate. *Nephron* 1993; 65: 578- 82).

10

15

Por lo tanto, existe la necesidad de identificar nuevos agentes que pueden ser utilizados clínicamente para prevenir el desarrollo de cristales de xantina en la orina, evitando el desarrollo de los correspondientes cálculos, un problema muy importante en pacientes con xantínuria.

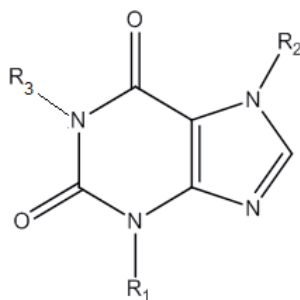
20

### **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos productos para el tratamiento y/o prevención de urolitiasis de xantina basados en el descubrimiento de nuevos inhibidores de la cristalización de la xantina.

25

Por lo tanto, un aspecto principal de la presente invención hace referencia a un compuesto de la fórmula general (I):



(I)

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

$R_1$  es H o un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ),

$R_2$  es H o un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ),

$R_3$  es H o un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ),

- 5 con la condición de que al menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  es un grupo alquilo ( $C_1-C_3$ ), para su uso en el tratamiento y/o prevención de la urolitiasis de xantina.

10 El término "grupo alquilo ( $C_1-C_3$ )" en la presente invención hace referencia a una cadena de hidrocarburo linear o ramificado saturado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, más particularmente es un metilo.

15 El término "urolitiasis" hace referencia al trastorno causado por la presencia de cálculos o piedras en el interior de los riñones o el tracto urinario (uréteres, vejiga). "Urolitiasis", "nefrolitiasis" y "litiasis renal" son sinónimos. En caso de urolitiasis de xantina, los cálculos renales están compuestos de xantina que se ha concentrado y precipitado formando fragmentos de tamaño variado.

20 Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, por ejemplo, acetato, gluconato, oleato o salicilato.

25 Tal como se muestra en los Ejemplos a continuación, los compuestos abarcados por la fórmula (I) son efectivos como inhibidores de la cristalización de la xantina, resultando útiles de este modo en la prevención y tratamiento de la urolitiasis de xantina. Los inhibidores de la cristalización de la xantina de la invención previenen el desarrollo de cálculos o reducen el tamaño de los cálculos que ya se han formado, permitiendo su excreción por la orina. Los inhibidores de la cristalización de la xantina son también de utilidad en la prevención de repeticiones de los episodios de urolitiasis. Además, los compuestos de la invención son de utilidad en 30 la mejora de los síntomas asociados a la enfermedad xantinuria.

35 Los resultados experimentales muestran que los compuestos 1-metilxantina (1-MX), 7-metilxantina (7-MX) y 3-metilxantina (3-MX) pueden inhibir la nucleación de la xantina, ya que el retraso del tiempo de inducción en el desarrollo del cristal depende de las concentraciones de 1-MX, 7-MX y 3-MX. Curiosamente, los

inventores han observado que los compuestos muy similares en su estructura a la fórmula (I) como la hipoxantina (HX), teofilina (TP), paraxantina (PX), teobromina (TB), cafeína (CF), ácido 1-metilúrico (1-MU) y ácido 1,3-dimetilúrico (1,3-DMUA) no manifestaron ningún efecto inhibitor. Resulta interesante observar la selectividad  
 5 del proceso de inhibición de la cristalización. Por tanto, únicamente las metil xantinas en la posición 1, 7 y 3 pueden ser incorporadas en la red cristalina de la xantina. La incorporación de estas moléculas a la red cristalina de xantina modificaría la estructura de algunas capas que, como consecuencia, aumentan su energía, modificando su tasa de crecimiento. En este caso, debido a que el pH de la  
 10 orina no afecta a la solubilidad de la xantina, se han realizado estudios de inhibición a un único valor de pH (pH=6). Curiosamente, no la CF, ni la PX o TP mostraron efectos inhibidores, lo que demuestra la importancia de las posiciones de los grupos metilo en los efectos inhibidores mostrados por la molécula.

15 Un aspecto adicional de la presente invención hace referencia a una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente para el tratamiento y/o la prevención de la urolitiasis de la xantina.

20 Tal como se ha discutido, un primer aspecto de la invención hace referencia a los compuestos de la fórmula (I).

En una realización en particular,  $R_1$  es un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ),  $R_2$  es un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ) y  $R_3$  es H.

25 En una realización en particular,  $R_1$  es un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ),  $R_2$  es H y  $R_3$  es H.

En una realización en particular,  $R_1$  es H y  $R_2$  es un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ) y  $R_3$  es H.

30 En una realización en particular,  $R_1$  es H,  $R_2$  es H y  $R_3$  es un grupo alquilo ( $C_1$ - $C_3$ ).

En una realización en particular,  $R_1$  es un metilo.

En otra realización en particular,  $R_2$  es un metilo.

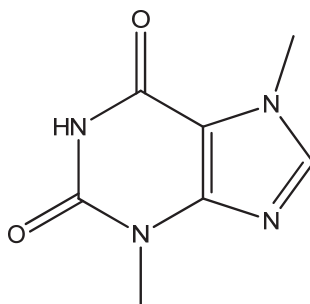
35 En otra realización en particular,  $R_3$  es un metilo.

En una realización en particular, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en teobromina, 1-metilxantina (1-MX), 3-metilxantina (3-MX) y 7-metilxantina (7-MX).

5

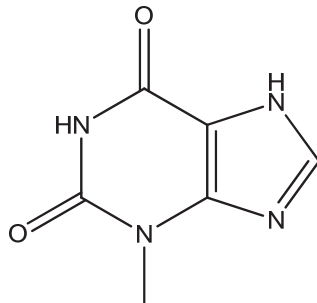
En una realización más en particular, el compuesto de la fórmula (I) es teobromina:

10



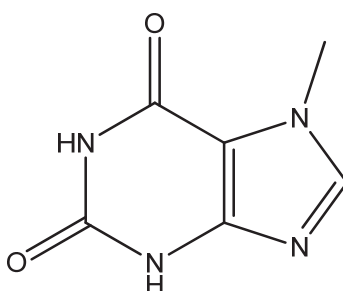
15 En otra realización más en particular, el compuesto de la fórmula (I) es 3-metilxantina:

20



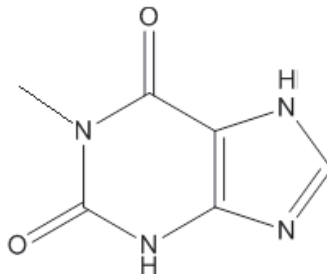
25 En otra realización más en particular, el compuesto de la fórmula (I) es 7-metilxantina:

30



35

En otra realización más en particular, el compuesto de la fórmula (I) es 1-metilxantina:



- 5 En una realización en particular, el compuesto de la fórmula (I) es administrado por vía oral.

En una realización en particular, la dosis administrada, particularmente por vía oral, del compuesto de fórmula (I) varía entre 100 mg/día y 400 mg/día, más en particular  
10 200 mg/día.

El compuesto con la fórmula (I) puede ser administrado en forma sólida (incluyendo gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (tal como soluciones, suspensiones o emulsiones). Puede ser administrado de esta forma o incluso  
15 después de ser sometido a operaciones tales como esterilización o la adición de conservantes, estabilizantes o emulsionantes.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser en forma pura o estar comprendidos en productos naturales. La Teobromina por ejemplo se encuentra presente en  
20 cantidades elevadas en el cacao y el chocolate (Craig WJ, et al., Caffeine and theobromine levels in cocoa and carob products 2006; J Food Sci, 49: 302-303). El polvo de cacao puede variar en cuanto a la cantidad e teobromina, desde un 2% de teobromina, hasta niveles más elevados de alrededor de un 10%. Hay habitualmente concentraciones más elevadas en el chocolate negro que en el  
25 chocolate con leche. Una pieza de chocolate negro o amargo, que contiene un mínimo de un 34% hasta un máximo de un 98% de cacao, puede contener una media de 378 mg teobromina. La Teobromina puede además encontrarse en pequeñas cantidades en la nuez de cola (1,0–2,5%), la baya de guaraná, yerba mate (*Ilex paraguariensis*), y la planta de té. Los granos de cacao contienen de

forma natural aproximadamente un 1% de teobromina. Las especies vegetales con las mayores cantidades de teobromina son: *Theobroma cacao*, *Theobroma bicolor*, *Ilex paraguariensis*, *Ilex guayusa*, *Camellia sinensis*, *Cola acuminata*, *Theobroma angustifolium*, *Guaraná*, *Coffea Arabica*.

5

En una realización en particular, el compuesto de la fórmula (I) es teobromina y se encuentra comprendida en el cacao o el chocolate.

En una realización más en particular, se utiliza un extracto de cacao en polvo con un 40% de flavonoles (teobromina).

10

Es importante considerar que la 7-MX y la 3-MX son dos importantes metabolitos de la teobromina. Por tanto, después del consumo de teobromina, un 20% es excretada como TB, un 21,5% es excretada como 3-MX y un 36 % es excretada como 7-MX. La 1-MX no es un metabolito de teobromina, es únicamente un producto que se obtiene como resultado del metabolismo de la cafeína en un 19% (Maurice J. Arnaud, Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man, en: Bertid B. Fredholm (Ed), Methylxanthines, Springer, 2011, Nueva York, págs. 33-91).

15

20

Puede considerarse que, por ejemplo, la ingesta diaria de únicamente 200 mg de TB, conduciría a la excreción de 43 mg de 3-MX y 72 mg de 7-MX. Estas cantidades, de acuerdo con los resultados presentados aquí, podrían causar una inhibición significativa del desarrollo de cristales de xantina en la orina y por lo tanto podrían proteger pacientes con xantínuria del desarrollo de cálculos renales generados por esta sustancia.

25

30

Los compuestos de la fórmula (I) pueden además ser obtenidos mediante síntesis química.

La invención además hace referencia a una composición que comprende los compuestos definidos anteriormente, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de urolitiasis de xantina.

La composición podría ser una composición farmacéutica o un complemento

35

alimenticio.

En una realización en particular, la composición es una composición farmacéutica, en donde el compuesto de la fórmula (I) se combina con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dependiendo de la composición farmacéutica de interés, la persona experta conoce numerosos posibles excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Por ejemplo, si la composición es una suspensión un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado podría por ejemplo ser polisorbato (por ejemplo, polisorbato 20 = Tween 20), que podría ser un excipiente adecuado presente en un porcentaje adecuado en, por ejemplo, un medio acuoso. Si la composición farmacéutica es un comprimido, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados podrían ser, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes (por ejemplo, metil celulosa), lubricantes, etc.

Un agente antioxidante tal como, por ejemplo, ácido ascórbico es también un ejemplo de un excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, en algunos casos el agua puede también considerarse un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En la composición farmacéutica, el compuesto con fórmula (I) puede combinarse con uno o más compuestos que facilitan su absorción a través de una vía de administración seleccionada. Puede, por lo tanto, ser administrado con lactosa, sacarosa, talco, estearato de magnesio, celulosa, sales de calcio, gelatina, ácidos grasos, además de otras sustancias similares.

En particular, la composición farmacéutica se administra por vía oral.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en las composiciones son adyuvantes y vehículos conocidos para los expertos en el campo y se utilizan comúnmente en la preparación de composiciones terapéuticas.

El término composición de "complemento alimenticio" se utiliza en la presente patente para definir un producto alimenticio ingerible (que se puede consumir o beber).

Para un uso terapéutico, resulta preferible si el compuesto con la fórmula (I) se encuentra en una forma farmacéuticamente aceptable o es sustancialmente puro, es decir, que tenga un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos habituales, tales como los diluyentes y transportadores, y se encuentre libre de cualquier material que se considere tóxico en niveles de dosificación habituales. Los niveles de pureza para la sustancia activa se encuentran particularmente por encima del 50%, más particularmente por encima del 70%, y aún más particularmente por encima del 90%. En una realización en particular, los niveles del compuesto con la fórmula (I), o sus sales o solvatos, se encuentran por encima del 95%.

Tal como se ha dicho anteriormente, la invención hace referencia a los compuestos de la fórmula (I) o composiciones para el tratamiento y/o la prevención de la urolitiasis de xantina. De forma alternativa, la invención hace referencia a un método para tratar y/o evitar la urolitiasis de xantina que comprende administrar un compuesto o una composición de la invención a un sujeto en necesidad del mismo. De forma alternativa, la invención hace referencia al uso de un compuesto o composición de la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de la urolitiasis de xantina.

Se entiende ampliamente que el término "Tratamiento" que hace referencia a reducir el potencial para una determinada enfermedad, reducir la presencia de una determinada enfermedad, y/o una reducción en la gravedad de una determinada enfermedad en particular, hasta un grado en el que el sujeto no sufre más molestias y/o función alterada debido a la misma. "Tratamiento" hace referencia a un beneficio terapéutico o resultado clínico deseado, que no es necesariamente una cura para una enfermedad o trastorno en particular, sino que abarca un resultado que habitualmente suele incluir el alivio de la enfermedad, la eliminación de la enfermedad, la reducción o alivio de un síntoma asociado a la enfermedad, la prevención de una enfermedad secundaria que es el resultado de la presencia de una enfermedad primaria, disminución del grado de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o atenuación del estado de la enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable de la enfermedad.

La “prevención” pretende evitar la aparición de dicha enfermedad. La prevención puede ser completa (por ejemplo, la total ausencia de una enfermedad). La prevención puede ser también parcial, de tal manera que por ejemplo la presencia  
 5 de una enfermedad en un sujeto sea menor de lo que habría ocurrido sin la administración de los compuestos de la presente invención. La prevención también hace referencia a la susceptibilidad reducida a una condición clínica.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos  
 10 utilizados en la presente patente tienen el mismo significado que el que es entendido comúnmente por un experto habitual en el arte al que esta invención pertenece. Métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente patente pueden ser utilizados en la práctica de la presente invención. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus  
 15 variaciones no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes, o etapas. Objetos, ventajas y características adicionales de la invención resultarán evidentes para los expertos en el arte al examinar la descripción o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de las realizaciones en  
 20 particular descritas en la presente patente. Los siguientes ejemplos, dibujos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden ser limitativos de la presente invención.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25

**FIG. 1:** Curvas de Cristalización para 500 mg/L xantina en orina sintética, en ausencia de inhibidores, y en presencia de 20 mg/l de 1-MX, 20 mg/l de 3-MX y 20 mg/l de 7-MX (T=37 °C; pH=6,0). Se representa la absorbancia (a 550 nm) por el tiempo (en minutos).

30

**FIG. 2:** Imágenes de microscopio electrónico de barrido de cristales de xantina obtenidos en orina sintética que contiene 400 mg/L de xantina, e incubada 24 h a 37° C, en presencia de diferentes inhibidores tal como sigue a continuación: (A) sin inhibidores; (B) con 20 mg/L de 3-MX; (C) con 40 mg/L de 3-MX; (D) con 20 mg/L

de 7-MX; (E) con 40 mg/L de 7-MX; (F) con 20 mg/L de 3-MX y 20 mg/L de 7-MX y (G) y (H) con 20 mg/L de 3-MX y 40 mg/L de 7-MX.

5

## **EJEMPLOS**

Ejemplo 1: Estudio de inhibición de la cristalización de la xantina por 3-metilxantina (3-MX) y 7-metilxantina (7-MX)

### **10 Materiales y métodos**

#### *Reactivos y soluciones*

Se adquirió Xantina (X), 1-metilxantina (1-MX), 3-metilxantina (3-MX) y 7-metilxantina (7-MX) de Sigma-Aldrich (St Louis, MO, EE.UU.). Se obtuvieron componentes de orina sintética de Panreac (Montcada i Reixac, Barcelona, España). Se disolvieron productos químicos de pureza de grado reactivo analítico en agua desionizada ultra-pura de un sistema Milli-Q y se filtró a través de filtros de poros de 0,45  $\mu\text{m}$  antes de su uso. Se preparó una solución madre de xantina diariamente disolviendo 0,5 g de xantina en 0,1 L de una solución de NaOH 1 M.

Para evitar la precipitación de otros compuestos tales como oxalato de calcio, fosfato cálcico, o fosfato de amonio y de magnesio, las cristalizaciones se realizaron en orina sintética simplificada, preparada disolviendo 5,60 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ; 2,41 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y 13,05 g NaCl en 1L de  $\text{H}_2\text{O}$ .

#### *25 Ensayo turbidimétrico*

Se evaluó la formación de cristales de xantina en orina sintética y los efectos de 1-metilxantina (1-MX), 3-metilxantina (3-MX) y 7-metilxantina (7-MX) utilizando un sistema turbidimétrico cinético, que consiste en un fotómetro (Metrohm 662) equipado con una célula detectora de guía de luz de fibra óptica con un reflector acoplado de trayectoria óptica de 2x10 mm y luz monocromática (550 nm). Se evaluó la cristalización a temperatura constante (37°C) con agitación magnética.

Se añadió orina sintética (180 mL) a un matraz de cristalización, seguido de una solución de 20 mL de xantina. La concentración final de xantina fue de 500 mg/L. Si

se sometía a ensayo un inhibidor, éste se disolvía en la correspondiente cantidad en esta solución. Cuando la solución resultante alcanzó una temperatura de 37° C, se añadió 3,6 mL de HCl 6 M para conseguir un pH de 6,0, que es el pH normal de la orina, y el temporizador se puso en marcha. El pH de la solución final se midió al  
 5 comienzo de cada experimento. La absorbancia de la solución (550 nm) fue registrada durante la totalidad del ensayo cinético.

Las concentraciones máximas sometidas a ensayo fueron: 20 mg/L para 1-MX, 20 mg/L para 3-MX; 40 mg/L para 7-MX. Las cantidades mínimas sometidas a ensayo  
 10 de las tres metilxantinas (1-MX, 3-MX y 7-MX) a partir de las que ya se han observado efectos inhibidores de la cristalización corresponden a 5mg/L.

#### *Análisis del desarrollo de cristales*

Se añadió 100 mL de alícuota de orina sintética que contenía 400 mg/L de xantina a  
 15 pH=6,0 a 7 placas de cristalización: una sin inhibidores, dos con 20 y 40 mg/L de 3-MX; dos con 20 y 40 mg/L de 7-MX; una con una mezcla de 20 mg/L de 3-MX y 20 mg/L de 7-MX; y la última con una mezcla de 20 mg/L de 3-MX y 40 mg/L de 7-MX. Las placas se cubrieron con película plástica parafilm y se incubó sin agitación a 37° C durante 24 h. Los cristales formados se recogieron cuidadosamente, se  
 20 secaron, y se examinaron bajo un microscopio electrónico de barrido.

#### **Resultados**

Lo compuestos 7-MX y 3-MX además de diferentes mezclas de 1-MX, 3-MX y 7-MX  
 25 (5, 10 y 20 mg de cada sustancia, mostraron notables efectos inhibidores sobre la cristalización de la xantina, tal como se puede observar en la FIG. 1.

Las imágenes de microscopio electrónico de barrido de los cristales formados en presencia de 7-MX, 3-MX y las mezclas de 3-MX y 7-MX se muestran en la FIG. 2.  
 30 (A) sin inhibidores, (B) 20 mg/L de 3-MX, (C) 40 mg/L de 3-MX, (D) 20 mg/L de 7-MX, (E) 40 mg/L de 7-MX, (F) 20 mg/L de 3-MX + 20 mg/L de 7-MX, (G), 20 mg/L de 3-MX + 40 mg/L de 7-MX (H). Tal como puede observarse en presencia de los inhibidores, debido a que el tiempo de inducción de la cristalización fue más prolongado, la nucleación de la fase cristalina resultó menos abundante y los

cristales se formaron más lentamente. Como consecuencia, conduciendo a más material cristalino y también a cristales de mayor tamaño, con caras bien desarrolladas, que claramente demuestra los efectos de estos inhibidores de la cristalización. Los inhibidores son específicamente adsorbidos únicamente en

5 ciertas caras, ya que el proceso de adsorción depende de la estructura molecular del inhibidor y la estructura de la cara (lo que determina el establecimiento de interacciones estables). Como consecuencia de la adsorción en caras específicas, la velocidad de crecimiento de las mismas se modifica y esto conduce a modificaciones en la morfología de los cristales, tal como se muestra en la FIG 2.

10 Por otro lado, cuanto mayor es el efecto inhibidor, menos cantidad de núcleos se forman y como consecuencia, en tiempos muy prolongados (experimento de la FIG. 2), los cristales formados son mucho mayores ya que el material supersaturado se distribuirá entre unos pocos núcleos (FIG. 2, G, H).

15 Ejemplo 2: (Ejemplo comparativo) Estudio de la inhibición de la cristalización de la xantina por hipoxantina (HX), teofilina (TP), paraxantina (PX), teobromina (TB), cafeína (CF), ácido 1-metilúrico (1-MU) y ácido 1,3-dimetilúrico (1,3-DMUA):

Los compuestos sometidos a ensayo en este ejemplo presentan estructuras

20 similares a la del compuesto (I) de la presente invención, pero se encuentran fuera del alcance de la presente invención.

La Hipoxantina (HX), teofilina (TP), paraxantina (PX), teobromina (TB), cafeína (CF), ácido 1-metilúrico (1-MU) y ácido 1,3-dimetilúrico (1,3-DMUA) fueron

25 adquiridos de Sigma-Aldrich (St Louis, MO, EE.UU.).

El mismo procedimiento descrito en el ejemplo 1 para estudiar la inhibición de la cristalización de la xantina se llevó a cabo en este ejemplo para los compuestos

citados (X, HX, TP, PX, TB, CF, 1-MU y 1,3-DMUA).

30

La concentración máxima sometida a ensayo para todos los compuestos fue de: 40 mg/L para TB, TP, PX y CF; 45 mg/L para 1-MU; 80 mg/L para 1,3-DMU y 200 mg/L para HX.

## Resultados

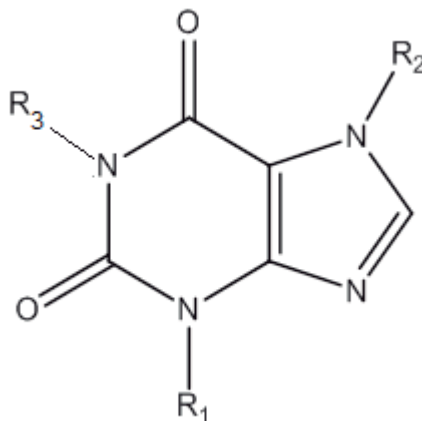
TB, TP, PX, CF, MU, 1,3-DMU y HX no causaron efectos a la concentración más elevada estudiada. Es interesante observar la especificidad de los inhibidores de la cristalización en el caso de cristales moleculares, al igual que en este caso, que es una consecuencia, como ya se ha mencionado, de la interacción entre el inhibidor y la correspondiente cara cristalina, que es determinada de forma selectiva por la estructura de ambas entidades, similar a la interacción entre enzima-sustrato.

## 10 Conclusiones

A partir de los presentes resultados, se muestra que 1-MX, 7-MX y 3-MX manifiestan efectos inhibidores importantes de la cristalización de la xantina. Las sustancias pueden inhibir la nucleación de la xantina, ya que el retraso en el tiempo de inducción depende de las concentraciones de 1-MX, 7-MX y 3-MX. Es interesante observar cómo HX, TP, PX, TB, CF, 1-MU y 1,3-DMU no manifestaron ningún efecto inhibidor. Es interesante observar la selectividad del proceso de inhibición de la cristalización. Por tanto, únicamente las metil xantinas en la posición 1, 7 y 3 son capaces de ser incorporadas en la red cristalina de la xantina. La incorporación de estas moléculas a la red cristalina de la xantina modificaría la estructura de algunas capas que, como consecuencia, aumentan su energía, alternado su tasa de crecimiento. En este caso, debido a que el pH de la orina no afecta a la solubilidad de la xantina, los estudios de inhibición han sido realizados a un único valor de pH (pH=6). Curiosamente, ni la CF, ni la PX ni la TP mostraron efectos inhibidores, lo que demuestra la importancia de las posiciones de los grupos metilo en los efectos inhibidores mostrados por la molécula.

# **REIVINDICACIONES**

1.- Un compuesto de la fórmula (I),



5

(I)

sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sub>1</sub> es H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R<sub>2</sub> es H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

R<sub>3</sub> es H o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),

10 con la condición de que al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>),  
para su uso en el tratamiento y/o prevención de la urolitiasis de xantina.

2.- Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>2</sub> es grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y R<sub>3</sub> es H.

15

3.- Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> es H.

4.- Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es H y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y R<sub>3</sub> es H.

20

5.- Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es H, R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

25 6.- Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde

R<sub>1</sub> es metilo.

7.- Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, en donde R<sub>2</sub> es metilo.

5

8.- Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, en donde R<sub>3</sub> es metilo.

9.- Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en teobromina, 1-metilxantina, 3-metilxantina y 7-metilxantina.

10

10.- Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en donde el compuesto es teobromina y está comprendida en cacao o chocolate.

15

11.- Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra por vía oral.

12.- Compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra a una dosis entre 100 mg/día y 400 mg/día.

20

13.- Compuesto para su uso según la reivindicación 12, en donde el compuesto de la fórmula (I) se administra a una dosis de 200 mg/día.

25

14.- Composición que comprende el compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la urolitiasis de xantina.

15.- Compuesto para su uso según la reivindicación 14, en donde la composición es una composición farmacéutica o un complemento alimenticio.

30

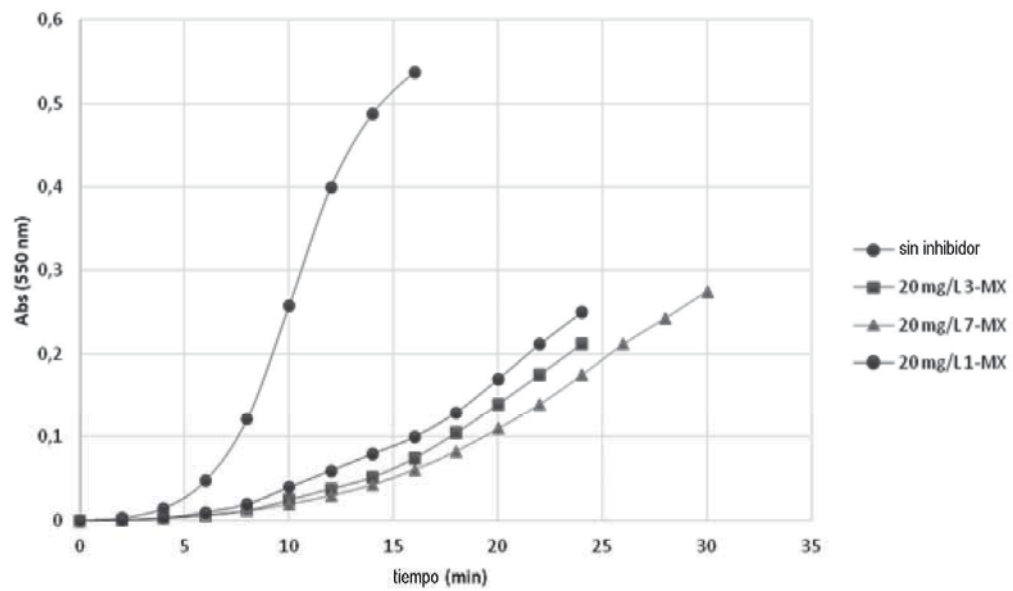


FIG. 1

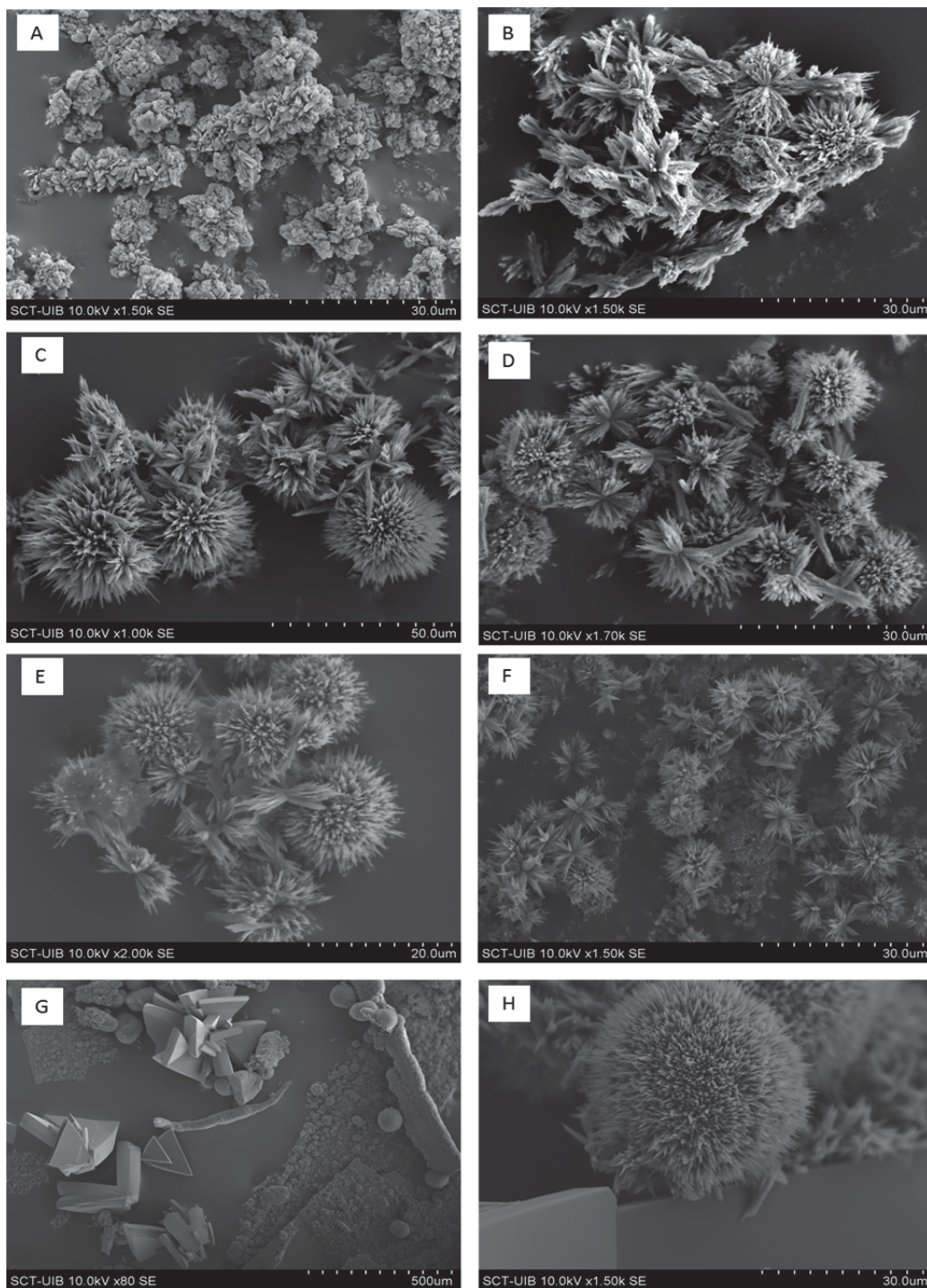


FIG. 2



- ②① N.º solicitud: 201830385  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 20.04.2018  
③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados                                                                                                             | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| A         | WO 2015/181412 A1 (UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS) 03/12/2015, todo el documento                                                | 1-15                       |
| A         | PAIS VM et al. Xanthine urolithiasis. Urology, 2006, Vol. 67, Páginas 1084.e9-11, resumen, conclusión                             | 1-15                       |
| A         | K SAFRANOW AND Z MACHOY. Methylated purines in urinary stones. Clinical Chemistry, 2005, Vol. 51, Páginas 1493-1498, conclusiones | 1-15                       |

#### 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  
09.08.2018

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/2

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D473/06** (2006.01)

**C07D473/10** (2006.01)

**A61K31/522** (2006.01)

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, PUBCHEM, PUBMED