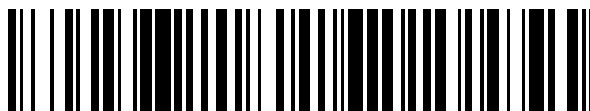


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 874 299**

51 Int. Cl.:

C07C 211/05 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2017 PCT/GB2017/053178**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2018 WO18073605**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2017 E 17800573 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.04.2021 EP 3529231**

54 Título: **Tetratiomolibdato de dietilamina cristalino y sus usos farmacéuticos**

30 Prioridad:

21.10.2016 US 201662410888 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.11.2021

73 Titular/es:

**UCL BUSINESS LTD (100.0%)
The Network Building, 97 Tottenham Court Road
London W1T 4TP, GB**

72 Inventor/es:

**DYSON, ALEX PETER;
GOODING, DANIEL y
HOLLAND, JOANNE**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 874 299 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tetratiomolibdato de dietilamina cristalino y sus usos farmacéuticos

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a una sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina y a formulaciones farmacéuticas de dicha sal cristalina. La invención se refiere además al tratamiento de afecciones que requieren la modulación de hasta tres sistemas fisiológicos interconectados; el metabolismo, el estado redox y la inflamación, ya sea en un órgano específico o en todo el cuerpo. La invención también refiere al tratamiento de afecciones que requieren un metabolismo reducido de un órgano o de todo el cuerpo.

Antecedentes de la invención

15 La mayoría de las patologías se caracterizan por la desregulación de al menos uno de tres sistemas fisiológicos interconectados, a saber, el metabolismo, el estado redox y la inflamación. La modulación de una o varias de estas vías puede utilizarse con fines terapéuticos; esto está respaldado por una gran cantidad de pruebas anecdóticas, preclínicas y clínicas. La hipotermia terapéutica, descrita por primera vez en la década de 1950, es un ejemplo reconocido de ello, que se emplea principalmente en emergencias médicas graves y agudas, tales como paradas
20 cardíacas, accidentes cerebrovasculares y traumatismos. Confiere protección al reducir el metabolismo de los órganos. Esto, a su vez, aumenta la tolerancia a la isquemia, reduce la producción de especies reactivas de oxígeno (durante la isquemia y la reperfusión) y limita la activación de las cascadas inflamatorias.

25 Las pruebas experimentales sugieren que la hipotermia puede ser beneficiosa en el choque al reducir el metabolismo de los órganos y aumentar la tolerancia a la isquemia. Wu *et al.*, J Trauma 2002;53:654-62, compararon la hipotermia regional (intestinal) y sistémica con la supervivencia en un modelo de hemorragia en ratas. Descubrieron que la inducción de hipotermia sistémica aumentaba el tiempo de supervivencia a las 72 h (100 %) en comparación con la hipotermia regional (25 %) y la normotermia (0 %). En un estudio de seguimiento, el mismo grupo que en Wu *et al.*, Crit Care Med 2003;31:195-202, demostró que se redujo la lesión hepática.

30 Childs *et al.*, J Trauma 2005;58:271-7, muestran que la hipotermia protege contra la disfunción de la barrera microvascular y la producción de especies reactivas de oxígeno. Ning *et al.*, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003;285:H212-H219, demostraron un mejor rendimiento miocárdico en corazones de conejo aislados sometidos a hipoxia y reoxigenación durante la hipotermia en comparación con los controles normotérmicos. Los que estaban en
35 condiciones de hipotermia se recuperaron mejor en cuanto a la disminución del flujo coronario, el consumo de oxígeno y la presión desarrollada.

En un modelo de septicemia experimental en roedores inducida por ligadura y punción cecal, el tiempo de supervivencia fue inversamente proporcional a la temperatura corporal de 32 a 42 °C; véase L'Her *et al.*, Crit Care Med 2006;34:2621-3. También se ha demostrado clínicamente la utilidad de la hipotermia. La parada circulatoria hipotérmica se utiliza en algunas formas de cirugía vascular, tales como la reparación del arco aórtico, para reducir el metabolismo y proteger frente a la isquemia cerebral; véase Haverich y Hagl., J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:460-
40 2. En la septicemia humana asociada al síndrome de dificultad respiratoria aguda, se sometió a un subconjunto de pacientes moribundos a hipotermia como "último recurso"; la hipotermia (32-35 °C) mejoró la supervivencia en comparación con los pacientes septicémicos normotérmicos (67 % frente al 100 %); véase Villar y Slutsky, Resuscitation 1993;26:183-92.

Se sabe que el tetratiomolibdato (TTM) es útil en terapias en las que se desea reducir la temperatura central o simular condiciones de hipotermia. El documento EP 2556834 B1, incorporado al presente documento por referencia, divulga el uso de TTM para tratar afecciones que requieren un metabolismo reducido de un órgano o de todo el cuerpo, por ejemplo, el infarto miocárdico (IM), el accidente cerebrovascular o la lesión por isquemia-reperfusión. Por tanto, la terapia es, por ejemplo, potencialmente beneficiosa en casos de choque, tales como la hipoxemia severa y la hemorragia, traumatismos (por ejemplo, traumatismo craneoencefálico), en afecciones de lesión por reperfusión (como la lesión por hemorragia-reperfusión y en la cirugía vascular y cardíaca electiva que implica la interrupción y restitución del flujo sanguíneo). Este tratamiento puede aplicarse tanto en el hospital como en ruta, por ejemplo, en una ambulancia. Las aplicaciones clínicas de especial interés son las relacionadas con las lesiones por isquemia-reperfusión, tales como las que afectan al cerebro (por ejemplo, accidente cerebrovascular o traumatismo craneoencefálico), al corazón (por ejemplo, durante la cirugía de derivación de la arteria coronaria y otros tipos de cirugía a corazón abierto, revascularización después de una trombosis de la arteria coronaria), y a las piernas y el riñón (por ejemplo, después del pinzamiento de la aorta para la cirugía vascular periférica). El TTM puede utilizarse como tal o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, sales de adición de ácido derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como clorhidratos, bromhidratos, p-toluenosulfonatos, fosfatos, sulfatos, percloratos, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, citratos, malonatos, succinatos, lactatos, oxalatos, tartratos y benzoatos. También se pueden formar sales con bases. Dichas sales incluyen sales procedentes de bases orgánicas o inorgánicas, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como las sales de magnesio o de calcio y sales de aminas orgánicas, tales como sales de morfina, piperidina, dimetilamina o dietilamina. Una sal particular divulgada en el

documento EP 2556834 B1 es el tetratiomolibdato de amonio (ATTM). Se ha observado además que los marcadores biológicos de la inhibición mitocondrial, equivalente a la reducción del metabolismo, se producen en estados normotérmicos mediante la administración de tetratiomolibdatos a ratas. Por lo tanto, la actividad farmacológica no depende de una temperatura central reducida ni de la simulación de hipotermia.

El tetratiomolibdato de amonio (ATTM) es conocido como agente terapéutico. Brewer *et al*, Arch Neurol 2006; 63:521-7, divulgan que el ATTM puede utilizarse para tratar la enfermedad de Wilson y que preserva la función neurológica en pacientes que presentan enfermedad neurológica. Brewer *et al*, Clin. Cancer Res 2000; 6:1-10, notificaron de que el TTM (supuestamente la sal de amonio) puede ser adecuado en el tratamiento de la enfermedad metastásica. Su utilidad se deriva aparentemente de su actividad anti-cobre.

El principal mecanismo de modulación del metabolismo por el ATTM es la liberación lenta de sulfuro de hidrógeno y la posterior inhibición de la cadena de transporte de electrones mitocondrial (la principal fuente de especies reactivas de oxígeno). Otros mecanismos pueden incluir la eliminación directa de especies reactivas de oxígeno y la actividad antiinflamatoria del sulfuro. Véase, Xu, *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 26 (2016) 1585-1588.

Para tratar afecciones que requieren una reducción del metabolismo de un órgano o de todo el cuerpo, por ejemplo, el infarto miocardio (IM), el accidente cerebrovascular o la lesión por isquemia-reperusión, el ATTM suele administrarse al paciente en forma de solución intravenosa (i.v.). El momento y la administración de esta invención son fundamentales para evitar un mayor daño isquémico, por lo que se necesita un producto que pueda reconstituirse y administrarse rápidamente en un entorno de cuidados críticos de agudos. Más generalmente, existe necesidad de formulaciones que posean una o más de las siguientes características en relación con otras composiciones de tetratiomolibdato, incluida una solubilidad mejorada y un tiempo de disolución más corto. Además, resultan cruciales la conservación del material en estado sólido y el momento de la administración después de la disolución, como se describe en el presente documento.

En el tratamiento de las afecciones agudas, es vital que una solución de tetratiomolibdato pueda prepararse rápidamente *in situ* (por ejemplo, en un centro médico o en tránsito hacia un centro médico, tal como en la parte trasera de una ambulancia) a partir del material sólido activo, de manera que la solución esté disponible para su administración (por ejemplo, por vía intravenosa) a un paciente en el menor tiempo posible. Por lo tanto, es crucial que la forma sólida de tetratiomolibdato utilizada para este fin tenga un tiempo de disolución rápido en agua y/o en otros medios acuosos fisiológicamente aceptables, tales como la solución salina, la solución glucosada al 5 % o la solución de Ringer lactato/Hartmann. La forma salina concreta de tetratiomolibdato que se administre a los pacientes debe tener también una baja toxicidad. En particular, se sabe que el tetratiomolibdato actúa como donante de sulfuro *in vivo* mediante la liberación de sulfuro de hidrógeno. Es deseable que esta liberación de sulfuro de hidrógeno se produzca predominantemente fuera del sistema circulatorio, por ejemplo, intracelularmente, y que se reduzca la cantidad de sulfuro de hidrógeno liberado en la sangre, ya que se sabe que la liberación o generación de sulfuro en el torrente sanguíneo causa toxicidad, especialmente relacionada con la hipotensión.

La preparación de una sal de dietilamina de tetratiomolibdato se ha descrito en una nota de Chandrasekaran, *et al*, Inorg. Chem., 1988, 27, 3663-3665. En esta preparación, se disolvió H_2MoO_4 en una mezcla de agua y dietilamina, Et_2NH . Se hizo pasar sulfuro de hidrógeno, H_2S , gaseoso por la solución hasta que se separaron cristales de color rojo $(Et_2NH)_2MoS_4$, después de aproximadamente 30 minutos. Los cristales se lavaron con etanol frío y éter y se secaron al vacío.

Otra preparación de una sal de dietilamina de tetratiomolibdato se ha descrito por Udupa, *et al*, J. Ind. Chem. Soc., 1976, 53, 43-45. En esta preparación, la interacción del ácido molibdico con la dietilamina dio lugar al aislamiento del trimolibdato de dietilamonio. Al hacer pasar sulfuro de hidrógeno por una solución de MoO_3 en dietilamina al 50 %, se produjo la cristalización del tetratiomolibdato, $(DEA)_2MoS_4$ correspondiente. En la tabla 1, Udupa *et al*. notifican datos de difracción de rayos X del polvo de la forma cristalina de $(DEA)_2MoS_4$, que tiene valores de pico intensos de $d = 8,04$ y $7,44$. Udupa *et al*. también notifican datos térmicos de las tetratosales de dietilamonio preparadas, que muestran una descomposición constante que comienza a $120\text{ }^\circ\text{C}$ con una rápida pérdida de peso hasta los $250\text{ }^\circ\text{C}$ y a aproximadamente $300\text{ }^\circ\text{C}$, la curva de pérdida de peso indica la formación del correspondiente trisulfuro metálico y descomposición a $500\text{ }^\circ\text{C}$ en el trióxido metálico. Sin embargo, ni Udupa *et al*. ni Chandrasekaran *et al*. abordaron la preparación del material de TTM para uso clínico.

Las formas sólidas conocidas de TTM descritas en la técnica antecedente pueden presentar una tasa de disolución deficiente en agua u otras soluciones acuosas fisiológicamente aceptables. Por lo tanto, existe una necesidad clínica apremiante de desarrollar una forma de TTM que tenga una velocidad de disolución rápida en agua y en otras soluciones acuosas fisiológicamente aceptables, pero que también libera bajos niveles de sulfuro en el torrente sanguíneo de un paciente *in vivo*, para su uso en el tratamiento de pacientes con afecciones tratables con tetratiomolibdato.

Sumario de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto que una nueva forma polimórfica de DEA-TTM tiene un equilibrio de

propiedades clínicamente beneficioso, a saber, una rápida velocidad de disolución en agua y otras soluciones acuosas fisiológicamente aceptables, y la liberación de bajos niveles de sulfuro libre en el torrente sanguíneo. Por lo tanto, esta nueva forma polimórfica de DEA-TTM es sorprendentemente útil en el tratamiento de pacientes que sufren afecciones (especialmente agudas) que requieren una reducción del metabolismo de un órgano o de todo el cuerpo, por ejemplo, el infarto miocárdio (IM), el accidente cerebrovascular u otros tipos de la lesión por isquemia-reperusión.

La presente invención proporciona de este modo una sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina (DEA-TTM). La DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por:

- 10 (a) un patrón de XRPD que tiene al menos tres picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y $21,5 \pm 0,5^\circ 2\theta$, en donde
- (i) el patrón de XRPD tiene picos a $11,4$ y $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, en donde el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ es al menos una vez y media más intenso que el pico a $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$; o
- 15 (ii) el patrón de XRPD tiene picos a $11,4$ y $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, en donde el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ es al menos tres veces más intenso que el pico a $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$;
- (b) un patrón de XRPD sustancialmente similar al de la fig. 1;
- (c) un grupo espacial $P2_1$ a una temperatura de aproximadamente 100 K;
- 20 (d) dimensiones de celda unitaria de $a = 7,1433(4) \text{ \AA}$, $b = 10,7328(5) \text{ \AA}$, $c = 10,7485(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 93,902(6)^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 100 K; o
- (e) una combinación de (a) - (d).

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina de la invención y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina de la invención o una composición farmacéutica de la invención, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal.

30 La presente invención proporciona además una sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina de la invención o una composición farmacéutica de la invención, para su uso en el tratamiento de una afección que requiera la reducción del metabolismo de un órgano o de todo el cuerpo de un paciente, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal cristalina o de la composición farmacéutica a un paciente que lo necesite.

35 La afección que requiere la reducción del metabolismo de un órgano o de todo el cuerpo de un paciente puede ser preferentemente el infarto de miocardio (IM), el accidente cerebrovascular o la lesión por isquemia-reperusión.

La presente invención también proporciona un proceso para producir una sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina de la invención, que comprende hacer reaccionar tetratiomolibdato de amonio con un exceso de dietilamina, opcionalmente en donde el tetratiomolibdato de amonio se produce a partir de la reacción de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ con sulfuro de amonio.

Breve descripción de las figuras

- 45 La fig. 1 es el patrón de XRPD experimental de la sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina. $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.
- La fig. 2 muestra una representación ORTEP de la sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina a 100 K.
- La fig. 3 es un diagrama de empaquetamiento de la sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina a 100 K, y los potenciales enlaces de hidrógeno se muestran como líneas discontinuas, visto en el eje a de la celda unitaria.
- 50 La fig. 4 representa el patrón de XRPD calculado según los datos del monocristal y la estructura de la sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina a 100 K.
- 55 La fig. 5 muestra el trazado de calorimetría diferencial de barrido (DSC) obtenido para la sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina.
- La fig. 6 resume las diferentes rutas sintéticas A, B y C para obtener las diferentes formas de sal polimórfica de DEA-TTM. ATTM = tetratiomolibdato de amonio; Et_2NH = dietilamina; H_2S = sulfuro de hidrógeno gaseoso; MeCN = acetonitrilo; $\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ = ácido molíbdico; $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ = heptamolibdato de amonio tetrahidratado; $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ = sulfuro de amonio; "ac." indica acuoso.
- La fig. 7 muestra la exotermia de las rutas sintéticas A, B y C para obtener DEA-TTM.
- 65 Las fig. 8A, 8B y 8C son los patrones experimentales de XRPD de las sales cristalinas de DEA-TTM sintetizadas a partir de las rutas A, B y C respectivamente. $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$.

La fig. 9 muestra la solubilidad de cada una de las sales de DEA-TTM A, B y C en agua a 25 °C. n = 2/grupo. ** indica P <0,01 utilizando un ANOVA unilateral, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Tukey.

5 La fig. 10 ilustra el aparato para el ensayo de detección de H₂S gaseoso.

La fig. 11 muestra una comparación de los valores máximos de H₂S y el área bajo la curva (ABC) durante el lavado en el ensayo de detección de H₂S gaseoso. Los valores se registran en partes por millón (ppm).

10 La fig. 12 muestra la dependencia del pH y del títol de la liberación de H₂S a partir de las sales de DEA-TTM A, B y C. A, B y C indican la ruta sintética de fabricación de DEA-TTM, con respecto a la fig. 6. La fig. 12A muestra la liberación de H₂S gaseoso a partir de las sales A, B y C en condiciones estándar: disolución en solución salina tamponada con fosfato (PBS), incubación a 37 °C durante 1 hora a pH 7,4. La fig. 12B muestra la dependencia del títol de la liberación de H₂S gaseoso a partir de las sales A, B y C tras la coincubación con L-cisteína (5 mM). La fig. 12C muestra la liberación de H₂S gaseoso a partir de las sales A, B y C a pH 4,5, 6 y 7,4; el pH se ajustó según las necesidades a 4,5 y 6 partiendo de las condiciones estándar mediante la adición de HCl acuoso. n = 3/grupo. * indica P <0,05 utilizando un ANOVA unilateral, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Tukey.

20 La fig. 13 muestra la liberación de H₂S a partir de las sales de DEA-TTM A, B y C en muestras de sangre completa de ratas Wistar macho. n = 3/grupo. * indica P <0,05 y ** indica P <0,01 utilizando un ANOVA unilateral, seguido de la prueba de comparaciones múltiples de Tukey.

Descripción detallada

25 *Sal cristalina de DEA-TTM*

La invención se refiere a una sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina (DEA-TTM). La DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por:

- 30 (a) un patrón de XRPD que tiene al menos tres picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y $21,5 \pm 0,5^\circ 2\theta$, en donde
- (i) el patrón de XRPD tiene picos a $11,4$ y $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, en donde el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ es al menos una vez y media más intenso que el pico a $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$; o
- 35 (ii) el patrón de XRPD tiene picos a $11,4$ y $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, en donde el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ es al menos tres veces más intenso que el pico a $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$;
- (b) un patrón de XRPD sustancialmente similar al de la fig. 1;
- (c) un grupo espacial $P2_1$ a una temperatura de aproximadamente 100 K;
- 40 (d) dimensiones de celda unitaria de $a = 7,1433(4)$ Å, $b = 10,7328(5)$ Å, $c = 10,7485(8)$ Å, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 93,902(6)^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 100 K; o
- (e) una combinación de (i) - (iv).

La preparación de DEA-TTM cristalina de la invención se describe en los ejemplos más adelante.

45 Normalmente, la DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por un patrón de XRPD que tiene al menos tres picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, más preferentemente, un patrón de XRPD que tiene al menos tres picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y $21,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Preferentemente, se observan tres o más de dichos picos, más preferentemente cuatro o más, más preferentemente cinco o más, más preferentemente seis o más. Lo más preferentemente, se observan todos estos picos. Por ejemplo, la DEA-TTM cristalina de la invención puede caracterizarse por un patrón de XRPD con picos a 7,9, 11,4 y $12,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, más preferentemente a 7,9, 11,4 y $12,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

55 Normalmente, el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ o a $11,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, es el pico más intenso. Preferentemente, el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ o a $11,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, es al menos una vez y media más intenso que el siguiente pico más intenso. Como alternativa, el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ o a $11,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, puede ser al menos el doble de intenso, tres veces más intenso, cuatro veces más intenso o al menos cinco veces más intenso que el siguiente pico más intenso.

60 Normalmente, el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ o a $11,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, es al menos una vez y media más intenso que el pico a $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$ o a $14,9 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Como alternativa, el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ o a $11,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, puede ser al menos dos veces más intenso que el pico a $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$ o a $14,9 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Normalmente, el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ o a $11,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, es al menos tres veces más intenso que el pico a $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$ o a $21,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Como alternativa, el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ o a $11,4 \pm 0,1^\circ 2\theta$, es al menos cuatro veces más intenso o al menos cinco veces más intenso, que el pico a $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$ o a $21,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$.

65 Normalmente, la DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente similar al

de la fig. 1. Como alternativa, la DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente similar al de la fig. 8A.

5 Normalmente, la DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por un grupo espacial $P2_1$ a una temperatura de aproximadamente 100 K. Preferentemente, la DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por un grupo espacial $P2_1$ a una temperatura de aproximadamente 100 K y un patrón de XRPD que tiene al menos tres picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, más preferentemente, un patrón de XRPD que tiene al menos tres picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y $21,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Como alternativa, la DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por un grupo espacial $P2_1$ a una temperatura de aproximadamente 100 K y un patrón de XRPD sustancialmente similar al de la fig. 1.

15 Normalmente, la DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por unas dimensiones de celda unitaria de $a = 7,1433(4) \text{ \AA}$, $b = 10,7328(5) \text{ \AA}$, $c = 10,7485(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 93,902(6)^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 100 K. Preferentemente, la DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por unas dimensiones de celda unitaria de $a = 7,1433(4) \text{ \AA}$, $b = 10,7328(5) \text{ \AA}$, $c = 10,7485(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 93,902(6)^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 100 K y un patrón de XRPD que tiene al menos tres picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, más preferentemente, un patrón de XRPD que tiene al menos tres picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y $21,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Como alternativa, la DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por unas dimensiones de celda unitaria de $a = 7,1433(4) \text{ \AA}$, $b = 10,7328(5) \text{ \AA}$, $c = 10,7485(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 93,902(6)^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 100 K y un patrón de XRPD sustancialmente similar al de la fig. 1. Como alternativa, la DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por unas dimensiones de celda unitaria de $a = 7,1433(4) \text{ \AA}$, $b = 10,7328(5) \text{ \AA}$, $c = 10,7485(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 93,902(6)^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 100 K y un grupo espacial $P2_1$ a una temperatura de aproximadamente 100 K.

25 Más preferentemente, la DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por unas dimensiones de celda unitaria de $a = 7,1433(4) \text{ \AA}$, $b = 10,7328(5) \text{ \AA}$, $c = 10,7485(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 93,902(6)^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 100 K, un grupo espacial $P2_1$ a una temperatura de aproximadamente 100 K y un patrón de XRPD que tiene al menos tres picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, aún más preferentemente, un patrón de XRPD que tiene al menos tres picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y $21,5 \pm 0,1^\circ 2\theta$. Como alternativa, la DEA-TTM cristalina de la invención se caracteriza por unas dimensiones de celda unitaria de $a = 7,1433(4) \text{ \AA}$, $b = 10,7328(5) \text{ \AA}$, $c = 10,7485(8) \text{ \AA}$, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 93,902(6)^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 100 K, un grupo espacial $P2_1$ a una temperatura de aproximadamente 100 K y un patrón de XRPD sustancialmente similar al de la fig. 1.

35 La forma cristalina de la invención es térmicamente estable. Normalmente, la forma cristalina de la invención es estable a temperatura ambiente cuando se envasa en atmósfera de argón durante al menos un mes, por ejemplo, un mes, dos meses, tres meses, seis meses, un año, dos años o más. Normalmente, la forma cristalina de la invención es estable a una temperatura elevada de al menos 37°C durante al menos una semana, por ejemplo, una semana, dos semanas, tres semanas, un mes, dos meses, seis meses o más. La forma cristalina de la invención es estable en un entorno de oxígeno. Normalmente, la forma cristalina de la invención es estable en presencia de hasta el 100 % de oxígeno (por ejemplo, en el aire) durante al menos una semana, por ejemplo, una semana, dos semanas, tres semanas, un mes, dos meses, seis meses o más. Normalmente, la forma cristalina de la invención no es higroscópica.

45 *Fabricación de la sal cristalina DEA-TTM de la invención*

La DEA-TTM cristalina de la invención puede prepararse haciendo reaccionar tetratimolibdato de amonio (ATTM) con exceso de dietilamina. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en acetonitrilo como disolvente. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo en metanol, etanol o una mezcla de agua y acetonitrilo como disolvente. 50 Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte, por ejemplo, en una atmósfera de argón o nitrógeno. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo a una temperatura de -78°C a 150°C , más preferentemente de 0°C a 80°C , más preferentemente de 5°C a 50°C , más preferentemente de 10°C a 40°C , más preferentemente de 15°C a 30°C y lo más preferentemente de 20°C a 25°C , es decir, aproximadamente a temperatura ambiente. El ATTM en sí puede prepararse a partir de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ en presencia de sulfuro de amonio $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ gaseoso, por ejemplo, como se expone en Berhault *et al.*, Journal of Catalysis, 2001, 198:9. Por lo tanto, la DEA-TTM cristalina de la invención puede prepararse en un proceso en dos etapas: en la primera etapa, se hace reaccionar $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ con sulfuro de amonio para producir ATTM; y en la segunda etapa, se hace reaccionar ATTM con un exceso de dimetilamina para formar la sal cristalina DEA-TTM de la presente invención.

60 En el ejemplo 1 se proporciona un procedimiento ilustrativo detallado para sintetizar la sal cristalina de DEA-TTM de la invención. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita por los ejemplos.

Sorprendentemente, se ha descubierto que el procedimiento utilizado para producir la DEA-TTM cristalina de la presente invención presenta ventajas con respecto a los procedimientos notificados en la bibliografía usados para producir otras formas polimórficas de DEA-TTM cristalina. En particular, se observa que el procedimiento en dos etapas utilizado para producir la DEA-TTM cristalina de la presente invención a partir de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ es

eutérmico. Normalmente, el aumento de la temperatura durante el transcurso del proceso en dos etapas cuando se realiza a una escala de menos de 50 g (por ejemplo, menos de 40 g, menos de 30 g, menos de 20 g, menos de 10 g o menos de 5 g) es inferior a 20 °C, preferentemente inferior a 10 °C, más preferentemente inferior a 7 °C, aún más preferentemente inferior a 5 °C y lo más preferentemente, inferior a 3 °C. En cambio, las preparaciones de DEA-TTM descritas en Inorg. Chem. 1988, 27, 3663-3665 (analizado anteriormente en el párrafo [011]) y J. Ind. Chem. Soc., 1976, 53, 43-45 (analizado anteriormente en el párrafo [012]) son en ambos casos procesos altamente exotérmicos, que dan lugar a subidas de temperatura de más de 40 °C, incluso a pequeñas escalas, tales como de 3 g o 30 g. Estas preparaciones conocidas en la bibliografía de la DEA-TTM son, por lo tanto, inadecuadas para la producción de DEA-TTM a gran escala (por ejemplo, escalas de kg o toneladas) debido a la excesiva producción de calor. Estas preparaciones conocidas en la bibliografía implican además el uso de sulfuro de hidrógeno gaseoso, lo que también supondría riesgos adicionales para la seguridad si se utilizara a gran escala. El proceso de la presente invención no plantea dichos riesgos cuando se lleva a cabo a gran escala. El proceso de la presente invención es, por tanto, sorprendentemente más adecuado para la producción a gran escala de DEA-TTM que los procesos que se han comunicado anteriormente para la preparación de DEA-TTM.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene DEA-TTM cristalina de la invención, asociada con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. El objetivo de la composición farmacéutica es facilitar la administración del compuesto a un organismo que lo necesite. Como se usa en el presente documento, un diluyente o portador farmacéutica (o fisiológicamente) aceptable se refiere a un diluyente o portador que no provoca irritación significativa a un organismo y no suprime la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado. Los diluyentes y portadores farmacéuticamente aceptables se conocen bien por los expertos en la materia.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede encontrarse en forma de un comprimido, una píldora, una cápsula, un semisólido, un polvo, una formulación de liberación sostenida, una solución, una suspensión, un elixir, un aerosol, un parche transdérmico, una película bioadhesiva o cualquier otra composición adecuada. La elección de la formulación depende de varios factores, tales como el modo de administración.

Una realización particularmente preferida de la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene DEA-TTM cristalina de la invención y agua. La composición farmacéutica puede ser una solución acuosa de DEA-TTM cristalina en agua u otro medio acuoso fisiológicamente aceptable, tal como la solución salina, solución acuosa glucosada al 5 % (p/v) o solución de Ringer lactato/Hartmann.

Uso de la sal cristalina de DEA-TTM en el tratamiento de enfermedades

La sal DEA-TTM cristalina de la invención y/o una composición farmacéutica que comprende la sal DEA-TTM cristalina de la invención, puede usarse en el tratamiento del cuerpo humano o animal. En general, una composición farmacéutica de la presente invención se administrará a un paciente que la necesite para suministrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal de DEA-TTM contenida en la misma.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de la sal de DEA-TTM que es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, la duración, la progresión o la aparición de un trastorno que se está tratando, prevenir el avance de un trastorno que se está tratando, provocar la regresión, prevenir la reaparición, el desarrollo, la aparición o la progresión de un síntoma asociado con un trastorno que se está tratando, o potenciar o mejorar los efectos profilácticos o terapéuticos de otro tratamiento. La cantidad exacta de sal de DEA-TTM administrada a un paciente dependerá del tipo y de la gravedad de la enfermedad o afección y de las características del paciente, tales como la salud general, la edad, el sexo, el peso corporal y la tolerancia a los fármacos. También dependerá del grado, la gravedad y el tipo de trastorno que se esté tratando. El experto en la materia podrá determinar las dosis adecuadas dependiendo de estos y otros factores.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a cualquier reducción o mejora de la progresión, la gravedad y/o la duración de un trastorno que se está tratando o la mejora de uno o más síntomas (preferentemente, uno o más síntomas discernibles) de un trastorno que se está tratando, como resultado de la administración a un paciente de una sal de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

Normalmente, la sal DEA-TTM cristalina de la invención y/o una composición farmacéutica que comprende la sal DEA-TTM cristalina de la invención se proporciona para su uso en el tratamiento de un paciente humano. Preferentemente, la sal DEA-TTM cristalina de la invención y/o una composición farmacéutica que comprende la sal DEA-TTM cristalina de la invención se proporciona para su uso en el tratamiento de una afección que requiere una reducción transitoria del metabolismo de un órgano o de todo el cuerpo de un paciente. Las afecciones tales como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular isquémico y la hemorragia grave, donde la perfusión del órgano u órganos afectados puede verse significativamente comprometida, deben remediarse lo antes posible para minimizar el alcance de una lesión permanente. Sin embargo, el rápido restablecimiento del flujo sanguíneo en el tejido isquémico puede, por sí

mismo, causar más daños, es decir, "lesión por reperfusión". Esto está relacionado con el "estrés oxidativo", es decir, un exceso de producción de especies reactivas, que surge predominantemente de las mitocondrias. Una reducción transitoria de la actividad mitocondrial aproximadamente en el momento de la reperfusión/revascularización del vaso sanguíneo de alimentación bloqueado reducirá significativamente la cantidad de especies reactivas producidas y, por tanto, el grado de daño tisular. Se calcula que hasta la mitad del daño residual tras un infarto de miocardio y una revascularización coronaria está relacionado con la fase de lesión por reperfusión.

Sin desear quedar ligados a ninguna teoría en particular, se cree que la sal DEA-TTM de acuerdo con la presente invención libera sulfuro *in vivo* en un paciente, y este a su vez reduce la producción de especies reactivas de oxígeno por la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Normalmente, la afección que requiere una reducción transitoria del metabolismo de un órgano o de todo el cuerpo de un paciente se selecciona entre el grupo que consiste en infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia grave y lesión por reperfusión. La afección a tratar puede ser una afección aguda o una afección crónica. Preferentemente, la afección a tratar es una afección aguda. Como alternativa, la afección a tratar puede ser una afección crónica.

Como alternativa, la sal DEA-TTM cristalina de la invención y/o una composición farmacéutica que comprende la sal DEA-TTM cristalina de la invención, pueden administrarse a un paciente antes, durante o después del trasplante de órganos.

Normalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica que comprende la sal cristalina de DEA-TTM de la invención para su uso en el tratamiento del cuerpo humano se administra a un paciente que la necesita disuelta en agua u otro medio acuoso fisiológicamente aceptable, tal como solución salina, solución acuosa glucosada al 5 % (p/v) o solución de Ringer lactato/Hartmann.

La sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención pueden administrarse mediante inyección intravenosa rápida, infusión continua o una combinación de ambas. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención se administran mediante inyección intravenosa rápida. Como alternativa, la sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención se administran por infusión continua. Como alternativa, la sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención se administran mediante una combinación de bolo e infusión continua. La sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención pueden administrarse una o más veces al día, por ejemplo, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce o más veces al día. La sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo, vía oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, transmucosa o por supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea) o directamente en la circulación de un órgano (por ejemplo, administración intracoronaria, por ejemplo, tras un IM). Preferentemente, la sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención se administran por vía parenteral, más preferentemente, por vía intravenosa. Cuando se administra directamente en la circulación de un órgano (por ejemplo, administración intracoronaria), el periodo de tiempo de administración normalmente es de no más de 60 minutos, preferentemente de 1 a 45 minutos y aún más preferentemente, de 10 a 30 minutos.

Por lo tanto, en una realización particularmente preferida, la sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención pueden administrarse una o más veces al día mediante inyección intravenosa rápida, infusión continua o una combinación de ambas, preferentemente por vía intravenosa. Lo más preferentemente, la sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención pueden administrarse una o más veces al día mediante infusión intravenosa rápida, seguido de una infusión continua. La infusión continua puede administrarse típicamente durante un periodo de tiempo de 1 a 600 minutos, preferentemente de 2 a 120 minutos, más preferentemente de 2 a 90 minutos, más preferentemente de 2 a 45 minutos y lo más preferentemente, de 5 a 30 minutos.

Una sola administración de la sal cristalina DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención puede contener, por ejemplo, de 0,1 a 10,0 mg de DEA-TTM/kg de peso corporal, preferentemente de 0,5 a 5,0 mg de DEA-TTM/kg de peso corporal, más preferentemente de 0,8 a 3,0 mg de DEA-TTM/kg de peso corporal, incluso más preferentemente de 1,0 a 2,0 mg de DEA-TTM/kg de peso corporal, aún más preferentemente de 1,3 a 1,7 mg de DEA-TTM/kg de peso corporal y lo más preferentemente aproximadamente 1,5 mg de DEA-TTM/kg de peso corporal. Normalmente, esta dosis para la administración estará presente de 1 ml a 1000 ml de agua u otro medio acuoso fisiológicamente aceptable, preferentemente de 10 ml a 500 ml, más preferentemente de 50 ml a 250 ml, aún más preferentemente de 80 ml a 150 ml y más preferentemente en aproximadamente 100 ml de agua u otro medio acuoso fisiológicamente aceptable.

Preferentemente, una sola administración de la sal cristalina DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención puede contener, por ejemplo, de 0,1 a 10,0 mg, más preferentemente de 0,8 a 3,0 mg, incluso más preferentemente de 1,0 a 2,0 mg, aún más preferentemente de 1,3 a 1,7 mg y lo más preferentemente aproximadamente 1,5 mg de DEA-TTM/kg de peso corporal en unos 100 ml de una inyección intravenosa rápida. Como alternativa, una sola administración de la sal cristalina DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención puede contener, por ejemplo, de 0,1 a 10,0 mg, más preferentemente de 0,8 a 3,0 mg, incluso más

preferentemente de 1,0 a 2,0 mg, aún más preferentemente de 1,3 a 1,7 mg y lo más preferentemente aproximadamente 1,5 mg de DEA-TTM/kg de peso corporal en unos 100 ml de una infusión continua que se administra durante un periodo de tiempo de 1 a 600 minutos, preferentemente de 2 a 120 minutos, más preferentemente de 2 a 90 minutos, más preferentemente de 2 a 45 minutos y lo más preferentemente, de 5 a 30 minutos. En una realización particularmente preferida, la sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la invención pueden administrarse una o más veces al día mediante infusión intravenosa rápida, seguido de una infusión continua, en donde el bolo contiene de 0,1 a 10,0 mg, más preferentemente de 0,8 a 3,0 mg, incluso más preferentemente de 1,0 a 2,0 mg y aún más preferentemente de 1,3 a 1,7 mg y lo más preferentemente aproximadamente 1,5 mg de DEA-TTM/kg de peso corporal, y la infusión continua contiene de 0,1 a 10,0 mg, más preferentemente de 0,8 a 3,0 mg, incluso más preferentemente de 1,0 a 2,0 mg, y más preferentemente de 1,3 a 1,7 mg, y lo más preferentemente aproximadamente 1,5 mg de DEA-TTM/kg de peso corporal y se administra durante un periodo de tiempo de 1 a 600 minutos, preferentemente de 2 a 120 minutos, más preferentemente de 2 a 90 minutos, más preferentemente de 2 a 45 minutos y lo más preferentemente, de 5 a 30 minutos.

La sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la presente invención también pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos o composiciones farmacéuticas en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que la sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la presente invención y/o los otros fármacos o composiciones farmacéuticas pueden tener utilidad. Los uno o más fármacos o composiciones farmacéuticas diferentes pueden administrarse al paciente por una cualquiera o más de las siguientes vías: oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, transmucosa o por supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). Las composiciones de los uno o más medicamentos o composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, parches transdérmicos, películas bioadhesivas o cualquier otra composición adecuada. La elección de la formulación depende de varios factores, como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para la administración oral, se prefieren las formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad del principio activo.

La sal cristalina de DEA-TTM y/o una composición farmacéutica de la presente invención es particularmente ventajosa para su uso en el tratamiento de enfermedades en un paciente, en particular para su uso en el tratamiento de afecciones agudas que requieran la reducción del metabolismo de un órgano o de todo el cuerpo de un paciente, en comparación con otras formas de TTM. En particular, se observó inesperadamente que el polimorfo DEA-TTM de la presente invención tiene una alta solubilidad en agua a 25 °C de aproximadamente 110 mg/ml. En cambio, otros polimorfos conocidos de DEA-TTM tienen una solubilidad de menos de 105 mg/ml en agua a 25 °C, y el ATTM tiene una solubilidad de solo 2 mg/ml en agua a 25 °C. El polimorfo de DEA-TTM de la presente invención también libera una baja cantidad de H₂S en el torrente sanguíneo de un paciente. Una combinación de estas características hace que el polimorfo DEA-TTM de la presente invención sea sorprendentemente muy adecuado para su uso clínico deseado, ya que las soluciones de tetratiomolibdato para el tratamiento de afecciones agudas (por ejemplo, isquemia aguda) pueden tener que prepararse rápidamente *in situ*, por ejemplo, en la parte trasera de una ambulancia durante el transporte del paciente al hospital u otro centro médico, y no debe ser tóxico para los pacientes a causa de la liberación de niveles inaceptablemente altos de H₂S en el torrente sanguíneo.

En el presente documento, cualquier referencia a un término en singular también abarca su plural. Cuando se utiliza la expresión "que comprende", "comprenden" o "comprende", dicha expresión se puede sustituir por "que consiste en", "consisten en" o "consiste en", respectivamente o por "que consiste esencialmente en", "consisten esencialmente en" o "consiste esencialmente en", respectivamente. Cualquier referencia a un intervalo numérico o a un único valor numérico incluye también valores que son aproximadamente dicho intervalo o valor único. A menos que se indique lo contrario, cualquier valor en % está basado en el peso relativo del componente o los componentes en cuestión.

A continuación se muestran ejemplos que ilustran la presente invención. Sin embargo, mediante estos ejemplos no se pretende de modo alguno limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Para caracterizar la sal de tetratiomolibdato de dietilamina de la invención se utilizaron los siguientes métodos analíticos. Para el trabajo realizado a temperatura ambiente (TA) que generalmente es de unos 25 °C.

Difracción de rayos X de monocristal (SCXRD): Los datos se recogieron en una fuente Oxford Diffraction SuperNova Dual, Cu a cero, difractómetro Atlas CCD equipado con un dispositivo de refrigeración Cryostream de Oxford Cryosystems. Las estructuras se resolvieron con el programa SHELXTL de Bruker y se refinaron con el programa SHELXTL como parte de la suite SHHXTL de Bruker. A menos que se indique otra cosa, los átomos de hidrógeno unidos al carbono se colocaron geoméricamente y se permitió su refinado con un parámetro de desplazamiento isotrópico encabalgado.

Calorimetría diferencial de barrido (DSC): los datos de DSC se recogieron en un DSC Pyris 4000 de PerkinElmer equipado con un soporte para muestras de 45 posiciones. Se verificó la calibración de la energía y la temperatura del instrumento usando indio certificado. Se colocó una cantidad predefinida de la muestra, de 0,5 a 3,0 mg, en una

bandeja de aluminio perforada y se calentó a 20 °C/min de 30 a 300 °C. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 60 ml.min⁻¹ sobre la muestra. El control de los instrumentos, la adquisición y el análisis de datos se realizaron con el programa informático Pyris v9.0.1.0203.

5 Ejemplo 1: Sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina (DEA-TTM)

1.1 Preparación de la DEA -TTM cristalina

10 El tetratiomolibdato de amonio (5 g) se pesó en un matraz de vidrio de fondo redondo en atmósfera de argón. Se añadió al matraz acetonitrilo (25 ml). La suspensión resultante se agitó mientras se añadía un gran exceso de dietilamina a temperatura ambiente, manteniendo la atmósfera de argón. Tras 4 horas, se burbujeó argón a través de la solución resultante para expulsar el exceso de dietilamina y la mayor parte del acetonitrilo. Una vez que el volumen de disolvente se redujo a unos 5 ml, el producto se filtró al vacío y los cristales rojos resultantes se lavaron con éter, antes de secarlos en una estufa de vacío a 40 °C durante una noche.

15

1.2 Caracterización por XRPD de la DEA-TTM cristalina

20 Caracterización por difracción de rayos X del polvo (XRPD): Los patrones de difracción de rayos X del polvo se registraron en un difractómetro PANalytical usando radiación de Cu K α ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) (45 kV, 40 mA), un goniómetro $\theta - \theta$, espejo de enfoque, hendidura de divergencia (1/2", 127 mm), aperturas Soller en el haz incidente y divergente (4 mm) y un detector PIXcel. El programa informático utilizado para la recogida de datos fue X'Pert Data Collector, versión 2.2f y los datos se presentaron usando X'Pert Data Viewer, versión 1.2d. La verificación del instrumento se realizó con un patrón de silicio y ácido benzoico, realizada con el mismo programa por lotes que se indica a continuación para el análisis de las muestras. Las muestras se realizaron en condiciones ambientales y se analizaron mediante XRPD de lámina de transmisión, utilizando el polvo tal como se recibió. Se montaron aproximadamente 2-5 mg de la muestra en una placa de muestras de 96 posiciones soportada sobre una película de poliimida (Kapton, 12,7 μm de espesor). La altura de la placa (Z) se fijó en 9 mm. Los datos se recogieron en el intervalo de 3 - 40° 2 θ con un barrido continuo (velocidad de 0,2° 2 θ /s).

25

30 El patrón de XRPD experimental de la sal de tetratiomolibdato de dietilamina se muestra en la fig. 1. La tabla 1 presenta los ángulos, °2 $\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$, y el espaciado d de los picos identificados en el patrón experimental de XRPD de la fig. 1. La lista completa de picos, o un subconjunto de los mismos, puede ser suficiente para caracterizar la sal. Por ejemplo, la sal cristalina puede caracterizarse por al menos tres de los siete picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y 21,5 $\pm 0,5^\circ 2\theta$, así como por un patrón de XRPD sustancialmente similar al de la fig. 1.

35

Tabla 1

Ángulo ° 2 $\theta \pm 0,2^\circ 2\theta$	valor d, Angstrom	% de intensidad
7,9	11,12	2,8
11,4	7,79	100,0
12,5	7,10	3,4
13,9	6,35	13,2
14,9	5,96	17,4
15,6	5,66	8,5
16,0	5,52	6,9
16,2	5,45	12,0
17,6	5,02	4,3
18,0	4,93	3,5
20,8	4,28	16,4
21,5	4,13	11,1
22,7	3,92	11,1
23,1	3,85	11,2
24,1	3,69	5,9
25,1	3,55	10,3
25,4	3,50	6,0
25,8	3,44	12,0
26,7	3,34	2,3
27,1	3,28	2,8
27,6	3,22	4,0
28,6	3,12	3,7
29,3	3,04	6,5
32,0	2,80	2,1
32,7	2,74	2,7
32,9	2,72	3,4
33,4	2,68	2,8

1.3 Caracterización por SCXRD de la DEA-TTM cristalina

El cristal utilizado para la determinación de la estructura monocristalina se preparó a partir de tetratiomolibdato de amonio (5 g), que se pesó en un matraz de fondo redondo de vidrio en atmósfera de argón. Se añadió al matraz acetonitrilo (25 ml). La suspensión resultante se agitó mientras se añadía un gran exceso de dietilamina a temperatura ambiente, manteniendo la atmósfera de argón. Tras 4 horas, se burbujeó lentamente argón a través de la solución resultante para expulsar el exceso de dietilamina y la mayor parte del acetonitrilo. Una vez que el volumen de disolvente se redujo a unos 20 ml, el líquido rojo resultante se vertió en una bandeja de evaporación, donde se dejó evaporar lentamente cualquier resto de disolvente o exceso de producto de dietilamina. Se obtuvieron grandes cristales cúbicos de color rojo, que se lavaron con éter, antes de secarlos en una estufa de vacío a 40 °C durante una noche. De los cristales que se formaron por este método se aisló un monocristal adecuado.

Los datos del monocristal y los parámetros de refinamiento de la estructura medidos a 100 K se presentan en la tabla 2, a continuación. La fig. 2 muestra un diagrama ORTEP de la sal de tetratiomolibdato de dietilamina a 100 K que muestra el esquema de numeración empleado. En la figura 3 se muestra un diagrama de empaquetamiento de la sal de tetratiomolibdato de dietilamina a 100 K, con los enlaces de hidrógeno mostrados como líneas discontinuas, visto a lo largo del eje a de la celda unitaria.

Los datos de cristal presentados en la tabla 2 también pueden utilizarse para caracterizar la sal de tetratiomolibdato de dietilamina de la invención. La sal puede caracterizarse por parámetros como su grupo espacial o las dimensiones de su celda unitaria, p. ej., por un grupo espacial $P2_1$ a una temperatura de aproximadamente 100 K; o dimensiones de la celda unitaria de $a = 7,1433(4)$ Å, $b = 10,7328(5)$ Å, $c = 10,7485(8)$ Å, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 93,902(6)^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 100 K.

Tabla 2

Fórmula molecular	$C_8H_{24}Mo_1N_2S_4$
Masa molecular	372,47
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1$
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 7,1433(4)$ Å $b = 10,7328(5)$ Å $c = 10,7485(8)$ Å $\alpha = 90,00^\circ$ $\beta = 93,902(6)^\circ$ $\gamma = 90,00^\circ$
Volumen de la célula	$822,16(8)$ Å ³
Z	2
Temperatura	100(1) K
Longitud de onda/tipo de radiación	0,71073 Å/MoK α
Bondad del ajuste	1,011
Factor R	0,0311
Morfología	Prisma negro

En la fig. 4 se muestra el patrón de XRPD calculado a partir de los datos del monocristal y la estructura de la sal de tetratiomolibdato de dietilamina a 100 K. También se observa que hay algunos pequeños cambios de temperatura en algunos de los picos debido al hecho de que el patrón de XRPD experimental se recogió a temperatura ambiente y el patrón de XRPD calculado se obtuvo de los datos recogidos a 100 K. También hay pequeñas diferencias de intensidad debido a los efectos de la orientación preferida, presente en el patrón experimental.

1.4 Calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la DEA-TTM cristalina

El trazado de calorimetría diferencial de barrido (DSC) obtenido para la sal de tetratiomolibdato de dietilamina se muestra en la fig. 5. Se observa una única isoterma con un pico máximo de 151,4 °C.

1.5 Preparación de polimorfos conocidos de DEA-TTM

Se sintetizó otra muestra de la sal DEA-TTM de la presente invención junto con muestras de dos sales de DEA-TTM conocidas (Almac Sciences, Irlanda del Norte). En la fig. 6 se muestra un resumen de las rutas sintéticas para obtener cada una de estas sales.

La preparación de la sal DEA-TTM de la presente invención (en lo sucesivo denominada sal A de DEA-TTM) se realizó en dos etapas a partir de $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$. En la primera etapa, se trató $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ con sulfuro de amonio, $(NH_4)_2S$, para producir tetratiomolibdato de amonio (ATTM), $(NH_4)_2MoS_4$. En la primera etapa, el ATTM se sintetizó de acuerdo con el procedimiento expuesto en Berhault *et al.*, Journal of Catalysis, 2001, 198:9. En la segunda etapa, el ATTM se convirtió en DEA-TTM utilizando el protocolo expuesto en la sección 1.1 anterior.

La preparación de una sal DEA-TTM también se llevó a cabo a partir del ácido molibdico de acuerdo con el procedimiento publicado que se expone en Chandrasekaran *et al.*, Inorg. Chem., 1988, 27, 3663-3665 y analizado anteriormente en el párrafo [011]. La sal preparada en este proceso se denomina en lo sucesivo sal B de DEA-TTM.

5 También se preparó una sal DEA-TTM a partir de trióxido de molibdeno de acuerdo con el procedimiento publicado en Udupa *et al.*, J. Ind. Chem. Soc., 1976, 53, 43-45 y analizado anteriormente en el párrafo [012]. La sal preparada en este proceso se denomina en lo sucesivo sal C de DEA-TTM.

10 La síntesis por las distintas rutas reveló diferencias notables en cuanto a la exotermia. La ruta A (tanto en la escala de 4 g como en la de 30 g) fue mínimamente exotérmica, con un aumento de la temperatura de 3 °C (véase la fig. 7). En cambio, la administración de H₂S gaseoso mediante de soluciones que contienen ácido molibdico o trióxido de molibdeno (tanto a escala de 3 g como de 30 g, producto final) generó un calor significativo (>40 °C). La exotermia de las rutas B y C limitaría cualquier aumento de escala por estas rutas debido a problemas de seguridad. Asimismo, las
15 rutas B y C requieren el uso de sulfuro de hidrógeno (H₂S) gaseoso, lo que supone riesgos adicionales para la seguridad. Los intentos de controlar la exotermia de las rutas B y C mediante el enfriamiento del recipiente de reacción provocaron un bajo rendimiento o que no se aislara ningún producto.

20 1.6 Análisis comparativo de las estructuras químicas de las sales DEA-TTM A, B y C

Las sales DEA-TTM A, B y C se sometieron a un análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) para determinar la pureza, a espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) para determinar el contenido de molibdeno, a análisis elemental y a difracción de rayos X del polvo (XRPD).

25 Los análisis de XRPD se realizaron con un difractómetro Panalytical Xpert Pro equipado con un tubo de rayos X de Cu (los parámetros de radiación son los siguientes: K-Alfa1: 1,54060 Å; K-Alfa2: 1,54443 Å; K-Beta: 1,39225 Å; Relación K-A2/KA-1: 0,5) y un sistema detector Pixcel. Las muestras se analizaron a temperatura ambiente en modo de transmisión y se mantuvieron entre películas de polietileno de baja densidad. Se utilizó el programa XRPD por defecto de Almac (intervalo de 3-40 °2θ, tamaño de etapa de 0,013°, tiempo de recuento de 99 s, ~5 min de tiempo de desarrollo). Los patrones de XRPD se clasificaron y manipularon utilizando el programa informático HighScore Plus
30 2.2c.

Los resultados de la HPLC, la ICP-MS y el análisis elemental de las sales de DEA-TTM producidas mediante las rutas A, B y C se muestran en la tabla 3, y arrojan resultados comparables para cada una de las diferentes formas salinas de DEA-TTM.
35

Tabla 3

Ruta	% de pureza (HPLC)	Contenido de Mo (%) (ICP-MS)	Análisis elemental (p/p) (%)			
			C	H	N	S
A	95,94	22,0	25,86	6,50	7,47	34,58
B	94,62	22,4	25,84	6,48	7,48	33,57
C	93,23	26,3	25,89	6,51	7,47	34,40

40 Los patrones de XRPD de cada una de las sales DEA-TTM se muestran en las fig. 8A-8C. El análisis de las muestras mediante XRPD demostró que las tres formas tienen firmas químicas similares, pero no idénticas. Las diferencias destacables incluyen un pico adicional para la ruta A a 7,9°2θ (véase la fig. 8A; este pico también se puede observar claramente en la fig. 1). Además, la intensidad del pico a 11,4°2θ en comparación con el que se encuentra a 14,9°2θ difiere entre las sales DEA-TTM. Para la DEA-TTM sintetizada mediante la ruta A, la intensidad del pico a 11,4°2θ es dos veces mayor que la del pico a 14,9°2θ. En cambio, para la DEA-TTM sintetizada por la ruta C (véase la fig. 8C),
45 la intensidad del pico a 11,4°2θ es solo un 5 % mayor que la intensidad del pico a 14,9°2θ y para la DEA-TTM sintetizada por la ruta B (véase la fig. 8B), el pico a 14,9°2θ era más intenso que el pico a 11,4°2θ.

Ejemplo 2: Intento de preparación de otras formas cristalinas de tetratiomolibdato (comparativo)

50 Los intentos de preparar otras sales cristalinas de dietilamina (DEA) de tetratiomolibdato se hicieron utilizando un método de suspensión como se describe a continuación. El formador de sal de DEA, el disolvente, el método utilizado y los resultados se describen en la tabla 4. No se preparó ninguna otra forma cristalina.

Método de suspensión: En un frasco de vidrio de 4 ml se colocó una relación molar 1:1 de tetratiomolibdato de amonio y el formador de sal objetivo, en un total de 200 mg. Se añadieron al vial 2 ml del disolvente elegido. El vial se agitó durante 24 horas, tras lo cual los sólidos se filtraron, se secaron al vacío y se examinaron mediante XRPD.
55

Tabla 4

Formador de sal	Disolvente	Método	Resultado
Dietilamina	Agua/acetónitrilo	Suspensión	No hay cambios mediante XRPD
Dietilamina	Metanol	Suspensión	No hay cambios mediante XRPD
Dietilamina	Etanol	Suspensión	No hay cambios mediante XRPD

Ejemplo 3: Estudio de disolución y solubilidad de DEA-TTM

5 Se examinó la disolución *in vitro* y el comportamiento de solubilidad acuosa de la sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina en comparación con la de la sal pura de tetratiomolibdato de amonio (adquirida en Sigma Aldrich) en agua destilada. El experimento de disolución se realizó por triplicado tanto con la sal de tetratiomolibdato de dietilo como con la sal de tetratiomolibdato de amonio. La solubilidad de la sal pura de tetratiomolibdato de amonio en agua
10 destilada resultó ser de unos 2 mg/ml y la disolución tardó más de 1 hora. La solubilidad de la sal pura de tetratiomolibdato de dietilamina en agua destilada resultó ser de >100 mg/ml, mientras que la disolución fue completa en un minuto.

También se investigó el comportamiento de disolución *in vitro* y la solubilidad acuosa a 25 °C de las sales de DEA-TTM sintetizadas mediante las rutas A, B y C como se indica en el ejemplo 1.5 anterior (Almac Sciences, Irlanda del
15 Norte). Los resultados se muestran en la fig. 9. La sal DEA-TTM A muestra una solubilidad superior a las sales DEA-TTM B y C, y las diferencias fueron estadísticamente significativas (P <0,01). Esto tiene una importancia clínica particular por las razones expuestas en el párrafo [015] anterior.

Ejemplo 4: Liberación de H₂S gaseoso de las sales DEA-TTM A, B y C

20 4.1 Prueba de liberación de H₂S gaseoso

El sulfuro libre (biológicamente activo) constituye el H₂S gaseoso y el anión HS⁻. Dyson *et al.* desarrollaron un ensayo para cuantificar la liberación de H₂S gaseoso (PLoS Med, 2017, 14(7):e1002310) y se describe en el presente
25 documento. El ensayo se basa en la detección del H₂S gaseoso libre medido con un detector de H₂S disponible en el mercado (Z900XP, Environmental sensors, Boca Raton, FL, EE. UU.). El protocolo ilustrativo es el siguiente:

- Se disuelve el compuesto (en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a temperatura ambiente, pH 7,4) en
30 soluciones madre 10x en tubos Eppendorf. La concentración típica del de la solución madre 10x es de 250 mM (1 M de azufre total).
- Se agita en un vórtice durante 40 segundos.
- Se invierte la solución madre dos veces y después se diluye a 1/10 (0,5 en 4,5 ml) transfiriendo rápidamente la
35 solución madre a un tubo Falcon hermético (50 ml) que contiene PBS que normalmente está precalentado a 37 °C usando un baño de agua. El PBS en el que se diluye la solución madre puede modificarse para que sea más o menos ácido o para que contenga tioles. La concentración final típica es de 25 mM (100 mM de azufre total).
- Se vuelve a poner la tapa del tubo Falcon, se cierra y se sella la tapa adicionalmente con parafilm. Las fases líquida
40 y gaseosa (espacio de cabeza) deben constituir 5 y 45 ml, respectivamente.
- Se incuba normalmente durante una hora a 37 °C.
- Se retira del baño de agua. Se perfora un lado del tubo Falcon con una aguja del calibre 25.
45
- Se perfora el otro lado de la tapa del tubo Falcon con una aguja del calibre 23 acoplada a una jeringa de 5 ml. Se inserta todo lo posible en el gas del espacio de cabeza, es decir, hasta el bisel de la aguja. Se extraen lentamente 5 ml del gas del espacio de cabeza en 10 segundos.
- Se pasa la muestra de gas por el detector usando una llave de 3 vías (cerrada al aire ambiental) para acomodar la
50 jeringa; esta se conecta a la entrada del detector, como se muestra en la fig. 10. Una vez que se haya extraído todo el gas de la jeringa, se retira la jeringa para permitir que el aire ambiental purgue el sistema. Si no se retira la jeringa, se produce una acumulación de H₂S gaseoso alrededor del sensor, lo que provoca lecturas erróneas.

55 El detector de H₂S Z900XP muestra una lectura cada 10 segundos. Durante la primera serie de experimentos, se registraron tanto el nivel máximo de H₂S gaseoso (en partes por millón, ppm) como cada valor durante la fase de lavado hasta que el medidor mostró cero. Normalmente, el valor máximo de H₂S es la primera o la segunda lectura que se muestra después de la inyección. Si la muestra se extrae en la última parte del intervalo de 10 segundos, la segunda o tercera lectura puede ser la más alta. Se observó una correlación directa (regresión no lineal, modelo de

línea recta, $r^2 = 0,992$; véase la fig. 11) al comparar el valor máximo de H₂S con la suma de las lecturas de lavado (desintegración) con el paso del tiempo (área bajo la curva, ABC). Como el tiempo hasta el lavado y la suma de los valores en él son directamente proporcionales a la cantidad máxima de gas detectada inicialmente, es apropiado tener en cuenta únicamente el nivel máximo de H₂S gaseoso para determinar la cantidad total de H₂S gaseoso liberado.

5

4.2 Liberación de H₂S gaseoso de las sales DEA-TTM A, B y C en condiciones de laboratorio

Las pruebas iniciales de las sales DEA-TTM A, B y C se realizaron en condiciones estándar (disolución en PBS, pH 7,4, incubación durante 1 hora). Los resultados se muestran en la fig. 12A. La cantidad de H₂S liberado varió cuatro veces más entre las sales; la sal C liberó la mayor cantidad de H₂S gaseoso, mientras que la sal B fue la que menos H₂S gaseoso liberó. Las tres sales DEA-TTM muestran una sorprendente dependencia del tiol, como se muestra en la fig. 12B. La coincubación con L-cisteína (5 mM) eleva la liberación de H₂S gaseoso entre 20 y 40 veces (como referencia, la dependencia del tiol del ATTM mostró un aumento del séxtuple). El nivel máximo de H₂S gaseoso observado en cada una de las tres sales tras la incubación con tioles fue comparable. Las tres sales de DEA-TTM también presentan dependencia del pH, como se muestra en la fig. 12C. Se ha demostrado que las condiciones ácidas favorecen la liberación de sulfuro. El nivel de liberación de H₂S gaseoso aumenta con la acidez, pero las cantidades relativas de H₂S gaseoso liberadas por cada una de las sales A, B y C se mantienen aproximadamente similares a cada pH a los niveles observados en condiciones estándar (véanse las fig. 12A y 12C).

10

15

20

4.3 Liberación de H₂S gaseoso en muestras de sangre completa de ratas Wistar macho

También se evaluó la liberación de H₂S gaseoso de las sales DEA-TTM A, B y C en sangre completa (anticoagulada con ácido etilen-diamina-tetraacético, EDTA, 2,5 mM) obtenida de tres ratas Wistar macho anestesiadas. El ensayo fue idéntico al descrito anteriormente, con la excepción de que el 1/10 (0,5 en 4,5 ml) se diluyó en tubos Falcon herméticos (50 ml) que contenían sangre completa de rata, en lugar de PBS. La sangre en la que se diluyó la solución madre se precalentó a 37 °C con un baño de agua. La liberación de H₂S gaseoso a partir de DEA-TTM disuelta, diluida en sangre de rata, se midió como en el caso anterior. La menor cantidad de H₂S gaseoso se obtuvo a partir de DEA-TTM sintetizada por la ruta A (véase la fig. 13). Esto fue significativamente menor que la cantidad de H₂S liberado por el material de las rutas B y C. Un menor nivel de liberación de H₂S gaseoso en la sangre es muy deseable desde una perspectiva clínica. Se sabe que la liberación o generación de sulfuro en el torrente sanguíneo causa toxicidad, principalmente relacionada con la hipotensión. De manera más deseable, un donante de sulfuro administrado a los pacientes libera sulfuro *fuera* de la circulación, preferentemente de manera intracelular y más preferentemente en el interior de la mitocondria (en el lugar de acción previsto).

25

30

REIVINDICACIONES

1. Una sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina, **caracterizada por**:

- 5 (a) un patrón de XRPD que tiene al menos tres picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y $21,5 \pm 0,5^\circ 2\theta$, en donde
- (i) el patrón de XRPD tiene picos a 11,4 y $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, en donde el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ es al menos una vez y media más intenso que el pico a $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$; o
- 10 (ii) el patrón de XRPD tiene picos a 11,4 y $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, en donde el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ es al menos tres veces más intenso que el pico a $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$;
- (b) un patrón de XRPD sustancialmente similar al de la fig. 1;
- (c) un grupo espacial $P2_1$ a una temperatura de aproximadamente 100 K;
- 15 (d) dimensiones de celda unitaria de $a = 7,1433(4)$ Å, $b = 10,7328(5)$ Å, $c = 10,7485(8)$ Å, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 93,902(6)^\circ$ y $\gamma = 90,00^\circ$ a una temperatura de aproximadamente 100 K; o
- (e) una combinación de los mismos.

20 2. La sal de tetratiomolibdato de dietilamina cristalina de la reivindicación 1, **caracterizada por** un patrón de XRPD que tiene al menos tres picos seleccionados entre los picos a 7,9, 11,4, 12,5, 13,9, 14,9, 20,8 y $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

3. La sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, caracterizado por o bien:

- 25 i) un patrón de XRPD que tiene picos a 11,4 y $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$, en donde el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ es al menos una vez y media más intenso que el pico a $14,9 \pm 0,2^\circ 2\theta$; o
- ii) un patrón de XRPD que tiene picos a 11,4 y $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, en donde el pico a $11,4 \pm 0,2^\circ 2\theta$ es al menos tres veces más intenso que el pico a $21,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$.

30 4. Una composición farmacéutica que comprende una sal de tetratiomolibdato de dietilamina cristalina como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5. La sal de tetratiomolibdato de dietilamina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición farmacéutica de la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento de un paciente humano o animal.

35 6. La sal de tetratiomolibdato de dietilamina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o la composición farmacéutica de la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento de una afección que requiera la reducción del metabolismo de un órgano o de todo el cuerpo de un paciente, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de la sal cristalina o de la composición farmacéutica a un paciente que lo necesite.

40 7. La sal cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en donde la afección que requiere la reducción del metabolismo de un órgano o de todo el cuerpo de un paciente es infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular, hemorragia grave o lesión por reperfusión.

45 8. La sal cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la afección a tratar es una afección aguda.

50 9. La sal cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde la sal cristalina de tetratiomolibdato de dietilamina se administra al paciente disuelta en agua o en otro medio acuoso fisiológicamente aceptable.

10. La sal cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde la sal cristalina o la composición farmacéutica se administra: (i) mediante infusión intravenosa rápida; (ii) mediante infusión continua; o mediante una combinación de (i) y (ii).

55 11. La sal cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde la sal cristalina o la composición farmacéutica se administra al paciente una o más veces al día.

60 12. La sal cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en donde la sal cristalina o la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa.

13. La sal cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en donde una sola administración de la sal cristalina o la composición farmacéutica comprende de 0,1 a 10 mg de tetratiomolibdato de dietilamina/kg de peso corporal del paciente.

65 14. La sal cristalina o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a

12, en donde se administra al paciente una infusión intravenosa rápida que comprende de 0,1 a 10 mg de tetratiomolibdato de dietilamina/kg de peso corporal de paciente y posteriormente se administra al paciente una infusión continua que comprende de 0,1 a 10 mg de tetratiomolibdato de dietilamina/kg de peso corporal del paciente, a lo largo de un periodo de 2 a 45 minutos.

5

15. Un proceso para producir la sal de tetratiomolibdato de dietilamina cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende hacer reaccionar tetratiomolibdato de amonio con un exceso de dietilamina, opcionalmente en donde el tetratiomolibdato de amonio se produce a partir de la reacción de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ con sulfuro de amonio.

10

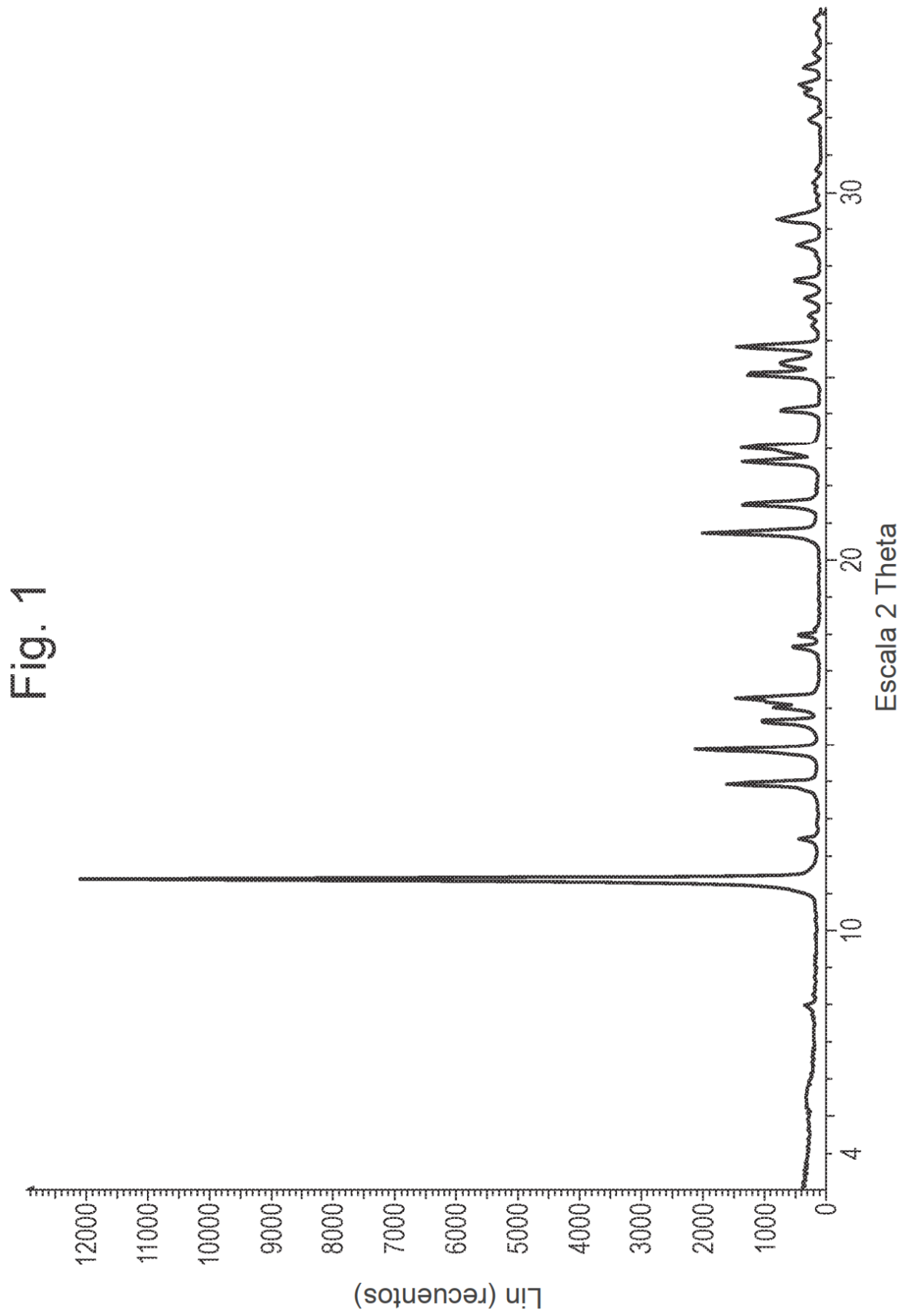


Fig. 2

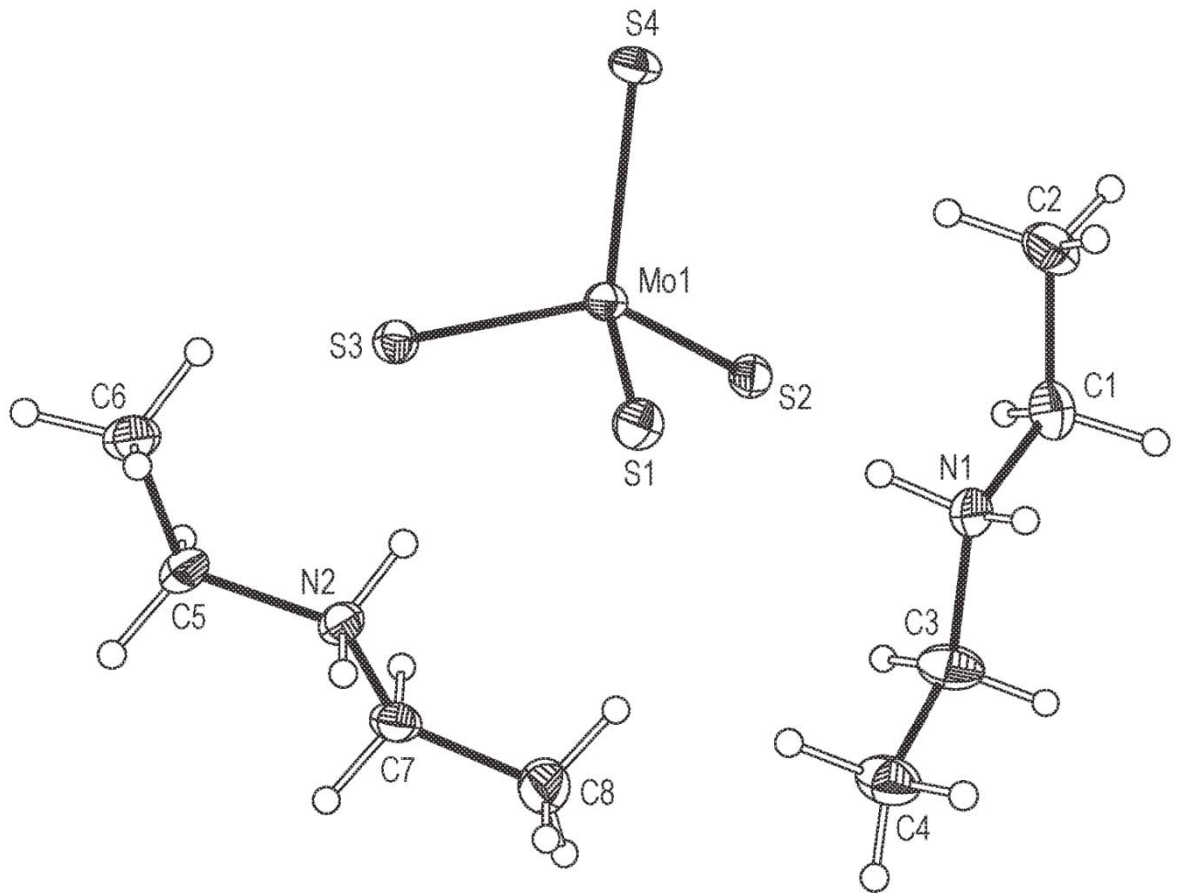
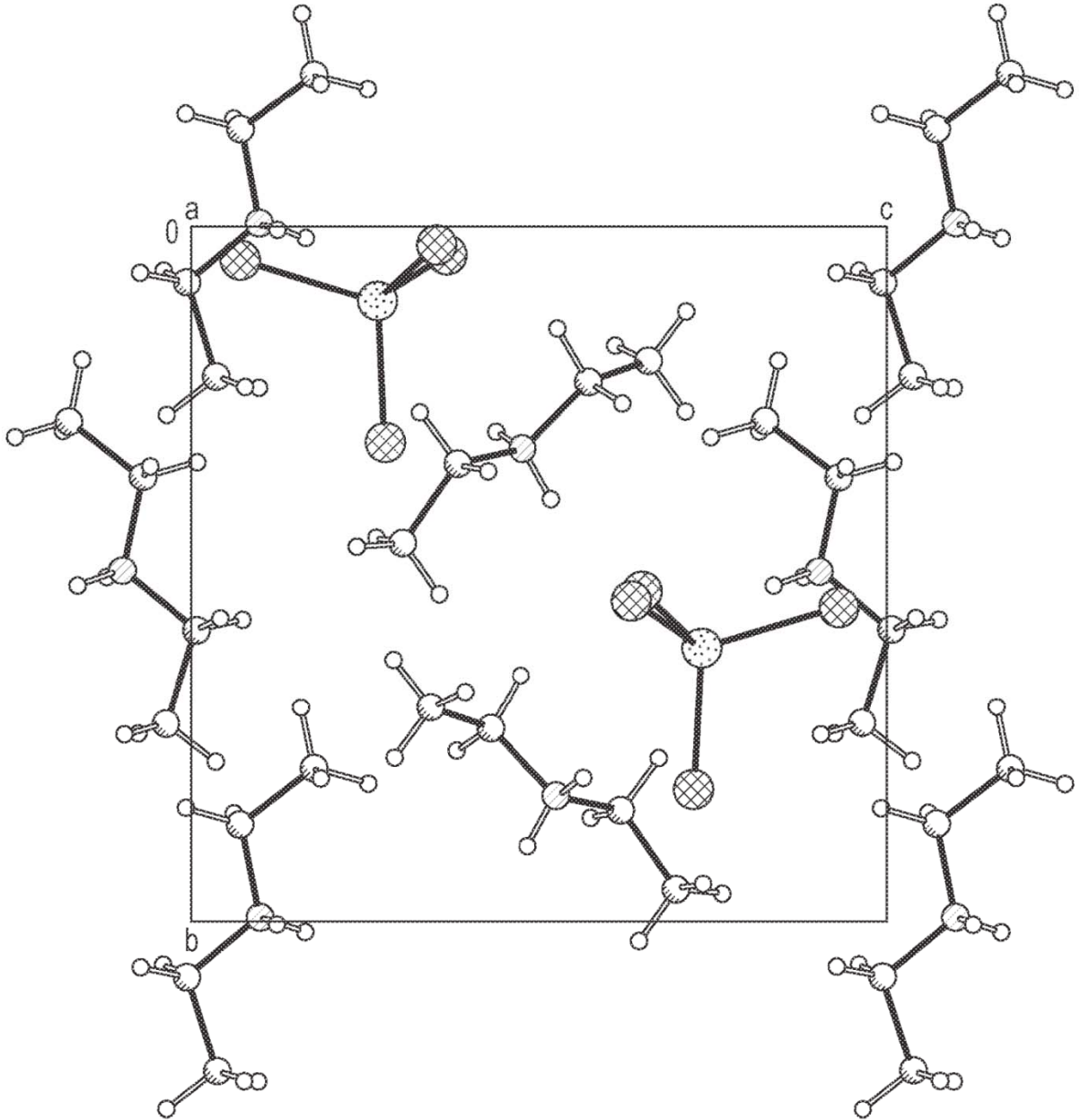


Fig. 3



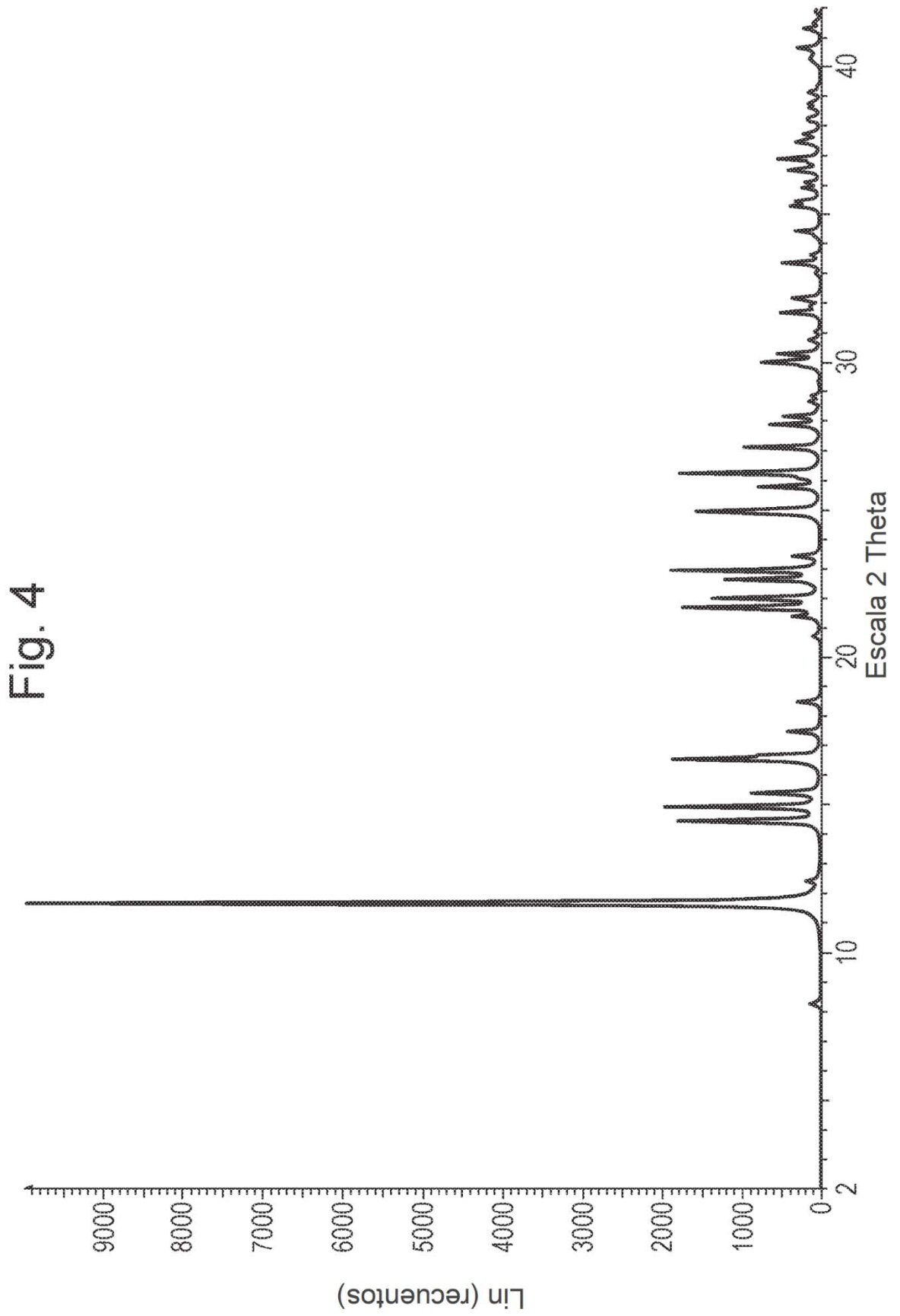
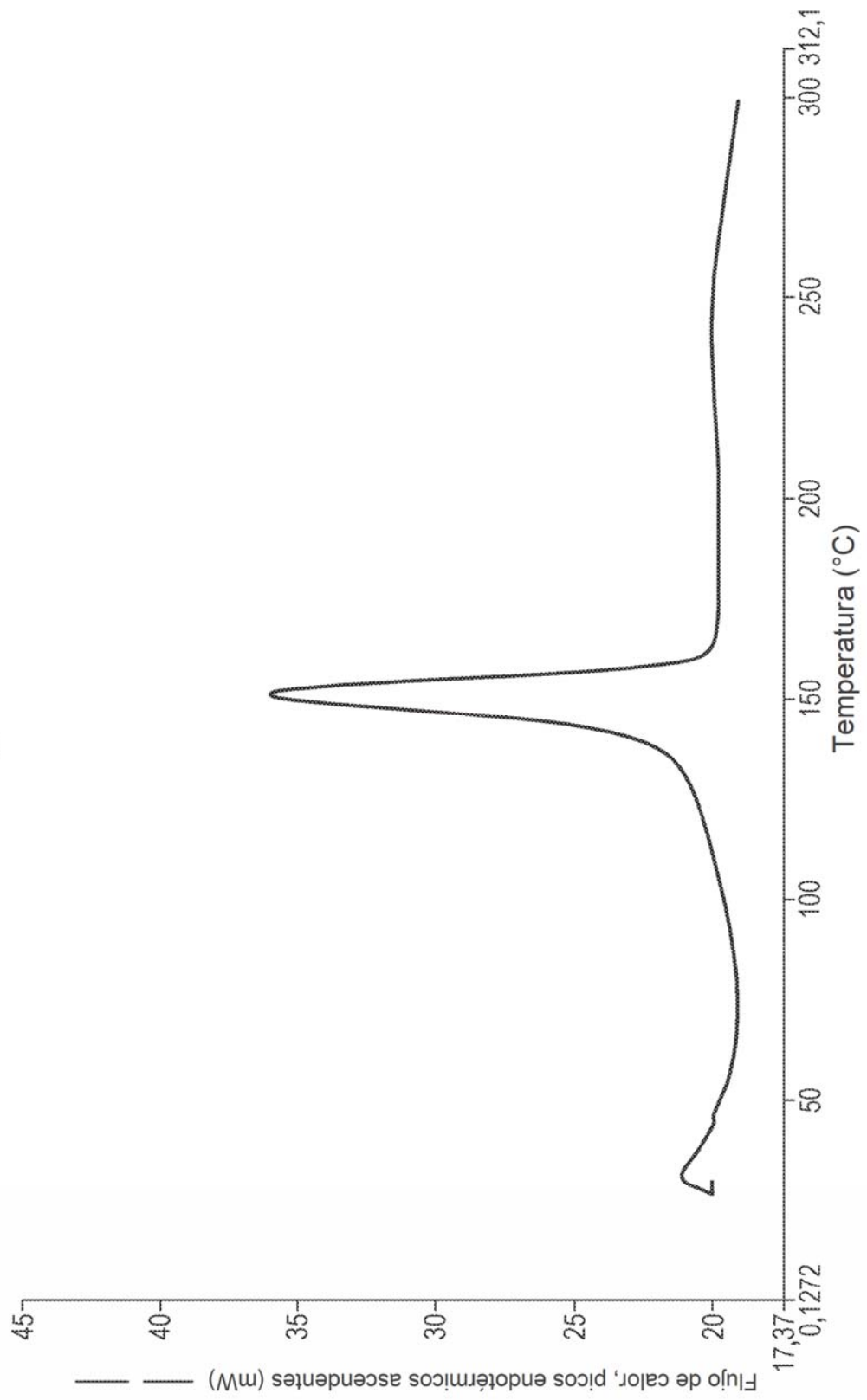


Fig. 5



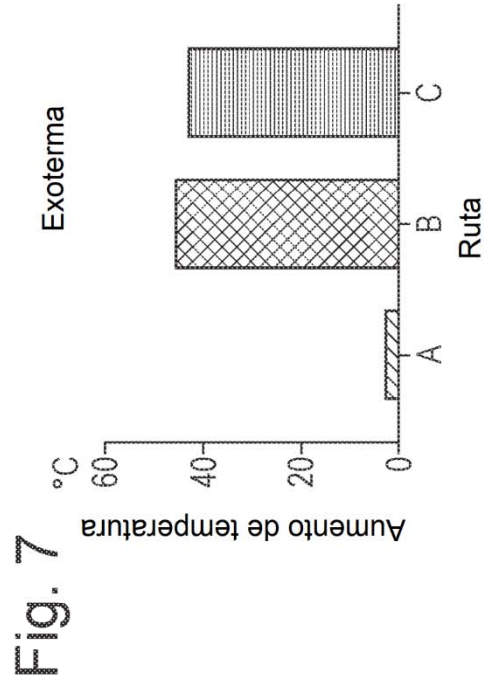
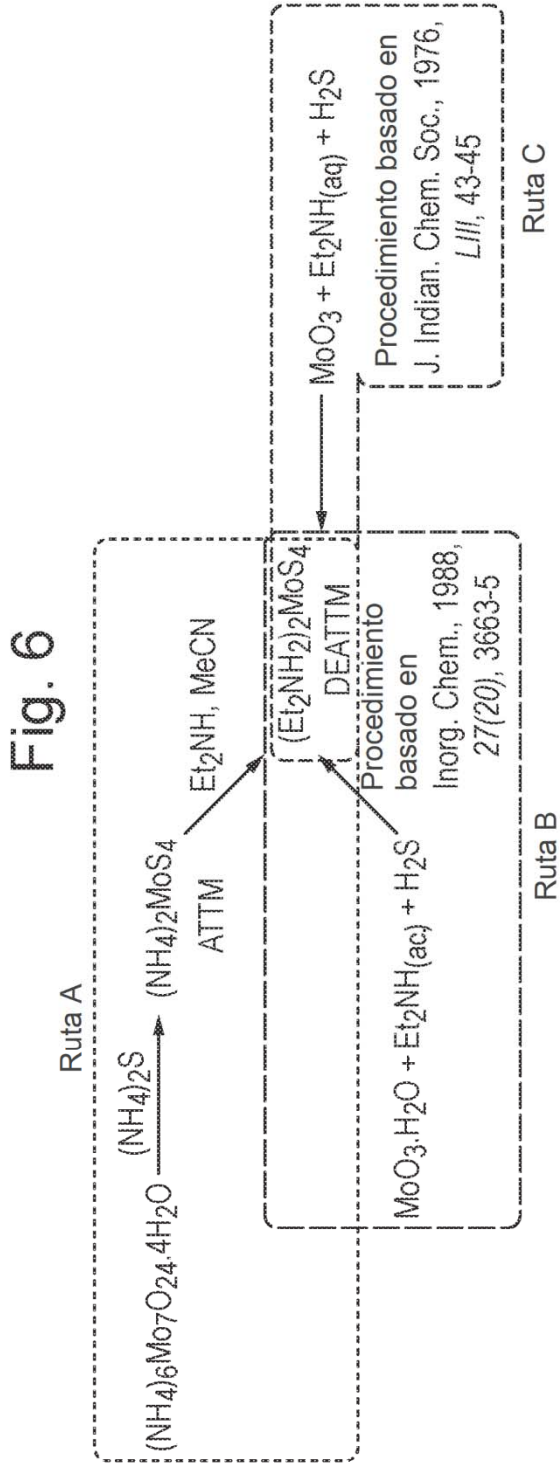


Fig. 8A

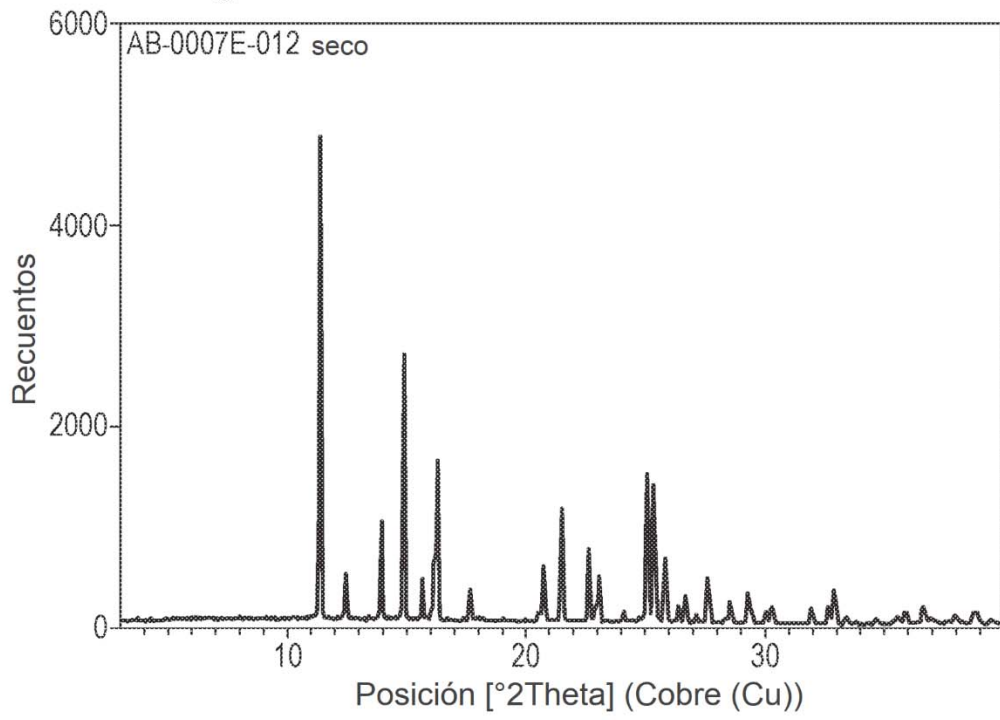


Fig. 8B

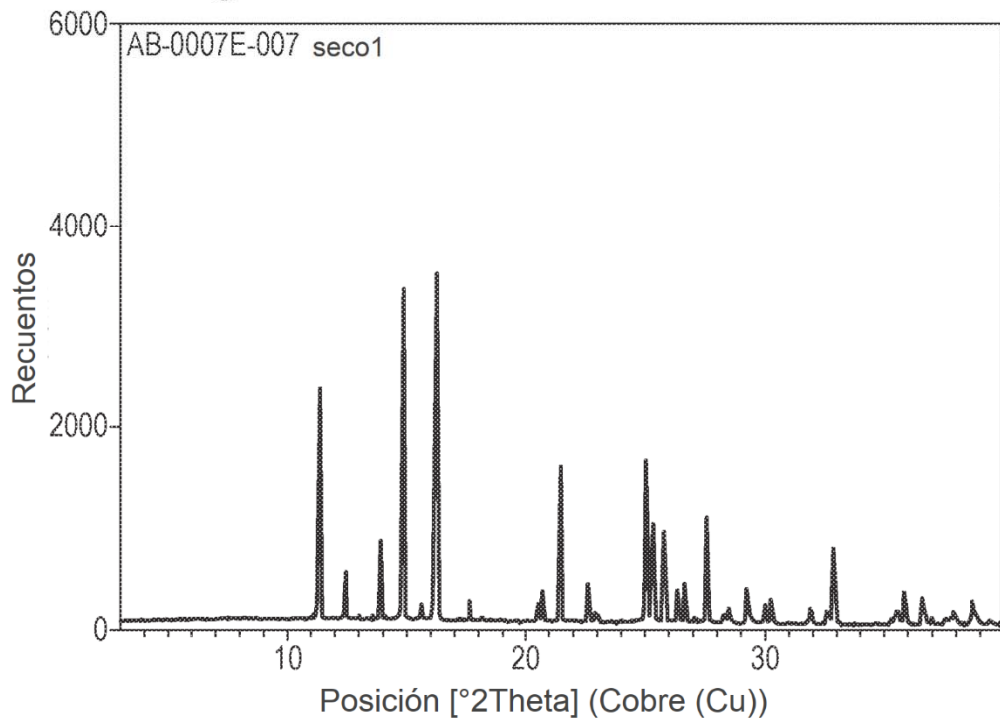


Fig. 8C

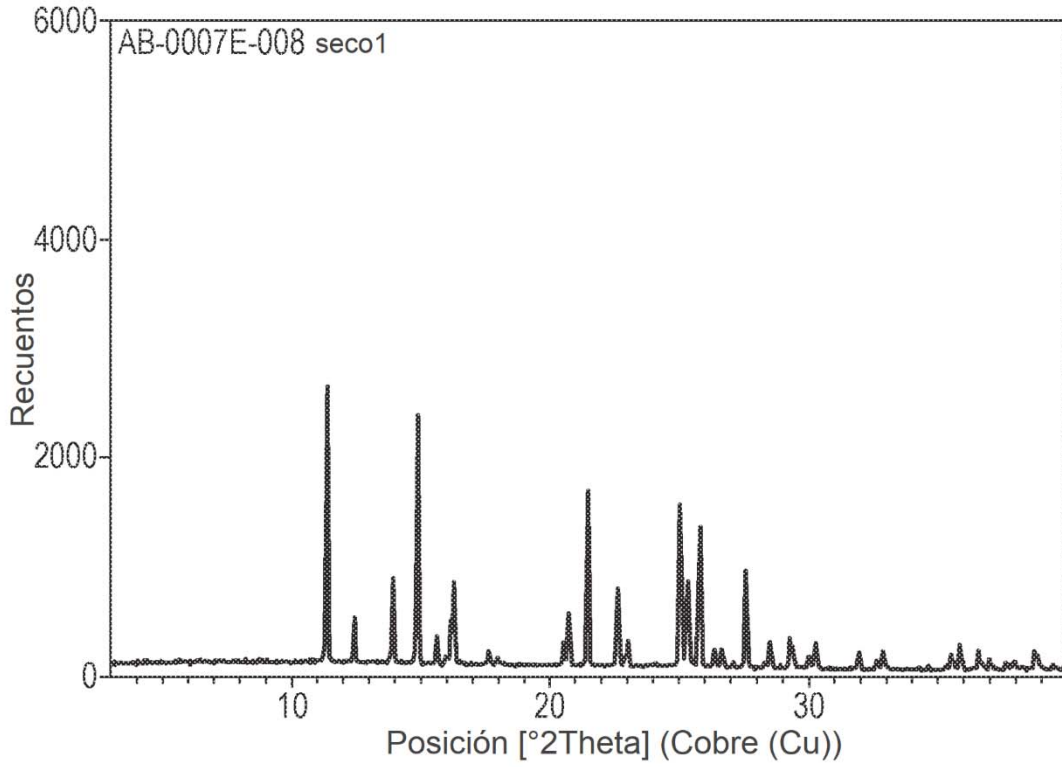


Fig. 9

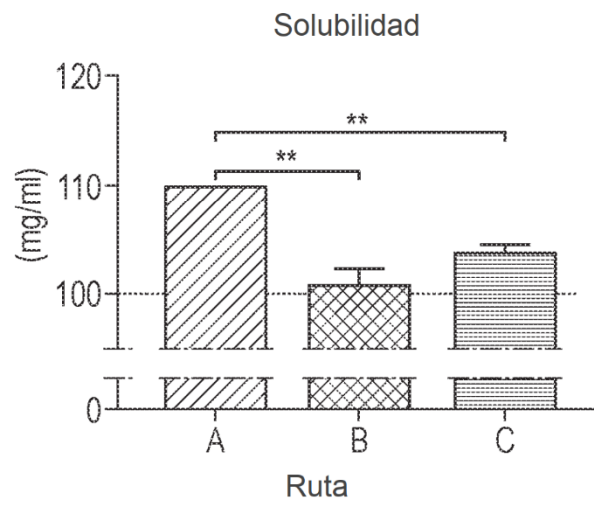


Fig. 10

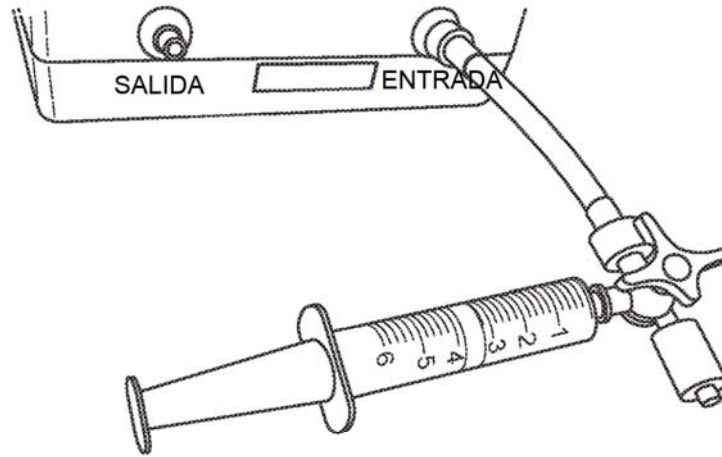


Fig. 11

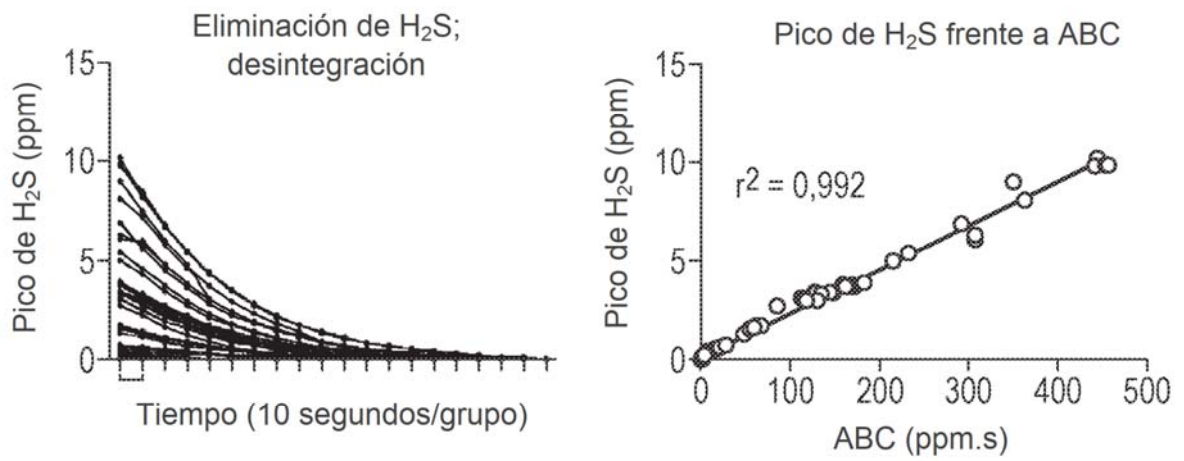


Fig. 12A

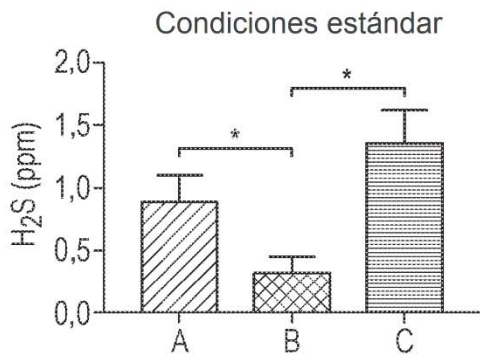


Fig. 12B

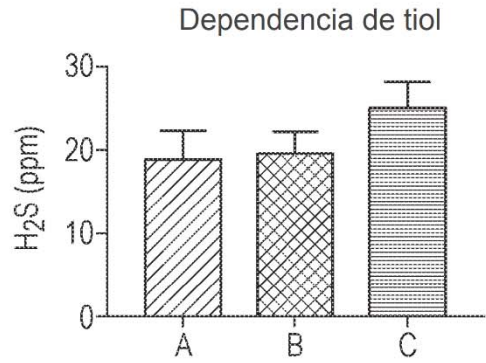


Fig. 12C

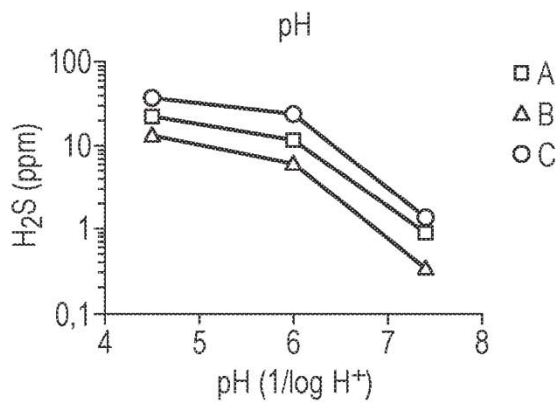


Fig. 13

