

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 970 120**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)  
**A61P 3/06** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)  
**A61P 3/00** (2006.01)  
**A61P 9/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2019 PCT/EP2019/081650**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2020 WO20099678**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2019 E 19808555 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023 EP 3880683**

54 Título: **Sal de potasio monohidratada de un derivado de tienopiridona y su proceso de preparación**

30 Prioridad:

**16.11.2018 EP 18306505**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.05.2024**

73 Titular/es:

**POXEL (100.0%)  
Immeuble le Sunway, 259/261 Avenue Jean  
Jaures  
69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**BOLZE, SÉBASTIEN;  
LANZ, MARC;  
ARICAN, DENIZ;  
O'SULLIVAN, ANTHONY;  
HALLAKOU-BOZEC, SOPHIE y  
NAVARRE, LAURE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 970 120 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

Sal de potasio monohidratada de un derivado de tienopiridona y su proceso de preparación

5 **CAMPO TÉCNICO**

La invención se refiere a un proceso para preparar una sal de potasio monohidratada cristalina de un derivado de tienopiridona. También se refiere a la sal de potasio monohidratada cristalina de un derivado de tienopiridona obtenido de esta manera, y su uso en medicina, en particular para tratar o prevenir trastornos metabólicos, tales como NASH.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La proteína -cinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK, por sus siglas en inglés) es un regulador central de múltiples vías metabólicas que conducen al control del metabolismo de los lípidos, la homeostasis de la glucosa y la inflamación. Su activación tiene el potencial de tratar numerosas enfermedades metabólicas crónicas, incluidas las que afectan al hígado, como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), que es una forma grave de enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés).

15

La AMPK es una diana biológica importante, ya que tiene el potencial de generar beneficios en los tres procesos fisiopatológicos cruciales involucrados en el desarrollo de NASH: esteatosis hepática, inflamación y fibrosis. La activación de la AMPK también tiene el potencial de tratar las comorbilidades de la NASH, actuando específicamente en los factores de riesgo cardiovascular, como la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la inflamación y la obesidad.

20

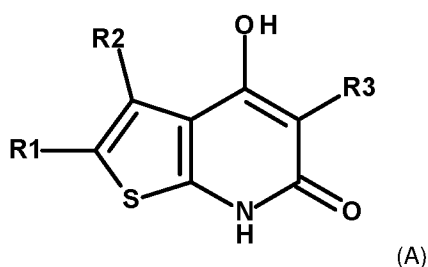
LA NASH es una enfermedad metabólica sin un origen claro de la enfermedad que se está convirtiendo rápidamente en una epidemia mundial. Se caracteriza por la acumulación de lípidos hepáticos provenientes principalmente de la lipólisis del tejido adiposo (AT, por sus siglas en inglés) (60 %) y de la lipogénesis *de novo* hepática (25 %), lo que provoca inflamación y fibrosis. La enfermedad puede permanecer latente durante un largo período de tiempo, pero una vez que se acelera, pueden producirse daños graves y cirrosis hepática, lo que puede afectar significativamente la función hepática o incluso provocar insuficiencia hepática o cáncer de hígado. Los factores de riesgo típicos de la NASH incluyen obesidad, niveles elevados de lípidos en la sangre (tales como colesterol y triglicéridos) y diabetes. Actualmente no se dispone de terapias curativas o específicas eficaces y seguras (G. C. Farrell y C. Z. Larter, Hepatology, 2006, 43, 99-112).

25

30

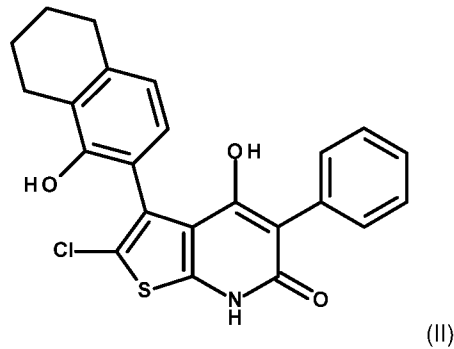
Se sabe que muchos derivados de tienopiridona son activadores de la AMPK y han sido objeto de varias solicitudes. En particular, el documento WO2014/001554 se refiere a compuestos de fórmula (A):

35



40 en donde R1 es un átomo de hidrógeno o halógeno, R2 es un grupo indanilo o tetralinilo y R3 es un grupo arilo o heteroarilo, siendo dichos compuestos activadores directos de la AMPK, y también se relaciona con su uso en el tratamiento de trastornos regulados por activación de la AMPK .

45 Esta solicitud también describe un proceso para preparar la sal de sodio tetrahidratada de 2-cloro-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona representado por la siguiente fórmula (II), que comprende mezclar el compuesto de fórmula (II) con metóxido de sodio en metanol y agua, y aislar la sal de sodio tetrahidratada por liofilización.



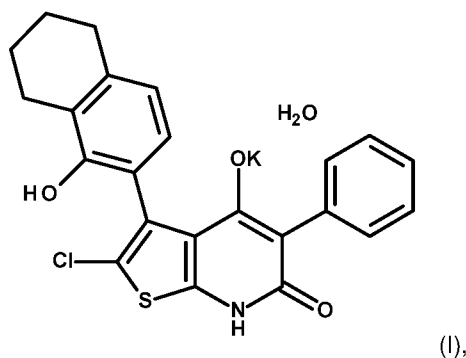
5 La sal de potasio correspondiente tiene un gran potencial debido a sus propiedades farmacológicas y físicas. Sin embargo, cuando se prepara como se sugiere en el documento WO2014/001554, de acuerdo con un proceso similar al utilizado para preparar la sal de sodio, el compuesto obtenido es amorfo. Por lo tanto, generalmente resulta más complejo aumentar la escala de este proceso y requiere el uso de técnicas específicas como el secado por aspersión. Los ajustes de condiciones usando metóxido de potasio en presencia de metanol y agua condujeron a un solvato de metanol impuro. Debido a la toxicidad del metanol, es preferible tener acceso a un hidrato en lugar de un solvato de metanol. Además, se ha demostrado que la sustitución de la etapa de liofilización por una etapa de filtración, que es más apropiada a mayor escala, proporciona dicho solvato de metanol impuro con bajo rendimiento.

10 Por lo tanto, sigue siendo necesario desarrollar un proceso que dé acceso a una sal de potasio estable, bien definida y fácil de filtrar del compuesto (II) (2-cloro-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona) con un rendimiento elevado.

15 **SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

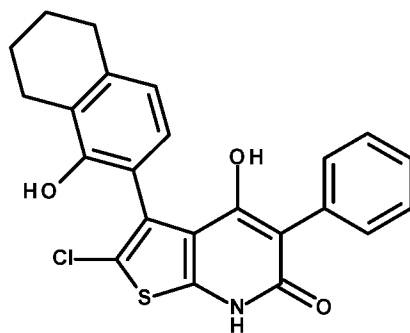
A este respecto, los inventores han demostrado que se puede obtener una sal de potasio estable, bien definida y fácil de filtrar del compuesto (II) modificando la etapa de salificación del proceso descrito en el documento WO2014/001554. Las condiciones desarrolladas por los inventores para esta etapa de salificación permiten el acceso a la forma monohidratada de la sal de potasio, que ha demostrado ser una forma estable. Además, la etapa de filtración da acceso a la sal monohidratada con un rendimiento y pureza elevados. Los inventores también han demostrado que el precursor, es decir, el compuesto (II), también se puede obtener mediante un proceso eficiente, caracterizado por el uso de reactivos más ecológicos y condiciones suaves, un número optimizado de etapas y un mayor rendimiento global, con respecto al proceso descrito en la técnica anterior.

25 De esta manera, la invención se refiere a un proceso para preparar una sal de potasio monohidratada cristalina de fórmula (I):



30 donde dicho proceso que comprende las etapas de:

35 (A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con carbonato de potasio en una solución que comprende agua y un disolvente seleccionado entre acetato de *n*-butilo e isopropanol:

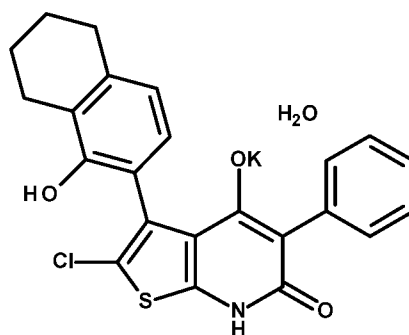


(II);

(B) formar un precipitado; y

5 (C) recuperar el precipitado obtenido en la etapa (B), de manera preferible por filtración.

Esta también se refiere a una sal de potasio monohidratada cristalina de fórmula (I):



(I).

10 Esta invención concierne además a una composición farmacéutica que comprende una sal de potasio monohidratada cristalina de fórmula (I), y un soporte farmacéuticamente aceptable.

15 Esta también se refiere a la sal de potasio monohidratada cristalina de fórmula (I) o la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para uso como un medicamento, y en particular para uso en el tratamiento o prevención de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, inflamación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, presión arterial alta, retinopatías, neuropatías, trastornos mitocondriales y miopatías, incluidas, entre otras, MELAS (siglas en inglés de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares), síndrome de Leigh, LHON (siglas en inglés de neuropatía óptica hereditaria de Leber), o MNGIE (siglas en inglés de encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial), enfermedades neuromusculares tales como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker (BMD, por sus siglas en inglés) o distrofia muscular espinal, enfermedades neurodegenerativas, fibrosis pulmonar, enfermedades neurológicas asociadas a la edad, enfermedad de Alzheimer o enfermedades metabólicas.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

20 La Figura 1 muestra el patrón de XRPD del compuesto (I) preparado en el Ejemplo 1.

30 La Figura 2 muestra patrones de XRPD de sólidos obtenidos con varios protocolos, un patrón de XRPD del solvato de metanol de la sal de potasio del compuesto (II) y un patrón de XRPD del compuesto (I).

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

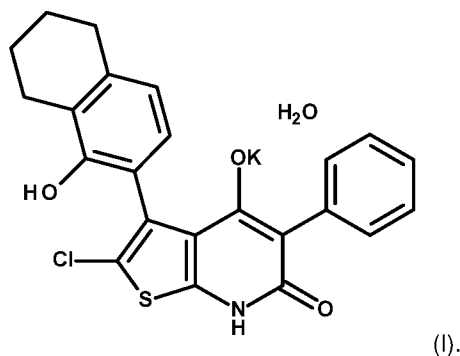
35 En la siguiente descripción, la expresión "que comprende entre" pretende incluir los límites superior e inferior dentro del intervalo descrito.

40 El término "disolvente" se refiere a un disolvente orgánico, un disolvente inorgánico como el agua o una mezcla de estos. Los ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos alifáticos tales como pentano o hexano, hidrocarburos alicíclicos tales como ciclohexano, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, estireno, tolueno, ortoxileno, metaxileno o paraxileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano,

cloroformo o clorobenceno, disolventes nitrogenados tales como acetonitrilo o trietilamina, disolventes oxigenados, en particular cetonas tales como acetona, éteres como éter dietílico, éter *tert*-butil metílico (TBME), éter ciclopentil metílico (CPME), tetrahidrofurano (THF) o metiltetrahidrofurano (Me-THF), alcoholes tales como metanol, isopropanol o etanol, ésteres tales como acetato de *n*-butilo, amidas tales como dimetilformamida (DMF) y mezclas de estos.

5

La invención se refiere a un proceso para preparar una sal de potasio monohidratada de fórmula (I):



10 Dicho proceso para preparar una sal de potasio monohidratada de fórmula (I) comprende las etapas de:

(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con carbonato de potasio en una solución que comprende agua y un disolvente seleccionado entre acetato de *n*-butilo e isopropanol;

15 (B) formar un precipitado; y

(C) recuperar el precipitado obtenido en la etapa (B), de manera preferible por filtración.

Una o más etapas del proceso de la invención pueden dividirse en subetapas.

20

El carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ) en la etapa (A) puede usarse en forma de un sólido puro tal como un polvo, o puede diluirse en un disolvente para formar una solución o una dispersión. De manera preferible, el carbonato de potasio se usa en forma de una solución acuosa de carbonato de potasio. La concentración de carbonato de potasio en dicha solución acuosa puede comprender entre un 1 % y un 99 %, de manera preferible entre un 40 % y un 60 % (p/v). La cantidad de carbonato de potasio que se usa en la etapa (A) puede comprender entre 0,25 y 3 equivalentes, de manera preferible entre 0,5 y 1,2 equivalente, de manera preferible entre 0,5 y 0,6 equivalente, con relación al compuesto de fórmula (II).

25

La etapa (A) puede llevarse a cabo a temperatura que está comprendida entre 5 °C y 60 °C, de manera preferible entre 15 °C y 35 °C.

30

En la etapa (A), el compuesto de fórmula (II), carbonato de potasio, agua y un disolvente seleccionado entre acetato de *n*-butilo e isopropanol, puede añadirse en cualquier recipiente o contenedor de reacción apropiado, y en cualquier orden. En una realización de la invención, la etapa (A) puede implementarse al agregar carbonato de potasio, en particular una solución acuosa de carbonato de potasio, a una solución que comprende el compuesto de fórmula (II), un disolvente seleccionado entre acetato de *n*-butilo e isopropanol, y agua de manera opcional.

35

En una realización particular, dicho disolvente en la etapa (A) es acetato de *n*-butilo. En tal realización, la etapa (A) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con carbonato de potasio en una solución (o "sistema disolvente") que comprende agua y acetato de *n*-butilo.

40

Cuando dicho disolvente es acetato de *n*-butilo, la relación en volumen de agua respecto al acetato de *n*-butilo en la etapa (A) puede comprender entre 1/1000 y 100/1, de manera preferible entre 1/100 y 10/1, de manera más preferible entre 1/100 y 1/2, de manera aún más preferible entre 1/100 y 1/10.

45

En otra realización particular, dicho disolvente en la etapa (A) es isopropanol. En tal realización, la etapa (A) comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con carbonato de potasio en una solución (o "sistema disolvente") que comprende agua e isopropanol.

50

Cuando dicho disolvente es isopropanol, la relación en masa de agua respecto al isopropanol en la etapa (A) puede comprender entre 25/75 y 75/25, de manera preferible entre 40/60 y 60/40, y de manera más preferible entre 45/55 y 55/45.

Cuando dicho disolvente es isopropanol, la relación en volumen de agua respecto al isopropanol en la etapa (A) puede

## ES 2 970 120 T3

comprender entre 20/80 y 70/30, de manera preferible entre 35/65 y 55/45, y de manera más preferible entre 40/60 y 50/50.

5 El volumen de agua se refiere al volumen total de agua en la mezcla de la etapa (A), y de esta manera también incluye el volumen de agua que puede ser traído por una solución acuosa de carbonato de potasio.

10 Cuando dicho disolvente es isopropanol, la relación en masa del compuesto (II) respecto a la mezcla de agua e isopropanol en la etapa (A) puede comprender entre 1/99 y 70/30, de manera preferible entre 2/98 y 20/80 de manera más preferible entre 5/95 y 15/85.

10 Por lo tanto, en la etapa (A) se obtiene una mezcla que comprende el compuesto de fórmula (II), carbonato de potasio, agua y un disolvente seleccionado entre acetato de *n*-butilo e isopropanol. Dicha mezcla se agita convenientemente, por ejemplo, mediante un agitador magnético o un aspa de agitación.

15 La etapa (B) comprende formar un precipitado. De manera típica, la etapa (B) puede comprender una subetapa para calentar la mezcla que se obtiene en la etapa (A), de manera preferible a una temperatura cercana al reflujo de la mezcla, a la que sigue una subetapa de enfriado de la mezcla resultante, por ejemplo, a una temperatura que está comprendida entre -15 °C y 35 °C. La expresión "cercana al reflujo de la mezcla" se refiere de manera típica a una temperatura que está comprendida entre un 90 % y un 100 % del punto de ebullición del sistema disolvente en la etapa (A) (por ejemplo, agua/isopropanol o agua/acetato de *n*-butilo).

20 Se puede llevar a cabo una etapa de destilación entre la subetapa de calentar y la subetapa de enfriado de la etapa (B).

25 De manera más particular, la etapa (B) comprende convenientemente las siguientes subetapas de:

(b1) calentar la mezcla que se obtiene en la etapa (A) a una temperatura que está comprendida entre 70 °C y 120 °C; y

30 (b2) enfriado de la mezcla que se obtiene en la etapa (b1) a una temperatura que está comprendida entre -15 °C y 35 °C, de manera que se obtenga un precipitado.

35 Las etapas (b1) y (b2) pueden dividirse de manera independiente en uno o más gradientes de temperatura, de manera opcional separados por niveles de temperatura. Un "nivel de temperatura" se refiere a una fase durante la cual la temperatura se mantiene constante. Un "gradiente de temperatura" se refiere a una fase durante la cual la temperatura se incrementa (en una etapa de calentado) o se reduce (en una etapa de enfriado). Las etapas (b1) y (b2) pueden terminar de manera independiente con un gradiente de temperatura o con un nivel de temperatura.

40 Se entiende que la temperatura de los niveles y/o gradientes de temperatura en una etapa dada puede estar comprendida o no dentro de los intervalos de temperatura especificados para la temperatura de la etapa final de la etapa dada. La temperatura de la etapa final en una etapa dada se refiere a la temperatura más alta alcanzada para una etapa de calentamiento y la temperatura más baja alcanzada para una etapa de enfriamiento. Por ejemplo, la temperatura de la etapa final en la etapa (b1) está comprendida entre 70 °C y 120 °C, sin embargo, la temperatura o las temperaturas de los niveles o gradientes de temperatura en la etapa (b1) pueden estar comprendidas o no dentro del intervalo de 70-120 °C.

50 La etapa (b1) comprende calentar dicha mezcla que se obtiene en la etapa (A) hasta una temperatura  $T_{b1}$  que está comprendida entre 70 °C y 120 °C, de manera preferible entre 90 °C y 110 °C o entre 80 °C y 100 °C. Dicha temperatura  $T_{b1}$  puede mantenerse durante de 5 minutos a 10 horas, de manera preferible durante de 10 minutos a 10 horas, de manera más preferible durante de 15 minutos a 5 horas, de manera aún más preferible durante de 20 minutos a 2 horas. La fuente para calentar puede ser cualquier dispositivo apropiado conocido por el técnico experto.

En una realización particular, la etapa (b1) comprende las siguientes subetapas:

55 (b1-1) calentar la mezcla que se obtiene en la etapa (A) hasta una temperatura  $T_3$  que está comprendida entre 45 °C y 60 °C, manteniéndose  $T_3$  durante de 30 minutos a 10 horas, de manera preferible de 1 hora a 5 horas; y

60 (b1-2) calentar la mezcla que se obtiene en la etapa (b1-1) hasta una temperatura  $T_{b1}$  que está comprendida entre 70 °C y 90 °C, de manera preferible entre 75 °C y 85 °C, manteniéndose  $T_{b1}$  durante de 5 minutos a 2 horas, de manera preferible durante de 5 minutos a 30 minutos.

En tal realización, dicho disolvente seleccionado entre acetato de *n*-butilo e isopropanol es convenientemente isopropanol.

65 La etapa (b2) comprende enfriado de la mezcla que se obtiene en la etapa (b1) a una temperatura que está comprendida entre -15 °C y 35 °C.

## ES 2 970 120 T3

En una realización, la etapa (b2) comprende las siguientes subetapas:

5 (b2-1) enfriado de la mezcla que se obtiene en la etapa (b1) hasta una temperatura  $T_1$  que está comprendida entre  $13\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante un periodo  $P_1$  que está comprendido entre 30 minutos y 5 horas, de manera preferible entre 45 minutos y 2 horas;

10 (b2-2) enfriado de la mezcla que se obtiene en la etapa (b2-1) hasta una temperatura  $T_2$  que está comprendida entre  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de manera preferible entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durante un periodo  $P_2$  que está comprendido entre 10 minutos y 5 horas, de manera preferible entre 45 minutos y 2 horas; y

(b2-3) el mantenimiento de dicha temperatura  $T_2$  durante de 45 minutos a 250 minutos.

15 En esta realización, los índices  $r_1 = (T_{b1}-T_1)/P_1$  y  $r_2 = (T_1-T_2)/P_2$  pueden ser diferentes.

En tal realización, dicho disolvente seleccionado entre acetato de *n*-butilo e isopropanol es de manera conveniente acetato de *n*-butilo.

20 A la subetapa (b2-1) anterior puede seguir, antes de la subetapa (b2-2), un nivel de temperatura a la temperatura  $T_1$ , durante de 15 minutos a 10 horas, de manera preferible durante de 30 minutos a 3 horas.

En otra realización, la etapa (b2) comprende las siguientes subetapas:

25 (b2-1') enfriado de la mezcla que se obtiene en la etapa (b1) hasta una temperatura  $T_{1'}$  que está comprendida entre  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante un periodo  $P_{1'}$  que está comprendido entre 60 minutos y 6 horas, de manera preferible entre 90 minutos y 2 horas;

30 (b2-2') enfriado de la mezcla que se obtiene en la etapa (b2-1') hasta una temperatura  $T_{2'}$  que está comprendida entre  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de manera preferible entre  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , durante un periodo  $P_{2'}$  que está comprendido entre 1 hora y 20 horas, de manera preferible entre 45 minutos y 2 horas ; y

(b2-3') el mantenimiento de dicha temperatura  $T_{2'}$  por 1 hora hasta 15 horas.

35 En esta realización, los índices  $r_{1'} = (T_{b1}-T_{1'})/P_{1'}$  y  $r_{2'} = (T_{1'}-T_{2'})/P_{2'}$  pueden ser diferentes.

En tal realización, dicho disolvente seleccionado entre acetato de *n*-butilo e isopropanol es convenientemente isopropanol.

40 Puede llevarse a cabo una filtración, tal como una filtración de purificación final, entre las etapas (b1) y (b2).

45 En una realización preferida, dicho disolvente seleccionado entre acetato de *n*-butilo e isopropanol es isopropanol, y dicha etapa (B) comprende además una etapa de destilación. La etapa de destilación tiene el objetivo de eliminar una parte de los disolventes del sistema disolvente. De manera preferible, la etapa de destilación se lleva a cabo entre las etapas (b1) y (b2), o de manera simultánea con la etapa (b2), por ejemplo, entre la etapa (b2-1') y la etapa (b2-2').

50 Dicha etapa de destilación se lleva a cabo de manera preferible llevada a una presión reducida. La presión reducida que se va a aplicar depende de la temperatura en la etapa de destilación, y la puede determinar fácilmente el técnico experto. Por ejemplo, la temperatura de la etapa de destilación puede estar comprendida entre  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , de manera preferible entre  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ , y la presión reducida puede estar comprendida entre 1 mbar y 500 mbar, de manera preferible entre 10 mbar y 300 mbar.

El agua se añade convenientemente a la mezcla de reacción antes de y/o después de llevar a cabo la etapa de destilación.

55 En una realización particular, dicho disolvente seleccionado entre acetato de *n*-butilo e isopropanol es isopropanol, y la relación en masa de isopropanol respecto al agua es igual a o menor que 15/85, de manera preferible igual a o menor que 10/90 al final de la etapa de destilación.

60 La etapa (B) permite que se forme un precipitado. Dicho precipitado es cristalino. Pueden añadirse semillas en la etapa (b2), de manera preferible de manera temprana en la etapa (b2), tal como en las etapas (b2-1), (b2-2), (b2-1'), o (b2-2'). Más de manera general, de manera temprana en la etapa (b2) puede estar dentro de los primeros 60 minutos de la etapa (b2), de manera preferible los primeros 30 minutos de la etapa (b2), de manera más preferible los primeros 15 minutos de la etapa (b2), siendo el origen de la etapa (b2) el momento en el cual empieza a disminuir la temperatura de la mezcla que se obtiene en la etapa (b1).

65

“Semillas” se refiere a cristales, los cuales se añaden normalmente en pequeñas cantidades a una mezcla con objeto de favorecer o iniciar la formación de un precipitado cristalino. En la etapa (B) del proceso de acuerdo con la invención, dichas semillas están convenientemente compuestas de la sal de potasio monohidratada de fórmula (I).

5 El precipitado que se obtiene en la etapa (B) comprende partículas cristalinas de una sal de potasio monohidratada de fórmula (I). En una realización, al menos un 50 % en peso de la sal de potasio monohidratada de fórmula (I) que se obtiene en la etapa (B) está en forma de partículas cristalinas que tienen un tamaño de partícula superior o igual a 10  $\mu\text{m}$ . De manera alternativa o adicionalmente, al menos un 20 % en peso de la sal de potasio monohidratada de fórmula (I) que se obtiene en la etapa (B) está en forma de partículas cristalinas que tienen un tamaño de partícula superior o igual a 35  $\mu\text{m}$ .

15 La etapa (C) del proceso de acuerdo con la invención comprende recuperar el precipitado obtenido en la etapa (B). En una realización preferida, dicho precipitado se recupera por filtración. La filtración puede llevarse a cabo con un filtro que tiene un tamaño de poro entre 10 y 50  $\mu\text{m}$ , de manera preferible entre 15 y 40  $\mu\text{m}$ . El precipitado que se recupera en la etapa (C) por filtración comprende partículas cristalinas de la sal de potasio monohidratada de fórmula (I), cuyo tamaño de partícula es superior o igual al tamaño de poro del filtro. En una realización particular, el precipitado que se recupera en la etapa (C) por filtración comprende partículas cristalinas de la sal de potasio monohidratada de fórmula (I) que tienen un tamaño de partícula de al menos 10  $\mu\text{m}$ , de manera preferible al menos 25  $\mu\text{m}$ .

20 El precipitado puede lavarse de manera sucesiva con uno o más disolventes, de manera preferible agua, acetato de *n*-butilo y/o éter *tert*-butil metílico.

25 Dicho precipitado está compuesto en su mayoría por la sal de potasio monohidratada de fórmula (I). La pureza de dicho precipitado, es decir la pureza de la sal de potasio monohidratada de fórmula (I) que se obtiene por el proceso de acuerdo con la invención es convenientemente más un 98 % a/a, de manera preferible más de un 99 % a/a, como se mide por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cualquier otra técnica apropiada conocida por el técnico experto.

30 El compuesto de fórmula (II) y un proceso de preparación de este se han descrito en la solicitud de patente WO 2014/001554.

De manera alternativa, dicho compuesto de fórmula (II) puede obtenerse mediante un proceso mejorado que comprende las etapas de:

- 35 (a') hacer reaccionar 6-acetil-5-hidroxitetralina con una fuente de bencilo electrófilo en presencia de una base B<sub>1</sub>;
- (b') hacer reaccionar el compuesto que se obtiene en la etapa (a') con cianoacetato de etilo en presencia de hexametildisilazano y ácido acético;
- 40 (c') hacer reaccionar el compuesto que se obtiene en la etapa (b') con azufre en presencia de una base B<sub>2</sub>;
- (d') de manera opcional formar una sal del compuesto que se obtiene en la etapa (c'), de manera preferible una sal de clorhidrato;
- 45 (e') hacer reaccionar el compuesto que se obtiene en la etapa (c') o (d') con N-clorosuccinimida;
- (f') hacer reaccionar el compuesto que se obtiene en la etapa (e') con cloruro de fenilacetilo;
- 50 (g') hacer reaccionar el compuesto que se obtiene en la etapa (f') con una base B<sub>3</sub>;
- (h') hacer reaccionar el compuesto que se obtiene en la etapa (g') con tribromuro o tricloruro de boro, de manera preferible tricloruro de boro; y
- 55 (i') de manera opcional recuperar el compuesto que se obtiene en la etapa (h').

Las condiciones (tales como temperatura, concentración, equivalentes de los reactivos, disolventes de reacción o disolventes de tratamiento) para cada etapa de (a') a (i') se describen a continuación para formas de realización particulares y/o preferidas, y pueden ser ajustadas por el técnico experto utilizando su experiencia general. Cada etapa de reacción puede tratarse, y cada intermedio o producto obtenido de una etapa de reacción puede aislarse y, de manera opcional, purificarse, por ejemplo, mediante cristalización, recristalización o cromatografía con semillas o sin semillas. De manera alternativa, se pueden llevar a cabo varias etapas en un solo recipiente sin tratar dicha reacción y/o aislar dicho intermedio de reacción o producto de reacción. Una o más de estas etapas se pueden dividir en subetapas. El "tratamiento" de una reacción se refiere al uso de reactivos tales como un ácido o una base, y/o disolventes, para detener la reacción y de manera típica para eliminar todas o parte de las impurezas de la reacción mediante técnicas de extracción y lavados. La "purificación" se refiere al uso de una o más técnicas tales como cristalización o cromatografía, con el objetivo de mejorar la pureza (es decir, eliminar más impurezas de reacción) y/o

la cristalinidad del producto de reacción.

La etapa (a') comprende proteger el grupo hidroxilo de la 6-acetil-5-hidroxitetralina. En la solicitud de patente WO 2014/001554, se elige un grupo metilo como grupo protector, el cual se inserta usando yoduro de metilo. En la invención actual, el grupo hidroxilo de la 6-acetil-5-hidroxitetralina está protegido con un grupo bencilo, el cual puede insertarse usando fuentes de bencilo electrófilas las cuales son menos tóxicas y menos volátiles que el yoduro de metilo.

Una "fuente de bencilo electrófila" se refiere a un reactivo químico que es capaz, en presencia o no de un agente de activación tal como un catalizador, liberar o transferir un grupo bencilo electrófilo, es decir de manera formal "Ph-CH<sub>2</sub><sup>+</sup>", a otro compuesto. Los ejemplos de fuentes de bencilo electrófilas incluyen, pero no se limitan a haluros de bencilo, tal como bromuro de bencilo o yoduro de bencilo, triflato de bencilo y 2,2,2-tricloroacetimidato de bencilo. De manera preferible, dicha fuente de bencilo electrófila es bromuro de bencilo. La cantidad de dicha fuente de bencilo electrófila en la etapa (a') puede comprender entre 1 y 5 equivalentes, de manera preferible entre 1 y 2 equivalentes, de manera más preferible entre 1 y 1,2 equivalentes, con respecto a la 6-acetil-5-hidroxitetralina.

La etapa (a') se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base B<sub>1</sub>. B<sub>1</sub> puede ser una fuente de hidróxido tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, una base con nitrógeno tal como trietilamina o morfolina, o una mezcla de estos. La cantidad de B<sub>1</sub> en la etapa (a') puede comprender entre 1 y 5 equivalentes, de manera preferible entre 1 y 2 equivalentes, de manera más preferible entre 1 y 1,2 equivalentes, respecto a la 6-acetil-5-hidroxitetralina.

En una realización particular, la etapa (a') se lleva a cabo en un sistema disolvente bifásico que comprende diclorometano y agua, en presencia de un agente de transferencia de fase tal como bromuro de tetrabutilamonio. En esta realización, B<sub>1</sub> es convenientemente una fuente de hidróxido tal como hidróxido de potasio o sodio. En esta realización, la etapa (a') se lleva a cabo convenientemente a una temperatura que está comprendida entre 5 °C y 50 °C, de manera preferible entre 15 °C y 35 °C.

En una realización preferida, la etapa (a') se lleva a cabo en un sistema disolvente monofásico, tal como en acetonitrilo o acetona, de manera preferible acetonitrilo. En esta realización preferida, B<sub>1</sub> es convenientemente carbonato de potasio o carbonato de cesio, de manera preferible carbonato de potasio. En esta realización preferida, la etapa (a') se lleva a cabo convenientemente a una temperatura que está comprendida entre 40 °C y 100 °C, de manera preferible entre 60 °C y 90 °C.

El compuesto que se obtiene en la etapa (a'), es decir la 6-acetil-5-hidroxitetralina *O*-bencilada, puede hacerse reaccionar en la etapa (b') con cianoacetato de etilo en presencia de hexametildisilazano (HMDS) y ácido acético. La cantidad de cianoacetato de etilo y HMDS en la etapa (b') puede, independientemente el uno del otro, estar comprendida entre 1 y 5 equivalentes, de manera preferible entre 1,1 y 2 equivalentes, con respecto al compuesto que se obtiene en la etapa (a'). El ácido acético puede usarse en exceso y puede usarse como un reactivo y disolvente. La etapa (b') se lleva a cabo convenientemente a una temperatura que está comprendida entre 30 °C y 100 °C, de manera preferible entre 50 °C y 90 °C.

El tratamiento de la reacción en la etapa (b') puede llevarse a cabo por medio de un sistema disolvente binario que comprende una solución acuosa básica, tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub> o solución acuosa de NaOH, y un disolvente orgánico, tal como éter *tert*-butil metílico (TBME), acetato de etilo, acetato de isopropilo, o una mezcla de estos. Una solución acuosa básica preferida y un disolvente orgánico preferido para dicho tratamiento son, respectivamente, una solución acuosa de NaOH y TBME.

En una realización particular, el compuesto que se obtiene en la etapa (b'), es decir 3-(5-benciloxitetralin-6-il)-2-ciano-but-2-enoato de etilo, no se aísla después de dicho tratamiento, y se somete de manera directa a una reacción con azufre S<sub>8</sub> en la etapa (c').

La cantidad de azufre en la etapa (c') puede comprender entre 1 y 5 equivalentes de átomo, de manera preferible entre 1 y 2,5 equivalentes de átomo, de manera más preferible entre 1 y 1,1 equivalente de átomo, con respecto al compuesto que se obtiene en la etapa (b').

1 equivalente de átomo de azufre S<sub>8</sub> es equivalente a 1/8 de azufre S<sub>8</sub>.

La etapa (c') se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base B<sub>2</sub>. B<sub>2</sub> puede ser una fuente de hidróxido tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato ácido de sodio, una base con nitrógeno tal como trietilamina o morfolina, o una mezcla de estos. B<sub>2</sub> es de manera preferible carbonato ácido de sodio o morfolina, y de manera más preferible B<sub>2</sub> es carbonato ácido de sodio. La cantidad de B<sub>2</sub> en la etapa (c') puede comprender entre 1 y 5 equivalentes, de manera preferible entre 1 y 2 equivalentes, con respecto al compuesto que se obtiene en la etapa (b'). La etapa (c') puede llevarse a cabo en cualquier disolvente orgánico, de manera preferible en etanol o una mezcla etanol/TBME, de manera más preferible en una mezcla etanol/TBME.

La etapa (c') se lleva a cabo convenientemente a una temperatura que está comprendida entre 40 °C y 100 °C, de manera preferible entre 50 °C y 90 °C.

5 En una realización particular, el compuesto que se obtiene en la etapa (c'), es decir 2-amino-4-(5-benciloxitetralin-6-il)tiofen-3-carboxilato de etilo, se hace reaccionar en la etapa (d') con un ácido para formar la sal correspondiente. Dicho ácido es un ácido Brønsted tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico o ácido *p*-toluensulfónico. De manera preferible, dicho ácido es ácido clorhídrico. Dicho ácido puede estar en forma de un gas, líquido o sólido puro, o puede estar solubilizado en un disolvente tal como dioxano. La etapa (d') puede llevarse a cabo en cualquier disolvente orgánico, tal como etanol, TBME, acetato de etilo o una mezcla de estos. La etapa (d') se lleva a cabo convenientemente a una temperatura que está comprendida entre 5 °C y 100 °C, de manera preferible entre 15 °C y 35 °C.

15 Dicha sal formada en la etapa (d') puede precipitarse y de esta manera aislarse por filtración. La recristalización de la sal que se obtiene en la etapa (d') puede llevarse a cabo al usar un disolvente orgánico, seleccionado entre un éster tal como acetato de etilo o acetato de *n*-butilo, tolueno o un éter tal como metiltetrahidrofurano, éter ciclopentil metílico, de manera preferible acetato de etilo.

20 El compuesto que se obtiene en la etapa (c') o la sal correspondiente de ácido de la etapa (d') puede someterse en la etapa (e') a una cloración haciéndolo reaccionar con una fuente de cloro electrófila. Una "fuente de cloro electrófila" se refiere a un reactivo químico que es capaz, en presencia o no de un agente de activación tal como un catalizador, liberar o transferir un grupo cloro electrófilo, es decir de manera formal "Cl\*", a otro compuesto. Los ejemplos de fuente de cloro electrófilo incluyen, pero no se limitan a, *N*-clorosuccinimida (NCS) o *N*-cloroftalimida. De manera preferible, dicha fuente de cloro electrófilo es NCS. La cantidad de fuente de cloro electrófilo en la etapa (e') puede comprender entre 1 y 5 equivalentes, de manera preferible entre 1 y 2 equivalentes, de manera más preferible entre 1 y 1,1 equivalente respecto al compuesto que se obtiene en la etapa (c') o (d').

30 La etapa (e') puede llevarse a cabo en cualquier disolvente orgánico, tal como diclorometano o cloroformo, de manera preferible en diclorometano. La temperatura en la etapa (e') convenientemente está comprendida entre -30 °C y 25 °C, de manera preferible entre -5 °C y 10 °C, de manera más preferible entre 0 °C y 5 °C. En la etapa (e') puede usarse una base tal como carbonato de sodio o potasio, o carbonato ácido de sodio o potasio, de manera preferible carbonato de potasio, en particular cuando la etapa (e') se lleva a cabo con el compuesto que se obtiene en la etapa (d').

35 En una realización preferida, las etapas (e') y (f') se llevan a cabo de manera sucesiva sin aislar el compuesto que se obtiene en la etapa (e').

40 En la etapa (f'), el compuesto que se obtiene en la etapa (e'), es decir 2-amino-4-(5-benciloxitetralin-6-il)-5-cloro-tiofen-3-carboxilato de etilo, o una sal o ácido de este, puede hacerse reaccionar con cloruro de fenilacetilo. La cantidad de cloruro de fenilacetilo en la etapa (f') puede comprender entre 1 y 5 equivalentes, de manera preferible entre 1 y 2 equivalentes, de manera más preferible entre 1 y 1,5 equivalente respecto al compuesto que se obtiene en la etapa (e').

45 La temperatura en la etapa (f') convenientemente que está comprendida entre -30 °C y 25 °C, de manera preferible entre -5 °C y 25 °C, de manera más preferible entre 0 °C y 5 °C.

50 La etapa (f') se lleva a cabo convenientemente en el mismo disolvente que la etapa (e'). El compuesto que se obtiene en la etapa (f'), es decir 4-(5-benciloxitetralin-6-il)-5-cloro-2-[(2-fenilacetil)amino]-tiofen-3-carboxilato de etilo, puede cristalizarse y/o recristalizarse en un disolvente orgánico tal como acetona, etanol, TBME, metanol, etanol, o una mezcla de estos, de manera preferible etanol.

La etapa (g') comprende hacer reaccionar el compuesto que se obtiene en la etapa (f') con una base B<sub>3</sub>, la cual desencadena una reacción de ciclación.

55 La etapa (g') puede llevarse a cabo en cualquier disolvente orgánico, tal como THF, metiltetrahidrofurano, o tolueno, de manera preferible en THF o metiltetrahidrofurano. Dicha base B<sub>3</sub> puede seleccionarse del grupo que consiste en amida de sodio o potasio, hidruro de sodio o potasio, bis(trimetilsilil)amida de sodio o potasio, *tert*-butóxido de sodio o potasio, y *tert*-pentóxido de sodio o potasio, de manera preferible B<sub>3</sub> es *tert*-butóxido de potasio o bis(trimetilsilil)amida de potasio, de manera más preferible B<sub>3</sub> es *tert*-butóxido de potasio. La cantidad de B<sub>3</sub> en la etapa (g') puede comprender entre 2 y 10 equivalentes, de manera preferible entre 2,5 y 6 equivalentes, de manera más preferible entre 4 y 6 equivalentes respecto al compuesto que se obtiene en la etapa (f'). La reacción en la etapa (g') se lleva a cabo convenientemente en una atmósfera inerte, tal como en una atmósfera de nitrógeno o argón.

65 En una realización particular, la etapa (g') se lleva a cabo a una temperatura que está comprendida entre -40 °C y 15 °C, de manera preferible entre -30 °C y 10 °C, típicamente durante la adición de B<sub>3</sub> a la mezcla que comprende el compuesto obtenido en la etapa (f'), y después a una temperatura que está comprendida entre 15°C y 40°C.

El compuesto que se obtiene en la etapa (g'), es decir 3-(5-benciloxitetralin-6-il)-2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona, puede cristalizarse en un disolvente orgánico tal como heptano, TBME, acetato de isopropilo, o una mezcla de estos.

El grupo protector (es decir el grupo bencilo) insertado en la etapa (a') puede eliminarse en la etapa (h') al hacer reaccionar el compuesto que se obtiene en la etapa (g') con un reactivo de desprotección apropiado. Dicho reactivo de desprotección puede ser tribromuro de boro, tricloruro de boro, o ácido bromhídrico. En una realización particular, dicho reactivo de desprotección es ácido bromhídrico, en combinación con ácido acético. En esta realización particular, el ácido bromhídrico puede usarse en forma de una solución en ácido acético o agua. En esta realización particular, la reacción puede llevarse a cabo en ácido acético, y de manera opcional anhídrido acético. En una realización preferida, dicho reactivo de desprotección es tribromuro de boro o tricloruro de boro. En una realización más preferida, dicho reactivo de desprotección es tricloruro de boro. El tribromuro de boro o tricloruro de boro puede usarse en forma de un gas puro, o diluirse en un disolvente orgánico tal como diclorometano. La cantidad de reactivo de desprotección en la etapa (h') puede comprender entre 1 y 10 equivalentes, de manera preferible entre 1 y 5 equivalentes, de manera más preferible entre 1 y 2,5 equivalentes respecto al compuesto que se obtiene en la etapa (g'). La etapa (h') puede llevarse a cabo en cualquier disolvente orgánico, de manera preferible diclorometano.

En una realización particular, la etapa (h') se lleva a cabo a una temperatura que está comprendida entre -40 °C y 15 °C, de manera preferible entre -20 °C y 10 °C, durante la adición del reactivo de desprotección a la mezcla de que comprende el compuesto que se obtiene en la etapa (g'), y después a una temperatura que está comprendida entre 15 °C y 40 °C.

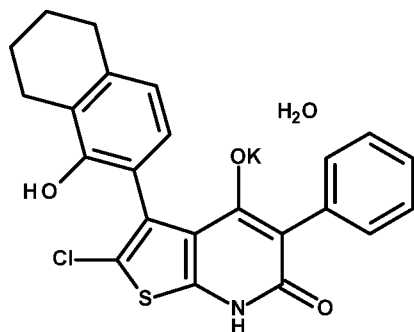
El compuesto que se obtiene en la etapa (h'), es decir el compuesto de fórmula (II), de manera especial 2-cloro-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-5-fenil-7*H*-tieno[2,3-*b*]piridin-6-ona puede cristalizarse y/o recrystalizarse en cualquier disolvente orgánico tal como heptano, diclorometano, metanol, tolueno, o una mezcla de estos, de manera preferible una mezcla de metanol y tolueno.

El compuesto que se obtiene en la etapa (h') puede recuperarse, por ejemplo, por filtración después de la cristalización y/o recrystalización. El compuesto que se obtiene en la etapa (h') puede usarse como un precursor para preparar la sal de potasio monohidratada de fórmula (I) de acuerdo con el proceso de la invención.

En la solicitud de patente WO 2014/001554, el grupo metilo, que se usa como grupo protector, se elimina con ácido metanosulfónico. La reacción genera metanosulfonato de metilo, del cual se sabe que es genotóxico. En la invención actual, el uso de un bencilo como grupo protector, el cual puede eliminarse con un tribromuro o tricloruro de boro, o ácido bromhídrico, evita la formación de tal impureza genotóxica.

La sal de potasio monohidratada de fórmula (I) puede obtenerse del compuesto (II) de acuerdo con el proceso de la invención con un rendimiento superior o igual a un 85 %, de manera preferible superior o igual a un 90 %. En una realización particular, el compuesto (II) que se usa como material de partida en el proceso de la invención puede obtenerse a partir de 6-acetil-5-hidroxitetralina con un rendimiento superior o igual a un 30 %, de manera preferible superior o igual a un 40 %, de manera más preferible superior o igual a un 50 %.

La invención actual también se refiere a una sal de potasio monohidratada del compuesto de fórmula (II). Dicha sal de potasio monohidratada puede estar representada por la siguiente fórmula (I):



(I).

Dicha sal de potasio monohidratada está en la forma cristalina, convenientemente está en forma de partículas cristalinas. En una realización, al menos un 50 % en peso de dicha sal de potasio monohidratada está en forma de partículas cristalinas de 10 μm o más. De manera alternativa o adicionalmente, al menos un 20 % en peso de dicha sal de potasio monohidratada está en forma de partículas cristalinas de 35 μm o más. Dichas partículas cristalinas pueden tener cualquier forma y pueden existir de manera particular como conglomerados cristalinos.

## ES 2 970 120 T3

Dicha sal de potasio monohidratada puede estar en forma de un sólido, tal como un polvo, que tiene los siguientes picos de XRPD (siglas en inglés de Difracción de Rayos X de Polvo), medidos con un difractómetro, usando radiación K(alfa) de Cu:

2-theta (°)	valor d (Å)
4,910	17,9826
11,560	7,6486
13,010	6,7992
14,720	6,0130
16,450	5,3843
17,330	5,1128
17,770	4,9872
18,690	4,7437
19,220	4,6141
19,640	4,5164
20,190	4,3946
21,170	4,1933
21,580	4,1145
22,190	4,0028
22,700	3,9140
23,240	3,8243
23,860	3,7263
24,410	3,6435
25,330	3,5133
26,230	3,3947
26,730	3,3323
28,700	3,1079
29,590	3,0164
29,950	2,9810
30,960	2,8860
31,570	2,8316
32,200	2,7776
33,080	2,7057
33,530	2,6704
34,050	2,6308
34,750	2,5794
35,530	2,5246
35,950	2,4960
36,660	2,4493
37,300	2,4087
38,320	2,3469
39,490	2,2801

5

En particular, dicha sal de potasio monohidratada puede estar en forma de un sólido, tal como un polvo, que tiene los siguientes picos de XRPD (Difracción de Rayos X de Polvo), medidos con un difractómetro, usando radiación K(alfa) de Cu:

## ES 2 970 120 T3

2-theta (°)	valor d (Å)	Intensidad*
4,910	17,9826	débil
11,560	7,6486	débil
13,010	6,7992	media
14,720	6,0130	fuerte
16,450	5,3843	débil
17,330	5,1128	media-fuerte
17,770	4,9872	débil
18,690	4,7437	débil
19,220	4,6141	débil
19,640	4,5164	media
20,190	4,3946	débil
21,170	4,1933	media
21,580	4,1145	débil
22,190	4,0028	débil
22,700	3,9140	media
23,240	3,8243	débil
23,860	3,7263	media
24,410	3,6435	media-fuerte
25,330	3,5133	débil
26,230	3,3947	débil
26,730	3,3323	media
28,700	3,1079	media
29,590	3,0164	débil
29,950	2,9810	débil
30,960	2,8860	media-fuerte
31,570	2,8316	débil
32,200	2,7776	débil
33,080	2,7057	débil
33,530	2,6704	débil
34,050	2,6308	débil
34,750	2,5794	media
35,530	2,5246	media-fuerte
35,950	2,4960	media
36,660	2,4493	media
37,300	2,4087	débil
38,320	2,3469	débil
39,490	2,2801	débil

\*fuerte>media-fuerte>media>débil

De manera preferible, dicha sal de potasio monohidratada puede estar en forma de un sólido, tal como un polvo, que tiene los siguientes picos de XRPD (Difracción de Rayos X de Polvo), medidos con un difractor, usando radiación K(alfa) de Cu:

## ES 2 970 120 T3

2-theta (°)	valor d (Å)	Intensidad*
13,010	6,7992	media
14,720	6,0130	fuerte
17,330	5,1128	media-fuerte
19,640	4,5164	media
21,170	4,1933	media
22,700	3,9140	media
23,860	3,7263	media
24,410	3,6435	media-fuerte
26,730	3,3323	media
28,700	3,1079	media
30,960	2,8860	media-fuerte
34,750	2,5794	media
35,530	2,5246	media-fuerte
35,950	2,4960	media
36,660	2,4493	media

\*fuerte>media-fuerte>media

- 5 De manera más preferible, dicha sal de potasio monohidratada puede estar en forma de un sólido, tal como un polvo, que tiene los siguientes picos de XRPD (Difracción de Rayos X de Polvo), medidos con un difractómetro, usando radiación K(alfa) de Cu:

2-theta (°)	valor d (Å)
13,010	6,7992
14,720	6,0130
17,330	5,1128
19,640	4,5164
21,170	4,1933
22,700	3,9140
23,860	3,7263
24,410	3,6435
26,730	3,3323
28,700	3,1079
30,960	2,8860
34,750	2,5794
35,530	2,5246
35,950	2,4960
36,660	2,4493

- 10 La invención actual se refiere además a una composición farmacéutica que comprende la sal de potasio monohidratada de acuerdo con la invención y un soporte farmacéuticamente aceptable.

La invención actual también se refiere a una sal de potasio monohidratada de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso como medicamento.

- 15 En particular, la invención actual se refiere a una sal de potasio monohidratada de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de un sujeto, en particular en el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, inflamación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, presión arterial alta, retinopatías, neuropatías, trastornos mitocondriales y miopatías, incluidas, entre otras, MELAS (encefalomiopatía

mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares), síndrome de Leigh, LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber), o MNGIE (encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial), enfermedades neuromusculares tales como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker (BMD) o distrofia muscular espinal, enfermedades neurodegenerativas, fibrosis pulmonar, enfermedades neurológicas asociadas a la edad, enfermedad de Alzheimer o enfermedades metabólicas.

En una realización preferida, una sal de potasio monohidratada de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención son para uso en el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, inflamación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión arterial, retinopatías o neuropatías.

En una realización más preferida, una sal de potasio monohidratada de la invención o una composición farmacéutica de acuerdo con la invención son para uso en el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, dislipidemia, hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia. En una realización aún más preferida, la sal de potasio monohidratada de la invención es para uso en el tratamiento de NAFLD o NASH.

El término "cáncer" en la invención actual incluye cánceres con tumores sólidos o líquidos. En particular, se refiere a glioblastomas, neuroblastomas, leucemias, cánceres de próstata, cánceres de ovario, cánceres de pulmón, cánceres de mama, cánceres digestivos, en particular cánceres de hígado, cánceres de páncreas, cánceres de cabeza y cuello, cánceres de colon, linfomas y melanomas.

También se describe un método para tratar enfermedades reguladas por activación de la AMPK, más específicamente diabetes, síndrome metabólico, obesidad, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, inflamación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, presión arterial alta, retinopatías, neuropatías, trastornos mitocondriales y miopatías, incluidas, entre otras, MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares), síndrome de Leigh, LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber), o MNGIE (encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial), enfermedades neuromusculares tales como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker (BMD) o distrofia muscular espinal, enfermedades neurodegenerativas, fibrosis pulmonar, enfermedades neurológicas asociadas a la edad, enfermedad de Alzheimer o enfermedades metabólicas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una sal de potasio monohidratada de la invención o una composición farmacéutica de la invención.

Además se describe el uso de una sal de potasio monohidratada de la invención para la preparación de una composición farmacéutica, en particular para el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, inflamación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, presión arterial alta, retinopatías, neuropatías, trastornos mitocondriales y miopatías, que incluyen, entre otros, MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares), síndrome de Leigh, LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber) o MNGIE (encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial), enfermedades neuromusculares tales como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker (BMD), o distrofia muscular espinal, enfermedades neurodegenerativas, fibrosis pulmonar, enfermedades neurológicas asociadas a la edad, enfermedad de Alzheimer o enfermedades metabólicas.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede prepararse mediante cualquier método convencional. Una sal de potasio monohidratada de la invención se puede convertir, en la presente, en una forma farmacéutica adecuada junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, si se desea, en combinación con uno o más principios activos adicionales.

El término "soporte farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o excipiente aceptable para el sujeto desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y para el químico farmacéutico fabricante desde un punto de vista físico/químico con respecto a la composición, formulación, estabilidad, aceptación y biodisponibilidad del sujeto.

El término "portador", "adyuvante" o "excipiente" se refiere a cualquier sustancia, que no es en sí misma un agente terapéutico, que se añade a una composición farmacéutica para ser utilizada como portador, adyuvante y/o diluyente para la administración de un agente terapéutico a un sujeto con el fin de mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de una unidad de dosificación de la composición en un artículo discreto. Las composiciones farmacéuticas de la invención, ya sea individualmente o en combinación, pueden comprender uno o varios agentes o vehículos elegidos entre dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservadores, etc.

El término "tratamiento" o "tratar" se refiere a la terapia, prevención y profilaxis de un trastorno que puede ser potencialmente regulado por la activación de la AMPK, en particular diabetes, síndrome metabólico, obesidad, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, inflamación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, presión arterial alta, retinopatías, neuropatías, trastornos mitocondriales y miopatías, incluidas, entre otras, MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares), síndrome de Leigh, LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber) o MNGIE (encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial), enfermedades neuromusculares tales como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker (BMD), o distrofia muscular espinal, enfermedades neurodegenerativas, fibrosis pulmonar, enfermedades neurológicas asociadas a la edad, enfermedad de Alzheimer o enfermedades metabólicas.

El tratamiento implica la administración de una sal de potasio monohidratada de la invención o una composición farmacéutica de la invención a un sujeto que tiene un trastorno declarado para curar, retrasar o ralentizar el progreso, y mejorar así la condición de los pacientes. El tratamiento también se puede administrar a sujetos sanos que tienen riesgo de desarrollar un trastorno, en particular diabetes, síndrome metabólico, obesidad, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, inflamación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, presión arterial alta, retinopatías, neuropatías, trastornos mitocondriales y miopatías, que incluyen, entre otros, MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares), síndrome de Leigh, LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber) o MNGIE (encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial), enfermedades neuromusculares tales como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker (BMD), o distrofia muscular espinal, enfermedades neurodegenerativas, fibrosis pulmonar, enfermedades neurológicas asociadas a la edad, enfermedad de Alzheimer o enfermedades metabólicas.

En el contexto de la invención, el término "sujeto" se refiere a un mamífero y más particularmente un ser humano. Los sujetos que se van a tratar de acuerdo con la invención pueden seleccionarse adecuadamente en función de varios criterios asociados a la enfermedad tales como tratamientos farmacológicos previos, patologías asociadas, genotipo, exposición a factores de riesgo, infección vírica, así como cualquier otro biomarcador relevante que puede evaluarse mediante métodos inmunológicos, bioquímicos, enzimáticos, químicos o de detección de ácidos nucleicos. En una realización particular, el sujeto es un paciente con sobrepeso (en particular, un paciente prediabético con sobrepeso) o un paciente obeso que padece dislipidemia aterógena. De hecho, estos pacientes tienen riesgo de desarrollar una enfermedad que puede ser potencialmente regulada por la activación de la AMPK, en particular diabetes, síndrome metabólico, obesidad, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, inflamación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, presión arterial alta, retinopatías, neuropatías, trastornos mitocondriales y miopatías, que incluyen, entre otros, MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares), síndrome de Leigh, LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber) o MNGIE (encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial), enfermedades neuromusculares tales como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker (BMD), o distrofia muscular espinal, enfermedades neurodegenerativas, fibrosis pulmonar, enfermedades neurológicas asociadas a la edad, enfermedad de Alzheimer o enfermedades metabólicas.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Tal unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1000 mg, preferiblemente de 20 mg a 1000 mg, más preferiblemente de 60 mg a 500 mg, de una sal de potasio monohidratada de acuerdo con la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que comprenden una cantidad predeterminada del ingrediente activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de la unidad de dosificación preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o una dosis parcial, como se ha indicado anteriormente, o una fracción correspondiente de esta de un ingrediente activo. Además, las composiciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un proceso que se conoce de manera general en la técnica farmacéutica.

La relación entre una sal de potasio monohidratada de la invención y el soporte farmacéuticamente aceptable puede estar comprendida en un amplio intervalo. En particular, esta relación puede estar comprendida entre 5/95 (p/p) y 90/10 (p/p), preferiblemente entre 10/90 (p/p) y 80/20 (p/p).

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración mediante cualquier método adecuado deseado, por ejemplo, por métodos orales (que incluye yugal o sublingual), rectal, nasal, tópica (que incluye yugal, sublingual o transdérmica), vaginales o parenterales (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas composiciones se pueden preparar usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con los excipientes o adyuvantes. Preferiblemente, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención está adaptada para la administración oral.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden administrar como unidades

separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos espumosos; o emulsiones, tales como emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

5 Así, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente del principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, atóxico y farmacéuticamente aceptable. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo, puede estar presente un saborizante, conservador, dispersante y colorante.

10 Las cápsulas se pueden producir preparando una mezcla de polvos como se ha descrito anteriormente y llenando con ella cubiertas de cápsulas de gelatina moldeadas. Se pueden añadir deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la mezcla de polvos antes de la operación de llenado. También se puede añadir un disgregante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de la toma de la cápsula.

15 Además, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes adecuados, así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes procedentes del maíz, caucho natural y sintético, tales como, por ejemplo, goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensado en seco la mezcla, agregando un lubricante y un disgregante y presionando toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, como se ha descrito anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, como por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acadia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede pasar a través de una máquina para preparar comprimidos, lo que da grumos de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de fundición de comprimidos. La mezcla lubricada se prensa luego para dar comprimidos. El compuesto de acuerdo con la invención también se puede combinar con un excipiente inerte que fluye libremente y luego prensar directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consta de una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos se les pueden añadir colorantes para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

45 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral también se pueden formular mediante secado por pulverización de una dispersión sólida o líquida.

Los líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, se pueden preparar en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada comprenda una cantidad preespecificada del compuesto. Los jarabes se pueden preparar disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico atóxico. Las suspensiones se pueden formular mediante la dispersión del compuesto en un vehículo atóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos aromatizantes tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

55 Las formulaciones de unidades de dosificación para administración oral pueden, si se desea, encapsularse en microcápsulas. La formulación también se puede preparar de tal manera que la liberación se prolongue o se retrase, tal como, por ejemplo, recubriendo o incrustando material particulado en polímeros, cera y similares.

60 La sal de potasio monohidratada de acuerdo con la invención también se puede administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.XXX

65 Una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal de potasio monohidratada de la invención actual depende de varios factores, que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del ser humano o animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la enfermedad, la formulación y el método de administración, y en última instancia lo determina el médico o veterinario a cargo del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un

compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg suele estar entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual por día o generalmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Se puede suponer que para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente son adecuadas dosis similares.

La invención también se describirá con más detalle en los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar el alcance de esta invención, como se define en las reivindicaciones adjuntas.

## **EJEMPLOS**

### **Abreviaturas**

eq. : equivalente

a/a: relación entre el área de los picos de un compuesto dado y el total de las áreas de los picos en un espectro o cromatograma.

### **Métodos analíticos**

#### **XRPD**

Los análisis de difracción de rayos X de polvo (XRPD) se realizaron usando un difractor Panalytical Xpert Pro equipado con un tubo de rayos X de Cu (radiación K alfa) y un sistema detector Pixel. Las muestras se analizaron en modo de transmisión y se mantuvieron entre películas de polietileno de baja densidad, Kapton® y/o polipropileno. Los patrones de XRPD se ordenaron, manipularon e indexaron utilizando el software HighScore Plus 2.2c.

Kapton® exhibe un pico ancho con una baja intensidad alrededor de  $2\theta = 5,5^\circ$ .

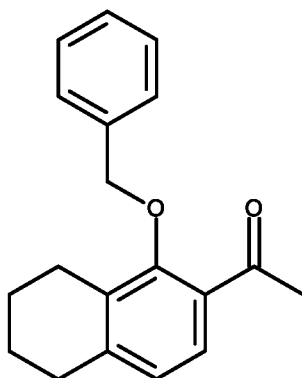
La intensidad de los picos de XRD depende de la interferencia de la luz de la radiación dispersa para el grupo de átomos que forman la "base" de la estructura cristalina y/o de la orientación de los cristales.

#### **TG/DTA**

Los análisis termogravimétricos (TG) se llevaron a cabo en un analizador termogravimétrico/diferencial de temperatura (TG/DTA) Perkin Elmer Diamond. Los patrones de calibración fueron indio y estaño. Las muestras se colocaron en una bandeja de muestras de aluminio, se insertaron en el horno TG y se pesaron con precisión. Las muestras se calentaron de 30 a 300 °C en una corriente de nitrógeno a una velocidad de 10 °C/minuto. La temperatura del horno se equilibró a 30 °C antes del análisis de las muestras.

**Ejemplo 1:** Síntesis de la sal de potasio monohidratada de fórmula (I) (Invención)

1a) Síntesis de 1-(5-benciloxitetralin-6-il)etanona (1)

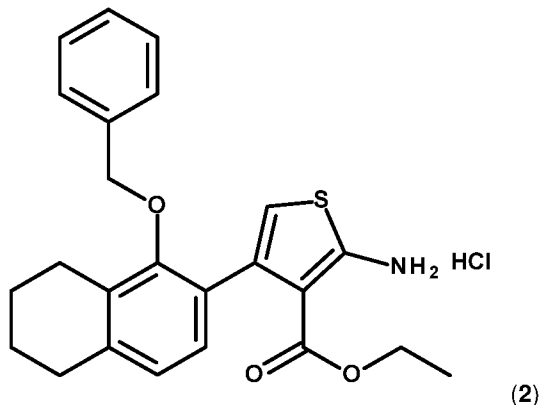


(1)

Se disolvió 6-acetil-5-hidroxitetralina (100 g, 1 eq.) en acetonitrilo (300 mL). Después de la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 eq.) y bromuro de bencilo (1,05 eq.), la suspensión se calentó (76 °C). Después de 48 horas, se calentó bromuro de bencilo (0,1 eq.). Después de 74 horas en total, el sólido se filtró completamente y se lava con acetonitrilo (200 mL), y los filtrados combinados se evaporaron.

El compuesto **1** se obtuvo como un jarabe: m = 148,6 g, rendimiento cuantitativo, 96,6 % a/a de pureza.

5 1b) Síntesis de 2-amino-4-(5-benciloxitetralin-6-il)tiofen-3-carboxilato de etilo (2)

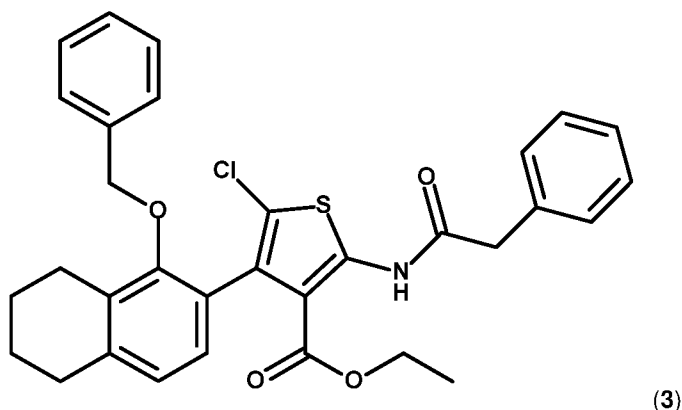


10 Se calentó ácido acético (70 mL) hasta T = 65 °C. Se añadió HMDS (1,5 eq.) durante 10 min. Posteriormente, se añadió una solución del compuesto **1** (69,5 g, 1 eq.) y cianoacetato de etilo (1,5 eq.) en ácido acético (140 mL). La mezcla resultante se agitó a T = 65 °C durante 24 h.

15 Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron NaOH acuoso (1 M, 140 mL) y TBME (210 mL). Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaOH acuoso (1 M, 4 x 140 mL) hasta que el pH de la fase acuosa se tornó básico (pH = 13). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso (1M, 140 mL) y H<sub>2</sub>O (2 x 140 mL).

20 Se añadieron EtOH (240 mL), NaHCO<sub>3</sub> (1,3 eq.) y azufre (1,0 eq. átomo). Después de calentar hasta reflujo durante 180 min, la mezcla de reacción se concentró hasta 210 mL y se coevaporó con TBME (3 x 140 mL). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró y el sólido se lavó con TBME (70 mL). Los filtrados combinados se concentraron hasta 210 mL y se añadió HCl en dioxano (1,1 eq.) gota a gota a temperatura ambiente. Después de añadir las semillas, se observó precipitación. Se añadió heptano (350 mL) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitación durante 14 h, la suspensión se filtró. Después del lavado con heptano (3 x 70 mL) y secado, el compuesto **2** se recuperó como un sólido. m = 83,2 g, 71 % de rendimiento, 93,7 % a/a de pureza.

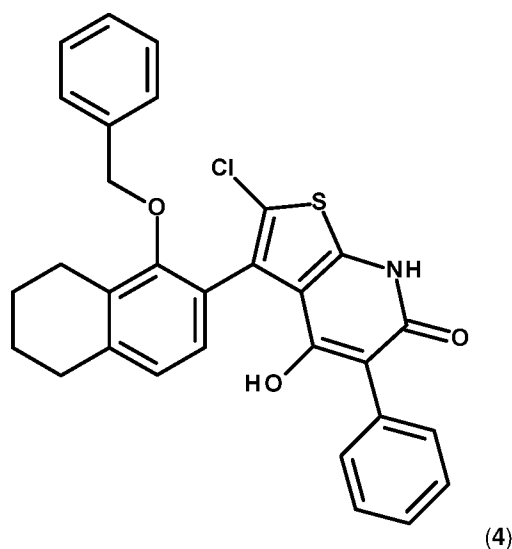
25 1c) Síntesis de 4-(5-benciloxitetralin-6-il)-5-cloro-2-[(2-fenilacetil)amino] tiofen-3-carboxilato de etilo (3)



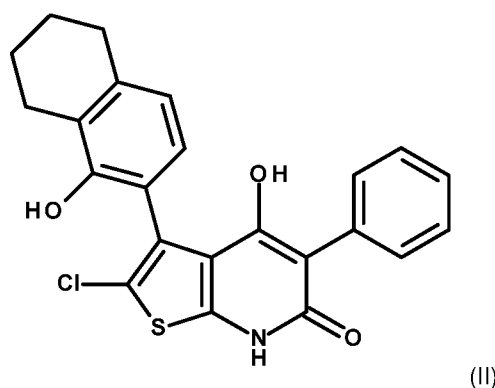
30 El compuesto **2** (17,69 g, 1 eq.) se disolvió en diclorometano (140 mL). La solución resultante se enfrió con hielo/agua. Con agitación, se añadió N-clorosuccinimida (1,05 eq.). La mezcla se volvió oscura durante algunos minutos. Después de 1 h, se añadió cloruro de fenilacetilo (1,25 eq.).

35 Después de 1 hora a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó hasta aprox. 35 mL, se añadió EtOH (2 x 70 mL), y se evaporó de nuevo. La mezcla se diluyó con EtOH (35 mL) y se enfrió con hielo/agua. El producto precipitó. El sólido se filtró y se lavó con EtOH frío (3 x 18 mL).

El compuesto **3** se obtuvo como un sólido: m = 20,99 g, 94,2 % de rendimiento, 99,3 % a/a de pureza.

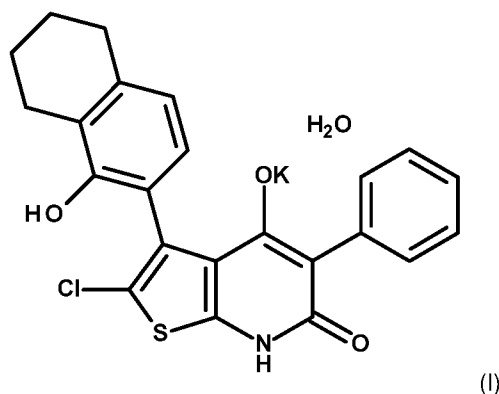
1d) Síntesis de 3-(5-benciloxitetralin-6-il)-2-cloro-4-hidroxi-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona (4)

5 El compuesto **3** (19,88 g, 1 eq.) se solubilizó en metiltetrahidrofurano (120 mL), y la mezcla de reacción se enfrió hasta una temperatura entre -16 °C y -10 °C (NaCl/Hielo). Se añadió *tert*-butóxido de potasio (5 eq.) en cuatro porciones. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 65 min a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota HCl 2 N (5 eq.) a T = 0-5 °C (agua/hielo) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente. La fase orgánica se lavó con NaCl<sub>(ac)</sub> (11 %, 1 x 50 mL) y agua (2 x 50 mL). La fase orgánica se concentró hasta ~50 % de solución. Se añadió metiltetrahidrofurano (80 mL), y la solución resultante se concentró hasta ~50 % de solución. Se añadió TBME (100 mL), y la solución resultante se concentró hasta ~50 % de solución (esta etapa se repitió 3 veces). A continuación, se añadieron TBME (25 mL), semillas del compuesto **4** y n-Heptano (20 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró hasta aprox. 50 mL, se filtró, se aclaró con las aguas madre, se lavó con n-Heptano (2 x 40 mL) y se secó. El compuesto **4** se obtuvo como un sólido en gránulos. Rendimiento 88 %, 99,5 % a/a de pureza.

1e) Síntesis de 2-cloro-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona (II)

20 El compuesto **4** (15 g, 1 eq.) se disolvió en 75 mL de diclorometano y se enfrió hasta T = -10 °C/-15 °C (con hielo/NaCl). Se añadió BCl<sub>3</sub> (1,5 eq., solución: 1 mol/L en diclorometano) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla resultante se enfrió con hielo/agua y se añadió agua (75 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente y la fase orgánica se extrajo con agua/MeOH (9:1 v/v, 5 x 45 mL.). La fase orgánica se concentró, se llevó a cabo un intercambio de disolvente con tolueno (3 x 90 mL) y se diluye con tolueno para alcanzar un volumen final de 90 mL de tolueno. La mezcla resultante se calentó hasta reflujo y se añadieron 15 mL de metanol. Se obtuvo una solución amarillada con algunas partículas. Se añadieron semillas a T = 40 °C, se calentó hasta T = 52 °C y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche, y a continuación se enfrió con hielo/NaCl (T = -10 °C/-15 °C) durante 100 minutos. El producto precipitado se filtró, se lavó con tolueno/heptano 1:2 v/v (15 mL) y heptano (15 mL) y se secó. Se obtuvieron los cristales del compuesto (II): 87 % de rendimiento, 99,0 % a/a de pureza.

1f) Síntesis de la sal de potasio monohidratada de 2-cloro-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona (I), utilizando acetato de *n*-butilo



5 Se agitó el compuesto (II) (8,43 g) con acetato de *n*-butilo (42 mL). Se añadieron agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 % ac; 0,55 eq.). Se añadieron en total 3 mL agua incluida la de la solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. No se observó cambio en la apariencia. La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C. Después de 35 minutos a dicha temperatura, se detuvo el calentamiento, se añadieron las semillas, y se siguió agitando. La mezcla se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 60 minutos, la mezcla se enfrió con hielo-agua hasta T = 0 – 5 °C durante 125 minutos. El sólido se separó  
10 entonces por filtración y se lavó con acetato de *n*-butilo (10 mL), después TBME (2 x 35 mL) y se secó.

El compuesto (I) se obtuvo como un sólido blanco: m = 8,44 g, 90 % de rendimiento, 99,3 % a/a de pureza.

15 1f') Síntesis de la sal de potasio monohidratada de 2-cloro-4-hidroxi-3-(5-hidroxitetralin-6-il)-5-fenil-7H-tieno[2,3-b]piridin-6-ona (I), utilizando isopropanol

El compuesto (II) se suspendió en mezcla de agua/isopropanol (1/1, 5 partes de cada uno de los disolventes) y después se añadieron de 0,50 a 0,55 eq de carbonato de potasio. El pH fue de aproximadamente 12 (papel indicador del pH) tras la adición de carbonato de potasio. Después de 3 horas de agitación a 50 °C, la suspensión se hizo más espesa y el pH fue de aproximadamente 8 (papel indicador del pH). La temperatura se elevó hasta 80 °C hasta que se obtuvo una solución (10-15 minutos). Si es necesario se puede realizar un aclarado en este punto. Se añadieron 7 partes de agua y la mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 40 °C (se observó una solución). El disolvente se destiló a presión reducida (desde 180 mbar hasta 40 mbar) a 40 °C hasta que el volumen restante en el reactor fue de 7 partes de disolvente. La cristalización de la sal de potasio monohidratada puede ocurrir en este momento. Se añadieron 4,2 partes de agua y se añadieron semillas el compuesto (I) a la mezcla (de un 1 a un 2 % de semillas). La suspensión se enfrió entonces desde 40 °C hasta 5 °C en 7 horas (5 °C/hora) y se mantuvo a 5 °C durante varias horas. La suspensión se filtró. La masa retenida en el filtro se lavó dos veces con 1,42 partes de agua. El sólido recogido se secó a 40 °C a vacío para dar el compuesto (I) con un rendimiento con mínimo de un 80 %, con la pureza química requerida (es decir 98 %+).

30

### **Ejemplo 2: Caracterización del compuesto (I)**

a) Los datos de difracción de rayos X de polvo (XRPD) del compuesto (I) indicaron que estaba compuesto de un material cristalino. La descripción de XRPD del compuesto (I) se muestra en la Tabla 1 (véase también la Figura 1).

35

## ES 2 970 120 T3

Tabla 1:

N.º de pico	2-theta (°)	valor d (Å)	Intensidad relativa (%)
1	4,910	17,9826	15
2	11,560	7,6486	8
3	13,010	6,7992	25
4	14,720	6,0130	100
5	16,450	5,3843	11
6	17,330	5,1128	49
7	17,770	4,9872	14
8	18,690	4,7437	12
9	19,220	4,6141	16
10	19,640	4,5164	20
11	20,190	4,3946	8
12	21,170	4,1933	23
13	21,580	4,1145	12
14	22,190	4,0028	12
15	22,700	3,9140	26
16	23,240	3,8243	17
17	23,860	3,7263	23
18	24,410	3,6435	43
19	25,330	3,5133	10
20	26,230	3,3947	17
21	26,730	3,3323	23
22	28,700	3,1079	25
23	29,590	3,0164	11
24	29,950	2,9810	13
25	30,960	2,8860	36
26	31,570	2,8316	15
27	32,200	2,7776	18
28	33,080	2,7057	14
29	33,530	2,6704	17
30	34,050	2,6308	10
31	34,750	2,5794	26
32	35,530	2,5246	56
33	35,950	2,4960	22
34	36,660	2,4493	20
35	37,300	2,4087	11
36	38,320	2,3469	16
37	39,490	2,2801	13

b) El análisis de TG/DTA mostró una pérdida de peso inicial de un 1,1 % desde 30-100 °C, seguida de una pérdida de peso mayor de un 3 % desde 117-160 °C debido a la pérdida de agua unida. La segunda pérdida de peso estuvo acompañada de una gran endotermia y las pérdidas de peso combinadas de un 4 % se aproximan a la pérdida de peso teórica para un monohidrato (3,75% p/p). El compuesto se descompuso por encima de los 240 °C.

**Ejemplo 3:** Estudio comparativo

10 3a) Formación de una sal de potasio del compuesto (II) según el documento WO2014/001554

El compuesto (II) (1 g) se suspendió en MeOH (6,25 mL)/THF (6,25 mL). Se añadió metóxido de potasio MeOK (1,0 eq.) seguido de agua (3,75 mL). La mezcla resultante se evaporó a sequedad. Después se llevó a cabo una etapa de liofilización. Sin embargo, el análisis por XRPD demostró que se obtuvo un sólido amorfo (Figura 2 - Protocolo 3a).

5 *3b) Formación de una sal de potasio del compuesto (II) usando MeOH/MeOK en diversas condiciones (comparativo).*

1) Se suspendió el compuesto (II) (1 g) en MeOH (12,5 mL). Se añadió metóxido de potasio MeOK (1,0 eq.) seguido de agua (7,5 mL) y la mezcla se calentó hasta  $T = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos. La reacción se detuvo cuando el pH alcanzó aprox. 10. La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. La mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente y después se llevó a cabo una etapa de liofilización.

Sin embargo, el análisis por XRPD demostró que se obtuvo un solvato de metanol impuro (Figura 2 - Protocolo 3b-1).

2) La etapa de liofilización descrita anteriormente (3b-1) fue reemplazada por una etapa de filtración. Sin embargo, se obtuvo un rendimiento de filtración bajo (partiendo de 1 g de compuesto II: 57 mg de sólido obtenido después de la filtración), y el análisis por XRPD demostró que el producto era un solvato de metanol impuro (Figura 2 - Protocolo 3b-2).

En ausencia de agua en los protocolos 3b-1 o 3b-2, se obtuvo un solvato de metanol.

#### **Ejemplo 4:** Composiciones farmacéuticas

La Tabla 2 muestra mezclas de carga de fármaco al 20%, fórmula a escala de lotes de 250 g utilizada para fabricar cápsulas con una concentración de 30 mg.

**Tabla 2**

Componente	% en mezcla	Cantidad (g)	Cantidad por cápsula (concentración de 30 mg) (mg)
<b>Intragranular</b>			
Compuesto (I)*	20,00	50,000	33,96
Lactosa monohidratada	46,00	115,000	78,11
Celulosa microcristalina	23,00	57,500	39,05
Crospovidona	5,00	12,500	8,49
Povidona	3,00	7,500	5,09
Laurilsulfato de sodio	2,00	5,000	3,40
<b>Extragranular</b>			
Dióxido de silicio	0,25	0,625	0,42
Estearato de magnesio	0,75	1,875	1,27
Total	100,00%	250,000	169,8

\*Se ha utilizado un factor de corrección de sal de 1,132 (con respecto al compuesto neutro no hidratado (II)) para tener en cuenta la sal de potasio monohidratada.

La Tabla 3 muestra mezclas de carga de fármaco al 75%, fórmula a escala de lotes de 250 g utilizada para fabricar cápsulas con una concentración de 125 mg y 250 mg.

Tabla 3

Componente	% en mezcla	Cantidad (g)	Cantidad por cápsula (mg)	
			concentración de 125 mg	concentración de 250 mg
<b>Intragranular</b>				
Compuesto (I)*	75,00	187,500	141,50	283,00
Lactosa monohidratada	8,00	20,000	15,09	30,19
Celulosa microcristalina	4,00	10,000	7,55	15,09
Crospovidona	5,00	12,500	9,43	18,87
Povidona	5,00	12,500	9,43	18,87
Laurilsulfato de sodio	2,00	5,000	3,77	7,55
<b>Extragranular</b>				
Dióxido de silicio	0,25	0,625	0,47	0,94
Estearato de magnesio	0,75	1,875	1,42	2,83
Total	100,00%	250,000	188,7	377,3

\*Se ha utilizado un factor de corrección de sal de 1,132 (con respecto al compuesto neutro no hidratado (II)) para tener en cuenta la sal de potasio monohidratada.

#### 5 **Ejemplo 5:** Pruebas biológicas

- Se presentan aquí los efectos de la sal de potasio monohidratada de fórmula (I) (o "Compuesto (I)") sobre el metabolismo del hígado y del tejido adiposo (AT) en un modelo de ratón con esteatohepatitis no alcohólica con obesidad inducida por dieta (DIO-NASH, por sus siglas en inglés).

10 Después de 41 semanas, solo se incluyeron ratones DIO-NASH con esteatosis confirmada por biopsia (puntuación  $\geq 2$ ) y fibrosis (estadio  $\geq 1$ ) y recibieron por vía oral ( $n = 12$ ) vehículo (ctrl), 35 o 75 mg/kg del compuesto (I) dos veces al día durante 8 semanas.

15 En comparación con los ratones de dieta normal, los ratones DIO-NASH mostraron características de NASH que incluyen esteatohepatitis (puntuación de actividad NAFLD, NAS = 7), fibrosis hepática (puntuación = 2), triglicéridos hepáticos elevados (TG,  $\times 26$ ) e inflamación hepática. Tal como se esperaba, ambas dosis del compuesto (I) aumentaron la actividad de la AMPK en el hígado (P-AMPK/AMPK, +128 %; +143 %,  $p < 0,05$ ) y mejoró la salud del hígado. En comparación con el grupo ctrl, ambas dosis del compuesto (I) disminuyeron el peso del hígado (-23 %,  $p < 0,01$ ; -33 %,  $p < 0,01$ ). El compuesto (I) redujo el NAS (-32 % (de 6,6 a 4,5); -44 % (de 6,7 a 3,8),  $p < 0,01$ ) disminuyendo la esteatosis, también confirmada por la reducción del contenido de TG en el hígado (-36 %; -42 %,  $p < 0,01$ ), inflamación y degeneración vacuolar hepatocelular. El beneficio del compuesto (I) sobre la fibrosis se midió mediante una notable disminución regulada de la expresión de genes fibróticos (por ejemplo, colágeno de tipo I, -65 %; -68 %,  $p < 0,01$ ) y una disminución en la activación de las células estrelladas hepáticas (tinción positiva  $\alpha$ SMA -34 %; -39 %,  $p < 0,01$ ).

25 Además de los beneficios para el hígado, el compuesto (I) mejoró el metabolismo del tejido adiposo. El compuesto (I) activó la AMPK (P-AMPK/AMPK, +130 % ns; +152 %,  $p < 0,01$ ) en AT visceral y redujo la masa de la almohadilla adiposa (-25 %; -37 %,  $p < 0,01$ ). El compuesto (I) disminuyó la actividad de la lipasa sensible a hormonas (P-HSLser565 +416 %; +425 %,  $p < 0,01$ , P-HSLser563 -67 %; -52 %), coherente con la disminución en el nivel de ácidos grasos libres en plasma (-37 %; -38 %,  $p < 0,01$ ). El compuesto (I) redujo la inflamación de AT, disminuyó la expresión del gen MCP-1 (-55 %  $p < 0,05$  con 75 mg/kg) y aumentó la biogénesis mitocondrial de AT, lo que incrementó la expresión de la proteína PGC1- $\alpha$  (+32 1%; +409 %,  $p < 0,01$ ).

35 **Conclusión:** El compuesto (I) evidenció efectos beneficiosos sobre las NAFLD/NASH, fibrosis hepática e inflamación que actúan tanto en el hígado como en el tejido adiposo en el modelo de ratones DIO-NASH mediante la activación directa de la AMPK.

40 - Se presentan aquí los efectos de la sal de potasio monohidratada de fórmula (I) (o "Compuesto (I)") sobre la dislipidemia en un modelo de dislipidemia.

*Efectos del Compuesto (I) en ratones ob/ob diabéticos dislipidémicos obesos machos después de 5 semanas de tratamiento.*

(I) Se administraron 25, 50 y 100 mg/kg del compuesto (I) dos veces al día por vía oral en carboximetilcelulosa al 0,5 %/Tween 80 (98/2) (n = 10). Un grupo de ratones ob/ob se trató con carboximetilcelulosa al 0,5 %/Tween 80 (98/2) como grupo de control.

5 En comparación con los ratones ob/+ normal, normales, los ratones ob/ob mostraron dislipidemia.

Después de 5 semanas de tratamiento con el Compuesto (I), se observó una disminución de los triglicéridos en plasma (-19 % NS, -40 %  $p < 0,001$  y -43 %  $p < 0,001$  respectivamente con 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg), FFA plasmáticos (-14 % NS, -35 %  $p < 0,05$  y -21 % NS respectivamente) y un aumento en el colesterol HDL (+12 % NS, +31 %  $p < 0,001$  y +32 %  $p < 0,001$  respectivamente con 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg).

Conclusión: Por lo tanto, el compuesto (I) mostró efectos beneficiosos sobre la dislipidemia.

15 - Se presentan aquí los efectos de la sal de potasio monohidratada de fórmula (I) (o "Compuesto (I)") sobre el aumento de peso corporal en un modelo obeso.

*Efectos del Compuesto (I) en ratones ob/ob diabéticos dislipidémicos obesos machos después de 5 semanas de tratamiento.*

20 Se administraron 25, 50 y 100 mg/kg del compuesto (I) dos veces al día por vía oral en carboximetilcelulosa al 0,5 %/Tween 80 (98/2) (n = 10). Un grupo de ratones ob/ob se trató con carboximetilcelulosa al 0,5 %/Tween 80 (98/2) como grupo de control.

25 En comparación con los ratones ob/+ normales normales, los ratones ob/ob mostraron obesidad con un aumento en la ganancia de peso corporal.

Después de 5 semanas de tratamiento con el Compuesto (I), se observó una disminución del peso corporal en comparación con el día 1 (-17%, -24%, -113% respectivamente con 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg).

30 Conclusión: Por lo tanto, el compuesto (I) mostró efectos beneficiosos sobre la obesidad, más particularmente al disminuir la ganancia de peso corporal.

35 - Se presentan aquí los efectos de la sal de potasio monohidratada de fórmula (I) (o "Compuesto (I)") sobre la presión arterial en un modelo de hipertensión de rata consciente sin restricciones.

Se midieron los efectos del Compuesto (I) sobre la presión arterial en un modelo conocido de rata consciente sin restricciones, la rata hipertensiva espontánea (SHR, por sus siglas en inglés), usando telemetría. Las SHR de 21 a 22 semanas de edad presentan una presión arterial más alta en comparación con las ratas Wistar sanas: la presión arterial sistólica fue de 200 mmHg frente a 120 mmHg en las ratas Wistar.

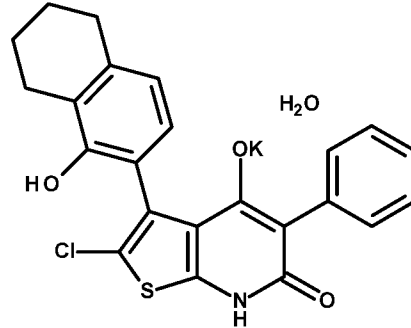
40 Se sometieron a cirugía cuatro SHR macho para implantar un catéter de presión arterial en la aorta abdominal. El transmisor de telemetría se adhirió al peritoneo. Diez días después de la recuperación, el mismo animal recibió un vehículo o 150 mg/kg del compuesto (I) dos veces al día administrados durante 5 días, con una separación de 5 semanas. Se registraron las presiones arteriales sistólica, diastólica y media durante 24 horas, el 5.º día de tratamiento.

45 Los 150 mg/kg del compuesto (I) dos veces al día administrados durante 5 días en las SHR redujo la presión arterial sistólica (SAP), -19 mmHg, presión arterial diastólica (DAP), -17 mmHg y presión arterial media (DAP), -18 mmHg, durante 24 horas, en comparación con las SHR tratadas con vehículo.

50 Conclusión: El compuesto (I) permite por lo tanto disminuir la presión arterial alta en un modelo de hipertensión de rata. Por lo tanto, el compuesto (I) mostró efectos beneficiosos sobre la hipertensión.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de potasio monohidratada cristalina de fórmula (I):



5

(I).

2. La sal de potasio monohidratada cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, que está en la forma de un sólido que tiene los siguientes picos de XRPD, medidos con un difractómetro, usando radiación K(alfa) de Cu:

2-theta (°)	valor d (Å)
13,010	6,7992
14,720	6,0130
17,330	5,1128
19,640	4,5164
21,170	4,1933
22,700	3,9140
23,860	3,7263
24,410	3,6435
26,730	3,3323
28,700	3,1079
30,960	2,8860
34,750	2,5794
35,530	2,5246
35,950	2,4960
36,660	2,4493

10

3. Una composición farmacéutica que comprende una sal de potasio monohidratada de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

15

4. La sal de potasio monohidratada cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso como un medicamento.

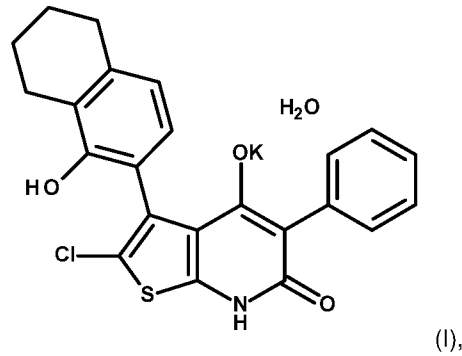
20

5. La sal de potasio monohidratada cristalina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para su uso en el tratamiento o la prevención de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, enfermedad hepática, esteatosis hepática, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis hepática, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, inflamación, cáncer, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, presión arterial alta, retinopatías, neuropatías, trastornos mitocondriales y miopatías, incluidas, entre otras, MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares), síndrome de Leigh, LHON (neuropatía óptica hereditaria de Leber), o MNGIE (encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial), enfermedades neuromusculares, tales como distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker (DMB) o distrofia muscular espinal, enfermedades neurodegenerativas, fibrosis pulmonar, enfermedades neurológicas asociadas a la edad, enfermedad de Alzheimer, o enfermedades metabólicas, preferiblemente NAFLD o NASH.

25

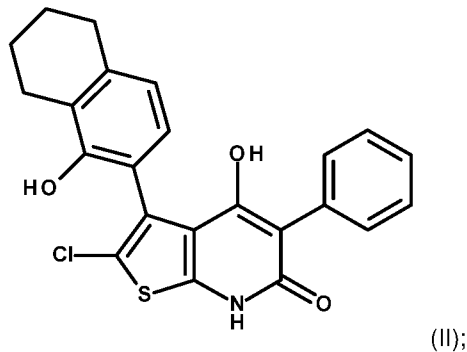
6. La composición farmacéutica o la sal de potasio monohidratada cristalina para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde la sal de potasio monohidratada cristalina se administra en una dosis diaria de 20 mg a 1000 mg, preferiblemente de 60 a 500 mg, a un sujeto.

5 7. Un proceso para preparar una sal de potasio monohidratada cristalina de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2:



10 comprendiendo dicho proceso las etapas de:

(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con carbonato de potasio en una solución que comprende agua y un disolvente seleccionado entre acetato de *n*-butilo e isopropanol:



15 (B) formar un precipitado; y  
(C) recuperar el precipitado obtenido en la etapa (B), preferiblemente por filtración.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la etapa (B) comprende las siguientes subetapas de:  
20 (b1) calentar la mezcla obtenida en la etapa (A) hasta una temperatura comprendida entre 70 °C y 120 °C; y  
(b2) enfriar la mezcla obtenida en la etapa (b1) hasta una temperatura comprendida entre -15 °C y 35 °C, con el fin de obtener un precipitado.

25 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicho disolvente es isopropanol.

10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 9, en donde la cantidad de carbonato de potasio usado en la etapa (a) está comprendida entre 0,25 y 3 equivalentes, preferiblemente entre 0,5 y 0,6 equivalentes, respecto a dicho compuesto de fórmula (II).

30 11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 10, que comprende las siguientes etapas adicionales:

35 (a') hacer reaccionar 6-acetil-5-hidroxitetralina con una fuente de bencilo electrófilo, preferiblemente bromuro de bencilo, en presencia de una base B<sub>1</sub>;  
(b') hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (a') con cianoacetato de etilo en presencia de hexametildisilazano y ácido acético;  
(c') hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (b') con azufre en presencia de una base B<sub>2</sub>;  
40 (d') opcionalmente formar una sal del compuesto obtenido en la etapa (c'), preferiblemente una sal de tipo clorhidrato;  
(e') hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (c') o (d') con una fuente de cloro electrófilo, preferiblemente *N*-clorosuccinimida;

- (f) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (e') con cloruro de fenilacetilo;
- (g') hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (f') con una base B<sub>3</sub>;
- (h') hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa (g') con tribromuro o tricloruro de boro, preferiblemente tricloruro de boro; y
- 5 (i) opcionalmente recuperar el compuesto obtenido en la etapa (h').
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la etapa (a') se lleva a cabo en acetonitrilo, y B<sub>1</sub> es carbonato de potasio.
- 10 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde dicha base B<sub>2</sub> es morfolina o carbonato ácido de sodio.
14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizado porque B<sub>3</sub> es bis(trimetilsilil)amiduro de potasio y *tert*-butóxido de potasio, preferiblemente *tert*-butóxido de potasio.

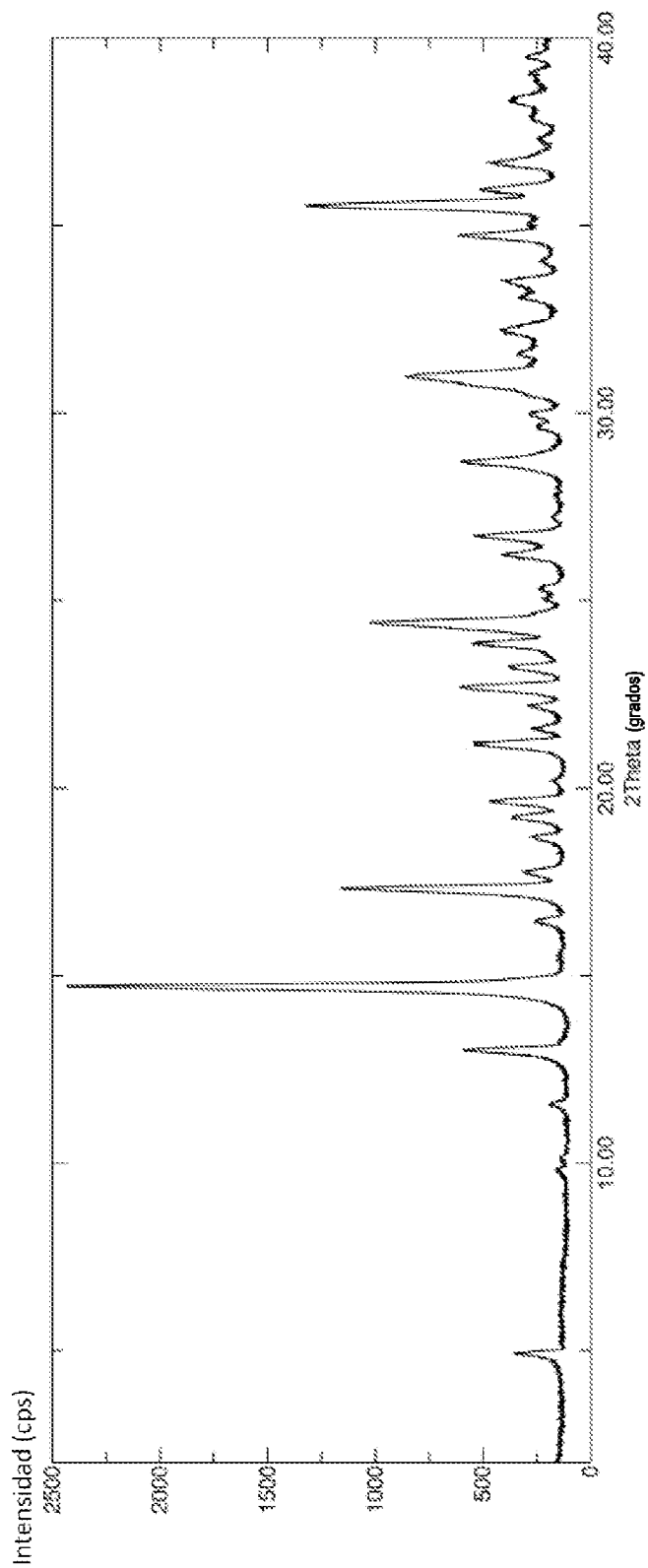


Figura 1

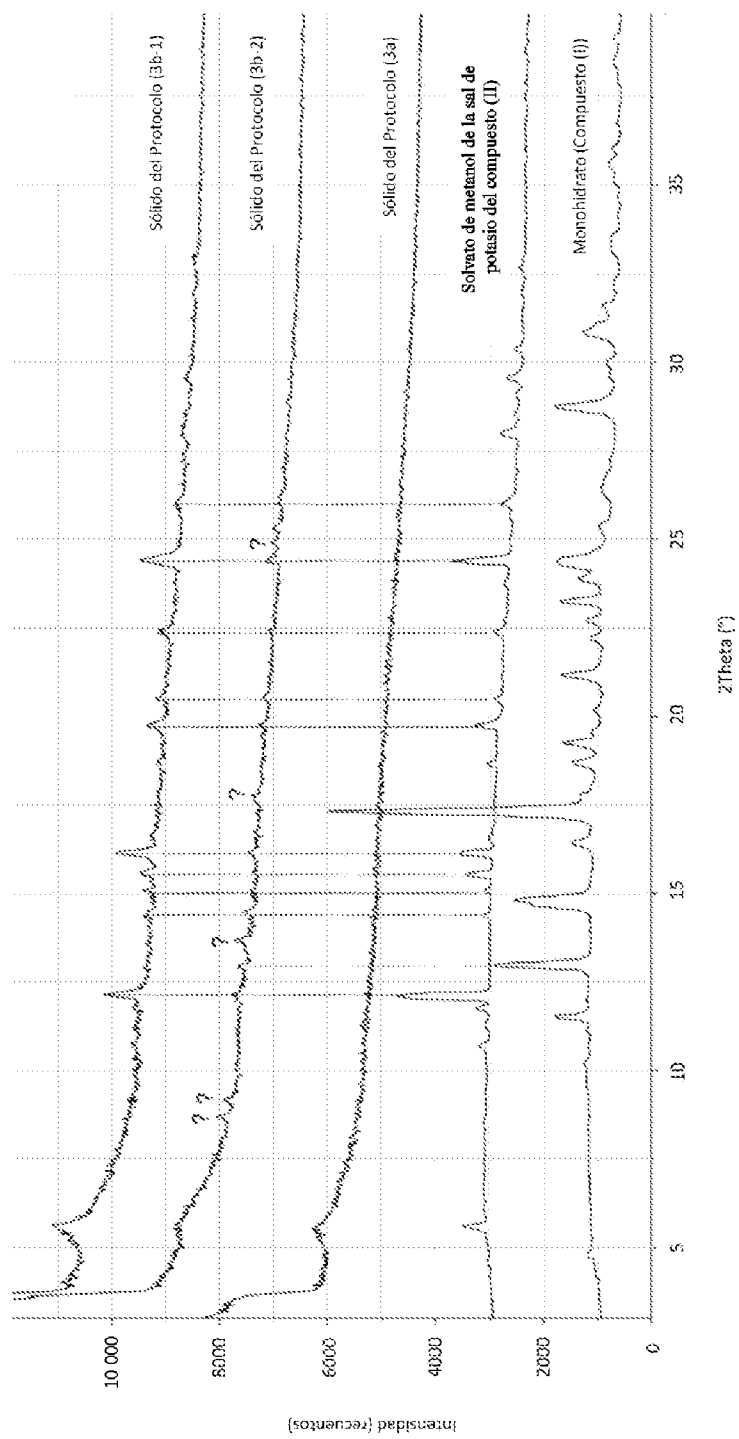


Figura 2