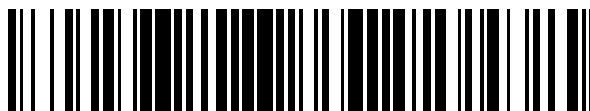


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 345**

51 Int. Cl.:  
**C07D 279/20** (2006.01)  
**A01N 43/84** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08836682 .8**  
96 Fecha de presentación: **05.09.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2185531**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2010**

54 Título: **Compuestos de diaminofenotiazina, su procedimiento de preparación y sus utilizaciones**

30 Prioridad:  
**07.09.2007 FR 0757406**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.11.2012**

73 Titular/es:  
**PHARMA HYDRO DEVELOPMENT - P.H.D.**  
**(100.0%)**  
**Avenue Robert Shumann**  
**51000 Reims, FR**

72 Inventor/es:  
**GALEY, LAURENT;**  
**PETERS, FABRICE y**  
**FERRY, XAVIER**

74 Agente/Representante:  
**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 391 345 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**

Compuestos de diaminofenotiazina, su procedimiento de preparación y sus utilizaciones.

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de diaminofenotiazina, así como a su procedimiento de preparación.

10 La invención se refiere asimismo a las utilizaciones de los nuevos compuestos de diaminofenotiazina en el campo del tratamiento de los fluidos, líquidos o gaseosos, en particular de los efluentes industriales o domésticos.

**Técnica anterior**

15 De manera general, existe una necesidad constante en el estado de la técnica para nuevos agentes biocidas utilizables en unos campos industriales variados en los que se requiere la utilización de unos agentes biocidas de este tipo y oxidantes, incluso en los campos agroalimentarios y del tratamiento de los efluentes.

20 El riesgo microbiológico es una realidad temible, porque es variable. Las técnicas y medios aplicados seleccionan ineludiblemente unas poblaciones resistentes a estas técnicas y medios, y hacen emerger unas patologías no documentadas o antiguas. Los sistemas actuales en esterilización y/o desinfección de material se comportan como unos concentradores de agentes vivos y de moléculas resistentes a estos mismos tratamientos, poniendo en riesgo la salud humana, animal y vegetal (afluentes), y como depósitos de estos mismos productos y riesgos (efluentes).

25 Los productos y las técnicas biocidas que permiten limitar o impedir el riesgo microbiológico son anticuados, ya sea para la higiene general (desinfección, potabilización, depuración) o para el tratamiento de las patologías y/o de las molestias asociadas a esta población.

30 Las industrias ligeras o pesadas, tipo farmacia, agroalimentaria, microelectrónica, deben producir en unas condiciones de esterilización y/o pureza elevadas.

El tratamiento y la depuración de las aguas son unos procesos cada vez más complejos y onerosos, debido a la degradación de los niveles de salubridad, química o microbiológica, de los recursos naturales.

35 La sofisticación creciente de los gestos invasivos para la salud humana y animal impone una desinfección total de los afluentes (agua, gas, atmósferas). El tratamiento de los afluentes y efluentes está, en 2007, mal controlado.

El número de infecciones nosocomiales es y sigue siendo elevado.

40 La gran selección de los desinfectantes clásicos (agentes oxidantes, biguanidas, amonios cuaternarios, etc.) permite limitar los microorganismos patógenos humanos clásicos, pero selecciona y, por lo tanto, introduce en el circuito de los afluentes, unos microorganismos de diversos orígenes, por ejemplo biotéticos (*Pseudomonas* spp., *Clostridium* spp., *Cryptosporidium* spp., etc.). Estos nuevos agentes son muy difíciles de tratar y de erradicar.

45 En cuanto a los antibióticos, su utilización permanente hace que sus espectros de acción sobre las bacterias patógenas clásicas se desmoronen.

50 Como ya se ha indicado, se utilizan frecuentemente unos agentes desinfectantes en los procedimientos de tratamiento de efluentes industriales o domésticos. Ilustrativamente, los procedimientos de tratamiento de los efluentes, que consisten en unos efluentes domésticos o industriales, comprenden generalmente las etapas sucesivas siguientes:

- una etapa de elevación que permite alimentar la instalación con los efluentes a tratar;
- 55 - una etapa de proyección destinada a liberar los efluentes a tratar de los contaminantes sólidos más bastos, mediante separación física,
- una etapa denominada de "tratamiento primario" que consiste en una etapa de separación física que permite eliminar la mayoría de las materias en suspensión, consistiendo esta etapa en general en una etapa de separación física por decantación. Esta etapa de separación por decantación se realiza habitualmente con la provocación de una floculación previa de los contaminantes. La floculación de los contaminantes se realiza mediante la adición, en el dispositivo de decantación, de agentes floculantes, por ejemplo unas sales metálicas, que inducen la precipitación (floculación) de las MES (materias en suspensión) así como de ciertos contaminantes orgánicos y minerales.
- 60
- 65 - una etapa denominada de "tratamiento secundario" destinada principalmente a la eliminación de los

contaminantes carbonados o nitrogenados, que aplican en general unos procedimientos biológicos que utilizan unas bacterias eventualmente inmovilizadas sobre unos soportes, incluyendo unas membranas filtrantes;

- 5 - una etapa de desinfección destinada a destruir los organismos unicelulares o multicelulares indeseables, incluyendo los microorganismos indeseables, que puede ser realizada mediante adición de un agente biocida a los efluentes tratados antes de su emisión en el entorno natural. La etapa de desinfección se realiza habitualmente mediante adición de cloro. Esta etapa de desinfección por unos agentes oxidantes se puede realizar también añadiendo unos agentes biocidas como el ozono o el bromo, y en algunos casos dióxido de cloro. Alternativamente, la etapa de desinfección se puede realizar mediante exposición de los efluentes a la radiación solar o también a una radiación ultravioleta artificial, con el fin de destruir los organismos vivos indeseables;
- 10
- 15 - una etapa de clarificación de los efluentes, que consiste generalmente en una última etapa de decantación que permite separar el efluente depurado y los lodos o residuos secundarios procedentes de la degradación de las materias orgánicas, antes de la emisión del efluente depurado y desinfectado en el entorno natural.

Los efluentes de origen humano o animal presentan una carga microbiológica media de  $10^5$  a  $10^7$  bacterias/ml revivificables a 22°C. En la estación de depuración, los microorganismos procedentes de los tractos digestivos humanos y animales, pueden interferir con la población bacteriana normal de las aguas. Ello resulta en un intercambio y una transferencia de material genético, entre ellos los genes de resistencia a los antibióticos. Unas bacterias, que pasan las barreras cloro-ozono, y están presentes normalmente en el agua potable de las redes y de las fuentes, se vuelven por lo tanto resistentes a los antibióticos. El proceso inverso es posible; beber agua potable (tratada o de fuente) puede inducir la misma transferencia hacia las bacterias intestinales normales. El círculo vicioso es completo.

Un método que permite generar *in situ* unos productos altamente reactivos es conocido en síntesis orgánica. Se trata de la acción fotoquímica, capaz de generar unos estados reactivos de moléculas orgánicas, y en particular del oxígeno singlete a partir del oxígeno triplete, bajo la influencia de un fotón. Las moléculas capaces de dicha acción se denominan fotosensibilizadores; la energía fotónica excita al fotosensibilizador, que transfiere esta energía sobre otra molécula. En el caso en el que esta molécula es de oxígeno, la molécula pasa del estado triplete, poco reactiva, al estado singlete, muy reactiva (reacción de tipo II, C.S.Foote, Photochem. Photobiol., 1991: 54,659). Este oxígeno singlete es una forma no radicalaria, capaz de formar unos radicales aniones superóxido, a su vez altamente reactivos.

La química orgánica utiliza diversos fotosensibilizadores para generar unos radicales a partir de moléculas neutras, unos derivados carbonilados (acetona, benzofenona, menadiona) y unos colorantes (rosa bengala, azul de metileno).

La serie del azul de metileno (diamino 3,7-fenotiazina, véase más arriba) es particularmente interesante. Esta molécula (y sus derivados) es un colorante histológico clásico, poco tóxico, dotado de diversas propiedades biológicas y farmacológicas: antiséptico moderado (bacterioestático), antídoto de las intoxicaciones con nitritos y agentes metemoglobinizantes. Sus propiedades fotoactivables (generador de oxígeno singlete biocida) se utilizan ya como agentes esterilizantes para productos derivados de la sangre. A partir de la estructura 3,7-diaminofenotiazina exclusivamente, se han sintetizado un gran número de derivados. Diversos autores han demostrado el interés de estos productos durante la fotoactivación, en el tratamiento de patologías cutáneas, como biocida general sobre procariontas y eucariotas, etc. (véase por ejemplo el estado de la técnica en los documentos WO 2005/054217 A1, US-A-5.220.009 y WO 2005/034855 A2).

Sin embargo, los derivados de la familia de las 3,7-diaminofenotiazina consisten en unas estructuras iónicas en forma de compuestos amonios inestables. Estos compuestos aportan sólo pocas mejoras específicas al azul de metileno. Además, estos compuestos son fotoactivables sólo con la radiación ultravioleta.

La solicitante ha tratado de sintetizar nuevos agentes biocidas utilizables de manera general como agentes desinfectantes, incluso como agentes desinfectantes en unos procedimientos de tratamiento de los efluentes contaminados.

### Sumario de la invención

La presente invención tiene por objeto nuevos compuestos biocidas 2,8-diaminofenotiazina de fórmula (I) definidos más adelante en la presente descripción.

La presente invención tiene asimismo por objeto un procedimiento para la preparación de los compuestos 2,8-diaminofenotiazina de fórmula (I).

La invención se refiere asimismo a la utilización de nuevos compuestos 2,8-diaminofenotiazina de fórmula (I) como

agentes biocidas.

### Descripción detallada de la invención

5 Según la invención, se proporcionan nuevos compuestos biocidas de la familia de las 2,8-diaminofenotiazina.

Según le consta al solicitante, los únicos compuestos de la familia de las 2,8-diaminofenotiazina conocidos son respectivamente el compuesto diaminado no sustituido y su precursor acilado. Estos productos se han preparado mediante una primera etapa de diacetilación de la fenotiazina, seguida de una segunda etapa de formación de la oxima y su reorganización según la reacción de Beckman, como se describe por Chien *et al.* (J. Med. Chem., 1966, Vol. 9: 960-962). Se ha descrito también un procedimiento que comprende una primera etapa de transformación de la dicetona en diácido, seguida de una segunda etapa de activación de estas funciones en forma de cloruro de ácido, y después, de una etapa de transformación del producto resultante en acilazida antes de realizar una etapa de transposición para obtener la diamina (Michels *et al.*, 1950, J. Am. Chem. Soc., Vol. 72: 888-892). Michels *et al.* (1950) describen también un procedimiento que comprende una etapa de transformación del bromuro de 2-bromomo-4-nitroanilina en el compuesto tiofenol correspondiente. Después, el compuesto tiofenol se condensa sobre el 3,4-diyodonitrobenzoceno, previamente a una reacción de acoplamiento de Ullmann intramolecular que permite obtener la 2,8-dinitrofenotiazina que se reduce después en 2,8-diaminofenotiazina. Chien *et al.* (1966, Supra) no sugieren ensayar cualquier actividad biológica del compuesto 2,8-diaminofenotiazina, que es sólo un producto intermedio para la obtención del producto final 2,8-diaminofenotiazin-5,5-dióxido.

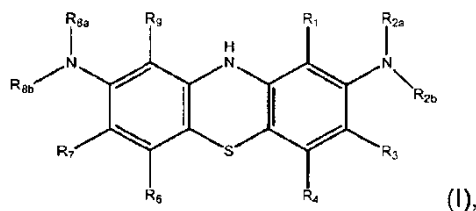
De manera sorprendente, se ha demostrado según la invención que estos nuevos compuestos 2,8-diaminofenotiazina poseen, después de la fotoactivación, una actividad biocida contra una gran variedad de microorganismos y que, en consecuencia, estos nuevos compuestos son útiles como biocidas, y en particular como agentes desinfectantes. El (los) DAP-2,8-tetrametilo (u otros) presenta(n) de manera sorprendente una actividad floculante de las proteínas y/o de los componentes de medios de cultivo bacterianos, tipo extracto de levadura o albúmina animal, nunca descritas sobre las DAP 3-7 ni las 2-8-dioxaminas anteriores.

En medio enriquecido en proteínas (Albúmina bovina (BSA) o extracto de levadura) el DAP-2,8-tetrametilo flocula espontáneamente los medios, y se concentra en el residuo. La disolución pasa del amarillo inicial al azul-verdoso intenso. Existe una relación dosis/efecto entre 0,3 y 10 g/l de proteína, con precipitación de la mezcla proteínas-bacterias-DAP. Esta propiedad sorprendente permite una solución global del tratamiento de las aguas residuales que permite una única etapa de floculación/decantación/desinfección. Estos productos, en particular en forma de diclorhidratos hidrosolubles, presentan un poder bactericida sobre diferentes capas de bacterias gram + (*Staphylococcus aureus*), y gram - (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*). El producto es activo también sobre unas eucariotas filamentosas, por ejemplo *Candida albicans*. Este espectro de los DAP 2-8 (bactericida sobre gram -) es totalmente diferente del de las 3-7-diaminofenotiazinas (bacterioestática estricta sobre gram +).

40 Según unos métodos estandarizados, la reducción del título infeccioso puede alcanzar 8 log en 30 mm bajo luz blanca, es decir 10000 veces más que el indicador de azul de metileno en las mismas condiciones. Esta actividad se ejerce a partir de la concentración de 0,05 g/l, es decir 0,05 por mil (peso/peso). Existe un efecto en la oscuridad, pero éste es más tardío, por lo menos en un factor 2.

45 Además, el solicitante ha desarrollado un procedimiento original para la preparación de estos nuevos compuestos 2,8-diaminofenotiazina biocidas.

La invención tiene por objeto un compuesto 2,8-diaminofenotiazina (DAP-2,8) de fórmula (I) siguiente:



50

en la que:

55 (i) los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>9</sub> representan cada uno, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre:

- un átomo de hidrógeno,
- un halógeno,

- un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono no sustituido,
- 5 - un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono sustituido por un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo:
  - o bien no sustituido,
  - 10 - o bien sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, y un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
- (ii) los grupos  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{8a}$  y  $R_{8b}$  representan cada uno, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre:
  - 15 - un átomo de hidrógeno,
  - un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo o un grupo alcoxialquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono no sustituido,
  - 20 - un grupo alquilo o un grupo alcoxialquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono sustituido por un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo:
    - o bien no sustituido,
    - 25 - o bien sustituido por un grupo seleccionado de entre
      - un halógeno,
      - un hidroxilo,
      - 30 - un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
      - un alcoxialquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
      - 35 - un alqueno que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
      - 40 - un alquino que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
      - 45 - un cicloalquilo que tiene de 4 a 12 átomos de carbono no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
      - un cicloalqueno que tiene de 4 a 12 átomos de carbono no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
      - 50
  - (iii) o bien los grupos  $-NR_{2a}R_{2b}$  o  $-NR_{8a}R_{8b}$  representan, independientemente entre sí, un heterociclo que tiene de 4 a 12 átomos de carbono, saturado o insaturado, pudiendo dicho heterociclo comprender uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre el nitrógeno, el oxígeno y el azufre, estando dicho heterociclo no sustituido o estando sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo y un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono.
  - 55

así como cualquier isómero óptico, estereoisómero, diastereoisómero, enantiómero o también la mezcla racémica de un compuesto de fórmula (I),

60 así como las sales, los hidratos, los solvatos y las formas polimórficas de un compuesto de fórmula (I),

con la excepción de los compuestos de fórmula (I) para los cuales cada uno de los grupos seleccionados de entre  $R_1$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_{8a}$ ,  $R_{8b}$  y  $R_9$  representa un átomo de hidrógeno.

65 Según la invención, el átomo de halógeno se selecciona de entre los átomos de cloro, flúor, bromo y yodo.

Por "alquilo" se entiende, según la invención, una cadena lineal o ramificada de un radical hidrocarbonado saturado monovalente y que posee el número de átomos de carbono especificado. En un grupo alquilo ramificado, la cadena hidrocarbonada lineal está sustituida por uno o varios grupos alquilo. Los grupos alquilo engloban los grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

5 Por "alcoxi" se entiende una cadena lineal o ramificada de un radical de alcohol hidrocarbonado saturado monovalente que se deriva de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo. Típicamente, un grupo alcoxi tiene la fórmula general "R-O", significando R un grupo alquilo.

10 Por "alcoxialquilo" se entiende una cadena alquilo interrumpida por un átomo de oxígeno y que posee el número de átomos de carbono especificado. Típicamente, un grupo alcoxialquilo tiene la fórmula general "R-O-R'", en la que R y R' significan cada uno un grupo alquilo.

15 Por "alqueno" se entiende una cadena lineal o ramificada de un radical hidrocarbonado monovalente, parcialmente insaturado, que posee por lo menos un doble enlace carbono-carbono y que posee el número de átomos de carbono especificado. Los átomos unidos a los átomos de carbono del doble enlace pueden estar orientados indiferentemente en una conformación cis (Z) o en trans. Los grupos alqueno engloban los grupos etenilo, propenilo y butenilo. En un grupo alqueno ramificado, la cadena lineal hidrocarbonada insaturada está sustituida por uno o varios grupos alquilo o alqueno. Los grupos sustituyentes alquilo engloban los grupos metilo, etilo o propilo. Los grupos sustituyentes alqueno engloban los grupos vinilo, alilo y prop-1-enilo.

20 Por "alquino" se entiende una cadena lineal o ramificada de un radical monovalente, que posee por lo menos un triple enlace carbono-carbono y que posee el número de átomos de carbono especificado. Los grupos alquino engloban los grupos etinilo, propinilo y butinilo. En un grupo alquino ramificado, la cadena lineal insaturada está sustituida por uno o varios grupos alquilo, alqueno o alquino. Los grupos sustituyentes alquilo engloban los grupos metilo, etilo o propilo. Los grupos sustituyentes alqueno engloban los grupos vinilo, alilo, y prop-1-enilo. Los grupos sustituyentes alquino engloban los grupos etinilo, propargilo y prop-1-in-1-ilo.

25 Por "cicloalquilo" se entiende un radical cíclico hidrocarbonado monocíclico o policíclico saturado. Los grupos cicloalquilo engloban los grupos monocíclicos ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo engloban también los grupos policíclicos norbornano y decalina.

30 Por "cicloalqueno" se entiende un radical cíclico hidrocarbonado monocíclico o policíclico, parcialmente insaturado, que posee por lo menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos cicloalqueno engloban los grupos monocíclicos ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los grupos cicloalqueno engloban también los grupos policíclicos adamantano y norborneno.

35 Por "heterocíclico" se entiende un sistema monocíclico hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado en el que por lo menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo seleccionado de entre el nitrógeno, el oxígeno y el azufre. Los grupos heterocíclicos engloban los grupos pirrolidina, piperidina, morfina, tiomorfolina, 1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]decano y 1,2,3,6-tetrahidropiridina. Los grupos heterocíclicos engloban asimismo los grupos de este tipo descritos en el libro "Handbook of Chemistry and Physics, 76ª edición, CRC Press, Inc., 1995-1996" páginas 2-25 a 2-26, siendo este extracto del libro incorporado como referencia en la presente descripción.

40 El término "sustituido" se refiere a un grupo de referencia en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo químico distinto.

45 De manera general, sea cual sea el sustituyente en cuestión, un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono consiste preferentemente en un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

50 Para los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>9</sub> el grupo alquilo, sustituido o no sustituido, consiste preferentemente en un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

55 Para los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>9</sub> sustituidos por un grupo fenilo, con el grupo fenilo sustituido por uno o varios grupos alquilo o alcoxi, el grupo alquilo o el grupo alcoxi de 1 a 12 átomos de carbono consiste preferentemente en un grupo alquilo o alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

60 Para los grupos R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>8a</sub> y R<sub>8b</sub>, el grupo alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo, no sustituido o sustituido, consiste preferentemente en un grupo alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

65 Para los grupos R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>8a</sub> y R<sub>8b</sub> sustituidos por un grupo fenilo, estando el grupo fenilo sustituido a su vez por un grupo alquilo, dicho grupo alquilo tiene preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono.

Para los grupos R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>8a</sub> y R<sub>8b</sub> sustituidos por un grupo fenilo, estando el grupo fenilo sustituido a su vez por un grupo alcoxialquilo, dicho grupo alcoxialquilo tiene preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono.

Para los grupos R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>8a</sub> y R<sub>8b</sub> sustituidos por un grupo fenilo, estando el grupo fenilo sustituido a su vez por un grupo alquenilo, dicho grupo alquenilo tiene preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono.

5 Para los grupos R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>8a</sub> y R<sub>8b</sub> sustituidos por un grupo fenilo, estando el grupo fenilo sustituido a su vez por un grupo alquinilo, dicho grupo alquinilo tiene preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono.

Para los grupos R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>8a</sub> y R<sub>8b</sub> sustituidos por un grupo fenilo, estando el grupo fenilo sustituido a su vez por un grupo cicloalquilo, dicho grupo cicloalquilo tiene preferentemente de 4 a 6 átomos de carbono.

10 Para los grupos R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>8a</sub> y R<sub>8b</sub> sustituidos por un grupo fenilo, estando el grupo fenilo sustituido a su vez por un grupo cicloalquenilo, dicho grupo cicloalquenilo tiene preferentemente de 4 a 6 átomos de carbono.

15 Los diversos isómeros de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los isómeros ópticos, los enantiómeros, los estereoisómeros y los diastereoisómeros, están definidos debido a la presencia de uno o varios centros asimétricos en la estructura de estos compuestos, a partir de los términos de la estereoquímica absoluta, como las diversas formas (R-) o (S-) de dichos centros asimétricos. Los diversos isómeros de los compuestos de fórmula (I), incluyendo los isómeros ópticos, los enantiómeros, los estereoisómeros y los diastereoisómeros se preparan según unos métodos bien conocidos por el experto en la materia (véase el artículo "Molécules chirales Stéréochimie et propriétés" André COLLET, Jean CRASSOUS, Jean-Pierre DUTASTOU, Laure GUY - 01/01/2006 - EDP SCIENCES 20 Isbn: 2-86883-849-9).

25 La invención engloba las sales de los compuestos de fórmula (I), incluyendo las sales de adición con unos ácidos inorgánicos tales como los clorhidratos, los bromhidratos, los sulfatos, los nitratos y los fosfatos. La invención engloba asimismo las sales de adición con los ácidos orgánicos tales como los acetatos, los propionatos, los succinatos, los maleatos, los fumaratos, los metanosulfonatos, los p-toluensulfonatos, y los isetionatos. Las sales de compuestos de fórmula (I) preferidas consisten en las sales descritas por P.H. Stahl y C.G. Wermuth en el libro "Handbook of Pharmaceutical salts, Properties, Selection and Use, Wiley-VCH, 2002" y en el libro "Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985", página 1418.

30 La invención engloba también los hidratos de los compuestos de fórmula (I) que se pueden obtener, por ejemplo, mediante:

35 (a) el secado de los cristales húmedos de los compuestos de fórmula (I) a baja temperatura, por ejemplo a una temperatura comprendida entre 20°C y 50°C, preferentemente de 20°C a 40°C, y durante un periodo comprendido entre 6 horas y 72 horas, preferentemente de 12 horas a 24 horas, o

40 (b) el secado de los cristales de los compuestos de fórmula (I) a alta temperatura, por ejemplo a una temperatura comprendida entre 80°C y 130°C, preferentemente de 90°C a 120°C, y después exponer los cristales secos a una atmósfera húmeda, por ejemplo una atmósfera que tiene un grado de humedad comprendido entre 40% y 100% de saturación, y durante un periodo comprendido entre 6 horas y 72 horas, preferentemente de 12 horas a 24 horas.

45 La formación de un hidrato de un compuesto de fórmula (I) se puede confirmar midiendo el contenido en agua del hidrato resultante, que debe corresponder al contenido en agua esperado de dicho hidrato, por ejemplo utilizando el método de Karl Fischer y sometiendo dicho hidrato a una medición por calorimetría diferencial de barrido (o DSC por "Differential Scanning Calorimetry"), como es bien conocido por el experto en la materia.

50 De manera sorprendente, los compuestos de fórmula (I) se presentan en dos formas, respectivamente en forma de bases y en forma de solvatos, incluso cuando están en forma de sales, por ejemplo de sales con unos halógenos, o con unos ácidos saturados o no saturados, incluyendo unos ácidos alquilcarboxílicos.

55 Los solvatos de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según unos métodos convencionales bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante disolución de un compuesto de fórmula (I) en unos disolventes tales como el agua, el metanol o el etanol, y después recristalizando dicho compuesto utilizando una técnica de cristalización también convencional.

60 De manera general, los compuestos de fórmula (I) pueden ser solvatados en un medio hidrófobo. Estos compuestos pueden, por ejemplo, estar inmovilizados sobre unos soportes, inertes o no inertes, por ejemplo en la superficie de membranas filtrantes, incluyendo las membranas filtrantes utilizadas habitualmente para la aplicación de los procedimientos de tratamiento de efluentes industriales o domésticos.

65 Los compuestos de fórmula (I) pueden también ser solvatados en un medio hidrófilo, por ejemplo mediante adición directa en un fluido a tratar, tal como unas aguas o unos fluidos residuales, o también unos afluentes o efluentes de orígenes variados. Los compuestos de fórmula (I) pueden ser añadidos en particular en unos dispositivos de tratamiento en sistema abierto o cerrado, por ejemplo en unos circuitos de climatización, de diálisis, de gas, de

desodorización, de eliminación de los COV o microcontaminantes y cualquier otro producto sensible a la oxidación y susceptible de serlo mediante este procedimiento.

Los polimorfos de un compuesto de fórmula (I) engloban las diversas formas cristalinas de estos compuestos.

5 En algunos modos de realización de los compuestos de fórmula (I), los grupos  $R_{2a}$  y  $R_{2b}$  representan cada uno un átomo de hidrógeno.

10 En algunos modos de realización de los compuestos de fórmula (I), los grupos  $R_{8a}$  y  $R_{8b}$  representan cada uno un átomo de hidrógeno.

15 En algunos modos de realización de los compuestos de fórmula (I) para los cuales los grupos  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{8a}$  y  $R_{8b}$  representan cada uno, independientemente entre sí, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo o un grupo alcoxilquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono sustituido por un grupo fenilo, dicho grupo fenilo está sustituido por un grupo seleccionado de entre

- un halógeno,
- un grupo alquenoilo, alquinilo, cicloalquilo o cicloalquenoilo, estando dicho grupo sustituido por un halógeno,

20 siendo dicho halógeno preferentemente un flúor.

25 En algunos modos de realización de los compuestos de fórmula (I) para los cuales los grupos  $-NR_{2a}R_{2b}$  o  $-NR_{8a}R_{8b}$  representan, independientemente entre sí, un heterociclo que tiene de 4 a 12 átomos de carbono, saturado o insaturado, pudiendo comprender dicho heterociclo uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre el nitrógeno, el oxígeno y el azufre, dicho heterociclo está no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, siendo dicho halógeno preferentemente un flúor.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención engloban los compuestos siguientes:

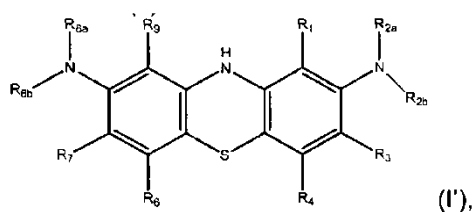
- 30 N,N,N',N'-Tetrametil-10H-fenotiazin-2,8-diamina  
 N,N-Dimetil-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-fenotiazin-2-il]amina  
 N,N-Dimetil-(8-morfolin-4-il-10H-fenotiazin-2-il)amina  
 N,N-Dietil-N',N'-dimetil-10H-fenotiazin-2,8-diamina  
 N,N-Dietil-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-10H-fenotiazin-2-il]amina  
 35 N,N-Dietil-(8-morfolin-4-il-10H-fenotiazin-2-il)amina  
 N,N-Dimetil-N',N'-dipropil-10H-fenotiazin-2,8-diamina  
 [8-(4-Metil-piperazin-1-il)-10H-fenotiazin-2-il]-dipropilamina  
 (8-Morfolin-4-il-10H-fenotiazin-2-il)-dipropilamina  
 N,N-Dibutil-N',N'-dimetil-10H-fenotiazin-2,8-diamina  
 40 N,N-Dibutil-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-fenotiazin-2-il]amina  
 N,N-Dibutil-(8-morfolin-4-il-10H-fenotiazin-2-il)amina  
 N,N-Dimetil-N'-propil-10H-fenotiazin-2,8-diamina  
 3,N,N,N',N'-Pentametil-10H-fenotiazin-2,8-diamina  
 2-[N-(8-Dimetilamino-10H-fenotiazin-2-il)-N-(2-hidroxiethyl)amino]etanol

45 Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I)

50 El solicitante ha desarrollado un procedimiento de preparación específico para los compuestos de fórmula (I), sencillo, rápido de aplicar, y que permite en particular la introducción fácil de los diversos tipos de sustituyentes tanto en las funciones amina (grupos  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{8a}$  y  $R_{8b}$ ), como en los núcleos aromáticos (grupos  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_9$ ) de las 2,8-diaminofenotiazinas de la invención.

*Procedimiento general (etapa b)*

55 La invención tiene asimismo por objeto un procedimiento para la preparación de un compuesto 2,8-diaminofenotiazina de fórmula (I) siguiente



en la que:



(i) los grupos  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_9$  representan cada uno, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre:

- 5
- un átomo de hidrógeno,
  - un halógeno,
  - un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono no sustituido,
- 10
- un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono sustituido por un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo:
- 15
- o bien no sustituido,
  - o bien sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, y un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,

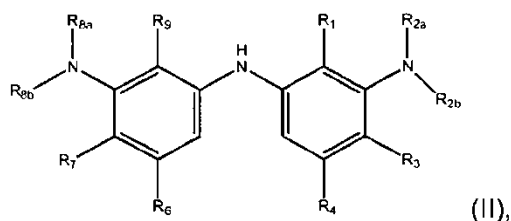
(ii) los grupos  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{8a}$  y  $R_{8b}$  representan cada uno, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre:

- 20
- un átomo de hidrógeno,
  - un grupo alquilo o un grupo alcoxilalquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono no sustituido,
- 25
- un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo o un grupo alcoxilalquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono sustituido por un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo:
- 30
- o bien no sustituido,
  - o bien sustituido, un grupo hidroxialquilo por un grupo seleccionado de entre
- 35
- un halógeno,
  - un hidroxilo,
  - un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
  - un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
- 40
- un alqueno que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
- 45
- un alquino que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
- 50
- un cicloalquilo que tiene de 4 a 12 átomos de carbono no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
  - un cicloalqueno que tiene de 4 a 12 átomos de carbono no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
- 55

(iii) o bien los grupos  $-NR_{2a}R_{2b}$  o  $-NR_{8a}R_{8b}$  representan, independientemente entre sí, un heterociclo que tiene de 4 a 12 átomos de carbono, saturado o insaturado, pudiendo comprender dicho heterociclo uno o varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre el nitrógeno, el oxígeno y el azufre, estando dicho heterociclo no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo y un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,

comprendiendo dicho procedimiento una etapa (b) durante la cual el compuesto difenilamina de fórmula (II) siguiente:

65



en la que los grupos  $R_1$ ,  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $R_{8a}$ ,  $R_{8b}$  y  $R_9$  tienen el mismo significado que para el compuesto de fórmula (I),

- 5 se somete a una etapa de calentamiento seleccionada de entre:
- (b1) una etapa de calentamiento a una temperatura comprendida entre 60°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción en presencia de yodo y de azufre en un disolvente inerte tal como un disolvente aromático, un alcano o un polihalógeno alcano durante un periodo comprendido entre 1 hora y una noche;
- 10 (b2) una etapa de calentamiento por microondas durante un periodo comprendido entre 10 segundos y seis veces diez minutos;
- (b2-1) o bien una mezcla del compuesto de fórmula (II) con el yodo y el azufre, sin disolvente o en presencia de un disolvente inerte tal como un disolvente aromático, un alcano o un polihalógeno-alcano;
- 15 (b2-2) o bien de una mezcla de compuesto de fórmula (II) con el yodo y el azufre, siendo el compuesto de fórmula (II), el yodo y el azufre adsorbidos en un soporte tal como la sílice, la alúmina o una zeolita, con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I).
- 20

Para la realización de la etapa b1) se utiliza preferentemente como producto de partida una mezcla que comprende el compuesto de fórmula (I), el azufre y el yodo en una etapa de calentamiento a reflujo, en un disolvente cuyo punto de ebullición es apropiado para respetar la temperatura de reacción seleccionada.

25

Preferentemente, en la etapa b1), la temperatura de calentamiento está comprendida entre 100°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

30 En la etapa b1) se puede utilizar en particular un disolvente seleccionado de entre el tolueno, el xileno (orto-xileno, meta-xileno, para-xileno), el dureno, el isodureno, el diclorobenceno (orto, meta o para), el etilenbenceno, el pentametilbenceno, el hexametilbenceno, el mesitileno, el cumeno o también el hemimeliteno. Preferentemente, se utiliza el orto dicloro-benceno.

35 En la etapa 1b), el compuesto de fórmula (I) y el azufre se utilizan en una relación molar compuesto(I)/azufre comprendida entre 0,2/1 y 1/1, por ejemplo una relación molar comprendida entre 0,3/1 y 0,5/1, tal como aproximadamente 0,4/1.

40 En la etapa b1) el yodo se puede añadir en forma de un cristal de yodo.

La etapa b1) se realiza preferentemente bajo atmósfera inerte y si es posible anhídrica, por ejemplo bajo atmósfera de argón, de nitrógeno o de dinitrógeno.

45 En algunos modos de realización, la duración de la etapa b1) puede estar comprendida entre 2 horas y 4 horas. Puede ser de aproximadamente 3 horas.

Después del calentamiento, la temperatura del medio de reacción se reduce hasta la temperatura ambiente, y después se recupera el compuesto de fórmula (I) correspondiente.

50 En algunos modos de realización, el compuesto de fórmula (I) se recupera y se extrae mediante la adición de un disolvente apropiado, seleccionado de entre los disolventes convencionales apropiados bien conocidos por el experto en la materia. A título ilustrativo, el compuesto de fórmula (I) resultante se puede extraer con éter dietílico, y después ser eventualmente filtrado y concentrado a presión reducida.

55 Llegado el caso, el líquido oleoso que comprende el compuesto de fórmula (I) pasa por una etapa final de purificación. La etapa de purificación puede consistir en una etapa de cromatografía, por ejemplo sobre gel de sílice, antes de la elución del compuesto de fórmula (I), llegado el caso con tolueno, con el fin de proporcionar un polvo del compuesto de fórmula (I).

Para la realización de la etapa alternativa b2) el calentamiento se realiza mediante exposición del compuesto de fórmula (II) y del o de los reactivo(s) asociado(s) a una radiación de microondas.

5 Según un primer modo de realización de la etapa alternativa b2), designada b2-1) anteriormente, se calienta mediante exposición a una radiación de microondas una mezcla que comprende el compuesto de fórmula (II), el yodo y el azufre, con el fin de obtener, y después recuperar, el compuesto de fórmula (I) correspondiente. En lo esencial, las condiciones de reacción son idénticas a las descritas para la etapa b1) anterior, con la excepción de los parámetros específicos al calentamiento propiamente dicho.

10 Generalmente, se utiliza una radiación de microondas con una potencia comprendida entre 150 y 500 vatios, estando la escala comprendida entre 70 y 700 W. Según un segundo modo de realización de la etapa alternativa b2), designada b2-1) anteriormente, se calienta mediante exposición a radiación de microondas una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (II) con el yodo y el azufre, siendo el yodo y el azufre adsorbidos sobre un soporte. En lo esencial, las condiciones de reacción son idénticas a las descritas para la etapa b1) anterior, con la excepción de los parámetros específicos al calentamiento propiamente dicho, que son similares o idénticos a los parámetros de calentamiento descritos para el primer modo de realización designado b2-1) anteriormente.

15 Como tipos de soportes para inmovilizar el azufre y el yodo, se puede utilizar por ejemplo la alúmina, la sílice o una zeolita.

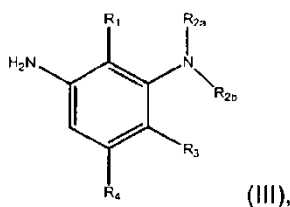
20 Etapa a) del procedimiento

De manera general, los diversos compuestos de fórmula (II) utilizados como productos de partida para realizar el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) pueden ser obtenidos mediante cualquier método conocido por el experto en la materia.

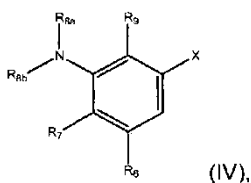
25 Sin embargo, el solicitante ha desarrollado unos procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (II), consistiendo dichos procedimientos en unos modos de realización específicos del procedimiento general de preparación de los compuestos de fórmula (I) descrita anteriormente.

30 *Primera alternativa de la etapa a) del procedimiento*

Así, en un primer modo de realización específico, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente se caracteriza porque comprende una etapa (a) de obtención de un compuesto de fórmula (II), que es previa a la etapa b), en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III) siguiente:



40 en la que los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (IV) siguiente:



45 en la que los grupos R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, y el grupo X representa un halógeno o un grupo sulfonato,

50 en presencia de un catalizador de paladio o de níquel y de un ligando de catalizador y de una base orgánica o inorgánica,

a una temperatura comprendida entre 80°C y 110°C y durante un periodo comprendido entre 8 y 15 horas para obtener el compuesto de fórmula (II).

En algunos modos de realización, el grupo X representa un halógeno seleccionado de entre el bromo, el cloro o el yodo.

- 5 En otros modos de realización, el grupo X representa un sulfonato seleccionado de entre un triflato, un mesilato, un tosilato, un nosilato y un nonaflato.

En algunos modos de realización, el catalizador consiste en un catalizador a base de platino, por ejemplo un catalizador Pd(dba)<sub>2</sub>.

- 10 En algunos modos de realización, el ligando de catalizador se selecciona de entre la dppa (bis(difenilfosfino)amina), el dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) el BINAP, el josifospifos (6-difenilfosfino-2-piridonato), el QUINAP, el Pifos o el Qfos, que son unos ligandos de catalizador bien conocidos por el experto en la materia. Ventajosamente, se utiliza dppf.

- 15 En algunos modos de realización, la base orgánica consiste en un carbonato alcalino o también un terc-butilato de sodio.

- 20 La mezcla de reactivos está ventajosamente disuelta en un disolvente apropiado, que se puede seleccionar de entre el tolueno, el xileno (orto-xileno, meta-xileno, para-xileno), el dureno, el isodureno, el diclorobenceno (orto, meta o para), el etilbenceno, el pentametilbenceno, el hexametilbenceno, el mesitileno, el cumeno o también el hemimeliteno. Preferentemente, se utiliza el orto diclorobenceno.

- 25 Ventajosamente, la relación molar de los compuestos (III)/(IV) en la mezcla de reacción está comprendida entre 0,5/1 y 1/0,5, preferentemente entre 0,8/1 y 1,2/1, y es de manera muy preferida de aproximadamente 1.

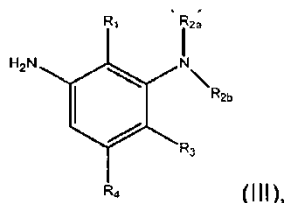
Después del calentamiento, la temperatura del medio de reacción se reduce hasta la temperatura ambiente, y después se recupera el compuesto de fórmula (II) correspondiente.

- 30 En algunos modos de realización, el compuesto de fórmula (II) se recupera y se extrae mediante la adición de un disolvente apropiado, seleccionado de entre los disolventes convencionales apropiados bien conocidos por el experto en la materia. El compuesto de fórmula (II) resultante, después de la extracción, puede ser filtrado y concentrado a presión reducida.

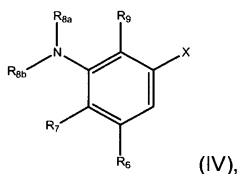
- 35 En otros modos de realización, el compuesto de fórmula (II) resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida, por ejemplo utilizando un gradiente de un disolvente apropiado. Ilustrativamente, se puede utilizar un gradiente comprendido entre 5% (v/v) y 12% (v/v) de acetato de etilo en el hexano, como se ilustra en los ejemplos.

*Segunda alternativa de la etapa a) del procedimiento*

- 40 Según un segundo modo de realización específico, el procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como el definido anteriormente se caracteriza porque comprende una etapa (a) de obtención de un compuesto de fórmula (II), que es previa a la etapa b), en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III) siguiente:



- 45 en la que los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (IV) siguiente:



- 50 en la que los grupos R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, y el grupo X representa un halógeno o un grupo sulfonato,

en presencia de una sal u óxido de cobre y de una base orgánica a una temperatura comprendida entre 40°C y la temperatura de ebullición del medio de reacción durante un periodo comprendido entre 2 horas y una noche,

para obtener el compuesto de fórmula (II).

5 En algunos modos de realización, el grupo X representa un halógeno seleccionado de entre el bromo, el cloro o el yodo.

En otros modos de realización, el grupo X representa un sulfonato seleccionado de entre un triflato, un mesilato, un tosilato, un nosilato y un nonaflato.

10 En algunos modos de realización, la base orgánica consiste en un carbonato alcalino tal como el carbonato de sodio, el carbonato de potasio y el carbonato de cesio.

En algunos modos de realización, la sal de cobre se selecciona de entre los halogenuros de cobre.

#### 15 Otras alternativas de preparación de los compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar asimismo a partir de compuestos de fórmula (I), en la que R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>8a</sub> y R<sub>8b</sub> representan un átomo de hidrógeno, mediante alquilación, aminación reductora o mediante acilación seguida de una reducción.

20 Cuando se procede mediante una alquilación, la amina se condensa sobre un halogenuro de alquilo o un sulfonato en presencia de una base inorgánica tal como un carbonato o un bicarbonato metálico o de una base orgánica tal como una amina terciaria.

25 Cuando se procede mediante una aminación reductora, la amina se condensa sobre una cetona o un aldehído en presencia de un agente reductor tal como el dihidrógeno o un donante de dihidrógeno (formiato, ciclohexeno por ejemplo) en presencia o no de un metal de transición tal como el paladio. Es posible asimismo utilizar como agente reductor un hidruro tal como el cianoborohidruro de sodio, el triacetoxiborohidruro de sodio o el borohidruro de sodio.

30 Cuando se procede a una acilación seguida de una reducción, la acilación se puede realizar mediante la acción de un anhídrido simétrico o mixto, un cloruro de ácido o un ácido en presencia de un agente de acoplamiento tal como un carbodiimida, el carbonildiimidazol u otro agente de acoplamiento peptídico en presencia eventualmente de un catalizador tal como la 4-dimetilaminopiridina, el hidroxibenzotriazol (HOBST) o el HOAT, y de una base orgánica o inorgánica. La reducción se puede realizar después con la ayuda de hidruro doble de litio y de aluminio.

35 Así, según todavía otro modo de realización del procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la invención, dicho procedimiento se caracteriza porque un compuesto de fórmula (I') en la que por lo menos uno de los grupos seleccionados de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> no representa un átomo de hidrógeno, se prepara a partir de un compuesto de fórmula (I'') en la que cada uno de los grupos seleccionados de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> representa un átomo de hidrógeno, según las etapas siguientes:

c) una etapa de reacción seleccionada de entre una etapa de alquilación, una etapa de aminación reductora o una etapa de acilación; y

45 d) una etapa de reducción.

Los compuestos de fórmula (I), en los que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>9</sub> es diferente del hidrógeno, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) en los que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> o R<sub>9</sub> representan un átomo de hidrógeno, mediante los métodos de funcionalización de los núcleos aromáticos conocidos por el experto en la materia, que incluyen de manera no limitativa, las halogenaciones, las metalaciones dirigidas, las reacciones de Friedel y las reorganizaciones.

50 Así, según todavía otro modo de realización del procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la invención, dicho procedimiento se caracteriza porque se obtiene un compuesto de fórmula (I') en la que por lo menos uno de los grupos seleccionados de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> no representa un átomo de hidrógeno, se prepara a partir de un compuesto de fórmula (I'') en la que cada uno de los grupos seleccionados de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> o R<sub>9</sub> representa un átomo de hidrógeno, según una etapa seleccionada de entre:

60 - una reacción de halogenación,

- una reacción de metalación dirigida,

- una reacción de Friedel y Craft,

65 - una reacción de reorganización, por ejemplo una reacción de Fries, que transfiere un grupo acilo de un

oxígeno o de un nitrógeno sobre un aromático.

Las anilinas de fórmula (III) y los derivados aromáticos de fórmula (IV) están accesibles al público, por ejemplo accesibles comercialmente a través de los proveedores de productos químicos.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (III), como los compuestos de fórmula (IV), se pueden preparar mediante aplicación o adaptación de métodos descritos y conocidos por el experto en la materia.

En las reacciones descritas anteriormente, puede parecer necesario proteger ciertos grupos funcionales con el fin de evitar unas reacciones secundarias no deseadas. Estas protecciones se pueden realizar según los métodos descritos por T.W. Greene y P. G. M. Wuts en *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991 o por J. F. W. McOmie en *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados asimismo mediante aminación de fenotiazinas que llevan un halógeno o un sulfonato en posición 2 u 8. Esta reacción se efectúa preferentemente mediante acoplamiento utilizando un metal de transición tal como el paladio, el níquel o el cobre.

Estas transformaciones de grupos funcionales pueden ser adaptadas asimismo de los métodos descritos por R.C. Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989.

#### Aplicación industrial de los compuestos de fórmula (I)

Como ya se ha indicado anteriormente en la presente descripción, los compuestos de fórmula (I) poseen unas propiedades biocidas de interés industrial, después de la fotoactivación.

Al contrario de los compuestos de la familia de las 3,7-diaminofenotiazinas, los compuestos de fórmula (I) consisten en unas bases mesoméricas estables, que no presentan el fenómeno de deslocalización de carga característica del azul de metileno y de DAP 3-7.

Los compuestos de fórmula (I) no presentan tampoco una estructura iónica de tipo fenotiazonio, característica de las series 3-7.

Como ya se ha precisado anteriormente en la presente descripción, los compuestos de fórmula (I) existen al mismo tiempo en forma de bases y de solvatos.

De manera general, se ha mostrado, según la invención, que los compuestos de fórmula (I) presentan por lo menos tres características de actividad que los distinguen de los productos conocidos, incluyendo las diaminofenotiazinas conocidas, respectivamente:

- los compuestos de fórmula (I) consisten en unos agentes fotoactivables mediante luz blanca. Así, para fotoactivar los compuestos de fórmula (I), no es necesario exponer estos compuestos a una luz a unas longitudes de ondas de radiación ultravioleta. Cuando se exponen a la luz blanca, es decir a un conjunto de longitudes de ondas comprendido entre aproximadamente 450 nanómetros y aproximadamente 750 nanómetros, los compuestos de fórmula (I), por ejemplo DAP 2-8 tetrametil(N,N,N,N',N'-tetrametil-10H-fenotiazina-2,8-diamina), pasan de un color amarillo a un color verde, más precisamente a un color verde níquel.
- los compuestos de fórmula (I), después de la fotoactivación con luz blanca, presentan un espectro de actividad biocida, especialmente contra las bacterias y los parásitos, muy diferente del espectro de actividad biocida del azul de metileno. En particular, los compuestos de fórmula (I) poseen un nivel y un espectro de actividad biocida absolutamente diferente del azul de metileno, siendo estos primeros activos a partir de la concentración de 0,05 por mil (peso/peso) en agua destilada. Además, los compuestos de fórmula (I) son fotoactivados por una exposición a una intensidad luminosa más baja que la intensidad luminosa necesaria para fotoactivar los compuestos 3,7-diaminofenotiazina conocidos (ensayos estandarizados - NF EN 1040).

Algunos compuestos de fórmula (I), como por ejemplo la N,N,N,N',N'-tetrametil-10H-fenotiazina-2,8-diamina, o la N,N-dibutil-(8-morfolin-4-il-10H-fenotiazin-2-il)amina presentan asimismo unas propiedades de agentes floculantes. En particular, se ha mostrado según la invención que los compuestos de fórmula (I) se comportan como unos agentes de floculación de las proteínas, tanto animales como bacterianas. Se ha mostrado también que el efecto de floculación obtenido es proporcional a la cantidad de compuesto de fórmula (I) añadida. En la práctica, el compuesto floculante de fórmula (I) se concentra en el precipitado (floc). El efecto de agente floculante de un compuesto de fórmula (I) es detectable para una concentración de compuesto de fórmula (I) tan baja como 0,1 por mil (peso/peso), incluso menos (umbral hacia 0,05 por mil). Existe una relación estructura/actividad del poder floculante, correlacionada con la longitud de las cadenas laterales y el número de grupos alcanos y/o heterocíclicos (por ejemplo piperazina, morfolina). Además, algunos compuestos de fórmula (I) floculan espontáneamente a la luz en agua destilada.

La combinación de los efectos técnicos que pueden ser inducidos por los compuestos de fórmula (I) puede ser objeto de utilización en todas las aplicaciones industriales en las que se busca un efecto desinfectante.

5 Muy particularmente, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el campo del tratamiento de las aguas, ya se trate del tratamiento de las aguas para la producción de agua potable, o bien del tratamiento de las aguas residuales previo a su emisión en el entorno natural.

10 En particular, DAP-2,8 tetrametilo a unas concentraciones de 100 mg/l a 1000 mg/l no presenta ninguna actividad irritante corrosiva en el conejo albino (clasificación no irritante para la piel y los ojos según OCDE 404 y 405), lo cual es destacable para un agente biocida.

15 Como ya se ha descrito en la parte de la descripción relativa a la técnica anterior, la etapa de floculación/decantación y la etapa de desinfección son hoy en día unas etapas distintas, en los procedimientos habituales de tratamiento de los fluidos, incluyendo unos efluentes industriales o domésticos. En los procedimientos habituales, la etapa de floculación/decantación desemboca en particular en la producción de lodos muy ricos en tipos muy variados de microorganismos. Es la razón por la cual, según estos procedimientos de tratamiento convencionales, se requiere una etapa ulterior de desinfección de los fluidos con el fin de eliminar estos microorganismos, a veces patógenos para el ser humano y los animales, antes de la emisión del efluente tratado en el entorno. En lo que se refiere a los lodos obtenidos, éstos son un depósito de organismos vivos de cualquier tamaño, y de contaminantes, potencialmente peligrosos.

20 Así, gracias a los compuestos 2,8-diaminofenotiazina de fórmula (I), es posible a partir de ahora realizar simultáneamente (i) la decantación de los contaminantes después de la floculación y (ii) la desinfección del fluido durante el tratamiento.

25 A partir de ahora, gracias a la utilización de los compuestos de fórmula (I), se pueden desarrollar unos procedimientos de tratamiento de los fluidos, en particular de los efluentes industriales o domésticos, que comprenden una única etapa de floculación/desinfección/decantación.

30 Otra ventaja de los compuestos 2,8-diaminofenotiazina de fórmula (I) reside en el hecho de que la inducción de su actividad biocida no requiere obligatoriamente un dispositivo de fotoactivación específico, como por ejemplo unos dispositivos generadores de radiación ultravioleta.

35 Por ejemplo, para permitir que los compuestos 2,8-diaminofenotiazina de fórmula (I) ejerzan sus efectos combinados de agentes floculantes y de agentes biocidas, basta con que la etapa de floculación/desinfección se realice en una pila o una cuba de tratamiento expuesta a la luz natural.

40 Así, la presente invención tiene asimismo por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la presente descripción, como agente biocida. La utilización de estos compuestos como agentes biocidas se puede realizar en el campo de la desinfección, de la depuración, de la esterilización o de la purificación de los fluidos.

45 En algunos modos de realización, dichos fluidos se seleccionan de entre los efluentes industriales y los efluentes domésticos.

La invención se refiere asimismo a una composición para la desinfección, la depuración, la esterilización o la purificación de los fluidos que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la presente descripción.

50 En algunos modos de realización, dicha composición se presenta en forma de un soporte sobre el cual, o en el cual, se inmoviliza el compuesto de fórmula (I).

55 Así, los productos pueden ser incorporados y reticulados químicamente en un plástico inerte por ejemplo de tipo poliuretano de dureza y formas variables (placas, bolas, polvo, espuma, láminas, aspas de ventiladores, hélices, etc.). Los productos son incorporados antes de la polimerización en forma de bases hidrófobas. Después de la reacción, las placas obtenidas son de colores variados. La concentración final de compuesto(s) de fórmula (I) es del 0,1 al 5% en peso, con respecto al peso total de la composición final. Estas placas se pueden utilizar como soporte de fotoactivación biocida en luz solar o artificial. Un flujo controlado de las aguas o de los gases bajo la luz natural o eléctrica induce la generación de moléculas y de radicales biocidas, que permite una reducción significativa de la carga microbiana, poco onerosa y rápida de los efluentes, que pueden estar dispuestos entre dos placas. Este tipo de procedimiento está particularmente adaptado a los circuitos cerrados de agua potable, tales como las habitaciones que no disponen de aducción correcta pero que disponen de aguas de lluvia o de fuentes, arroyos, depósitos, etc. de comunidades humanas aisladas, de barcos, de aviones, de trenes, de unidades móviles en entorno hostil, etc. Como la reacción es de tipo catalítico, no hay liberación del producto durante la desinfección.

65 El procedimiento es aplicable asimismo en el tratamiento de los gases y de los circuitos de distribución (sistemas de

aire acondicionado, torres aero-refrigerantes, gases médicos o de uso industrial. El gas puede ser enviado a unos sistemas apropiados, iluminados con luz blanca. La incorporación de DAP 2-8 se puede realizar entonces sobre un soporte inerte de tipo plástico o cerámica, o un soporte inerte poroso, por ejemplo un no tejido, unos derivados celulósicos o cualquier otra estructura de células abiertas.

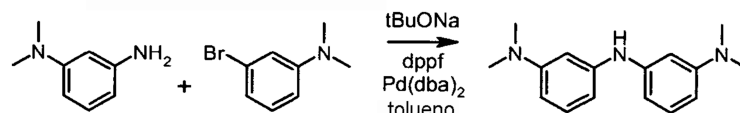
5 La inmovilización del producto sobre el soporte se puede realizar de manera covalente o no covalente. En la opción covalente, el producto a inmovilizar comprende un sitio reactivo que le permite ser unido al soporte durante la reacción de polimerización. Por ejemplo, el producto puede comprender un alcohol en uno de los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>8a</sub> o R<sub>8b</sub>, que reaccionará con un isocianato durante la preparación de un soporte de poliuretano. En la opción no covalente, el producto puede ser mezclado con uno por lo menos de los monómeros antes de la reacción de polimerización. Es posible asimismo aplicar el producto sobre el soporte, eventualmente diluyéndolo en un disolvente tal como agua o un disolvente orgánico. La aplicación se puede realizar mediante remojo del soporte, pulverización del producto diluido o con la ayuda de un pincel o de un rodillo.

15 La invención se ilustra además mediante sus modos de realización descritos en los ejemplos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1: N,N,N',N'-tetrametil-10H-fenotiazina-2,8-diamina

20 Etapa A: bis-(3-dimetilaminofenil)amina

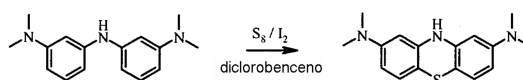


25 En un matraz, se introducen, bajo atmósfera de dinitrógeno, 1 equivalente de 3-bromo-N,N-dimetilanilina (1 g), 1,5 equivalentes de terc-butolato de sodio (0,721 g), 0,1 equivalente de Pd(dba)<sub>2</sub> (0,288 g), 0,12 equivalentes de dppf (0,555 g) y 20 ml de tolueno. El matraz está equipado de un septo de PTFE, y se añaden 1,2 equivalentes de N,N-dimetilbencen-1,3-diamina (0,817 g) por medio de una jeringa. El medio de reacción se calienta a 90°C durante 12 horas y después se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El producto se purifica mediante cromatografía ultrarrápida utilizando un gradiente del 5% al 12% de acetato de etilo en el hexano (Rf: 0,33) para dar 0,963 g de producto esperado con un rendimiento del 75%.

30 RMN <sup>1</sup>H: (CDCl<sub>3</sub>) 7,13 (t, 2H), 6,5 (d, 2H), 6,49 (d, 2H), 6,38-6,36 (m, 2H), 5,68 (brs, 1H), 2,95 (s, 12H).

35 MS (M+1): 256

### Etapa b: N,N,N',N'-tetrametil-10H-fenotiazina-2,8-diamina



40 Una mezcla de bis-(3-dimetilaminofenil)amina (0,5 g, 1,9 mmoles), de azufre (0,15 g, 4,6 mmoles) y un cristal de yodo en 4 ml de o-diclorobenceno se calienta a reflujo bajo atmósfera de dinitrógeno durante 3 horas. Después de volver a la temperatura ambiente, se extrae la mezcla con éter dietílico (15 ml), se filtra y se concentra bajo presión reducida.

45 El aceite correspondiente se cromatografía sobre gel de sílice con un tolueno como eluyente para dar un polvo marrón (140 mg).

### Procedimiento general del acoplamiento

50 Bajo atmósfera inerte (argón) sobre el aromático bromado IV (1 equivalente) en disolución en tolueno (4 ml por mmol) se añaden sucesivamente la anilina III (1,2 eq.) y después Pd(dba)<sub>2</sub> (0,05 eq.), dppf (0,1 eq.) y tBuONa (1,5 eq.). La mezcla de reacción se desgasifica y se coloca bajo atmósfera de argón y después se lleva a reflujo de tolueno de 8 a 14 horas (hasta la completa desaparición de IV). La mezcla de reacción se deja volver después hasta temperatura ambiente, dividida entre agua y acetato de etilo y después se extrae con acetato de etilo (2 veces). Las fases orgánicas se agrupan, se secan sobre sulfato de sodio, y los disolventes se evaporan. La mezcla en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para conducir a la diarilamina II con unos rendimientos superiores al 60%.

60 Eluyentes: ciclohexano - acetato de etilo 80/20 a 60/40 salvo para los compuestos con una N-metilpiperazina para



los cuales se utiliza: diclorometano - metanol 90/10 a 80/20.

Procedimiento general de formación de fenotiazinas I.

- 5 A una disolución de diarilamina II (1 eq.) en 1,2-diclorobenceno (1 ml para 00 mg de sustrato) mantenida bajo atmósfera de argón, se añaden azufre (0,3 eq.) y un cristal de yoduro. La mezcla de reacción se lleva a reflujo y se mantiene bajo agitación a esta temperatura durante 4 a 5 horas. Después de volver hasta temperatura ambiente, se añade sobre la mezcla de reacción diclorometano y una disolución saturada de tiosulfato de sodio. Después de la decantación, la fase orgánica se separa de la fase acuosa y después se seca sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del diclorometano, la reacción en bruto en disolución en 1,2-diclorobenceno se purifica directamente mediante cromatografía sobre gel de sílice para conducir a la fenotiazina I con unos rendimientos variables según los sustratos [la columna de cromatografía está protegida de la luz por una hoja de aluminio]. En algunos casos, el sustrato procedente de la purificación se solubiliza en dietiléter en caliente sobre el cual se añade negro de carbono. La mezcla se filtra a través de un lecho de celite y el disolvente se evapora para dar, en general, la fenotiazina I en forma de un sólido marrón claro.

Eluyentes: ciclohexano - acetato de etilo 80/20 a 60/40, salvo para los compuestos con una N-metilpiperazina para los cuales se utiliza: diclorometano - metanol 90/10 a 80/20.

20 Procedimiento general de formación de clorhidratos de fenotiazinas I.

- 25 Sobre la fenotiazina en forma de base en disolución en el etanol absoluto (3 a 12 ml para 0,3 mmoles según los sustratos) se añade, a una temperatura próxima a 0°C, una disolución de HCl en el dietiléter (2 N, 4 eq., 1,2 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a una temperatura próxima a 0°C, y después los disolventes se evaporan bajo presión reducida. El residuo se tritura en el dietiléter anhidro hasta la obtención de un sólido. El sólido se separa mediante filtración sobre sinterizado, se lava varias veces mediante dietiléter anhidro y después se seca en un horno al vacío. Se aíslan los clorhidratos de fenotiazinas con unos rendimientos del orden del 90%.

- 30 Utilizando estos modos de realización generales, se preparan los productos siguientes, caracterizados por su espectro de resonancia magnética nuclear a 270 MHz realizado sobre el clorhidrato en disolución en el metanol deuterado:

Ejemplo	Estructura	RMN
2		2,90 (3 H, s), 3,30 (10 H, br m), 3,55 (2 H, m), 3,80 (2 H, br s), 7,05 (6 H, m)
3		3,23 (6 H, m), 3,61 (4 H, m), 4,09 (4 H, m), 7,03 (6 H, m)
4		1,15 (6 H, m), 3,15 (6 H, br s), 3,45 (4 H, br s), 7,05 (6 H, m)
5		1,17 (6 H, t, J = 7,0 Hz), 2,95 (3 H, s), 3,05- 3,90 (12 H, br m), 6,45 (2 H, br s), 7,05 (4 H, br m)
6		1,17 (6 H, t, J = 7,0 Hz), 3,48 (8 H, m), 4,05 (4 H, m), 7,05 (6 H, m)
7		0,95 (6 H, br t, J = 7,3 Hz), 1,49 (4 H, m), 3,29 (6 H, br s), 3,50 (4 H, m), 7,05 (6 H, m)
8		0,95 (6 H, m), 1,52 (4 H, m), 2,90-3,80 (15 H, m), 6,50-7,05 (6 H, m)

Ejemplo	Estructura	RMN
9		0,95 (6 H, br t, J = 6,8 Hz), 1,55 (4 H, m), 3,50 (4 H, m), 3,60 (4 H, m), 4,08 (4 H, m), 7,00 (6 H, m)
10		0,91 (6 H, m), 1,15-1,55 (8 H, m), 3,39 (6 H, br s), 3,55 (4 H, m), 7,05 (6 H, m)
11		0,95 (6 H, m), 1,35 (6 H, m), 1,59 (2 H, m), 2,90-3,90 (15 H, m), 6,50-7,05 (6 H, m)
12		0,90 (6 H, m), 1,35 (8 H, m), 3,01 (4 H, m), 3,50 (4 H, m), 3,82 (4 H, m), 4,06 (2 H, m), 6,91 (6 H, m),
13		1,04 (3 H, br t, J = 7,4 Hz), 1,75 (2 H, m), 3,23-3,32 (8 H, m), 6,90 (6 H, m)
14		2,35 (s, 3 H), 3,25-3,29 (m, 6 H), 6,93-7,06 (m, 5 H)

Por otra parte, algunos productos han sido también caracterizados por resonancia magnética nuclear del carbono 13 realizado sobre el clorhidrato a 62,5 MHz en el metanol deuterado.

Ejemplo	Estructura	RMN
13		8,87, 18,23, 44,77, 52,51, 105,20, 107,35, 112,51, 115,20, 118,10, 118,66, 126,49, 126,65, 134,10, 141,52, 141,94, 142,09
14		16,35, 46,98, 47,19, 106,57, 120,59, 121,10, 124,50, 124,96, 128,86, 130,69, 141,46, 142,27, 144,05, 144,26

5 La estructura de algunos ejemplos se ha reforzado también mediante un análisis por espectrometría de masas de alta resolución

Ejemplo	Análisis
10	Calc.: 369,2238; encontrado: 369,2272
11	Calc.: 424,2661; encontrado: 424,2694
13	Calc.: 299,1456; encontrado: 299,1468

10 El punto de fusión de algunas bases se da a título indicativo

Ejemplo	Punto de fusión
8	122-124°C
11	150-152°C
13	158-160°C

15 **Ejemplo 15: 2-[N-(8-dimetilamino-10H-fenotiazin-2-il)-N-(2-hidroxietyl)amino]etanol y diclorhidrato de 2-[N-(8-dimetilamino-10H-fenotiazin-2-il)-N-(2-hidroxietyl)amino]etanol**

Etapa 15.1: (3-bromofenil)-bis-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)etil]amina

20 Bajo atmósfera de argón, se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 2-[N-(3-bromofenil)-N-(2-hidroxietyl)amino]etanol (1,15 g, 4,42 mmoles), de cloruro de terc-butildimetilsililo (3 eq., 2,0 g, 13,27 mmoles) y de imidazol (6 eq., 1,8 g, 26,5 mmoles) en diclorometano (40 ml). Después, se realiza la partición de la mezcla de reacción entre diclorometano y agua, y las extracciones con diclorometano (dos veces). Las fases orgánicas se agrupan, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se elimina el disolvente. Después de la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, se obtiene la (3-bromofenil)-bis-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)etil]amina en forma de

un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) : 0,03 (12 H, m), 0,88 (18 H, m), 3,47 (4 H, t, J = 6,2 Hz), 3,74 (4 H, t, J = 6,2 Hz), 6,61 (1 H, br d, J = 8,1 Hz), 6,75 (1 H, br d, J = 8,1 Hz), 7,6 Hz), 6,84 (1 H, br s), 7,01 (1 H, br t, J = 8,1 Hz).

#### Etapa 15.2: [3-(3-dimetilaminofenilamino)fenil]-bis-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)etil]amina

Operando como se describe en el modo de realización general del acoplamiento, pero partiendo de 1,85 g (3,8 mmoles) de (3-bromo-fenil)-bis-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)etil]amina y de 1,15 g (4,42 mmoles) de N,N-dimetilbencen-1,3-diamina, se obtiene la [3-(3-dimetilaminofenilamino)fenil]-bis-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)-etilamina en forma de un aceite amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 0,02 (12 H, m), 0,88 (18 H, br s), 2,92 (6 H, br s), 3,47 (4 H, t, J = 6,2 Hz), 3,74 (4 H, t, J = 6,2 Hz), 5,61 (1 H, br s), 6,28 (2 H, m), 6,40 (4 H, m), 7,10 (2 H, m).

#### Etapa 15.3: N,N-bis-(terc-butildimetilsilanoxi)etil-N',N'-dimetil-10H-fenotiazin-2,8-diamina

Operando como se describe en el modo de realización general de formación de las fenotiazinas, pero partiendo de 1,85 g (3,4 mmoles) de [3-(3-dimetilaminofenilamino)fenil]-bis-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)etil]amina y de 260 mg (0,1 mmoles) de azufre, se obtiene la N,N-bis-(terc-butildimetilsilanoxi)etil-N',N'-dimetil-10H-fenotiazin-2,8-diamina aislada en forma de un sólido marrón.

#### Etapa 15.4: 2-[N-(8-dimetilamino-10H-fenotiazin-2-il)-N-(2-hidroxi)etil]amino]etanol

A una disolución de N,N-bis-(terc-butildimetilsilanoxi)etil-N',N'-dimetil-10H-fenotiazin-2,8-diamina (1,08 g, 1,88 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añade una disolución de tetrabutilamonio 1M en tetrahidrofurano (2,5 eq., 4,7 ml, 4,7 mmoles). La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente (completa desaparición del producto de partida según CCM). La suspensión formada se separa mediante filtración. El precipitado se lava con tetrahidrofurano, y después se solubiliza en una mezcla agua-acetato de etilo. La fase orgánica se lava después varias veces con agua, y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la eliminación del disolvente, se obtiene un sólido ligero marrón oscuro.

#### Etapa 15.5: diclorhidrato de 2-[N-(8-dimetilamino-10H-fenotiazin-2-il)-N-(2-hidroxi)etil]amino]etanol

Operando como se describe en el modo de realización general de formación de los clorhidratos, pero partiendo de 2-[N-(8-dimetilamino-10H-fenotiazin-2-il)-N-(2-hidroxi)etil]amino]etanol, se obtiene el diclorhidrato de 2-[N-(8-dimetilamino-10H-fenotiazin-2-il)-N-(2-hidroxi)etil]amino]etanol

RMN <sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 3,29 (6 H, m), 3,60 (8 H, m), 7,05 (6 H, m).

#### Propiedades de fotoactivación de los compuestos de fórmula (I)

Los ensayos biocidas se realizan según la directiva NF EN 1040. Los ensayos se efectúan paralelamente en la oscuridad y en luz blanca, que corresponde a luz solar moderada (400 KJ/M<sup>2</sup>) con una lámpara de incandescencia o halógena común. Algunos ensayos se pueden efectuar hasta 1,3 mW/Cm<sup>2</sup>.

Las fenotiazina-2,8-diaminas (DAP-2,8) de la invención, en forma de diclorhidratos, se ponen en disolución (100 mg/l) en agua bi-distilada o de tipo PPI. Por ejemplo, el color de la disolución de N,N,N',N'-tetrametil-10H-fenotiazin-2,8-diamina pasa del amarillo al verde níquel en menos de 15 minutos. El cambio es más rápido cuando la disolución se ilumina con luz blanca. Los ensayos se efectúan en frascos de vidrio estéril según las normas de los ensayos de desinfección. La iluminación se realiza con luz solar o artificial, en comparación con unos ensayos en la oscuridad (vidrio envuelto con papel de aluminio).

#### Propiedades biocidas de los compuestos de fórmula (I)

##### 1) En polvo

Los ensayos de poder biocida se efectúan según las normas EN, por ejemplo EN 1040, EN 1275, sobre unas cepas microbiológicas de referencia, con un código ATCC y CIP, y están validados por un laboratorio autorizado. Ejemplo del espectro de acción de la N,N,N',N'-tetrametil-10H-fenotiazina-2,8-diamina

Cepa	Concentración (agua destilada)	Tiempo de contacto	Reducción del título infeccioso (log)
<i>Legionella pneumophila subsp pneumophila</i> CiP 103 854	100 mg/l	15 a 30 min.	>5,5
<i>Pseudomonas aertginosa</i> CIP 103 467	50 a 100 mg/l	15 a 30 min.	>5,5

Cepa	Concentración (agua destilada)	Tiempo de contacto	Reducción del título infeccioso (log)
<i>Escherichia coli</i> CIP 54 127	50 a 100 mg/l	15 a 30 min.	>5,5
<i>Candida albicans</i> IP 48.72	100 mg/l	30 min.	3,2

Estos ensayos validan como agentes biocidas en el sentido de la farmacopea europea si la reducción del título infeccioso es superior a 5.

- 5 Los ensayos se llevan a cabo en luz blanca frente a un control en la oscuridad. En todos los casos, la luz blanca acelera el fenómeno biocida, por ejemplo la actividad biocida en luz blanca requiere 15 minutos de tiempo de contacto, frente a 30 minutos en la oscuridad.

10 Se debe señalar que las DAP 2,8 pueden presentar un efecto de zona, es decir que existe una zona de concentración más eficaz que las concentraciones superiores. Por ejemplo, la N,N,N',N'-tetrametil-10H-fenotiazina-2,8-diamina es más activa con luz a 30 minutos de contacto, sobre *Candida albicans* IP 48,72 a 100 mg/l (3,2 log de reducción del título infeccioso) que a 250 ó 500 mg/l (<2,8 log de reducción del título infeccioso).

#### 15 Propiedades de floculación de los compuestos de fórmula (I)

15 En presencia de proteínas o de extracto de levadura, las DAP-2,8 precipitan espontáneamente los medios de cultivo (albúmina bovina, extracto de levadura), formando un floculado de color marrón. Cuanto más concentrada en proteínas está la disolución, más importante es la floculación. Las DAP-2,8 se concentran en este floculado. Por ejemplo, en una disolución de extracto de levadura a 10 g/l, más del 70% de la cantidad inicial de DAP se vuelve a encontrar en el residuo. El poder floculante es aún más importante según:

- \* que las cadenas laterales en 2-8 presenten unos heterociclos, por ejemplo el grupo morfolina o piperazina.
- \* y/o que las cadenas laterales presenten unos grupos alquilo de PM creciente (los derivados butilo son más eficaces que los propilo, a su vez más eficaces que el grupo propilo, después el etilo y por último los metilo).

20 El poder floculante de las DAP 2-8 aparece según las estructuras a partir de 0,05 por mil. Asimismo, el poder floculante aparece por difusión en medio agar, cuando se depositan unos discos impregnados de DAP 2-8 sobre un cultivo bacteriano en medio sólido (por ejemplo el medio de Müller Hinton). Se observan unos anillos de floculación alrededor de los discos impregnados.

#### 2) Soporte biocida

35 Se incorporan los productos en forma de bases en unos plásticos inertes de tipo poliuretano, o cualquier otro soporte inerte hidrófobo. Los productos se pueden utilizar entonces para la desinfección/purificación/desodorización de los fluidos, líquidos o gaseosos. La iluminación de las placas induce la producción *in situ* de oxígeno singlete y de radicales biocidas a partir del oxígeno ambiente o disuelto. La reacción es de tipo catalítico. La forma de estos plásticos puede ser variable según la utilización: láminas ensambladas, placas en pendiente, polvo, bolas, hélices, aspás, etc. Es posible asimismo incorporar las DAP 2-8, por ejemplo en forma de solvatos, en unos soportes porosos hidrófilos.

40 Ejemplo de preparación: se ponen en suspensión 0,018 g de DAP-2,8 tetrametil en forma de base en 11,075 g de poliol. Después de la agitación a temperatura ambiente, el conjunto adquiere un color amarillo límpido. La adición de 0,016 g, y después de 0,086 g de DAP-2,8 tetrametil, seguida de un secado al horno a 70°C permite la disolución completa. La concentración final es de 0,120 g de DAP-2,8 tetrametilo en 11,075 g de polioles.

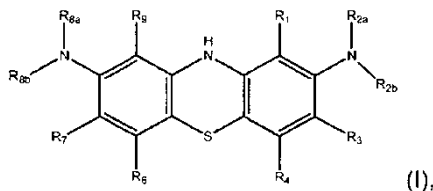
45 La polimerización con un isocianato en una proporción de 6/10 (p/p) permite la obtención de un poliuretano sólido de tipo PRC 1700. Las placas se realizan según dos vertidos sucesivos, el primero con polioles + DAP-2,8 tetrametilo en capa fina; el segundo, sin DAP, se vierte en frío después de la polimerización completa de la primera.

50 Una placa de poliuretano que contiene N,N,N',N'-tetrametil-10H-fenotiazin-2,8-diamina (no covalente) o 2-[(8-dimetilamino-10H-fenotiazin-2-il)-(2-hidroxi-etil)-amino]etanol (unión covalente), se reduce en 1 hora bajo luz blanca, más de 1 log del título infeccioso de *Escherichia coli* CIP 54 127. El control en la oscuridad no presenta ninguna actividad en las mismas condiciones.

55

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto 2,8-diaminofenotiazina de fórmula (I) siguiente:



5

en la que:

10

(i) los grupos  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_9$  representan cada uno, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre:

15

- un átomo de hidrógeno,
- un halógeno,
- un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono no sustituido,
- un grupo alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono sustituido por un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo:
  - o bien no sustituido,
  - o bien sustituido por uno o varios grupos seleccionados de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, y un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,

20

25

(ii) los grupos  $R_{2a}$ ,  $R_{2b}$ ,  $R_{8a}$  y  $R_{8b}$  representan cada uno, independientemente entre sí, un grupo seleccionado de entre:

30

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo o un grupo alcoxialquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono no sustituido,
- un grupo alquilo o un grupo alcoxialquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono sustituido por un grupo fenilo, estando dicho grupo fenilo:
  - o bien no sustituido,
  - o bien sustituido por un grupo seleccionado de entre

35

40

- un halógeno,
- un hidroxilo,
- un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,
- un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,

45

- un alqueno que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,

50

- un alquino que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,

55

- un cicloalquilo que tiene de 4 a 12 átomos de carbono no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,

- un cicloalqueno que tiene de 4 a 12 átomos de carbono no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo, un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, un alcoxi que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,

5 (iii) o bien los grupos -NR<sub>2a</sub>R<sub>2b</sub> o -NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub> representan, independientemente entre sí, un heterociclo que tiene de 4 a 12 átomos de carbono, saturado o insaturado, pudiendo dicho heterociclo comprender uno u varios heteroátomos adicionales seleccionados de entre el nitrógeno, el oxígeno y el azufre, estando dicho heterociclo no sustituido o sustituido por un grupo seleccionado de entre un halógeno, un hidroxilo y un alquilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

10 así como cualquier isómero óptico, estereoisómero, diastereoisómero o enantiómero de un compuesto de fórmula (I),

15 así como las sales, los hidratos y los solvatos de un compuesto de fórmula (I),

con la excepción de los compuestos de fórmula (I) para los cuales cada uno de los grupos seleccionados de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> representa un átomo de hidrógeno.

20 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque los grupos R<sub>2a</sub> y R<sub>2b</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno.

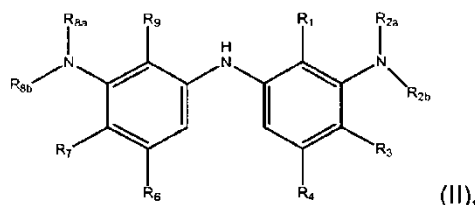
3. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los grupos R<sub>8a</sub> y R<sub>8b</sub> representan cada uno un átomo de hidrógeno.

25 4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque por lo menos uno y como máximo cuatro de los grupos seleccionados de entre R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>8a</sub> y R<sub>8b</sub> representa un grupo metilo.

5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona de entre los compuestos siguientes:

- 30 N,N,N',N'-Tetrametil-10H-fenotiazin-2,8-diamina  
 N,N-Dimetil-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-fenotiazin-2-il]amina  
 N,N-Dimetil-(8-morfolin-4-il-10H-fenotiazin-2-il)amina  
 N,N-Dietil-N',N'-dimetil-10H-fenotiazin-2,8-diamina  
 35 N,N-Dietil-[8-(4-metil-piperazin-1-il)-10H-fenotiazin-2-il]amina  
 N,N-Dietil-(8-morfolin-4-il-10H-fenotiazin-2-il)amina  
 N,N-Dimetil-N',N'-dipropil-10H-fenotiazin-2,8-diamina  
 [8-(4-Metil-piperazin-1-il)-10H-fenotiazin-2-il]-dipropilamina  
 (8-Morfolin-4-il-10H-fenotiazin-2-il)-dipropilamina  
 40 N,N-Dibutil-N',N'-dimetil-10H-fenotiazin-2,8-diamina  
 N,N-Dibutil-[8-(4-metilpiperazin-1-il)-10H-fenotiazin-2-il]amina  
 N,N-Dibutil-(8-morfolin-4-il-10H-fenotiazin-2-il)amina  
 N,N-Dimetil-N'-propil-10H-fenotiazin-2,8-diamina  
 3,N,N,N',N'-Pentametil-10H-fenotiazin-2,8-diamina  
 45 2-[N-(8-Dimetilamino-10H-fenotiazin-2-il)-N-(2-hidroxietil)amino]etanol

50 6. Procedimiento para la preparación de un compuesto 2,8-diaminofenotiazina de fórmula (I) según la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento una etapa (b) durante la cual el compuesto diafenilamina de fórmula (II) siguiente:



55 en la que los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> tienen el mismo significado que para el compuesto de fórmula (I),

se somete a una etapa de calentamiento seleccionada de entre:

- (b1) una etapa de calentamiento a una temperatura comprendida entre 60°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción en presencia de yodo y de azufre en un disolvente inerte durante un periodo

comprendido entre 1 hora y una noche; y

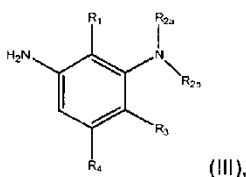
(b2) una etapa de calentamiento por microondas durante un periodo comprendido entre 10 segundos y seis veces diez minutos;

(b2-1) o bien de una mezcla del compuesto de fórmula (II) con yodo y azufre, sin disolvente o en presencia de un disolvente inerte;

(b2-2) o bien de una mezcla del compuesto de fórmula (II) con yodo y azufre, siendo el compuesto de fórmula (II), el yodo y el azufre adsorbidos sobre un soporte

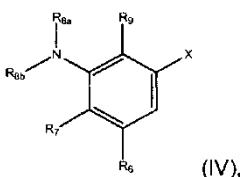
con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I).

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque comprende una etapa previa (a) de obtención de un compuesto de fórmula (II) en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III) siguiente:



en la que los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el mismo significado que en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula (IV) siguiente:

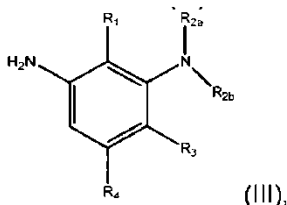


en la que los grupos R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, y el grupo X representa un halógeno o un grupo sulfonato,

en presencia de un catalizador de paladio o de níquel y de un ligando de catalizador y de una base orgánica o inorgánica.

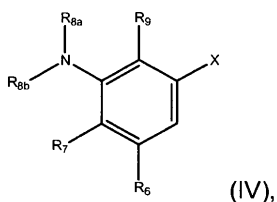
a una temperatura comprendida entre 80°C y 110°C y durante un periodo comprendido entre 8 y 15 horas para obtener el compuesto de fórmula (II).

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque comprende una etapa previa (a) de obtención de un compuesto de fórmula (II) en la que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III) siguiente:



en la que los grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tienen el mismo significado que en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula (IV) siguiente:



en la que los grupos R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, y el grupo X representa un halógeno o un grupo sulfonato,

en presencia de una sal u óxido de cobre y de una base orgánica

5 a una temperatura comprendida entre 40°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción durante un periodo comprendido entre 2 horas y una noche,

para obtener el compuesto de fórmula (II).

10 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 a 8, en el que se obtiene un compuesto de fórmula (I), en la que por lo menos uno de los grupos seleccionados de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> no representa un átomo de hidrógeno, se prepara a partir de un compuesto de fórmula (I'') en la que cada uno de los grupos seleccionados de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> representa un átomo de hidrógeno según las etapas siguientes:

15 c) una etapa de reacción seleccionada de entre una etapa de alquilación, una etapa de aminación reductora o una etapa de acilación; y

20 d) una etapa de reducción.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 6 a 8, en el que se obtiene un compuesto de fórmula (I) en la que por lo menos uno de los grupos seleccionados de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> no representa un átomo de hidrógeno, se prepara a partir de un compuesto de fórmula (I'') en la que cada uno de los grupos seleccionados de entre R<sub>1</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8a</sub>, R<sub>8b</sub> y R<sub>9</sub> representa un átomo de hidrógeno, según una etapa seleccionada de entre:

- 25
- una reacción de halogenación,
  - una reacción de metalación dirigida,
  - 30 - una reacción de Friedel, y
  - una reacción de reorganización.

11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, como agente biocida.

35 12. Utilización según la reivindicación 11, en el campo de la desinfección, la depuración, la esterilización o la purificación de fluidos.

13. Utilización según la reivindicación 12, caracterizada porque los fluidos se seleccionan de entre los efluentes industriales y los efluentes domésticos.

40 14. Composición para la desinfección, la depuración, la esterilización o la purificación de fluidos, que comprende un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7.

45 15. Composición según la reivindicación 14, que se presenta en forma de un soporte sobre el cual, o en el cual, se inmoviliza el compuesto de fórmula (I).