

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 227**

51 Int. Cl.:

C07D 279/18 (2006.01)

C07C 381/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2010 E 10718268 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2430007**

54 Título: **Procedimientos de síntesis química de compuestos de diaminofenotiazinio que implican el uso de oxidantes de persulfato**

30 Prioridad:

12.05.2009 US 177446 P

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

25.04.2014

73 Titular/es:

**WISTA LABORATORIES LTD. (100.0%)
51 Ayer Rajah Crescent No. 07-01/02
Singapore 139948, SG**

72 Inventor/es:

**LARCH, CHRISTOPHER PAUL;
STOREY, JOHN MERVYN DAVID;
WILLIAMSON, CRAIG;
MARSHALL, COLIN y
KEMP, STEVEN JOHN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 457 227 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

Procedimientos de síntesis química de compuestos de diaminofenotiazinio que implican el uso de oxidantes de persulfato

5

Campo de la técnica

La presente invención pertenece, generalmente, al campo de síntesis y purificación químicas y, más específicamente, a procedimientos de síntesis y purificación de determinados compuestos de 3,7-diaminofenotiazin-5-ilo (denominados en el presente documento "compuestos de diaminofenotiazinio"), incluyendo cloruro de metiltioninio (MTC) (también conocido como azul de metileno). La presente invención también pertenece a los compuestos resultantes y composiciones que los comprenden (p. ej., comprimidos, cápsulas). Dichos compuestos y composiciones encuentran uso en procedimientos de inactivación de patógenos y procedimientos de tratamiento médico y diagnóstico etc., por ejemplo, para taupatías, enfermedad de Alzheimer (EA), cáncer de piel, melanoma, enfermedades virales, enfermedades bacterianas y enfermedades protozoarias.

15

Antecedentes

A lo largo de la presente memoria descriptiva, incluidas cualquiera de las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entiende que la palabra "comprenden" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicados, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

20

Cabe indicar que, como se usa en la memoria descriptiva y cualquiera de las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "uno", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de estos vehículos y similares.

25

Los intervalos a menudo se expresan en el presente documento como de "aproximadamente" un valor concreto y/o de "aproximadamente" otro valor concreto. Cuando se expresa tal intervalo, otra realización incluye desde un valor concreto y/o al otro valor concreto. De forma similar, cuando los valores se expresan en forma de aproximaciones mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor concreta forma otra realización.

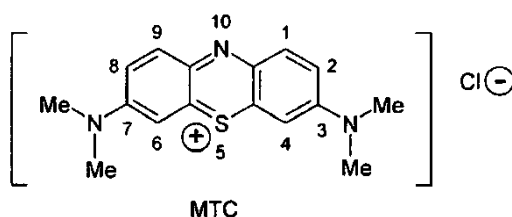
30

Cloruro de metiltioninio (MTC) (también conocido como azul de metileno)

35

El cloruro de metiltioninio (MTC) (también conocido como azul de metileno (AM), cloruro de metiltionina; cloruro de tetrametiltionina; cloruro de ,7-bis(dimetilamino) fenazationio; azul Swiss; C.I. 52015; C.I. azul disolvente 8; violeta anilina; y Urolene Blue® es un compuesto orgánico tricíclico hidrosoluble de bajo peso molecular (319.86), de la fórmula siguiente:

40



El cloruro de metiltioninio (MTC), quizá el pigmento de fenotiazina e indicador redox mejor conocido, también se ha usado como sonda óptica de sistemas biofísicos, como intercalante en materiales nanoporosos, como mediador redox y en obtención de imágenes fotoelectrocósmicos.

45

Véase, por ejemplo, el índice de color (vol 4., 3ª edición, 1971) y Lillie y col., 1979, y referencias citadas en el mismo.

El MTC se describió primero en una patente alemana en 1877 (Badische Anilin- und Soda-Fabrik, 1877). En dicha patente, el MTC se sintetizó mediante nitrosilación de dimetilaniina, la posterior reducción para formar N,N-dimetil-1,4-diaminobenceno, y el posterior acoplamiento oxidativo en presencia de sulfuro de hidrógeno (H₂S) y cloruro de hierro (III) (FeCl₃).

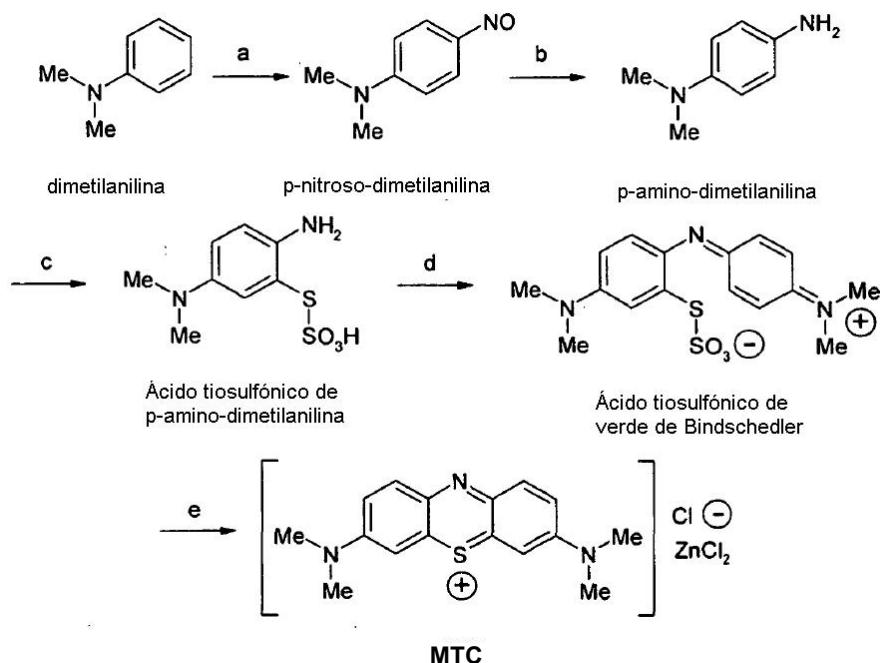
50

Bernthsen describió estudios posteriores de MTC y procedimientos para su síntesis (véase Bernthsen, 1885a, 1885b, 1889).

55

Fierz-David y Blangley, 1949, también describen procedimientos para la síntesis de MTC a partir de dimetilaniina, como se ilustra en el esquema siguiente:

Esquema 1



- 5 En la etapa (a) se prepara nitrosodimetilanilina a partir de dimetilaniina mediante tratamiento con nitrito (NaNO_2) en una solución ácida (HCl) acuosa. En la etapa (b), el compuesto nitroso se reduce para formar p-aminodimetilanilina en una solución ácida (HCl) acuosa usando polvo de cinc. En las etapas (c), (d), y (e), la p-aminodimetilanilina se oxida en solución ácida acuosa con otra molécula de dimetilaniina y, simultáneamente, se introduce un grupo de ácido tiosulfónico; después, el anillo se cierra usando dióxido de manganeso o sulfato de cobre. Más
- 10 específicamente, una solución neutra transparente de p-aminodimetilanilina se acidifica (H_2SO_4) y se añade una solución de cloruro de cinc no reductora (ZnCl_2 con $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). Se añaden tiosulfato de aluminio ($\text{Al}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_3$) y tiosulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Se añade dicromato sódico ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). La mezcla se calienta y se airea. Se añade dimetilaniina. Se añade dicromato sódico ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). La mezcla se calienta y toma un color azul verdoso oscuro debido a la formación del ácido tiosulfónico del verde Bindschedler. Se añade dióxido de manganeso o sulfato de
- 15 cobre y se calienta la mezcla y el pigmento precipita en la solución de cloruro de cinc concentrado.

En el índice de Colores (vol. 4, 3ª edición, 1971), pág. 4470 se describen procedimientos muy similares.

- 20 Masuya et al., 1992, describen determinados derivados de fenotiazina y procedimientos para su preparación y uso en terapia fotodinámica de cáncer y en inmunoensayos que usan quimioluminiscencia. Los compuestos se preparan por vías similares a las tratadas anteriormente.

- 25 Leventis et al., 1997, describen procedimientos para la síntesis de determinados análogos de MTC, que usan fenotiazina como material de partida y que añaden los sustituyentes 3,7 deseados mediante halogenación seguida de aminación. Los autores afirman que el MTC se sintetiza comercialmente mediante oxidación de N,N-dimetil-p-fenilendiamina con $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en presencia de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, seguido de la oxidación posterior en presencia de N,N-dimetilamina.

- 30 Marshall y Lewis, 1975a, describe la purificación de MTC y Azure B comerciales mediante extracción y cristalización con disolvente. Afirman que las mezclas acuosas de MTC/Azure B a un pH tamponado de 9,5 se pueden separar mediante extracción con tetracloruro de carbono. El tetracloruro de carbono elimina el Azure B dejando el MTC en la capa acuosa. También afirman que la cristalización a baja temperatura de MTC a una concentración de 0,25N con ácido clorhídrico elimina los contaminantes metálicos. No obstante, el análisis de pureza orgánica comunicado ahí se basa en cromatografía en capa fina, que no es adecuada para cuantificación. Asimismo, el microanálisis de las
- 35 cenizas sulfúricas no indica una muestra sin metales. (La técnica preferida en 1975 era la absorción atómica).

- 40 Marshall y Lewis, 1975b, describen el análisis de contaminantes metálicos en pigmentos de tiamina comerciales mediante espectrofotométrico de absorción atómica. Informan sobre 38 muestras con concentraciones metálicas que varían ampliamente entre el 0,02 % y el 25,35 % de las muestras individuales, los metales examinados fueron hierro, potasio, sodio y cinc. También comunican que puede haber presentes otros metales que no se analizaron. El aluminio, el cromo, el manganeso y el cobre, todos ellos están implicados en los procedimientos sintéticos para MTC y casi seguro están presentes. Es importante el hecho de que informan sobre variaciones grandes en el contenido

en metales de las muestras comerciales de MTC.

5 Lohr y col., 1975, describen la purificación de Azure B mediante cromatografía en columna, específicamente mediante separación para aislar el producto deseado seguido de intercambio iónico de nuevo al cloruro. Afirman que mediante este procedimiento se pueden purificar otros pigmentos catiónicos, tales como MTC. No obstante, la cromatografía en columna no es un procedimiento adecuado para la purificación de MTC a gran escala.

10 Fierz-David y col., 1949, describen la síntesis de la sal doble de cloruro de cinc de MTC y la eliminación de cinc mediante quelación con carbonato sódico, seguida de filtración para generar azul de metileno sin cinc. No obstante, los autores reconocen que esta técnica no se puede usar a gran escala, ya que los rendimientos son malos.

15 El documento WO 2006/032879 describe la síntesis de MTC y los otros compuestos de diaminofenotiazinio mediante una serie de procedimientos, incluyendo una adaptación del procedimiento de Fierz-David y Blangley descrito anteriormente. Los procedimientos descritos proporcionan productos de diaminofenotiazinio que tienen niveles reducidos de metales y sustancias orgánicas contaminantes.

20 En concreto, el documento WO 2006/032879 aborda el tema de los niveles de Cr residuales en una síntesis de diaminofenotiazinio reduciendo el Cr(VI) residual en Cr(III), que es una forma mucho menos tóxica, de modo que se pueden satisfacer las normas farmacéuticas con más facilidad. Se descubrió que esta reducción también incrementaba el rendimiento del compuesto de diaminofenotiazinio final. Experimentalmente, también se estableció que el cromo se puede eliminar más fácilmente de un producto cuando está en forma de Cr(III) que cuando está en forma de Cr(VI).

25 Se ha descubierto que el MTC y sus derivados (p. ej., “compuestos de diaminofenotiazinio”) son útiles en el tratamiento de taupatías (tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer) (véase, por ejemplo, Wischik, C.M., y col., 1996, 2002).

30 En Estados Unidos se dispone comercialmente de formulaciones orales y parenterales de MTC, normalmente como la marca Urolene Blue®. No obstante, estas formulaciones contienen cantidades sustanciales de impurezas metálicas. Estas impurezas son muy deseables y muchas (p. ej., incluyendo Al, Cr, Fe, Cu) superan los límites de seguridad establecidos por las agencias sanitarias europeas.

35 En consecuencia, existe una gran necesidad de compuestos de diaminofenotiazinio, incluyendo MTC, de mayor pureza (p. ej., pureza de calidad farmacéutica, por ejemplo una pureza segura para consumo humano, por ejemplo con un contenido en metales bajo o reducido).

Sumario de la invención

40 Un aspecto de la presente invención pertenece a un procedimiento de síntesis de compuestos de diaminofenotiazinio, incluyendo compuestos de diaminofenotiazinio de alta pureza.

En el presente documento también se describe un procedimiento de purificación de compuestos de diaminofenotiazinio.

45 En el presente documento también se describen procedimientos para la síntesis de compuestos intermedios que son adecuados para usar en la síntesis de compuestos de diaminofenotiazinio.

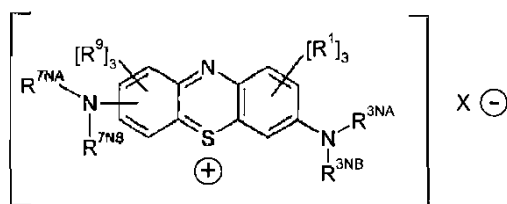
50 En el presente documento también se describen compuestos de diaminofenotiazinio obtenidos u obtenibles mediante los procedimientos de la invención para uso en terapia.

Como apreciará el experto en la técnica, las características y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención también pertenecerán a otros aspectos de la invención.

Descripción detallada

55 **Compuestos**

60 En general, la presente invención pertenece a procedimientos para la preparación de determinados compuestos de diaminofenotiazin-5-io de la fórmula siguientes, en conjunto denominados en el presente documento “compuestos de diaminofenotiazinio”:

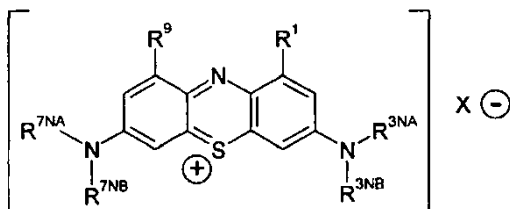


en la que:

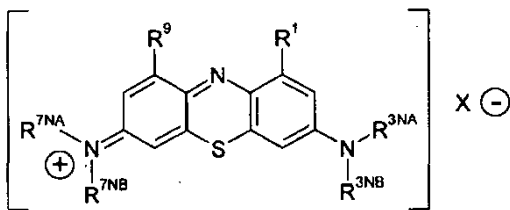
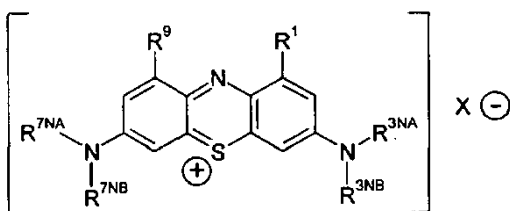
- 5 cada uno de $-R^1$ y $-R^9$ son, de forma independiente, $-H$ o $-R^A$; y cada $-R^A$ se selecciona, de forma independiente, de alquilo C_{1-4} ; alquenilo C_{2-4} ; alquilo C_{1-4} halogenado; arilo C_{5-10} ; arilo C_{5-10} halogenado; alquilen C_{1-4} -arilo- C_{5-10} y alquilen C_{1-4} -arilo C_{5-10} halogenado; cada uno de $-R^{3NA}$ y $-R^{3NB}$ se selecciona, de forma independiente, de: alquilo C_{1-4} ; alquenilo C_{2-4} ; alquilo C_{1-4} halogenado; arilo C_{5-10} ; arilo C_{5-10} halogenado; alquilen C_{1-4} -arilo- C_{5-10} y alquilen C_{1-4} -arilo C_{5-10} halogenado;
- 10 cada uno de $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$ se selecciona, de forma independiente, de: alquilo C_{1-4} ; alquenilo C_{2-4} ; alquilo C_{1-4} halogenado; arilo C_{5-10} ; arilo C_{5-10} halogenado; alquilen C_{1-4} -arilo- C_{5-10} y alquilen C_{1-4} -arilo C_{5-10} halogenado; y X es un contraion aniónico.
- 15 Aunque los compuestos de diaminofenotiazinio son, ellos mismos, sales, también se pueden proporcionar en forma de una sal mixta (es decir, el compuesto de diaminofenotiazinio en combinación con otra sal). se pretende que dichas sales mixtas estén abarcadas por el término "y sales farmacéuticamente aceptables del mismo" A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto concreto también incluye sales del mismo.
- 20 El compuesto de diaminofenotiazinio también se denomina compuesto **VI**, y en determinadas realizaciones, cuando X⁻ es Cl⁻, compuesto **VII**.

En una realización, la presente invención pertenece a procedimientos para la preparación de determinados compuestos de 3,7-diaminofenotiazin-5-io de la fórmula siguiente:

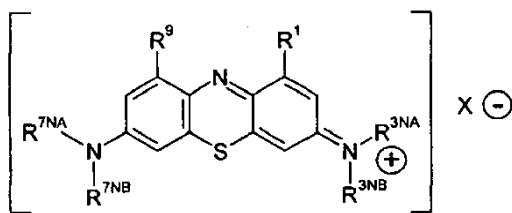
25



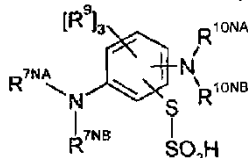
- 30 La estructura anterior es solo una de muchas estructuras de resonancia equivalente, algunas de los cuales se muestran más adelante y todos los cuales se pretende que entren dentro de la estructura anterior:



35



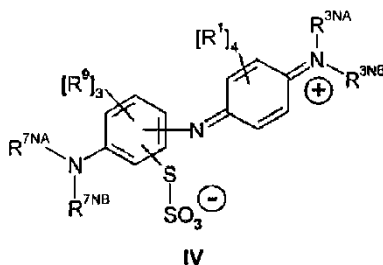
En el presente documento también se describen procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula siguiente, en conjunto denominados en el presente documento "compuestos de ácido tiosulfónico":



5

en la que cada uno de $-R^{10NA}$ y $-R^{10NB}$ es, de forma independiente, $-H$. Los grupos $-R^9$, $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$ son como se define para los compuestos de diaminofenotiazinío.

10 En el presente documento también se describen procedimientos para la preparación de compuestos de la fórmula siguiente, en conjunto denominados en el presente documento "compuestos imino":



15 Realizaciones

Las siguientes realizaciones pueden aplicarse a cada uno de los compuestos descritos en el presente documento, según sea adecuado.

20 Grupos alquilo y alqueno

En una realización, los grupos alquilo C_{1-4} , se seleccionan de: grupos alquilo C_{1-4} lineales, tales como $-Me$, $-Et$, $-nPr$, $-iPr$ y $-nBu$; grupos alquilo C_{3-4} ramificados, tales como $-iPr$, $-iBu$, $-sBu$, y $-tBu$; y grupos alquilo C_{3-4} cíclicos, tales como $-cPr$ y $-cBu$.

25 En una realización, los grupos alqueno C_{2-4} se seleccionan de grupos alqueno C_{1-4} lineales, tales como $-CH=CH_2$ (vinilo) y $-CH_2-CH=CH_2$ (alilo).

30 En una realización, los grupos alquilo C_{1-4} halogenados se seleccionan de: $-CF_3$, $-CH_2CF_3$ y $-CF_2CF_3$.

Grupos arilo y alquilarilo

35 En una realización, los grupos arilo C_{5-10} se seleccionan de grupos carboarilo C_{6-10} , tales como fenilo o naftilo, y grupos heteroarilo C_{5-10} , tales como tienilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo o quinolinilo.

En una realización, los grupos arilo C_{5-10} halogenados se seleccionan de grupos carboarilo C_{6-10} halogenados, tales como $-4-fluoro-fenilo$, $-3-fluoro-fenilo$ y $-2-fluorofenilo$ y grupos heteroarilo C_{5-10} halogenados.

40 En una realización, el grupo alquilen C_{1-4} -arilo C_{5-10} es bencilo.

En una realización, los grupos alquilen C_{1-4} -arilo C_{5-10} halogenados se seleccionan de grupos alquilen C_{1-4} -carboarilo C_{6-10} halogenados, tales como $-4-fluoro-fenilo$, $-3-fluoro-fenilo$ y $-2-fluorofenilo$ y grupos alquilen C_{1-4}

heteroarilo C₅₋₁₀ halogenados.

-R¹ y -R⁹

- 5 En una realización, cada uno de -R¹ y -R⁹ son, de forma independiente, -H o -R^A;
 En una forma de realización, cada -R¹ es, de forma independiente, -H.
 En una forma de realización, cada -R⁹ es, de forma independiente, -H.
 En una realización, al menos uno de -R¹ es, de forma independiente, -R^A.
 En una realización, al menos uno de -R⁹ es, de forma independiente, -R^A.

- 10 En una realización, -R¹ y -R⁹, cuando están presentes son iguales.
 En una realización, -R¹ y -R⁹, cuando están presentes son diferentes.

- 15 En una realización, solo uno de -R⁹ es distinto a -H.
 En una realización, solo uno de -R¹ es distinto a -H.

-R^A

- 20 En una realización, cada -R^A, cuando está presente, se selecciona, de forma independiente, de alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; alquilo C₁₋₄ halogenado; arilo C₅₋₁₀; arilo C₅₋₁₀ halogenado; alquilen C₁₋₄-arilo-C₅₋₁₀ y alquilen C₁₋₄-arilo C₅₋₁₀ halogenado;

- 25 En una realización, cada -R^A, cuando está presente, se selecciona, de forma independiente, de alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄ y alquilo C₁₋₄ halogenado.
 En una realización, cada -R^A cuando está presente es, de forma independiente, -Me, -Et, o -CF₃.

- 30 En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄.
 En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, -Me.
 En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, -Et.

- En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, alqueno C₂₋₄.

- 35 En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄ halogenado.
 En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, -CF₃.

- En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, arilo C₅₋₁₀.
 En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, carboarilo C₆₋₁₀.
 En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, fenilo.

- 40 En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, alquilen C₅₋₁₀ arilo C₅₋₁₀.
 En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, bencilo.

- 45 En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, arilo C₅₋₁₀ halogenado. En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, carboarilo C₆₋₁₀ halogenado.
 En una realización, cada -R^A, cuando está presente es, de forma independiente, -4-fluoro-fenilo, -3-fluoro-fenilo o -2-fluoro-fenilo.

-R^{3NA}, -R^{3NB}, -R^{7NA} y -R^{7NB}

- 50 En una realización, cada uno de -R^{3NA} y -R^{3NB} se selecciona, de forma independiente, de: alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; alquilo C₁₋₄ halogenado; arilo C₅₋₁₀; arilo C₅₋₁₀ halogenado; alquilen C₁₋₄-arilo-C₅₋₁₀ y alquilen C₁₋₄-arilo C₅₋₁₀ halogenado.

- 55 En una realización, cada uno de -R^{3NA} y -R^{3NB} se selecciona, de forma independiente, de: alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄ y alquilo C₁₋₄ halogenado.

- 60 En una realización, cada uno de -R^{3NA} y -R^{3NB} es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -nBu, -CH₂-CH=CH₂, o -CF₃.
 En una realización, cada uno de -R^{3NA} y -R^{3NB} es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄.
 En una realización, cada uno de -R^{3NA} y -R^{3NB} es, de forma independiente, -Me o -Et.
 En una realización, cada uno de -R^{3NA} y -R^{3NB} es, de forma independiente, -Me.
 En una realización, cada uno de -R^{3NA} y -R^{3NB} es, de forma independiente, -Et.

- 65 En una realización, -R^{3NA} y -R^{3NB} son iguales.
 En una realización, -R^{3NA} y -R^{3NB} son diferentes.

En una realización, cada uno de $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$ se selecciona, de forma independiente, de alquilo C_{1-4} ; alquenilo C_{2-4} ; alquilo C_{1-4} halogenado; arilo C_{5-10} ; arilo C_{5-10} halogenado; alquilen C_{1-4} -arilo- C_{5-10} y alquilen C_{1-4} -arilo C_{5-10} halogenado.

- 5 En una realización, cada uno de $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$, se selecciona, de forma independiente, de alquilo C_{1-4} ; alquenilo C_{2-4} y alquilo C_{1-4} halogenado.

En una realización, cada uno de $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$ es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -nBu, $-CH_2-CH=CH_2$ o $-CF_3$.

- 10 En una realización, cada uno de $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} .

En una realización, cada uno de $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$ es, de forma independiente, -Me o -Et.

En una realización, cada uno de $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$ es, de forma independiente, -Me.

En una realización, cada uno de $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$ es, de forma independiente, -Et.

En una realización, $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$ son iguales.

- 15 En una realización, $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$ son diferentes.

En una realización, $-R^{3NA}$ y $-R^{7NA}$, cuando están presentes son iguales.

En una realización, $-R^{3NB}$ y $-R^{7NB}$, cuando están presentes son iguales.

- 20 En una realización, los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$, cuando están presentes son iguales.

En una realización, los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$, cuando están presentes son iguales y se seleccionan de: $-NMe_2$, $-NEt_2$, $-N(nPr)_2$, $-N(Bu)_2$, $-NMeEt$, $-NMe(nPr)$ y $-N(CH_2CH=CH_2)_2$.

- 25 En una realización, los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$, cuando están presentes son iguales y se seleccionan de: $-NMe_2$ y $-NEt_2$.

En una realización, los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$, cuando están presentes son, cada uno, $-NMe_2$.

En una realización, los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$, cuando están presentes son, cada uno, $-NEt_2$.

- 30 En una realización, los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$, cuando están presentes son distintos de NMe_2 .

$-R^{10NA}$ y $-R^{10NB}$

- 35 En una realización, cada uno de $-R^{10NA}$ y $-R^{10NB}$ es, de forma independiente, -H.

Isótopos

En una realización, uno o más de los átomos de carbono es ^{11}C o ^{13}C .

En una realización, uno o más de los átomos de carbono es ^{11}C .

- 40 En una realización, uno o más de los átomos de carbono es C^{13} .

En una realización, uno o más de los átomos de carbono es ^{15}N .

En una realización, uno o más o todos los átomos de carbono de uno o más o todos los grupos R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} y R^{7NB} es ^{13}C .

- 45 En una realización, cada uno de los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$, cuando están presentes son $-N(^{13}CH_3)_2$.

En una realización, cada uno de R^1 y R^9 , cuando está presente es, -H, y cada uno de los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$, cuando está presente es $-N(^{13}CH_3)_2$.

- 50 En una realización, cada uno de R^1 y R^9 , cuando está presente es, -H; cada uno de los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$, cuando está presente es $-N(^{13}CH_3)_2$; y X^- es Cl^- .

X^-

- 55 En una realización, X^- es un contraanion para alcanzar la neutralidad eléctrica.

En una realización, X^- es uno o más contraaniones para alcanzar la neutralidad eléctrica.

En una realización, X^- es un contraanion compartido con otros cationes para alcanzar la neutralidad eléctrica.

- 60 En una realización, X^- es, de forma independiente, un anión halógeno (es decir, haluro).

En una realización, X^- es, de forma independiente, F^- , Cl^- , Br^- , o I^- .

En una realización, X^- es, de forma independiente, Cl^- , Br^- o I^- .

En una realización, X^- es, de forma independiente, Cl^- .

- 65 En una realización, X^- es, de forma independiente, NO_3^- (nitrato).

En una realización, X⁻ es, de forma independiente, ClO₃⁻ (perclorato).

En una realización, X⁻ se selecciona, de forma independiente, de formiato, propionato, benzoato y 4-hidroxibencenosulfonato.

5 En una realización, X⁻ es, de forma independiente, S₂O₈⁻.

En una realización, X⁻ es S₂O₃⁻².

En una realización, X⁻ es SO₄⁻² (sulfato).

10 En una realización, X⁻ es succinato.

En esta realización, el contraion alcanza neutralidad eléctrica mediante combinación con dos de los cationes citados.

15 En una realización, X⁻ es citrato. En esta realización, el contraion alcanza neutralidad eléctrica mediante combinación con tres de los cationes citados.

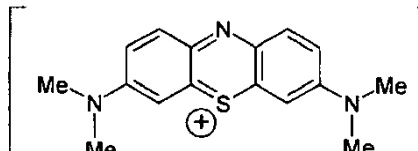
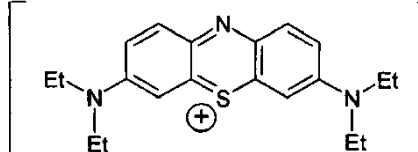
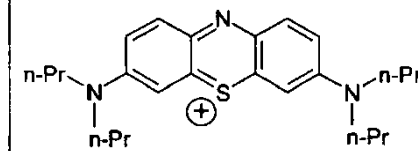
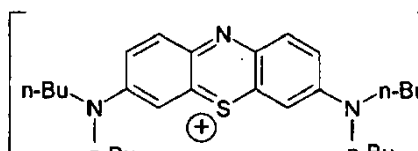
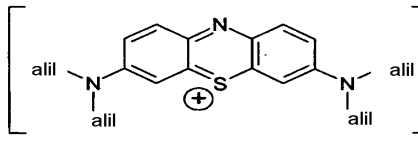
En una realización, el compuesto está en forma de una sal mixta, por ejemplo una sal mixta de ZnCl₂.

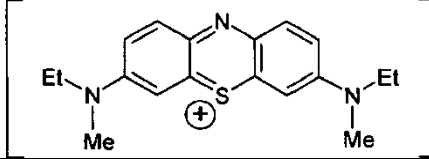
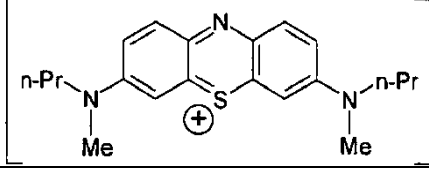
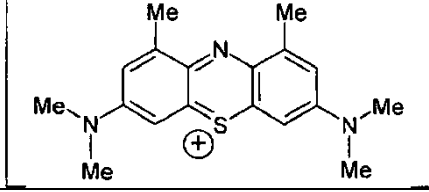
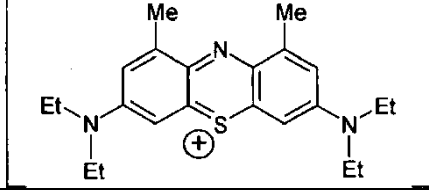
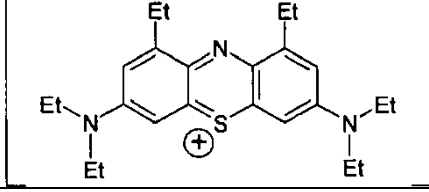
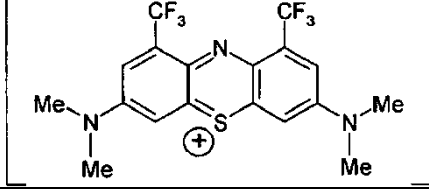
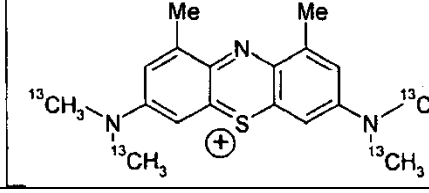
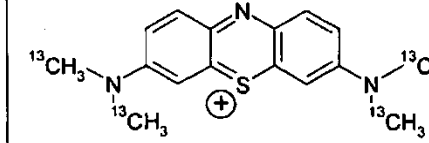
Combinaciones

20 Todas y cada una de las combinaciones compatibles de las realizaciones descritas anteriormente y más adelante se divulgan explícitamente en el presente documento, como si todas y cada una de las combinaciones se citaran de forma individual y explícitamente.

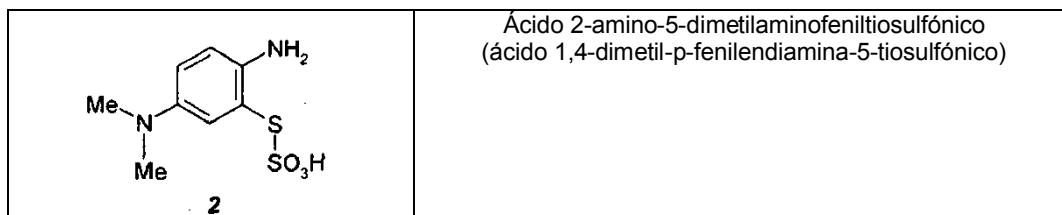
25 Compuestos de ejemplo

Ejemplos de compuestos de diaminofenotiazinio incluyen los siguientes:

	ClO ⁻	MTC (azul de metileno)
	ClO ⁻	ETC
	ClO ⁻	PTC
	ClO ⁻	BTC
	ClO ⁻	ATC

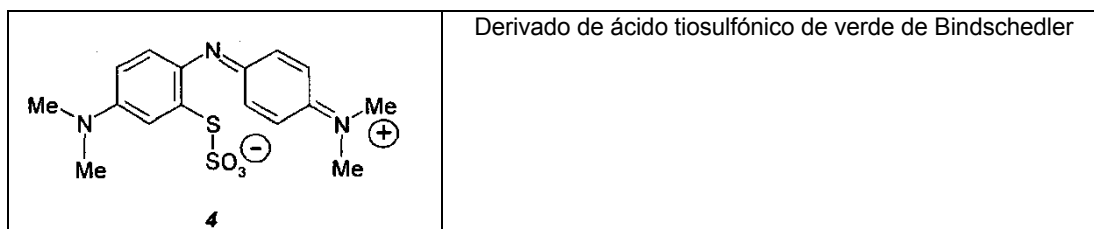
	Cl [⊖]	EMTC
	Cl [⊖]	PMTC
	Cl [⊖]	1,9-DMMTC
	Cl [⊖]	1,9-DMETC
	Cl [⊖]	1,9-DEETC
	Cl [⊖]	1,9-D(TFM)MTC
	Cl [⊖]	1,9-DM ¹³ C MTC
	Cl [⊖]	¹³ C MTC

Ejemplos de compuestos de ácido tiosulfónico incluyen los siguientes:



Ejemplos de compuestos imino incluyen los siguientes:

5



Síntesis

10 Una diferencia importante entre procedimientos conocidos y los procedimientos reivindicados en la actualidad es la minimización o evitación de una sal dicromato como agente oxidante en la síntesis. En un aspecto, el presente procedimiento evita el uso de una sal dicromato en la etapa de acoplamiento oxidativa de una síntesis de diaminofenotiazinio, tal como las etapas descritas por Fierz-David y Blangley y el documento WO 2006/032879, entre otros.

15 En otro aspecto, el presente procedimiento evita el uso de una sal dicromato en la etapa de formación de ácido tiosulfónico de una síntesis de diaminofenotiazinio, tal como las etapas descritas por Fierz-David y Blangley y el documento WO 2006/032879, entre otros.

20 En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de MTC que minimiza la cantidad de sal dicromato requerida en la síntesis global. En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de MTC que no requiere una sal dicromato.

25 El dicromato sódico, la sal dicromato preferida en las síntesis de Fierz-David y Blangley y del documento WO 2006/032879, está registrada en el Código Marítimo Internacional de Mercancías Peligrosas (IMDG) en la Clase 6.1: Sustancias tóxicas. El dicromato sódico es caro de adquirir y enviar, y su eliminación también es costosa. Debido a la toxicidad y la carcinogenicidad del dicromato sódico se requiere poner en práctica precauciones especiales de seguridad para su uso a gran escala. Los subproductos que contienen cromo procedente de una oxidación de cromato son muy peligrosos y deben manipularse adecuadamente.

30 De acuerdo con esto, el uso de dicromato sódico a escala industrial no es práctico y, por tanto, las síntesis de diaminofenotiazinio descritas anteriormente en la técnica no se podrían usar en la producción a gran escala.

35 Los presentes inventores han establecido que se puede usar una gama alternativa de oxidantes en una síntesis de diaminofenotiazinio. En concreto, los inventores han establecido que se puede usar una sal persulfato como oxidante en una síntesis de diaminofenotiazinio.

40 Anteriormente, se ha descrito el dicromato (en forma de Cr(VI)) para usar (al menos) en la etapa de acoplamiento oxidativo de la síntesis de diaminofenotiazinio. El Cr(VI) residual presenta varios problemas graves. En primer lugar, niveles altos de contaminantes altamente tóxicos tales como Cr(VI) residual son inaceptables en productos destinados a usar en farmacia. En segundo lugar, el Cr(VI) residual desestabiliza los intermedios zwitteriónicos e impide la posterior etapa del cierre del anillo (CA) y, por tanto, reduce el rendimiento del compuesto de diaminofenotiazinio final.

45 Como se ha indicado anteriormente, el documento WO 2006/032879 aborda el tema de los niveles de Cr residuales en una síntesis de diaminofenotiazinio. No obstante, la solución es reducir el Cr(VI) residual en Cr(III), que puede eliminarse más fácilmente de un producto en comparación con el Cr(VI). No existe ninguna sugerencia ni indicación de que no se debe usar cromo en una síntesis de diaminofenotiazinio.

50 En una realización, una referencia en el presente documento a una etapa de FATS es también una referencia a una etapa de formación de tioéter activado (sulfuro de diaminoarilo), como se describe en el presente documento. En

una realización, una referencia en el presente documento a una etapa de Cr-FATS es también una referencia a una etapa de formación de tioéter activado mediado por Cr (sulfuro de diaminoarilo), como se describe en el presente documento.

5 En una realización, el procedimiento de síntesis comprende un acoplamiento oxidativo (AO).

El procedimiento de síntesis comprende una formación de ácido tiosulfónico (FATS).

10 En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden, un acoplamiento oxidativo (AO) y un cierre de anillo (CA).

En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden:

una formación de ácido tiosulfónico(FATS);

un acoplamiento oxidativo (AO); y

15 un cierre de anillo (CA).

En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden:

una reducción de nitrosilo (RN);

una formación de ácido tiosulfónico (FATS);

20 un acoplamiento oxidativo (AO); y

un cierre de anillo (CA).

En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden:

una nitrosilación (NOS);

25 una reducción de nitrosilo (RN);

una formación de ácido tiosulfónico (FATS);

un acoplamiento oxidativo (AO); y

un cierre de anillo (CA).

30 En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden:

una disustitución en *N,N* (DSNN);

una nitrosilación (NOS);

una reducción de nitrosilo (RN);

una formación de ácido tiosulfónico (FATS);

35 un acoplamiento oxidativo (AO); y

un cierre de anillo (CA).

En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden:

una formación de ácido tiosulfónico mediada por Cr (Cr-FATS);

40 un acoplamiento oxidativo (AO); y

un cierre de anillo (CA).

En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden:

una reducción de nitrosilo (RN);

45 una formación de ácido tiosulfónico mediada por Cr (Cr-FATS);

un acoplamiento oxidativo (AO); y

un cierre de anillo (CA).

En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden:

50 una nitrosilación (NOS);

una reducción de nitrosilo (RN);

una formación de ácido tiosulfónico mediada por Cr (Cr-FATS);

un acoplamiento oxidativo (AO); y

un cierre de anillo (CA).

55

En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden:

una disustitución en *N,N* (DSNN);

una nitrosilación (NOS);

una reducción de nitrosilo (RN);

60 una formación de ácido tiosulfónico mediada por Cr (Cr-FATS);

un acoplamiento oxidativo (AO); y

un cierre de anillo (CA).

En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden:

65 una formación de ácido tiosulfónico (FATS);

un acoplamiento oxidativo mediado por Cr (Cr-AO); y

un cierre de anillo (CA).

En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden:

- 5 una reducción de nitrosilo (RN);
 una formación de ácido tiosulfónico (FATS);
 un acoplamiento oxidativo mediado por Cr (Cr-AO); y
 un cierre de anillo (CA).

En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden:

- 10 una nitrosilación (NOS);
 una reducción de nitrosilo (RN);
 una formación de ácido tiosulfónico (FATS);
 un acoplamiento oxidativo mediado por Cr (Cr-AO); y
 un cierre de anillo (CA).

15 En una realización, el procedimiento de síntesis comprende, en orden:

- una disustitución en *N,N* (DSNN);
 una nitrosilación (NOS);
 una reducción de nitrosilo (RN);
 20 una formación de ácido tiosulfónico (FATS);
 un acoplamiento oxidativo mediado por Cr (Cr-AO); y
 un cierre de anillo (CA).

25 En una realización, el procedimiento de síntesis incluye además la etapa de formación de sal cloruro (FSC) después de una etapa de cierre de anillo (CA). Dicha etapa puede no ser necesaria cuando el producto de la etapa de CA es una sal cloruro.

Procedimientos generales

30 Los procedimientos de la invención incluyen al menos una etapa de activación del tioéter activado (sulfuro de diaminoarilo), que es una etapa de formación de ácido tiosulfónico (FATS) y, preferentemente, al menos una etapa de acoplamiento oxidativo (AO), como se describe más adelante.

Formación de ácido tiosulfónico (FATS)

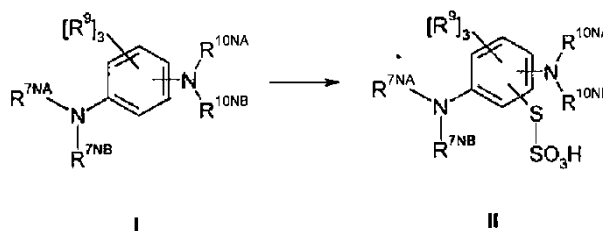
35 El compuesto I (mostrado más adelante) se oxida en presencia de un reactivo de grupo activador. El reactivo de grupo activador es o comprende el anión $[S-SO_3]^{2-}$ (tiosulfato).

En una realización, el reactivo de grupo activador comprende adicionalmente un contracatión.

40 En una realización, el contracatión es un catión de sodio, potasio o amonio.
 En una realización, el contracatión es un catión de sodio.

En una realización, el reactivo de grupo activador es o comprende tiosulfato.

45 En esta etapa, un benceno *N,N*-disustituido-diamino-sustituido, I, se oxida en presencia de un tiosulfato y un agente oxidante que es o comprende persulfato, dando un ácido amino-(amino-*N,N*-disustituido)feniltiosulfónico (un éster *S*-(*N,N*-disustituido-diamino-fenílico) de ácido tiosulfónico), II, como se ilustra en el siguiente esquema:

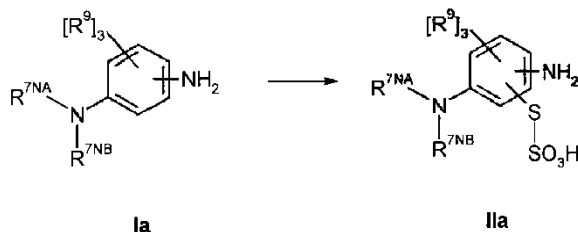


50 Esta reacción de formación de tioéter (sulfuro de diaminoarilo activado con S) se puede denominar etapa de formación de ácido tiosulfónico (FATS).

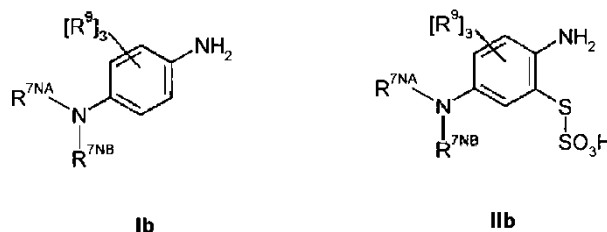
55 El anillo fenilo en el compuesto I está sustituido con un grupo amino, $-NR^{10NA}R^{10NB}$, en una cualquiera de las posiciones 2, 3, 4, 5 o 6, y está sustituido con tres sustituyentes $-R^9$, en tres cualquiera de las cuatro posiciones restantes. La posición final está sustituida con $-H$.

El anillo fenilo en el compuesto **II** está sustituido con un grupo amino, $-NR^{10NA}R^{10NB}$, en cualquiera de las posiciones 2, 3, 4, 5 o 6, y está sustituido con tres sustituyentes $-R^9$, en tres cualquiera de las cuatro posiciones restantes. La posición final está sustituida con ácido tiosulfónico, $-S-SO_3H$.

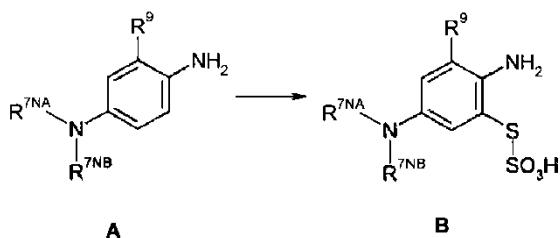
- 5 Específicamente, los compuestos **I** y **II** son compuestos de fórmula **Ia** y **Ila** respectivamente, como se muestra más adelante:



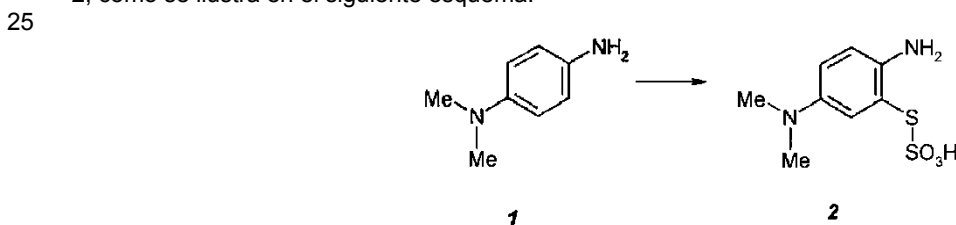
- 10 En una realización, los compuestos **I** y **II** son compuestos de fórmula **Ib** y **Ilb** respectivamente, como se muestra más adelante:



- 15 En una realización, un benceno *N,N*-disustituido-1,4-diamino-5-opcionalmente sustituido, **A**, se oxida en presencia de un tiosulfato, dando un éster *S*-{2-(amino)-3-(opcionalmente sustituido)-5-(amino-*N,N*-disustituido)-fenílico} de ácido tiosulfónico (un ácido amino-(amino-*N,N*-disustituido)feniltiosulfónico), **B**, como se ilustra en el siguiente esquema:



- 20 En una realización, un *N,N*-dimetil-1,4-diamino-benceno, **1**, se oxida en presencia de un tiosulfato, dando un éster *S*-{2-(amino)-5-(dimetilamino)-fenílico} de ácido tiosulfónico (un ácido amino-(amino-*N,N*-disustituido)feniltiosulfónico), **2**, como se ilustra en el siguiente esquema:



El compuesto **1** se puede obtener de fuentes comerciales o se puede preparar directa o indirectamente del correspondiente compuesto nitrosilo, como se describe a continuación.

- 30 El tiosulfato es o comprende $S_2O_3^{2-}$.

En una realización, el tiosulfato es o comprende $Na_2S_2O_3$.

En una realización, el tiosulfato es o comprende $Na_2S_2O_3$ o un hidrato del mismo.

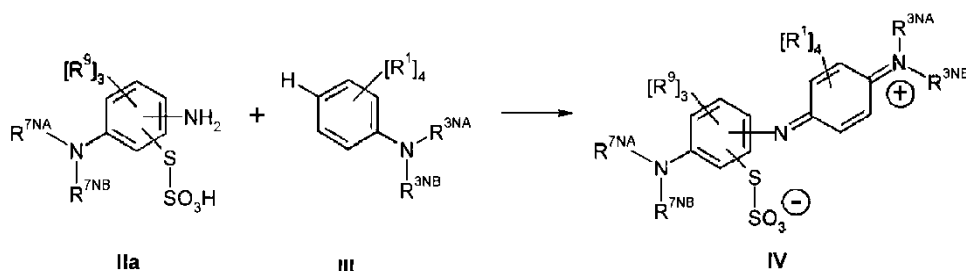
- 35 $Na_2S_2O_3$ se puede obtener comercialmente, por ejemplo, como la sal anhidro o el pentahidrato.

- En una realización, la proporción molar del tiosulfato en diamina, I, es de 0,8 a 1,5.
 En una realización, la proporción molar es de 0,8 a 1,3.
 En una realización, la proporción molar es de aproximadamente 1,0.
- 5 En una realización, el agente oxidante es o comprende persulfato.
 En una realización, el persulfato es o comprende $S_2O_8^{2-}$.
 En una realización, el persulfato es o comprende persulfato sódico, persulfato potásico o persulfato amónico.
 En una realización, el persulfato es o comprende persulfato sódico.
 En una realización, el persulfato es persulfato sódico o un hidrato del mismo.
- 10 En una realización, la proporción molar entre el persulfato y la diamina, I, es de 0,5 a 1,5.
 En una realización, el intervalo es de 0,8 a 1,3.
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1,0.
- 15 En una realización, la amina, I, se añade primero, antes de añadir el reactivo del grupo activador.
 En una realización, el reactivo del grupo activador se añade antes de añadir el persulfato.
 En una realización, la amina, I, se añade primero antes de añadir el tiosulfato.
 En una realización, el tiosulfato se añade antes de añadir el persulfato.
- 20 En una realización, la reacción se realiza en un medio acuoso.
 En una realización, el pH del medio acuoso se ajusta después de añadir la amina, I.
 En una realización, el pH del medio acuoso se ajusta después de añadir la amina, I, y antes de añadir el tiosulfato.
 En una realización, el pH del medio acuoso se ajusta después de añadir la amina, I, y antes de añadir el tiosulfato y el persulfato.
- 25 En una realización, el pH del medio acuoso se ajusta a un pH de 2 a 7.
 En una realización, el pH del medio acuoso se ajusta a un pH de 3 a 5.
 En una realización, el pH del medio acuoso se ajusta a un pH de aproximadamente 4.
- 30 En una realización, las condiciones ácidas se ajustan usando un ácido fuerte.
 En una realización, las condiciones ácidas se ajustan usando HCl.
 En una realización, las condiciones ácidas se ajustan usando una base fuerte.
 En una realización, las condiciones ácidas se ajustan usando una base hidróxido.
- 35 En una realización, la base hidróxido es o comprende hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio.
 En una realización, la reacción se realiza en un medio acuoso que comprende un disolvente orgánico.
 En una realización, el disolvente orgánico está presente a aproximadamente 1 a 50 % v/v.
 En una realización, el disolvente orgánico está presente a aproximadamente 5 a 40 % v/v.
- 40 En una realización, el disolvente orgánico está presente a aproximadamente 20 % v/v.
 En una realización, el disolvente orgánico es miscible con agua.
 En una realización, el disolvente orgánico es THF, DMF, acetonitrilo o alcohol de alquilo C_{1-6} alifático saturado.
 En una realización, el disolvente orgánico es THF, acetonitrilo o alcohol de alquilo C_{1-6} alifático saturado.
- 45 En una realización, el alcohol de alquilo C_{1-6} alifático saturado es metanol.
 En una realización, la reacción se realiza en un medio acuoso que comprende un tensioactivo.
 En una realización, el tensioactivo es un tensioactivo aniónico.
- 50 En una realización, el tensioactivo aniónico es un tensioactivo de ácido sulfónico.
 En una realización, el tensioactivo aniónico es una sal de ácido dodecylbencenosulfónico.
 En una realización, el tensioactivo aniónico es una sal sulfato de alquilo.
 En una realización, el tensioactivo aniónico se selecciona de sulfonato de alquylbenceno, laurethsulfato sódico, dodecilsulfato sódico (SDS), laurilsulfato amónico, perfluorooctanosulfonato (PFOS) y perfluorooctanoato (PFOA o PFO).
- 55 En una realización, el tensioactivo es un tensioactivo catiónico.
 En una realización, el tensioactivo catiónico se selecciona de cloruro de bencetonio (BZT), cloruro de benzalconio (BAC), amina de sebo polietoxilada (POEA), cloruro de cetilpiridinio (CPC) y bromuro de cetiltrimetilamonio.
- 60 En una realización, el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.
 En una realización, el tensioactivo no iónico es un polisorbato.
 En una realización, el tensioactivo no iónico es un alcohol graso.
 En una realización, el tensioactivo no iónico se selecciona de óxido de dodecildimetilamina, Tween 20, Tween 80, alcohol cetílico, alcohol oleílico, maltósido de decilo, glucósido de octilo, cocamida MEA, cocamida DEA, alquilfenol poli(óxido de etileno) y alquilpoli(óxido de etileno).
- 65

En una realización, el tensioactivo es un tensioactivo zwitteriónico.

En una realización, el tensioactivo zwitteriónico se selecciona de anfoglucinato de coco, dodecilbetaína y cocamidopropilbetaína.

- 5 En una realización, la reacción se realiza en condiciones ácidas.
 En una realización, la reacción se realiza a un pH inferior a 7.
 En una realización, la reacción se realiza a un pH de 3 a 5.
 En una realización, la reacción se realiza a un pH de aproximadamente 4.
- 10 En una realización, el tiosulfato se añade en una porción.
 En una realización, el persulfato se añade en una porción.
 En una realización, el persulfato se añade en porciones.
- 15 En una realización, la temperatura de reacción es de 2 a 25 °C.
 En una realización, la temperatura de reacción es de 2 a 15 °C.
 En una realización, la temperatura de reacción es de 2 a 10 °C.
 En una realización, la temperatura de reacción es de aproximadamente 5 °C.
- 20 En una realización, el tiempo de reacción es de 10 a 240 minutos.
 En una realización, el tiempo de reacción es de 30 a 120 minutos.
 En una realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 60 minutos.
- 25 En una realización, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
 En una realización, el aislamiento y purificación es mediante filtración.
- 30 En una realización, el sulfuro de diaminoarilo activado con S II se aísla y purifica.
 En una realización, el aislamiento y purificación es mediante filtración seguida de lavado.
 En una realización, el aislamiento y purificación es mediante filtración seguida de secado.
- 35 En una realización, el secado es secado al aire.
 En una realización, el secado es secado al aire durante de 10 minutos a 6 horas.
 En una realización, el secado es secado al aire durante de 10 minutos a 2 horas.
 En una realización, el secado es secado al aire durante aproximadamente 30 minutos.
 En una realización, el secado es secado al aire en el filtro.
- 40 En una realización, el secado es secado en horno.
 En una realización, el secado es secado en horno durante de 2 a 48 horas.
 En una realización, el secado es secado en horno durante de 2 a 24 horas.
 En una realización, el secado es secado en horno durante aproximadamente 12 horas.
 En una realización, el secado es secado en horno de 30 a 60 °C durante de 2 a 24 horas.
 En una realización, el secado en horno es al vacío.
- 45 En una realización, el secado es secado al aire seguido de secado en horno.
 En una realización, tras la reacción, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se recoge.
- En una realización, el aislamiento del sulfuro de diaminoarilo activado con S es mediante filtración.
- 50 En una realización, la purificación comprende redisolver en un disolvente orgánico y filtrar.
 En una realización, la purificación comprende redisolver en un disolvente orgánico, calentar a reflujo, enfriar y filtrar.
 En una realización, la purificación comprende redisolver en acetato de etilo, calentar a reflujo, enfriar y después filtrar.
 En una realización, la purificación comprende redisolver en un disolvente orgánico, calentar a reflujo, filtrar y lavar con un disolvente orgánico.
- 55 En una realización, calentar a reflujo es durante un periodo de entre 30 minutos y 120 minutos, preferentemente entre 45 y 90 minutos.
 En una realización, calentar a reflujo durante un periodo de aproximadamente 1 hora.
- 60 *Acoplamiento oxidativo (AO)*
- 65 En esta etapa, un éster S-(amino-sustituido-(amino-N,N-disustituido)fenólico de ácido tiosulfónico (un ácido amino-(amino-N,N-disustituido)feniltiosulfónico, **IIa**, se acopla oxidativamente a una N,N-disustituida-sustituida-anilina, **III**, usando un agente oxidante que es o comprende persulfato, dando un amonio {(tiosulfato)-(amino disustituido)-(sustituido)-fenil-imino}-sustituido ciclohexa-2,5-dieniliden-N,N-disustituido, **IV**, como se ilustra en el siguiente esquema:

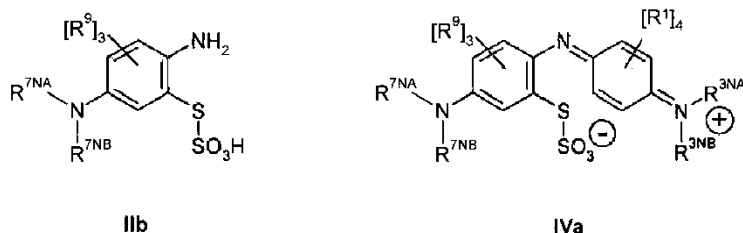


5 El anillo fenilo en el compuesto **II** está sustituido con un grupo amino, -NH₂, en una cualquiera de las posiciones 2, 3, 4, 5 o 6, y está sustituido con tres sustituyentes -R⁹, en tres cualquiera de las cuatro posiciones restantes. La posición final está sustituida con ácido tiosulfónico, -S-SO₃H.

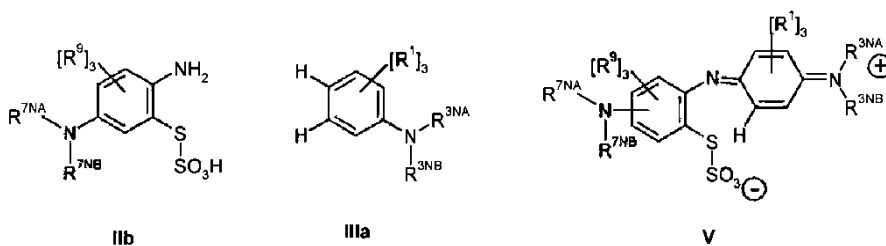
El anillo fenilo en el compuesto **III** está sustituido con -H en la posición 4 y está sustituido con cuatro sustituyentes -R¹, en las posiciones 2, 3, 5 y 6.

10 El anillo fenilo de la izquierda en el compuesto **IV**, como está dibujado, está sustituido con un grupo imino, -N=, en una cualquiera de las posiciones 2, 3, 4, 5 o 6, y está sustituido con tres sustituyentes -R⁹, en tres cualquiera de las cuatro posiciones restantes. La posición final está sustituida con ácido tiosulfónico, -S-SO₃H. El anillo ciclohexa-2,5-dienilideno de la derecha en el compuesto **IV**, como está dibujado, está sustituido con un grupo imino, -N=, en la posición 4 y está sustituido con cuatro sustituyentes -R¹, en las posiciones 2, 3, 5 y 6.

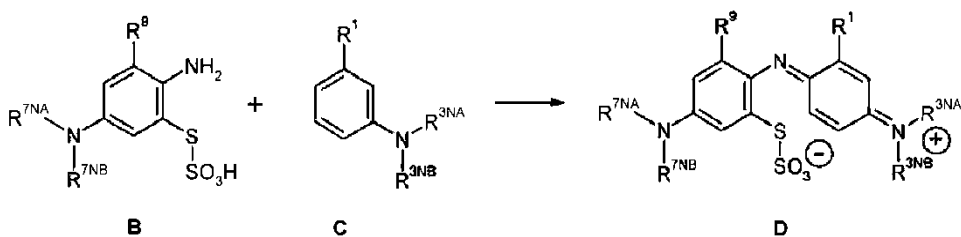
15 En una realización, **IIa** y **IV** son compuestos **IIb** y **IVa**, respectivamente:



20 En una realización, **IIa**, **III** y **IV** son compuestos **IIb**, **IIIa** y **V** respectivamente:

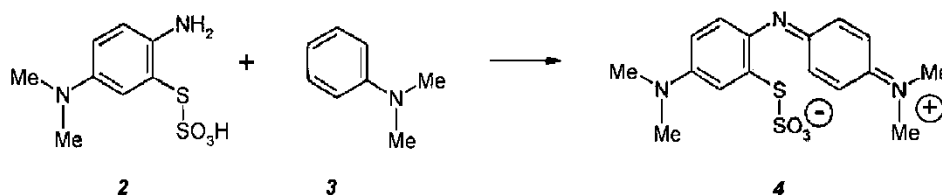


25 En una realización, un éster S-{2-(amino)-3-(opcionalmente sustituido)-5-(amino *N,N*-disustituido)-fenílico} de ácido tiosulfónico (ácido amino-(*Amino-N,N-disustituido*)feniltiosulfónico, **B**, se acopla oxidativamente a una *N,N*-disustituida-sustituida-anilina, **C**, usando un agente oxidante que es o comprende persulfato, dando un amonio 4-{2-(tiosulfato)-4-(amino *N,N*-disustituido)-6-(opcionalmente sustituido)-fenil-imino}-3-(opcionalmente sustituido)-ciclohexa-2,5-dienilideno]- *N,N*-disustituido, **D**, como se ilustra en el siguiente esquema:



30 En una realización, un éster S-{2-(amino)-5-(dimetilamino)-fenílico} de ácido tiosulfónico (un ácido amino-(amino disustituido)feniltiosulfónico, **2**, se acopla oxidativamente a una *N,N*-dimetil-anilina, **3**, usando un agente oxidante que

es o comprende persulfato, dando un [4-{2-(tiosulfato)-4-(dimetilamino)-fenil-imino}-ciclohexa-2,5-dieniliden]-N,N-dimetilamonio, **IV**, como se ilustra en el siguiente esquema:



5 En una realización, el ácido amino-(*N,N*-aminodisustituido)feniltiosulfónico, **IIa**, se añade primero, antes de añadir la anilina, **III**.

En una realización, la reacción se realiza en un medio acuoso.

10 En una realización, la anilina **III** se añade antes de añadir el persulfato.
 En una realización, la anilina **III** se añade en una mezcla con ácido acuoso.
 En una realización, el ácido acuoso es un ácido mineral acuoso.
 En una realización, el ácido acuoso es H₂SO₄ acuoso.

15 En una realización, el ácido acuoso es HCl acuoso.

En una realización, el agente oxidante es o comprende un persulfato.

En una realización, el agente oxidante es o comprende una sal persulfato.

En una realización, el agente oxidante es o comprende persulfato sódico, persulfato potásico o persulfato amónico.

20 En una realización, el agente oxidante es o comprende persulfato sódico.
 En una realización, el agente oxidante es o persulfato sódico o un hidrato del mismo.

En una realización, la proporción molar entre ácido amino-(*N,N*-aminodisustituido)feniltiosulfónico, **IIa** y anilina, **III**, es de 0,5 a 1,5.

25 En una realización, el intervalo es de 0,8 a 1,2.
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1,0.

En una realización, la proporción molar entre anilina, **III**, y persulfato es de 0,5 a 2,0.

En una realización, el intervalo es de 0,8 a 1,5.

30 En una realización, el intervalo es de 0,8 a 1,2.
 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1,0.

En una realización, la reacción se realiza en condiciones básicas.

En una realización, las condiciones básicas se obtienen después de añadir la anilina.

35 En una realización, la reacción se realiza a un pH de 7 o más.
 En una realización, la reacción se realiza a un pH superior a 7.
 En una realización, la reacción se realiza a un pH de 7 a 10,0.
 En una realización, la reacción se realiza a un pH de 7 a 8,0.
 40 En una realización, la reacción se realiza a un pH de aproximadamente 7,5.

En una realización, las condiciones básicas se obtienen usando una base fuerte.

En una realización, las condiciones básicas se obtienen usando LiOH, NaOH, KOH o CsOH.

En una realización, las condiciones básicas se obtienen usando NaOH.

45 En una realización, la temperatura de reacción es de 2 a 20 °C.
 En una realización, la temperatura de reacción es de 2 a 15 °C.
 En una realización, la temperatura de reacción es de aproximadamente 5 °C.

50 En una realización, el tiempo de reacción es de 30 minutos a 12 horas.
 En una realización, el tiempo de reacción es de 60 minutos a 5 horas.
 En una realización, el tiempo de reacción es de 60 minutos a 4 horas.
 En una realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 3 horas.

55 En una realización, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

En una realización, la anilina **III** es la misma que la anilina **IX**.

En una realización, el intermedio zwitteriónico **IV** se aísla y purifica.

En una realización, el aislamiento y purificación es mediante filtración.

En una realización, el aislamiento y purificación es mediante filtración seguida de lavado.

En una realización, el lavado es lavado con H₂O.

5 En una realización, el lavado es lavado con H₂O y tetrahidrofurano (THF).

En una realización, el aislamiento y purificación es mediante filtración seguida de lavado y secado.

En una realización, el aislamiento y purificación es mediante filtración seguida de secado.

10 En una realización, el secado es secado al aire.

En una realización, el secado es secado al aire durante de 2 a 72 horas.

En una realización, el secado es secado al aire durante de 2 a 48 horas.

En una realización, el secado es secado al aire durante de 2 a 24 horas.

En una realización, el secado es secado al aire en el filtro.

15

En una realización, el secado es secado en horno.

En una realización, el secado es secado en horno durante de 2 a 72 horas.

En una realización, el secado es secado en horno durante de 2 a 48 horas.

En una realización, el secado es secado en horno durante de 2 a 24 horas.

20 En una realización, el secado es secado en horno de 30 a 60 °C durante de 2 a 48 horas.

En una realización, el secado en horno es al vacío.

En una realización, el secado es secado al aire seguido de secado en horno.

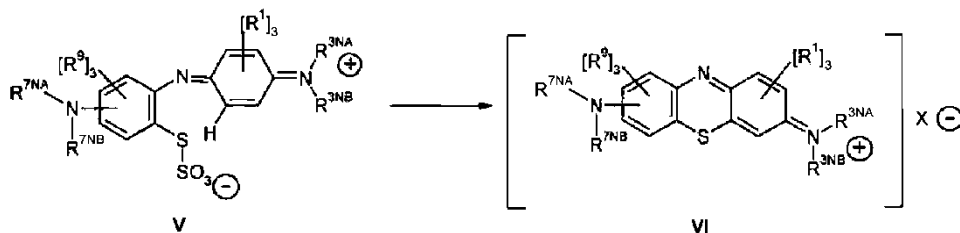
25 Por ejemplo, en una realización, la mezcla de reacción se filtra y el residuo (p. ej., 100 mmol de producto bruto) se lava con H₂O (p. ej., 4 x 250 cm³) y THF (p. ej., 100 cm³), y después se seca al aire durante la noche.

Por ejemplo, en una realización, la mezcla de reacción se filtra (p. ej., mediante un filtro de Buchner al vacío), se elimina el sólido, se añade a otro vaso con agua fresca, la mezcla se agita enérgicamente y se filtra de nuevo. El

30 procedimiento "filtrar-recuperar-resuspender" se puede repetir varias veces. El sólido obtenido al final se puede usar en etapas posteriores.

Cierre de anillo (CA)

35 En esta etapa, un ((tiosulfato)-(amino *N,N*-disustituido)-(sustituido)-fenil-imino)-sustituido ciclohexa-2,5-dienilidenamónio *N,N*-disustituido, **V**, se somete a cierre del anillo, dando una sal bis(amino *N,N*-disustituido)-(sustituido)-fenotiazin-5-io, **VI**, como se ilustra en el esquema siguiente:



40

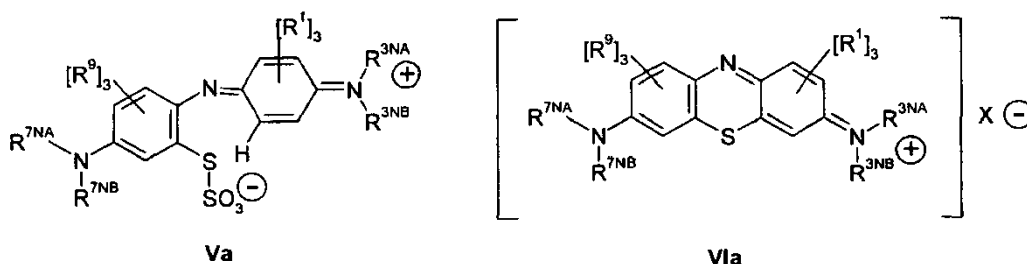
El anillo fenilo de la izquierda en el compuesto **V**, como está dibujado, está sustituido con ácido tiosulfónico, -S-SO₃⁻, en la posición 1, está sustituido con un grupo imino, =N-, en la posición 2, está sustituido con un grupo amino, -NR^{7NA}R^{7NB}, en una cualquiera de las posiciones 3, 4, 5 o 6, y está sustituido con tres sustituyentes -R⁹, en las tres posiciones restantes. El anillo ciclohexa-2,5-dienilideno de la derecha en el compuesto **V**, como está dibujado, está sustituido con un grupo imino, -N=, en la posición 4 y está sustituido con tres sustituyentes -R¹, en las posiciones 2, 3 y 6. La posición 5 está sustituida con -H, como se muestra.

45

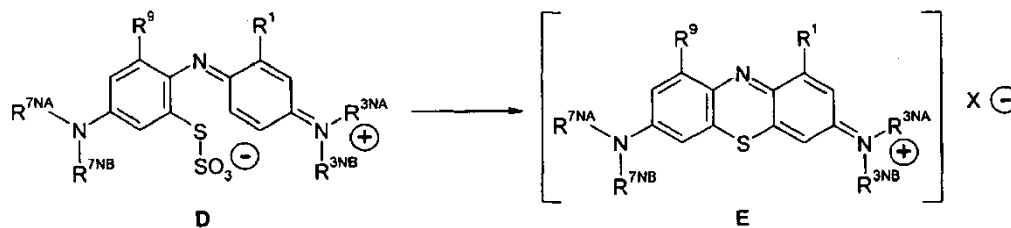
El anillo de la izquierda en el compuesto **VI**, como está dibujado, está unido al anillo de la derecha a través de un átomo de azufre en la posición 1 y el átomo N en la posición 2. El anillo de la izquierda está sustituido con un grupo amino, -NR^{7NA}R^{7NB}, en una cualquiera de las posiciones 3, 4, 5 o 6, y está sustituido con tres sustituyentes -R⁹, en las tres posiciones restantes. El anillo de la derecha en el compuesto **VI**, como está dibujado, está unido al anillo de la izquierda a través del átomo de azufre en la posición 1 y el átomo N en la posición 2. El anillo de la derecha está sustituido con un grupo amino, -NR^{3NA}R^{3NB}, en la posición 5 y está sustituido con tres sustituyentes -R¹, en las tres posiciones restantes.

55

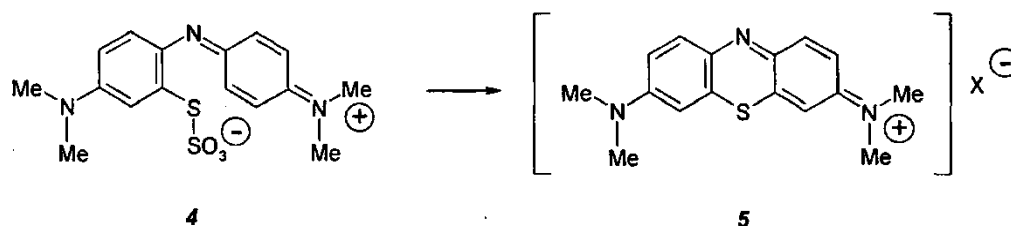
En una realización, los compuestos **V** y **VI** son compuestos de fórmula **Va** y **VIa**, respectivamente:



5 En una realización, un amonio [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino *N,N*-disustituido)-6-(opcionalmente sustituido)-fenil-imino}-3-(opcionalmente sustituido)-ciclohexa-2,5-dieniliden]-*N,N*-disustituido, **D**, se somete a cierre del anillo, dando una sal 3,7-bis(amino *N,N*-disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io **E**, como se ilustra en el esquema siguiente:



10 En una realización, un [{2-(tiosulfato)-4-(dimetilamino)-fenil-imino}ciclohexa-2,5-dieniliden- amonio *N,N*-disustituido, **4**, se somete a cierre del anillo, dando una sal 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io, **5**, como se ilustra en el esquema siguiente:



15 En una realización, el cierre del anillo se consigue mediante tratamiento con un agente oxidante.

En una realización, la reacción se realiza a reflujo.

En una realización, la temperatura de reacción es de 30 a 95 °C.

20 En una realización, la temperatura de reacción es de 50 a 90 °C.

En una realización, la temperatura de reacción es de 60 a 90 °C.

En una realización, la temperatura de reacción es de aproximadamente 85 °C.

En una realización, el tiempo de reacción es de 10 a 120 minutos.

En una realización, el tiempo de reacción es de 20 a 90 minutos.

25 En una realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 60 minutos.

En una realización, la reacción se realiza en un medio acuoso.

30 En una realización, la reacción se realiza hasta que la mezcla de reacción cambia de color, por ejemplo se convierte en un color azul oscuro.

En una realización, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

En una realización, tras la reacción, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se recoge.

35 En una realización, la mezcla de reacción se enfría primero y la filtración se realiza a aproximadamente la temperatura ambiente, dando un filtrado "frío".

40 En una realización, la filtración se realiza a una temperatura cercana a la temperatura de reacción, dando un filtrado "caliente".

En una realización, tras la reacción a la mezcla de reacción se añade una sal.

En una realización, la sal es una sal de metal alcalino.

En una realización, la sal comprende el contraion X⁻.

En una realización, el producto de la reacción es una sal, en la que X⁻ es S₂O₈²⁻.

En una realización, el producto de la reacción es una sal, en la que X⁻ es 0,5 S₂O₃²⁻.

5 En una realización, el producto de la reacción es una sal, en la que X⁻ no comprende un ion halógeno.

En una realización, el producto de la reacción es una sal, en la que X⁻ no comprende un ion cloruro.

En una realización, el producto de la reacción se hace reaccionar con una sal cloruro como una fuente de cloruro para formar un producto en el que X⁻ es un ion cloruro, como se describe más adelante en la etapa de Formación de Sal Cloruro (FSC).

10

Agente oxidante de Cu(II)

En una realización, el agente oxidante es o comprende Cu(II).

En una realización, el agente oxidante es o comprende sulfato de Cu(II).

15 En una realización, el agente oxidante es sulfato de Cu(II) o un hidrato del mismo.

En una realización, el agente oxidante es o comprende Cu(II).

En una realización, el cierre del anillo se realiza en condiciones ácidas.

20 En una realización, el cierre del anillo se realiza a un pH de 1 a 5.

En una realización, el cierre del anillo se realiza a un pH de 2 a 5.

En una realización, el cierre del anillo se realiza a un pH de 3 a 4,5.

En una realización, el cierre del anillo se realiza a un pH de 3,5 a 4,1.

En una realización, el cierre del anillo se realiza a un pH de aproximadamente 2,0.

25

En una realización, el pH deseado se obtiene mediante la adición de ácido fuerte.

En una realización, el pH deseado se obtiene mediante la adición de HCl.

En una realización, la proporción molar entre Cu(II) y amonio, V, es de 0,02 a 0,2.

30 En una realización, el intervalo es de 0,05 a 0,15.

En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,1.

Agente oxidante de MnO₂

35 En una realización, el agente oxidante es o comprende dióxido de manganeso (MnO₂) activado.

En una realización, el agente oxidante es dióxido de manganeso (MnO₂) activado.

En una realización, la proporción molar entre MnO₂ y amonio, V, es de 1,0 a 3,0.

En una realización, la proporción molar es de 1,5 a 2,5.

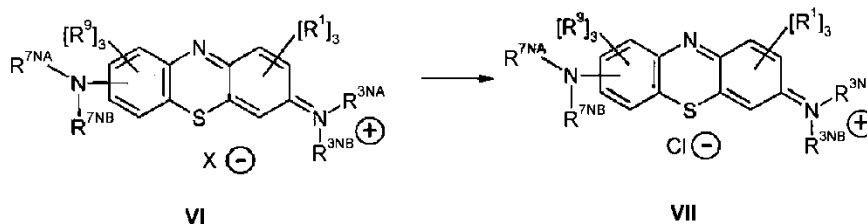
40 En una realización, la proporción molar es de aproximadamente 2,0.

En una realización, después de finalizada la reacción (se observa una solución azul con precipitado) se añade ácido fuerte (p. ej., H₂SO₄ concentrado).

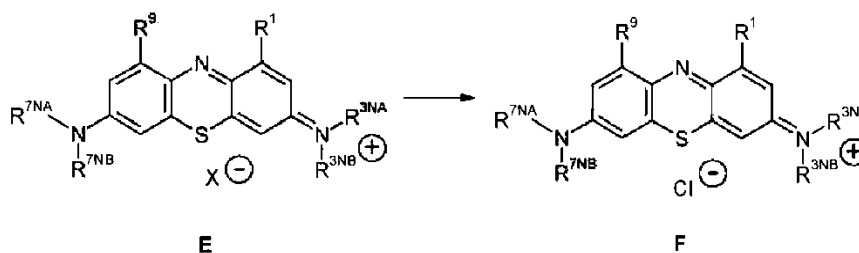
45 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que el ácido fuerte disuelve las sales de manganeso (y otras sales, si están presentes).

Formación de sal cloruro (FSC)

50 En esta etapa, una sal bis(amino N,N-disustituido)-(sustituido)-fenotiazin-5-io, **VI**, se hace reaccionar con cloruro, dando una sal cloruro de bis(amino N,N-disustituido)-fenotiazin-5-io, **VII**, como se ilustra en el esquema siguiente:

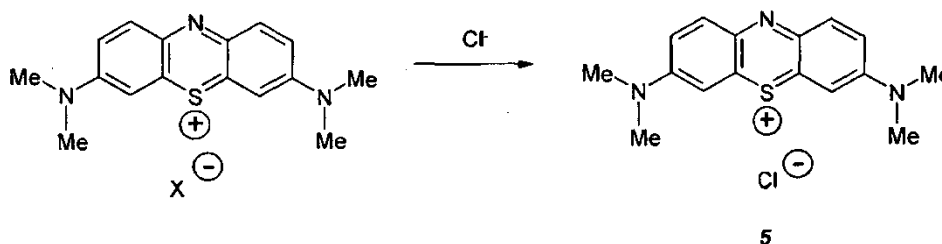


55 En una realización, una sal 3,7-bis(amino N,N-disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **E**, se hace reaccionar con cloruro, dando una sal cloruro de bis(amino N,N-disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **F**, como se ilustra en el esquema siguiente:



En una realización, una sal 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-ío, se hace reaccionar con cloruro, dando una sal cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-ío, 5 (es decir, MTC) como se ilustra en el esquema siguiente:

5



En una realización, **VI** se hace reaccionar con una sal cloruro como fuente de cloruro.

En una realización, el cloruro es una sal cloruro.

10 En una realización, el cloruro es un cloruro de metal alcalino.

En una realización, el cloruro es cloruro sódico.

En una realización, existe un gran exceso molar de cloruro (sódico).

En una realización, la proporción molar del cloruro y la sal, **VI**, es de 5 a 100.

En una realización, la proporción molar es de 5 a 80.

15 En una realización, la proporción molar es de 5 a 50.

En una realización, la proporción molar es de aproximadamente 8.

En una realización, la reacción se realiza en un medio acuoso.

En una realización, la temperatura de reacción es de 0 a 95 °C.

20 En una realización, la temperatura de reacción es de 0 a 50 °C.

En una realización, la temperatura de reacción es de 0 a 30 °C.

En una realización, la temperatura de reacción es de 2 a 30 °C.

En una realización, la temperatura de reacción es de 2 a 20 °C.

25 En una realización, la temperatura de reacción es de aproximadamente 5 °C.

En una realización, el tiempo de reacción es de 10 a 120 minutos.

En una realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 60 minutos.

30 En una realización, la reacción se realiza hasta que la mezcla de reacción (inicialmente, por ejemplo, de color azul oscuro) se convierte en de azul a incolora.

En una realización, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

35 En una realización, la mezcla de reacción se deja enfriar tras la adición del cloruro a la sal **VI** a la temperatura de reacción, dando el producto como un precipitado. En una realización, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta de 0 a 30 °C.

En una realización, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta de 0 a 20 °C.

40 En una realización, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta aproximadamente 5 °C.

En una realización, la mezcla de reacción se filtra en caliente tras la adición del cloruro a la sal **VI** a la temperatura de reacción y el filtrado recogido se deja enfriar, dando el producto como un precipitado.

45 En otras realizaciones, **VI** se hace reaccionar con ácido clorhídrico como fuente de cloruro.

En otras realizaciones, la formación de sal cloruro se realiza de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2006/032879. En particular, se indican las secciones relacionadas con la formación de sal cloruro (CAF) en las páginas 32-33 y la formación de sal cloruro (FSC-2) en las páginas 58-59.

50

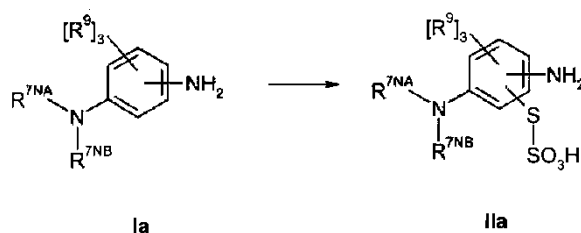
Tras las etapas de formación de sal cloruro se pueden realizar una o más etapas adicionales, como se trata en las páginas 33 y 34, incluyendo el tratamiento con sulfuro descrito en las páginas 34-36, el tratamiento con dimetilditiocarbamato (DT) en las páginas 36-37, el tratamiento con carbonato (TC) en las páginas 37-38, el tratamiento con ácido etilendiaminotetraacético (TEDTA) en las páginas 39-40 y la extracción orgánica (EO) en las páginas 40-41.

Formación de ácido tiosulfónico mediada por Cr (Cr-FATS)

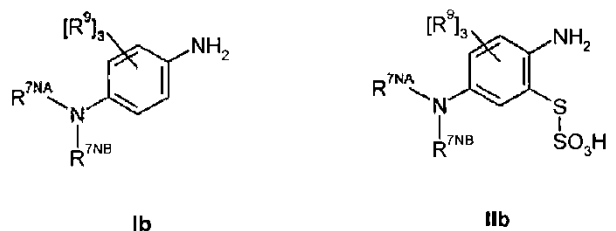
El compuesto **Ia** se oxida en presencia de un reactivo de grupo activador.

El reactivo de grupo activador es tiosulfato.

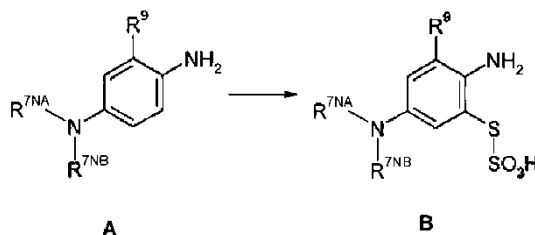
En esta etapa, un benceno *N,N*-disustituido-diamino-sustituido, **Ia**, se oxida en presencia de un tiosulfato y un agente oxidante que es o comprende Cr(VI), dando un éster *S*-(amino-sustituido-(amino *N,N*-disustituido)-fenil) de ácido tiosulfónico (un ácido amino-(amino *N,N*-disustituido)feniltiosulfónico), **IIa**, como se ilustra en el siguiente esquema:



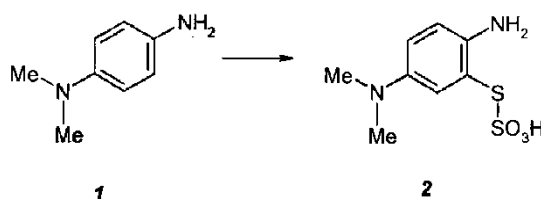
En una realización, los compuestos **I** y **II** son compuestos de fórmula **Ib** y **IIb** respectivamente, como se muestra más adelante:



En una realización, un benceno *N,N*-disustituido-1,4-diamino-5- opcionalmente sustituido, **A**, se oxida en presencia de un tiosulfato y un agente oxidante que es o comprende Cr(VI), dando un éster *S*-{2-(amino)-3-(opcionalmente sustituido)-5-(Amino-*N,N*-disustituido)-fenílico} de ácido tiosulfónico (un ácido amino -(Amino-*N,N*-disustituido)feniltiosulfónico), **B**, como se ilustra en el siguiente esquema:



En una realización, un *N,N*-dimetil-1,4-diamino-benceno, **1**, se oxida en presencia de un tiosulfato y un agente oxidante que es o comprende Cr(VI), dando un éster *S*-{2-(amino)-5-(dimetilamino)-fenílico} de ácido tiosulfónico (un ácido 2-amino -5-dimetil-aminofeniltiosulfónico), **2**, como se ilustra en el siguiente esquema:



La formación de ácido tiosulfónico mediada por Cr se realiza de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2006/032879. En particular, se indican las secciones relacionadas con la formación de ácido tiosulfónico (FATS) en las páginas 22-23 y la formación de ácido tiosulfónico (FATS-3) en las páginas 54-55, junto con los ejemplos 1-8 y 17 en relación con la síntesis de éster S--{2-(amino)-5-(dimetilamino)-fenílico} de ácido tiosulfónico, (2-amino-5-(dimetilaminofeniltiosulfónico) y el ejemplo 20, en relación con la síntesis de éster S--{2-(amino)-3-etil-5-(dimetilamino)-fenílico} de ácido tiosulfónico (ácido 2-amino-3-metil-5-dimetilaminofeniltiosulfónico).

El tiosulfato es o comprende $S_2O_3^{2-}$.

En una realización, el tiosulfato es o comprende $Na_2S_2O_3$.

10 En una realización, el tiosulfato es $Na_2S_2O_3$ o un hidrato del mismo.

En una realización, la oxidación es mediante reacción con un agente oxidante.

En una realización, el agente oxidante es o comprende Cr(VI).

En una realización, el agente oxidante es o comprende $Cr_2O_7^{2-}$.

15 En una realización, el agente oxidante es o comprende $Na_2Cr_2O_7$.

En una realización, el agente oxidante es $Na_2Cr_2O_7$ o un hidrato del mismo.

En una realización, la proporción molar de Cr(VI) y diamina, I, es de 0,2 a 2,0.

20 En una realización, la reacción se realiza en un medio acuoso.

En una realización, la temperatura de reacción es de 2 a 25 °C.

En una realización, el agente oxidante comprende adicionalmente Al(III).

25 En una realización, la proporción molar de Al(III) y diamina, I, es de 0,2 a 2,0.

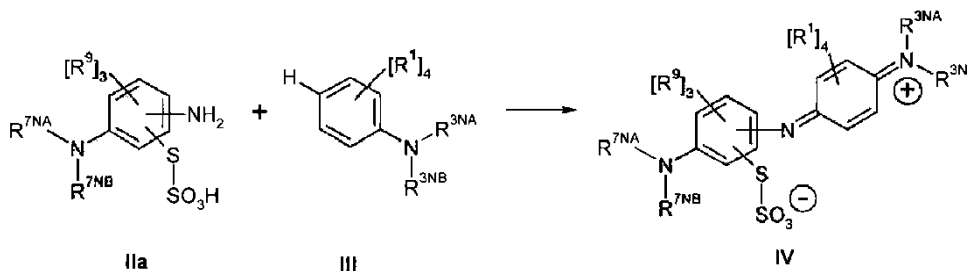
En una realización, el agente oxidante comprende adicionalmente un ácido fuerte.

En una realización, la proporción molar de protones ácidos y diamina, I, es de 1,0 a 4,0.

30 *Acoplamiento oxidativo mediado por Cr (Cr-AO)*

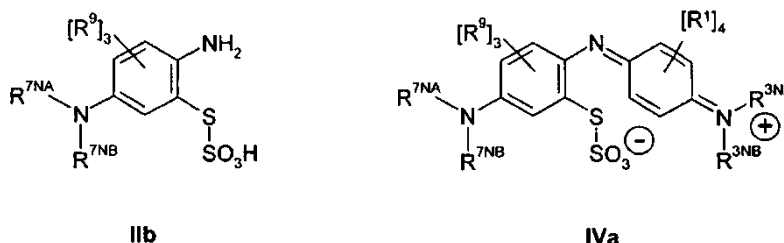
En esta etapa, un éster S-(amino-sustituido-(Amino-N,N-disustituido)fenílico de ácido tiosulfónico (un ácido amino-(Amino-N,N-disustituido)feniltiosulfónico, **IIa**, se acopla oxidativamente a una N,N-disustituida-sustituida-anilina, **III**, usando un agente oxidante que es o comprende Cr(VI), dando un ciclohexa-2,5-dieniliden-N,N-disustituido amonio {(tiosulfato)-(amino N,N-disustituido)-(sustituido)-fenil-imino}-sustituido, **IV**, como se ilustra en el siguiente esquema:

35

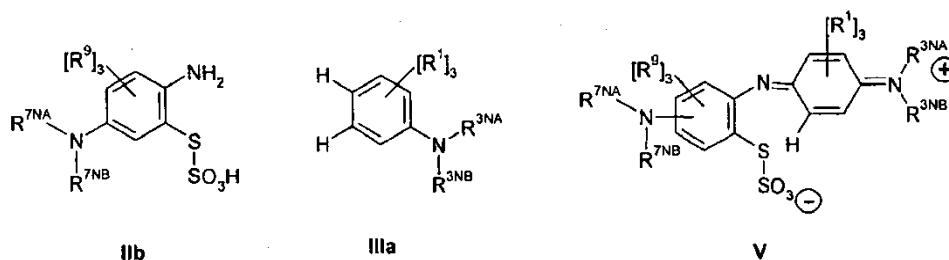


En una realización, **IIa** y **IV** son compuestos **IIb** y **IVa**, respectivamente:

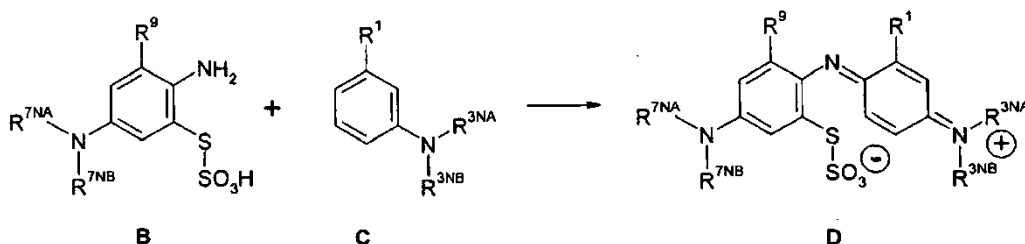
40



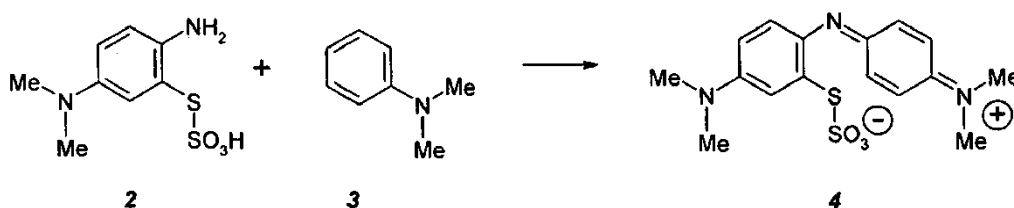
En una realización, **IIa**, **III** y **IV** son compuestos **IIb**, **IIIa** y **V** respectivamente:



5 En una realización, un éster S-{2-(amino)-3-(opcionalmente sustituido)-5-(amino *N,N*-disustituido)-fenílico} de ácido tiosulfónico (ácido amino-(*Amino-N,N-disustituido*)feniltiosulfónico, B, se acopla oxidativamente a una *N,N*-disustituida-sustituida-anilina, C, usando un agente oxidante que es o comprende Cr(VI), dando un amonio 4-{2-(tiosulfato)-4-(amino *N,N*-disustituido)-6-(opcionalmente sustituido)-fenil-imino}-3-(opcionalmente sustituido)-ciclohexa-2,5-dienilideno]- *N,N*-disustituido, D, como se ilustra en el siguiente esquema:



10 En una realización, un éster S-{2-(amino)-5-(dimetilamino)-fenílico} de ácido tiosulfónico (un ácido 2-amino-5-dimetilaminofeniltiosulfónico, 2, se acopla oxidativamente a una *N,N*-dimetil-anilina, 3, usando un agente oxidante que es o comprende Cr(VI), dando un [4-{2-(tiosulfato)-4-(dimetilamino)-fenil-imino}-ciclohexa-2,5-dienilideno]-*N,N*-dimetilamonio, 4, como se ilustra en el siguiente esquema:



20 El acoplamiento oxidativo mediado por Cr se realiza de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2006/032879. En particular, se indican las secciones relacionadas con el acoplamiento oxidativo (AO) en las páginas 23-25 y acoplamiento oxidativo (AO-3) en las páginas 55-56. Además, también se indica el uso de un agente oxidante de Cr como se describe en los ejemplos 1 a 8, 17 y 29, con o sin aislamiento del intermedio.

25 El acoplamiento oxidativo se puede usar en combinación con una cualquiera de las etapas de reducción de Cr(VI) (RC) y/o aislamiento y purificación del intermedio zwitteriónico (IAPOZI) descritas en el documento WO 2006/032879. Véase, en particular, las páginas 25-30.

30 En una realización, el agente oxidante es o comprende Cr₂O₇⁻².
 En una realización, el agente oxidante es o comprende Na₂Cr₂O₇.
 En una realización, el agente oxidante es Na₂Cr₂O₇.

En una realización, la proporción molar del éster, IIa y la anilina III es de 0,5 a 1,5.

En una realización, la proporción molar de Cr(VI) y anilina, III, es de 1,0 a 4,0.

35 En una realización, la reacción se realiza en condiciones ácidas.

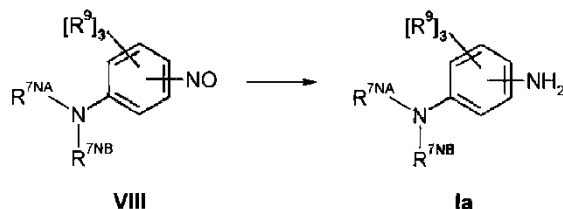
En una realización, la reacción se realiza en un medio acuoso.

40 En una realización, la temperatura de reacción es de 2 a 20 °C.

Reducción de nitrosilo (RN)

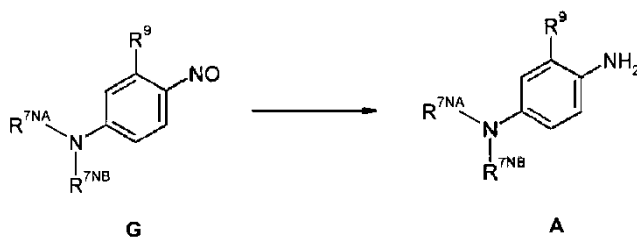
En esta etapa, una anilina N,N-disustituida-sustituida-nitrosilo, **VIII**, se reduce para formar un benceno N,N-disustituido-diamino-sustituido, **Ia**, como se ilustra en el esquema siguiente:

5



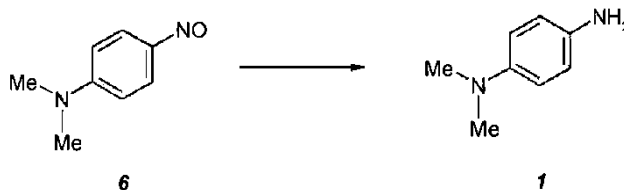
En una realización, una 4-nitrosil N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida, **G**, se reduce para formar un benceno N,N-disustituido-1,4-diamino-5-opcionalmente sustituido, **A**, como se ilustra en el esquema siguiente:

10



En una realización, una N,N-dimetil-4-nitrosil anilina, **6**, se reduce para formar un N,N-dimetil-1,4-diaminobenceno, **1**, como se ilustra en el esquema siguiente:

15



La nitrosilación se realiza de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2006/032879. En particular, se indican las secciones relacionadas con Nitrosilación (NOS) en las páginas 19-20 y Nitrosilación (NOS-2) en las páginas 46-48, junto con los ejemplos 1-8 y 17 en relación con la síntesis de N,N-dimetil-1,4-diaminobenceno, y el ejemplo 19 en relación con la síntesis de N,N-dimetil-1,4-diamino-3-etilbenceno.

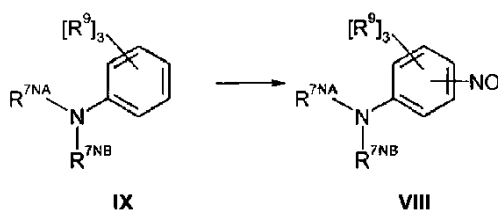
Normalmente, la nitrosilalanina **VIII** se reduce con un agente reductor, tal como hierro metálico en condiciones ácidas.

25

Nitrosilación (NOS)

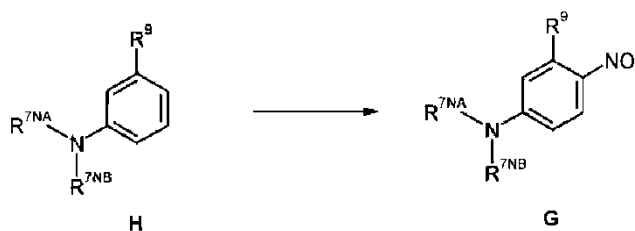
En esta etapa, una anilina N,N-disustituida-sustituida, **IX**, se nitrosila para dar una N,N-disustituida-sustituida-nitrosilanilina, **VIII**, como se ilustra en el esquema siguiente:

30



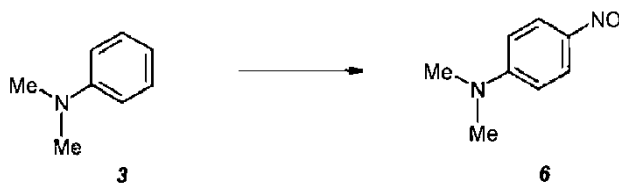
En una realización, una anilina N,N-disustituida-2-opcionalmente sustituida **H**, se nitrosila en 4, dando una N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida-4-nitrosilanilina, **G**, como se ilustra en el esquema siguiente:

35



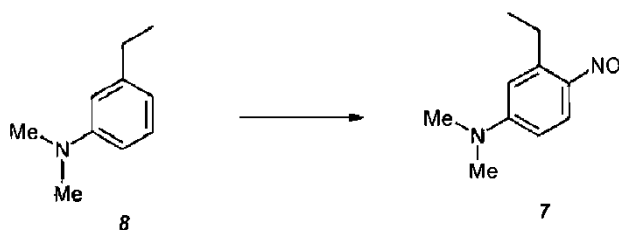
En una realización, una N,N-dimetilanilina, 3, se nitrosila en 4, dando una N,N-dimetil-4-nitrosilanilina, 6, como se ilustra en el esquema siguiente:

5



En una realización, una N,N-dimetil-3-etilanilina, 8, se nitrosila en 4, para formar la correspondiente N,N-dimetil-3-etil-4-nitrosilanilina, 7, como se ilustra en el esquema siguiente:

10



La nitrosilación se realiza de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2006/032879. En particular, se indican las secciones relacionadas con Nitrosilación (NOS-1) en las páginas 19-20 y Nitrosilación (NOS-2) en las páginas 46-48, junto con los ejemplos 1-8 y 17 en relación con la preparación de N,N-dimetil-4-nitrosilanilina y el ejemplo 19 en relación con la preparación de N,N-dimetil-3-etil-4-nitrosilanilina.

15

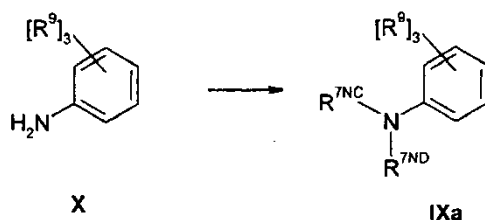
Normalmente, la anilina IX se trata con un nitrito tal como un nitrito de metal alcalino en condiciones ácidos, dando la nitrosilanilina VIII.

20

N,N-disustitución (DSNN)

En esta etapa, una anilina sustituida, X, está N,N-disustituida usando un haluro de alquilo, un haluro de alqueno, un haluro de haloalquilo, un haluro de alquilen C₁₋₄-arilo C₅₋₁₀ o un haluro de de alquilen C₁₋₄-arilo C₅₋₁₀ halogenado, dando una anilina N,N-disustituida-sustituida, IXa, como se ilustra en el esquema siguiente:

25

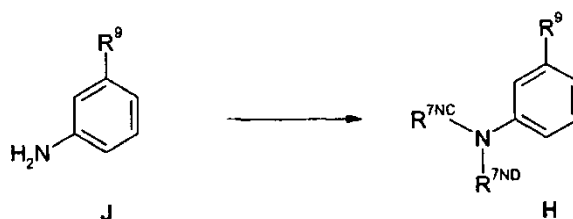


en el que cada uno de -R^{7NC} y -R^{7ND} se selecciona, de forma independiente, de alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; alquilo C₁₋₄ halogenado; alquilen C₁₋₄-arilo C₅₋₁₀ y alquilen C₁₋₄-arilo-C₅₋₁₀ halogenado y -R⁹ es como se ha definido anteriormente.

30

En una realización, una anilina 3-opcionalmente sustituida, J, está N,N-disustituida usando un haluro de alquilo, un haluro de alqueno, un haluro de haloalquilo, un haluro de alquilen C₁₋₄-arilo C₅₋₁₀ o un haluro de de alquilen C₁₋₄-arilo C₅₋₁₀ halogenado, dando una anilina N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida, H, como se ilustra en el esquema siguiente:

35



En una realización, cada uno de $-R^{7NC}$ y $-R^{7ND}$ se selecciona, de forma independiente, de: alquilo C_{1-4} ; alqueniilo C_{2-4} y alquilo C_{1-4} halogenado.

5 En una realización, cada uno de $-R^{7NC}$ y $-R^{7ND}$ es, de forma independiente, -Me, -Et, -nPr, -nBu, $-CH_2-CH=CH_2$, o $-CF_3$.

En una realización, cada uno de $-R^{7NC}$ y $-R^{7ND}$ es, de forma independiente, alquilo C_{1-4} .

En una realización, cada uno de $-R^{7NC}$ y $-R^{7ND}$ es, de forma independiente, -Me o -Et.

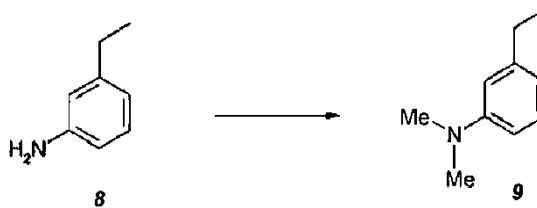
En una realización, cada uno de $-R^{7NC}$ y $-R^{7ND}$ es, de forma independiente, -Me.

10 En una realización, cada uno de $-R^{7NC}$ y $-R^{7ND}$ es, de forma independiente, -Et.

En una realización, $-R^{7NC}$ y $-R^{7ND}$ son iguales.

En una realización, $-R^{7NC}$ y $-R^{7ND}$ son diferentes.

15 En una realización, una 3-etilanilina, **8**, se N,N-dimetila usando un haluro de metilo, dando N,N-dimetil-3-etilanilina, **9**, como se ilustra en el esquema siguiente:



20 La disustitución se realiza de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2006/032879, que se incorpora por referencia en el presente documento. En particular, la sección en relación con la N,N-disustitución (DSNN-2) en las páginas 45-46 se incorpora en el presente documento junto con el ejemplo 19 en relación con la preparación de N,N-dimetil-*m*-etilanilina.

25 Normalmente, la anilina X se trata con un haluro de alquilo, un haluro de alqueniilo o un haluro de haloalquilo en condiciones básicas, dando la anilina sustituida IXa.

Formas sustancialmente purificadas

30 Un aspecto de la presente invención pertenece a los compuestos, como se describe en el presente documento, en forma sustancialmente purificada y/o en una forma sustancialmente libre si contaminantes.

35 En una realización, la forma sustancialmente purificada es al menos 50 % en peso, por ejemplo al menos 60 % en peso, por ejemplo al menos 70 % en peso, por ejemplo al menos 80 % en peso, por ejemplo al menos 90 % en peso, por ejemplo al menos 95 % en peso, por ejemplo al menos 97 % en peso, por ejemplo al menos 98 % en peso, por ejemplo al menos 99 % en peso.

40 En una realización, los contaminantes representan no más del 50 % en peso, por ejemplo no más del 40 % en peso, por ejemplo no más del 30 % en peso, por ejemplo no más del 20 % en peso, por ejemplo no más del 10 % en peso, por ejemplo no más del 5 % en peso, por ejemplo no más del 3 % en peso, por ejemplo no más del 2 % en peso, por ejemplo no más del 1 % en peso.

Sales

45 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente de un compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (p. ej., $-COOH$ puede ser $-COO^-$), se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, entre otros, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes alcalino térreos tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{+3} . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, entre otros, iones amónicos (es decir, NH_4^+) e iones amónicos sustituidos (p. ej., NH_3R^+ , $NH_2R_2^+$, NHR_3^+ , NR_4^+). Ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos adecuados son los derivados de: Etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina,

fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario es $N(CH_3)_4^+$.

5 Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (p. ej., $-NH_2$ puede ser $-NH_3^+$), se puede formar una sal con un anión adecuado. Ejemplos de disolventes inorgánicos adecuados incluyen, entre otros, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

10 Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, entre otros, los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinnámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicílico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico, trifluoroacético y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos
15 poliméricos adecuados incluyen, entre otros, los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto concreto también incluye formas de sales del mismo. En una realización, una referencia a una sal también incluye formas de sales mixtas del mismo.

20 **Solvatos e hidratos**

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente solvato del compuesto. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para hacer referencia a un
25 complejo de soluto (p. ej., compuesto, sal del compuesto) y disolvente. Si el disolvente es agua, se puede hacer referencia al solvato, de forma conveniente, como un hidrato, por ejemplo un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato etc.

A menos que se especifique otra cosa, una referencia a un compuesto concreto también incluye formas de solvato e
30 hidrato del mismo.

Formulaciones

Los compuestos de diaminofenotiazinio se pueden proporcionar en una composición o formulación para administrar
35 a un sujeto, por ejemplo un sujeto que padece EA. Aunque es posible usar (p. ej., administrar) el compuesto solo, a menudo es preferible presentarlo como una composición o formulación.

En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de preparar una composición o formulación que
40 comprende un compuesto de diaminofenotiazinio. El procedimiento incluye la síntesis de un compuesto de diaminofenotiazinio que comprende una o más de las etapas descritas en el presente documento y comprende además la etapa de mezclar al menos un compuesto de diaminofenotiazinio, como se define en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo vehículos, diluyentes, excipientes etc. Si se formula como unidades pequeñas (p. ej., comprimidos etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosis) del compuesto activo.

45 En una realización, la composición es una composición farmacéutica (p. ej., formulación, preparación, medicamento) que comprende un compuesto de diaminofenotiazinio, como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 En una realización, la composición es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de diaminofenotiazinio, como se describe en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, incluidos, entre otros, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (p. ej., agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, agentes colorantes,
55 agentes aromatizantes y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la composición comprende además otros agentes activos, por ejemplo otros agentes terapéuticos o profilácticos.

60 Los vehículos, diluyentes, excipientes etc. adecuados se pueden encontrar en textos farmacéuticos convencionales. Véase, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2ª Edición (eds. M. Ash e I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, EE.UU.); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición (ed. Gennaro et al.), 2000, Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª Edición (eds A. Wade and P.J. Weller), 1994, American Pharmaceutical Association, Washington and
65 The Pharmaceutical Press, London.

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación etc., que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuados para usar en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (p. ej., seres humanos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos. Cada vehículo, diluyente, excipiente etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Dichos procedimientos incluyen la etapa de llevar el compuesto activo en asociación con un vehículo, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha el compuesto activo con vehículos (p. ej., vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido etc.) y, después, en caso necesario, dando forma al producto.

La formulación puede prepararse para proporcionar liberación lenta; liberación inmediata, retardada, programada o sostenida; o una combinación de los mismos.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (p. ej., mediante inyección) incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, apirógenos, estériles (p. ej., soluciones, suspensiones) en los que el ingrediente activo se disuelve, suspende o, por el contrario, proporciona (p. ej., en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden además contener otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre (u otros fluido corporal relevante) del receptor objetivo. Ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para usar en dichas formulaciones incluyen cloruro sódico, inyección, solución de Ringer o inyección de Ringer lactato. Normalmente, la concentración del ingrediente activo en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del transportador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Usos

En el presente documento también se describen compuestos de diaminofenotiazinio y formulaciones que comprenden compuestos de diaminofenotiazinio como se describe en el presente documento, para usar en terapia.

En el presente documento también se describen compuestos obtenidos u obtenibles mediante los procedimientos descritos en el presente documento para uso en terapia. En un caso, el compuesto es un compuesto obtenido mediante los procedimientos descritos en el presente documento.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden invertir o inhibir la agregación de la proteína tau (p. ej., en forma de filamentos helicoidales pareados (PHF), opcionalmente en marañas neurofibrilares (NFT)) en el cerebro de un mamífero.

En el presente documento se describe el uso de un compuesto de diaminofenotiazinio (por ejemplo, obtenido mediante los procedimientos descritos en el presente documento) para invertir o inhibir la agregación de la proteína tau. Esta agregación puede ser *in vitro* o *in vivo* y se puede asociar con un estado patológico de taupatía como se trata en el presente documento. También se proporcionan procedimientos de invertir o inhibir la agregación de la proteína tau que comprende poner en contacto el agregado o proteína con un compuesto como se describe en el presente documento.

Como se trata más adelante, diversos trastornos taupáticos reconocidos tienen características prominentes de patología tau en neuronas y/o glía y este término se ha usado en la técnica durante varios años. Las similitudes entre estas inclusiones patológicas y las inclusiones de tau características en enfermedades tales como la EA indican que las características estructurales se comparten y que es la distribución topográfica de la enfermedad la que es responsable de los diferentes fenotipos clínicos observados. Además de enfermedades específicas tratadas más adelante, los expertos en la técnica pueden identificar taupatías mediante combinaciones de síntomas cognitivos o conductuales, más, además, a través del uso de ligandos adecuados para tau agregada como se visualiza usando PET o RM, tales como los descritos en el documento WO02/075318.

En el presente documento también se describe un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una afección taupática en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se describe en el presente documento. En un caso, el compuesto de fórmula (I) se obtiene mediante los procedimientos descritos en el presente documento.

Aspectos descritos en el presente documento se refieren a “taupatías”. Así como en la enfermedad de Alzheimer (EA), la patogenia de los trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Pick y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) parece correlacionarse con una acumulación de agregados tau truncados patológicos en el giro dentado y las células piramidales estrelladas de la neocorteza, respectivamente. Otras demencias incluyen demencia fronto-temporal (DFT); la DFT con parkinsonismo ligada al cromosoma 17 (FTDP-17); complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia (DDPAC); degeneración palido-ponto-nigral (PPND); síndrome de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) de Guam; degeneración palido-negro-luisiana (PNLD); degeneración cortico-basal (CBD); demencia con granos argirofílicos (AgD); demencia del púgil (DP) en la que a pesar de una diferente topografía, las NFT son similares a las observadas en la EA (Hof P.R., Bouras C., Buée L., Delacourte A., Perl D.P. y Morrison J.H. (1992) Differential distribution of neurofibrillary tangles in the cerebral cortex of dementia pugilistica and Alzheimer's disease cases *Acta Neuropathol.* 85, 23 - 30). Otras se tratan en Wischik y col., 2000, *loc. cit.*, una discusión detallada – especialmente la Tabla 5.1).

Tau anormales en NFT se encuentran también en el síndrome de Down (SD) (Flament S., Delacourte A. and Mann D.M.A. (1990) Phosphorylation of tau proteins: a major event during the process of neurofibrillary degeneration. A comparative study between AD and Down's syndrome. *Brain Res.*, 516, 15 - 19). Asimismo, demencia con cuerpos de Lewy (DCL) (Harrington, C.R., Perry, R.H., Perry, E.K., Hurt, J., McKeith, I.G., Roth, M. & Wischik, C.M. (1994) Senile dementia of Lewy body type and Alzheimer type are biochemically distinct in terms of paired helical filaments and hyperphosphorylated tau protein *Dementia* 5, 215 - 228). NFT positivas para tau también se encuentran en el parkinsonismo postencefálico (PPE) (Hof P.R., Charpiot, A., Delacourte A., Buee, L., Purohit, D., Perl D.P. and Bouras, C. (1992) Distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex in postencephalitic parkinsonism. *Neurosci. Lett.* 139, 10 - 14). Se observan marañas de tau gliales en la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) (Ikeda K., Akiyama H., Kondo H., Arai T., Arai N. and Yagishita S. (1995) Numerous glial fibrillary tangles in oligodendroglia in cases of subacute sclerosing panencephalitis with neurofibrillary tangles. *Neurosci. Lett.*, 194, 133 - 135).

Adicionalmente existe un consenso creciente en la literatura de que una patología de tau también puede contribuir más generalmente a déficits y deterioros cognitivos, incluyendo en el deterioro cognitivo leve (DCL) (véase, por ejemplo, Braak, H., Del Tredici, K, Braak, E. (2003) Spectrum of pathology In *Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease* editado por Petersen, R.C.; pp. 149 - 189).

En este y todos los demás aspectos descritos en el presente documento en relación con taupatías, preferentemente la taupatía se selecciona de la lista que consiste en las indicaciones anteriores, es decir EA, enfermedad de Pick, PSP, FT, FTO-17, DDPAC, PPND, síndrome de ELA-Guam, PNLD y CBD y AgD, DS, SSPE, DP, PEP, DLB y MCI.

En un caso preferido, la taupatía es enfermedad de Alzheimer (EA).

En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (I), como se describe en el presente documento, para usar en un procedimiento de tratamiento o profilaxis (p. ej., de una afección tauopática) del cuerpo humano o animal mediante terapia. En un caso, el compuesto de fórmula (I) se obtiene mediante los procedimientos descritos en el presente documento.

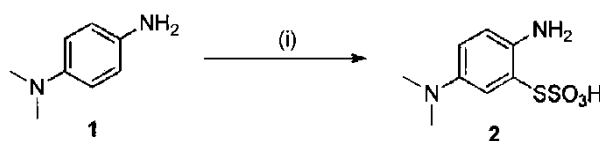
En el presente documento también se describe un compuesto de fórmula (I), como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o profilaxis de una afección tauopática. En un caso, el compuesto de fórmula (I) se obtiene mediante los procedimientos descritos en el presente documento.

Un caso adicional descrito en el presente documento es un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad de la agregación de la proteína tau como se describe en el presente documento, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto un compuesto diaminofenotiazinico, o una composición terapéutica que comprende el mismo, tal como para inhibir la agregación de la proteína tau asociada con dicho estado de enfermedad.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no deben limitar el alcance de la invención, como se describe en el presente documento.

Preparación de ácido 2-amino-5-dimetilaminofeniltiosulfónico (2)



(i): $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, H_2O , MeOH , $5\text{ }^\circ\text{C}$

Ejemplo 1

5 Síntesis de ácido 2-amino-5-dimetilaminofeniltiosulfónico

A un matraz de fondo redondo se añadió *N,N'*-dimetil-*p*-fenilendiamina (10 g, 0,0735 mol) A esto se añadió agua desionizada (160 ml) y metanol (40 ml) y la solución se enfrió después hasta $5\text{ }^\circ\text{C}$. A la solución se añadió tiosulfato sódico (20 g, 0,0808 mol) en agua (20 ml) en un alícuota. Gota a gota se añadió persulfato sódico (17,5 g, 0,0735 mol) en agua (40 ml) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a $5\text{ }^\circ\text{C}$ y después se calentó hasta $22\text{ }^\circ\text{C}$ durante un periodo de 1 hora. El sólido oscuro que precipitó se recogió mediante filtración.

El sólido oscuro se lavó con agua (50 ml), después se secó a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas, 7,88 g (43 %).

15 Purificación de ácido 2-amino-5-dimetilaminofeniltiosulfónico

A un matraz de fondo redondo se añadió 2-amino-5-dimetilaminofeniltiosulfónico (2,16 g, 0,0087 mol) y se añadió acetato de etilo (108 ml). La pasta se calentó hasta reflujo durante una hora y después se enfrió hasta una temperatura entre $18\text{-}22\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez que la pasta se hubo enfriado hasta la temperatura deseada, el sólido morado se recogió mediante filtración. El sólido morado se lavó con acetato de etilo (100 ml) y el sólido se secó al vacío (0,1 MPa) a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas, 1,82 g (84 %).

Pf: $195\text{ - }197\text{ }^\circ\text{C}$

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/ cm^{-1} : 3454 (N-H), 3350 (N-H), 3033 (C-H), 1621 (C=C) 1463 (C-C o O=S=O), 1170 (O=S=O), 1016 (O=S=O).

δ_{H} (600 MHz, DMSO- d_6) 2,98 (6 H, s, N- CH_3), 7,03 - 7,08 (m, 2H, Ar-H), 7,19 (s, 1 H, Ar-H).

Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 249,0368, hallado: 249,0361 [M + H] $^+$; 169,0800 [(M + H)- SO_3] $^+$.

Ejemplo 2

30 A un matraz de fondo redondo se añadió *N,N'*-dimetil-*p*-fenilendiamina (5 g, 0,036 mol) A esto se añadió agua desionizada (80 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) y la solución se enfrió después hasta $5\text{ }^\circ\text{C}$. A la solución se añadió tiosulfato sódico (10,03 g, 0,040 mol) en agua (20 ml) en un alícuota. Gota a gota se añadió persulfato sódico (8,75 g, 0,036 mol) en agua (40 ml) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a $5\text{ }^\circ\text{C}$ y después se calentó hasta $22\text{ }^\circ\text{C}$ durante un periodo de 1 hora. El sólido negro que precipitó se recogió mediante filtración. El sólido oscuro se lavó con agua (50 ml), después se secó al vacío (0,1 MPa) a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas. A un matraz de fondo redondo se añadió ácido *N,N'*-dimetil-*p*-fenilendiamina-5-tiosulfónico y acetato de etilo (100 ml). La pasta se calentó hasta reflujo durante una hora y después se enfrió hasta una temperatura entre $18\text{-}22\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez que la pasta se hubo enfriado hasta la temperatura deseada, el sólido morado se recogió mediante filtración. El sólido morado se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se secó al vacío (0,1 MPa) a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas, 3,7 g (40 %).

Pf: $197\text{ - }198\text{ }^\circ\text{C}$

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/ cm^{-1} : 3452 (N-H), 3344 (N-H), 3032 (C-H), 1621 (C=C) 1463 (C-C o O=S=O), 1165 (O=S=O), 1015 (O=S=O).

45 δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 2,98 (6 H, s, N- CH_3), 6,99 - 7,01 (m, 1H, Ar-H), 7,06 - 7,08 (d, 1 H, Ar-H $J^{\text{AB}} = 8,4\text{ Hz}$), 7,17 (s, 1H, Ar-H),

Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 249,0368, hallado: 249,0359 [M + H] $^+$; 169,0794 [(M + H)- SO_3] $^+$.

50 Ejemplo 3

55 A un matraz de fondo redondo se añadió *N,N'*-dimetil-*p*-fenilendiamina (5 g, 0,036 mol) A esto se añadió agua desionizada (80 ml) y acetonitrilo (20 ml) y la solución se enfrió después hasta $5\text{ }^\circ\text{C}$. A la solución se añadió tiosulfato sódico (10,03 g, 0,040 mol) en agua (20 ml) en un alícuota. Gota a gota se añadió persulfato sódico (8,75 g, 0,036 mol) en agua (40 ml) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a $5\text{ }^\circ\text{C}$ y después se calentó hasta $22\text{ }^\circ\text{C}$ durante un periodo de 1 hora. El sólido negro que precipitó se recogió mediante filtración. El sólido oscuro se lavó con agua (50 ml), después se secó al vacío (0,1 MPa) a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas. A un matraz de fondo redondo se añadió ácido *N,N'*-dimetil-*p*-fenilendiamina-5-tiosulfónico y acetato de etilo (100 ml). La pasta se calentó hasta reflujo durante una hora y después se enfrió hasta una temperatura entre $18\text{-}22\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez que la pasta se hubo enfriado hasta la temperatura deseada, el sólido morado se recogió

mediante filtración. El sólido morado se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se secó al vacío (0,1 MPa) a 40 °C durante 16 horas, 4,3 g (47 %).

Pf: 199 °C

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/ cm^{-1} : 3453 (N-H), 3347 (N-H), 3032 (C-H), 1621 (C=C) 1463 (C-C o O=S=O), 1169 (O=S=O), 1010 (O=S=O).

δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 2,98 (6 H, s, N-CH $_3$), 7,00 - 7,02 (m, 1H, Ar-H), 7,06 - 7,09 (d, 1 H, Ar-H J^{AB} = 9,2 Hz), 7,18 (s, 1H, Ar-H),

Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 249,0368, hallado: 249,0363 [M + H] $^+$; 169,0794 [(M + H)-SO $_3$] $^+$.

Ejemplo 4

A un matraz de fondo redondo se añadió *N,N'*-dimetil-*p*-fenilendiamina (5 g, 0,036 mol) A esto se añadió agua desionizada (80 ml) y *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y la solución se enfrió después hasta 5 °C. A la solución se añadió tiosulfato sódico (10,03 g, 0,040 mol) en agua (20 ml) en un alícuota. Gota a gota se añadió persulfato sódico (8,75 g, 0,036 mol) en agua (40 ml) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 5 °C y después se calentó hasta 22 °C durante un periodo de 1 hora. El sólido negro que precipitó se recogió mediante filtración. El sólido oscuro se lavó con agua (50 ml), después se secó al vacío (0,1 MPa) a 40 °C durante 16 horas. A un matraz de fondo redondo se añadió ácido *N,N'*-dimetil-*p*-fenilendiamina-5-tiosulfónico y acetato de etilo (100 ml). La pasta se calentó hasta reflujo durante una hora y después se enfrió hasta una temperatura entre 18-22 °C. Una vez que la pasta se hubo enfriado hasta la temperatura deseada, el sólido morado se recogió mediante filtración. El sólido morado se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se secó al vacío (0,1 MPa) a 40 °C durante 16 horas, 4,8 g (52 %).

Pf: 198 - 199 °C

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/ cm^{-1} : 3457 (N-H), 3346 (N-H), 3032 (C-H), 1621 (C=C) 1463 (C-C o O=S=O), 1166 (O=S=O), 1011 (O=S=O).

δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 2,98 (6 H, s, N-CH $_3$), 7,02 (m, 1 H, Ar-H), 7,06 - 7,09 (d, 1 H, Ar-H J^{AB} = 8,4 Hz), 7,18 (s, 1H, Ar-H).

Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 249,0368, hallado: 249,0369 [M + H] $^+$; 169,0802 [(M + H)-SO $_3$] $^+$.

Ejemplo 5

A un matraz de fondo redondo se añadió *N,N'*-dimetil-*p*-fenilendiamina (5 g, 0,036 mol) y ácido dodecilenosulfónico, sal de sodio (0,13 g, 0,00036 mol). Se añadió agua desionizada (100 ml) y después la solución se enfrió después hasta 5 °C. A la solución se añadió tiosulfato sódico (10,03 g, 0,040 mol) en agua (20 ml) en un alícuota. Gota a gota se añadió persulfato sódico (8,75 g, 0,036 mol) en agua (40 ml) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 5 °C y después se calentó hasta 22 °C durante un periodo de 1 hora. El sólido negro que precipitó se recogió mediante filtración. El sólido oscuro se lavó con agua (50 ml), después se secó al vacío (0,1 MPa) a 40 °C durante 16 horas. A un matraz de fondo redondo se añadió ácido *N,N'*-dimetil-*p*-fenilendiamina-5-tiosulfónico y acetato de etilo (100 ml). La pasta se calentó hasta reflujo durante una hora y después se enfrió hasta una temperatura entre 18-22 °C. Una vez que la pasta se hubo enfriado hasta la temperatura deseada, el sólido morado se recogió mediante filtración. El sólido morado se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se secó al vacío (1,1 MPa) a 40 °C durante 16 horas, 4,6 g (50 %).

Pf: 198 - 199 °C

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/ cm^{-1} : 3450 (N-H), 3342 (N-H), 3032 (C-H), 1620 (C=C) 1463 (C-C o O=S=O), 1174 (O=S=O), 1010 (O=S=O).

δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 2,98 (6 H, s, N-CH $_3$), 7,00 - 7,02 (d, J^{AB} = 7,6 Hz, 1H, Ar-H), 7,06 - 7,08 (d, J^{AB} = 8,8 Hz, 1H, Ar-H), 7,18 (s, 1H, Ar-H).

Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 249,0368, hallado: 249,0363 [M + H] $^+$; 169,0794 [(M + H)-SO $_3$] $^+$.

Ejemplo 6

A un matraz de fondo redondo se añadió *N,N'*-dimetil-*p*-fenilendiamina (5 g, 0,036 mol) A esto se añadió agua desionizada (100 ml) y la solución se enfrió después hasta 5 °C. A la solución se añadió tiosulfato sódico (10,03 g, 0,040 mol) en agua (20 ml) en un alícuota. Gota a gota se añadió persulfato sódico (8,75 g, 0,036 mol) en agua (40 ml) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 5 °C y después se calentó hasta 22 °C durante un periodo de 1 hora. El sólido negro que precipitó se recogió mediante filtración. El sólido oscuro se lavó con agua (50 ml), después se secó al vacío (0,1 MPa) a 40 °C durante 16 horas.

A un matraz de fondo redondo se añadió ácido *N,N'*-dimetil-*p*-fenilendiamina-5-tiosulfónico y acetato de etilo (100 ml). La pasta se calentó hasta reflujo durante una hora y después se enfrió hasta una temperatura entre 18-22 °C. Una vez que la pasta se hubo enfriado hasta la temperatura deseada, el sólido morado se recogió mediante filtración. El sólido morado se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se secó al vacío (0,1 MPa) a 40 °C durante 16 horas, 5,1 g (56 %). Valor real= 49 % mediante RMN con patrón interno (DSS)

Pf: 201 - 202 °C

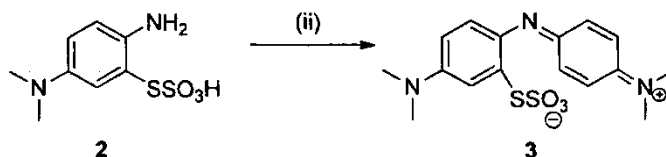
$\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/ cm^{-1} : 3455 (N-H), 3346 (N-H), 3033 (C-H), 1621 (C=C) 1463 (C-C o O=S=O), 1170 (O=S=O), 1013 (O=S=O).

δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 2,96 (6 H, s, N-CH $_3$), 7,00 - 7,03 (m, 2H, Ar-H), 7,15 (s, 1H, Ar-H).

Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 249,0368, hallado: 249,0376 [M + H] $^+$; 169,0790 [(M + H)-SO $_3$] $^+$.

Síntesis 2

Preparación de ácido tiosulfónico de verde de Bindshedlers (3)



(ii): H $_2$ O, H $_2$ SO $_4$, (CH $_3$) $_2$ NC $_6$ H $_5$, Na $_2$ S $_2$ O $_8$, H $_2$ O, NaOH(aq), 5 °C

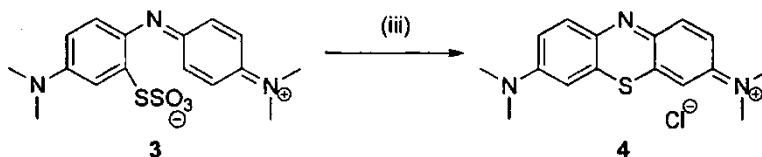
A un matraz de fondo redondo se añadió 2-amino-5-dimetilaminofeniltiosulfónico (15 g, 0,0605 mol) y se añadió agua desionizada (300 ml). La solución se enfrió hasta 5 °C y se añadió una mezcla preenfriada de N,N-dimetilanilina (7,32 g, 0,0605 mol), ácido sulfúrico (5,93 g, 0,0605 mol) y agua desionizada (7,32 ml) en un alcuota. El pH de la mezcla se ajustó a pH 7,5 usando hidróxido sódico 6M (30 ml). Gota a gota se añadió persulfato sódico (43,18 g, 0,181 mol) en agua (62 ml) durante un periodo de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y después se calentó hasta 22 °C durante un periodo de 1 hora. El sólido negro se recogió mediante filtración y se secó al aire durante 16 horas.

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/ cm^{-1} : 1587 (C=C), 1360 (O=S=O), 1013 (O=S=O)

Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 388.766, hallado: 388,0774 [M + Na] $^+$.

Síntesis 3

Cloruro de 3,7-bis-(dimetilamino)fenotiazina-5-io (cloruro de metiltioninio) (5)



(iii): CuSO $_4$.5H $_2$ O, H $_2$ O, HCl, 85 °C, NaCl

El agua desionizada (455 ml) se ajustó a un pH de 2 con ácido clorhídrico y se añadió sulfato de cobre (2,06 g 0,0825 mol). A un matraz de fondo redondo se añadió 3 y se añadió la solución de sulfato de cobre. La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 1 hora. La solución azul oscuro se dejó enfriar hasta 22 °C y después se eliminó mediante filtración de los insolubles. El filtrado se añadió a un matraz de fondo redondo y se añadió cloruro sódico (100 g, 1,73 mol). La solución se agitó hasta observar un precipitado (1 hora). El sólido que se precipitó se recogió mediante filtración y se disolvió en agua (20 ml) y la solución se acidificó hasta un pH 1 usando ácido clorhídrico. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó al vacío (0,1 MPa a 40 °C durante 16 horas. 3,44 g (16 %, calculado como MTC.2H $_2$ O de 2)

Pf: 190°C (decompuesto)

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/ cm^{-1} : 3418 (O-H, St (H $_2$ O como solvato)), 1594 (C=C (aromático), St), 1489 (C=C (aromático), St), 1393 (C-H (aromático St), 1333 (C-N, St), 1175 (C-H (aromático), St), 1144 (C-H (aromático), St)

δ_{H} (400 MHz, D $_2$ O): 3,09 (s, 12H, N-CH $_3$), 6,84 (s, 2H, Ar-H), 7,03, 7,05 (d, J^{AB} = 8,8 Hz, 2H, A-H), 7,36, 7,39 (d, J^{AB} = 9,2 Hz, 2H, Ar-H).

δ_{C} (150 MHz, D $_2$ O): 40,3 (N-CH $_3$), 105,7 (Ar-C), 118,0 (Ar-C), 133,2 (Ar-C), 133,5 (ArC), 135,9 (Ar-C), 152,7 (Ar-C).

Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 284,1216, hallado: 284,1218 [M-Cl] $^+$.

HPLC: tiempo de retención = 17,962 min, área del pico = 85,17 %

UV, $\lambda_{\text{máx}}$: 663 nm

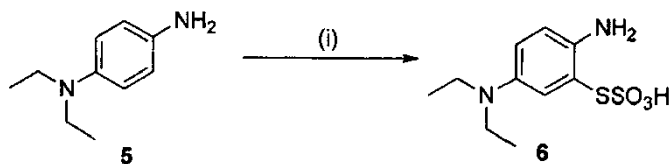
Análisis de la humedad: 9,6 % de sustancias volátiles a 105 °C

Ensayo MT $^+$: Contenido MT $^+$ = 49 %; MTC.2H $_2$ O = 69 %; se detectó una cantidad significativa de azure B.

Síntesis 4

Ácido 2-amino-5-dietilaminofeniltiosulfónico (6)

5

(i): $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, H_2O , MeOH , 5°C

10 A un matraz de fondo redondo se añadió *N,N'*-dietyl-*p*-fenilendiamina (5 g, 0,030 mol) A esto se añadió agua desionizada (80 ml) y metanol (20 ml) y la solución se enfrió después hasta 5°C . A la solución se añadió tiosulfato sódico (8,31 g, 0,033 mol) en agua (20 ml) en un alícuota. Gota a gota se añadió persulfato sódico (7,25 g, 0,030 mol) en agua (40 ml) durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 5°C y después se calentó hasta 22°C durante un periodo de 1 hora. El sólido marrón oscuro que precipitó se recogió mediante filtración. El sólido marrón oscuro se lavó con agua (50 ml), después se secó al vacío (0,1 MPa) a 40°C durante 16 horas, 4,43 g (52 %).

15 A un matraz de fondo redondo se añadió 2-amino-5-dietilaminofeniltiosulfónico y se añadió acetato de etilo (240 ml). La pasta se calentó hasta reflujo durante una hora y después se enfrió hasta una temperatura entre $18-22^\circ\text{C}$. Una vez que la solución se hubo enfriado hasta la temperatura deseada, el sólido morado se recogió mediante filtración. El sólido morado se lavó con acetato de etilo (50 ml) y el sólido se secó al vacío (0,1 MPa) a 40°C durante 16 horas, 4,2 g.

20 Rendimiento final= 49 % Valor real= 45 % mediante RMN con patrón interno (DSS)

Pf: $203 - 204^\circ\text{C}$

ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3434 (N-H, St), 3336 (N-H, St), 2985 (C-H, St), 1624 (C=C, St), 1470 (C-C o O=S=O), 1182 (O=S=O), 1019 (O=S=O).

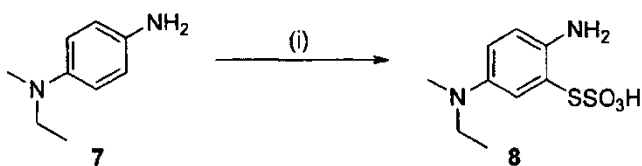
25 δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6) 1,021 (6 H, t, N- CH_2CH_3), 3,44 (m, 4H, N- CH_2CH_3), 6,86 - 6,88 (d, 1H, Ar-H $J^{\text{AB}} = 8,0$ Hz), 7,16 - 7,18 (d, 1H, Ar-H $J^{\text{AB}} = 8,4$ Hz), 7,40 (s, 1H, Ar-H).

Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 299,0495, hallado: 299,0503 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; 197,1112 $[(\text{M} + \text{H})-\text{SO}_3]^+$.

Síntesis 5

30

Preparación de ácido 2-amino-5-etilmetilaminofeniltiosulfónico (8)

(i): $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, H_2O , MeOH , 5°C

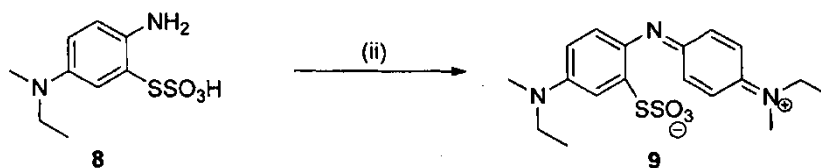
35 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió *N*-etil-*N*-metil-*p*-fenilendiamina (2 g, 13,31 mmol, PM 150,23 g/mol), agua (32 ml), metanol (8 ml) y tiosulfato sódico pentahidrato (3,63 g, 14,64 mmol, PM 248,18 g/mol, disuelto en 5 ml de agua). La mezcla se enfrió en agua con hielo hasta entre $2 - 5^\circ\text{C}$. A la mezcla enfriada, gota a gota, se añadió persulfato sódico (3,17 g, 13,31 mmol, PM 238,10 g/mol, disuelto en 8 ml de agua) y la reacción se dejó reaccionar durante tres horas. Después se dejó que aumentara la temperatura de la mezcla hasta 22°C antes de filtrar. El sólido gris se lavó con agua (3 x 20 ml) y acetato de etilo (3 x 25 ml), dando el producto bruto (1,29 g, 37 %, PM 262,35 g/mol) como un sólido gris claro.

Pf: $197 - 198^\circ\text{C}$ (H_2O)

ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3435 (NH), 3338 (NH), 3004 (C-H), 2941 (=CH), 2706 (SO_3H), 1626 (C=C), 1467 (C-C o O=S=O), 1180 (O=S=O), 1017 (O=S=O)

45 δ_{H} (400 MHz; D_2O): 1,04 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_3), 3,03 (3H, s, NCH_3), 3,43 (4H, q, $J = 7$ Hz, NCH_2) 6,98 (1 H, d, $J = 6,8$ Hz, ArH), 7,14 (1 H, brd s, ArH), 7,34 (1 H, brd s, ArH) Espectro de masas (m/z) ESI de alta resolución: Calculado: 263,0524; hallado, 263,0513 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 183,0948 $[(\text{M} + \text{H})-\text{SO}_3]^+$.

Preparación de ácido etilmetiltiosulfónico de verde de Bindshedlers (9)

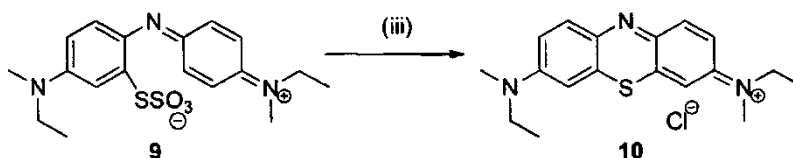
(ii): *N*-ethyl-*N*-metilaniлина, Na₂S₂O₈, H₂O, H₂SO₄, NaOH_(aq)

- 5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió ácido 2-amino-5-etilmetilaminofeniltiosulfónico (0,5 g, 1,91 mmol, PM 262,35 g/mol) y agua (10 ml). La mezcla se enfrió en agua helada hasta entre 2 - 5 °C. A la mezcla enfriada se añadió una solución homogénea de *N*-etil-*N*-metilaniлина (0,26 g, 1,91 mmol, 135,21 g/mol), agua (0,5 ml) y ácido sulfúrico (0,19 g, 1,91 mmol, PM 98,08 g/mol). El pH de la mezcla se ajustó después a pH ~7,5 usando hidróxido sódico 6M (21 ml), dando una pasta negra. A la pasta casi neutra enfriada se añadió, gota a gota, persulfato sódico (1,36g, 5,72 mmol, PM 238,10 g/mol, disuelto en 2 ml de agua) y la reacción se dejó reaccionar durante dos horas.
- 10 Después, se dejó que aumentara la temperatura de la mezcla hasta 24 °C antes de filtrar. El sólido negro se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó al aire durante dos horas, dando el producto bruto (0,42 g, 56 %, PM 392,52 g/mol) como un sólido negro.

 ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹; 2979 (C-H), 1594 (C=C), 1386 (O=S=O), 1021 (O=S=O)

- 15 Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 396,1416, hallado: 396,1422 [M + 3H]⁺.

Preparación de cloruro de etilmetiltioninio (10)

(iii): CuSO₄·5H₂O, H₂O, HCl

- 20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió ácido *N*-etil-*N*-metiltiosulfónico de verde (0,4 g, 1,02 mmol, PM 392,52 g/mol), ácido clorhídrico acuoso (5 ml, PH 2) y sulfato de cobre pentahidrato (0,04 g, 0,14 mmol, PM 249,69 g/mol). La mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después, se dejó enfriar la mezcla hasta 24 °C antes de filtrar. El sólido negro se lavó con agua (3 x 0,5 ml). Al filtrado azul oscuro se añadió cloruro sódico para precipitar el producto bruto, que se recogió mediante filtración (0,038 g, 11 %, PM 347,91 g/mol) como un sólido morado. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando sílice 40 - 63μ 60Å con 10 % de MeOH, 90 % de DCM como eluyente.

Pf: 178 - 180 °C (MeOH)

- 30 ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹; 2925 (=CH), 1594 (C=C), 1486 (C-C)

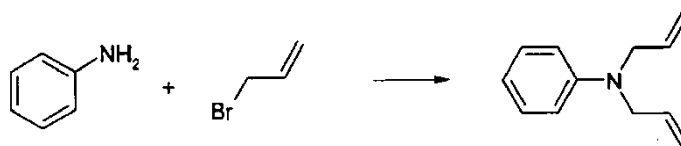
 δ_{H} (250 MHz; D₂O); 1,20 (6H, t, *J* = 6,5 Hz, CH₃), 3,10 (6H,s, NCH₃), 3,50 (4H, brd q, NCH₂) 6,87 (2H, s, ArH), 7,11 (2H, brd, ArH), 7,34 (2H, d, *J* = 9,5 Hz, ArH) δ_{C} (150 MHz; D₂O); 11,5, (CH₃), 38,3 (NCH₃), 48,8 (NCH₂), 106,0 (ArC), 118,4 (ArC), 133,9 (ArC), 134,2 (ArC), 136,5 (ArC), 152,6 (ArC)

- 35 Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 312,1534, hallado: 312,1545 [M-Cl]⁺.

Síntesis 6

Preparación de *N,N*-di(prop-2-en-1-il)anilina

40



- A una solución agitada de anilina (5,62 g, 60,36 mmol) en EtOH (200 ml) y agua (50 ml) se añadió bromuro de alilo (17,33 g, 143,3 mmol) en una porción, seguido de Na₂CO₃ sólido (6,69 g, 62,5 mmol). La mezcla amarilla se calentó después a reflujo durante 17 h, se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente (19 °C) y se eliminó el EtOH a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con Et₂O (5 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 200 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó a presión reducida, dando un aceite marrón

que se destiló sobre pastillas de KOH, dando el *compuesto del título* (7,81 g, 75 %) como un aceite amarillo claro.

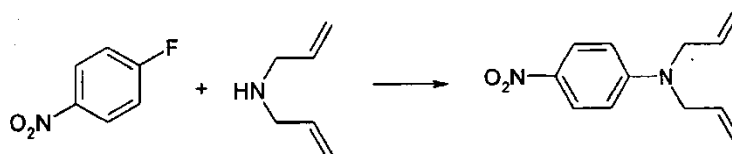
ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} 3061 (C-H), 2979 (C-H), 2911 (C-H), 1642 (C=C), 1599 (Ar C=C), 1505 (Ar C=C)

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 3,95 (ddd, $J = 1,5, 1,5, 4,4$ Hz, 4H, NCH_2), 5,18 (ddt, $J = 1,2, 1,6, 10,8$ Hz, 2H, $=\text{CH}_2$), 5,21 (ddt, $J = 1,6, 1,9, 17,2$ Hz, 2H, $=\text{CH}_2$), 5,89 (ddt, $J = 4,4, 10,8, 17,2$ Hz, 2H, $=\text{CH}$), 6,69 - 6,74 (m, 3H, Ar-H), 7,20 - 7,24 (m, 2H, Ar-H)

δ_{C} (100 MHz, CDCl_3): 52,75 (NCH_2), 112,34, 115,99, 116,30, 129,08, 134,04, 148,71

Preparado de acuerdo con Ling y col. (2007).

10 Preparación de 4-Nitro-*N,N*-di(prop-2-en-1-il)anilina



Una mezcla de 4-fluoronitrobenceno (5,00 g, 35,44 mmol), dialilamina (3,48 g, 4,4 ml, 35,44 mmol) y K_2CO_3 (5,39 g, 38,98 mmol) en DMSO seco (40 ml) se calentó a 100 °C bajo una atmósfera de argón durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente (23 °C) y se añadió a agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó a presión reducida, dando un aceite rojo que se purificó mediante cromatografía (2:1 de hexano/DCM), dando el *compuesto del título* (4,60 g, 59 %) como un aceite naranja.

ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} 3085 (C-H), 3011 (C-H), 2983 (C-H), 2912 (C-H), 1643 (alqueno C=C), 1596 (NO_2), 1516 (Ar C=C), 1488 (Ar C=C), 1315 (NO_2)

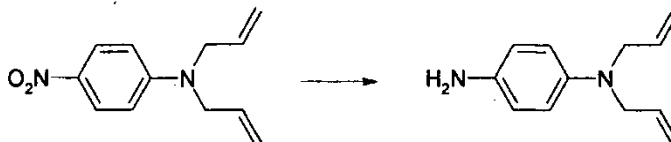
δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 4,01 - 4,03 (ddd, $J = 1,6, 1,6, 4,8$ Hz, 4H, NCH_2), 5,16 (ddt, $J = 1,6, 1,9, 17,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2=$), 5,23 (dq, $J = 1,6, 1,9, 10,4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2=$), 5,84 (ddt, $J = 4,4, 10,4, 17,2$ Hz, 2H, $=\text{CH}$), 6,62 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H, Ar-H), 8,09 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H, Ar-H)

δ_{C} (100 MHz, CDCl_3): 52,95, 110,73, 116,94, 119,27, 126,12, 131,75, 153,26

Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 219,1134; hallado, 219,1131 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Datos consistentes con Yi-Chun Hsu y col., (2005).

30 Preparación de *N,N*-di(prop-2-en-1-il)benceno-1,4-diamina



Una mezcla de 4-nitro-*N,N*-di(prop-2-en-1-il)anilina (12,22 g, 55,98 mmol) y cloruro de estaño (II) dihidrato (64,45 g, 279,9 mmol) en EtOH (280 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 21 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta un volumen de 100 ml y se neutralizó mediante la adición de NaOH 5M. El precipitado se eliminó mediante filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó a presión reducida, dando un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía (1:1 de hexano/DCM), dando el *compuesto del título* (7,79 g, 74 %) como un aceite marrón.

ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} 3413 (NH), 3341 (NH), 3216 (C-H), 3075 (C-H), 3034 (C-H), 3004 (C-H), 2977 (C-H), 1640 (alqueno C=C), 1612 (Ar C=C), 1514 (Ar C=C)

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 2,98 - 3,68 (s a, 2H, NH_2), 3,81 (d, $J = 4,8$ Hz, 4H, NCH_2), 5,13 (ddt, $J = 1,5, 2,0, 10,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2=$), 5,17 (ddt, $J = 1,5, 2,0, 17,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2=$), 5,85 (ddt, $J = 5,1, 10,1, 17,2$ Hz, 2H, $=\text{CH}$), 6,63 (app s a, 4H, Ar-H)

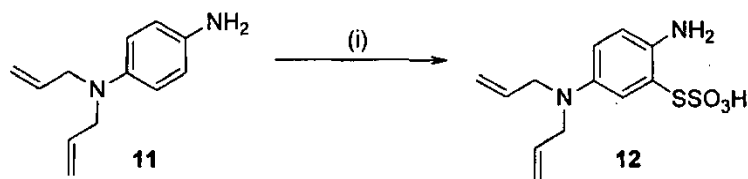
δ_{C} (100 MHz, CDCl_3): 53,87, 115,46, 116,22, 116,64, 134,71, 137,46, 142,35

Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 189,1392; hallado: 189,1383 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Preparación de ácido 2-amino-5,*N,N*-di(prop-2-en-1-il)aminofeniltiosulfónico

50 Ejemplo 1

Se ha ejecutado una modificación del protocolo de Bernthsten para la preparación de ácido 2-amino-5,*N,N*-di(prop-2-en-1-il)aminofeniltiosulfónico. Esta preparación usa cloruro de cinc y sulfato de aluminio.



(i): $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 16\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 , THF, H_2O , 5°C

A una solución en agitación de sulfato de aluminio hexadecahidrato (3,73 g, 5,68 mmol) se añadió *N,N*-di(prop-2-en-1-il)benzene-1,4-diamina (1,00 g, 5,31 mmol) en agua destilada (10 ml). A la mezcla de reacción se añadió
 5 secuencialmente una solución de tiosulfato sódico (3,03 g, 12,21 mmol) en agua destilada (5 ml) y una solución de cloruro de cinc (0,77 g, 5,57 mmol) en agua destilada (1 ml). Se añadió THF (4 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 5°C en un baño de hielo/agua y gota a gota se añadió una solución de persulfato sódico (1,28 g, 5,31 mmol) en agua destilada (3 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 5°C , después se dejó aumentar hasta la temperatura ambiente (22°C). Después de 39 horas, la fase acuosa se decantó y el sólido
 10 verde pegajoso se recogió mediante filtración y se lavó con agua (2 x 80 ml), Et_2O (5 x 50 ml) y acetona (5 x 100 ml). El sólido obtenido se secó a 74°C durante 2 horas, dando el *compuesto del título* (0,30 g, 18 %) en forma de un sólido verde claro.

Pf $162 - 164^\circ\text{C}$ (descomposición)

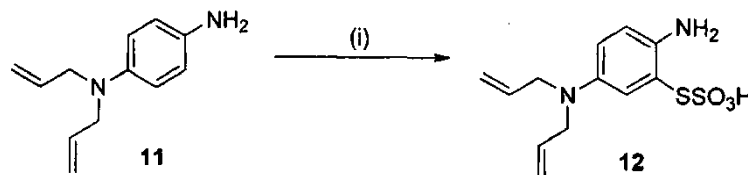
ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3433 (NH), 3347 (NH), 3228 (C-H), 2987 (C-H), 2922 (C-H), 1639 (alqueno C=C), 1509 (Ar C=C),
 15 1183 (O=S=O), 1019 (O=S=O).

δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6): 3,93 (d, $J = 3,9$ Hz, 4H, NCH_2) 5,12 - 5,16 (m, 4H, $=\text{CH}_2$), 5,82 (ddt, $J = 5,1, 9,8, 17,6$ Hz, 2H, $=\text{CH}$), 6,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, Ar-H), 6,95 (s a, 1H, Ar-H), 7,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, Ar-H), 8,80 - 10,18 (s a, 3H, NH_3)

δ_{C} (100 MHz, DMSO-d_6): 53,18 (NCH_2), 114,16, 117,09, 120,75, 124,28, 127,58, 133,71, 147,82

20 Espectro de masas (ESI) m/z de alta resolución: Calculado: 301,0681, hallado: 301,0676 $[\text{M} + \text{H}]^+$; 221,1104 $[(\text{M} + \text{H})-\text{SO}_3]^+$.

Ejemplo 2



(i): $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, MeOH, H_2O , 5°C

Una solución agitada de *N,N*-di(prop-2-en-1-il)benzene-1,4-diamina (1,00 g, 5,31 mmol) en MeOH (14 ml) y agua (16 ml) se enfrió hasta 5°C en un baño de hielo/agua y se añadió, gota a gota, una solución de persulfato sódico (1,28 g, 5,31 mmol) en 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 5°C y después se dejó aumentar hasta la temperatura ambiente (22°C) en 1 h. La mezcla de reacción se extrajo después con DCM (3 x 40 ml) y la fase acuosa se neutralizó con NaHCO_3 sat. Después de 48 horas a temperatura ambiente ($21-23^\circ\text{C}$), el sólido que había precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua (50 ml) y acetona (4 x 50 ml). El sólido obtenido se secó a 74°C durante 5 horas, dando el *compuesto del título* (0,31 g, 19 %) en forma de un sólido verde.
 30

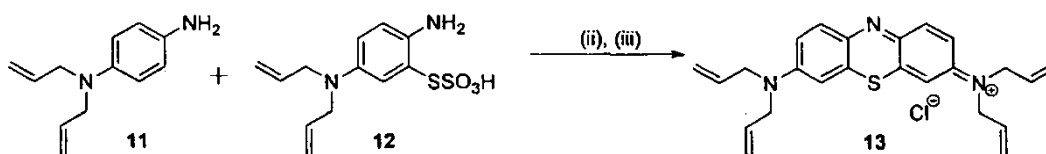
Pf $158 - 160^\circ\text{C}$ (descomposición)

ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3433 (NH), 3347 (NH), 3228 (C-H), 3070 (C-H), 2987 (C-H), 2923 (C-H), 1639 (alqueno C=C), 1508 (Ar C=C), 1240 (S=O), 1185 (C-N), 1019 (S=O)

δ_{H} (400 MHz, DMSO-d_6): 3,92 (d, $J = 5,1$ Hz, 4H, NCH_2) 5,12 - 5,17 (m, 4H, $=\text{CH}_2$), 5,81 (ddt, $J = 5,1, 9,8, 17,6$ Hz, 2H, $=\text{CH}$), 6,75 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H, Ar-H), 6,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, Ar-H), 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, Ar-H), 8,80 - 9,70 (br s, 3H, NH_3)

40 δ_{C} (100 MHz, DMSO-d_6): 53,23 (NCH_2), 114,38, 117,18, 120,86, 123,93, 127,29, 133,75, 147,55

Preparación de cloruro de ailtioninio (13)

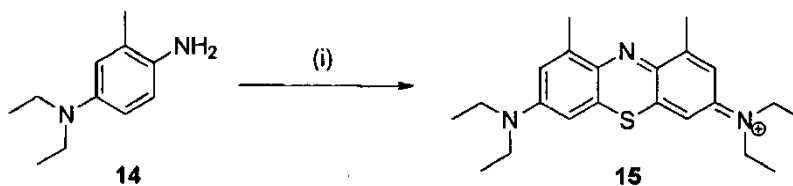


(ii): $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, H_2SO_4 , H_2O , 6M NaOH, 5°C , (iii): CuSO_4 , HCl, H_2O , 85°C , NaCl

- A una suspensión agitada de ácido 2-amino-5-*N,N*-di(prop-2-en-1-il)aminofeniltiosulfónico (0,500 g, 1,66 mmol) en agua destilada (10 ml) a 5 °C se añadió una mezcla preenfriada de *N,N*-di(prop-2-en-1-il)anilina (0,288 g, 1,66 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (0,163 g, 1,66 mmol) en agua destilada (1 ml). El pH de la mezcla se ajustó a pH 7,5 usando hidróxido sódico 6M (400 µl). Una solución de persulfato sódico (0,395 g, 1,66 mmol) en agua (2 ml) se añadió, gota a gota durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 5 °C y después se calentó hasta la temperatura ambiente (22 °C) durante un periodo de 1 hora. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con agua (4 x 30 ml). Al filtrado se añadió sulfato de cobre (II) 50 mg, 0,3 mmol) y la solución se calentó a 85 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente (22 °C) y se añadió cloruro sódico (10 g, 171 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo después con DCM (4 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida, dando un aceite azul que se purificó mediante cromatografía en columna (10 % de MeOH en DCM), dando 13 como un sólido azul oscuro.
- $\nu_{\text{máx}}$ (KBr)/cm⁻¹ 3424 (agua, O-H), 3083 (C-H), 3013 (C-H), 2921 (C-H), 2854 (C-H), 1638 (alqueno C=C), 1593 (Ar C=C)
- δ_{H} (400 MHz, CD₃OD): 4,36 (ddd, *J* = 1,6, 1,6, 4,7 Hz, 8H, NCH₂), 5,26 (ddt, *J* = 1,2, x, 17,2 Hz, 2H, =CH₂), 5,32 (ddt, *J* = 1,2, x, 10,8 Hz, 2H, =CH₂), 5,99 (ddt, *J* = 5,1, 10,2, 17,2 Hz, 4H, =CH), 7,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 7,49 (dd, *J* = 2,8, 9,4 Hz, 2H), 8,02 (d, *J* = 9,7 Hz, 2H)
- δ_{C} (100 MHz, CD₃OD): 53,52 (NCH₂), 106,3 (Ar-C), 116,9 (=CH₂), 119,4 (Ar-C), 130,82 (=CH), 135,1 (Ar-C), 136,1 (Ar-C), 138,52 (Ar-C), 154,2 (Ar-C)
- Espectro de masas (ESI) *m/z* de alta resolución: Calculado: 388,1842, hallado: 388,1481 [M-Cl]⁺; 348,1530 [(M-Cl)-CH₂CHCH₂]⁺, 268,1747 [(M-Cl)-3(CH₂CHCH₂)]⁺.

Síntesis 7

- 25 *Bis*-dietilamino-1,9-dimetil-fenotiazin-5-ilio (15)



- N,N*-Dimetil-2-metil-1,4-fenilendiamina monoclóhidrato (6,0 g, 27,9 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en agua (80 cm³) y se añadió metanol (20 cm³). La solución se agitó mediante agitador aéreo y se enfrió hasta una temperatura interna de 2 °C. Se disolvió tiosulfato sódico (6 g, 30,1 mmol, 1,1 eq.) en H₂O (10 cm³) y se añadió a la reacción en una porción. Se disolvió persulfato sódico (6,65 g, 27,9 mol, 1,0 eq.) en agua (20 cm³) y se añadió a la reacción gota a gota durante 18 minutos. Durante la adición, la temperatura interna se mantuvo entre 1,7 y 2,7 °C. La solución se dejó calentar hasta 21 °C durante ~1 hora y se agitó a esta temperatura durante 3 horas más.
- El pH del medio se incrementó de 1,75 a 7,00 mediante la adición de una solución de carbonato sódico saturado y los volátiles se eliminaron al vacío. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 cm³). Después del desarrollo de un color azul oscuro característico en el residuo acuoso, la solución se extrajo con diclorometano (100 cm³), el extracto se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó al vacío, dando un aceite intensamente azul.
- Análisis HPLC en una columna SBCN usando el método "relsub.m" solo mostró un pico significativo a TA = 25,056 minutos, $\lambda_{\text{máx}}$ del pico = 657 nm.
- δ_{H} (400 MHz, CD₃OD) 7,29 (2H, s, Ar), 7,16 (2H, s, Ar), 3,69 (8H, q, *J* 4,6, CH₂), 2,71 (6H, s, CH₃), 1,33 (12H, t, *J* 4,6, CH₃).
- Espectro de masas (ESI) *m/z* de baja resolución: Calculado: 368,6, hallado: 369 [M + H]⁺.

Referencias:

Documento WO 2006/032872

- Badische Anilin- und Soda-Fabrik, 1877, "Verfahren Zur Darstellung Blauer Farbstoffe Aus Dimethyl-Anilin Und Anderen Tertiären Aromatischen Monaminen," German Patent No. 1886, published 15 December 1877.
- Bernthsen, August, 1885a, "Studien in der Methylenblaugruppe," Justus Liebig's Annalen der Chemie, Band 230, pp. 73 - 136.
- Bernthsen, August, 1885b, "Studien in der Methylenblaugruppe," Justus Liebig's Annalen der Chemie, Band 230, pp. 137 - 211.
- Bernthsen, August, 1889, "Studien in der Methylenblaugruppe," Justus Liebig's Annalen der Chemie, Band 251, pp. 1 - 96.

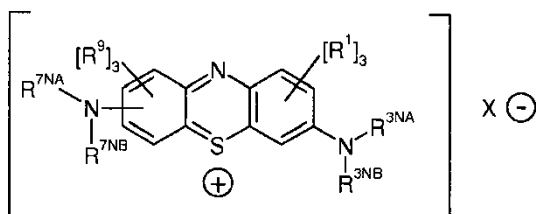
- Colour Index, Vol. 4 (3rd Edition, 1971), p. 4470, Entry Number 52015.
- Fierz-David and Blangley, 1949, "F. Oxazine and Thiazine Dyes," in: *Fundamental Processes of Dye Chemistry*, published by Interscience (London, UK), pp. 308 - 314.
- 5 Leventis, N., et al., 1997, "Synthesis of Substituted Phenothiazines Analogous to Methylene Blue by Electrophilic and Nucleophilic Aromatic Substitutions in Tandem. A Mechanistic Perspective," *Tetrahedron*, Vol. 53, No. 29, pp. 10083 - 10092.
- Lillie, R.D., et al., 1979, "Zinc Chloride Methylene Blue, I. Biological Stain History, Physical Characteristics and Approximation of Azure B Content of Commercial Samples," *Stain Technology*, Vol. 54, No. 1, pp. 33 - 39.
- Ling Li and William D Jones, 2007, "Mechanistic investigation of the cobalt-catalysed selective conversion of diallylanilines to quinolines involving C-N and C-H activations", *J Am Chem Soc*, 129, pp. 10707 - 10713.
- 10 Lohr, W., Grubhoffer, N., Sohmer, I., Wittekind, D., 1975, "The azure dyes: their purification and physicochemical properties. Purification of Azure B," *Stain Technology*, Vol. 50 (3), pp. 149 - 156.
- Marshall, P.N., Lewis, S.M., 1975a, "The purification of Methylene Blue and Azure B by solvent extraction and crystallisation," *Stain Technology*, Vol. 50 (6) pp. 375 - 381.
- Marshall, P.N., Lewis, S.M., 1975b, "Metal contaminants in commercial dyes," *Stain Technology*, Vol. 50 (3), pp. 143 - 147.
- 15 Masuya, Hiroto, 1992, "Phenothiazine Derivatives, Their Production and Use," European Patent Publication No 0 510 668 A2, published 28 October 1992.
- Wischik, C.M., et al., 1996, "Inhibition of Tau-Tau-Association," international (PCT) patent application publication number WO 96/30766 published 03 October 1996.
- Wischik, C.M., et al., 2002, "Materials and Methods Relating to Protein Aggregation in Neurodegenerative Disease," published international (PCT) patent application publication number WO 02/055720 published 18 July 2002.
- 20 Yi-Chun Hsu, Kim-Hong Gan and Shyh-Chyun Yang, 2005, "Palladium-catalysed allylation of acidic and less nucleophilic anilines using allylic alcohols directly", *Chem Pharm Bull*, Vol, 53 (10), pp. 1266 - 1269.

25

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de diaminofenotiazinio, comprendiendo el procedimiento la etapa de (i) formación de ácido tiosulfónico;

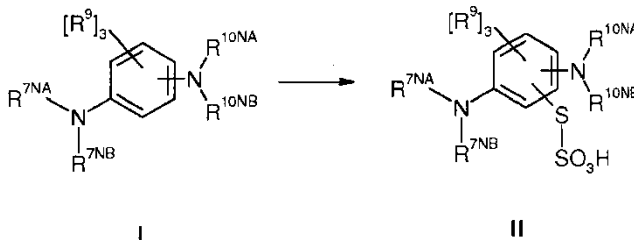
5 en el que el compuesto de diaminofenotiazinio tiene la fórmula siguiente:



y

10 cada uno de -R¹ y -R⁹ son, de forma independiente, -H o -R^A;
 y cada -R^A se selecciona, de forma independiente, de alquilo C₁₋₄; alquenilo C₂₋₄; alquilo C₁₋₄ halogenado; arilo C₅₋₁₀; arilo C₅₋₁₀ halogenado; alquilen C₁₋₄-arilo-C₅₋₁₀ y alquilen C₁₋₄-arilo C₅₋₁₀ halogenado;
 15 cada uno de -R^{3NA} y -R^{3NB} se selecciona, de forma independiente, de: alquilo C₁₋₄; alquenilo C₂₋₄; alquilo C₁₋₄ halogenado; arilo C₅₋₁₀; arilo C₅₋₁₀ halogenado; alquilen C₁₋₄-arilo-C₅₋₁₀ y alquilen C₁₋₄-arilo C₅₋₁₀ halogenado;
 cada uno de -R^{7NA} y -R^{7NB} se selecciona, de forma independiente, de: alquilo C₁₋₄; alquenilo C₂₋₄; alquilo C₁₋₄ halogenado; arilo C₅₋₁₀; arilo C₅₋₁₀ halogenado; alquilen C₁₋₄-arilo-C₅₋₁₀ y alquilen C₁₋₄-arilo C₅₋₁₀ halogenado;
 y
 20 X es un contraion aniónico;

en el que la etapa de (i) formación de ácido tiosulfónico comprende una etapa en la que un compuesto de fórmula I se oxida en presencia de un tiosulfato y un agente oxidante que es o comprende persulfato, dando un compuesto de fórmula II:



25 en el que -R⁹, R^{7NA} y -R^{7NB} son como se ha definido con anterioridad.
 y cada uno de -R^{10NA} y -R^{10NB} se selecciona, de forma independiente, de: -H.

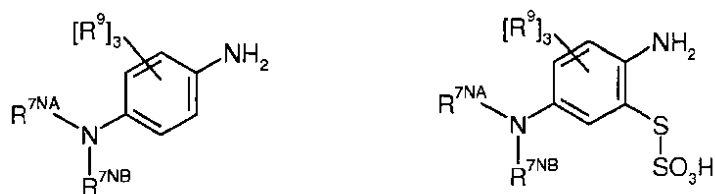
30 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada uno de -R^{7NA} y -R^{7NB} es, de forma independiente, alquilo C₁₋₄.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que cada -R⁹ es -H.

35 4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tiosulfato es o comprende Na₂S₂O₃ o un hidrato del mismo.

5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el persulfato usado en la etapa de formación de ácido tiosulfónico es o comprende persulfato sódico, persulfato potásico o persulfato amónico.

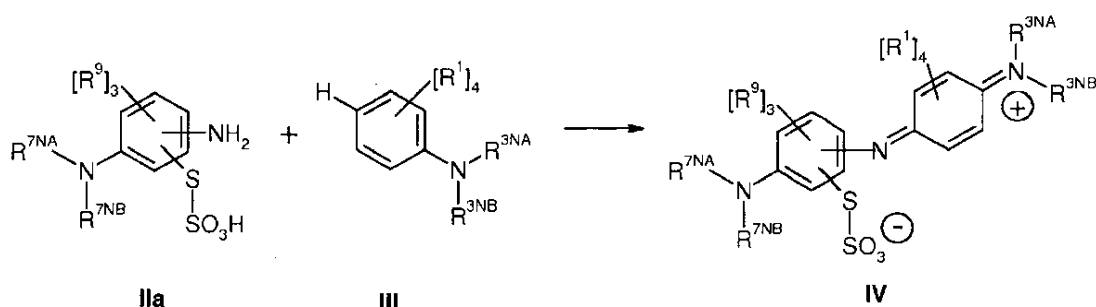
40 6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que I y II son compuestos de fórmula Ib y IIb, respectivamente:



Ib

IIb

7. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa adicional de (ii) acoplamiento oxidativo, que comprende una etapa en la que un compuesto de fórmula **IIa** se acopla oxidativamente a un compuesto de fórmula **III** usando un agente oxidante que es o comprende persulfato, dando un compuesto de fórmula **IV**:



IIa

III

IV

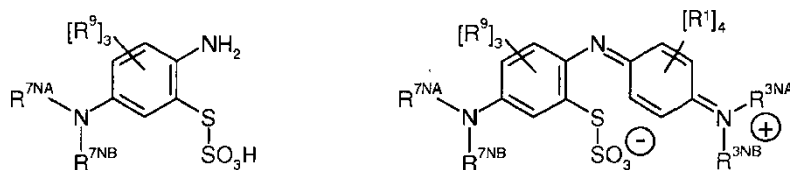
- 10 en la que:

cada uno de $-R^1$ y $-R^9$ son, de forma independiente, $-H$ o $-R^A$;
 $-R^A$, $-R^{3NA}$, $-R^{3NB}$, $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$ son como se ha definido con anterioridad.

- 15 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el persulfato usado en la etapa de acoplamiento oxidativo es o comprende persulfato sódico, persulfato potásico o persulfato amónico.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que **II** y **IV** son compuestos de fórmula **IIb** y **IVa**, respectivamente:

20



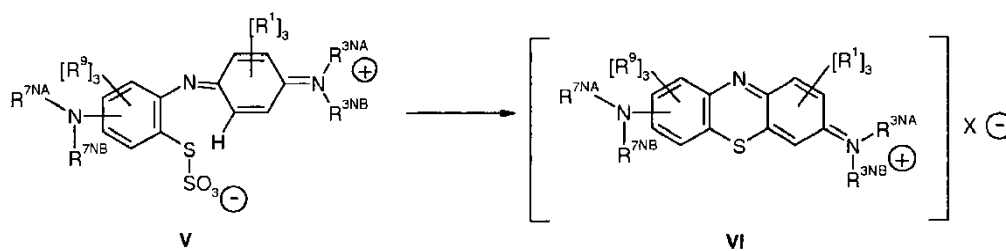
IIb

IVa

- 25 10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el procedimiento comprende la etapa de (i) formación de ácido tiosulfónico y una etapa de acoplamiento oxidativo mediado por Cr, en el que un compuesto de fórmula **IIa** se acopla oxidativamente a un compuesto de fórmula **III** usando un agente oxidante que es o comprende Cr(VI), dando un compuesto de fórmula **IV**, en donde los compuestos **IIa**, **III** y **IV** son como se ha definido anteriormente.

- 30 11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde el procedimiento comprende la etapa de (ii) acoplamiento oxidativo y una etapa anterior de formación de ácido tiosulfónico mediada por Cr, en el que un compuesto de fórmula **I** se oxida en presencia de un tiosulfato y un agente oxidante que es o comprende Cr(VI), dando un compuesto de fórmula **II**, en donde los compuestos **I** y **II** son como se ha definido anteriormente.

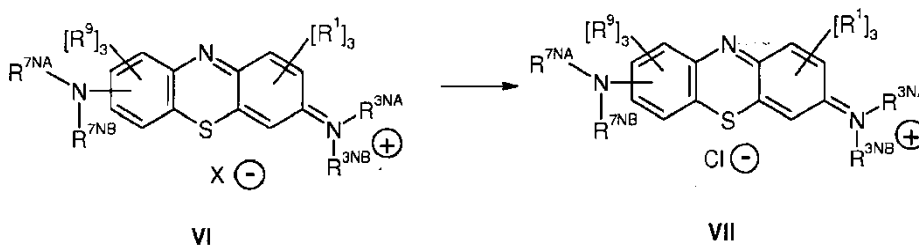
- 35 12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que además comprende la etapa de cierre del anillo, en el que un compuesto de fórmula **V** se somete al cierre de anillo, dando un compuesto de fórmula **VI**:



en la que $-R^1$ and $-R^9$, $-R^{3NA}$, $-R^{3NB}$, $-R^{7NA}$, $-R^{7NB}$ y X^- son como se ha definido de acuerdo con el compuesto de diaminofenotiazinonio de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

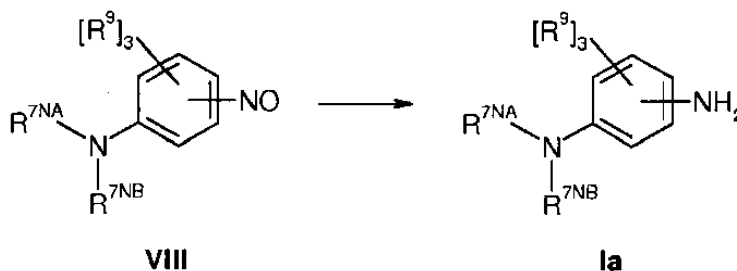
5 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el cierre de anillo se consigue mediante tratamiento con un agente oxidante.

10 14. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, que además comprende la etapa de formación de sal cloruro en el que un compuesto de fórmula VI se hace reaccionar con cloruro, dando un compuesto de fórmula VII:



15 en la que $-R^1$ and $-R^9$, $-R^{3NA}$, $-R^{3NB}$, $-R^{7NA}$, $-R^{7NB}$ y X^- son como se ha definido de acuerdo con el compuesto de diaminofenotiazinonio de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

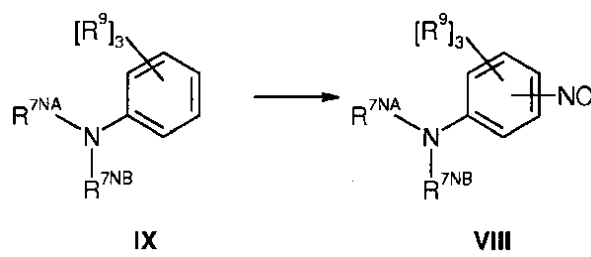
20 15. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende la etapa de reducción de nitrosilo, en el que el compuesto de fórmula VIII se reduce para formar un compuesto de fórmula Ia:



en la que:

25 cada $-R^9$ es, de forma independiente, $-H$ o $-R^A$;
 y cada $-R^A$ se selecciona, de forma independiente, de alquilo C_{1-4} ; alqueno C_{2-4} ; alquilo C_{1-4} halogenado; arilo C_{5-10} ; arilo C_{5-10} halogenado; alquilen C_{1-4} -arilo- C_{5-10} y alquilen C_{1-4} -arilo C_{5-10} halogenado; y
 30 cada uno de $-R^{7NA}$ y $-R^{7NB}$ se selecciona, de forma independiente, de: alquilo C_{1-4} ; alqueno C_{2-4} ; alquilo C_{1-4} halogenado; arilo C_{5-10} ; arilo C_{5-10} halogenado; alquilen C_{1-4} -arilo- C_{5-10} y alquilen C_{1-4} -arilo C_{5-10} halogenado.

35 16. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende la etapa de nitrosilación, en el que el compuesto de fórmula IX se nitrosila para dar un compuesto de fórmula VIII:



en la que:

- 5 cada -R⁹ es, de forma independiente, -H o -R^A;
 y cada -R^A se selecciona, de forma independiente, de alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; alquilo C₁₋₄ halogenado; arilo C₅₋₁₀; arilo C₅₋₁₀ halogenado; alquilen C₁₋₄-arilo-C₅₋₁₀ y alquilen C₁₋₄-arilo C₅₋₁₀ halogenado; y
 cada uno de -R^{7NA} y -R^{7NB} se selecciona, de forma independiente, de: alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; alquilo C₁₋₄
 10 halogenado; arilo C₅₋₁₀; arilo C₅₋₁₀ halogenado; alquilen C₁₋₄-arilo-C₅₋₁₀ y alquilen C₁₋₄-arilo C₅₋₁₀ halogenado.
17. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, comprendiendo el procedimiento un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y que además comprende la etapa de mezclar un compuesto de diaminofenotiazidinio, como se define en la reivindicación 1, junto con uno o más de otros
 15 ingredientes farmacéuticamente aceptables.