

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 160**

51 Int. Cl.:

C07D 279/18 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2005 E 10010049 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2322517**

54 Título: **Procedimientos de síntesis química y purificación de compuestos de diaminofenotiazinio que incluyen cloruro de metiltioninio (CMT)**

30 Prioridad:

23.09.2004 GB 0421234

17.02.2005 GB 0503343

07.09.2005 WO PCT/GB2005/003441

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

26.12.2019

73 Titular/es:

**WISTA LABORATORIES LTD. (100.0%)
25 Bukit Batok Crescent The Elitist 06-13
Singapore 658066, SG**

72 Inventor/es:

**STOREY, JOHN MERVYN DAVID;
SINCLAIR, JAMES PETER;
MARSHALL, COLIN;
TAN, HAN WAN y
WISCHIK, CLAUDE MICHEL**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 736 160 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 y purificación de compuestos de diaminofenotiazinio que incluyen cloruro de metiltioninio (CMT)

5

CAMPO TÉCNICO

[0001] Esta divulgación se refiere generalmente al campo de la síntesis química y purificación, y más específicamente a procedimientos de síntesis y purificación de ciertos compuestos de 3,7-diamino-fenotiazin-5-io (denominados en el presente documento "compuestos de diaminofenotiazinio") que incluyen cloruro de metiltioninio (CMT) (también conocido como azul de metileno). La presente divulgación también se refiere a los compuestos (de alta pureza) resultantes, a composiciones que los comprenden (por ejemplo, comprimidos, cápsulas) y a su uso en procedimientos de inactivación de patógenos, y procedimientos de tratamiento médico y diagnóstico, etc., por ejemplo, para tauopatías, enfermedad de Alzheimer (EA), cáncer de piel, melanoma, enfermedades virales, enfermedades bacterianas y enfermedades protozoicas.

ANTECEDENTES

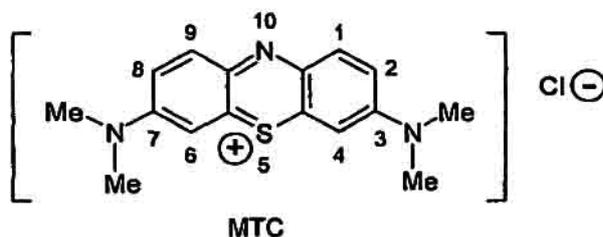
[0002] En toda esta memoria descriptiva, que incluye cualquier reivindicaciones que siga, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa establecido o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

[0003] Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y cualquier reivindicación adjunta, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo. Por tanto, por ejemplo, referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similares.

[0004] Los intervalos se expresan frecuentemente en el presente documento como de "aproximadamente" un valor particular, y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo tal, otra realización incluye del valor particular y/o al otro valor particular. Similarmente, cuando se expresan valores como aproximaciones, por el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización.

35 Cloruro de metiltioninio (CMT) (también conocido como azul de metileno)

[0005] El cloruro de metiltioninio (CMT) (también conocido como azul de metileno (MB); cloruro de metiltionina; cloruro de tetrametiltionina; cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)fenotiazin-5-io; C.I. Basic Blue 9; cloruro de tetrametiltionina; cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)fenazationio; Swiss Blue; C.I. 52015; C.I. Solvent Blue 8; violeta de anilina; y Urolene Blue®) es un compuesto orgánico tricíclico soluble en agua de bajo peso molecular (319,86) de la siguiente fórmula:



45 [0006] El cloruro de metiltioninio (CMT) (también conocido como azul de metileno), quizás el colorante de fenotiazina e indicador rédox más conocido, también se ha usado como sonda óptica de sistemas biofísicos, como intercalador en materiales nanoporosos, como mediador rédox y en obtención de imágenes fotoelectrocrómicas.

[0007] Véase, por ejemplo, Colour Index (vol. 4, 3ª edición, 1971) y Lillie y col., 1979, y referencias citadas en su interior.

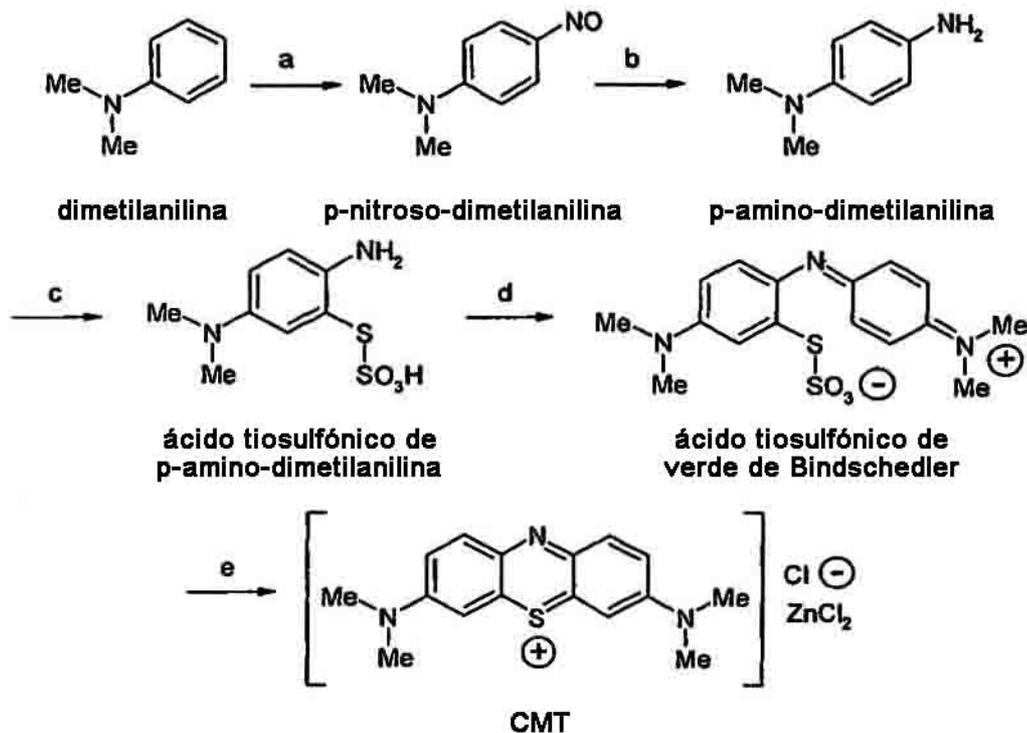
[0008] El CMT se describió por primera vez en una patente alemana en 1877 (Badische Anilin- und Soda-Fabrik, 1877). En esa patente, el CMT se sintetizó por nitrosilación de dimetil-anilina, posterior reducción para formar N,N-dimetil-1,4-diaminobenceno y posterior acoplamiento oxidativo en presencia de sulfuro de hidrógeno (H₂S) y cloruro de hierro (III) (FeCl₃).

[0009] Bernthsen describió estudios posteriores de CMT y procedimientos para su síntesis (véase Bernthsen, 1885a, 1885b, 1889).

[0010] Fierz-David y Blangley, 1949, también describen procedimientos para la síntesis de CMT a partir de dimetilanilina, como se ilustra en el siguiente esquema

5

Esquema 1



[0011] En la etapa (a) se prepara nitrosodimetilanilina a partir de dimetilanilina mediante tratamiento con nitrito (NaNO_2) en disolución acuosa de ácido (HCl). En la etapa (b), el compuesto nitroso se reduce formando p-aminodimetilanilina en disolución acuosa de ácido (HCl) usando disolución de polvo de cinc. En las etapas (c), (d) y (e), la p-aminodimetilanilina se oxida en disolución acuosa de ácido con otra molécula de dimetilanilina, y simultáneamente se introduce un grupo ácido tiosulfónico; el anillo se cierra entonces usando dióxido de manganeso o sulfato de cobre. Más específicamente, una disolución neutra clara de p-aminodimetilanilina se acidifica (H_2SO_4), y se añade a una disolución no reductora de cloruro de cinc (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 de sodio ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). La mezcla se calienta y se airea. Se añade dimetilanilina. Se añade dicromato de sodio ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). La mezcla se calienta, y toma un color azulado verdoso oscuro debido a la formación del ácido tiosulfónico de verde de Bindschedler. Se añade dióxido de manganeso o sulfato de cobre, y la mezcla se calienta, y el colorante precipita en la disolución concentrada de cloruro de cinc.

[0012] Procedimientos de síntesis muy similares se describen en Colour Index (vol. 4, 3ª edición, 1971), pág. 4470.

25 [0013] Masuya y col., 1992, describen ciertos derivados de fenotiazina, y procedimientos para su preparación y uso en terapia fotodinámica de cáncer y en inmunoensayos que utilizan quimioluminiscencia. Los compuestos se preparan por rutas similares a aquellas tratadas anteriormente.

[0014] Leventis y col., 1997, describen procedimientos para la síntesis de ciertos análogos de CMT, que emplean fenotiazina como material de partida y que añaden los sustituyentes en 3,7 deseados por halogenación seguido de aminación. Los autores afirman que el CMT se sintetiza comercialmente por 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 posterior oxidación en presencia de N,N-dimetilamina.

35 [0015] Marshall y Lewis, 1975a, describen la purificación de CMT comercial y Azure B por extracción con disolvente y cristalización. Afirman que las mezclas acuosas de CMT/Azure B a un pH tamponado de 9,5 pueden separarse por extracción con tetracloruro de carbono. El tetracloruro de carbono elimina Azure B, mientras que deja el CMT en la fase acuosa. Afirman adicionalmente que la cristalización a baja temperatura de CMT a una concentración de 0,25 N con ácido clorhídrico elimina contaminantes metálicos. Sin embargo, el análisis de pureza orgánica informado en su interior se basa en cromatografía de capa fina, que no es adecuada para la cuantificación.

Por tanto, el microanálisis para ceniza sulfatada no indica una muestra sin metal (la técnica preferida en 1975 era la absorción atómica).

[0016] Marshall y Lewis, 1975b, describen el análisis de contaminantes metálicos en colorantes de tiazina comerciales por espectrofotometría de absorción atómica. Informan de 38 muestras con concentraciones de metal que varían ampliamente entre el 0,02% y el 25,35% de muestras individuales; los metales examinados fueron hierro, potasio, sodio y cinc. También informan que pueden estar presentes otros metales que no se analizaron. El aluminio, cromo, manganeso y cobre participan todos en procedimientos de síntesis para CMT y es casi seguro que estén presentes. Y, lo que es más importante, informan de grandes variaciones en el contenido de metal de muestras comerciales de CMT.

[0017] Lohr y col., 1975, describen la purificación de Azure B por cromatografía en columna, específicamente por separación para aislar el producto deseado seguido de intercambio iónico para volver al cloruro. Afirman que otros colorantes catiónicos tales como CMT pueden purificarse por este procedimiento. Sin embargo, la cromatografía en columna no es un procedimiento adecuado para la purificación de CMT a gran escala.

[0018] Fierz-David y col., 1949, describen la síntesis de la sal doble de cloruro de cinc de CMT y la eliminación del cinc por quelación con carbonato sódico, seguido de filtración para generar azul de metileno sin cinc. Sin embargo, el conocimiento de los autores es que esta técnica no puede usarse a gran escala, debido a que los rendimientos son bajos.

[0019] El CMT se usa actualmente para tratar metahemoglobinemia (una afección que se produce cuando la sangre no puede administrar oxígeno cuando se necesita en el cuerpo). El CMT también se usa como colorante médico (por ejemplo, para teñir ciertas partes del cuerpo antes o durante la cirugía); un diagnóstico (por ejemplo, como colorante indicador para detectar ciertos compuestos presentes en la orina); un antiséptico urinario suave; un estimulante para superficies mucosas; un tratamiento y preventivo para cálculos renales; y en el diagnóstico y tratamiento de melanoma.

[0020] El CMT se ha usado para tratar malaria tanto individualmente (Guttman & Ehrlich, 1891) como en combinación con cloroquina (Schirmer y col. 2003; Rengelhausen y col. 2004). La malaria en seres humanos se produce por una de cuatro especies de protozoos del género *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae*. Todas las especies se transmiten por la picadura de un mosquito *Anopheles* hembra infectado. Ocasionalmente, la transmisión se produce por transfusión de sangre, trasplante de órganos, el compartir agujas, o congénitamente de madre a feto. La malaria produce 300-500 millones de infecciones en el mundo y aproximadamente 1 millón de muertes anualmente. Sin embargo, la resistencia a fármacos es un problema importante y es mayor para *P. falciparum*, la especie que explica casi todas las muertes relacionadas con la malaria. Los fármacos o combinaciones de fármacos que actualmente se recomiendan para la profilaxis de la malaria incluyen cloroquina/clorhidrato de proguanilo, mefloquina, doxiciclina y primaquina.

[0021] El CMT (bajo el nombre Viostat, de Bioenvision Inc., Nueva York) ha mostrado potente actividad viricida *in vitro*. Específicamente, Viostat es eficaz contra virus tales como el VIH y el virus del Nilo occidental en pruebas de laboratorio. El virus del Nilo occidental (VNO) es una enfermedad potencialmente grave que afecta al sistema nervioso central. La gran mayoría de las personas infectadas mostrarán síntomas no visibles o síntomas similares a gripe leve tales como fiebre y cefalea. Aproximadamente uno de 150 desarrollarán síntomas graves que incluyen temblores, convulsiones, debilidad muscular, pérdida de visión, insensibilidad, parálisis o coma. Generalmente, el VNO se propaga por la picadura de un mosquito infectado, pero también puede propagarse por transfusiones de sangre, trasplantes de órganos, lactancia materna o durante el embarazo de la madre al niño. Viostat también está actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de hepatitis C crónica. La hepatitis C es una infección viral del hígado. El virus, VHC, es una causa importante de hepatitis aguda y enfermedad hepática crónica, que incluye cirrosis y cáncer de hígado. El VHC se extiende principalmente por contacto directo con sangre humana. Las principales causas de la infección por el VHC en el mundo son el uso de transfusiones de sangre sin filtrar y la reutilización de agujas y jeringuillas que no han sido adecuadamente esterilizadas. La Organización Mundial de la Salud ha declarado que la hepatitis C es un problema sanitario global, con aproximadamente el 3% de la población mundial infectada por el VHC y varía considerablemente por región. La prevalencia en EE.UU. se estima del 1,3% o aproximadamente 3,5 millones de personas. Egipto tiene una población de aproximadamente 62 millones y contiene la mayor prevalencia de hepatitis C en el mundo, estimada en más del 20% de la población de la nación de aproximadamente 62 millones.

[0022] El CMT, cuando se combina con luz, puede prevenir la replicación de ácido nucleico (ADN o ARN). Plasma, plaquetas y glóbulos rojos no contienen ADN o ARN nuclear. Si se introduce CMT en los componentes de la sangre, atraviesa las paredes de células bacterianas o la membrana viral se mueve luego al interior de la estructura de ácido nucleico. Si se activa con luz, los compuestos se unen entonces al ácido nucleico del patógeno viral o bacteriano, previniendo la replicación del ADN o ARN. Debido a que el CMT se diseñó para inactivar los patógenos, tiene el potencial de reducir el riesgo de transmisión de patógenos que permanecerían indetectados mediante ensayo.

[0023] Se ha encontrado que el CMT y derivados del mismo (por ejemplo, "compuestos de diaminofenotiazinio") son útiles en el tratamiento de tauopatías (tales como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer) (véase, por ejemplo, Wischik, C.M., y col., 1996, 2002).

5 **[0024]** Están comercialmente disponibles formulaciones orales y parenterales de CMT en los Estados Unidos, normalmente bajo el nombre Urolene Blue®. Sin embargo, estas formulaciones contienen cantidades sustanciales de impurezas metálicas. Estas impurezas son altamente indeseables, y muchas (por ejemplo, que incluyen Al, Cr, Fe, Cu) superan los límites de seguridad establecidos por las agencias sanitarias europeas.

10 **[0025]** Por consiguiente, hay una gran necesidad de compuestos de mayor pureza (por ejemplo, pureza de calidad farmacéutica, por ejemplo, una pureza segura para el consumo humano, por ejemplo, con contenido de metales bajo o reducido) de diaminofenotiazinio, que incluye CMT.

[0026] Los inventores han desarrollado procedimientos para la síntesis de compuestos de
15 diaminofenotiazinio (incluyendo CMT) que dan productos con pureza extremadamente alta, y en particular productos con niveles extremadamente bajos de impurezas no deseadas (tanto orgánicas como metálicas) que cumplen (y frecuentemente superan) los límites de seguridad establecidos por las agencias sanitarias europeas (por ejemplo, la Farmacopea Europea).

20 **[0027]** Sin exagerar, el CMT preparado mediante los procedimientos en el presente documento se describe como el más puro disponible en el mundo.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

25 **[0028]** Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, tal como se define en la reivindicación 1.

[0029] Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición (por ejemplo, una composición
30 farmacéutica, por ejemplo, un comprimido, una cápsula) que comprende un compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza.

[0030] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de diaminofenotiazinio de alta
35 pureza para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia, por ejemplo, con respecto a cualquiera de las enfermedades o indicaciones tratadas en el presente documento.

[0031] Otro aspecto de la presente invención se refiere a dicho compuesto de diaminofenotiazinio de alta
pureza para su uso en un procedimiento de inactivación de patógenos.

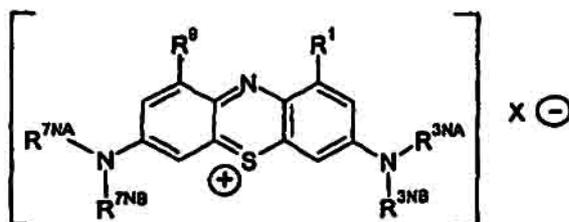
[0032] Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de diaminofenotiazinio de
40 alta pureza para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de, por ejemplo, una tauopatía (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer).

[0033] Tal como se entenderá por un experto en la materia, las características y realizaciones preferidas
45 de un aspecto de la presente invención también se referirán a otros aspectos de la presente invención.

DESCRIPCION DETALLADA

Los compuestos

50 **[0034]** En general, la divulgación se refiere a procedimientos para la preparación de ciertos compuestos de 3,7-diamino-fenotiazin-5-ilo de la siguiente fórmula, denominados conjuntamente en el presente documento "compuestos de diaminofenotiazinio":



55 en la que:

cada uno de R¹ y R⁹ está seleccionado independientemente de: -H; alquilo C₁₋₄; alqueno C₂₋₄; y alquilo C₁₋₄

halogenado;

cada uno de R^{3NA} y R^{3NB} está seleccionado independientemente de: alquilo C_{1-4} ; alqueno C_{2-4} ; y alquilo C_{1-4} halogenado;

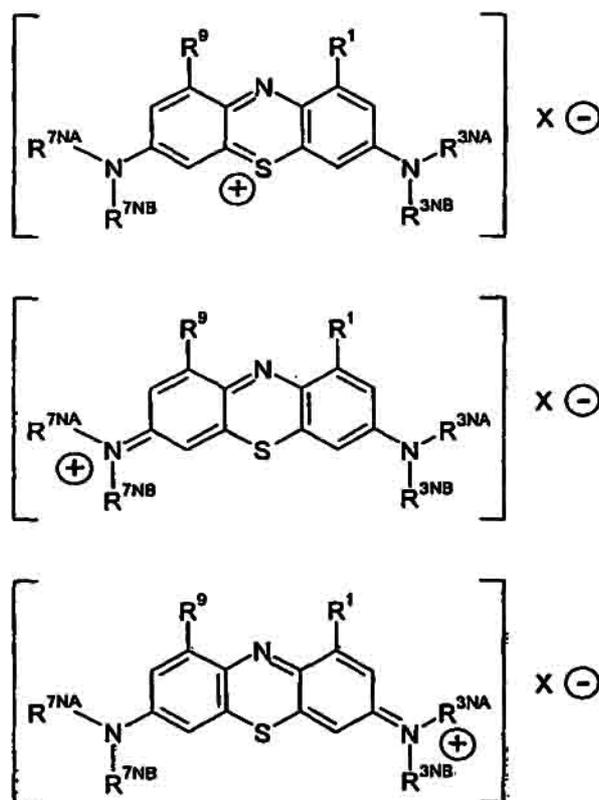
5

cada uno de R^{7NA} y R^{7NB} está seleccionado independientemente de: alquilo C_{1-4} ; alqueno C_{2-4} ; y alquilo C_{1-4} halogenado; y

X es uno o más contraiones aniónicos para lograr neutralidad eléctrica.

10

[0035] La estructura anterior es solo una de las muchas estructuras de resonancia equivalentes, algunas de las cuales se muestran a continuación, y se pretende que todas estén englobadas por la estructura anterior:



15

[0036] En algunos de dichos compuestos, los grupos alquilo C_{1-4} están seleccionados 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.

20 **[0037]**

En algunos de dichos compuestos, los grupos alqueno C_{2-4} están seleccionados de grupos alqueno C_{1-4} lineales tales como -CH=CH₂ (vinilo) y -CH₂-CH=CH₂ (alilo).

[0038]

En algunos de dichos compuestos, los grupos alquilo C_{1-4} halogenados están seleccionados de: -CF₃, -CH₂CF₃ y -CF₂CF₃.

25

[0039]

En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^1 y R^9 es independientemente -H, -Me, -Et o -CF₃.

[0040]

En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^1 y R^9 es independientemente -H, -Me o -Et.

30

[0041]

En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^1 y R^9 es independientemente -H.

[0042]

En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^1 y R^9 es independientemente -Me.

35 **[0043]**

En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^1 y R^9 es independientemente -Et.

[0044]

En algunos de dichos compuestos, R^1 y R^9 son iguales.

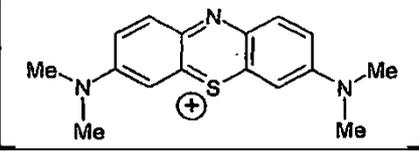
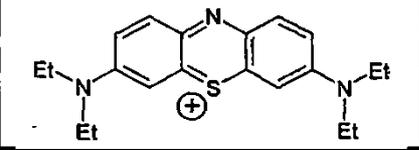
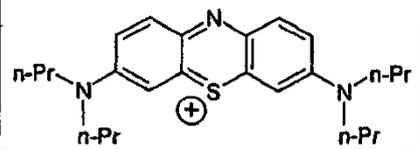
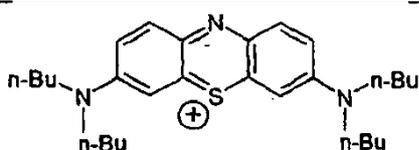
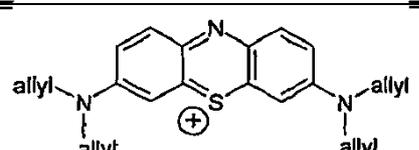
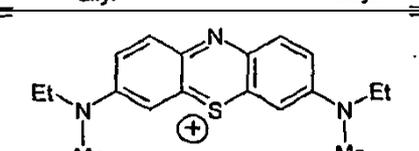
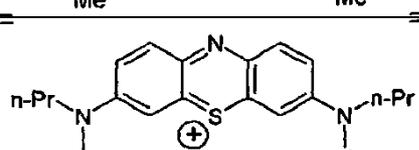
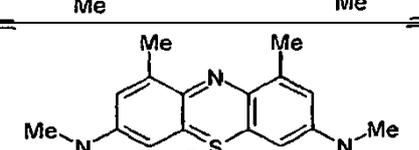
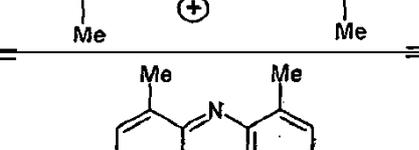
- [0045]** En algunos de dichos compuestos, R^1 y R^9 son diferentes.
- [0046]** En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^{3NA} y R^{3NB} es independientemente -Me, -Et, -nPr,
5 -nBu, -CH₂-CH=CH₂ o -CF₃.
- [0047]** En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^{3NA} y R^{3NB} es independientemente -Me o -Et.
- [0048]** En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^{3NA} y R^{3NB} es independientemente -Me.
10
- [0049]** En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^{3NA} y R^{3NB} es independientemente -Et.
- [0050]** En algunos de dichos compuestos, R^{3NA} y R^{3NB} son iguales.
- 15 **[0051]** En algunos de dichos compuestos, R^{3NA} y R^{3NB} son diferentes
- [0052]** En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^{7NA} y R^{7NB} es independientemente -Me, -Et, -nPr,
-nBu, -CH₂-CH=CH₂ o -CF₃.
- 20 **[0053]** En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^{7NA} y R^{7NB} es independientemente -Me o -Et.
- [0054]** En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^{7NA} y R^{7NB} es independientemente -Me.
- [0055]** En algunos de dichos compuestos, cada uno de F^{7NA} y R^{7NB} es independientemente -Et.
25
- [0056]** En algunos de dichos compuestos, F^{7NA} y R^{7NB} son iguales.
- [0057]** En algunos de dichos compuestos, R^{7NA} y R^{7NB} son diferentes.
- 30 **[0058]** En algunos de dichos compuestos, R^{3NA} y R^{3NB} y R^{7NA} y R^{7NB} son iguales.
- [0059]** En algunos de dichos compuestos, los grupos -N(R^{3NA})(R^{3NB}) y -N(R^{7NA})(R^{7NB}) son iguales.
- [0060]** En algunos de dichos compuestos, los grupos -N(R^{3NA})(R^{3NB}) y -N(R^{7NA})(R^{7NB}) son iguales y están
35 seleccionados de: -NMe₂, -NEt₂, -N(nPr)₂, -N(Bu)₂, -NMeEt, -NMe(nPr) y -N(CH₂CH=CH₂)₂.
- [0061]** En algunos de dichos compuestos, los grupos -N(R^{3NA})(R^{3NB}) y -N(R^{7NA})(R^{7NB}) son iguales y están
seleccionados de: -NMe₂ y -NEt₂.
- 40 **[0062]** En algunos de dichos compuestos, los grupos -N(R^{3NA})(R^{3NB}) y -N(F^{7NA})(R^{7NB}) son distintos de -
NMe₂.
- [0063]** En algunos de dichos compuestos, uno o más de los átomos de carbono es ¹¹C o ¹³C.
- 45 **[0064]** En algunos de dichos compuestos, uno o más de los átomos de carbono es ¹¹C.
- [0065]** En algunos de dichos compuestos, uno o más de los átomos de carbono es ¹³C.
- [0066]** En algunos de dichos compuestos, uno o más de los átomos de nitrógeno es ¹⁵N.
50
- [0067]** 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 ¹³C.
- [0068]** En algunos de dichos compuestos, cada uno de los grupos -N(R^{3NA})(R^{3NB}) y -N(R^{7NA})(R^{7NB}) es -
55 N(¹³CH₃)₂.
- [0069]** En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^1 y R^9 es -H, y cada uno de los grupos -
N(R^{3NA})(R^{3NB}) y -N(R^{7NA})(R^{7NB}) es -N(¹³CH₃)₂.
- 60 **[0070]** En algunos de dichos compuestos, cada uno de R^1 y R^9 es -H; cada uno de los grupos -
N(R^{3NA})(R^{3NB}) y -N(R^{7NA})(R^{7NB}) es -N(¹³CH₃)₂; y X⁻ es Cl⁻.
- [0071]** En algunos de dichos compuestos, X⁻ es independientemente un anión halógeno (es decir, haluro).
- 65 **[0072]** En algunos de dichos compuestos, X⁻ es independientemente Cl⁻, Br⁻ o I⁻.

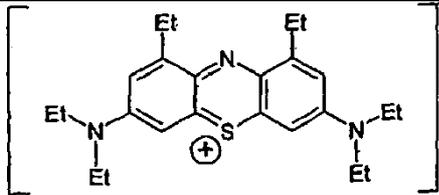
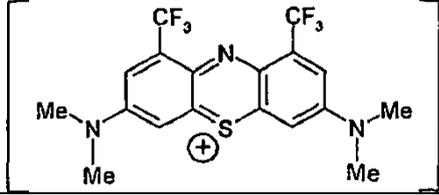
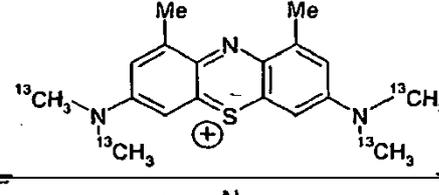
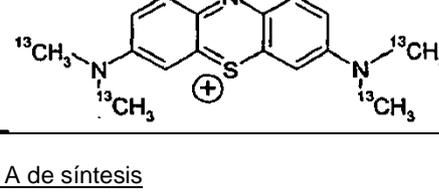
[0073] En algunos de dichos compuestos, X⁻ es independientemente Cl⁻.

[0074] En algunos de dichos compuestos, el compuesto está en forma de una sal mixta, por ejemplo, una sal mixta de ZnCl₂.

5

[0075] Ejemplos de tales compuestos incluyen los siguientes:

	Cl ⁻	CMT (azul de metileno)
	Cl ⁻	ETC
	Cl ⁻	PTC
	Cl ⁻	BTC
	Cl ⁻	ATC
	Cl ⁻	EMTC
	Cl ⁻	PMTC
	Cl ⁻	1,9-DMMTC
	Cl ⁻	1,9-DMETC

	Cl [⊖]	1,9-DEETC
	Cl [⊖]	1,9-D(TFM)CMT
	Cl [⊖]	1,9-DM ¹³ CMT
	Cl [⊖]	¹³ CMT

Procedimiento A de síntesis

- 5 **[0076]** Una diferencia importante entre procedimientos conocidos y el Procedimiento A aquí descrito es la etapa de aislamiento y purificación del producto intermedio de ión bipolar, **6** (AYDPIDIB). Esta etapa de aislamiento y purificación da lugar a rendimiento mejorado en la etapa posterior de cierre de anillo (debido a, entre otros, estabilidad mejorada del producto intermedio de ión bipolar y reacciones secundarias reducidas), además de pureza mejorada del compuesto de diaminofenotiazinio final. En procedimientos convencionales, el producto intermedio de ión bipolar no se aísla, y la mezcla de reacción se usa, inalterada, en la posterior etapa.
- 10 **[0077]** Otra diferencia importante entre procedimientos conocidos y el Procedimiento A aquí descrito es la etapa de reducción de Cr (VI). El Cr (VI) se usa (al menos) en la etapa de acoplamiento oxidativo. El Cr (VI) residual presenta varios problemas graves. Primero, altos niveles de contaminantes altamente tóxicos tales como Cr (VI) residual son inaceptables en productos destinados para uso en farmacia. Reduciendo el Cr (VI) residual en Cr (III), que es una forma mucho menos tóxica, los patrones farmacéuticos pueden satisfacerse más fácilmente. Segundo, el Cr (VI) residual desestabiliza el producto intermedio de ión bipolar e impide la etapa posterior de cierre de anillo (CA) y, por tanto, reduce el rendimiento del compuesto de diaminofenotiazinio final. Reduciendo el Cr (VI) residual en Cr (III), el rendimiento del compuesto de diaminofenotiazinio final aumenta enormemente.
- 20 **[0078]** Además, el cromo puede eliminarse más fácilmente cuando está en forma de Cr (III) que cuando está en forma de Cr (VI). Reduciendo el Cr (VI) residual en Cr (III) es posible obtener un producto con niveles de cromo residual muy bajos.
- 25 **[0079]** Otra diferencia importante entre procedimientos conocidos y el Procedimiento A aquí descrito es la etapa de tratamiento, es decir, tratamiento de la sal de cloruro con uno o más de sulfuro (TS), dimetilditiocarbamato (TD), carbonato (TC), ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT) o un disolvente orgánico (EO). Esta etapa adicional (o estas etapas adicionales) mejora enormemente la pureza del compuesto de diaminofenotiazinio.
- 30 **[0080]** En un ejemplo, el procedimiento de síntesis aquí descrito comprende las etapas de, en orden:
 acoplamiento oxidativo (AO);
 aislamiento y purificación de producto intermedio de ión bipolar (AYDPIDIB);
- 35 cierre de anillo (CA).
- [0081]** En un ejemplo, el procedimiento de síntesis comprende las etapas de, en orden:

acoplamiento oxidativo (AO);

reducción de Cr (VI) (RC);

5 aislamiento y purificación de producto intermedio de ión bipolar (AYDPIDIB);

cierre de anillo (CA).

10 **[0082]** En un ejemplo, el procedimiento de síntesis comprende adicionalmente la etapa inicial de:
formación de ácido tiosulfónico (FATS).

[0083] En un ejemplo, el procedimiento de síntesis comprende adicionalmente las etapas iniciales de:
15 reducción de nitrosilo (RN);
formación de ácido tiosulfónico (FATS);

[0084] En un ejemplo, el procedimiento de síntesis comprende adicionalmente las etapas iniciales de:
20 nitrosilación (NOS);
reducción de nitrosilo (RN);

25 formación de ácido tiosulfónico (FATS);

[0085] En un ejemplo, el procedimiento de síntesis comprende adicionalmente la etapa posterior de:
formación de sal de cloruro (FSC).

30 **[0086]** En un ejemplo, el procedimiento de síntesis comprende adicionalmente una etapa posterior seleccionada de:

tratamiento con sulfuro (TS);

35 tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

tratamiento con carbonato (TC); y

40 tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT).

[0087] En un ejemplo, el procedimiento de síntesis comprende adicionalmente una etapa posterior seleccionada de:

45 tratamiento con sulfuro (TS);

tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

tratamiento con carbonato (TC);

50 tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT); y

extracción orgánica (EO).

55 **[0088]** En un ejemplo, el procedimiento de síntesis comprende adicionalmente una etapa posterior seleccionada de:

tratamiento con sulfuro (TS);

60 tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

tratamiento con carbonato (TC); y

tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT);

65 seguido de la etapa posterior de:

extracción orgánica (EO).

[0089] En un ejemplo, el procedimiento de síntesis comprende adicionalmente una etapa posterior
5 seleccionada de:

tratamiento con sulfuro (TS);

seguido de la etapa posterior de:

10 extracción orgánica (EO).

[0090] En un ejemplo, el procedimiento de síntesis comprende adicionalmente la etapa posterior de:

15 extracción orgánica (EO).

[0091] En un ejemplo, el procedimiento de síntesis comprende adicionalmente la etapa posterior de:

recristalización (RC).

20 **[0092]** Por tanto, en una realización, el procedimiento de síntesis comprende las etapas de, en orden:

nitrosilación (NOS);

25 reducción de nitrosilo (RN);

formación de ácido tiosulfónico (FATS);

acoplamiento oxidativo (AO);

30 reducción de Cr (VI) (RC);

aislamiento y purificación de producto intermedio de ión bipolar (AYDPIDIB);

35 cierre de anillo (CA);

formación de sal de cloruro (FSC);

una o más de:

40 tratamiento con sulfuro (TS);

tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

45 tratamiento con carbonato (TC); y

tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT);

extracción orgánica (EO);

50 recristalización (RC).

[0093] En un ejemplo, el procedimiento de síntesis en un procedimiento de 2 etapas.

55 **[0094]** En un ejemplo, el procedimiento de síntesis en un procedimiento de 3 etapas.

[0095] Estos procedimientos son muy aptos para la síntesis de compuestos de diaminofenotiazinio en los que R¹ y R⁹ son -H.

60 **[0096]** Estos procedimientos son especialmente muy aptos para la síntesis de cloruro de metiltionio (CMT) (también conocido como azul de metileno).

Procedimientos de purificación

65 **[0097]** En el presente documento también se describen procedimientos de purificación de ciertos compuestos de 3,7-diamino-fenotiazin-5-io, específicamente los "compuestos de diaminofenotiazinio" descritos

anteriormente bajo el encabezamiento "Los compuestos".

[0098] En un ejemplo, el procedimiento de purificación es un procedimiento de purificación de CMT.

5 **[0099]** En un ejemplo, el procedimiento de purificación se aplica a un compuesto de diaminofenotiazinio (por ejemplo, CMT) en general, es decir, que puede o puede no haber sido preparado mediante un procedimiento de síntesis como se describe en el presente documento.

10 **[00100]** Por ejemplo, el procedimiento de purificación puede aplicarse a un compuesto de diaminofenotiazinio comercialmente disponible (por ejemplo, CMT), por ejemplo, que es relativamente impuro o que contiene niveles no deseables o inaceptablemente altos de ciertas impurezas (por ejemplo, impurezas orgánicas, metales, etc.).

15 **[00101]** Por ejemplo, en una realización, el procedimiento de purificación se aplica a Medex™ comercialmente disponible (por ejemplo, a CMT inicialmente proporcionado por Medex Medical Export Co. Ltd.)

[00102] Por ejemplo, en una realización, el procedimiento de purificación se aplica a Urolene Blue® comercialmente disponible (por ejemplo, a CMT inicialmente proporcionado como Urolene Blue®).

20 **[00103]** En un ejemplo, el procedimiento de purificación se aplica a un compuesto de diaminofenotiazinio (por ejemplo, CMT) que ha sido preparado mediante un procedimiento de síntesis como se describe en el presente documento (por ejemplo, a CMT inicialmente proporcionado como el producto de un procedimiento de síntesis como se describe en el presente documento).

25 **[00104]** En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende una o más etapas, en orden, seleccionadas de:

recristalización (RC);

30 extracción orgánica (EO);

recristalización (RC);

una etapa de tratamiento, seleccionada de:

35

tratamiento con sulfuro (TS);

tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

40 tratamiento con carbonato (TC); y

tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT);

recristalización (RC);

45

extracción orgánica (EO); y

recristalización (RC).

50 **[00105]** En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende una etapa de:

una etapa de tratamiento, seleccionada de:

tratamiento con sulfuro (TS);

55

tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

tratamiento con carbonato (TC); y

60 tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT).

[00106] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende adicionalmente una etapa de:

una etapa de tratamiento, seleccionada de:

65

tratamiento con sulfuro (TS);

tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

tratamiento con carbonato (TC); y

5 tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT).

[00107] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende una etapa de:

10 tratamiento con sulfuro (TS).

[00108] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende adicionalmente una etapa de:

tratamiento con sulfuro (TS).

15 **[00109]** En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende una etapa de:

extracción orgánica (EO).

20 **[00110]** En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende adicionalmente una etapa de:

extracción orgánica (EO).

25 **[00111]** En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende una etapa de:

recristalización (RC).

[00112] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende adicionalmente una etapa de:

30 recristalización (RC).

[00113] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

35 una etapa de tratamiento, seleccionada de:

tratamiento con sulfuro (TS);

tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

40 tratamiento con carbonato (TC); y

tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT); y extracción orgánica (EO).

45 **[00114]** En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

tratamiento con sulfuro (TS); y

extracción orgánica (EO).

50 **[00115]** En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

una etapa de tratamiento, seleccionada de:

55 tratamiento con sulfuro (TS);

tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

tratamiento con carbonato (TC); y

60 tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT); y recristalización (RC).

[00116] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

65 tratamiento con sulfuro (TS); y

recristalización (RC).

[00117] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

5 extracción orgánica (EO); y

recristalización (RC).

[00118] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

10 una etapa de tratamiento, seleccionada de:

tratamiento con sulfuro (TS);

15 tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

tratamiento con carbonato (TC); y

tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT);

20 extracción orgánica (EO); y

recristalización (RC).

25 **[00119]** En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

tratamiento con sulfuro (TS);

extracción orgánica (EO); y

30 recristalización (RC).

[00120] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:
recristalización (RC); y

35 una etapa de tratamiento, seleccionada de:

tratamiento con sulfuro (TS);

40 tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

tratamiento con carbonato (TC); y

tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT).

45 **[00121]** En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

recristalización (RC); y

50 tratamiento con sulfuro (TS).

[00122] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

recristalización (RC); y

55 extracción orgánica (EO).

[00123] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

60 recristalización (RC);

una etapa de tratamiento, seleccionada de:

tratamiento con sulfuro (TS);

65 tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

tratamiento con carbonato (TC); y

tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (EDTA); y

5 extracción orgánica (EO).

[00124] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

10 recristalización (RC);

tratamiento con sulfuro (TS); y

extracción orgánica (EO).

15

[00125] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

una etapa de tratamiento, seleccionada de:

20 tratamiento con sulfuro (TS);

tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD);

tratamiento con carbonato (TC); y

25

tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT);

recristalización (RC); y

30 extracción orgánica (EO).

[00126] En un ejemplo, el procedimiento de purificación comprende las etapas de, en orden:

tratamiento con sulfuro (TS);

35

recristalización (RC); y

extracción orgánica (EO).

40 **[00127]** En un ejemplo, la extracción orgánica (EO) emplea diclorometano (DCM, CH₂Cl₂).

[00128] En un ejemplo, la etapa de recristalización (RC) es una etapa de recristalización en ácido frío (RC-RAF).

45 Nitrosilación (NOS)

[00129] En esta etapa, una anilina N,N-disustituída-3-opcionalmente sustituida, **1**, es 4-nitrosilada dando una N,N-disustituída-3-opcionalmente sustituida-4-nitrosil-anilina, **2**, como se ilustra en el siguiente esquema:



50

[00130] En un ejemplo, una N,N-dimetilanilina, **1'**, es 4-nitrosilada dando una N,N-dimetil-4-nitrosilanilina, **2'**, como se ilustra en el siguiente esquema:



- [00131] En un ejemplo, la nitrosilación se realiza usando un nitrito.
- 5 [00132] En un ejemplo, el nitrito es o comprende NO₂⁻.
- [00133] En un ejemplo, el nitrito es o comprende nitrito de metal alcalino.
- [00134] En un ejemplo, el nitrito es o comprende nitrito de sodio o nitrito de potasio.
- 10 [00135] En un ejemplo, el nitrito es nitrito de sodio (NaNO₂).
- [00136] En un ejemplo, la relación molar de nitrito con respecto a anilina, **1**, es 0,8 a 1,5.
- 15 [00137] En un ejemplo, la relación molar es 1,0 a 1,5.
- [00138] En un ejemplo, la relación molar es 1,1 a 1,5.
- [00139] En un ejemplo, la relación molar es 1,1 a 1,3.
- 20 [00140] En un ejemplo, la nitrosilación se realiza en condiciones ácidas.
- [00141] En un ejemplo, la nitrosilación se realiza a un pH de 1 o menos.
- 25 [00142] En un ejemplo, la nitrosilación se realiza a un pH de 1 a -1.
- [00143] En un ejemplo, la nitrosilación se realiza a un pH de 1 a 0. (A menos que se especifique de otro modo, todos los valores de pH se miden a temperatura ambiente.)
- 30 [00144] En un ejemplo, las condiciones ácidas se obtienen usando un ácido fuerte.
- [00145] En un ejemplo, las condiciones ácidas se obtienen usando HCl (que tiene un protón de ácido fuerte).
- 35 [00146] En un ejemplo, la relación molar de protones ácidos con respecto a anilina, **1**, es 1 a 4.
- [00147] En un ejemplo, el intervalo es 2 a 4.
- [00148] En un ejemplo, el intervalo es 3 a 4.
- 40 [00149] En un ejemplo, la relación es aproximadamente 3,2.
- [00150] En un ejemplo, el intervalo es 2 a 3.
- 45 [00151] En un ejemplo, el intervalo es 2,25 a 2,75.
- [00152] En un ejemplo, la relación es aproximadamente 2,5.
- [00153] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.
- 50 [00154] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 25 °C.
- [00155] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 15 °C.
- 55 [00156] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 10 °C.
- [00157] En un ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 5 °C.
- [00158] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 10 a 240 minutos.

[00159] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 30 a 120 minutos.

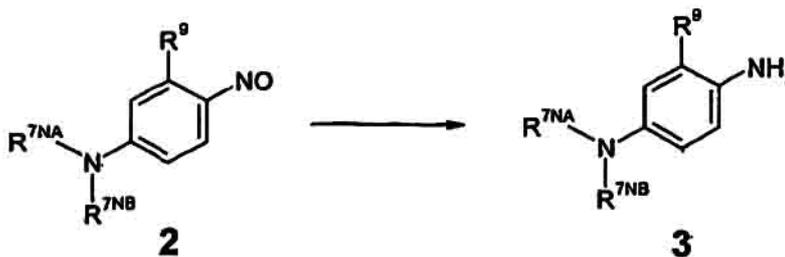
[00160] En un ejemplo, el tiempo de reacción es aproximadamente 60 minutos.

5

[00161] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

Reducción de nitrosilo (RN)

10 [00162] En esta etapa, una N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida-4-nitrosil-anilina, **2**, se reduce formando un benceno N,N-disustituido-1,4-diamino-5-opcionalmente sustituido, **3**, como se ilustra en el siguiente esquema:



15

[00163] En un ejemplo, una N,N-dimetil-4-nitrosilanilina, **2'**, se reduce formando un N,N-dimetil-1,4-diamino-benceno, **3'**, como se ilustra en el siguiente esquema:



20

[00164] En un ejemplo, la reducción es mediante reacción con un agente reductor.

[00165] En un ejemplo, el agente reductor es o comprende Fe (0).

25 [00166]

En un ejemplo, el agente reductor es o comprende hierro metálico.

[00167]

En un ejemplo, el agente reductor es hierro metálico.

[00168]

El hierro metálico puede obtenerse comercialmente, por ejemplo, como limaduras metálicas.

30

[00169]

En un ejemplo, la relación molar de Fe (0) con respecto a anilina, **1**, es 1,0 a 4,0.

[00170]

En un ejemplo, el intervalo es 1,5 a 4,0.

35 [00171]

En un ejemplo, el intervalo es 1,5 a 3,0.

[00172]

En un ejemplo, el intervalo es 1,5 a 2,5.

[00173]

En un ejemplo, el intervalo es 1,5 a 3,5.

40

[00174]

En un ejemplo, el intervalo es 2,0 a 3,0.

[00175]

En un ejemplo, la relación es aproximadamente 2,4.

45 [00176]

En un ejemplo, la reacción se realiza en condiciones ácidas.

[00177]

En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 o menos.

[00178]

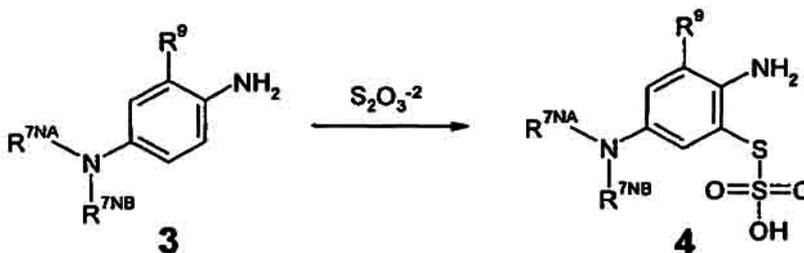
En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 a -1.

50

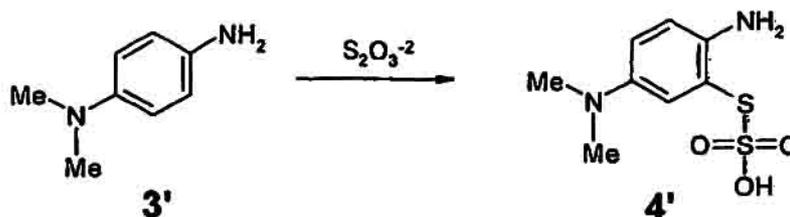
- [00179] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 a 0.
- [00180] En un ejemplo, las condiciones ácidas se obtienen usando un ácido fuerte.
- 5 [00181] En un ejemplo, las condiciones ácidas se obtienen usando HCl (que tiene un protón de ácido fuerte).
- [00182] En un ejemplo, la relación molar de protones ácidos con respecto a anilina, **1**, es 1 a 4.
- 10 [00183] En un ejemplo, el intervalo es 2 a 4.
- [00184] En un ejemplo, el intervalo es 3 a 4.
- [00185] En un ejemplo, la relación es aproximadamente 3,2.
- 15 [00186] En un ejemplo, el intervalo es 2 a 3.
- [00187] En un ejemplo, el intervalo es 2,25 a 2,75.
- 20 [00188] En un ejemplo, la relación es aproximadamente 2,5
- [00189] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.
- [00190] En un ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura de 2 a 35 °C.
- 25 [00191] En un ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura de 10 a 30 °C.
- [00192] En un ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 10 °C.
- 30 [00193] En un ejemplo, la reacción se realiza durante un tiempo de 10 a 240 minutos.
- [00194] En un ejemplo, la reacción se realiza durante un tiempo de 30 a 180 minutos.
- [00195] En un ejemplo, la reacción se realiza durante un tiempo de aproximadamente 120 minutos.
- 35 [00196] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- [00197] En un ejemplo, si el agente reductor es hierro metálico, el exceso de hierro metálico se elimina de la mezcla de reacción después de completarse la reacción, por ejemplo, por filtración.
- 40

Formación de ácido tiosulfónico (FATS)

- [00198] En esta etapa, un benceno N,N-disustituido-1,4-diamino-5-opcionalmente sustituido, **3**, se oxida en presencia de un tiosulfato dando un éster S-{2-(amino)-3-(opcionalmente sustituido)-5-(amino disustituido)-fenílico} de ácido tiosulfúrico, **4**, como se ilustra en el siguiente esquema:
- 45



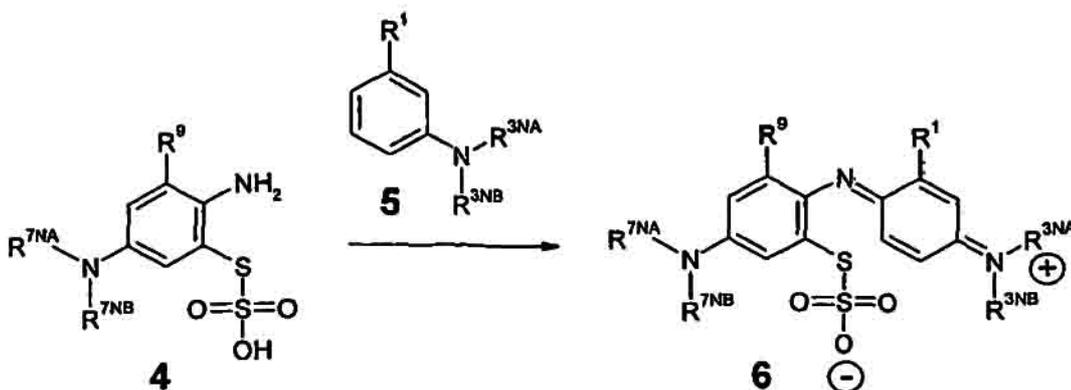
- [00199] En un ejemplo, un N,N-dimetil-1,4-diamino-benceno, **3'**, se oxida en presencia de un tiosulfato dando un éster S-{2-(amino)-5-(dimetilamino)-fenílico} de ácido tiosulfúrico, **4'**, como se ilustra en el siguiente esquema:
- 50



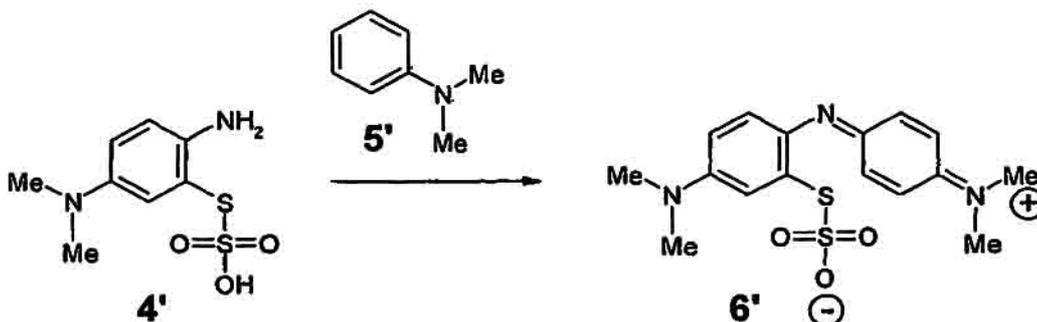
- [00200] El tiosulfato es o comprende $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$.
- 5 [00201] En un ejemplo, el tiosulfato es o comprende $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.
- [00202] En un ejemplo, el tiosulfato es $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ o un hidrato del mismo.
- [00203] El $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ puede obtenerse comercialmente, por ejemplo, como la sal anhidra o como el
10 pentahidrato.
- [00204] En un ejemplo, la relación molar de tiosulfato con respecto a diamina, **3**, es 0,8 a 1,5.
- [00205] En un ejemplo, la relación molar es 1,0 a 1,5.
15
- [00206] En un ejemplo, la relación molar es 1,1 a 1,5.
- [00207] En un ejemplo, la relación molar es 1,1 a 1,3.
- 20 [00208] En un ejemplo, la oxidación es mediante reacción con un agente de oxidación.
- [00209] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende Cr (VI).
- [00210] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$.
25
- [00211] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.
- [00212] En un ejemplo, el agente de oxidación es $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ o un hidrato del mismo.
- 30 [00213] El $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ puede obtenerse comercialmente, por ejemplo, como un dihidrato.
- [00214] En un ejemplo, la relación molar de Cr (VI) con respecto a diamina, **3**, es 0,2 a 2,0.
- [00215] En un ejemplo, la relación molar es 0,2 a 1,0.
35
- [00216] En un ejemplo, la relación molar es 0,2 a 0,8.
- [00217] En un ejemplo, la relación molar es 0,3 a 0,7.
- 40 [00218] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.
- [00219] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 25 °C.
- [00220] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 15 °C.
45
- [00221] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 10 °C.
- [00222] En un ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 5 °C.
- 50 [00223] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 10 a 240 minutos.
- [00224] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 30 a 120 minutos.
- [00225] En un ejemplo, el tiempo de reacción es aproximadamente 60 minutos.
55
- [00226] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

Acoplamiento oxidativo (AO)

[00227] En esta etapa, un éster S-{2-(amino)-3-(opcionalmente sustituido)-5-(amino disustituido)-fenílico} de ácido tiosulfúrico, **4**, se acopla oxidativamente a una anilina N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida, **5**, usando un agente de oxidación que es o comprende Cr (VI), dando un [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino disustituido)-6-5 (opcionalmente sustituido)-fenil-imino}-3-(opcionalmente sustituido)-ciclohexa-2,5-dieniliden]-N,N-disustituido-amonio, **6**, como se ilustra en el siguiente esquema:



[00228] En un ejemplo, un éster S-{2-(amino)-5-(dimetilamino)-fenílico} de ácido tiosulfúrico, **4'**, se acopla oxidativamente a una N,N-dimetil-anilina, **5'**, usando un agente de oxidación que es o comprende Cr (VI), dando un [4-{2-(tiosulfato)-4-(dimetilamino)-fenil-imino}-ciclohexa-2,5-dieniliden]-N,N-dimetilamonio, **6'**, como se ilustra en el siguiente esquema:



15

[00229] En un ejemplo, el éster, **4**, se añade primero, se añade antes de la anilina, **5**.

[00230] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende Cr₂O₇²⁻.

20

[00231] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende Na₂Cr₂O₇.

[00232] En un ejemplo, el agente de oxidación es Na₂Cr₂O₇.

25 **[00233]** En un ejemplo, la relación molar de éster, **4**, con respecto a anilina, **5**, es 0,5 a 1,5.

[00234] En un ejemplo, el intervalo es 0,8 a 1,2.

[00235] En un ejemplo, el intervalo es aproximadamente 1,0.

30

[00236] En un ejemplo, la relación molar de Cr (VI) con respecto a anilina, **5**, es 1,0 a 4,0.

[00237] En un ejemplo, el intervalo es 1,6 a 3,0.

35 **[00238]** En un ejemplo, el intervalo es 2,0 a 3,0.

[00239] En un ejemplo, el intervalo es aproximadamente 2,2.

[00240] En un ejemplo, la reacción se realiza en condiciones ácidas.

40

[00241] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 o menos.

ES 2 736 160 T3

- [00242] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 a -1.
- [00243] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 a 0.
- 5 [00244] En un ejemplo, el pH al final de la etapa de reacción, es 2 a 6.
- [00245] En un ejemplo, el pH al final de la etapa de reacción, es 3 a 5.
- 10 [00246] En un ejemplo, el pH al final de la etapa de reacción, es aproximadamente 4.
- [00247] En un ejemplo, el pH al final de la etapa de reacción, es aproximadamente 3,94.
- [00248] En un ejemplo, las condiciones ácidas se obtienen usando un ácido fuerte.
- 15 [00249] En un ejemplo, las condiciones ácidas se obtienen usando H₂SO₄ (que tiene dos protones de ácido fuerte).
- [00250] En un ejemplo, la relación molar de protones ácidos con respecto a anilina, **5**, es 1,0 a 4,0.
- 20 [00251] En un ejemplo, el intervalo es 1,5 a 2,5.
- [00252] En un ejemplo, el intervalo es aproximadamente 2,0.
- 25 [00253] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.
- [00254] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 20 °C.
- [00255] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 15 °C.
- 30 [00256] En un ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 5 °C.
- [00257] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 10 minutos a 12 horas.
- 35 [00258] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 30 minutos a 4 horas.
- [00259] En un ejemplo, el tiempo de reacción es aproximadamente 2 horas.
- [00260] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- 40 [00261] En una realización, la anilina, **5**, es la misma que la anilina, **1**.

Reducción de Cr (VI) (RC)

- 45 [00262] En esta etapa, el producto de la etapa de acoplamiento oxidativo (AO) se trata para convertir el Cr (VI) residual en Cr (III).
- [00263] En un ejemplo, al menos el 25% del Cr (VI) residual se convierte en Cr (III).
- 50 [00264] En un ejemplo, el intervalo es al menos el 35% (es decir, 35 al 100%).
- [00265] En un ejemplo, el intervalo es al menos el 50% (es decir, 50 al 100%).
- [00266] En un ejemplo, el intervalo es al menos el 60% (es decir, 60 al 100%).
- 55 [00267] En un ejemplo, el intervalo es al menos el 70% (es decir, 70 al 100%).
- [00268] En un ejemplo, el intervalo es al menos el 80% (es decir, 80 al 100%).
- 60 [00269] En un ejemplo, el intervalo es al menos el 90% (es decir, 90 al 100%).
- [00270] En un ejemplo, el intervalo es al menos el 95% (es decir, 95 al 100%).
- [00271] En un ejemplo, sustancialmente todo el Cr (VI) residual se convierte en Cr (III).
- 65 [00272] El tiempo de reacción está seleccionado de forma que se logre la conversión de una proporción

adecuada de Cr (VI) en Cr (III).

[00273] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

5 **[00274]** En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.

[00275] En un ejemplo, el tratamiento es tratamiento con un agente reductor.

Hidrosulfito:

10 **[00276]** En un ejemplo, el agente reductor es un hidrosulfito (también conocido como ditionito).

[00277] El hidrosulfito es o comprende $S_2O_4^{2-}$.

15 **[00278]** En un ejemplo, el hidrosulfito es un hidrosulfito de metal.

[00279] En un ejemplo, el hidrosulfito es un hidrosulfito de metal alcalino.

20 **[00280]** En un ejemplo, el hidrosulfito es o comprende $Na_2S_2O_4$ (también conocido como hidrosulfito de sodio y ditionito de sodio).

[00281] En un ejemplo, el hidrosulfito es $Na_2S_2O_4$ o un hidrato del mismo.

25 **[00282]** Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que el Cr (VI) reacciona con hidrosulfito formando Cr (III) y sulfato de sodio (por ejemplo, $Na_2Cr_2O_7 + Na_2S_2O_4 \rightarrow Cr_2O_3 + 2 Na_2SO_4$).

[00283] En un ejemplo, la cantidad molar de hidrosulfito es de 0,02 a 1,0 veces la cantidad molar total de Cr (VI) que se usó en la etapa de formación de ácido tiosulfónico (FATS) (si se realizó, y si se realizó usando Cr (VI)) y la etapa de acoplamiento oxidativo (AO).

30 **[00284]** En un ejemplo, el intervalo es 0,03 a 0,7.

[00285] En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,5.

35 **[00286]** En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,3.

[00287] En un ejemplo, el intervalo es 0,1 a 0,2.

[00288] En un ejemplo, la cantidad molar es aproximadamente 0,16 veces.

40 **[00289]** En un ejemplo, el hidrosulfito es hidrosulfito acuoso.

[00290] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 1 minuto a 6 horas.

45 **[00291]** En un ejemplo, el tiempo de reacción es 2 minutos a 1 hora.

[00292] En un ejemplo, el tiempo de reacción es aproximadamente 10 minutos.

[00293] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 50 °C.

50 **[00294]** En un ejemplo, la temperatura de reacción es 5 a 30 °C.

[00295] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 10 a 25 °C.

55 **[00296]** En un ejemplo, la temperatura de reacción es temperatura ambiente.

Alcohol:

[00297] En un ejemplo, el agente reductor es un alcohol.

60 **[00298]** En un ejemplo, el alcohol es o comprende un alcohol C_{1-6} .

[00299] En un ejemplo, el alcohol C_{1-6} es un alcohol C_{1-6} alifático saturado.

65 **[00300]** En un ejemplo, el alcohol C_{1-6} es etanol.

ES 2 736 160 T3

[00301] Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que el Cr (VI) reacciona con el alcohol (por ejemplo, etanol) formando Cr (III) y el aldehído correspondiente, es decir, alcohol (por ejemplo, etanal), que puede eliminarse fácilmente mediante evaporación.

5 **[00302]** En un ejemplo, la cantidad molar de alcohol (por ejemplo, etanol) es de 0,02 a 1,0 veces la cantidad molar total de Cr (VI) que se usó en la etapa de formación de ácido tiosulfónico (FATS) (si se realizó, y si se realizó usando Cr (VI)) y la etapa de acoplamiento oxidativo (AO).

[00303] En un ejemplo, el intervalo es 0,03 a 0,7.

10

[00304] En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,5.

[00305] En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,3.

15 **[00306]**

En un ejemplo, el intervalo es 0,1 a 0,2.

[00307] En un ejemplo, la cantidad molar es aproximadamente 0,12 veces.

[00308] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 1 hora a 48 horas.

20

[00309] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 2 horas a 24 horas.

[00310] En un ejemplo, el tiempo de reacción es aproximadamente 16 horas.

25 **[00311]**

En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 50 °C.

[00312] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 5 a 30 °C.

[00313] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 10 a 25 °C.

30

[00314] En un ejemplo, la temperatura de reacción es temperatura ambiente.

Yoduro:

35 **[00315]**

En un ejemplo, el agente reductor es un yoduro.

[00316] Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que el Cr (VI) reacciona con yoduro formando Cr (III) y yodo.

40 **[00317]**

En un ejemplo, el yoduro es o comprende yoduro de metal alcalino.

[00318] En un ejemplo, el yoduro es o comprende yoduro de sodio o yoduro de potasio.

[00319] En un ejemplo, el yoduro es o comprende yoduro de potasio.

45

[00320] En un ejemplo, el yoduro es yoduro de potasio.

[00321] En un ejemplo, la cantidad molar de yoduro es de 0,02 a 1,0 veces la cantidad molar total de Cr (VI) que se usó en la etapa de formación de ácido tiosulfónico (FATS) (si se realizó, y si se realizó usando Cr (VI)) y la etapa de acoplamiento oxidativo (AO).

50

[00322] En un ejemplo, el intervalo es 0,03 a 0,7.

[00323] En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,5.

55

[00324] En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,3.

[00325] En un ejemplo, el intervalo es 0,1 a 0,3.

60 **[00326]**

En un ejemplo, la cantidad molar es aproximadamente 0,18 veces.

[00327] En un ejemplo, el yoduro es yoduro acuoso (por ejemplo, yoduro de sodio acuoso).

[00328] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 1 hora a 24 horas.

65

[00329] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 2 horas a 18 horas.

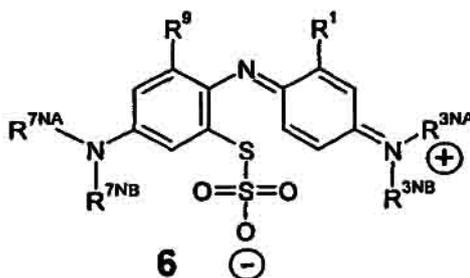
- [00330] En un ejemplo, el tiempo de reacción es aproximadamente 12 horas.
- [00331] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 50 °C.
- 5 [00332] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 5 a 30 °C.
- [00333] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 10 a 25 °C.
- 10 [00334] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 25 °C o menos.
- [00335] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 15 °C o menos.
- [00336] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 25 °C.
- 15 [00337] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 15 °C.

Ajuste del pH:

- 20 [00338] En un ejemplo, el tratamiento es tratamiento con un ácido o una base (por ejemplo, un ácido fuerte o una base fuerte) para alcanzar un pH de 5,70 a 6,35 (medido a temperatura ambiente).
- [00339] Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que, a un pH en este intervalo, el Cr (VI) reacciona formando Cr (III).
- 25 [00340] En un ejemplo, el intervalo de pH es 5,80 a 6,25.
- [00341] En un ejemplo, el intervalo de pH es 5,90 a 6,15.
- 30 [00342] En un ejemplo, el intervalo de pH es 5,95 a 6,10.
- [00343] En un ejemplo, el pH es aproximadamente 6,02.
- [00344] En un ejemplo, el tratamiento es con ácido fuerte o base fuerte.
- 35 [00345] En un ejemplo, el tratamiento es con base fuerte.
- [00346] En un ejemplo, el tratamiento es con NaOH acuoso (por ejemplo, 10%).
- 40 [00347] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 1 hora a 48 horas.
- [00348] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 2 horas a 24 horas.
- [00349] En un ejemplo, el tiempo de reacción es aproximadamente 16 horas.
- 45 [00350] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 25 °C.
- [00351] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 15 °C.
- 50 [00352] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 5 a 10 °C.

Aislamiento y purificación de producto intermedio de ión bipolar (AYDPIDIB)

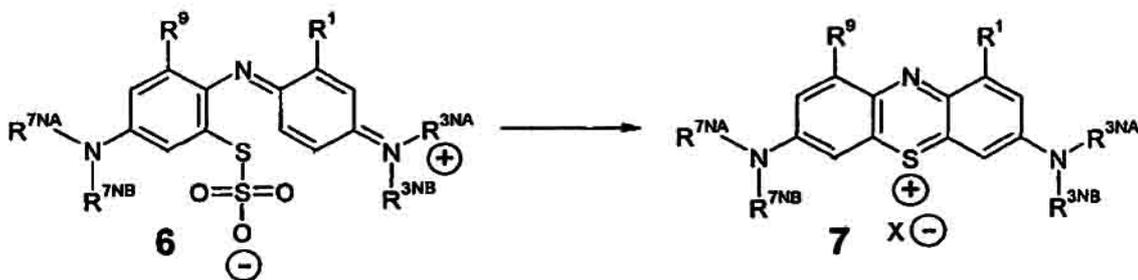
- [00353] En esta etapa, el producto intermedio de ión bipolar, **6**, se aísla y purifica.
- 55



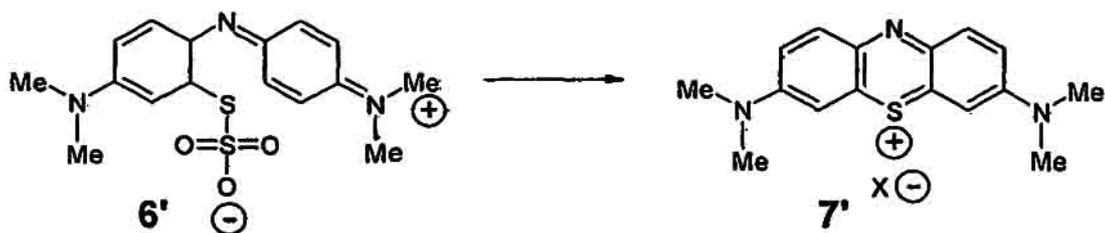
- [00354] En un ejemplo, el aislamiento y purificación es por filtración.
- [00355] En un ejemplo, el aislamiento y purificación es por filtración seguido de lavado.
- 5 [00356] En un ejemplo, el lavado es lavado con H₂O.
- [00357] En un ejemplo, el lavado es lavado con H₂O y tetrahidrofurano (THF).
- 10 [00358] En un ejemplo, la relación volumétrica de H₂O con respecto a THF es 1:1 a 10:1, preferentemente 4:1.
- [00359] En un ejemplo, el aislamiento y purificación es por filtración seguido de lavado y secado.
- 15 [00360] En un ejemplo, el secado es secado al aire.
- [00361] En un ejemplo, el secado es secado al aire durante 2 a 72 horas.
- [00362] En un ejemplo, el secado es secado al aire durante 2 a 48 horas.
- 20 [00363] En un ejemplo, el secado es secado al aire durante 2 a 24 horas.
- [00364] En un ejemplo, el secado es secado en estufa.
- 25 [00365] En un ejemplo, el secado es secado en estufa durante 2 a 72 horas.
- [00366] En un ejemplo, el secado es secado en estufa durante 2 a 48 horas.
- [00367] En un ejemplo, el secado es secado en estufa durante 2 a 24 horas.
- 30 [00368] En un ejemplo, el secado es secado en estufa a 30 a 60 °C durante 2 a 48 horas.
- [00369] Por ejemplo, en una realización, la mezcla de reacción se filtra, y el residuo (por ejemplo, ~100 mmoles de producto en bruto) se lava con H₂O (por ejemplo, 4 x 250 cm³) y THF (por ejemplo, 100 cm³), y luego se
- 35 seca al aire durante la noche.
- [00370] Por ejemplo, en una realización, la mezcla de reacción se filtra (por ejemplo, a través de un filtro Büchner a vacío), el sólido se extrae, se añade a otro recipiente con agua fresca, la mezcla se agita vigorosamente y se filtra de nuevo. El procedimiento "filtrar-recuperar-resuspender" puede repetirse varias veces. El sólido finalmente
- 40 obtenido puede usarse en etapas posteriores.

Cierre de anillo (CA)

- [00371] En esta etapa, un [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino disustituido)-6-(opcionalmente sustituido)-fenil-imino}-3-(opcionalmente sustituido)-ciclohexa-2,5-dieniliden]-N,N-disustituido-amonio, **6**, se somete a cierre de anillo dando una sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **7**, como se ilustra en el siguiente esquema:
- 45



- 50 [00372] En un ejemplo, un [(2-(tiosulfato)-4-(dimetilamino)-fenil-imino)-ciclohexa-2,5-dieniliden]-N,N-dimetilamonio, **6'**, se somete a cierre de anillo dando una sal de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io, **7'**, como se ilustra en el siguiente esquema:



- [00373] En un ejemplo, el cierre de anillo se logra mediante tratamiento con un agente de oxidación
- 5 [00374] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende Cu (II).
- [00375] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende sulfato de Cu (II).
- [00376] En un ejemplo, el agente de oxidación es sulfato de Cu (II) o un hidrato del mismo.
- 10 [00377] El sulfato de Cu (II) puede obtenerse comercialmente, por ejemplo, como pentahidrato.
- [00378] Sin desear quedar ligado a ninguna teoría particular, se cree que el Cu (II) se convierte en Cu (I) en la reacción, y precipita como Cu₂O insoluble.
- 15 [00379] En un ejemplo, el cierre de anillo se realiza en condiciones ácidas.
- [00380] En un ejemplo, el cierre de anillo se realiza a un pH de 1 a 5.
- 20 [00381] En un ejemplo, el cierre de anillo se realiza a un pH de 2 a 5.
- [00382] En un ejemplo, el cierre de anillo se realiza a un pH de 3 a 4,5.
- [00383] En un ejemplo, el cierre de anillo se realiza a un pH de 3,5 a 4,1.
- 25 [00384] En un ejemplo, el cierre de anillo se realiza a un pH de aproximadamente 3,8.
- [00385] En un ejemplo, el pH deseado se obtiene mediante la adición de ácido fuerte.
- 30 [00386] En un ejemplo, el pH deseado se obtiene mediante la adición de HCl.
- [00387] En un ejemplo, la relación molar de Cu (II) con respecto a amonio, **6**, es 0,02 a 0,10.
- [00388] En un ejemplo, el intervalo es 0,03 a 0,07
- 35 [00389] En un ejemplo, el intervalo es aproximadamente 0,05.
- [00390] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.
- 40 [00391] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 30 a 95 °C.
- [00392] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 50 a 90 °C.
- [00393] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 60 a 90 °C.
- 45 [00394] En un ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 85 °C.
- [00395] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 10 a 120 minutos.
- 50 [00396] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 20 a 90 minutos.
- [00397] En un ejemplo, el tiempo de reacción es aproximadamente 60 minutos.
- [00398] En un ejemplo, la reacción se realiza hasta que la mezcla de reacción cambie de color, por ejemplo, se convierte en color azul oscuro.
- 55 [00399] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

[00400] En un ejemplo, después de la reacción, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se recoge. (El filtrado contiene el producto deseado en disolución.)

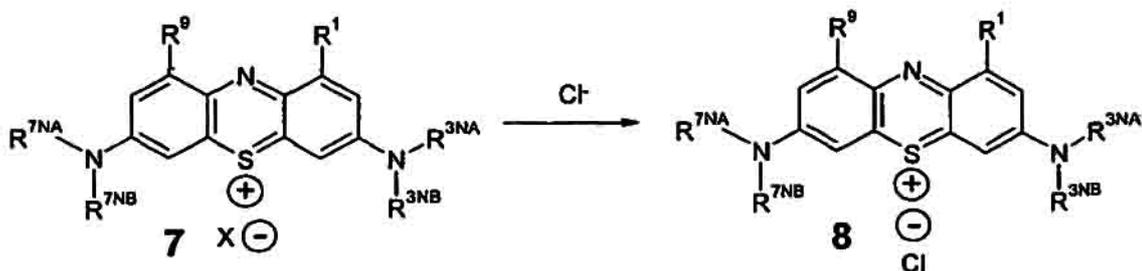
[00401] En un ejemplo, la filtración se realiza a una temperatura próxima a la temperatura de reacción, dando un filtrado "caliente".

[00402] En un ejemplo, la mezcla de reacción se enfría primero, y la filtración se realiza a aproximadamente temperatura ambiente, dando un filtrado "frío".

10 Formación de sal de cloruro (FSC)

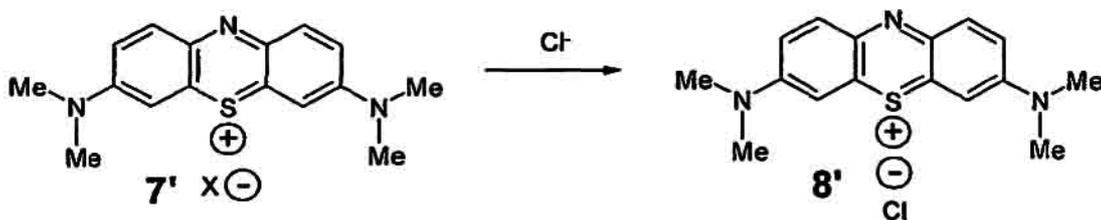
[00403] En esta etapa, una sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **7**, se hace reaccionar con cloruro, dando una sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **8**, como se ilustra en el siguiente esquema:

15



[00404] En un ejemplo, una sal de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io, **7'**, se hace reaccionar con cloruro, dando una sal de cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io, **8'** (es decir, CMT), como se ilustra en el siguiente esquema:

20



Tratamiento con ácido clorhídrico como fuente de cloruro:

25

[00405] En un ejemplo, el cloruro es ácido clorhídrico.

[00406] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH relativamente bajo.

30

[00407] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es -1 a 3.

[00408] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es 0 a 3.

35

[00409] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es 0 a 2.

[00410] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es aproximadamente 1.

[00411] En un ejemplo, el pH se ajusta al pH relativamente bajo lentamente.

40

[00412] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de 5 a 120 minutos.

[00413] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de 5 a 60 minutos.

[00414] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de 5 a 30 minutos.

45

[00415] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de aproximadamente 10 minutos.

[00416] En un ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura relativamente fría.

ES 2 736 160 T3

- [00417] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 2 a 40 °C.
- [00418] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 2 a 30 °C.
- 5 [00419] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 5 a 30 °C.
- [00420] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 10 a 30 °C.
- [00421] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 15 a 30 °C.
- 10 [00422] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 20 a 30 °C.
- [00423] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es aproximadamente 25 °C.
- 15 [00424] En un ejemplo, la reacción se realiza hasta que la mezcla de reacción (inicialmente, por ejemplo, un color azul oscuro) se vuelve azul clara a incolora.
- [00425] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- 20 *Tratamiento con una sal de cloruro como fuente de cloruro:*
- [00426] En un ejemplo, el cloruro es sal de cloruro.
- [00427] En un ejemplo, el cloruro es cloruro de metal alcalino.
- 25 [00428] En un ejemplo, el cloruro es cloruro sódico.
- [00429] En un ejemplo, hay gran exceso molar de cloruro (sódico).
- 30 [00430] En un ejemplo, la relación molar de cloruro con respecto a sal, **7**, es 5 a 100.
- [00431] En un ejemplo, la relación molar es 10 a 80.
- [00432] En un ejemplo, la relación molar es 10 a 50.
- 35 [00433] En un ejemplo, la relación molar es aproximadamente 20.
- [00434] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.
- 40 [00435] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 20 a 95 °C.
- [00436] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 30 a 95 °C.
- [00437] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 50 a 80 °C.
- 45 [00438] En un ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 65 °C.
- [00439] En un ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente temperatura ambiente.
- 50 [00440] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 10 a 30 minutos.
- [00441] En un ejemplo, la reacción se realiza hasta que la mezcla de reacción (inicialmente, por ejemplo, un color azul oscuro) se vuelve azul clara a incolora.
- 55 [00442] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- [00443] En un ejemplo, la mezcla de reacción se deja enfriar tras la adición del cloruro, dando el producto como un precipitado.
- 60 Tratamiento adicional
- [00444] Tras la etapa de formación de sal de cloruro (FSC) pueden realizarse una o más etapas de tratamiento adicionales (es decir, TS, TD, TC, TAEDT, EO), como se describe a continuación. Si se realizan dos o más de estas etapas de tratamiento, pueden realizarse en cualquier orden. Estas etapas de tratamiento dan lugar a
65 pureza mejorada, especialmente contenido de metal reducido y contenido de impurezas orgánicas reducido.

[00445] En un ejemplo se realizan una o más etapas de tratamiento adicionales seleccionadas de TS, TD, TC y TAEDT, seguido de EO.

Tratamiento con sulfuro (TS)

- 5
- [00446]** En esta etapa, una sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **7**, o una sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **8**, se trata con un sulfuro.
- 10 **[00447]** En un ejemplo, la sal, **7**, se trata con un sulfuro.
- [00448]** En un ejemplo, la sal de cloruro, **8**, se trata con un sulfuro.
- [00449]** El sulfuro es o comprende S²⁻.
- 15 **[00450]** En un ejemplo, el sulfuro es un sulfuro de metal.
- [00451]** En un ejemplo, el sulfuro es un sulfuro de metal alcalino.
- 20 **[00452]** En un ejemplo, el sulfuro es o comprende Na₂S.
- [00453]** En un ejemplo, el sulfuro es Na₂S.
- [00454]** En un ejemplo, el sulfuro es un sulfuro de metal de transición.
- 25 **[00455]** En un ejemplo, el sulfuro es o comprende ZnS.
- [00456]** En un ejemplo, el sulfuro es ZnS.
- 30 **[00457]** En un ejemplo, la cantidad de sulfuro es 0,01 a 0,20 equivalentes.
- [00458]** En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,15 equivalentes.
- [00459]** En un ejemplo, el intervalo es aproximadamente 0,1 equivalentes.
- 35 **[00460]** En un ejemplo, la concentración (inicial) de sal, **7** u **8** es 0,005 a 0,25 M.
- [00461]** En un ejemplo, el intervalo es 0,02 a 0,30 M.
- 40 **[00462]** En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,20 M.
- [00463]** En un ejemplo, la concentración (inicial) es aproximadamente 0,10 M.
- [00464]** En un ejemplo, el tratamiento es tratamiento con un sulfuro y un cloruro.
- 45 **[00465]** En un ejemplo, el cloruro es o comprende NaCl.
- [00466]** En un ejemplo, el cloruro es NaCl.
- 50 **[00467]** En un ejemplo, hay un exceso molar de cloruro.
- [00468]** En un ejemplo, la cantidad de cloruro es 5 a 300 equivalentes.
- [00469]** En un ejemplo, la cantidad de cloruro es 5 a 40 equivalentes.
- 55 **[00470]** En un ejemplo, la cantidad de cloruro es 5 a 30 equivalentes.
- [00471]** En un ejemplo, la cantidad de cloruro es aproximadamente 20 equivalentes.
- 60 **[00472]** En un ejemplo, la cantidad de cloruro es aproximadamente 200 equivalentes.
- [00473]** En un ejemplo, el tratamiento se realiza a una temperatura de 2 a 20 °C.
- [00474]** En un ejemplo, el intervalo de temperatura es 2 a 15 °C.
- 65 **[00475]** En un ejemplo, el intervalo de temperatura es 5 a 15 °C.

- [00476]** En un ejemplo, la temperatura es aproximadamente 10 °C (por ejemplo, 10 ± 2 °C).
- [00477]** En un ejemplo, el tratamiento se realiza en un medio acuoso.
- 5 **[00478]** En un ejemplo, el tratamiento se realiza en condiciones básicas.
- [00479]** En un ejemplo, el tratamiento se realiza a un pH de 9 a 12.
- 10 **[00480]** En un ejemplo, el tratamiento se realiza a un pH de 10 a 11.
- [00481]** En un ejemplo, el tratamiento se realiza a un pH de aproximadamente 10,5.
- [00482]** En un ejemplo, el tratamiento se realiza de manera que el pH de la mezcla de reacción alcance al
15 menos 9 a 12.
- [00483]** En un ejemplo, el tratamiento se realiza de manera que el pH de la mezcla de reacción alcance al
menos 10 a 11.
- 20 **[00484]** En un ejemplo, el tratamiento se realiza de manera que el pH de la mezcla de reacción alcance al
menos aproximadamente 10,5.
- [00485]** En un ejemplo, el tratamiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 10 °C (por
ejemplo, 10 ± 2 °C) y a un pH de aproximadamente 10,5, o se realiza de manera que el pH de la mezcla de reacción
25 alcance al menos aproximadamente 10,5.
- [00486]** En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- [00487]** Por ejemplo, en una realización, producto de CMT en bruto se disuelve completamente en agua a
30 una concentración de aproximadamente 0,1 M a una temperatura de aproximadamente 65 °C. La disolución se
enfía. La disolución enfriada se filtra opcionalmente. La disolución se trata con aproximadamente 0,1 equivalentes
de sulfuro de sodio acuoso, o una cantidad suficiente para alcanzar un pH de aproximadamente 10,5 (por ejemplo,
10,5 ± 0,5). La mezcla resultante se agita (por ejemplo, durante aproximadamente 10 minutos), se filtra y el filtrado
se recoge. En un ejemplo, un gran exceso de cloruro sódico (por ejemplo, aproximadamente 23 equivalentes) se
35 añade al filtrado con agitación, y el precipitado resultante se recoge. Alternativamente, en otra realización, el pH de
la disolución enfriada (por ejemplo, aproximadamente 20 °C) se ajusta a aproximadamente pH 1 usando HCl, y el
precipitado resultante se recoge.
- [00488]** En un ejemplo, tras el tratamiento con sulfuro (por ejemplo, y antes del tratamiento con cloruro), el
40 producto (por ejemplo, en disolución) se lava adicionalmente con un disolvente orgánico.
- [00489]** En un ejemplo, el disolvente orgánico está seleccionado de diclorometano, 1,2-dicloroetano,
cloroformo, acetato de etilo, éter dietílico, clorobenceno, éter de petróleo (por ejemplo, 40:60), benceno, tolueno y
acetato de metilo. En un ejemplo, el disolvente orgánico es diclorometano.
- 45 **[00490]** En un ejemplo, por ejemplo, tras el lavado con un disolvente orgánico, el pH de la disolución del
producto lavado se ajusta a aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5, o aproximadamente 5,0. En un ejemplo,
la disolución se calienta/enfría (por ejemplo, adicionalmente) a aproximadamente 20 °C y luego se somete a
recristalización en ácido frío (por ejemplo, pH ajustado a aproximadamente 1 usando HCl, y el precipitado resultante
50 se recoge). En un ejemplo alternativa, la disolución se calienta (por ejemplo, adicionalmente) a aproximadamente 65
°C y se somete a precipitación por sales en caliente.
- [00491]** Por ejemplo, en una realización, producto de CMT en bruto se disuelve completamente en agua a
una concentración de aproximadamente 0,06 M a una temperatura de aproximadamente 60 °C. La disolución se
55 enfría. La disolución enfriada se filtra opcionalmente. La disolución se trata con aproximadamente 0,07 equivalentes
de sulfuro de sodio acuoso. La mezcla resultante se agita (por ejemplo, durante aproximadamente 15 minutos), se
filtra y el filtrado se recoge. El filtrado se lava con diclorometano (por ejemplo, varias veces). En un ejemplo, el
filtrado lavado se calienta a aproximadamente 60 °C, y un gran exceso de cloruro sódico (por ejemplo,
aproximadamente 260 equivalentes) se añade al filtrado (caliente) con agitación. La disolución caliente se deja
60 enfriar muy lentamente, y el precipitado (altamente cristalino) se recoge (por ejemplo, "precipitación por sales en
caliente"). Alternativamente, en otra realización, el pH del filtrado lavado enfriado (por ejemplo, aproximadamente 20
°C) se ajusta a aproximadamente pH 1 usando HCl, y el precipitado resultante se recoge.

Tratamiento con dimetilditiocarbamato (TD)

- 65 **[00492]** En esta etapa, una sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io,

7, o una sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, 8, se trata con un dimetilditiocarbamato.

- 5 [00493] En un ejemplo, la sal, 7, se trata con un dimetilditiocarbamato.
- [00494] En un ejemplo, la sal de cloruro, 8, se trata con un dimetilditiocarbamato.
- [00495] El dimetilditiocarbamato es o comprende $(\text{CH}_3)_2\text{NCS}_2$.
- 10 [00496] En un ejemplo, el dimetilditiocarbamato es o comprende $(\text{CH}_3)_2\text{NCS}_2\text{Na}$.
- [00497] En un ejemplo, el dimetilditiocarbamato es $(\text{CH}_3)_2\text{NCS}_2\text{Na}$.
- [00498] En un ejemplo, la cantidad de dimetilditiocarbamato es 0,01 a 0,20 equivalentes.
- 15 [00499] En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,15 equivalentes.
- [00500] En un ejemplo, el intervalo es aproximadamente 0,1 equivalentes.
- 20 [00501] En un ejemplo, la concentración (inicial) de sal, 7 u 8, es 0,005 a 0,25 M.
- [00502] En un ejemplo, el intervalo es 0,02 a 0,30 M.
- [00503] En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,20 M.
- 25 [00504] en una realización, la concentración (inicial) es aproximadamente 0,10 M.
- [00505] En un ejemplo, el tratamiento es tratamiento con un dimetilditiocarbamato y un cloruro.
- 30 [00506] En un ejemplo, el cloruro es o comprende NaCl.
- [00507] En un ejemplo, el cloruro es NaCl.
- [00508] En un ejemplo, hay un exceso molar de cloruro.
- 35 [00509] En un ejemplo, la cantidad de cloruro es 5 a 40 equivalentes.
- [00510] En un ejemplo, la cantidad de cloruro es 5 a 30 equivalentes.
- 40 [00511] En un ejemplo, la cantidad de cloruro es aproximadamente 20 equivalentes.
- [00512] En un ejemplo, el tratamiento se realiza en un medio acuoso.
- [00513] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- 45 [00514] Por ejemplo, en una realización, producto de CMT en bruto se disuelve completamente en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 M a una temperatura de aproximadamente 65 °C. La disolución se enfría. La disolución enfriada se filtra opcionalmente. La disolución se trata con aproximadamente 0,1 equivalentes de sal de sodio de ácido dimetilditiocarbámico acuoso. La mezcla resultante se agita (por ejemplo, durante 50 aproximadamente 10 minutos), se filtra y el filtrado se recoge. Un gran exceso de cloruro sódico (por ejemplo, aproximadamente 23 equivalentes) se añade al filtrado con agitación, y el precipitado resultante se recoge.
- [00515] En un ejemplo, tras el tratamiento con dimetilditiocarbamato (por ejemplo, y antes del tratamiento con cloruro), el producto (por ejemplo, en disolución) se lava adicionalmente con un disolvente orgánico, como se ha 55 descrito anteriormente para el tratamiento con sulfuro.
- [00516] En un ejemplo, por ejemplo, tras el lavado con un disolvente orgánico, el pH de la disolución del producto lavado se ajusta a aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5, o aproximadamente 5,0, como se ha descrito anteriormente para el tratamiento con sulfuro.
- 60

Tratamiento con carbonato (TC)

- 65 [00517] En esta etapa, una sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, 7, o una sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, 8, se trata con un carbonato.

- [00518]** En un ejemplo, la sal, **7**, se trata con un carbonato.
- [00519]** En un ejemplo, la sal de cloruro, **8**, se trata con un carbonato.
- 5 **[00520]** El carbonato es o comprende CO_3^{2-} .
- [00521]** En un ejemplo, el carbonato es o comprende carbonato de metal alcalino.
- 10 **[00522]** En un ejemplo, el carbonato es o comprende carbonato sódico.
- [00523]** En un ejemplo, el carbonato es carbonato sódico.
- [00524]** En un ejemplo, la cantidad de carbonato sódico es 0,01 a 0,20 equivalentes.
- 15 **[00525]** En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,15 equivalentes.
- [00526]** En un ejemplo, la cantidad es aproximadamente 0,1 equivalentes.
- 20 **[00527]** En un ejemplo, la concentración (inicial) de sal, **7** u **8**, es 0,005 a 0,25 M.
- [00528]** En un ejemplo, el intervalo es 0,02 a 0,30 M.
- [00529]** En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,20 M.
- 25 **[00530]** En un ejemplo, la concentración (inicial) es aproximadamente 0,10 M.
- [00531]** En un ejemplo, el tratamiento es tratamiento con un carbonato y un cloruro.
- 30 **[00532]** En un ejemplo, el cloruro es o comprende NaCl.
- [00533]** En un ejemplo, el cloruro es NaCl.
- [00534]** En un ejemplo, hay un exceso molar de cloruro.
- 35 **[00535]** En un ejemplo, la cantidad de cloruro es 5 a 40 equivalentes.
- [00536]** En un ejemplo, la cantidad de cloruro es 5 a 30 equivalentes.
- 40 **[00537]** En un ejemplo, la cantidad de cloruro es aproximadamente 20 equivalentes.
- [00538]** En un ejemplo, el tratamiento se realiza en un medio acuoso.
- [00539]** En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- 45 **[00540]** Por ejemplo, en una realización, producto de CMT en bruto se disuelve completamente en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 M a una temperatura de aproximadamente 65 °C. La disolución se enfría. La disolución enfriada se filtra opcionalmente. La disolución se trata con aproximadamente 0,1 equivalentes de carbonato sódico acuoso. La mezcla resultante se agita (por ejemplo, durante aproximadamente 10 minutos), se filtra, y el filtrado se recoge. Se añade un gran exceso de cloruro sódico (por ejemplo, aproximadamente 23 equivalentes) al filtrado con agitación, y el precipitado resultante se recoge.
- 50 **[00541]** En un ejemplo, tras el tratamiento con carbonato (por ejemplo, y antes del tratamiento con cloruro), el producto (por ejemplo, en disolución) se lava adicionalmente con un disolvente orgánico, como se ha descrito anteriormente para tratamiento con sulfuro.
- 55 **[00542]** En un ejemplo, por ejemplo, tras el lavado con un disolvente orgánico, el pH de la disolución del producto lavado se ajusta a aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5, o aproximadamente 5,0, como se ha descrito anteriormente para tratamiento con sulfuro.
- 60 Tratamiento con ácido etilendiaminatetraacético (TAEDT)
- [00543]** En esta etapa, una sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **7**, o una sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **8**, se trata con ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) o una sal de EDTA.

- [00544]** En un ejemplo, la sal, **7**, se trata con EDTA o una sal de EDTA.
- [00545]** En un ejemplo, la sal de cloruro, **8**, se trata con EDTA o una sal de EDTA.
- 5 **[00546]** En un ejemplo, la sal de EDTA es o comprende sal de metal alcalino de EDTA.
- [00547]** En un ejemplo, la sal de EDTA es o comprende sal de disodio de EDTA.
- [00548]** En un ejemplo, la sal de EDTA es sal de disodio de EDTA.
- 10 **[00549]** En un ejemplo, la cantidad de EDTA es 0,01 a 0,20 equivalentes.
- [00550]** En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,15 equivalentes.
- 15 **[00551]** En un ejemplo, la cantidad es aproximadamente 0,1 equivalentes.
- [00552]** En un ejemplo, la concentración (inicial) de sal, **7** u **8**, es 0,005 a 0,25 M.
- [00553]** En un ejemplo, el intervalo es 0,02 a 0,30 M.
- 20 **[00554]** En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,20 M.
- [00555]** En un ejemplo, la concentración (inicial) es aproximadamente 0,10 M.
- 25 **[00556]** En un ejemplo, el tratamiento es tratamiento con EDTA o una sal de EDTA y un cloruro.
- [00557]** En un ejemplo, el cloruro es o comprende NaCl.
- [00558]** En un ejemplo, el cloruro es NaCl.
- 30 **[00559]** En un ejemplo, hay un exceso molar de cloruro.
- [00560]** En un ejemplo, la cantidad de cloruro es 5 a 40 equivalentes.
- 35 **[00561]** En un ejemplo, la cantidad de cloruro es 5 a 30 equivalentes.
- [00562]** En un ejemplo, la cantidad de cloruro es aproximadamente 10 equivalentes.
- [00563]** En un ejemplo, el tratamiento se realiza en un medio acuoso.
- 40 **[00564]** En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- [00565]** Por ejemplo, en una realización, producto de CMT en bruto se disuelve completamente en agua a una concentración de aproximadamente 0,1 M a una temperatura de aproximadamente 65 °C. La disolución se
 45 enfría a temperatura ambiente, y entonces la disolución se trata con aproximadamente 0,1 equivalentes de sal de disodio de EDTA acuosa. La mezcla resultante se agita (por ejemplo, durante aproximadamente 1 hora), se filtra, y el filtrado se recoge. Se añade un gran exceso de cloruro sódico (por ejemplo, aproximadamente 10 equivalentes) al filtrado con agitación, y el precipitado resultante se recoge. En un ejemplo, tras el tratamiento con EDTA (por ejemplo, y antes del tratamiento con cloruro), el producto (por ejemplo, en disolución) se lava adicionalmente con un
 50 disolvente orgánico, como se ha descrito anteriormente para tratamiento con sulfuro.
- [00566]** En un ejemplo, por ejemplo, tras el lavado con un disolvente orgánico, el pH de la disolución del producto lavado se ajusta a aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,5, o aproximadamente 5,0, como se ha descrito anteriormente para tratamiento con sulfuro.
- 55 Extracción orgánica (EO)
- [00567]** En esta etapa, una sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **7**, o una sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **8**, en disolución o
 60 suspensión acuosa, se trata con (por ejemplo, se lava con) un disolvente orgánico.
- [00568]** En un ejemplo, la sal, **7**, en disolución o suspensión acuosa, se trata con (por ejemplo, se lava con) un disolvente orgánico.
- 65 **[00569]** En un ejemplo, la sal de cloruro, **8**, en disolución o suspensión acuosa, se trata con (por ejemplo, se lava con) un disolvente orgánico.

[00570] En un ejemplo, el disolvente orgánico es diclorometano (CH₂Cl₂, DCM). DCM es un compuesto químico de "clase 2", con una exposición diaria permitida (EDP) de 6 mg/día.

5 **[00571]** En un ejemplo, la relación volumétrica de disolución o suspensión acuosa de sal, **7** u **8**, con respecto a disolvente orgánico (por ejemplo, DCM) es 0,1 a 10.

[00572] En un ejemplo, la relación es 0,5 a 5.

10 **[00573]** En un ejemplo, la relación es 0,5 a 2.

[00574] En un ejemplo, el tratamiento (por ejemplo, lavado) se realiza iterativamente usando una pluralidad de alícuotas del disolvente orgánico (por ejemplo, DCM).

15 **[00575]** Por ejemplo, en una realización, 250 ml de disolución acuosa de la sal, **7** u **8**, se lava con 50 ml de DCM, cinco veces, para un volumen total de 250 ml de DCM, y una relación volumétrica de 1.

[00576] En un ejemplo, la disolución o suspensión acuosa de sal, **7** u **8**, tiene un pH de 8 a 12.

20 **[00577]** En un ejemplo, el intervalo de pH es 9 a 12.

[00578] En un ejemplo, el intervalo de pH es 9 a 11.

[00579] En un ejemplo, el intervalo de pH es aproximadamente 10,8.

25 **[00580]** En un ejemplo, el tratamiento (por ejemplo, lavado) se realiza a una temperatura de 2 a 20 °C.

[00581] En un ejemplo, el intervalo de temperatura es 2 a 15 °C.

30 **[00582]** En un ejemplo, la temperatura es aproximadamente 10 °C.

[00583] El tratamiento (por ejemplo, lavado) puede realizarse, por ejemplo, usando un recipiente de reacción equipado con un agitador mecánico superior unido a un eje con una paleta, además de una llave de desagüe en el fondo del matraz. La disolución o suspensión acuosa de sal, **7** u **8**, se dispone en el recipiente, y una alícuota de disolvente orgánico (por ejemplo, DCM) se añade y la mezcla heterogénea se agita durante un periodo adecuado. Las fases se dejan separar, y la fase inferior (disolvente orgánico) se desecha por la llave de desagüe. Se añade otra alícuota de disolvente orgánico (por ejemplo, DCM) y se repite el procedimiento, por ejemplo, varias veces.

40 **[00584]** La extracción orgánica (EO) es particularmente eficaz en reducir enormemente los niveles de impurezas orgánicas del producto sólido (por ejemplo, cristalinas) obtenido en último lugar.

[00585] En un ejemplo, primero se realiza una o más etapas de tratamiento adicionales seleccionadas de TS, TD, TC y TAEDT, seguido de extracción orgánica (EO).

45 Recristalización (RC)

[00586] En esta etapa, una sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **7**, o una sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **8**, se recristaliza.

50 **[00587]** En un ejemplo, la sal, **7**, se recristaliza.

[00588] En un ejemplo, la sal de cloruro, **8**, se recristaliza.

55 **[00589]** La etapa de recristalización mejora adicionalmente la pureza y también proporciona un producto con un tamaño de partícula adecuado, por ejemplo, un tamaño de partícula adecuado para su uso en la posterior formulación farmacéutica.

[00590] Para evitar dudas, obsérvese que "cristalización" y "recristalización" se usan indistintamente en el presente documento para significar la formación de un sólido precipitado (por ejemplo, cristales) en una disolución o suspensión, y que "re-" en el término "recristalización" no requiere que el producto recientemente cristalizado estuviera previamente en una forma sólida o cristalina.

Recristalización en ácido frío (RC-RAF):

65 **[00591]** En un ejemplo, la recristalización es recristalización en agua (por ejemplo, en una disolución

acuosa o suspensión acuosa) a una temperatura relativamente fría ajustando el pH a pH relativamente bajo (por ejemplo, "cristalización en ácido frío").

- 5 [00592] En un ejemplo, el pH se ajusta usando HCl.
- [00593] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 2 a 40 °C.
- [00594] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 2 a 30 °C.
- 10 [00595] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 5 a 30 °C.
- [00596] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 10 a 30 °C.
- [00597] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 15 a 30 °C.
- 15 [00598] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 20 a 30 °C.
- [00599] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es aproximadamente 25 °C.
- 20 [00600] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es -1 a 3.
- [00601] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es 0 a 3.
- [00602] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es 0 a 2.
- 25 [00603] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es aproximadamente 1.
- [00604] En un ejemplo, el pH se ajusta al pH relativamente bajo lentamente.
- 30 [00605] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de 5 a 120 minutos.
- [00606] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de 5 a 60 minutos.
- [00607] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de 5 a 30 minutos.
- 35 [00608] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de aproximadamente 10 minutos.
- [00609] La recristalización en ácido frío (RC-RAF) es particularmente eficaz en reducir enormemente el contenido de metal del producto sólido resultante (por ejemplo, cristalino).
- 40 *Precipitación por sales en caliente (RC-PSC):*
- [00610] En un ejemplo, la recristalización es recristalización en agua (por ejemplo, en una disolución acuosa o suspensión acuosa) a una temperatura elevada inicial, en presencia de un cloruro, tal como cloruro sódico (por ejemplo, "precipitación por sales en caliente").
- 45 [00611] En un ejemplo, la concentración (inicial) de sal, **7 u 8**, es 0,002 a 0,05 M.
- [00612] En un ejemplo, el intervalo es 0,005 a 0,04 M.
- 50 [00613] En un ejemplo, el intervalo es 0,01 a 0,04 M.
- [00614] En un ejemplo, la concentración (inicial) es aproximadamente 0,03 M.
- 55 [00615] En un ejemplo, la temperatura elevada inicial es 30 a 90 °C.
- [00616] En un ejemplo, el intervalo es 40 a 80 °C.
- [00617] En un ejemplo, el intervalo es 50 a 80 °C.
- 60 [00618] En un ejemplo, la temperatura elevada inicial es aproximadamente 65 °C.
- [00619] En un ejemplo, la concentración (inicial) de cloruro (sódico) es 0,1 a 3,0 M.
- 65 [00620] En un ejemplo, el intervalo es 0,5 a 2,5 M.

- [00621]** En un ejemplo, el intervalo es 1,0 a 2,2 M.
- [00622]** En un ejemplo, la concentración (inicial) es aproximadamente 2,0 M.
- 5 **[00623]** En un ejemplo, hay gran exceso molar de cloruro (sódico).
- [00624]** En un ejemplo, la relación molar de cloruro (sódico) con respecto a sal, **7 u 8**, es 5 a 100.
- [00625]** En un ejemplo, la relación molar es 20 a 80.
- 10 **[00626]** En un ejemplo, la relación molar es 50 a 80.
- [00627]** En un ejemplo, la relación molar es aproximadamente 65.
- 15 **[00628]** En un ejemplo, la recristalización incluye posterior secado del precipitado recristalizado (altamente cristalino), por ejemplo, en una estufa a una temperatura adecuada (por ejemplo, 50 a 120 °C) durante un tiempo adecuado (por ejemplo, 1 a 24 horas).
- [00629]** Por ejemplo, en una realización, producto de CMT en bruto o producto de CMT en bruto tratado se
 20 disuelve en H₂O a una concentración de aproximadamente 0,03 M, y a aproximadamente 65 °C. Opcionalmente, la disolución se filtra. Se añade cloruro sódico. La mezcla se deja enfriar, por ejemplo, a aproximadamente temperatura ambiente, lentamente, por ejemplo, durante 1 a 10 horas. El precipitado resultante (altamente cristalino) se recoge, y opcionalmente se seca, por ejemplo, en una estufa (por ejemplo, a aproximadamente 75 °C) durante un tiempo apropiado (por ejemplo, aproximadamente 16 horas).
- 25 *Trituración (RC-TRIT):*
- [00630]** En un ejemplo, la recristalización es recristalización en agua (por ejemplo, en una disolución acuosa o suspensión acuosa) a una temperatura elevada inicial, en presencia de tetrahidrofurano (THF) (por
 30 ejemplo, trituración).
- [00631]** En un ejemplo, la concentración (inicial) de sal, **7 u 8**, es 0,002 a 0,20 M.
- [00632]** En un ejemplo, el intervalo es 0,01 a 0,20 M.
- 35 **[00633]** En un ejemplo, el intervalo es 0,05 a 0,15 M.
- [00634]** En un ejemplo, la concentración (inicial) es aproximadamente 0,13 M.
- 40 **[00635]** En un ejemplo, la temperatura elevada inicial es 30 a 90 °C.
- [00636]** En un ejemplo, el intervalo es 40 a 80 °C.
- [00637]** En un ejemplo, el intervalo es 50 a 80 °C.
- 45 **[00638]** En un ejemplo, la temperatura elevada inicial es aproximadamente 65 °C.
- [00639]** En un ejemplo, la relación de agua con respecto a THF es 20:1 a 2:1, en volumen.
- 50 **[00640]** En un ejemplo, el intervalo es 10:1 a 2:1.
- [00641]** En un ejemplo, el intervalo es 7:1 a 3:1.
- [00642]** En un ejemplo, la relación es aproximadamente 5:1.
- 55 **[00643]** En un ejemplo, la recristalización incluye el posterior secado del precipitado recristalizado (altamente cristalino), por ejemplo, en una estufa a una temperatura adecuada (por ejemplo, 50 a 120 °C) durante un tiempo adecuado (por ejemplo, 1 a 24 horas).
- 60 **[00644]** Por ejemplo, en una realización, producto de CMT en bruto o producto de CMT en bruto tratado se disuelve en agua a una concentración de aproximadamente 0,13 M, y a aproximadamente 65 °C. Opcionalmente, la disolución se filtra. La mezcla se deja enfriar lentamente, y se añade THF cuando la temperatura alcanza aproximadamente 25 °C, a una relación volumétrica de agua:THF de aproximadamente 5:1. La mezcla se deja de nuevo enfriar, por ejemplo, a aproximadamente 5 °C, lentamente, por ejemplo, durante 1 a 10 horas. El precipitado
 65 resultante (altamente cristalino) se recoge, y opcionalmente se seca, por ejemplo, en una estufa (por ejemplo, a aproximadamente 100 °C) durante un tiempo apropiado (por ejemplo, aproximadamente 2 horas).

Procedimiento B de síntesis

5 **[00645]** Una diferencia importante entre los procedimientos conocidos y el Procedimiento B aquí descrito es el uso de sulfuro de sodio (Na_2S) en lugar de otros sulfuros, tales como sulfuro de hidrógeno (H_2S) en la etapa de condensación de anillos (CA-2). Véase, por ejemplo, Michaelis y col., 1940. Sin embargo, el sulfuro de hidrógeno es extremadamente peligroso y es tanto difícil como caro de usar en un procedimiento industrial. Usando sulfuro de sodio, estas desventajas se superan. Además, el sulfuro de sodio es un sólido, es más fácil de manipular y puede pesarse más fácilmente y con exactitud; esto permite un mejor control de la reacción.

10 **[00646]** En un ejemplo, el procedimiento comprende la etapa de:
condensación de anillos (CA-2).

15 **[00647]** En un ejemplo, el procedimiento comprende adicionalmente la etapa posterior de:
formación de sal de cloruro (FSC-2).

20 **[00648]** En un ejemplo, el procedimiento comprende adicionalmente la etapa inicial de:
reducción de nitrosilo (RN-2).

25 **[00649]** En un ejemplo, el procedimiento comprende adicionalmente las etapas iniciales de:
nitrosilación (NOS-2);
reducción de nitrosilo (RN-2).

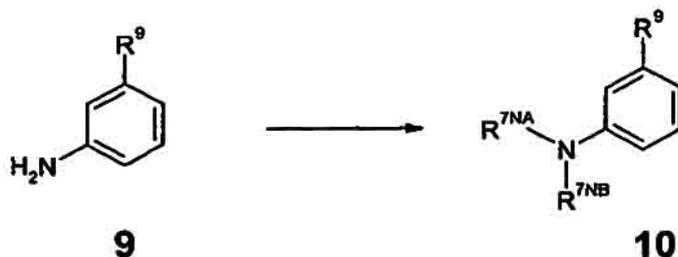
30 **[00650]** En un ejemplo, el procedimiento comprende adicionalmente las etapas iniciales de:
N,N-disustitución (NNDS-2);
nitrosilación (NOS-2);
35 reducción de nitrosilo (RN-2).

[00651] Por tanto, en una realización, el procedimiento comprende las etapas de, en orden:
40 N,N-disustitución (NNDS-2);
nitrosilación (NOS-2);
reducción de nitrosilo (RN-2);
45 condensación de anillos (CA-2);
formación de sal de cloruro (FSC-2).

[00652] Este procedimiento es particularmente muy apto para la síntesis de compuestos de
50 diaminofenotiazinio en los que R^1 y R^9 son distintos de -H, como en, por ejemplo, cloruro de 1,9-dietilmetiltioninio (DEMTIC).

N,N-Disustitución (NNDS-2)

55 **[00653]** En esta etapa, una anilina 3-opcionalmente sustituida, **9**, es N,N-disustituida usando un haluro de alquilo, un haluro de alqueno o un halohaluro de alquilo, dando una anilina N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida, **10**, como se ilustra en el siguiente esquema:



[00654] En un ejemplo, una 3-etil-anilina, **9**, es N,N-dimetilada usando un haluro de metilo, dando una N,N-dimetil-3-etil-anilina, **10**, como se ilustra en el siguiente esquema:

5



[00655] En un ejemplo, la reacción usa un haluro de alquilo.

10 **[00656]** En un ejemplo, la reacción usa un haluro de alquenilo.

[00657] En un ejemplo, la reacción usa un haluro de haloalquilo.

15 **[00658]** En un ejemplo, el haluro es un cloruro, bromuro o yoduro.

[00659] En un ejemplo, el haluro es un bromuro o yoduro.

[00660] En un ejemplo, el haluro es un yoduro.

20 **[00661]** En un ejemplo, la reacción usa yoduro de metilo.

[00662] En un ejemplo, la relación molar de haluro de alquilo, haluro de alquenilo o haluro de haloalquilo con respecto a anilina, **9**, es 2,0 a 4,0. En un ejemplo, la relación molar es 2,5 a 3,5.

25 **[00663]** En un ejemplo, la reacción se realiza en condiciones básicas.

[00664] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 8 o más.

30 **[00665]** En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 8 a 14.

[00666] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 8 a 12.

[00667] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 8 a 10.

35 **[00668]** En un ejemplo, las condiciones básicas se obtienen usando carbonato sódico.

[00669] En un ejemplo, la relación molar de haluro de alquilo, haluro de alquenilo o haluro de haloalquilo con respecto a base (por ejemplo, carbonato sódico) es aproximadamente 2,0.

40 **[00670]** En un ejemplo, la temperatura de reacción es 25 a 65 °C.

[00671] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 35 a 55 °C.

45 **[00672]** En un ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 45 °C.

[00673] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 1 a 24 horas.

[00674] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 2 a 18 horas.

[00675] En un ejemplo, el tiempo de reacción es aproximadamente 10 horas.

[00676] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

5

[00677] En un ejemplo, la reacción se termina mediante la adición de agua.

Nitrosilación (NOS-2)

10 [00678] En esta etapa, una anilina N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida, **10**, es 4-nitrosilada dando la N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida-4-nitrosil-anilina correspondiente, **11**, como se ilustra en el siguiente esquema:



15

[00679] En un ejemplo, una N,N-dimetil-3-etil-anilina, **10'**, es 4-nitrosilada formando la N,N-dimetil-3-etil-4-nitrosilanilina correspondiente, **11'**, como se ilustra en el siguiente esquema:



20

[00680] En un ejemplo, la nitrosilación se realiza usando un nitrito.

[00681] En un ejemplo, el nitrito es o comprende NO₂⁻.

25 [00682]

En un ejemplo, el nitrito es o comprende nitrito de metal alcalino.

[00683]

En un ejemplo, el nitrito es o comprende nitrito de sodio o nitrito de potasio.

[00684]

En un ejemplo, el nitrito es o comprende nitrito de sodio.

30

[00685]

En un ejemplo, el nitrito es nitrito de sodio.

[00686]

En un ejemplo, la relación molar de nitrito con respecto a anilina, **9**, es 0,8 a 1,5.

35 [00687]

En un ejemplo, la relación molar es 1,0 a 1,5.

[00688]

En un ejemplo, la relación molar es 1,0 a 1,3.

[00689]

En un ejemplo, la relación molar es 1,0 a 1,1.

40

[00690]

En un ejemplo, la relación molar es 1,1 a 1,5.

[00691]

En un ejemplo, la relación molar es 1,1 a 1,3.

45 [00692]

En un ejemplo, la reacción se realiza en condiciones ácidas.

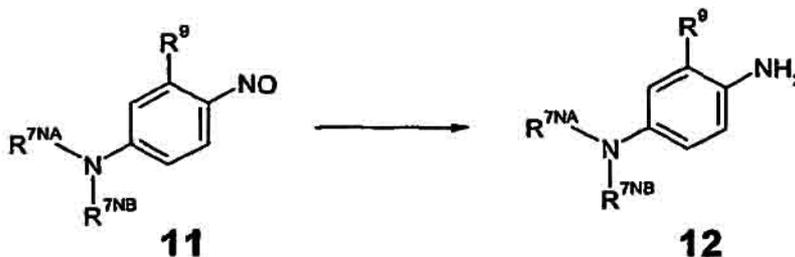
[00693]

En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 o menos.

- [00694] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 a -1.
- [00695] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 a 0.
- 5 [00696] En un ejemplo, las condiciones ácidas se obtienen usando un ácido fuerte.
- [00697] En un ejemplo, las condiciones ácidas se obtienen usando HCl (que tiene un protón de ácido fuerte).
- 10 [00698] En un ejemplo, la relación molar de protones ácidos con respecto a anilina, **9**, es 1 a 4.
- [00699] En un ejemplo, el intervalo es 2 a 4.
- 15 [00700] En un ejemplo, el intervalo es 3 a 4.
- [00701] En un ejemplo, la relación es aproximadamente 3,2.
- [00702] En un ejemplo, el intervalo es 2 a 3.
- 20 [00703] En un ejemplo, el intervalo es 2,25 a 2,75.
- [00704] En un ejemplo, la relación es aproximadamente 2,5.
- 25 [00705] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.
- [00706] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 25 °C.
- [00707] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 15 °C.
- 30 [00708] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 10 °C.
- [00709] En un ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 5 °C.
- 35 [00710] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 10 a 240 minutos.
- [00711] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 30 a 120 minutos.
- [00712] En un ejemplo, el tiempo de reacción es aproximadamente 60 minutos.
- 40 [00713] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

Reducción de nitrosilo (RN-2)

- 45 [00714] En esta etapa, una N,N-disustituída-3-opcionalmente sustituida-4-nitrosil-anilina, **11**, se reduce dando un benceno N',N-disustituído-1,4-diamino-5-opcionalmente sustituido, **12**, como se ilustra en el siguiente esquema:



- 50 [00715] En un ejemplo, una N,N-dimetil-3-etil-4-nitrosil-anilina, **11'**, se reduce dando un N,N-dimetil-1,4-diamino-3-etil-benceno, **12'**, como se ilustra en el siguiente esquema:



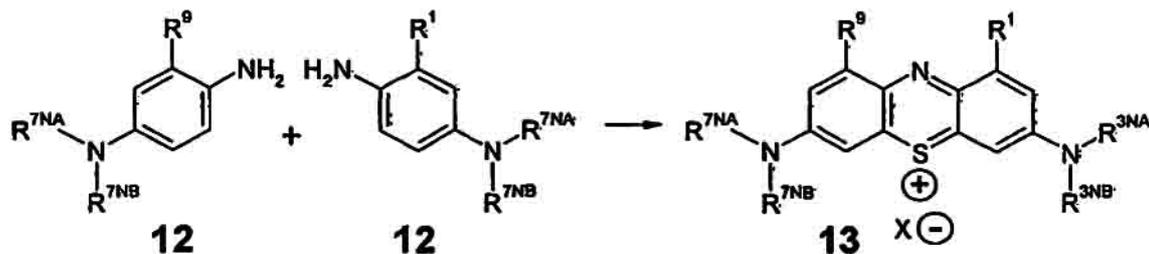
- [00716] En un ejemplo, la reducción es mediante reacción con un agente reductor.
- 5 [00717] En un ejemplo, el agente reductor es o comprende Fe (0).
- [00718] En un ejemplo, el agente reductor es o comprende hierro metálico.
- [00719] En un ejemplo, el agente reductor es hierro metálico.
- 10 [00720] El hierro metálico puede obtenerse comercialmente, por ejemplo, como limaduras metálicas.
- [00721] En un ejemplo, la relación molar de Fe (0) con respecto a anilina, **9**, es 1,0 a 4,0.
- 15 [00722] En un ejemplo, la relación molar es 1,5 a 4,0.
- [00723] En un ejemplo, la relación molar es 1,5 a 3,0.
- [00724] En un ejemplo, la relación molar es 1,5 a 2,5.
- 20 [00725] En un ejemplo, la reacción se realiza en condiciones ácidas.
- [00726] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 o menos.
- 25 [00727] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 a -1.
- [00728] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 a 0.
- [00729] En un ejemplo, las condiciones ácidas se obtienen usando un ácido fuerte.
- 30 [00730] En un ejemplo, las condiciones ácidas se obtienen usando HCl (que tiene un protón de ácido fuerte).
- [00731] En un ejemplo, la relación molar de protones ácidos con respecto a anilina, **9**, es 1 a 4.
- 35 [00732] En un ejemplo, el intervalo es 2 a 4.
- [00733] En un ejemplo, el intervalo es 3 a 4.
- 40 [00734] En un ejemplo, la relación es aproximadamente 3,2.
- [00735] En un ejemplo, el intervalo es 2 a 3.
- [00736] En un ejemplo, el intervalo es 2,25 a 2,75.
- 45 [00737] En un ejemplo, la relación es aproximadamente 2,5.
- [00738] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.
- 50 [00739] En un ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura de 2 a 35 °C.
- [00740] En un ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura de 10 a 30 °C.
- [00741] En un ejemplo, la reacción se realiza durante un tiempo de 10 minutos a 12 horas.
- 55 [00742] En un ejemplo, la reacción se realiza durante un tiempo de 30 minutos a 6 horas.

[00743] En un ejemplo, la reacción se realiza durante un tiempo de aproximadamente 3 horas.

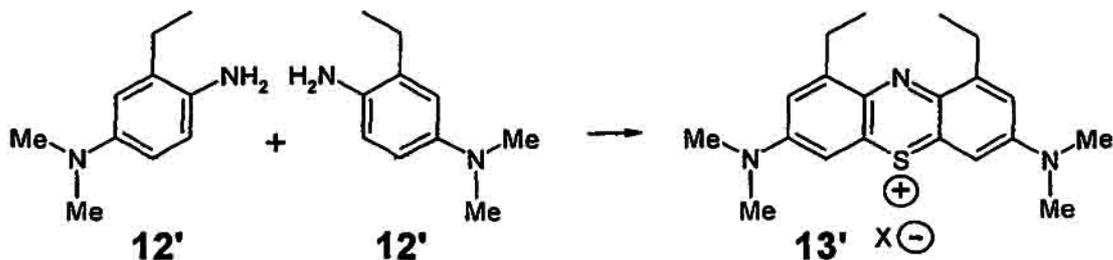
[00744] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

5 Condensación de anillos (CA-2)

[00745] En esta etapa, dos moléculas de benceno N,N-disustituido-1,4-diamino-5-opcionalmente sustituido, **12**, se condensan en presencia de sulfuro de metal alcalino y hierro (III), a un pH de 0,6 a 2,6, dando una sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **13**, como se ilustra en el siguiente esquema:



[00746] En un ejemplo, dos moléculas de N,N-dimetil-1,4-diamino-5-etil-benceno, **12**, se condensan en presencia de sulfuro de metal alcalino y hierro (III) a un pH de 0,6 a 2,6, dando una sal de 3,7-bis(dimetil-amino)-1,9-(dietil)-fenotiazin-5-io, **13**, como se ilustra en el siguiente esquema:



20 [00747] En un ejemplo, el sulfuro de metal alcalino es o comprende sulfuro de sodio o sulfuro de potasio.

[00748] En un ejemplo, el sulfuro de metal alcalino es o comprende sulfuro de sodio.

[00749] En un ejemplo, el sulfuro de metal alcalino es sulfuro de sodio.

25

[00750] En un ejemplo, el hierro (III) es o comprende haluro de hierro (III).

[00751] En un ejemplo, el hierro (III) es o comprende cloruro de hierro (III).

30 [00752]

En un ejemplo, el hierro (III) es hierro (III) cloruro o un hidrato del mismo.

[00753] El cloruro de hierro (III) puede obtenerse comercialmente, por ejemplo, como la sal anhidra o como el hexahidrato.

35 [00754]

En un ejemplo, la reacción se realiza en condiciones ácidas.

[00755] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 0,8 a 2,4.

[00756] En un ejemplo, el intervalo es 1,0 a 2,2.

40

[00757] En un ejemplo, el intervalo es 1,2 a 2,0.

[00758] En un ejemplo, el intervalo es 1,4 a 1,8.

45 [00759]

En un ejemplo, el pH es aproximadamente 1,6.

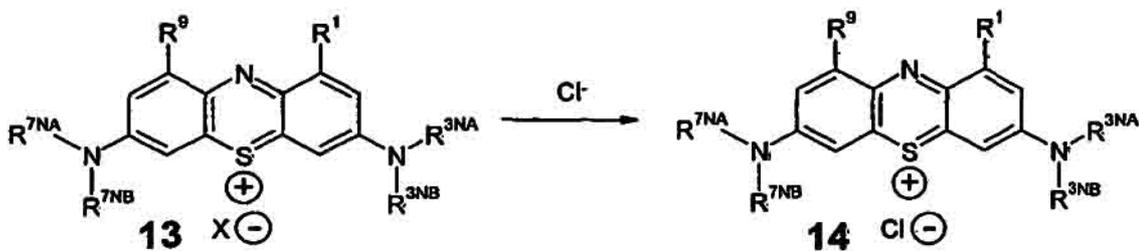
[00760] En un ejemplo, la relación molar de sulfuro con respecto a anilina, **12**, es 0,5 a 2,0.

[00761] En un ejemplo, la relación molar es 0,8 a 1,5.

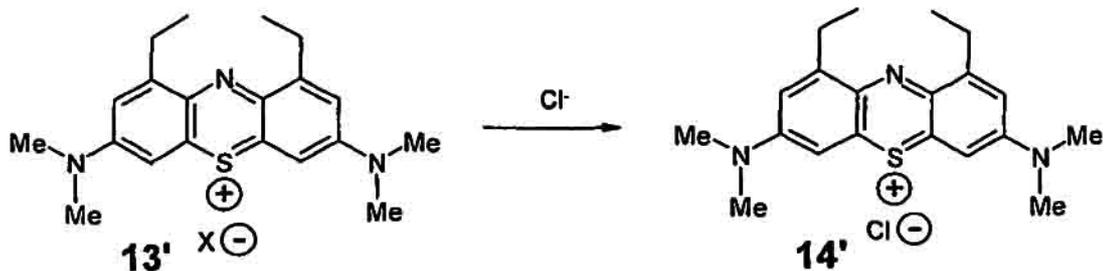
- [00762] En un ejemplo, la relación molar es aproximadamente 1,0.
- [00763] En un ejemplo, la relación molar de Fe (III) con respecto a anilina, **12**, es 2,0 a 6,0.
- 5 [00764] En un ejemplo, la relación molar es 2,6 a 4,0.
- [00765] En un ejemplo, la relación molar es aproximadamente 3,0.
- 10 [00766] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.
- [00767] En un ejemplo, el reactivo de Fe (III) se añade en una pluralidad de porciones aproximadamente iguales.
- 15 [00768] En un ejemplo, el reactivo de Fe (III) se añade en dos porciones aproximadamente iguales.
- [00769] En un ejemplo, el pH se ajusta al valor deseado (por ejemplo, mediante la adición de ácido fuerte o base fuerte), se añade el sulfuro de metal alcalino y se añade la mitad del reactivo de Fe (III). La mezcla se airea entonces (por ejemplo, durante 1 hora), y luego se añade el resto del reactivo de Fe (III).
- 20 [00770] En un ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura de 2 a 35 °C.
- [00771] En un ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura de 10 a 30 °C.
- 25 [00772] En un ejemplo, la reacción se realiza durante un tiempo de 10 minutos a 12 horas.
- [00773] En un ejemplo, la reacción se realiza durante un tiempo de 30 minutos a 6 horas.
- [00774] En un ejemplo, la reacción se realiza durante un tiempo de aproximadamente 3 horas.
- 30 [00775] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- [00776] En un ejemplo, después de la reacción, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se recoge.
- 35 [00777] En un ejemplo, la filtración se realiza a una temperatura próxima a la temperatura de reacción, dando un filtrado "caliente".
- [00778] En un ejemplo, la mezcla de reacción se enfría primero, y la filtración se realiza a aproximadamente temperatura ambiente, dando un filtrado "frío".
- 40

Formación de sal de cloruro (FSC-2)

- [00779] En esta etapa, una sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **13**, se hace reaccionar con cloruro, dando una sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **14**, como se ilustra en el siguiente esquema:
- 45



- 50 [00780] En un ejemplo, una sal de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io, **13'**, se hace reaccionar con cloruro, dando una sal de cloruro 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io, **14'** (es decir, DEMTC), como se ilustra en el siguiente esquema:



Tratamiento con ácido clorhídrico como fuente de cloruro:

- 5 [00781] En un ejemplo, el cloruro es ácido clorhídrico.
- [00782] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH relativamente bajo.
- [00783] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es -1 a 3.
- 10 [00784] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es 0 a 3.
- [00785] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es 0 a 2.
- 15 [00786] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es aproximadamente 1.
- [00787] En un ejemplo, el pH se ajusta al pH relativamente bajo lentamente.
- [00788] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de 5 a 120 minutos.
- 20 [00789] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de 5 a 60 minutos.
- [00790] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de 5 a 30 minutos.
- 25 [00791] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de aproximadamente 10 minutos.
- [00792] En un ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura relativamente fría.
- [00793] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 2 a 40 °C.
- 30 [00794] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 2 a 30 °C.
- [00795] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 5 a 30 °C.
- 35 [00796] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 10 a 30 °C.
- [00797] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 15 a 30 °C.
- [00798] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 20 a 30 °C.
- 40 [00799] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es aproximadamente 25 °C.
- [00800] En un ejemplo, la reacción se realiza hasta que la mezcla de reacción (inicialmente, por ejemplo, un color azul oscuro) se convierte en azul clara a incolora.
- 45 [00801] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

Tratamiento con una sal de cloruro como fuente de cloruro:

- 50 [00802] En un ejemplo, el cloruro es sal de cloruro.
- [00803] En un ejemplo, el cloruro es cloruro de metal alcalino.
- [00804] En un ejemplo, el cloruro es cloruro sódico.
- 55 [00805] En un ejemplo, hay gran exceso molar de cloruro (sódico).

- [00806]** En un ejemplo, la relación molar de cloruro con respecto a sal, **13**, es 5 a 100.
- [00807]** En un ejemplo, la relación molar es 10 a 80.
- 5 **[00808]** En un ejemplo, la relación molar es 10 a 50.
- [00809]** En un ejemplo, la relación molar es aproximadamente 20.
- 10 **[00810]** En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.
- [00811]** En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 30 °C.
- [00812]** En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 20 °C.
- 15 **[00813]** En un ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 5 °C.
- [00814]** En un ejemplo, el tiempo de reacción es 5 a 30 minutos.
- 20 **[00815]** En un ejemplo, la reacción se realiza hasta que la mezcla de reacción cambia de color, por ejemplo, se vuelve roja/púrpura a medida que precipita el producto.
- [00816]** En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- 25 **[00817]** Si se desea, adicionalmente puede realizarse una o más de las etapas de tratamiento (TS, TD, TC, TAEDT, EO) descritas anteriormente.
- [00818]** Si se desea, adicionalmente puede realizarse una etapa de recristalización (RC), descrita anteriormente.
- 30 Procedimiento C de síntesis
- [00819]** Este procedimiento es particularmente muy apto para la síntesis de compuestos de diaminofenotiazinio en los que los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ son distintos de $-N(CH_3)_2$, por ejemplo, en los que los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ son iguales y son $-N(CH_3CH_2)_2$.
- 35 **[00820]** En un ejemplo, el procedimiento comprende las etapas de, en orden:
 formación de ácido tiosulfónico (FATS-3);
 40 acoplamiento oxidativo (AO-3);
 cierre de anillo (CA-3).
- 45 **[00821]** En un ejemplo, el procedimiento comprende adicionalmente la etapa posterior de:
 formación de sal de cloruro (FSC-3).
- [00822]** Por tanto, en una realización, el procedimiento comprende las etapas de, en orden:
 50 formación de ácido tiosulfónico (FATS-3);
 acoplamiento oxidativo (AO-3);
 55 cierre de anillo (CA-3);
 formación de sal de cloruro (FSC-3).
- Formación de ácido tiosulfónico (FATS-3)
- 60 **[00823]** En esta etapa, un N,N-dietil-1,4-diamino-benceno, **15**, se oxida en presencia de un tiosulfato dando un éster S-(2-amino-5-dietilamino-fenílico) de ácido tiosulfúrico, **16**, como se ilustra en el siguiente esquema:

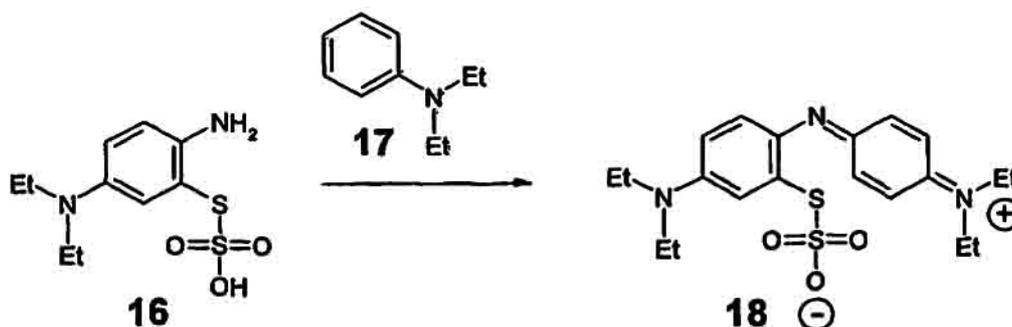


- [00824] El tiosulfato es o comprende $S_2O_3^{2-}$.
- 5 [00825] En un ejemplo, el tiosulfato es o comprende $Na_2S_2O_3$.
- [00826] En un ejemplo, el tiosulfato es $Na_2S_2O_3$.
- [00827] El $Na_2S_2O_3$ puede obtenerse comercialmente, por ejemplo, como la sal anhidra o como el
10 pentahidrato.
- [00828] En un ejemplo, la relación molar de tiosulfato con respecto a diamina, **15**, es 0,8 a 1,5.
- [00829] En un ejemplo, la relación molar es 1,0 a 1,5.
15
- [00830] En un ejemplo, la relación molar es 1,1 a 1,5.
- [00831] En un ejemplo, la relación molar es 1,1 a 1,3.
- 20 [00832] En un ejemplo, la oxidación es mediante reacción con un agente de oxidación.
- [00833] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende Cr (VI).
- [00834] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende $Cr_2O_7^{2-}$.
25
- [00835] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende $Na_2Cr_2O_7$.
- [00836] En un ejemplo, el agente de oxidación es $Na_2Cr_2O_7$.
- 30 [00837] En un ejemplo, la relación molar de Cr (VI) con respecto a diamina, **15**, es 0,2 a 2,0.
- [00838] En un ejemplo, la relación molar es 0,2 a 1,0.
- [00839] En un ejemplo, la relación molar es 0,2 a 0,8.
35
- [00840] En un ejemplo, la relación molar es 0,3 a 0,7.
- [00841] En un ejemplo, el agente de oxidación comprende adicionalmente Al (III).
- 40 [00842] En un ejemplo, el agente de oxidación comprende adicionalmente $Al_2(SO_4)_3$.
- [00843] En un ejemplo, la relación molar de Al (III) con respecto a diamina, **15**, es 0,2 a 2,0.
- [00844] En un ejemplo, la relación molar es 0,2 a 1,0.
45
- [00845] En un ejemplo, la relación molar es 0,2 a 0,8.
- [00846] En un ejemplo, la relación molar es 0,3 a 0,7.
- 50 [00847] En un ejemplo, el agente de oxidación comprende además un ácido fuerte.
- [00848] En un ejemplo, el agente de oxidación comprende además ácido sulfúrico (H_2SO_4) (que tiene dos
protones de ácido fuerte).
- 55 [00849] En un ejemplo, la relación molar de protones ácidos con respecto a diamina, **15**, es 1,0 a 4,0.
- [00850] En un ejemplo, el intervalo es 1,5 a 2,5.

- [00851] En un ejemplo, el intervalo es aproximadamente 2,0.
- [00852] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.
- 5 [00853] En un ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura de 15 a 50 °C.
- [00854] En un ejemplo, la reacción se realiza durante un tiempo de 10 minutos a 2 horas.
- [00855] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- 10 [00856] En un ejemplo, después de la reacción, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se recoge.
- [00857] En un ejemplo, la filtración se realiza a una temperatura próxima a la temperatura de reacción.
- 15 [00858] En un ejemplo, la mezcla de reacción se enfría primero, y la filtración se realiza a aproximadamente temperatura ambiente.

Acoplamiento oxidativo (AO-3)

- 20 [00859] En esta etapa, un éster S-(2-amino-5-dietilamino-fenílico) de ácido tiosulfúrico, **16**, se acopla oxidativamente a una N,N-dietil-anilina, **17**, dando a [4-{2-(tiosulfato)-4-(dietilamino)-fenil-imino}-ciclohexa-2,5-dieniliden]-N,N-dietilamonio, **18**, como se ilustra en el siguiente esquema:



- 25 [00860] En un ejemplo, la oxidación se realiza usando un agente de oxidación.
- [00861] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende Cr (VI).
- 30 [00862] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$.
- [00863] En un ejemplo, el agente de oxidación es o comprende $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.
- [00864] En un ejemplo, el agente de oxidación es $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.
- 35 [00865] En un ejemplo, la relación molar de éster, **16**, con respecto a anilina, **17**, es 0,5 a 1,5.
- [00866] En un ejemplo, el intervalo es 0,8 a 1,2.
- 40 [00867] En un ejemplo, la relación molar es aproximadamente 1,0.
- [00868] En un ejemplo, la relación molar de Cr (VI) con respecto a anilina, **17**, es 1,0 a 4,0.
- [00869] En un ejemplo, el intervalo es 1,6 a 3,0.
- 45 [00870] En un ejemplo, el intervalo es 2,0 a 3,0.
- [00871] En un ejemplo, la relación molar es aproximadamente 2,2.
- 50 [00872] En un ejemplo, la reacción se realiza en condiciones ácidas.
- [00873] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 o menos.
- [00874] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 a -1.

[00875] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH de 1 a 0.

[00876] En un ejemplo, las condiciones ácidas se obtienen usando un ácido fuerte.

5 [00877] En un ejemplo, las condiciones ácidas se obtienen usando HCl (que tiene un protón de ácido fuerte).

[00878] En un ejemplo, la relación molar de protones ácidos con respecto a anilina, **17**, es 1,0 a 4,0.

10 [00879] En un ejemplo, el intervalo es 1,5 a 2,5.

[00880] En un ejemplo, la relación molar es aproximadamente 2,0.

15 [00881] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.

[00882] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 20 a 95 °C.

[00883] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 30 a 80 °C.

20 [00884] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 10 minutos a 12 horas.

[00885] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 10 minutos a 4 horas.

25 [00886] En un ejemplo, el tiempo de reacción es aproximadamente 30 minutos.

[00887] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

Cierre de anillo (CA-3)

30 [00888] En esta etapa, un [4-{2-(tiosulfato)-4-(dietilamino)-fenil-imino}-ciclohexa-2,5-dieniliden]-N,N-dietilamonio, **18**, se hace reaccionar con dióxido de manganeso activado (MnO₂) para lograr el cierre de anillo dando una sal de 3,7-bis(dietilamino)-fenotiazin-5-ilo, **19**, como se ilustra en el siguiente esquema:



35 [00889] En un ejemplo, la relación molar de MnO₂ con respecto a amonio, **18**, es 1,0 a 3,0.

[00890] En un ejemplo, la relación molar es 1,5 a 2,5.

40 [00891] En un ejemplo, la relación molar es aproximadamente 2,0.

[00892] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.

45 [00893] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 30 a 95 °C.

[00894] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 60 a 90 °C.

[00895] En un ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 85 °C.

50 [00896] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 10 minutos a 12 horas.

[00897] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 10 minutos a 4 horas.

55 [00898] En un ejemplo, el tiempo de reacción es aproximadamente 30 minutos.

[00899] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.

[00900] En un ejemplo, después de completarse la reacción (se observa una disolución azul con precipitado), se añade ácido fuerte (por ejemplo, H₂SO₄ concentrado).

[00901] Sin desear quedar ligado a ninguna teoría particular, se cree que el ácido fuerte disuelve las sales de manganeso y óxido de cromo (y otras sales, si están presentes).

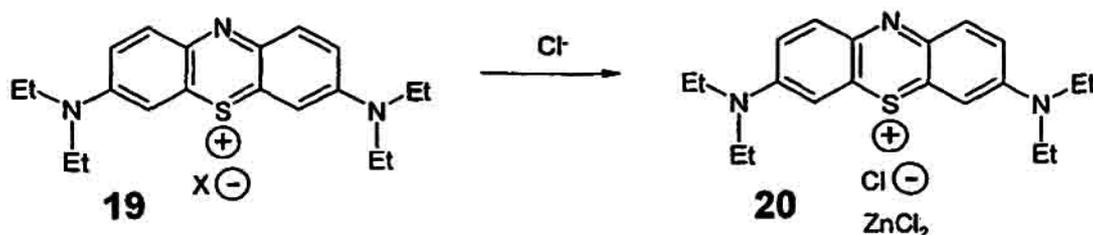
[00902] En un ejemplo, después de la reacción, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se recoge.

[00903] En un ejemplo, la filtración se realiza a una temperatura próxima a la temperatura de reacción, dando un filtrado "caliente".

[00904] En un ejemplo, la mezcla de reacción se enfría primero, y la filtración se realiza a aproximadamente temperatura ambiente, dando un filtrado "frío".

15 Formación de sal de cloruro (FSC-3)

[00905] En esta etapa, una sal de 3,7-bis(dietilamino)-fenotiazin-5-io, **19**, se hace reaccionar con cloruro, dando una sal mixta de cloruro de 3,7-bis(dietilamino)-fenotiazin-5-io-cloruro de cinc, **20**, como se ilustra en el siguiente esquema:



Tratamiento con ácido clorhídrico como fuente de cloruro:

25 **[00906]** En un ejemplo, el cloruro es ácido clorhídrico.

[00907] En un ejemplo, la reacción se realiza a un pH relativamente bajo.

30 **[00908]** En un ejemplo, el pH relativamente bajo es -1 a 3.

[00909] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es 0 a 3.

[00910] En un ejemplo, el pH relativamente bajo es 0 a 2.

35 **[00911]** En un ejemplo, el pH relativamente bajo es aproximadamente 1.

[00912] En un ejemplo, el pH se ajusta al pH relativamente bajo lentamente.

40 **[00913]** En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de 5 a 120 minutos.

[00914] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de 5 a 60 minutos.

[00915] En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de 5 a 30 minutos.

45 **[00916]** En un ejemplo, el pH se ajusta durante un periodo de aproximadamente 10 minutos.

[00917] En un ejemplo, la reacción se realiza a una temperatura relativamente fría.

[00918] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 2 a 40 °C.

50 **[00919]** En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 2 a 30 °C.

[00920] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 5 a 30 °C.

55 **[00921]** En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 10 a 30 °C.

[00922] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 15 a 30 °C.

- [00923] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es 20 a 30 °C.
- [00924] En un ejemplo, la temperatura relativamente fría es aproximadamente 25 °C.
- 5 [00925] En un ejemplo, la reacción se realiza hasta que la mezcla de reacción (inicialmente, por ejemplo, un color azul oscuro) se convierte en azul clara a incolora.
- [00926] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- 10 *Tratamiento con una sal de cloruro como fuente de cloruro:*
- [00927] En un ejemplo, el cloruro es sal de cloruro.
- 15 [00928] En un ejemplo, el cloruro es cloruro de metal alcalino.
- [00929] En un ejemplo, el cloruro es cloruro sódico.
- [00930] En un ejemplo, el cloruro es cloruro de metal alcalino y cloruro de cinc.
- 20 [00931] En un ejemplo, el cloruro es cloruro sódico y cloruro de cinc.
- [00932] En un ejemplo, hay gran exceso molar de cloruro (sódico y de cinc).
- 25 [00933] En un ejemplo, la relación molar de cloruro con respecto a sal, **19**, es 5 a 100.
- [00934] En un ejemplo, la relación molar es 10 a 80.
- [00935] En un ejemplo, la relación molar es 10 a 50.
- 30 [00936] En un ejemplo, la relación molar es aproximadamente 20.
- [00937] En un ejemplo, la reacción se realiza en un medio acuoso.
- 35 [00938] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 30 °C.
- [00939] En un ejemplo, la temperatura de reacción es 2 a 20 °C.
- [00940] En un ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 5 °C.
- 40 [00941] En un ejemplo, el tiempo de reacción es 30 minutos a 24 horas.
- [00942] En un ejemplo, la mezcla de reacción se agita durante la etapa de reacción.
- 45 [00943] Si se desea, adicionalmente pueden realizarse una o más de las etapas de tratamiento (TS, TD, TC, TAEDT, EO) descritas anteriormente.
- [00944] Si se desea, adicionalmente puede realizarse una etapa de recristalización (RC), descrita anteriormente.
- 50 Compuestos
- [00945] Los procedimientos descritos en el presente documento dan compuestos de diaminofenotiazinio a una pureza que, hasta ahora, no ha estado disponible en el mundo.
- 55 [00946] Por ejemplo, muchos de los procedimientos descritos en el presente documento dan CMT de pureza muy alta con niveles extremadamente bajos de tanto impurezas orgánicas (por ejemplo, de Azure B y violeta de metileno Bernthsen (MVB)) como impurezas metálicas (por ejemplo, que cumplen o superan los límites de la Farmacopea Europea).
- 60 [00947] Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de diaminofenotiazinio como se describe en el presente documento, obtenido por, o que es obtenible por, un procedimiento como se describe en el presente documento.
- 65 [00948] En una realización, la presente invención se refiere a CMT *obtenido por, u obtenible por*, un procedimiento como se describe en el presente documento.

[00949] El compuesto (CMT) tiene una pureza superior al 98%.

[00950] En una realización, el compuesto tiene menos del 2% de Azure B como impureza.

[00951] En una realización, el compuesto tiene menos del 0,13% de MVB como impureza.

(Todas las purezas en porcentaje citadas en el presente documento son en peso, a menos que se especifique de otro modo.)

[00952] En una realización, el compuesto (por ejemplo, CMT) tiene una pureza elemental (por ejemplo, para Al, Cr, Zn, Cu, Fe, Mn, Ni, Mo, Cd, Sn y Pb) que es mejor que los límites de la Farmacopea Europea (FE).

[00953] El término "pureza elemental" citada en el presente documento se refiere a las cantidades de los once (11) metales especificados por la Farmacopea Europea: Al, Cr, Zn, Cu, Fe, Mn, Ni, Mo, Cd, Sn y Pb.

[00954] Los límites de la Farmacopea Europea citados en el presente documento se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 1	
Límites de la Farmacopea Europea (µg/g)	
Aluminio (Al)	100
Cromo (Cr)	10
Cinc (Zn)	10
Cobre (Cu)	10
Hierro (Fe)	100
Manganeso (Mn)	10
Níquel (Ni)	10
Molibdeno (Mo)	10
Cadmio (Cd)	1
Estaño (Sn)	1
Plomo (Pb)	10

[00955] En una realización, el compuesto (por ejemplo, CMT) tiene una pureza elemental que es mejor que 0,9 veces los límites de la Farmacopea Europea (FE).

[00956] En una realización, el compuesto (por ejemplo, CMT) tiene una pureza elemental que es mejor que 0,5 veces los límites de la Farmacopea Europea (FE).

[00957] En una realización, el compuesto (por ejemplo, CMT) tiene una pureza elemental que es mejor que 0,2 veces los límites de la Farmacopea Europea (FE).

[00958] En una realización, el compuesto (por ejemplo, CMT) tiene una pureza elemental que es mejor que 0,1 veces los límites de la Farmacopea Europea (FE).

(Por ejemplo, 0,5 veces los límites de la Farmacopea Europea (FE) es 50 µg/g de Al, 5 µg/g de Cr, 5 µg/g de Zn, etc.)

[00959] Todas las combinaciones plausibles y compatibles de los anteriores grados de pureza se desvelan en el presente documento como si cada combinación individual fuera específica y explícitamente citada.

Composiciones

[00960] Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de diaminofenotiazinio, como se describe en el presente documento.

[00961] Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de diaminofenotiazinio que se *obtiene por*, o es *obtenible por*, un procedimiento como se describe en el presente documento.

[00962] En una realización, la composición comprende además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Procedimientos de inactivación de patógenos

[00963] Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se describe en el presente documento, en un procedimiento de inactivación de un patógeno en una muestra (por ejemplo, una muestra de sangre o de plasma), comprendiendo el procedimiento introducir el compuesto en la muestra, y exponer la muestra a luz.

5

[00964] Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de diaminofenotiazinio, que se *obtiene por, o es obtenible por,* un procedimiento como se describe en el presente documento, en un procedimiento de inactivación de un patógeno en una muestra (por ejemplo, una muestra de sangre o de plasma), comprendiendo el procedimiento introducir el compuesto en la muestra, y exponer la muestra a la luz.

10

Procedimientos de tratamiento médico

[00965] Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de diaminofenotiazinio, como se describe en el presente documento, para su uso en un procedimiento de tratamiento (por ejemplo, de una condición de enfermedad) del cuerpo humano o animal por terapia.

15

[00966] Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de diaminofenotiazinio, que se *obtiene por, o es obtenible por,* un procedimiento como se describe en el presente documento, para su uso en un procedimiento de tratamiento (por ejemplo, de una condición de enfermedad) del cuerpo humano o animal por terapia.

20

[00967] Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se describe en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una condición de enfermedad.

25

[00968] Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de diaminofenotiazinio, que se *obtiene por, o es obtenible por,* un procedimiento como se describe en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una condición de enfermedad.

30

[00969] En el presente documento también se describe un procedimiento de tratamiento de una condición de enfermedad en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se describe en el presente documento.

[00970] En el presente documento también se describe un procedimiento de tratamiento de una condición de enfermedad en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz terapéutica de un compuesto de diaminofenotiazinio, que se *obtiene por, o es obtenible por,* un procedimiento como se describe en el presente documento.

35

Condiciones de enfermedad

40

[00971] En una realización, la condición de enfermedad es una tauopatía.

[00972] Una "tauopatía" es una afección en la que la proteína tau (y función o procesamiento anómalo de la misma) desempeña una función. La enfermedad de Alzheimer es un ejemplo de una tauopatía. La patogénesis de trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Pick y parálisis supranuclear progresiva (PSP) parece correlacionarse con una acumulación de agregados de tau truncados patológicos en el giro dentado y las células piramidales estrelladas de la neocorteza, respectivamente. Otras demencias incluyen demencia fronto-temporal (FTD); parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17); complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia (DDPAC); degeneración palidopontonigra (PPND); síndrome de Guam-ALS; degeneración palidonigroluisiana (PNLD); degeneración corticobasal (CBD) y otras (véase, por ejemplo, Wischik y col., 2000, especialmente la Tabla 5.1 en su interior). Cada uno de estas enfermedades, que se caracteriza principalmente o parcialmente por agregación de tau anormal, se denomina en el presente documento una "tauopatía."

45

50

[00973] En una realización, la condición de enfermedad es enfermedad de Alzheimer (EA).

55

[00974] En una realización, la condición de enfermedad es cáncer de piel.

[00975] En una realización, la condición de enfermedad es melanoma.

60

[00976] En una realización, la condición de enfermedad es viral, bacteriana o protozoica.

[00977] En una realización, la condición de enfermedad protozoica es malaria. En esta realización, el tratamiento puede ser en combinación con otro agente antimicrobiano, por ejemplo, en combinación con cloroquina o atovacuona.

65

[00978] En una realización, la condición de enfermedad viral es producida por hepatitis C, VIH o virus del

Nilo occidental.

Tratamiento

5 **[00979]** El término “tratamiento”, como se usa en el presente documento en el contexto para tratar una afección, se refiere generalmente a tratamiento y terapia, tanto si es de un ser humano como un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se logra algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección e incluye una reducción en la tasa de progreso, una detención en la tasa de progreso, regresión de la afección, mejora de la afección y cura de la afección. También se incluye el tratamiento como medida
10 profiláctica (es decir, profilaxis, prevención).

[00980] El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o dosificación, que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, proporcional a una relación beneficio/riesgo
15 razonable, cuando se administra según una pauta de tratamiento deseada.

[00981] El término “tratamiento” incluye tratamientos y terapias de combinación, en el que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, secuencialmente o simultáneamente. Ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero no se limitan a, quimioterapia (la administración de agentes activos que incluyen, por
20 ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; radioterapia; y terapia génica.

Vías de administración

25 **[00982]** El compuesto de diaminofenotiazinio, o composición farmacéutica que lo comprende, puede administrarse a un sujeto/paciente por cualquier vía de administración conveniente, tanto si es sistémicamente/periféricamente como tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseado).

[00983] Vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal;
30 sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, por un parche, gasa, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, por un parche, gasa, etc.); intranasal (por ejemplo, por espray nasal); ocular (por ejemplo, por colirio); pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación usando, por ejemplo, mediante un aerosol, por ejemplo, por la boca o nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca,
35 intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal (incluyendo, por ejemplo, inyección por intracáteter en el cerebro); por implante de un depósito o cisterna, por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente.

El sujeto/paciente

40 **[00984]** El sujeto/paciente puede ser un animal, mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, vombátido), un monotremado (por ejemplo, ornitorrinco), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), aviar (por ejemplo, un ave), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo),
45 porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un simio inferior o simio superior), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un simio superior (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano.

50 **[00985]** Además, el sujeto/paciente puede ser cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

[00986] En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

Formulaciones

55 **[00987]** Aunque es posible que el compuesto de diaminofenotiazinio se use (por ejemplo, administre) solo, frecuentemente es preferible presentarlo como una composición o formulación.

[00988] En una realización, la composición es una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación, preparación, medicamento) que comprende un compuesto de diaminofenotiazinio, como se describe en el presente
60 documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00989] 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 varios de otros componentes farmacéuticamente aceptables muy conocidos para aquellos expertos en la materia, que incluyen,
65 pero no se limitan a, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizadores, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes de

enmascaramiento, colorantes, aromatizantes y edulcorantes farmacéuticamente aceptables.

[00990] En una realización, la composición comprende además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

5

[00991] Vehículos, diluyentes, excipientes adecuados, etc. pueden encontrarse en textos farmacéuticos convencionales. Véanse, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2ª edición (eds. M. Ash y I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, Nueva York, EE.UU.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, 1994.

10

[00992] En el presente documento también se describen procedimientos de preparación de una composición farmacéutica que comprende administrar al menos una fenotiazina o compuesto similar a fenotiazina radiomarcado con [¹¹C], como se define en el presente documento, junto con uno o varios de otros componentes farmacéuticamente aceptables muy conocidos para aquellos expertos en la materia, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto activo.

15

[00993] El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, componentes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que están dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, ser humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a un relación de beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. debe también ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de formulación.

20

[00994] Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento muy conocido en la ciencia de la farmacia. Tales procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto activo con un vehículo que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniformemente e íntimamente en asociación el compuesto activo con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.), y luego moldear el producto, si fuera necesario.

25

[00995] La formulación puede prepararse para proporcionar liberación rápida o lenta; liberación inmediata, retardada, controlada o sostenida; o una combinación de las mismas.

30

[00996] Formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección) incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, sin pirógeno, estériles (por ejemplo, disoluciones, suspensiones), en los que el compuesto activo se disuelve, suspende o se proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Tales líquidos pueden contener adicionalmente otros componentes farmacéuticamente aceptables tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizadores, bacteriostáticos, agentes de suspensión, espesantes y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor previsto. Ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en tales formulaciones incluyen inyección de cloruro sódico, disolución de Ringer o inyección de Ringer-lactato. Normalmente, la concentración del compuesto 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 cerrados de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición liofilizada que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

35

40

45

50 Ejemplos de formulaciones preferidas

[00997] Un aspecto de la presente invención se refiere a una unidad de dosificación (por ejemplo, un comprimido o cápsula farmacéutica) que comprende 20 a 300 mg de un compuesto de diaminofenotiazinio como se describe en el presente documento (por ejemplo, obtenido por, u obtenible por, un procedimiento como se describe en el presente documento; que tiene una pureza como se describe en el presente documento; etc.), y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

55

[00998] En una realización, la unidad de dosificación es un comprimido.

60

[00999] En una realización, la unidad de dosificación es una cápsula.

[001000] En una realización, la cantidad es 30 a 200 mg.

[001001] En una realización, la cantidad es aproximadamente 30 mg.

65

[001002] En una realización, la cantidad es aproximadamente 60 mg.

[001003] En una realización, la cantidad es aproximadamente 100 mg.

[001004] En una realización, la cantidad es aproximadamente 150 mg.

5

[001005] En una realización, la cantidad es aproximadamente 200 mg.

[001006] En una realización, el vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable es o comprende uno o ambos de un glicérido (por ejemplo, Gelucire 44/14 ®; glicéridos de lauroil macrogol-32 PhEur, USP) y dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, 2% de Aerosil 200 ®; dióxido de silicio coloidal PhEur, USP).

Dosificación

[001007] Se apreciará por un experto en la materia que dosificaciones apropiadas del compuesto de diaminofenotiazinio, y composiciones que comprenden el compuesto de diaminofenotiazinio, pueden variar de paciente a paciente. La determinación de la dosificación óptima implicará generalmente el equilibrio del nivel del beneficio terapéutico y cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de secreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad de la afección y las especies, sexo, edad, peso, afección, salud general e historia médica previa del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración serán por último lugar a discreción del médico, veterinario o profesional clínico, aunque generalmente la dosificación se seleccionará para lograr concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin causar efectos secundarios nocivos o perjudiciales sustanciales.

25

[001008] La administración puede efectuarse en una dosis, continuamente o intermitentemente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) durante la evolución del tratamiento. Los procedimientos de determinación de los medios más eficaces y dosificación de la administración son muy conocidos para aquellos expertos en la materia y variarán con la formulación usada para la terapia, el fin de la terapia, la(s) célula(s) diana que está(n) tratándose y el sujeto que está tratándose. Pueden llevarse a cabo administraciones únicas o múltiples seleccionándose el nivel de dosis y patrón por el médico práctico, veterinario o profesional clínico.

30

[001009] En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 25 mg (más normalmente aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Si el compuesto activo es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similares, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto y así el peso real que va a usarse se aumenta proporcionalmente.

35

[001010] En una realización, el compuesto activo (por ejemplo, CMT) se administra a un paciente humano según la siguiente pauta de dosificación: aproximadamente 100 mg, 3 veces al día.

40

[001011] En una realización, el compuesto activo (por ejemplo, CMT) se administra a un paciente humano según la siguiente pauta de dosificación: aproximadamente 150 mg, 2 veces al día.

45

[001012] En una realización, el compuesto activo (por ejemplo, CMT) se administra a un paciente humano según la siguiente pauta de dosificación: aproximadamente 200 mg, 2 veces al día.

EJEMPLOS

[001013] Los siguientes son ejemplos que se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la presente invención, tal como se describe en el presente documento.

Ejemplo 1

55 Cloruro de metiltioninio (CMT). Síntesis de 3 etapas usando hidrosulfito con aislamiento de producto intermedio

[001014] A un matraz redondo (RBF) se añadió *N,N*-dimetilnilina ($C_6H_5N(CH_3)_2$, PM 121,2, 20 g, 0,165 moles), agua (100 cm³) y HCl (37%, 44 cm³). La mezcla se enfrió a ~ 5 °C. A esta mezcla se añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (NaNO₂, PM 69,0, 12,6 g, 0,183 moles) en agua (100 cm³). La suspensión resultante se agitó a una baja temperatura (5-10 °C) durante 1 hora. La mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C. Se añadieron limaduras de hierro (Fe, PM 55,85, 22,0 g, 0,40 moles) y HCl (37%, 44 cm³) en porciones de una alícuota. La mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura inferior a 30 °C. La mezcla se filtró, y el filtrado se recogió.

65

[001015] El filtrado se enfrió a aproximadamente 5 °C. El filtrado se trató con una disolución de tiosulfato de

sodio pentahidratado ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, PM 248,2, 45,0 g, 0,181 moles) en agua (50 cm^3). Se añadió gota a gota una disolución de dicromato de sodio dihidratado ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PM 298,0, 20,0 g, 67,1 mmoles) en agua (40 cm^3) durante un periodo de 40 minutos. La disolución se agitó entonces a baja temperatura (aproximadamente 5 °C) durante 1 hora. Entonces se añadió una disolución homogénea de *N,N*-dimetilanilina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, PM 121,2, 20 g, 0,165 moles), agua (20 cm^3) y H_2SO_4 (98%, 16 g) a la disolución enfriada. Entonces, una disolución de dicromato de sodio dihidratado ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PM 298,0, 52,0 g, 0,174 mmoles) en agua (140 cm^3) se añadió gota a gota durante un periodo de 90 minutos. La mezcla se agitó a aproximadamente 5 °C durante 2 horas. Se añadió una disolución de hidrosulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, PM 174,1, 15,2 g, 87,2 mmoles) en H_2O (20 cm^3) a la mezcla. La mezcla se agitó durante otros 10 minutos (a aproximadamente 5 °C). La suspensión marrón verdosa resultante se filtró. El residuo se lavó con agua (4 x 250 cm^3) y tetrahidrofurano (THF) (200 cm^3) proporcionando un sólido verde. El sólido se secó al aire durante la noche.

[001016] El sólido se añadió a una disolución acuosa de HCl (900 cm^3 , pH 2) de sulfato de cobre (II) pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, PM 249,7, 2,06 g, 8,25 mmoles). La temperatura aumentó a 85 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se formó un color azul oscuro. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El residuo se lavó con agua (4 x 200 cm^3). El filtrado se recogió. El filtrado se trató con cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 200 g, 3,45 moles). La mezcla se agitó hasta que desapareció el color azul oscuro. La mezcla se filtró proporcionando cloruro de metiltioninio (CMT) en bruto como un sólido (18,1 g, 35%).

[001017] El producto en bruto se sometió opcionalmente a tratamiento adicional (por ejemplo, con sulfuro de sodio, etc.), como se describe en los Ejemplos 9 a 13, y luego se purificó opcionalmente (adicionalmente) por recristalización, como se describe en los Ejemplos 14 y 15.

Ejemplo 2

Cloruro de metiltioninio (CMT). Síntesis de 3 etapas usando etanol con aislamiento de producto intermedio

[001018] A un matraz redondo (RBF) se añadió *N,N*-dimetilanilina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, PM 121,2, 10 g, 82,15 mmoles), agua (100 cm^3) y HCl (37%, 22 cm^3). La mezcla se enfrió a ~ 5 °C. A esta mezcla se añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (NaNO_2 , PM 69,0, 6,3 g, 90,8 mmoles) en agua (50 cm^3). La suspensión resultante se agitó a una baja temperatura (aproximadamente 5 °C) durante 1 hora. La mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C. Se añadieron limaduras de hierro (Fe, PM 55,85, 11,0 g, 197 mmoles) y HCl (37%, 22 cm^3) en porciones de una alícuota. La mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura inferior a 30 °C. La mezcla se filtró, y el filtrado se recogió.

[001019] El filtrado se enfrió a aproximadamente 5 °C. El filtrado se trató con una disolución de tiosulfato de sodio pentahidratado ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, PM 248,2, 22,52 g, 90,75 mmoles) en agua (25 cm^3). Se añadió gota a gota una disolución de dicromato de sodio dihidratado ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PM 298,0, 10,0 g, 33,6 mmoles) en agua (20 cm^3) durante un periodo de 20 minutos. La disolución se agitó entonces a baja temperatura (aproximadamente 5 °C) durante 1 hora. Entonces se añadió una disolución homogénea de *N,N*-dimetilanilina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, PM 121,2, 10 g, 82,15 mmoles), agua (10 cm^3) y H_2SO_4 (98%, 8 g) a la disolución enfriada. Entonces, una disolución de dicromato de sodio dihidratado ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PM 298,0, 26,15 g, 87,7 mmoles) en agua (35 cm^3) se añadió gota a gota durante un periodo de 25 minutos. La mezcla se agitó a aproximadamente 5 °C durante 2 horas. Se añadió etanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, PM 46,07, 1 cm^3 , 2,4 g, 52 mmoles) a la mezcla. La mezcla se agitó durante otras 16 horas (a 5-10 °C). Se filtró la suspensión marrón verdosa resultante. El residuo se lavó con agua (4 x 250 cm^3) y tetrahidrofurano (THF) (100 cm^3) proporcionando un sólido verde. El sólido se secó al aire durante la noche.

[001020] El sólido se añadió a una disolución acuosa de HCl (450 cm^3 , pH 2) de sulfato de cobre (II) pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, PM 249,7, 2,06 g, 8,25 mmoles). La temperatura aumentó a 85 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se formó un color azul oscuro. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El residuo se lavó con agua (4 x 100 cm^3). El filtrado se recogió. El filtrado se trató con cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 100 g, 1,73 moles). La mezcla se agitó hasta que desapareció el color azul oscuro. La mezcla se filtró proporcionando cloruro de metiltioninio (CMT) en bruto como un sólido.

[001021] El producto en bruto se sometió opcionalmente a tratamiento adicional (por ejemplo, con sulfuro de sodio, etc.), como se describe en los Ejemplos 9 a 13, y luego se purificó opcionalmente (adicionalmente) por recristalización, como se describe en los Ejemplos 14 y 15.

Ejemplo 3

Cloruro de metiltioninio (CMT). Síntesis de 3 etapas usando yoduro con aislamiento de producto intermedio

[001022] A un matraz redondo (RBF) se añadió *N,N*-dimetilanilina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, PM 121,2, 10 g, 82,15 mmoles), agua (100 cm^3) y HCl (37%, 22 cm^3). La mezcla se enfrió a ~ 5 °C. A esta mezcla se añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (NaNO_2 , PM 69,0, 6,3 g, 90,8 mmoles) en agua (50 cm^3). La suspensión resultante se agitó a una baja temperatura (aproximadamente 5-10 °C) durante 1 hora. La mezcla se enfrió a

aproximadamente 5 °C. Se añadieron limaduras de hierro (Fe, PM 55,85, 11,0 g, 197 mmoles) y HCl (37%, 22 cm³) en porciones de una alícuota. La mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura inferior a 30 °C. La mezcla se filtró, y el filtrado se recogió.

5 **[001023]** El filtrado se enfrió a aproximadamente 5 °C. El filtrado se trató con una disolución de tiosulfato de sodio pentahidratado (Na₂S₂O₃•5H₂O, PM 248,2, 22,52 g, 90,75 mmoles) en agua (25 cm³). Se añadió gota a gota una disolución de dicromato de sodio dihidratado (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, PM 298,0, 10,0 g, 33,6 mmoles) en agua (20 cm³) durante un periodo de 20 minutos. La disolución se agitó entonces a baja temperatura (aproximadamente 5 °C) durante 1 hora. Entonces se añadió una disolución homogénea de *N,N*-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, PM 121,2, 10 g, 82,15 mmoles), agua (10 cm³) y H₂SO₄ (98%, 8 g) a la disolución enfriada. Entonces, una disolución de dicromato de sodio dihidratado (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, PM 298,0, 26,15 g, 87,7 mmoles) en agua (25 cm³) se añadió gota a gota durante un periodo de 25 minutos. La mezcla se agitó a aproximadamente 5 °C durante 2 horas. Se añadió una disolución de yoduro de potasio (KI, PM 166,01, 7,3 g, 43,6 mmoles) en H₂O (10 cm³) a la mezcla. La mezcla se agitó durante otras 12 horas (a temperatura ambiente). Se filtró la suspensión marrón verdosa resultante. El residuo se lavó con agua (4 x 250 cm³) y tetrahidrofurano (THF) (100 cm³) proporcionando un sólido verde. El sólido se secó al aire durante la noche.

[001024] El sólido se añadió a una disolución acuosa de HCl (450 cm³, pH 2) de sulfato de cobre (II) pentahidratado (CuSO₄•5H₂O, PM 249,7, 2,06 g, 8,25 mmoles). La temperatura aumentó a 85 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se formó un color azul oscuro. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El residuo se lavó con agua (4 x 100 cm³). El filtrado se recogió. El filtrado se trató con cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 100 g, 1,73 moles). La mezcla se agitó hasta que desapareció el color azul oscuro. La mezcla se filtró proporcionando cloruro de metiltioninio (CMT) en bruto como un sólido (9,1 g).

25 **[001025]** El producto en bruto se sometió opcionalmente a tratamiento adicional (por ejemplo, con sulfuro de sodio, etc.), como se describe en los Ejemplos 9 a 13, y luego se purificó (adicionalmente) por recristalización, como se describe en los Ejemplos 14 y 15.

Ejemplo 4

30

Cloruro de metiltioninio (CMT). Síntesis de 3 etapas usando ajuste del pH con aislamiento de producto intermedio

[001026] A un matraz redondo (RBF) se añadió *N,N*-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, PM 121,2, 10 g, 82,15 mmoles), agua (100 cm³) y HCl (37%, 22 cm³). La mezcla se enfrió a ~ 5 °C. A esta mezcla se añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (NaNO₂, PM 69,0, 6,3 g, 90,8 mmoles) en agua (50 cm³). La suspensión resultante se agitó a una baja temperatura (aproximadamente 5-10 °C) durante 1 hora. La mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C. Se añadieron limaduras de hierro (Fe, PM 55,85, 11,0 g, 197 mmoles) y HCl (37%, 22 cm³) en porciones de una alícuota. La mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura inferior a 30 °C. La mezcla se filtró, y el filtrado se recogió.

40

[001027] El filtrado se enfrió a aproximadamente 5 °C. El filtrado se trató con una disolución de tiosulfato de sodio pentahidratado (Na₂S₂O₃•5H₂O, PM 248,2, 22,52 g, 90,75 mmoles) en agua (25 cm³). Se añadió gota a gota una disolución de dicromato de sodio dihidratado (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, PM 298,0, 10,0 g, 33,6 mmoles) en agua (20 cm³) durante un periodo de 20 minutos. La disolución se agitó entonces a baja temperatura (aproximadamente 5 °C) durante 1 hora. Entonces se añadió una disolución homogénea de *N,N*-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, PM 121,2, 10 g, 82,15 mmoles), agua (10 cm³) y H₂SO₄ (98%, 8 g) a la disolución enfriada. Entonces, una disolución de dicromato de sodio dihidratado (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, PM 298,0, 26,15 g, 87,7 mmoles) en agua (25 cm³) se añadió gota a gota durante un periodo de 25 minutos. La mezcla se agitó a aproximadamente 5 °C durante 2 horas (pH final 4,02 a 18 °C). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6,0 a 8,6 °C con NaOH acuoso (10%) mientras que se mantenía la temperatura inferior a 10 °C. La mezcla se agitó durante otras 16 horas a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión marrón verdosa resultante. El residuo se lavó con agua (4 x 250 cm³) y tetrahidrofurano (THF) (100 cm³) proporcionando un sólido verde. El sólido se secó al aire durante la noche.

[001028] El sólido se añadió a una disolución acuosa de HCl (450 cm³, pH 2) de sulfato de cobre (II) pentahidratado (CuSO₄•5H₂O, PM 249,7, 2,06 g, 8,25 mmoles). La temperatura aumentó a 85 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se formó un color azul oscuro. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El residuo se lavó con agua (4 x 100 cm³). El filtrado se recogió. El filtrado se trató con cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 100 g, 1,73 moles). La mezcla se agitó hasta que desapareció el color azul oscuro. La mezcla se filtró proporcionando cloruro de metiltioninio (CMT) en bruto como un sólido (30%).

60

[001029] El producto en bruto se sometió opcionalmente a tratamiento adicional (por ejemplo, con sulfuro de sodio, etc.), como se describe en los Ejemplos 9 a 13, y luego se purificó opcionalmente (adicionalmente) por recristalización, como se describe en los Ejemplos 14 y 15.

65

Ejemplo 5

Cloruro de metiltioninio (CMT). Síntesis de 2 etapas usando ajuste del pH sin aislamiento de producto intermedio

[001030] A un matraz redondo (RBF) se añadió N,N-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, PM 121,2, 10 g, 82,15 mmoles), agua (100 cm³) y HCl (37%, 22 cm³). La mezcla se enfrió a ~ 5 °C. A esta mezcla se añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (NaNO₂, PM 69,0, 6,3 g, 90,8 mmoles) en agua (50 cm³). La suspensión resultante se agitó a una baja temperatura (5-10 °C) durante 1 hora. La mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C. Se añadieron limaduras de hierro (Fe, PM 55,85, 11,0 g, 197 mmoles) y HCl (37%, 22 cm³) en porciones de una alícuota. La mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura inferior a 30 °C. La mezcla se filtró, y el filtrado se

5
10

recogió. **[001031]** El filtrado se enfrió a aproximadamente 5 °C. El filtrado se trató con una disolución de tiosulfato de sodio pentahidratado (Na₂S₂O₃•5H₂O, PM 248,2, 22,52 g, 90,75 mmoles) en agua (25 cm³). Se añadió gota a gota una disolución de dicromato de sodio dihidratado (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, PM 298,0, 10,0 g, 33,6 mmoles) en agua (20 cm³) durante un periodo de 20 minutos. La disolución se agitó entonces a baja temperatura (5 °C) durante 1 hora. Entonces se añadió una disolución homogénea de N,N-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, PM 121,2, 10 g, 82,15 mmoles), agua (10 cm³) y H₂SO₄ (98%, 8 g) a la disolución enfriada. Entonces, una disolución de dicromato de sodio dihidratado (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, PM 298,0, 26,15 g, 87,7 mmoles) en agua (25 cm³) se añadió gota a gota durante un periodo de 25 minutos. La mezcla se agitó a aproximadamente 5 °C durante 1 hora (pH final 4,51). El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 6,02 a 8,6 °C con NaOH acuoso (10%) mientras que se mantenía la temperatura inferior a 10 °C. La mezcla se agitó durante otros 10 minutos a esta temperatura (8,6 °C), antes de reajustar el pH a 3,80 con 10% de HCl acuoso. Sulfato de cobre (II) pentahidratado (CuSO₄•5H₂O, PM 249,7, 2,06 g, 8,25 mmoles). La temperatura aumentó a 85 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se formó un color azul oscuro. La mezcla se enfrió a 65 °C. La mezcla se filtró. El residuo se lavó con agua (4 x 100 cm³). El filtrado se recogió. El filtrado se trató con cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 120 g, 2,07 moles). La mezcla se agitó hasta que desapareció el color azul oscuro. La mezcla se filtró proporcionando cloruro de metiltioninio (CMT) en bruto como un sólido (7,48 g, 29%).

[001032] El producto en bruto se sometió opcionalmente a tratamiento adicional (por ejemplo, con sulfuro de sodio, etc.), como se describe en los Ejemplos 9 a 13, y luego se purificó opcionalmente (adicionalmente) por recristalización, como se describe en los Ejemplos 14 y 15.

30

Ejemplo 6

Cloruro de metiltioninio (CMT). Síntesis de 2 etapas usando hidrosulfito de sodio sin aislamiento de producto intermedio

35

[001033] A un matraz redondo (RBF) se añadió N,N-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, PM 121,2, 10 g, 82,15 mmoles), agua (100 cm³) y HCl (37%, 22 cm³). La mezcla se enfrió a ~ 5 °C. A esta mezcla se añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (NaNO₂, PM 69,0, 6,3 g, 90,8 mmoles) en agua (50cm³). La suspensión resultante se agitó a una baja temperatura (5-10 °C) durante 1 hora. La mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C. Se añadieron limaduras de hierro (Fe, PM 55,85, 11,0 g, 197 mmoles) y HCl (37%, 22 cm³) en porciones de una alícuota. La mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura inferior a 30 °C. La mezcla se filtró, y el filtrado se

recogió. **[001034]** El filtrado se enfrió a aproximadamente 5 °C. El filtrado se trató con una disolución de tiosulfato de sodio pentahidratado (Na₂S₂O₃•5H₂O, PM 248,2, 22,52 g, 90,75 mmoles) en agua (25 cm³). Se añadió gota a gota una disolución de dicromato de sodio dihidratado (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, PM 298,0, 10,0 g, 33,6 mmoles) en agua (20 cm³) durante un periodo de 20 minutos. La disolución se agitó entonces a baja temperatura (5 °C) durante 1 hora. Entonces se añadió una disolución homogénea de N,N-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, PM 121,2, 10 g, 82,15 mmoles), agua (10 cm³) y H₂SO₄ (98%, 8 g) a la disolución enfriada. Entonces, una disolución de dicromato de sodio dihidratado (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, PM 298,0, 26,15 g, 87,7 mmoles) en agua (25 cm³) se añadió gota a gota durante un periodo de 25 minutos. La mezcla se agitó a aproximadamente 5 °C durante 1 hora. El filtrado se trató con hidrosulfito de sodio (Na₂S₂O₄, PM 174,11, ~ 83%, 9,2 g, 43,9 mmoles) en agua (10 cm³). La mezcla se agitó durante 10 minutos a ~ 5 °C (pH final = 3,05). El pH se ajustó a 3,85 usando hidróxido sódico acuoso (NaOH, 10%). Sulfato de cobre (II) pentahidratado (CuSO₄•5H₂O, PM 249,7, 2,06 g, 8,25 mmoles). La temperatura aumentó a 85 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se formó un color azul oscuro. La mezcla se enfrió a 65 °C. La mezcla se filtró. El residuo se lavó con agua (4 x 100 cm³). El filtrado se recogió. El filtrado se trató con cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 120 g, 2,07 moles). La mezcla se agitó hasta que desapareció el color azul oscuro. La mezcla se filtró proporcionando cloruro de metiltioninio (CMT) en bruto como un sólido (7,48 g, 29%).

45
50
55
60

[001035] El producto en bruto se sometió opcionalmente a tratamiento adicional (por ejemplo, con sulfuro de sodio, etc.), como se describe en los Ejemplos 9 a 13, y luego se purificó opcionalmente (adicionalmente) por recristalización, como se describe en los Ejemplos 14 y 15.

65

Ejemplo 7Cloruro de metiltionio (CMT). Síntesis de 3 etapas usando hidrosulfuro con aislamiento de producto intermedio

[001036] A un matraz redondo (RBF) se añadió N,N-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, PM 121,2, 20 g, 0,165 moles) y agua (200 cm³) formando una mezcla heterogénea. La mezcla se enfrió a ~ 5 °C. A la mezcla enfriada se añadió HCl (37%, 44 cm³) durante un periodo de 10-15 minutos. A esta mezcla se añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (NaNO₂, PM 69,0, 12,6 g, 0,183 moles) en agua (100 cm³) durante un periodo de 20-30 minutos. La suspensión resultante se agitó a una baja temperatura (~ 5 °C) durante 1 hora. La mezcla se mantuvo a ~ 5 °C y se añadió HCl (37%, 44 cm³) durante un periodo de 5-10 minutos. Después de 5 minutos adicionales de agitación se añadieron limaduras de hierro (Fe, PM 55,85, 22,0 g, 0,40 moles) durante un periodo de 15-20 minutos, con el fin de mantener una temperatura de reacción inferior a 30 °C durante la adición. La mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura de ~ 10 °C. La mezcla se filtró. El sólido residuo se lavó con agua (20 cm³) y el filtrado se recogió.

[001037] El filtrado se enfrió a aproximadamente 5 °C dentro de un periodo de 10-15 minutos. El filtrado se trató con una disolución de tiosulfato de sodio (Na₂S₂O₃•5H₂O, PM 248,2, 45,0 g, 0,181 moles) en agua (50 cm³) como una alícuota en una adición rápida. Se añadió gota a gota una disolución de dicromato de sodio dihidratado (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, PM 298,0, 20,0 g, 67,1 mmoles) en agua (80 cm³) durante un periodo de 40 minutos. La disolución se agitó entonces a baja temperatura (aproximadamente 5 °C) durante 1 hora. Entonces se añadió una disolución homogénea enfriada (~ 5 °C) de N,N-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, PM 121,2, 20 g, 0,165 moles), agua (20 cm³) y H₂SO₄ (98%, 16 g) a la mezcla de reacción enfriada como una alícuota, de una vez. (Preparación de la disolución antes de la adición: N,N-dimetilanilina y agua se enfriaron en un baño de hielo a aproximadamente 5 °C, y luego se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado durante un periodo de 15-25 minutos con el fin de evitar el exceso térmico de la reacción exotérmica.) Entonces, una disolución de dicromato de sodio dihidratado (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, PM 298,0, 52,0 g, 0,174 mmoles) en agua (140 cm³) se añadió gota a gota durante un periodo de 90 minutos. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 5 °C durante 2 horas. Una disolución de hidrosulfito de sodio (Na₂S₂O₄, PM 174,1, 15,2 g, 87,2 mmoles) en H₂O (20 cm³) se añadió a la mezcla como una alícuota en una adición rápida. La mezcla se agitó durante otros 10 minutos (a aproximadamente 5 °C). La suspensión marrón verdosa resultante se filtró. El residuo se lavó con agua (2 x 250 cm³) proporcionando un sólido verde. El sólido se secó al aire durante la noche.

[001038] El sólido se añadió a una disolución acuosa de HCl (900 cm³, pH 2) formando una suspensión. Se añadió sulfato de cobre (II) pentahidratado (CuSO₄•5H₂O, PM 249,7, 4,12 g, 16,5 mmoles) como una alícuota en una adición rápida. La temperatura aumentó a 85 °C durante un periodo de 15-20 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se formó un color azul oscuro. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos, y la mezcla se filtró. (En un ejemplo alternativo, la mezcla se filtró a aproximadamente 60 °C; sin embargo, el filtrado puede vaporizarse súbitamente bajo el vacío reducido.) El residuo se lavó con agua (2 x 200 cm³). El filtrado se recogió. El filtrado se calentó a 65 °C durante un periodo de 25-30 minutos. El filtrado (caliente) se trató con cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 200 g, 3,45 moles) y se dejó enfriar a 22 °C durante un periodo de 3,5 horas. El producto cristalino se observó por primera vez después de aproximadamente 2,5 horas y a aproximadamente 40 °C. La mezcla se filtró proporcionando cloruro de metiltionio (CMT) en bruto como un sólido (a esta escala: 18-24 g o 35%; en una escala de 5 L: 60-65 g o >30%).

[001039] El producto en bruto se sometió opcionalmente a tratamiento adicional (por ejemplo, con sulfuro de sodio, etc.), como se describe en los Ejemplos 9 a 13, y luego se purificó opcionalmente (adicionalmente) por recristalización, como se describe en los Ejemplos 14 y 15.

Ejemplo 8Cloruro de metiltionio (CMT). Síntesis de 3 etapas con aislamiento de producto intermedio

[001040] A un matraz redondo (RBF) se añadió N,N-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, PM 121,2, 10 g, 82,15 mmoles), agua (100 cm³) y HCl (37%, 22 cm³). La mezcla se enfrió a ~ 5 °C. A esta mezcla se añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (NaNO₂, PM 69,0, 6,3 g, 90,8 mmoles) en agua (50 cm³). La suspensión resultante se agitó a una baja temperatura (5-10 °C) durante 1 hora. La mezcla se enfrió a aproximadamente 5 °C. Se añadieron limaduras de hierro (Fe, PM 55,85, 11,0 g, 197 mmoles) y HCl (37%, 22 cm³) en porciones de una alícuota. La mezcla se agitó durante 2 horas a una temperatura inferior a 30 °C. La mezcla se filtró, y el filtrado se recogió.

[001041] El filtrado se enfrió a aproximadamente 5 °C. El filtrado se trató con una disolución de tiosulfato de sodio pentahidratado (Na₂S₂O₃•5H₂O, PM 248,2, 22,52 g, 90,75 mmoles) en agua (25 cm³). Se añadió gota a gota una disolución de dicromato de sodio dihidratado (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, PM 298,0, 10,0 g, 33,6 mmoles) en agua (20 cm³) durante un periodo de 20 minutos. La disolución se agitó entonces a baja temperatura (aproximadamente 5 °C) durante 1 hora. Entonces se añadió una disolución homogénea de N,N-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, PM 121,2, 10 g, 82,15 mmoles), agua (10 cm³) y H₂SO₄ (98%, 8 g) a la disolución enfriada. Entonces, una disolución de dicromato de

sodio dihidratado ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PM 298,0, 26,15 g, 87,7 mmoles) en agua (35 cm^3) se añadió gota a gota durante un periodo de 25 minutos. La mezcla se agitó a aproximadamente 5 °C durante 2 horas. Se filtró la suspensión marrón verdosa resultante. El residuo se lavó con agua (4 x 250 cm^3) y tetrahidrofurano (THF) (100 cm^3) proporcionando un sólido verde. El sólido se secó al aire durante la noche.

5

[001042] El sólido se añadió a una disolución acuosa de HCl (455 cm^3 , pH 2) de sulfato de cobre (II) pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, PM 249,7, 2,06 g, 8,25 mmoles). La temperatura aumentó a 85 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se formó un color azul oscuro. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El residuo se lavó con agua (4 x 100 cm^3). El filtrado se recogió. El filtrado se trató con cloruro

10

sódico (NaCl, PM 57,96, 100 g, 1,73 moles). La mezcla se agitó hasta que desapareció el color azul oscuro. La mezcla se filtró proporcionando cloruro de metiltioninio (CMT) en bruto como un sólido (15,3 g, 58%).

[001043] El producto en bruto se sometió opcionalmente a tratamiento adicional (por ejemplo, con sulfuro de sodio, etc.), como se describe en los Ejemplos 9 a 13, y luego se purificó opcionalmente (adicionalmente) por

15

Ejemplo 9

20

Tratamiento de producto en bruto con sulfuro de sodio

[001044] Producto de CMT en bruto (PM 373,90, 4,5 g, ~ 12,0 mmoles) se disolvió completamente en H_2O (125 cm^3) a 65 °C. La disolución se enfrió a temperatura ambiente. La disolución enfriada se clarificó por filtración para garantizar la completa disolución. La disolución se trató con una disolución de sulfuro de sodio (Na_2S , PM 78,04, >60%, 200 mg, 1,54 mmoles, 0,1 equivalentes) en H_2O (10 cm^3). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró por filtración a vacío. El filtrado se recogió. Se añadió cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 16 g, 0,276 moles) al filtrado mientras se agitaba. El precipitado resultante se recogió por filtración a vacío.

25

Ejemplo 10

Tratamiento de producto en bruto con sulfuro de sodio

[001045] Producto de CMT en bruto (PM 373,90, 5 g, ~13,3 mmoles) se disolvió completamente en H_2O (230 cm^3) a 60 °C. La disolución se enfrió a temperatura ambiente. La disolución se trató con una disolución de sulfuro de sodio (Na_2S , PM 78,04, >60%, 135 mg, ~ 1,0 mmol, ~ 0,07 equivalentes) en H_2O (20 cm^3). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró por filtración a vacío. El filtrado se recogió. El pH del filtrado fue $10,5 \pm 0,5$. El filtrado se lavó con diclorometano (DCM) (5 x 100 cm^3). El pH del filtrado lavado se ajustó de ~ 9,5-10,2 a 5,0. La disolución se calentó entonces a 60 °C. Se añadió lentamente cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 200 g, 3,45 moles) a la disolución (caliente). (Debe prestarse atención debido a que el DCM residual puede hacer que la disolución se vaporice súbitamente.) El lento enfriamiento (superior a 3,5 horas) hizo que el cloruro de metiltioninio (CMT) precipitara en una forma altamente cristalina. El precipitado se recogió por filtración a vacío y se secó en una estufa a 60 °C.

35

40

Ejemplo 11

Tratamiento de producto en bruto con sal de sodio de ácido dimetilditiocarbámico

[001046] Producto de CMT en bruto (PM 373,90, 4,5 g, ~12,0 mmoles) se disolvió completamente en H_2O (125 cm^3) a 65 °C. La disolución se enfrió a temperatura ambiente. La disolución enfriada se clarificó por filtración para garantizar la completa disolución. La disolución se trató con una disolución de sal de sodio de ácido dimetilditiocarbámico, $((\text{CH}_3)_2\text{NCS}_2\text{Na}$, PM 143,21, 550 mg, 3,84 mmoles, 0,1 equivalentes) en H_2O (10 cm^3). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró por filtración a vacío. El filtrado se recogió. Se añadió cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 16 g, 0,276 moles) al filtrado mientras se agitaba. El precipitado resultante se

50

55

Ejemplo 12

Tratamiento de producto en bruto con carbonato sódico

[001047] Producto de CMT en bruto (PM 373,90, 4,5 g, ~ 12,0 mmoles) se disolvió completamente en H_2O (125 cm^3) a 65 °C. La disolución se enfrió a temperatura ambiente. La disolución enfriada se clarificó por filtración para garantizar la completa disolución. La disolución se trató con una disolución de carbonato sódico (Na_2CO_3 , PM 105,99, 163 mg, 0,154 mmoles, 0,1 equivalentes) en H_2O (10 cm^3). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla se filtró por filtración a vacío. El filtrado se recogió. Se añadió cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 16

60

65

g, 0,276 moles) al filtrado mientras se agitaba. El precipitado resultante se recogió por filtración a vacío.

Ejemplo 13

5 Tratamiento de producto en bruto con sal de disodio de EDTA

[001048] Producto de CMT en bruto (PM 373,90, 10,0 g, ~ 26,7 mmoles) se disolvió completamente en H₂O (270 cm³). Se añadió sal de disodio de ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) dihidratado (PM 372,24, 1 g, 2,68 mmoles, 0,1 equivalentes). La mezcla se agitó a 65 °C durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se filtró por
10 filtración a vacío. El filtrado se recogió. Se añadió cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 16 g, 0,276 moles, 10 equivalentes) al filtrado mientras se agitaba. El precipitado resultante se recogió por filtración a vacío.

Ejemplo 14

15 Recristalización por recristalización en ácido frío

[001049] Producto de CMT en bruto o producto de CMT en bruto tratado (PM 373,90, 20 g, ~ 53,4 mmoles) se disolvió en H₂O (1700 cm³) a 65 °C. La mezcla se dejó enfriar a 22 °C. El pH se ajustó a pH 1 usando HCl acuoso, generando una suspensión que podría filtrarse. El producto altamente cristalino resultante se recogió por
20 filtración a vacío, y se secó en una estufa a 75 °C durante 16 horas.

Ejemplo 15

Recristalización por precipitación por sales en caliente

25

[001050] Producto de CMT en bruto o producto de CMT en bruto tratado (PM 373,90, 20 g, ~ 53,4 mmoles) se disolvió en H₂O (1700 cm³) a 65 °C. Se añadió cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 200 g, 3,45 moles). La mezcla se dejó enfriar lentamente a 22 °C durante 3,5 horas. El producto altamente cristalino resultante se recogió por filtración a vacío, y se secó en una estufa a 75 °C durante 16 horas.

30

Ejemplo 16

Recristalización usando THF/H₂O

[001051] Producto de CMT en bruto o producto de CMT en bruto tratado (PM 373,90, 10 g, ~ 26,7 mmoles) se disolvió en H₂O (200 cm³) a 65 °C. La disolución se enfrió a aproximadamente 22 °C. Se añadió tetrahidrofurano (THF) (40 cm³). La disolución se dejó enfriar lentamente a aproximadamente 5 °C en un baño de hielo durante varias horas. El producto altamente cristalino resultante se recogió por filtración a vacío, y se secó en una estufa a 100 °C durante 2 horas.

40

Ejemplo 17

Cloruro de metiltioninio (CMT). La síntesis, tratamiento y recristalización de CMT

[001052] Se dispuso *N,N*-dimetilnilina (20,0 g, 165 mmoles) en el recipiente de reacción [V1] y se agitó. A este recipiente se añadió H₂O (200 cm³) en una alícuota durante 1 minuto, y la mezcla heterogénea se enfrió a 5 °C (± 2 °C) durante un periodo de 15 minutos (± 5 minutos) usando un baño de hielo/agua. Se añadió 37% de ácido clorhídrico (44 cm³) durante un periodo de 5 minutos (± 2 minutos) con un aumento de temperatura observable de 4 °C a 8 °C (± 2 °C). (Cuidado: reacción exotérmica.) El recipiente de reacción se mantuvo a 5 °C (± 2 °C) durante un
50 periodo de 5 minutos adicional (± 2 minutos) para garantizar una mezcla homogénea completa. La agitación continuó durante todo este procedimiento.

[001053] La disolución de NaNO₂ se preparó por separado. Se añadió rápidamente NaNO₂ (12,6 g, 182,6 mmoles) durante 1 minuto a un matraz separado que contenía H₂O con agitación (100 cm³). El procedimiento de
55 disolución resultante es endotérmico y se observó una disminución de la temperatura de 20 °C a 17 °C (± 2 °C). La completa disolución duró 5 minutos (± 2 minutos). Resultó un volumen global de aproximadamente 110 cm³.

[001054] La disolución de nitrito de sodio se añadió lentamente gota a gota al recipiente de reacción [V1] durante un periodo de 20 minutos (± 5 minutos) y se observó un aumento en la temperatura de reacción de 5° a 9 °C durante la adición. (Cuidado: reacción exotérmica.) Se observó un color naranja una vez empezó la adición. La
60 mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos adicionales (± 5 minutos) mientras que se mantenía la temperatura a 5 °C (± 2 °C) usando el baño de hielo/agua. En esta etapa en la reacción se observó una disolución naranja con un precipitado de color más claro. También se formó una pequeña cantidad de espuma.

[001055] Se añadió 37% de ácido clorhídrico (44 cm³) a la mezcla de reacción [V1] durante un periodo de 5

minutos (± 2 minutos) con un aumento de la temperatura de reacción observable de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$. (Cuidado: reacción exotérmica.) La mezcla de reacción se agitó durante otros 5 minutos (± 2 minutos) una vez se completó la adición. Se añadieron limaduras de hierro (22,0 g, 0,394 moles) al recipiente de reacción en alícuotas de aproximadamente 2 g durante un periodo de 15 minutos (± 5 minutos). Se observó un aumento de temperatura de $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $12\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la adición del hierro. (Cuidado: reacción exotérmica.) (Cuidado: se forman vapores naranjas; se desprende gas.) La mezcla de reacción se agitó durante 120 minutos adicionales (± 10 minutos), mientras una temperatura de reacción de aproximadamente $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) se mantuvo usando el baño de hielo/agua.

[001056] Las limaduras de hierro en exceso se recogieron por filtración a vacío sobre Celite® durante un periodo de 5 minutos (± 2 minutos), y el sólido restante en el embudo de filtración se lavó con H_2O (20 cm^3).

[001057] El filtrado (un líquido marrón claro) se retuvo y contuvo la sal de diclorhidrato de *N,N*-dimetil-*p*-fenilendiamina deseada. El volumen total de filtrado fue aproximadamente 400 cm^3 . El pH de la disolución en esta etapa fue 2,59 a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. La disolución se monitorizó usando espectrofotometría ultravioleta durante toda la reacción con el fin de confirmar la completitud de la reacción y calcular la concentración final de *N,N*-dimetil-*p*-fenilendiamina. La conversión típica fue del $82\% \pm 2\%$.

[001058] El filtrado se dispuso en otro recipiente de reacción [V2] y se enfrió a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante un periodo de 15 minutos (± 5 minutos) usando un baño de hielo/agua.

[001059] Se preparó una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ por separado. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (45,0 g, 181,4 mmoles) en una alícuota a H_2O con agitación (50 cm^3) durante un minuto. La disolución resultante fue endotérmica y se observó una disminución de la temperatura de $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Esta mezcla se agitó entonces durante 15 minutos (± 5 minutos) para garantizar la completa disolución. Resultó un volumen global de 76 cm^3 .

[001060] La disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ se añadió en una alícuota durante un periodo de 1 minuto a la mezcla de reacción en [V2]. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos adicionales (± 2 minutos) mientras que se mantenía la temperatura de reacción a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$).

[001061] Se preparó una disolución de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ por separado. Se añadió $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (20,0 g, 67,2 mmoles) a H_2O con agitación (80 cm^3) durante un minuto como una alícuota. La disolución resultante fue endotérmica y una disminución de la temperatura de $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó entonces durante 15 minutos (± 5 minutos) para garantizar la completa disolución. La disolución de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se añadió lentamente a la mezcla de reacción en [V2] durante un periodo de 30 minutos (± 5 minutos) con el fin de mantener una temperatura de reacción de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$). (Cuidado: reacción exotérmica.) La mezcla de reacción se agitó entonces durante 60 minutos mientras que se mantenía la temperatura de reacción a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) usando un baño de hielo/agua.

[001062] Se preparó una disolución de *N,N*-dimetilanilina por separado. Se añadió *N,N*-dimetilanilina (20,0 g, 165 mmoles) en una alícuota durante 1 minuto a un matraz que contenía H_2O con agitación (20 cm^3). La mezcla heterogénea se enfrió a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 15 minutos (± 5 minutos) usando un baño de hielo/agua y se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (98%) (16,0 g) durante un periodo de 25 minutos (± 5 minutos) para evitar un rápido aumento de la temperatura. Se observó un aumento de temperatura de $3\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $21\text{ }^{\circ}\text{C}$. (Cuidado: reacción exotérmica.) Tras completarse la adición de ácido, la mezcla se agitó durante otros 10 minutos (± 5 minutos) para garantizar una mezcla homogénea completa. Esta mezcla se mantuvo a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) hasta la adición al recipiente de reacción principal [V2]. El volumen global fue aproximadamente 48 cm^3 .

[001063] La mezcla de *N,N*-dimetilanilina acuosa acidificada enfriada a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$) se añadió a la mezcla de reacción en [V2] como una alícuota durante un periodo de 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó entonces durante otros 5 minutos (± 2 minutos) mientras que se mantenía a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$). No se observaron cambios de temperatura con esta adición a la mezcla de reacción principal.

[001064] Se preparó una disolución de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ por separado. Se añadió $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (52,0 g, 174,4 mmoles) a un matraz que contenía H_2O con agitación (140 cm^3) durante un periodo de 1 minuto.

[001065] La disolución de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se añadió gota a gota a la mezcla de reacción en [V2] durante un periodo de 90 minutos (± 2 minutos), produciendo un aumento de la temperatura en la reacción de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$). (Cuidado: reacción exotérmica.) Se formó un precipitado verde tras la adición de la disolución de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. La mezcla de reacción se agitó durante 120 minutos mientras que se mantenía a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$). La mezcla de reacción ahora parecía una suspensión verde oscura. El ácido tiosulfónico de verde de Bindschedler es el precipitado verde en la disolución en esta etapa. El efluente residual (filtrado) se monitorizó en este momento para determinar los niveles de cromo (VI). Por valoración con sulfato de amonio y hierro (II) (0,1 M) en presencia de ácido perclórico y ácido sulfúrico, los niveles de Cr (VI) pueden calcularse de manera que el efluente pueda tratarse apropiadamente.

[001066] Se preparó una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ por separado. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (15,2 g, 87,2 mmoles) a

ES 2 736 160 T3

un matraz que contenía H₂O con agitación (20 cm³) en una alícuota durante un periodo de 1 minuto. Esta mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales (± 5 minutos) para garantizar la completa disolución.

5 **[001067]** La disolución de Na₂S₂O₄ se añadió a la mezcla de reacción [V2] como una alícuota durante un periodo de 1 minuto, durante el cual no se observaron cambios de temperatura. Después de completarse esta adición, la mezcla de reacción se dejó agitar durante otros 5 minutos (± 2 minutos).

10 **[001068]** La mezcla de reacción en [V2] se filtró entonces a través de un embudo Büchner a vacío durante un periodo de 30 minutos (± 5 minutos). El sólido se sacó del embudo de filtración y se dispuso en un nuevo recipiente con adición de agua fresca (250 cm³). Esta mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos y se filtró. El sólido se sacó de nuevo del embudo de filtración, se dispuso en un recipiente separado con agua fresca (250 cm³), se agitó y se filtró. Se desecharon todos los lavados.

15 **[001069]** El ácido tiosulfónico sólido de verde de Bindschedler recogido en el embudo de filtración se rompió en trozos pequeños y se dispuso en un nuevo recipiente de reacción limpio [V3].

20 **[001070]** Por separado, H₂O (900 cm³) se ajustó a pH 2,0 (± 0,2) usando 5 cm³ (± 1 cm³) de ácido clorhídrico 5 M. Esta agua acidificada se añadió entonces al recipiente de reacción que contenía el ácido tiosulfónico de verde de Bindschedler en [V3] durante un periodo de 1 minuto. Entonces se agitó el contenido de este recipiente [V3]. El ácido tiosulfónico de verde de Bindschedler se suspendió en el agua acidificada [V3]. A esta suspensión [V3] se añadió CuSO₄•5H₂O (4,0 g, 16,0 mmoles) en una alícuota durante un periodo de 1 minuto. No se observó reacción exotérmica a esta escala. El recipiente de reacción [V3] se calentó entonces a 85 °C (± 2 °C) durante un periodo de 25 minutos (± 5 minutos). Primero se observó un color azul a 40 °C (± 2 °C). Una vez se habían alcanzado 85 °C (± 2 °C) en el recipiente de reacción [V3], la agitación continuó a esta temperatura durante 60 minutos. El recipiente [V3] se enfrió entonces durante un periodo de 20 minutos (± 5 minutos) a 60 °C (± 2 °C) y el contenido se filtró a través de un embudo Büchner a vacío durante un periodo de 20 minutos (± 5 minutos). El sólido se lavó entonces con agua fresca (200 cm³). El residuo sólido se desechó con seguridad. Debido a que se observaron aproximadamente 68 g de residuo sólido (peso seco de residuo sólido) en una escala de 10 g, se esperaban aproximadamente 146 g de residuo sólido. El lavado y el filtrado de agua se combinaron y estuvieron listos para la purificación. El filtrado y el lavado contienen el CMT deseado en disolución.

35 **[001071]** El filtrado acuoso azul oscuro que contenía el CMT se calentó a 65 °C (± 2 °C) durante un periodo de 25 minutos (± 5 minutos) y se añadió cloruro sódico (200 g, 342 mmoles) durante un periodo de 10 minutos (± 2 minutos). La disolución se enfrió a 25 °C (± 2 °C) durante un periodo de 360 minutos (± 5 minutos) dando el producto como un sólido verde azulado. (Masa en bruto total de 24,1 g, aproximadamente 40%.)

40 **[001072]** *Alternativamente:* Se añadió ácido clorhídrico (15 cm³, 5 M) al filtrado acuoso azul oscuro que contenía el CMT, actualmente a 25 °C, durante un periodo de 10 minutos (± 2 minutos) con el fin de alcanzar pH 1; esto generó una suspensión. La suspensión se calentó a 65 °C (± 2 °C) durante un periodo de 25 minutos (± 5 minutos) y se enfrió a 20 °C (± 2 °C) durante un periodo de 360 minutos (± 5 minutos) dando el producto como un sólido verde azulado. (Masa en bruto total de 24,1 g, aproximadamente 40%.) Incluso este producto relativamente en bruto tiene normalmente un menor contenido de metal más puro que el CMT comercialmente disponible.

45 **[001073]** *Alternativamente:* El CMT se separó luego por cristalización en disolución por la lenta adición de ácido clorhídrico (1 M) para alcanzar pH 1. El CMT sólido se recogió por filtración. Cualquier CMT residual en el filtrado puede recuperarse con la adición de NaCl.

[001074] El producto se sometió entonces a tratamiento y extracción orgánica.

50 **[001075]** CMT (5 g, obtenido del procedimiento descrito anteriormente) se dispuso en un recipiente, que contenía agua (230 cm³), y se calentó a 65 °C (± 5 °C) durante un periodo de 20 minutos (± 5 minutos) con agitación. La agitación continuó a esta temperatura durante 1 hora adicional (± 10 minutos), y la mezcla de reacción se enfrió entonces a 10 °C (± 2 °C) durante un periodo de 30 minutos (± 5 minutos).

55 **[001076]** Se preparó una disolución de Na₂S por separado. Se disolvió sulfuro de sodio (135 mg) completamente en agua (20 cm³) durante un periodo de 10 minutos (± 5 minutos) mientras que se agitaba. (El sulfuro de sodio tiene un olor repulsivo fuerte.)

60 **[001077]** La disolución de CMT enfriada a 10 °C (± 2 °C) se trató con la disolución de sulfuro de sodio preparada en una alícuota, de una vez. Las disoluciones combinadas se agitaron durante 15 minutos (± 5 minutos) mientras que se mantenía una temperatura de 10 °C (± 2 °C) y el precipitado resultante se eliminó entonces por filtración. (Esto elimina los metales complejados.) El CMT sin metal está ahora presente en disolución en el líquido de filtrado.

65 **[001078]** El pH del filtrado de CMT fue aproximadamente 10,8, y si no, se ajustó para tener un pH de aproximadamente 10,8 usando disolución acuosa de Na₂S. La disolución de CMT enfriada a 10 °C (± 2 °C) se

dispuso en un recipiente de reacción equipado con un agitador mecánico superior unido a un eje con una paleta, además de una llave de desagüe en el fondo del matraz. Una vez la disolución de CMT (líquido de filtrado) estuvo en el recipiente, también se añadió diclorometano (50 cm³) (Cuidado: no inflamable, volátil) al mismo recipiente y la mezcla heterogénea se agitó durante 10 minutos. (El diclorometano es inmisible en agua y forma una fase separada debajo que la fase de agua que contiene el CMT.) La fase de diclorometano inferior se desaguó una vez separada de la fase de CMT acuosa. (La superficie de separación es imposible de ver; sin embargo, la fase de DCM es púrpura y una vez ha salido de la llave puede hacerse una clara distinción entre esa y la fase de CMT acuosa azul oscuro/negra.) Esta adición de diclorometano, agitación de 10 minutos y desagüe de la fase inferior se repitió cuatro veces más, y la temperatura se mantuvo a 10 °C (± 2 °C) durante todo este procedimiento de extracción. (Azure B se elimina con el DCM.) El volumen total de diclorometano fue 250 cm³.

[001079] La fase acuosa de CMT superior azul oscura se ajustó ahora a pH de 9,9 a 5,0 usando 10% de ácido clorhídrico. La disolución de CMT se calentó entonces a 65 °C (± 5 °C) durante un periodo de 20 minutos (± 5 minutos), mientras se agitaba. Se añadió cloruro sódico (42 g) a la disolución de CMT, seguido inmediatamente de enfriamiento a 25 °C (± 2 °C) durante un periodo de 360 minutos (± 5 minutos). El CMT altamente puro sin metales se separó por precipitación de la disolución y se recuperó por filtración dando un sólido verde azulado (4,7-4,9 g, 96% ± 2%).

[001080] *Alternativamente:* Se añadió ácido clorhídrico (15 cm³, 5 M) a la fase acuosa de CMT superior azul oscura durante un periodo de 10 minutos (± 2 minutos) con el fin de alcanzar pH 1; esto generó una suspensión. La suspensión se calentó a 65 °C (± 2 °C) durante un periodo de 25 minutos (± 5 minutos) y se enfrió a 20 °C (± 2 °C) durante un periodo de 360 minutos (± 5 minutos) dando CMT altamente puro sin metales como un sólido verde azulado.

[001081] *Alternativamente:* La fase acuosa de CMT superior azul oscura se ajustó a pH entre pH 3,5-4,5 y la temperatura se dejó subir a 25 °C. El CMT se separó entonces por cristalización en disolución por la lenta adición de ácido clorhídrico (1 M) para alcanzar pH 1. El CMT sólido se recogió por filtración dando CMT altamente puro sin metales como un sólido verde azulado. Cualquier CMT residual en el filtrado puede recuperarse con la adición de NaCl.

[001082] Se preparó una muestra de CMT usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. El producto en bruto (CM-pd-378) se cristalizó entonces usando recristalización en ácido frío como se describe en el Ejemplo 17. El material se purificó entonces adicionalmente por extracción orgánica y se recristalizó usando HCl a 25 °C, también como se describe en el Ejemplo 17. Esto dio CMT altamente puro con una pureza orgánica del 98,53% basada en análisis de HPLC. Los datos de pureza se resumen en la siguiente tabla.

Fuente de CMT	% de CMT	% de Azure B	% de MVB	% de otros
Medex™	94,22	5,24	0,10	0,44
CM-pd-378	96,60	2,89	0,33	0,06
CM-pd-378b	98,53	1,29	0,14	0,04

Notas:
Medex™: obtenido de Medex Medical Export Co. Ltd. para fines de comparación.
CM-pd-378: CMT en bruto preparado según el Ejemplo 1, luego precipitado en H₂O/HCl (pH 1); T = 25 °C.
CM-pd-378b: CMT en bruto preparado a partir del CMT en bruto (CM-pd-378 tratado con Na₂S y tratado/lavado/extraído con DCM a 10 °C y luego CMT recristalizado en la fase acuosa usando HCl (pH 1); T = 10-25 °C).

Ejemplo 18

40 Cloruro de etiltioninio (ETC). Síntesis usando sulfuro de sodio y cloruro de hierro (III)

[001083] Se disolvió *N,N*-dietil-*p*-fenilendiamina (H₂NC₆H₄N(CH₂CH₃)₂, PM 164,25, 40 g, 244 mmoles) en éter dietílico (200 cm³). Se añadió ácido clorhídrico (40 cm³, 37%). La disolución resultante se concentró mediante evaporación rotatoria dando diclorhidrato de *N,N*-dietil-*p*-fenilendiamina como un sólido marrón claro (57,76 g, 100%). δ_H (250 MHz; D₂O): 7,68 (2H, m, ArH), 3,45 (4H, q, 7,25, NCH₂), 1,19 (6H, t, 7,25, CH₃).

[001084] Se disolvió diclorhidrato de *N,N*-dietil-*p*-fenilendiamina (H₂NC₆H₄N(CH₂CH₃)₂•2HCl, PM 237,17, 57,76 g, 244 mmoles) en agua (1200 cm³). El pH se ajustó a pH 1,6 usando 10% de HCl acuoso. Se formó un color rosa. Se añadió sulfuro de sodio (Na₂S, PM 78,04, 32 g, >60%, 244 mmoles). Se formó una disolución amarilla clara con un precipitado verde. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de hierro (III) hexahidratado (FeCl₃•6H₂O, PM 270,30, 98,75 g, 365 mmoles) en agua (400 cm³) a la mezcla. Hubo un cambio de color inmediato a azul. La mezcla se aireó entonces durante 1 hora. Se añadió una segunda disolución acuosa de cloruro de hierro (III) hexahidratado (FeCl₃•6H₂O, PM 270,30, 98,75 g, 365 mmoles) en agua (400 cm³) a la mezcla. La disolución se enfrió a 5 °C. La

mezcla se filtró. El residuo se lavó con agua. El filtrado se recogió. Se añadió cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 400 g, 6,9 moles) al filtrado. La mezcla se agitó durante 10 minutos. El color cambió a rojo/púrpura a medida que se formó un precipitado. La mezcla se filtró y el residuo sólido se recogió. El sólido se disolvió en diclorometano (CH₂Cl₂, 1000 cm³) y metanol (CH₃OH, 100 cm³) y se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄). La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró dando el producto, cloruro de etiltioninio (ETC) (PM 375,96, 4,28 g, 11,4 mmoles, 9,3%) como un sólido verde. δ_H (250 MHz; D₂O): 7,35 (2H, d, ArH), 7,04 (2H, d, ArH), 6,86 (2H, s, ArH), 3,45 (8H, q, 7,25, NCH₂), 1,19 (12H, t, 7,25, CH₃).

[001085] Puede realizarse cromatografía ultrarrápida con el fin de eliminar el cloruro de hierro residual usando, por ejemplo, un eluyente de 10% de metanol: 90% de diclorometano con sílice de 40-63 μm, 60Å.

Ejemplo 19

Cloruro de 1,9-dietilmetiltioninio (DEMTC). Síntesis usando sulfuro de sodio y cloruro de hierro (II)

15 **[001086]** A un matraz redondo de 100 cm³ se añadió 3-etilanilina (H₂NC₆H₄CH₂CH₃, PM 121,18, 10 g, 82,5 mmoles), etanol (15 cm³) y carbonato sódico (Na₂CO₃, PM 105,99, 11,81 g, 111,4 mmoles). Se añadió yoduro de metilo (CH₃I, PM 141,94, 31,63 g, 222 mmoles) gota a gota. La mezcla se calentó entonces a 45 °C durante 10 horas. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 cm³). La mezcla se extrajo en éter dietílico (3 x 100 cm³) y los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio (MgSO₄). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró dando el producto, *N,N*-dimetil-*m*-etilanilina ((CH₃)₂NC₆H₄CH₂CH₃, PM 149,23, 4,68 g, 31,3 mmoles, 38%) como un aceite amarillo claro. δ_H (250 MHz; CDCl₃): 7,22 (1H, t, 7,75, ArH), 6,63 (3H, m, ArH), 2,97 (6H, s, NCH₃), 2,63 (2H, q, 7,5, CH₂), 1,27 (3H, t, 7,5, CH₃); δ_c (62,9 MHz; CDCl₃): 15,8 (CH₃), 29,5 (NCH₂), 40,8 (NCH₃), 110,3 (ArC), 112,4 (ArC), 116,5 (ArC), 129,1 (ArC), 145,3 (ArC), 150,9 (ArC).

25 **[001087]** A un matraz redondo de 250 cm³ se añadió *N,N*-dimetil-*m*-etilanilina ((CH₃)₂NC₆H₄CH₂CH₃, PM 149,23, 4,68 g, 31,3 mmoles), agua (100 cm³) y ácido clorhídrico (HCl, 8,5 cm³, 37%). La disolución se enfrió a 5 °C. Entonces se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (NaNO₂, PM 69,0, 2,46 g, 35,7 mmoles) en agua (80 cm³). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron limaduras de hierro (Fe, PM 55,85, 5,24 g, 94 mmoles) y ácido clorhídrico (HCl, 8,5 cm³, 37%). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró, y el filtrado se recogió. El pH del filtrado se ajustó a pH 7 usando disolución de bicarbonato sódico (NaHCO₃), y se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 cm³). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio (MgSO₄). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró dando un aceite marrón. El aceite se disolvió en éter dietílico/etanol (1:1) (175 cm³). Se añadió ácido clorhídrico (HCl, 5 cm³, 37%). La disolución se filtró dando el producto, diclorhidrato de *N,N*-dimetil-*m*-etil-*p*-fenilendiamina ((CH₃)₂NC₆H₄(CH₂CH₃)NH₂•2HCl, PM 237,17,4,44 g, 1,87 mmoles, 60%) como un sólido marrón claro. δ_H (250 MHz; D₂O): 7,66 (1H, s, ArH), 7,56 (2H, s, ArH), 3,29 (6H, s, NCH₃), 2,74 (2H, q, 7,5, CH₂), 1,25 (3H, t, 7,5, CH₃); δ_c (62,9 MHz; CDCl₃): 15,5 (CH₃), 25,6 (NCH₂), 48,9 (NCH₃), 122,1 (ArC), 124,6 (ArC), 128,1 (ArC), 132,6 (ArC), 143,3 (ArC), 144,9 (ArC).

40 **[001088]** Se disolvió diclorhidrato de *N,N*-dimetil-*m*-etil-*p*-fenilendiamina ((CH₃)₂NC₆H₄(CH₂CH₃)NH₂•2HCl, PM 237,17, 1,3 g, 5,5 mmoles) en agua (50 cm³). El pH se ajustó a pH 1,6 usando 10% de HCl acuoso. Se formó un color rosa. Se añadió sulfuro de sodio (Na₂S, PM 78,04, 0,71 g, >60%, 5,5 mmoles) en porciones. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de hierro (III) hexahidratado (FeCl₃•6H₂O, PM 270,30, 2,23 g, 8,2 mmoles) en agua (50 cm³) a la mezcla. Hubo un cambio de color inmediato a púrpura. La mezcla se aireó entonces durante 1 hora. Se añadió una segunda disolución acuosa de cloruro de hierro (II) hexahidratado (FeCl₃•6H₂O, PM 270,30, 2,23 g, 8,2 mmoles) en agua (50 cm³) a la mezcla. La disolución se enfrió a 5 °C. La mezcla se filtró. El residuo se lavó con agua. El filtrado se recogió. Se añadió cloruro sódico (NaCl, PM 57,96, 50 g, 0,86 moles) al filtrado. La mezcla se agitó durante 10 minutos. El color cambió a rojo/púrpura a medida que se formó un precipitado. La mezcla se filtró y el residuo sólido se recogió. El sólido se disolvió en diclorometano (CH₂Cl₂, 100 cm³) y metanol (CH₃OH, 10 cm³) y se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO₄). La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró dando el producto, cloruro de 1,9-dietilmetiltioninio (DEMTC) (PM 375,96, 0,15 g, 0,40 mmoles, 15%) como un sólido verde. δ_H (250 MHz; D₂O): 6,55 (2H, s, ArH), 6,23 (2H, s, ArH), 2,92 (12H, s, NCH₃), 2,56 (4H, q, 7,5, CH₂), 0,99 (6H, t, 7,5, CH₃).

55 **[001089]** Puede realizarse cromatografía ultrarrápida con el fin de eliminar cloruro de hierro residual usando, por ejemplo, un eluyente de 10% de metanol: 90% de diclorometano con sílice de 40-63 μm, 60Å.

Ejemplo 20

Cloruro de etiltioninio (ETC)-cloruro de cinc (sal doble). Síntesis usando dióxido de manganeso

60 **[001090]** Una mezcla con agitación de *N,N*-dietil-*p*-fenilendiamina ((CH₃CH₂)₂NC₆H₄NH₂, PM 164,25, 5,0 g, 30,4 mmoles) en H₂O (100 cm³) y ácido sulfúrico (H₂SO₄, concentrado, "98%", 1 cm³) se trató con disolución no reductora de cloruro de cinc (ZnCl₂, PM 136,29, 7,60 g, 55 mmoles, en 15 cm³ de H₂O con Na₂Cr₂O₇•2H₂O, PM 298,00, 100 mg, 0,3 mmoles) para producir una mezcla de reacción rojiza.

65

[001091] Las adiciones de una disolución de $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 16\text{H}_2\text{O}$ (5,80 g, 9,2 mmoles) en H_2O (10 cm^3); una disolución de tiosulfato de sodio pentahidratado ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, PM 248,18, 8,0 g, 32,2 mmoles) en H_2O (10 cm^3); y un tercio de una disolución de dicromato de sodio dihidratado ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, PM 298,00, 8,7 g, 29,2 mmoles) en H_2O (15 cm^3) fueron seguidas de un rápido aumento en la temperatura a 40 °C.

5

[001092] Se añadió una disolución de *N,N*-dietilanilina ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NC}_6\text{H}_5$, PM 149,24, 3,0 g, 20,1 mmoles) en HCl concentrado (4 cm^3), seguido de la adición de la restante disolución de dicromato de sodio dihidratado. Se formó un precipitado verde oscuro. La temperatura aumentó rápidamente a 75 °C. Se añadió una suspensión de dióxido de manganeso activado (MnO_2 , PM 86,94, 3,80 g, 43,7 mmoles) en H_2O (5 cm^3). La temperatura aumentó a 10 85 °C. La mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Se observó una disolución azul con precipitado.

[001093] La mezcla se enfrió a 50 °C y se añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4 , 11 cm^3). La mezcla se enfrió a 20 °C. La mezcla se filtró a vacío. El residuo se recogió, y se lavó con salmuera (cloruro sódico acuoso saturado, NaCl). El residuo negro se redisolvió en H_2O (250 cm^3) a 100 °C, se enfrió hasta temperatura 15 ambiente y se filtró a vacío para eliminar insolubles. El filtrado se trató con cloruro de cinc (ZnCl_2 , PM 136,28, 4 g, 29 mmoles) y cloruro sódico (NaCl, PM 58,44, 23 g, 0,4 moles) y se dejó reposar en un refrigerador durante 16 horas. El precipitado resultante se recuperó por filtración a vacío, se lavó con salmuera (cloruro sódico acuoso saturado, NaCl, 30 cm^3) y se secó en una estufa de vacío durante 3 horas dando el producto, cloruro de etiltioninio (ETC)-cloruro de cinc (sal doble) (PM 547,70, 5,7 g, 10 mmoles, 71%) como un polvo rojo oxidado. δ_{H} (250 MHz, D_2O): 1,20 (12H, t a, 20 CH_3), 3,50 (8H, q a, CH_2), 6,80 (2H, s, Ph), 7,05 (2H, d a, Ph) y 7,30 (2H, d a, Ph).

Ejemplo 21

Análisis cuantitativo de metales. Comparación de producto obtenido con Urolene Blue®

25

[001094] El análisis cuantitativo se realizó sobre una muestra comercialmente obtenida de Urolene Blue®, además de una muestra del producto de CMT de alta pureza obtenido usando los procedimientos descritos en el presente documento. El CMT ("producto obtenido") se obtuvo por nitrosilación de *N,N*-dimetilanilina, seguido de reducción de nitrosilo, formación de ácido tiosulfónico, acoplamiento oxidativo, reducción de Cr (VI) usando 30 hidrosulfito, cierre de anillo y formación de sal de cloruro usando NaCl frío. Esto dio CMT en bruto, que se purificó adicionalmente por tratamiento con sulfuro de sodio, seguido de formación de sal de cloruro usando NaCl frío. El análisis se realizó usando espectrometría de masas con plasma inductivamente acoplado (ICP-MS) (usando un instrumento Agilent 7500®, con y sin modo de celda de reacción (H_2)). Las muestras se prepararon según el protocolo de preparación de muestras convencional. Se usaron 10 ppb de rodio como patrón interno. Los datos se 35 resumen en la siguiente tabla.

Metal	Límite de detección ($\mu\text{g/g}$)	Urolene Blue® ($\mu\text{g/g}$)	Producto obtenido ($\mu\text{g/g}$)	Límites de seguridad europeos ($\mu\text{g/g}$)
Mg	0,85	585	3,5	-
Al	0,98	1939	5,0	100
Ti	0,13	1331	4,2	-
V	0,08	0,5	<0,08	-
Cr	0,59	10,2	2,6	10
Mn	0,06	5,2	<0,06	10
Fe	0,41	132	6,8	100
Cu	0,47	34,4	4,4	10
Zn	0,35	0,9	4,6	10
As	0,22	0,9	<0,22	-
Sr	0,72	104	<0,72	-
Sn	0,68	<0,68	<0,68	1
Pb	0,07	0,3	2,4	10
U	0,01	0,5	<0,01	-

[001095] Además, los siguientes elementos también se detectaron en Urolene Blue®, pero no se detectaron en el producto de CMT de alta pureza obtenido usando los procedimientos descritos en el presente documento: 40 escandio, bromo, itrio, niobio, paladio, lantano, neodimio, samario, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio, lutecio, hafnio, tantalio, torio.

[001096] Como puede apreciarse de los datos, Urolene Blue® supera (y en algunos casos, supera enormemente) los límites de seguridad europeos para varios metales, que incluyen Al, Cr, Fe, Cu, mientras que el 45 producto de CMT de alta pureza obtenido usando los procedimientos descritos en el presente documento no sólo cumple estas normas, sino que tiene niveles sustancialmente inferiores de estos y otros metales.

Ejemplo 22Análisis de CMT sintetizado y purificado

[001097] CMT se sintetizó y purificó según los procedimientos descritos en el presente documento. El producto resultante se analizó para tanto pureza orgánica como metálica. Los resultados se resumen en las siguientes tablas.

Fuente de CMT	Recristalización	% de CMT	% de Azure B	% de MVB	% de otros
Medex™	n/a	94,22	5,20	0,11	0,47
Urolene Blue®	n/a	94,27	5,23	0,09	0,41
PNT	n/a	94,33	5,13	0,13	0,41
DJPS12a	H ₂ O/HCl, pH 1	96,37	3,07	0,15	0,07
DJPS13a	H ₂ O/HCl, pH 1	96,85	2,73	0,15	0,27

Notas:
 (1) Medex™ obtenido de Medex Medical Export Co. Ltd.
 (2) Urolene Blue® (CMT formulado como comprimidos recubiertos de azúcar) obtenido de Star Pharmaceuticals, Florida, EE.UU.
 (3) PNT es una muestra de CMT del Programa Nacional de Toxicología.
 (4) DJPS12a y DJPS13a son CMT obtenidos por nitrosilación de *N,N*-dimetilanilina, seguido de reducción de nitrosilo, formación de ácido tiosulfónico, acoplamiento oxidativo, reducción de Cr (VI) usando hidrosulfito, cierre de anillo y formación de sal de cloruro usando NaCl en caliente. Esto dio el CMT en bruto, que se purificó adicionalmente por tratamiento con sulfuro de sodio en frío, seguido de lavado con DCM y luego recristalización en ácido frío. No hubo CMT residual precipitado por NaCl para las muestras DJPS12a y DJPS13a.

		Límites de la Farmacopea Europea (ug/g)					
		Ni	Mo	Cd	Sn	Pb	
		10	10	1	1	10	
		Contenido de metal (ug/g)					
Nº	Fuente de CMT						
1	Medex™	<0,65	<0,47	<0,12	<0,90	1,0	
2	Urolene Blue®	1,0	0,30	<0,03	<0,68	0,3	
3	PNT	<0,71	<0,30	<0,06	<0,37	0,6	
5	DJPS12a	<0,80	<0,21	<0,12	<0,39	<0,23	
6	DJPS13a	<0,80	<0,21	<0,12	<0,39	<0,23	
		Al	Cr	Zn	Cu	Fe	Mn
		100	10	10	10	100	10
Nº	Fuente de CMT	Contenido de metal (ug/g)					
1	Medex™	8,0	125	<1,25	269	92,2	<0,17
2	Urolene Blue®	1939	10,2	0,9	34,4	132	5,2
3	PNT	3,4	30,1	<1,0	202	58,7	0,8
5	DJPS12a	<0,75	1,5	<1,05	2,5	16,8	<0,07
6	DJPS13a	<0,75	1,4	<1,05	<0,68	<0,32	<0,07

10 Obsérvese que “<” indica el límite de detección del instrumento el día que se realizó el análisis.

[001098] Obsérvese que, a diferencia de los productos comerciales, el CMT sintetizado y purificado según los procedimientos descritos en el presente documento tuvo niveles de impurezas orgánicas sustancialmente reducidas, y tuvo niveles de metales que son inferiores a los límites de la FE para cada uno de los 11 metales de la FE.

Ejemplo 23Análisis de productos de CMT comercialmente disponibles

20

[001099] Los datos de pureza para un intervalo de productos de CMT obtenidos de fuentes comerciales se muestran en las siguientes tablas. Incluso la sustancia de referencia química, aunque relativamente orgánicamente pura, es relativamente impura con respecto a metales, y no cumple las normas de la Farmacopea Europea (FE) para cobre y cromo.

25

Tabla 6
Análisis de HPLC de constituyentes orgánicos de muestras de CMT de fuentes comerciales

Nº	Fuente de CMT	% de CMT	% de Azure B	% de MVB	% de otros
1	Medex™	94,22	5,20	0,11	0,47
2	Urolene Blue®	94,27	5,23	0,09	0,41
3	PNT	94,33	5,13	0,13	0,41
4	Simpson	95,22	4,38	0,15	0,06
5	Martindale	93,34	5,91	0,16	0,09
6	Garuda	93,72	5,74	0,12	0,09
7	Tianjin	91,15	7,52	0,21	0,28
8	Jonas	94,16	4,65	0,92	0,06
9	Amresco	94,69	4,73	0,10	0,11
10	CMT CRS	96,06	3,59	0,09	0,08
11	Aldrich	94,26	5,20	0,10	0,11

Tabla 7
Análisis de ICP-MS de contaminantes metálicos de muestras de CMT de fuentes comerciales

Límites de la Farmacopea Europea (ug/g)						
		Ni	Mo	Cd	Sn	Pb
		10	10	1	1	10
Nº	Fuente de CMT	Contenido de metal (ug/g)				
1	Medex™	<0,65	<0,47	<0,12	<0,90	1,0
2	Urolene Blue®	1,0	0,30	<0,03	<0,68	0,3
3	PNT	<0,71	<0,30	<0,06	<0,37	0,6
4	Simpson	<4,58	<0,56	<0,49	<3,5	<2,05
5	Martindale	18,9	0,4	<0,03	<0,20	455,4
6	Garuda	<4,58	<0,56	<0,49	<3,5	<2,05
7	Tianjin	<4,58	<0,56	<0,49	<3,5	<2,05
8	Jonas	<4,58	<0,56	<0,49	<3,5	<2,05
9	Amresco	<4,58	<0,56	<0,49	5,1	<2,05
10	CMT CRS	<0,35	0,50	0,27	<0,54	1,2
11	Aldrich	<4,58	<0,56	<0,49	<3,5	<2,05

Tabla 7 (continuación)
Análisis de ICP-MS de contaminantes metálicos de muestras de CMT de fuentes comerciales

Límites de la Farmacopea Europea (ug/g)							
		Al	Cr	Zn	Cu	Fe	Mn
		100	10	10	10	100	10
Nº	Fuente de CMT	Contenido de metal (ug/g)					
1	Medex™	8,0	125	<1,25	269	92,2	<0,17
2	Urolene Blue®	1939	10,2	0,9	34,4	132	5,2
3	PNT	3,4	30,1	<1,0	202	58,7	0,8
4	Simpson	<24,9	82,2	<6,93	228,1	62,8	7,2
5	Martindale	161,0	175,1	76,4	1541	309,1	5,7
6	Garuda	<24,9	85,2	<6,93	263,5	101,6	6,5
7	Tianjin	<24,9	259,6	198,8	64,3	1,8 mg	11,2
8	Jonas	<24,9	3,0	204,2	70,5	27,2	6,1
9	Amresco	27,2	1,0 mg	<6,93	276,1	96,1	6,0
10	CMT CRS	1,3	31,4	2,6	61,1	38,6	0,6
11	Aldrich	<24,9	53,5	<6,93	208,7	62,4	6,5

Obsérvese que “<” indica el límite de detección del instrumento el día que se realizó el análisis.

5

[001100] Obsérvese que todos los productos comerciales no cumplieron los límites de la Farmacopea Europea (FE) para el cobre. La mayoría no cumplen para cromo. Muchos no cumplen para aluminio, cinc y hierro. Varios no cumplen para otros metales tales como níquel, estaño y plomo. Muchos solo cumplen los límites de la FE para hierro y manganeso. Urolene Blue® no cumplió los límites de la FE para cada uno de cobre, cromo, aluminio y

10

[001101] Obsérvese que, adicionalmente, Medex™ contuvo tanto yodo como bromo por encima del límite de detección; y que Urolene Blue® también contuvo altos niveles de magnesio, titanio y estroncio y niveles por encima del límite de detección para uranio, escandio, bromo, itrio, niobio, paladio, yodo, cesio, lantano, cerio, neodimio,

samarium, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, tulio, iterbio, lutecio, hafnio, tantalio, tungsteno y torio.

[001102] Detalles referentes a las muestras de CMT de fuentes comerciales se exponen en la siguiente tabla.

5

Tabla 8 Fuentes de muestras de CMT comerciales			
Nº	Producto	Calidad; lote	Fuente
1	Medex™	Azul de metileno USP24; lote nº 030928	Medex Medical Export Co., Naseby, Northants, RU
2	Urolene Blue®	Formulación de Star Pharmaceuticals; NDC 0076-0501-03; lote 033797	Star Pharmaceuticals Inc., Pompano Beach, Florida, EE.UU.
3	PNT	Azul de metileno trihidratado, muestra del Programa Nacional de Toxicología (PNT); lote de Sigma nº 68H3728	RTI International, Research Triangle Park, Carolina del Norte, EE.UU.
4	Simpson	Azul de metileno BP73; lote nº 092002	Simpsons UK Ltd., Caldicot, Gwent, UK
5	Martindale	Formulación USP inyectable (1% peso/volumen); lote 507565	Martindale Pharmaceuticals, Romford, Essex, UK
6	Garuda	Azul de metileno (Tabla XX); lote nº 021222	Garuda Chemicals, Andheri (East), Bombay, India
7	Tianjin	Azul de metileno, libre de cinc	Tianjin Sanhuan Chemical Co. Ltd., Tianjin, China
8	Jonas	Azul de metileno, libre de cinc; lote nº 17040	Jonas Chemical Corp., Brooklyn, NY, EE.UU.
9	Amresco	Azul de metileno, calidad para reactivo; código 0722; lote nº 0972B70	Amresco Inc., Ohio, EE.UU.
10	CMT CRS-EP	Cloruro de metiltioninio Ph. Eur. CRS; Cat. M1800900; lote 1 (sustancia de referencia química)	“Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos”, (EDQM) Estrasburgo, Francia
11	Aldrich	Azul de metileno trihidratado, Cat. M44907; lote nº KU05126C	Sigma-Aldrich Chemical Co., Poole, Dorset, RU

Ejemplo 24

Preparación de cápsulas

10

[001103] Se prepararon cápsulas de gelatina que comprenden CMT y son adecuadas para uso farmacéutico.

[001104] El producto de fármaco fue cápsulas de gelatina azul/azul de tamaño 1 que contenían un material ceroso verdoso/azul, que es una mezcla de la sustancia activa, cloruro de metiltioninio (CMT) en una suspensión cerosa con Gelucire 44/14 ® (glicéridos de lauroil macrogol-32 PhEur, USP) como vehículo en suspensión y 2% de Aerosil 200 ® (dióxido de silicio coloidal PhEur, USP) como agente de suspensión tixotrópico.

[001105] Se fabrican tres concentraciones de cápsula con concentraciones objetivo de 30, 60 y 100 mg. Se preparó una mezcla a granel de 25% de CMT (en base anhidra), 73% de Gelucire y 2% de Aerosil 200 y la dosis se controló por variación en el peso de llenado con la composición de formulación que era constante para cada dosis.

20

Nombre del componente	Función	Referencia	Cantidad (por cápsula)			
			30 mg	60 mg	100 mg	Placebo
CMT	Activo	USP	30	60	100	0
Gelucire 44/14 ®	Carga	PhEur USP	117 mg*	234 mg*	390 mg*	300 mg
Aerosil 200 ®	Agente de suspensión	PhEur USP	3 mg*	6 mg*	10 mg*	0

* Nominalmente.

[001106] Las cápsulas se fabricaron para cGMP por MW Encap Ltd (también conocidos como Encap Drug Delivery), West Lotian, RU. Una fórmula de lote típico se muestra en la siguiente tabla.

5

Material de partida	Cantidad del lote
CMT	1,25 kg
Gelucire 44/14 ®	5,00 kg
Aerosil 200 ®	100 g
Cápsulas de tamaño 1 azul oscuro opaco	mín 20.00
Gelatina	1 kg (exceso)
Agua purificada	3 litros (exceso)

[001107] Gelucire se fundió a aproximadamente 65 °C y se mantuvo a aproximadamente 65 °C en el recipiente de mezcla. Se añadieron CMT (cribado a través de un tamiz de 600 µm) y Aerosil 200 ® y se mezclaron hasta que la mezcla fue homogénea. La mezcla se desgasificó aplicando un vacío durante aproximadamente 15 minutos y luego se transfirió a la tolva (fijada a una temperatura de aproximadamente 55 °C) de una máquina de envasado de cápsulas. Las cápsulas de gelatina dura (de Capsugel) se llenaron y el peso de llenado objetivo se comprobó a intervalos frecuentes (intervalos de aproximadamente 30 minutos). Las cápsulas se transfirieron entonces a una máquina precintadora. Se preparó una disolución de precintado de gelatina (gelatina en agua purificada). Las cápsulas se precintaron sobre la máquina de precintado con inspección en línea para burbujas y sellados incompletos. Las cápsulas se pasaron entonces por una estufa de secado a 25 a 30 °C.

REFERENCIAS

[001108] Varias patentes y publicaciones se citan anteriormente con el fin de describir y desvelar más completamente la invención y el estado de la materia al que la invención se refiere. Citas completas para estas referencias se proporcionan a continuación.

Badische Anilin- und Soda-Fabrik, 1877, "Verfahren Zur Darstellung Blauer Farbstoffe Aus Dimethyl-Anilin Und Anderen Tertiären Aromatischen Monaminen", Patente alemana nº 1886, publicada el 15 de diciembre de 1877.

Bernthsen, August, 1885a, "Studien in der Methylenblaugruppe", Justus Liebig's Annalen der Chemie, tomo 230, pág. 73-136.

Bernthsen, August, 1885b, "Studien in der Methylenblaugruppe", Justus Liebig's Annalen der Chemie, tomo 230, pág. 137-211.

Bernthsen, August, 1889, "Studien in der Methylenblaugruppe", Justus Liebig's Annalen der Chemie, tomo 251, pág. 1-96.

Colour Index, vol. 4 (3ª edición, 1971), pág. 4470, número de entrada 52015.

Fierz-David y Blangley, 1949, "F. Oxazine and Thiazine Dyes" en: Fundamental Processes of Dye Chemistry, publicado por Interscience (Londres, RU), pág. 308-314.

Guttman P, Ehrlich P. Über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. Berl Klin Wochenschr 1891; 28: 953-956.

Leventis, N. y col., 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, pág. 10083-10092.

Lillie, R.D. y col., 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, pág. 33-39.

Lohr, W., Grubhoffer, N., Sohmer, I., Wittekind, D., 1975, "The azure dyes: their purification and physiochemical properties. Purification of Azure B", Stain Technology, vol. 50 (3), pág. 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), pág. 375-381.

5 Marshall, P.N., Lewis, S.M., 1975b, "Metal contaminants in commercial dyes", *Stain Technology*, vol. 50 (3), pág. 143-147.

Masuya, Hiroto, 1992, "Phenothiazine Derivatives, Their Production and Use", publicación de patente europea nº 0 510 668 A2, publicada del 28 de octubre de 1992.

10

Michaelis, L. y col. 1940, "Semiquinone Radicals of the Thiazines", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 62, pág. 204-211.

15 Rengelshausen, J., Burhenne, J., Frohlich, M., Tayrouz, Y., Singh, S.K., Riedel, K.-D., Muller, O., Hoppe-Tichy, T., Haefeli, W.E., Mikus, G. & Walter-Sack, I. (2004) Pharmacokinetic interaction of chloroquine and methylene blue combination against malaria. *European Journal of Clinical Pharmacology* 60, 709-715.

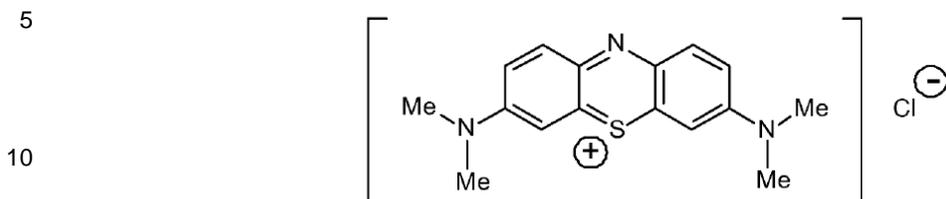
20 Schirmer, H., Coulibaly, B., Stich, A., Scheiwein, M., Merkle, H., Eubel, J., Becker, K., Becher, H., Müller, O., Zich, T., Schiek, W. & Kouyaté, B. (2003) Methylene blue as an antimalarial agent. *Redox Report* 8, 272-275.

Wischnik, C.M. y col., 1996, "Inhibition of Tau-Tau-Association", publicación de solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 96/30766 publicada el 3 de octubre de 1996.

25 Wischnik, C.M. y col., 2002, "Materials and Methods Relating to Protein Aggregation in Neurodegenerative Disease", publicación de solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 02/055720 publicada el 18 de julio 2002.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza de la siguiente fórmula:

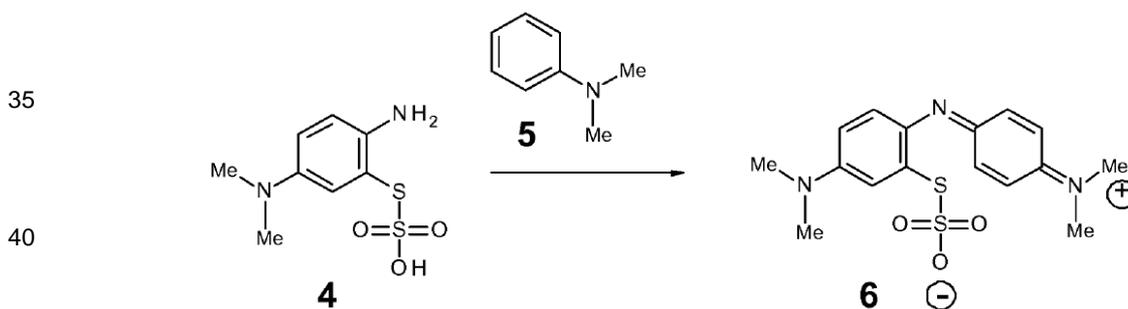


en el que:

15 en el que alta pureza se **caracteriza por** una pureza superior al 98% y uno o más de los siguientes:
 menos del 2% de Azure B como impureza;
 menos del 0,13% de violeta de metileno Bernthsen (MVB) como impureza;
 una pureza de elementos mejor que los límites de la Farmacopea Europea (FE) de 100 µg/g de aluminio (Al), 10 µg/g de cromo (Cr), 10 µg/g de zinc (Zn), 10 µg/g de cobre (Cu), 100 µg/g de hierro (Fe), 10 µg/g de manganeso
 20 (Mn), 10 µg/g de níquel (Ni), 10 µg/g de molibdeno (Mo), 1 µg/g de cadmio (Cd), 1 µg/g de estaño (Sn) y 10 µg/g de plomo (Pb).

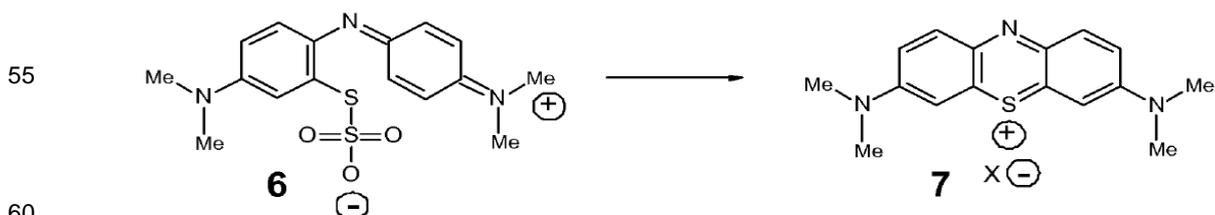
2. Compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, según la reivindicación 1, que es **obtenible** mediante un procedimiento de síntesis que comprende las etapas de, en orden:

25 acoplamiento oxidativo (AO), en el que un éster S-{2-(amino)-3-(opcionalmente sustituido)-5-(amino disustituido)-fenílico} de ácido tiosulfúrico, **4**, se acopla oxidativamente a una anilina N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida, **5**, usando un agente de oxidación que es o comprende Cr (VI), dando un [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino disustituido)-6-
 30 (opcionalmente sustituido)-fenil-imino}-3-(opcionalmente sustituido)-ciclohexa-2,5-dieniliden]-N,N-disustituido-amonio, **6**:



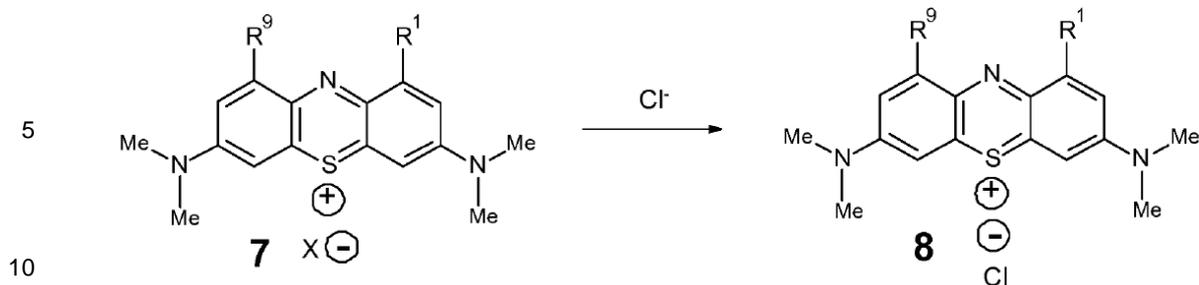
45 aislamiento y purificación de producto intermedio de ión bipolar (AYDPIDIB), en la que dicho [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino disustituido)-6-(opcionalmente sustituido)-fenil-imino}-3-(opcionalmente sustituido)-ciclohexa-2,5-dieniliden]-N,N-disustituido-amonio, **6**, se aísla y purifica;

50 cierre de anillo (CA), en el que dicho [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino disustituido)-6-(opcionalmente sustituido)-fenil-imino}-3-(opcionalmente sustituido)-ciclohexa-2,5-dieniliden]-N,N-amonio disustituido aislado y purificado, **6**, se somete a cierre de anillo dando una sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **7**:



que comprende además, después de dicha etapa de cierre de anillo (CA), la etapa adicional de:

65 formación de sal de cloruro (FSC), en la que dicha sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **7**, se hace reaccionar con cloruro, dando una sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **8**:



que comprende además, después de dicha etapa de formación de sal de cloruro (FSC), la etapa adicional de:

15 tratamiento con sulfuro (TS), en la que dicha sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-ío, **8**, se trata con un sulfuro; que comprende además la etapa adicional posterior de:

extracción orgánica (EO), en la que dicha sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-ío, **8**, en disolución o suspensión acuosa, se trata con (por ejemplo, se lava con) un
20 disolvente orgánico;

en la que dicho disolvente orgánico usado en dicha extracción orgánica (EO) es diclorometano (CH_2Cl_2 , DCM).

3. Compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, según la reivindicación 2, en el que:

25

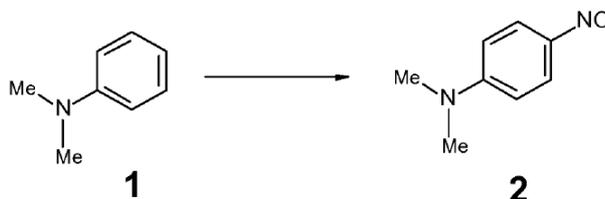
dicho agente de oxidación para dicha etapa de acoplamiento oxidativo (AO) es $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$;
dicha etapa de acoplamiento oxidativo (AO) se realiza en condiciones ácidas;
dicha etapa de cierre de anillo (CA) se logra mediante tratamiento con sulfato de Cu (II); y
dicha etapa de cierre de anillo (CA) se realiza en condiciones ácidas.

30

4. Compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, según la reivindicación 2 ó 3, que es **obtenible** mediante un procedimiento de síntesis que comprende las etapas de, en orden:

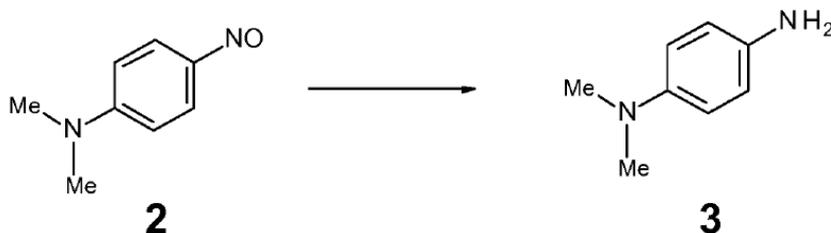
nitrosilación (NOS), en la que una anilina N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida, **1**, se 4-nitrosila dando dicha
35 N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida-4-nitrosil-anilina, **2**:

40



45 reducción de nitrosilo (RN), en la que una N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida-4-nitrosil-anilina, **2**, se reduce formando dicho benceno N,N-disustituido-1,4-diamino-5-opcionalmente sustituido, **3**:

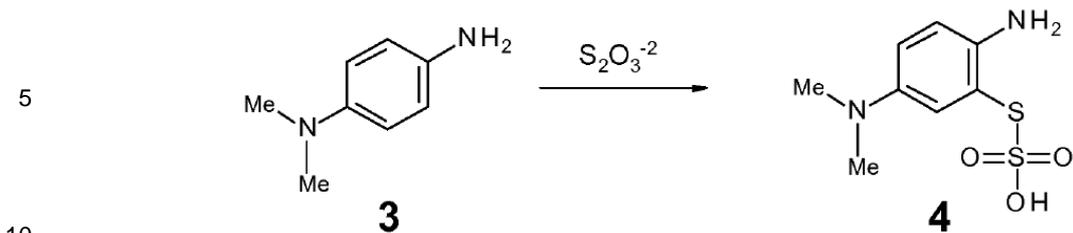
50



55

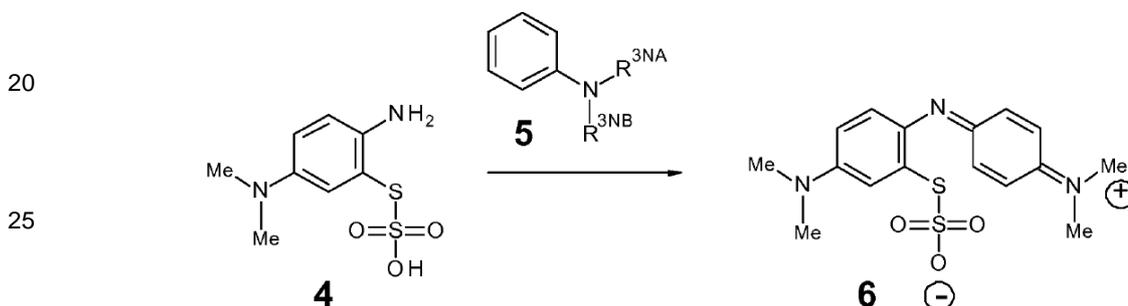
60 formación de ácido tiosulfónico (FATS), en la que un benceno N,N-disustituido-1,4-diamino-5-opcionalmente sustituido, **3**, se oxida en presencia de un tiosulfato dando dicho éster S-{2-(amino)-3-(opcionalmente sustituido)-5-(amino disustituido)-fenílico} de ácido tiosulfúrico, **4**:

65



acoplamiento oxidativo (AO), en la que un éster S-{2-(amino)-3-(opcionalmente sustituido)-5-(amino disustituido)-fenílico} de ácido tiosulfúrico, **4**, se acopla oxidativamente a una anilina N,N-disustituida-3-opcionalmente sustituida, **5**, usando un agente de oxidación que es o comprende Cr (VI), dando un [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino disustituido)-6-

15 (opcionalmente sustituido)-fenil-imino]-3-(opcionalmente sustituido)-ciclohexa-2,5-dieniliden]-N,N-disustituido-amonio, **6**:



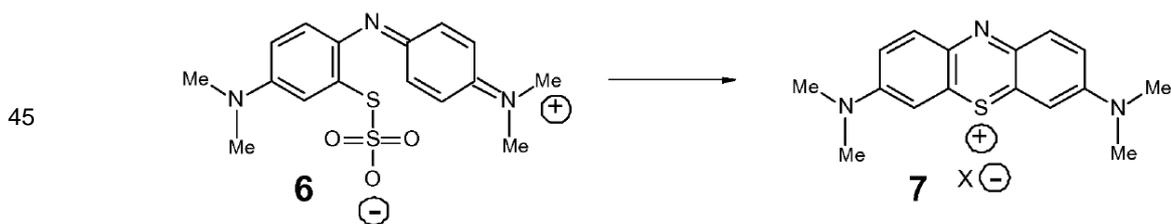
30 reducción de Cr (VI) (RC), en la que el producto de la etapa de acoplamiento oxidativo (AO) se trata para convertir Cr (VI) residual en Cr (III);

aislamiento y purificación de producto intermedio de ión bipolar (AYDPDIDIB), en la que dicho [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino disustituido)-6-(opcionalmente sustituido)-fenil-imino]-3-(opcionalmente sustituido)-ciclohexa-2,5-dieniliden]-

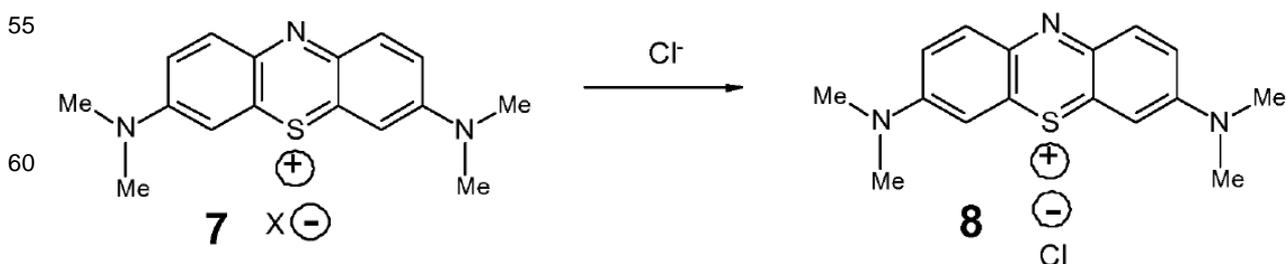
35 N,N-disustituido-amonio, **6**, se aísla y purifica;

cierre de anillo (CA), en la que dicho [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino disustituido)-6-(opcionalmente sustituido)-fenil-imino]-3-(opcionalmente sustituido)-ciclohexa-2,5-dieniliden]-N,N-amonio disustituido aislado y purificado, **6**, se somete a cierre de anillo dando una sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **7**:

40



50 formación de sal de cloruro (FSC), en la que dicha sal de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **7**, se hace reaccionar con cloruro, dando una sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **8**:



65 tratamiento con sulfuro (TS), en el que dicha sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente

sustituido)-fenotiazin-5-io, **8**, se trata con un sulfuro;

extracción orgánica (EO), en la que dicha sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **8**, en disolución o suspensión acuosa, se trata con (por ejemplo, se lava con) un disolvente orgánico, en la que dicho disolvente orgánico es diclorometano (CH₂Cl₂, DCM);

recristalización (RC), en la que dicha sal de cloruro de 3,7-bis(amino disustituido)-1,9-(opcionalmente sustituido)-fenotiazin-5-io, **8**, se recristaliza.

10 5. Compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, según la reivindicación 4, en el que:

dicho tratamiento para convertir Cr (VI) residual en Cr (III) es un tratamiento con un agente reductor seleccionado entre hidrosulfito de sodio, etanol y yoduro de sodio;

dicho tiosulfato es o comprende Na₂S₂O₃;

15 dicha oxidación en dicha etapa de formación de ácido tiosulfónico (FATS) es mediante la reacción con un agente de oxidación que es o comprende Na₂Cr₂O₇;

dicha reducción en dicha etapa de reducción de nitrosilo (RN) es mediante la reacción con un agente reductor que es o comprende hierro metálico;

dicha nitrosilación se realiza utilizando nitrito de sodio;

20 el cloruro utilizado en dicha formación de sal de cloruro (FSC) es ácido clorhídrico o cloruro de sodio; y dicho sulfuro utilizado en dicho tratamiento con sulfuro (TS) es sulfuro de sodio.

6. Compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene menos del 2% de Azure B como impureza.

25

7. Compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que tiene menos del 0,13% de MVB como impureza.

8. Compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene una pureza de elementos mejor que los límites de la Farmacopea Europea (FE) de 100 µg/g de aluminio (Al), 10 µg/g de cromo (Cr), 10 µg/g de zinc (Zn), 10 µg/g de cobre (Cu), 100 µg/g de hierro (Fe), 10 µg/g de manganeso (Mn), 10 µg/g de níquel (Ni), 10 µg/g de molibdeno (Mo), 1 µg/g de cadmio (Cd), 1 µg/g de estaño (Sn) y 10 µg/g de plomo (Pb).

35 9. Comprimido o cápsula farmacéutica que comprende de 20 a 300 mg o de 30 a 200 mg de un compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia.

11. Compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de una enfermedad vírica, bacteriana o protozoica, una tauopatía, enfermedad de Alzheimer (EA), cáncer de piel, melanoma, hepatitis C, VIH o virus del Nilo occidental.

45

12. Uso de un compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad vírica, bacteriana o protozoica, una tauopatía, enfermedad de Alzheimer (EA), cáncer de piel, melanoma, hepatitis C, VIH o virus del Nilo occidental.

50 13. Procedimiento de inactivación de un patógeno en una muestra que comprende introducir en la muestra un compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y exponer la muestra a la luz, opcionalmente en el que la muestra es sangre o plasma.

55