

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 799 892**

51 Int. Cl.:

C07D 311/82 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
C07D 335/12 (2006.01)
C07D 241/46 (2006.01)
C07D 265/38 (2006.01)
C07D 311/90 (2006.01)
C07D 493/16 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2009 E 16177114 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3112358**

54 Título: **Sales de xantilio 3,6-disustituidas**

30 Prioridad:

10.12.2008 US 121288 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.12.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CLUNAS, SCOTT;
STOREY, JOHN MERVYN DAVID;
RICKARD, JANET ELIZABETH;
HORSLEY, DAVID;
HARRINGTON, CHARLES ROBERT y
WISCHIK, CLAUDE MICHEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 799 892 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

Sales de xantilio 3,6-disustituidas

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere generalmente a procesos, usos, métodos y materiales que utilizan compuestos de xantilio particulares. Estos compuestos son útiles como fármacos, por ejemplo, en el tratamiento de tauopatías, tales como enfermedad de Alzheimer.

10

Antecedentes

A lo largo de esta memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o una etapa o un grupo de números enteros o etapas indicados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

15

Debe entenderse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto claramente indique otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de estos vehículos, y similares.

20

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

25

Las afecciones de demencia, tales como enfermedad de Alzheimer (EA) se caracterizan frecuentemente por una acumulación progresiva de depósitos intracelulares y/o extracelulares de estructuras proteínicas tales como placas β -amiloides y ovillos neurofibrilares (NFT) en los cerebros de los pacientes afectados. La aparición de estas lesiones está relacionada en gran medida con la degeneración neurofibrilar patológica y la atrofia cerebral, así como con deterioro cognitivo (véase, por ejemplo, Mukaetova-Ladinska, E.B., y col., 2000, Am. J. Pathol., vol. 157, n.º 2, págs. 623-636).

30

En EA, tanto las placas neuríticas como los NFT contienen filamentos helicoidales apareados (PHF), de los cuales un gran constituyente es la proteína tau asociada a microtúbulos (véase, por ejemplo, Wischik y col., 1988, PNAS USA, vol. 85, págs. 4506-4510). Las placas contienen también fibrillas β -amiloides extracelulares derivadas del procesamiento anormal de la proteína precursora amiloide (APP) (véase, por ejemplo, Kang y col., 1987, Nature, vol. 325, págs. 733). Un artículo de Wischik y col. (en "Neurobiology of Alzheimer's Disease", 2ª edición, 2000, Eds. Dawbarn, D. y Alien, S. J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford) analiza en detalle el papel putativo de la proteína tau en la patogénesis de las demencias neurodegenerativas. La pérdida de la forma normal de tau, la acumulación de PHF patológicos, y la pérdida de sinapsis en la corteza mesofrontal se correlacionan con un deterioro cognitivo asociado. Además, la pérdida de sinapsis y la pérdida de células piramidales se correlacionan ambas con medidas morfométricas de patología neurofibrilar reactiva con tau, lo cual se equipara, en paralelo, a un nivel molecular, con casi toda la redistribución de agrupación de proteína tau de una forma soluble a una polimerizada (es decir, PHF) en la enfermedad de Alzheimer.

35

40

45

Tau existe en isoformas empalmadas alternativamente, que contienen tres o cuatro copias de una secuencia de repetición que corresponde al dominio de unión a microtúbulo (véase, por ejemplo, Goedert, M., y col., 1989, EMBO J., vol. 8, págs. 393-399; Goedert, M., y col., 1989, Neuron, vol. 3, págs. 519-526). Tau en los PHF se procesa proteolíticamente con respecto a un dominio central (véase, por ejemplo, Wischik, C.M., y col., 1988, PNAS USA vol. 85, págs. 4884-4888; Wischik y col., 1988, PNAS USA, vol. 85, págs. 4506-4510; Novak, M., y col., 1993, EMBO J., vol. 12, págs. 365-370) que está compuesto por una versión de fase desplazada del dominio de repetición; solo tres repeticiones están implicadas en la interacción estable tau-tau (véase, por ejemplo, Jakes, R., y col., 1991, EMBO J., vol. 10, págs. 2725-2729). Una vez formados, los agregados tau de tipo PHF actúan como semillas para la captura adicional y proporcionan una plantilla para el procesamiento proteolítico de proteína tau de longitud completa (véase, por ejemplo, Wischik y col., 1996, PNAS USA, vol. 93, págs. 11213-11218).

50

55

El desplazamiento de fase que se observa en el dominio de repetición de tau que se incorpora en los PHF sugiere que el dominio de repetición sufre un cambio conformacional inducido durante su incorporación en el filamento. Durante la aparición de la EA, se prevé que este cambio en la conformación puede iniciarse por la unión de tau a un substrato patológico, tal como proteínas de membrana dañadas o mutadas (véase, por ejemplo, Wischik, C.M., y col., 1997, en "Microtubule-associated proteins: modifications in disease", Eds. Avila, J., Brandt, R. y Kosik, K. S. (Harwood Academic Publishers, Amsterdam) págs. 185-241).

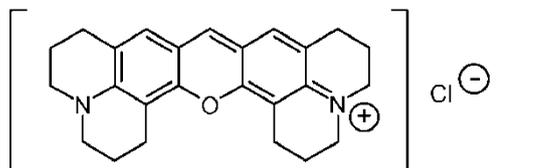
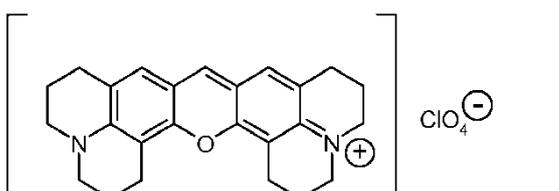
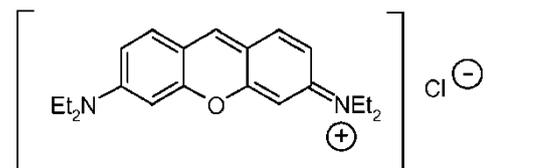
60

65

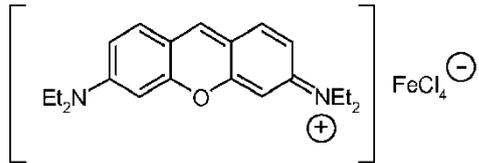
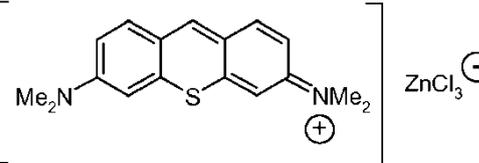
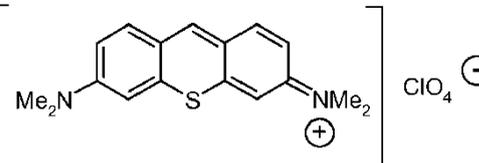
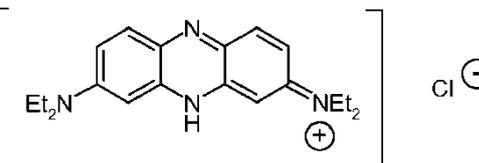
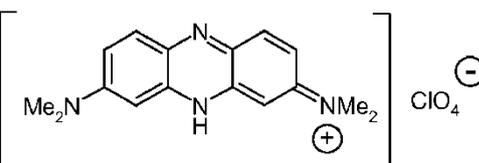
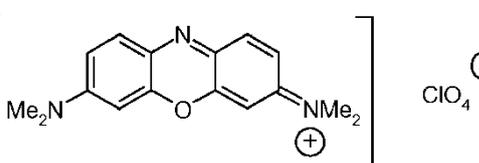
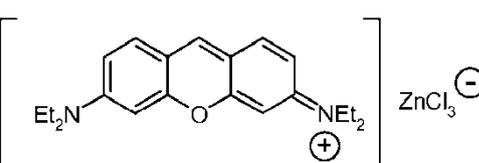
En el curso de su formación y acumulación, los PHF se ensamblan en primer lugar para formar agregados amorfos

dentro del citoplasma, probablemente a partir de oligómeros tau tempranos que se truncan antes de, o en el transcurso del, ensamblado de PHF (véase, por ejemplo, Mena, R., y col., 1995, Acta Neuropathol, vol. 89, págs. 50-56; Mena, R., y col., 1996, Acta Neuropathol., vol. 91, págs. 633-641). Estos filamentos pasan después a formar NFT intracelulares clásicos. En este estado, los PHF consisten en un núcleo de tau truncado y un recubrimiento exterior veloso que contiene tau de longitud completa (véase, por ejemplo, Wischik y col., 1996, PNAS USA, vol. 93, págs. 11213-11218). El proceso de ensamblado es exponencial, consumiendo la agrupación celular de tau funcional normal e induciendo nuevas síntesis de tau para cubrir el déficit (véase, por ejemplo, Lai, R. Y. K., y col., 1995, Neurobiology of Ageing, vol. 16, No. 3, págs. 433-445). Eventualmente, el deterioro funcional de la neurona progresa hasta el punto de la muerte celular, dejando detrás un NFT extracelular. La muerte celular está altamente correlacionada con el número de NFT extracelulares (véase, por ejemplo, Wischik y col., en "Neurobiology of Alzheimer's Disease", 2ª edición, 2001, Eds. Dawbarn, D. y Alien, S.J. The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford). Ya que los ovillos se extruyen en el espacio extracelular, existe una pérdida progresiva del recubrimiento exterior veloso de la neurona con la pérdida correspondiente de inmunoreactividad tau N-terminal, pero conservación de inmunoreactividad tau asociada al núcleo PHF (véase, por ejemplo, Bondareff, W. y col., 1994, J. Neuropath. Exper. Neurol., vol. 53, No. 2, págs. 158-164).

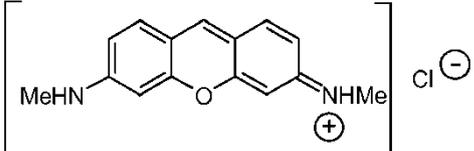
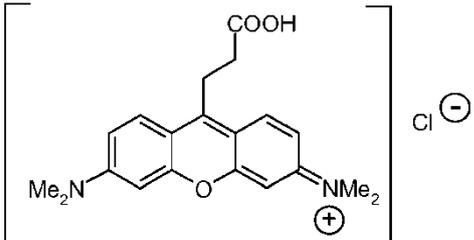
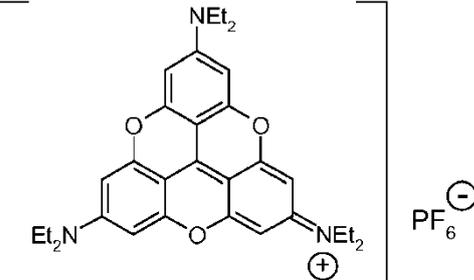
Se ha mostrado anteriormente que los compuestos de xantilio (también conocidos como compuestos de pironina) actúan como tintes fluorescentes. Los compuestos de xantilio desvelados anteriormente incluyen:

Compuesto	Estructura y nombre	Mención
A	 <p>Cloruro de 2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc:1',9'-hi]xantilio</p>	Véase, por ejemplo: Documento US 3 932 415
C	 <p>Perclorato de 8-(trifluorometil)-2,3,5,6,11,12,14,15-octahidro-1H,4H,10H,13H-diquinolizino[9,9a,1-bc:9',9a'1'-hi]xantilio</p>	Véase, por ejemplo: Haley y col.
X	 <p>perclorato de 2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc:1',9'-hi]xantilio</p>	Véase, por ejemplo: Prostota y col.
E	 <p>cloruro de 3,6-Bis-dietilamino xantilio</p>	Véase, por ejemplo: J. Biehringer Journal Fur Praktische Chemie

(continuación)

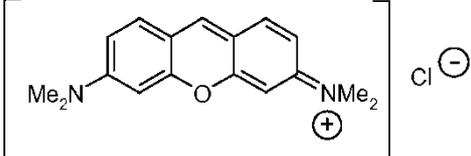
Compuesto	Estructura y nombre	Mención
G	 <p>Tetracloruro de 3,6-bis-dietilamino xantilio hierro</p>	Véase, por ejemplo: Documento JP 2000 344684 Chamberlin y col.
LZ	 <p>Tricloruro de 3,6-Bis(dimetilamino)tioxantilio zinc</p>	Véase, por ejemplo: Nealey y col.
LP	 <p>Perclorato de 3,6-Bis(dimetilamino)tioxantilio</p>	Véase, por ejemplo: Müller y col.
MC	 <p>Cloruro de 3,7-Bis(dietilamino)fenazinio</p>	Véase, por ejemplo: Gloster y col.
MP	 <p>Percloruro de 3,7-Bis(dimetilamino)fenazinio</p>	Véase, por ejemplo: Müller y col.
O	 <p>Perclorato de 3,7-Bis(dimetilamino)oxazinio</p>	Véase, por ejemplo: Müller y col.
Y	 <p>Tricloruro de 3,6-Bis-dietilamino xantilio zinc</p>	Véase, por ejemplo: Albert

(continuación)

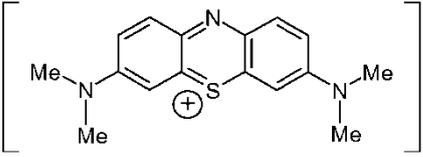
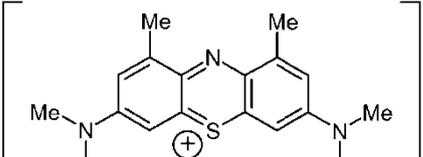
Compuesto	Estructura y nombre	Mención
Z	 <p>Cloruro de 3,6-bis-metilamino xantilio</p>	Véase, por ejemplo: Documento DE 65282
AA	 <p>Cloruro de 9-(2-Carboxietil)-3,6-Bis-dimetilamino xantilio</p>	Véase, por ejemplo: Documento JP 2000/344684
AL	 <p>hexafluorofosfato de 2,6,10-Tris-dietilamino-4,8,12-trioxatriangulo</p>	Véase, por ejemplo: Laursen, y col.

El documento JP 2000/344684 describe el uso de compuestos de xantilio, tal como el compuesto G y AA, como sondas para enfermedades que acumulan la proteína β -amiloide.

- 5 El documento WO 96/30766 describe el uso de un compuesto de xantilio, DMAXC, como capaz de inhibir interacciones de proteína tau-tau:

Compuesto	Estructura y nombre
DMAXC	 <p>Cloruro 3,6-bis-dimetilamino xantilio</p>

- 10 Se ha demostrado anteriormente que las diaminofenotiazinas inhiben la agregación de la proteína tau e interrumpen la estructura de los PHF, e invierten la estabilidad proteolítica del núcleo de PHF (véase, por ejemplo, el documento WO 96/30766, F Hoffman-La Roche). Dichos compuestos se desvelan para su uso en el tratamiento o profilaxis de diversas enfermedades, incluyendo enfermedad de Alzheimer. Estos incluyen, entre otros:

Compuesto	Estructura y nombre
MTC	 <p data-bbox="766 481 1021 506">Cloruro de metil-tioninio</p>
DMMTC	 <p data-bbox="710 728 1085 754">Cloruro de 1,9-dimetil-metil-tioninio</p>

Se entenderá que la expresión "compuestos de xantilio", como se usa en el presente documento, se refiere en general a compuestos que tienen una estructura núcleo de xantilio y compuestos que tienen estructuras núcleo relacionadas que incluyen, pero sin limitación tioxantilio, fenazinio, oxazinio, y tioninio.

5

A pesar de las divulgaciones anteriores, se apreciará que la provisión de uno o más compuestos de xantilio, no identificados específicamente anteriormente como inhibidores de la agregación de la proteína tau eficaces, proporcionarán una contribución a la técnica.

10 Descripción de la invención

Los presentes inventores han identificado ahora ciertos compuestos de xantilio como inhibidores de la agregación de la proteína tau eficaces y, en formas preferidas, teniendo ciertas propiedades deseables diferentes, por ejemplo, por comparación con los compuestos de la técnica anterior que se ha desvelado anteriormente.

15

Como se ha analizado anteriormente, las proteínas tau se caracterizan como una entre un gran número de familias de proteínas que se co-purifican con microtúbulos durante ciclos repetidos de ensamblaje y desensamblaje (Shelanski y col. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1973, 70, 765-768), y se conocen como proteínas asociadas a microtúbulos (MAP). Los miembros de la familia tau comparten las características comunes de tener un segmento N-terminal característico, secuencias de aproximadamente 50 aminoácidos insertados en el segmento N-terminal, que se regulan en desarrollo en el cerebro, una región de repetición en tándem característica que consiste en 3 o 4 repeticiones en tándem de 31-32 aminoácidos, y una cola C-terminal.

20

Se conocen en la técnica uno o más de los compuestos de xantilio - por ejemplo, el compuesto A (cloruro de 2,3,6,7,12,13,1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc:1',9'-hi]xantilio) se describe en el documento US 3 932 415. Sin embargo, se cree que ninguno de estos se ha desvelado anteriormente en la técnica anterior como inhibidores de la agregación de la proteína tau.

25

Por lo tanto, la invención se refiere a métodos, usos, composiciones y otros materiales que emplean estos compuestos como inhibidores de la agregación de la proteína tau y como productos terapéuticos o profilácticos de enfermedades asociadas a la agregación de la proteína tau ("tauropatías").

30

Más específicamente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II) como se muestra en lo sucesivo en el presente documento en donde Y es O y Z es N para usar en un método de tratamiento o profilaxis de una afección de taupatía o una enfermedad de agregación de proteína tau. La invención se refiere además a un método para revertir o inhibir la agregación de proteína tau in vitro que comprende poner en contacto el agregado o proteína con este compuesto; este compuesto para su uso en un método de diagnóstico o pronóstico de una proteinopatía tau, en donde el compuesto incorpora, se conjuga, se quela o se asocia de otra manera con uno o más marcadores detectables; y un método para marcar o detectar in vitro la proteína tau o la proteína tau agregada que comprende la etapa de poner en contacto la proteína tau o la proteína tau agregada con este compuesto, en donde el compuesto incorpora, se conjuga, se quela o se asocia con, uno o más marcadores detectables.

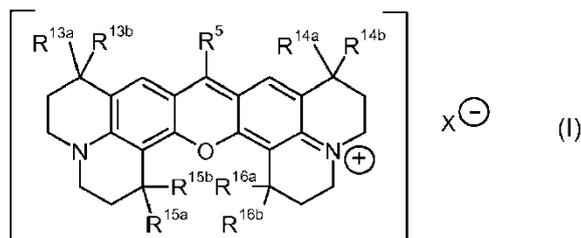
35

40

Estos y otros aspectos de la invención se analizan en más detalle en lo sucesivo en el presente documento.

45 Compuestos

En el presente documento, se describen y se discuten compuestos de fórmula (I), y particularmente su uso en medicina:



en donde:

5

X' es un anión;

-R⁵ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₆ saturado, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}, o fenilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A};

10

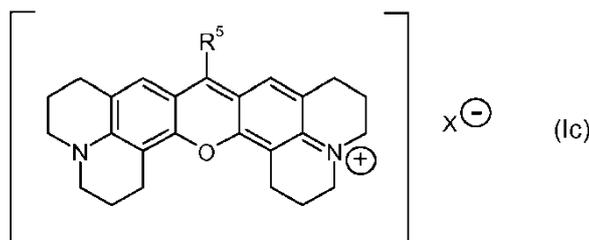
cada -R^{5A} se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR⁶, -SH, -SR⁶, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR⁶, -NR⁶₂, -NHC(=O)R⁶, -NR⁶C(=O)R⁶, -C(=O)OR⁶, -OC(=O)R⁶, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR⁶, -C(=O)NR⁶₂, -C(=O)R⁶, -C(=O)OH, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶ y -S(=O)₂OH; y

cada -R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo;

cada uno de -R^{13a}, -R^{13b}, -R^{14a}, -R^{14b}, -R^{15a}, -R^{15b}, -R^{16a} y -R^{16b} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

15

En una realización -R^{13a}, -R^{13b}, -R^{14a}, -R^{14b}, -R^{15a}, -R^{15b}, -R^{16a} y -R^{16b} son todos H, proporcionando un compuesto de fórmula (Ic).



20 en donde X y R⁵ son como se han definido anteriormente.

En una realización -R⁵ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₆ saturado, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}.

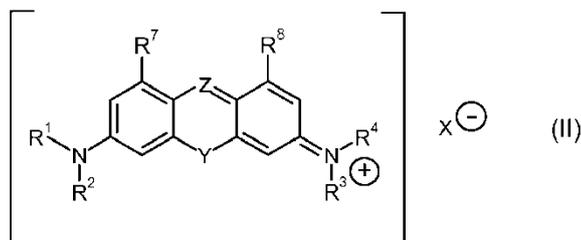
25 En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (I) o (I') con la condición de que el compuesto no sea:

cloruro de 2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc:1',9'-hi]xantilio ("compuesto A");

perclorato de 8-(trifluorometil)-2,3,5,6,11,12,14,15-octahidro-1H,4H,10H,13H-diquinolizino[9,9a,1-bc:9',9a'1'-hi]xantilio ("compuesto C"); o

30 perclorato de 2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc:1',9'-hi]xantilio ("compuesto X").

También se describen y se analizan en el presente documento compuestos de fórmula (II), y particularmente su uso en medicina:



35

en donde:

X- es un contraión;

40 Y es O, y Z es N o C-R⁵; o

Y es NH, y Z es N; o

Y es S, y Z es C-R⁵;

-R¹ y -R², son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ saturado,

- o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo C₃₋₇ saturado;
 -R³ y -R⁴ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ saturado,
 o R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo C₃₋₇ saturado;
 -R⁵ es independientemente -H, alquilo C₁₋₆ saturado, que está sin sustituir o sustituido con uno o más
 5 sustituyentes -R^{5A}, o fenilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A};
 cada -R^{5A} se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR⁶, -SH, -SR⁶, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR⁶,
 -NR⁶₂, -NHC(=O)R⁶, -NR⁶C(=O)R⁶, -C(=O)OR⁶, -OC(=O)R⁶, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR⁶, -C(=O)NR⁶₂, -C(=O)R⁶, -
 C(=O)OH, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶ y -S(=O)₂OH;
 cada -R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo; y
 10 cada uno de -R⁷ y -R⁸ se selecciona independientemente entre: -H, alquilo C₁₋₄ saturado, alquenilo C₂₋₄, y alquilo
 C₁₋₄ halogenado; y
 adicionalmente, cuando Z es C-R⁵ y R⁵ es fenilo, -R⁷ y -R⁸ puede ser cada uno independientemente un grupo
 puente, W, que está unido a dicho R⁵; y
 W es O, NR¹⁷, S, o C(R¹⁷)₂ donde cada R¹⁷ se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₄ alifático
 15 saturado, y R^{5A}.

En una realización, -R¹, -R², -R³ y -R⁴ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ alifático saturado.

- En una realización, cada uno de -R⁷ y -R⁸ se selecciona independientemente entre: -H, alquilo C₁₋₄ saturado,
 20 alquenilo C₂₋₄, y alquilo C₁₋₄ halogenado.

En una realización, -R⁵ es independientemente -H, alquilo C₁₋₆ saturado, que está sin sustituir o sustituido con uno o
 más sustituyentes -R^{5A}.

- 25 En una realización, al menos uno de -R¹, -R², -R³ y -R⁴ es independientemente alquilo C₂₋₆ alifático saturado sin
 sustituir.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (II) con la condición de que el compuesto no sea:

- 30 tricloruro de 3,6-bis(dimetilamino)tioxantilio zinc ("compuesto LZ");
 perclorato de 3,6-bis(dimetilamino)tioxantilio ("compuesto LP");
 cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)fenazinio ("compuesto MC");
 perclorato de 3,7-Bis(dimetilamino)fenazinio ("compuesto MP"); o
 35 cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)oxazinio ("compuesto O").

En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (II) con la condición de que el compuesto no sea:

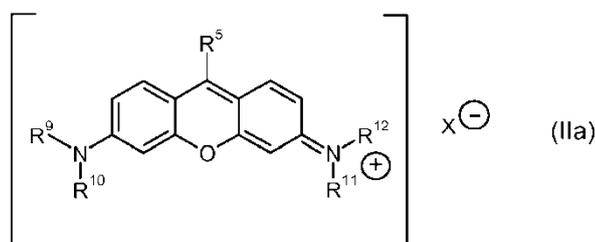
- 40 cloruro de 3,6-bis-dietilamino xantilio ("compuesto E");
 tetracloruro de 3,6-bis-dietilamino xantilio hierro ("compuesto G"); o
 tricloruro de 3,6-bis-dietilamino xantilio zinc ("compuesto Y").

En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (II) con la condición de que el compuesto no sea
 cloruro de 9-(2-carboxietil)-3,6-Bis-dimetilamino xantilio ("compuesto AA").

- 45 En otra realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (II) con la condición de que el compuesto no sea
 cloruro de 3,6-bis-dimetilamino xantilio ("DMAXC").

En el presente documento también se describen y se discuten compuestos de fórmula (IIa) y particularmente su uso
 en medicina:

50



en donde:

- 55 X⁻ es un contraión;

- R⁹ y -R¹⁰ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ saturado; o -R⁹ y -R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo C₃₋₇ saturado;

- R¹¹ y -R¹² son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ saturado,

o -R¹¹ y -R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo C₃₋₇ saturado; y
-R⁵ se define de acuerdo con los compuestos de fórmula (II).

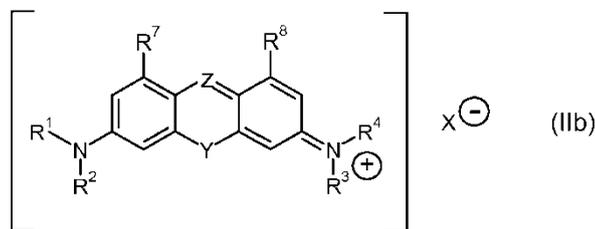
En una realización, R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹² son cada uno independientemente alquilo C₂₋₆ saturado.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (IIa) con la condición de que el compuesto no sea:

cloruro de 3,6-bis-dietilamino xantilio ("compuesto E");
tetracloruro de 3,6-bis-dietilamino xantilio hierro ("compuesto G");
triclóruo de 3,6-bis-dietilamino xantilio zinc ("compuesto Y");

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (IIa) con la condición de que el compuesto no sea cloruro de 3,6-bis-dimetilamino xantilio (DMAXC).

En el presente documento, también se describen y se discuten compuestos de fórmula (IIb) y particularmente su uso en medicina:



en donde:

X⁻ es un contraión;

Y es O o NH, y Z es N; o

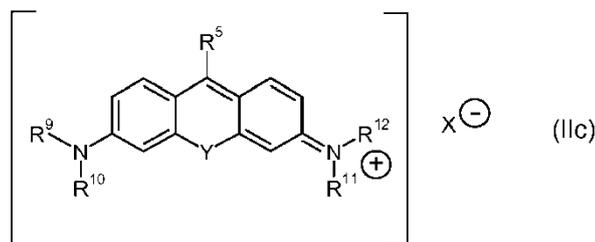
Y es S, y Z es C-R⁵;

-R¹, -R², -R³, -R⁴, -R⁵, -R⁷ y -R⁸ se definen de acuerdo con el compuesto de fórmula (II).

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (IIb) con la condición de que el compuesto no sea:

triclóruo de 3,6-bis(dimetilamino)tioxantilio zinc ("compuesto L");
cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)fenazinio ("compuesto M"); o
cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)oxazinio ("compuesto O").

En el presente documento, también se describen y se discuten compuestos de fórmula (IIc) y particularmente su uso en medicina:



en donde:

X⁻ es un contraión;

Y es O o S;

- R⁹ y -R¹⁰ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ saturado; - o R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo C₃₋₇ saturado;

- R¹¹ y -R¹² son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ saturado,

o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo C₃₋₇ saturado; y
-R⁵ se define de acuerdo con los compuestos de fórmula (II).

En una realización, R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹² son cada uno independientemente alquilo C₂₋₆ saturado.

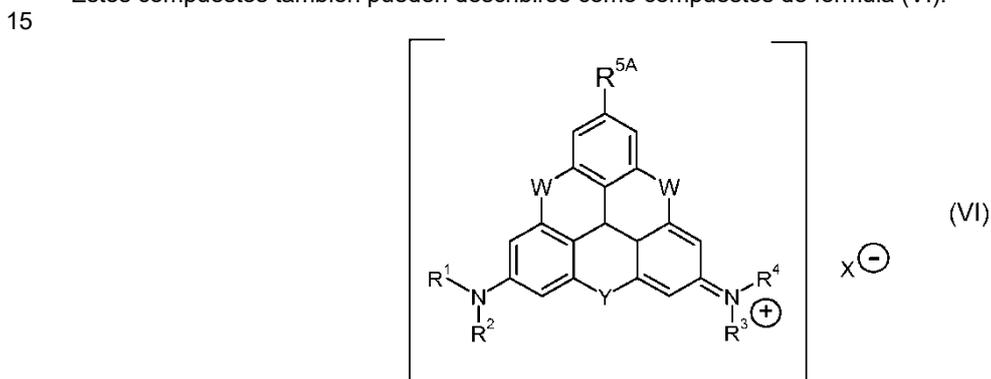
En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (IIc) con la condición de que el compuesto no sea:

- 5 cloruro de 3,6-bis-dietilamino xantilio ("compuesto E");
 tetracloruro de 3,6-bis-dietilamino xantilio hierro ("compuesto G"); o
 tricloruro de 3,6-bis-dietilamino xantilio zinc ("compuesto Y")

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (IIc) con la condición de que el compuesto no sea cloruro de 3,6-bis-dimetilamino xantilio (DMAXC).

- 10 En el presente documento, también se describen y se discuten compuestos en donde Z es C-R⁵, R⁵ es fenilo, y -R⁷ y -R⁸ son cada uno independientemente un grupo puente, W, que está unido a dicho R⁵, y su uso en medicina.

Estos compuestos también pueden describirse como compuestos de fórmula (VI):

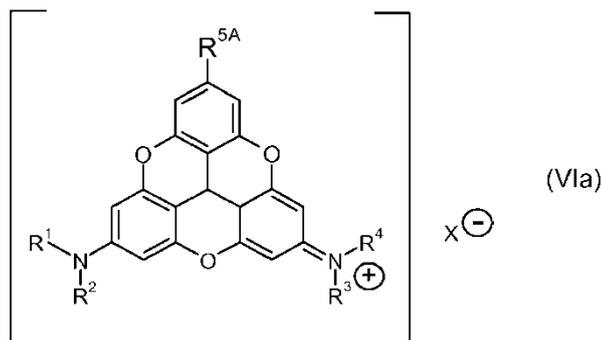


en donde X-, Y, W, -R¹, -R², -R³, -R⁴ y -R^{5A} son como se define de acuerdo con los compuestos de fórmula (II).

- 20 En una realización, al menos uno de -R¹, -R², -R³ y -R⁴ es independientemente alquilo C₂₋₆ alifático saturado sin sustituir.

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (VI) con la condición de que el compuesto no sea hexafluorofosfato de 2,6,10-tris-dietilamino-4,8,12-trioxatrianguleo ("compuesto AL").

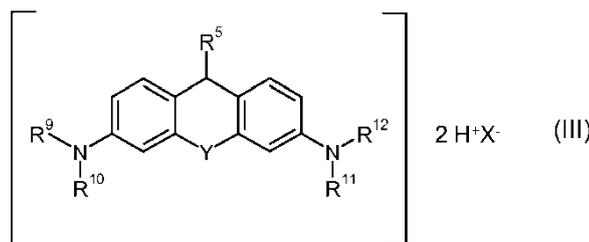
- 25 En el presente documento, también se describen y se discuten compuestos de fórmula



- 30 en donde X-, -R¹, -R², -R³, -R⁴, -R⁵ y -R^{5A} son como se define de acuerdo con los compuestos de fórmula (VI).

En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (VIa) con la condición de que el compuesto no sea hexafluorofosfato de 2,6,10-tris-dietilamino-4,8,12-trioxatrianguleo ("compuesto AL").

- 35 También se describen y se analizan en el presente documento compuestos de fórmula (III), y particularmente su uso en medicina:



en donde:

- 5 X⁻ es un contraión;
Y es O o S;
- R⁹ y -R¹⁰ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ saturado;
- 10 o R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo C₃₋₇ saturado;
- R¹¹ y -R¹² son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ saturado,
- 15 o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo C₃₋₇ saturado; y -R⁵ se define de acuerdo con los compuestos de fórmula (II).

En una realización, R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹² son cada uno independientemente alquilo C₂₋₆ saturado.

- 20 En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula (III) con la condición de que el compuesto no sea diclorhidrato de 3,6-bis-dietilamino xanteno ("compuesto H").

Los compuestos (I), (Ic), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (VI) y (VIa) se describen en el presente documento como "compuestos de xantilo" o (a menos que el contexto exija lo contrario) "compuestos activos".

- 25 Los contraiones y sustituyentes preferidos para los compuestos (I), (Ic), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (III), (VI) y (VIa) se exponen a continuación. Pueden combinarse en cualquier combinación, cuando sea apropiado. Todas las combinaciones compatibles de las realizaciones que se han descrito anteriormente, y a continuación, se desvelan explícitamente en el presente documento, como si cada una de las combinaciones se mencionara individual y explícitamente.

30 **Preferencias para X⁻**

X⁻ es un contraión. X⁻ es uno o más contraiones aniónicos para conseguir neutralidad eléctrica.

- 35 En una realización, X⁻ es un contraión aniónico.
En una realización, cada X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable.

En una realización, cada X⁻ puede seleccionarse entre el grupo que consiste en: NO₃⁻, ClO₄⁻, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, ZnCl₃⁻, FeCl₄⁻, y PF₆⁻.

40 En una realización, cada X⁻ puede seleccionarse entre el grupo que consiste en: NO₃⁻, ClO₄⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, FeCl₄⁻, y PF₆⁻.

- 45 En una realización, cada X⁻ puede seleccionarse entre NO₃⁻, Cl⁻, y ClO₄⁻.
En una realización, cada X⁻ puede seleccionarse entre NO₃⁻, Cl⁻, Br⁻ y FeCl₄⁻.
En una realización, cada X⁻ puede seleccionarse entre I⁻, Br⁻, NO₃⁻ y Cl⁻.
En una realización, cada X⁻ puede seleccionarse entre I⁻, NO₃⁻ y Cl⁻.

- 50 X⁻ puede ser ZnCl₃⁻.
X⁻ puede ser NO₃⁻.
X⁻ puede ser Cl⁻.
X⁻ puede ser ClO₄⁻.
X⁻ puede ser Br⁻.
X⁻ puede ser I⁻.
55 X⁻ puede ser FeCl₄⁻.
X⁻ puede ser PF₆⁻.

En una realización, X⁻ es un contraión aniónico mixto. En una realización, el compuesto está en forma de una sal

mixta, por ejemplo, una sal mixta de HNO_3 . En una realización, el compuesto está en forma de una sal mixta de NO_3^- y HNO_3 .

Preferencias para -R^{13a}, -R^{13b}, -R^{14a}, -R^{14b}, -R^{15a}, -R^{15b}, -R^{16a} y -R^{16b}

- 5 Cada uno de -R^{13a}, -R^{13b}, -R^{14a}, -R^{14b}, -R^{15a}, -R^{15b}, -R^{16a} y -R^{16b} se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₄ alifático saturado.
- 10 En una realización, -R^{13a}, -R^{13b}, -R^{14a}, -R^{14b}, -R^{15a}, -R^{15b}, -R^{16a} y -R^{16b} son cada uno independientemente H.
En una realización, -R^{13a}, -R^{13b}, -R^{14a}, -R^{14b}, -R^{15a}, -R^{15b}, -R^{16a} y -R^{16b} son todos H.
- En una realización, -R^{13a}, -R^{13b}, -R^{14a}, -R^{14b}, -R^{15a}, -R^{15b}, -R^{16a} y -R^{16b} son cada uno independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.
- 15 En una realización, cada uno de -R^{13a}, -R^{13b}, -R^{14a}, -R^{14b}, -R^{15a}, -R^{15b}, -R^{16a} y -R^{16b} se selecciona independientemente entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo y t-butilo.
En una realización, -R^{13a}, -R^{13b}, -R^{14a}, -R^{14b}, -R^{15a}, -R^{15b}, -R^{16a} y -R^{16b} son cada uno independientemente metilo o etilo.
- 20 En una realización, -R^{13a}, -R^{13b}, -R^{14a}, -R^{14b}, -R^{15a}, -R^{15b}, -R^{16a} y -R^{16b} son cada uno independientemente metilo.
En una realización, -R^{13a}, -R^{13b}, -R^{14a}, -R^{14b}, -R^{15a}, -R^{15b}, -R^{16a} y -R^{16b} son todos metilo.

Preferencias para Y, Z y W

- 25 Para los compuestos de fórmula (II), Y es independientemente O, NH o S.
En una realización, Y es O.
En una realización, Y es NH.
En una realización, Y es S.
En una realización, Y es O o NH, y Z es N.
En una realización, Y es O o S, y Z es C-R⁵.
- 30 En una realización, Y es O, y Z es N o C-R⁵.
En una realización, Y es O, y Z es N.
En una realización, Y es O, y Z es C-R⁵.
En una realización, Y es NH, y Z es N.
En una realización, Y es S, y Z es C-R⁵.
- 35 Para los compuestos de fórmula (IIb), Y es independientemente O, NH o S.
En una realización, Y es O, y Z es N.
En una realización, Y es NH, y Z es N.
En una realización, Y es S, y Z es C-R⁵.
- 40 Para los compuestos de fórmula (IIc), Y es independientemente O o S.
En una realización, Y es O.
En una realización, Y es S.
- 45 Para los compuestos de fórmula (III), Y es independientemente O o S.
En una realización, Y es O.
En una realización, Y es S.
Para los compuestos de fórmula (IV), Y es independientemente O, NH o S.
En una realización, Y es O.
- 50 En una realización, Y es NH.
En una realización, Y es S.
- Cada W es independientemente O, NR¹⁷, CR¹⁷₂, o S.
En una realización, cada W es independientemente O, NR¹⁷ o S.
- 55 En una realización, cada W es independientemente O, NH o S.
En una realización, cada W es independientemente O o S.
- En una realización, cada W es independientemente O.
- 60 En una realización, cada W es independientemente CR¹⁷₂.
En una realización, cada W es independientemente CH₂.

Preferencias para -R¹⁷

- 65 Cada R¹⁷ es independientemente H, alquilo C₁₋₄ alifático saturado, o es como se define para R^{5A}.

- En una realización, cada R^{17} es H.
 En una realización, cada R^{17} es independientemente H o alquilo C_{1-4} alifático saturado.
 En una realización, cada R^{17} es independientemente alquilo C_{1-4} alifático saturado.
 5 En una realización, cada R^{17} se selecciona independientemente entre metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo y t-butilo.
- En una realización, cada R^{17} se selecciona independientemente entre H o metilo.
- En una realización, W es NR^{17} y R^{17} es H o alquilo C_{1-4} alifático saturado.
 10 En una realización, W es NR^{17} y R^{17} es H.
 En una realización, W es NR^7 y R^{17} es alquilo C_{1-4} alifático saturado.
- En una realización, W es $C(R^{17})_2$ y cada R^{17} es H o alquilo C_{1-4} alifático saturado.
 En una realización, W es $C(R^{17})_2$ y cada R^{17} es H.
 15 En una realización, W es $C(R^{17})_2$ donde R^{17} es H y el otro es alquilo C_{1-4} alifático saturado.
 En una realización, W es $C(R^{17})_2$ y cada R^{17} es alquilo C_{1-4} alifático saturado.
- Preferencias para $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ y $-R^4$**
- 20 En una realización, $-R^1$ y $-R^2$, son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} saturado, o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo C_{3-7} saturado; y $-R^3$ y $-R^4$ son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} saturado, o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo C_{3-7} saturado.
- 25 En una realización, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ y $-R^4$ son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} alifático saturado. En una realización, al menos uno de $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ y $-R^4$ es independientemente alquilo C_{2-6} alifático saturado.
 En una realización, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ y $-R^4$ son cada uno independientemente alquilo C_{2-6} alifático saturado.
- 30 En una realización, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ y $-R^4$ son cada uno independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado. En una realización, al menos uno de $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ y $-R^4$ es independientemente cicloalquilo C_{3-6} saturado.
- En una realización, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ y $-R^4$ se definen de acuerdo con $-R^9$, $-R^{10}$, $-R^{11}$ y $-R^{12}$ respectivamente.
- 35 En una realización, $-R^1$ y $-R^2$ son iguales.
 En una realización, $-R^1$ y $-R^2$ son cada uno -Me.
 En una realización, $-R^1$ y $-R^2$ son cada uno -Et.
 En una realización, $-R^1$ y $-R^3$ son iguales.
- 40 En una realización, $-R^3$ y $-R^3$ son iguales.
 En una realización, $-R^3$ y $-R^4$ son cada uno -Me.
 En una realización, $-R^3$ y $-R^4$ son cada uno -Et.
 En una realización, $-R^2$ y $-R^4$ son iguales.
- 45 En una realización, uno de $-R^1$ y $-R^2$ es -Me.
 En una realización, uno de $-R^1$ y $-R^2$ es -Et.
 En una realización, uno de $-R^3$ y $-R^3$ es -Me.
 En una realización, uno de $-R^3$ y $-R^3$ es -Et.
- 50 En una realización, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ y $-R^4$ son cada uno -Me.
 En una realización, $-R^1$, $-R^2$, $-R^3$ y $-R^4$ son cada uno -Et.
- 55 En una realización, $-R^1$ y $-R^2$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo C_{3-7} saturado; y $-R^3$ y $-R^4$, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman independientemente un heterociclo C_{3-7} saturado.
- En una realización, el heterociclo C_{3-7} saturado formado por R^1 y R^2 y el heterociclo C_{3-7} saturado formado por R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre: aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azepina, oxazepina, y diazepina.
- 60 En una realización, el heterociclo C_{3-7} saturado formado por R^1 y R^2 y el heterociclo C_{3-7} saturado formado por R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre: morfolina, piperidina y pirrolidina.
- En una realización, el heterociclo C_{3-7} saturado es morfolina.
 En una realización, el heterociclo C_{3-7} saturado es piperidina.
 65 En una realización, el heterociclo C_{3-7} saturado es pirrolidina.

En una realización, el heterociclo C₃₋₇ saturado formado por R¹ y R² y el heterociclo C₃₋₇ saturado formado por R³ y R⁴ son iguales.

Preferencias para -R⁵ y -R^{5A}

- 5 En una realización, -R⁵ es independientemente -H, alquilo C₁₋₆ saturado, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}, o fenilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}. -R^{5A} se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR⁶, -SH, -SR⁶, -CN, -NO₂, -NH₂, -NHR⁶, -NR⁶₂, -NHC(=O)R⁶, -NR⁶C(=O)R⁶, -C(=O)OR⁶, -OC(=O)R⁶, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR⁶, -C(=O)NR⁶₂, -C(=O)R⁶, -C(=O)OH, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶ y -S(=O)₂OH.
- 10 En una realización, -R⁵ es -H.
- 15 En una realización, -R⁵ es alquilo C₁₋₆ alifático saturado, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}.
- En una realización, -R⁵ es cicloalquilo C₃₋₆ saturado o alquilo C₁₋₄ alifático saturado, ambos de los cuales están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes -R^{5A}.
- 20 En una realización, -R⁵ es cicloalquilo C₃₋₆ saturado, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}.
- En una realización, -R⁵ es alquilo C₁₋₄ alifático saturado sin sustituir.
- 25 En una realización, -R⁵ es alquilo C₁₋₄ alifático saturado, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}.
En una realización, -R⁵ es alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}.
En una realización, -R⁵ es alquilo C₁₋₄ alifático saturado sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}.
- 30 En una realización, -R⁵ es -Me o -Et, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}.
- En una realización, -R⁵ es -CF₃ o -Et.
En una realización, -R⁵ es -CF₃.
En una realización, -R⁵ es -Et.
- 35 En una realización, -R⁵ es independientemente fenilo, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}.
En una realización, -R⁵ es independientemente fenilo, que está sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}.
- 40 Cuando R⁵ es fenilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A} en una posición *orto*, *meta* o *para* con respecto al núcleo tricíclico.
En una realización, un sustituyente -R^{5A} está en la posición *orto*.
En una realización, un sustituyente -R^{5A} está en la posición *meta*.
En una realización, un sustituyente -R^{5A} está en la posición *para*.
- 45 En una realización, cada -R^{5A} se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -NH₂, -NHR⁶, -NR⁶₂, -NHC(=O)R⁶, -NR⁶C(=O)R⁶, -C(=O)OR⁶, -OC(=O)R⁶, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR⁶, -C(=O)NR⁶₂, -C(=O)R⁶ y -C(=O)OH.
- 50 En una realización, cada -R^{5A} se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -NH₂, -NHR⁶, -NR⁶₂, -NHC(=O)R⁶, -NR⁶C(=O)R⁶, -C(=O)OR⁶, -OC(=O)R⁶, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR⁶ y -C(=O)NR⁶₂ y -C(=O)R⁶.
- 55 En una realización, cada -R^{5A} se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR⁶, -SR⁶, -NO₂, -NH₂, -NHR⁶ y -NR⁶₂.
- En una realización, cada -R^{5A} se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br, -I, o -OH.
En una realización, cada -R^{5A} se selecciona independientemente entre -F, -Cl, -Br, o -I.
- 60 En una realización, cada R^{5A} se selecciona independientemente entre -NH₂, -NHR⁶, -NR⁶₂ y -NO₂.
En una realización, cada R^{5A} se selecciona independientemente entre -NR⁶₂ y -NO₂.
- En una realización, -R⁵ está sustituido con un sustituyente -R^{5A}.
En una realización, -R⁵ está sustituido con dos sustituyentes -R^{5A}. Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.
- 65 En una realización, -R⁵ está sustituido con tres sustituyentes -R^{5A}. Los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Preferencias para -R⁶

Cada -R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado, fenilo o bencilo.

- 5 En una realización, -R⁶ es alquilo C₁₋₄ alifático saturado.
 En una realización, -R⁶ es fenilo.
 En una realización, -R⁶ es bencilo.

Preferencias para -R⁷ y -R⁸

- 10 Cada uno de -R⁷ y -R⁸ se selecciona independientemente entre: -H, alquilo C₁₋₄ saturado, alqueno C₂₋₄, y alquilo C₁₋₄ halogenado; y
 adicionalmente, cuando Z es C-R⁵ y R⁵ es fenilo, -R⁷ y -R⁸ puede ser cada uno independientemente un grupo puente, W, que está unido a dicho R⁵.

- 15 En una realización, cada uno de -R⁷ y -R⁸ se selecciona independientemente entre: -H; alquilo C₁₋₄ saturado; alqueno C₂₋₄; y alquilo C₁₋₄ halogenado.

- 20 En una realización, -R⁷ y -R⁸ son cada uno independientemente -H.

En una realización, los grupos alquilo C₁₋₄ se seleccionan entre: grupos alquilo C₁₋₄ lineales, tales como -Me, -Et, -nPr, -iPr y -nBu; grupos alquilo C₃₋₄ ramificados, tales como -iPr, -iBu, -sBu y -tBu; y grupos alquilo C₃₋₄ cíclicos, tales como -cPr y -cBu.

- 25 En una realización, los grupos alqueno C₂₋₄ se seleccionan entre grupos alqueno C₁₋₄ lineales, tales como -CH=CH₂ (vinilo) y -CH₂-CH=CH₂ (alilo).

En una realización, los grupos alquilo C₁₋₄ halogenados se seleccionan entre: -CF₃, -CH₂CF₃ y -CF₂CF₃.

- 30 En una realización, cada uno de -R⁷ y -R⁸ es independientemente -H o alquilo C₁₋₄ alifático saturado. En una realización, cada uno de -R⁷ y -R⁸ es independientemente alquilo C₁₋₄.

En una realización, cada uno de -R⁷ y -R⁸ es independientemente -H, -Me, -Et, o -CF₃.

- 35 En una realización, cada uno de -R⁷ y -R⁸ es independientemente -H, -Me, o -Et.

En una realización, cada uno de -R⁷ y -R⁸ es independientemente -H.

En una realización, cada uno de -R⁷ y -R⁸ es independientemente -Me.

En una realización, cada uno de -R⁷ y -R⁸ es independientemente -Et.

- 40 En una realización, -R⁷ y -R⁸ son iguales.

En una realización, -R⁷ y -R⁸ son diferentes.

En una realización, cuando Z es C-R⁵ y R⁵ es fenilo, -R⁷ y -R⁸ puede ser cada uno independientemente un grupo puente, W, que está unido a dicho R⁵.

- 45 En una realización, -R⁷ y -R⁸ son cada uno un grupo puente, W, que está unido a dicho grupo fenilo R⁵.

En una realización, -R⁷ y -R⁸ son cada uno un grupo puente, W, que está unido a dicho grupo fenilo R⁵ en una posición *orto*, con respecto al núcleo xantilo, para producir un anillo condensado de seis miembros.

- 50 En una realización, tanto -R⁷ como -R⁸ son grupos puente, W, y cada uno está unido a dicho grupo fenilo R⁵ en las posiciones *orto* respectivas, para producir anillos condensados de seis miembros como se muestra en la fórmula (VI).

Preferencias para -R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹²

- 55 -R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹² son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ saturado.

En una realización, -R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹² son cada uno independientemente alquilo C₂₋₆ saturado.

- 60 En una realización, los grupos alquilo C₂₋₆ se seleccionan entre: grupos alquilo C₂₋₆ lineales, tales como -Et, -nPr, -iPr y -nBu; grupos alquilo C₃₋₄ ramificados, tales como -iPr, -iBu, -sBu y -tBu; y grupos alquilo C₃₋₄ cíclicos, tales como -cPr y -cBu.

En una realización, cada -R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹² es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado o alquilo C₂₋₆ alifático saturado sin sustituir.

- 65 En una realización, cada -R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹² es independientemente cicloalquilo C₃₋₆ saturado.

En una realización, cada -R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹² es independientemente alquilo C₂₋₆ alifático saturado.

En una realización, cada -R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹² es independientemente alquilo C₂₋₄ alifático saturado.

- 5 En una realización, cada -R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹² se selecciona independientemente entre -Et; -n-Pr, -*iso*-Pr, -*n*-Bu, -*sec*-Bu, -*iso*-Bu y -*tert*-Bu.

En una realización, uno de -R⁹ y -R¹⁰ es -Et.

En una realización, uno de -R¹¹ y -R¹² es -Et.

- 10 En una realización, -R⁹ y -R¹⁰ son iguales.
En una realización, -R⁹ y -R¹⁰ son cada uno -Et.

En una realización, -R¹¹ y -R¹² son iguales.

En una realización, -R¹¹ y -R¹² son cada uno -Et.

- 15 En una realización, -R⁹ y -R¹¹ son iguales. En una realización, -R⁹ y -R¹¹ son cada uno -Et.
En una realización, -R¹⁰ y -R¹² son iguales. En una realización, -R¹⁰ y -R¹² son cada uno -Et.
En una realización, -R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹² son iguales.
En una realización, -R⁹, -R¹⁰, -R¹¹ y -R¹² son cada uno -Et.

- 20 En una realización, -R⁹ y -R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo C₃₋₇ saturado; y -R¹¹ y -R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman independientemente un heterociclo C₃₋₇ saturado.

- 25 En una realización, el heterociclo C₃₋₇ saturado formado por R⁹ y R¹⁰ y el heterociclo C₃₋₇ saturado formado por R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre: aziridina, azetidina, pirrolidina, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azequina, oxazepina, y diazepina.

En una realización, el heterociclo C₃₋₇ saturado formado por R⁹ y R¹⁰ y el heterociclo C₃₋₇ saturado formado por R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente entre: morfolina, piperidina y pirrolidina.

En una realización, el heterociclo C₃₋₇ saturado es morfolina.

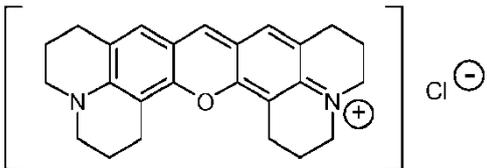
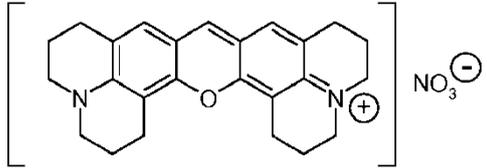
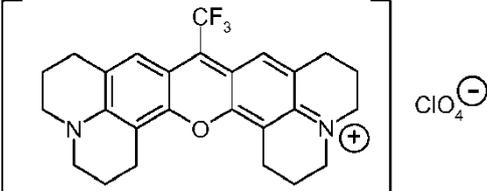
- 30 En una realización, el heterociclo C₃₋₇ saturado es piperidina.

En una realización, el heterociclo C₃₋₇ saturado es pirrolidina.

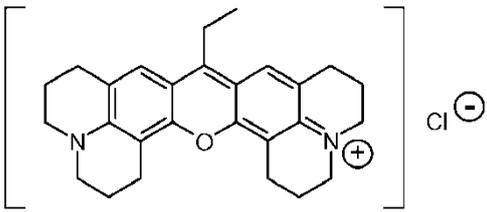
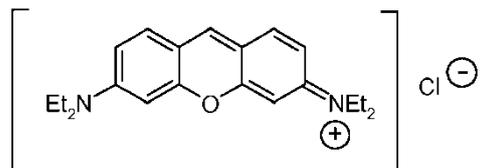
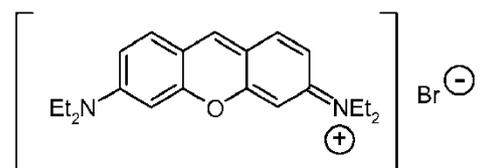
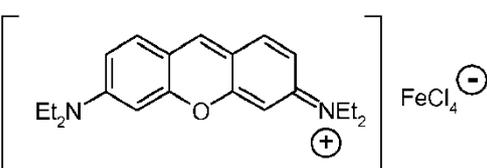
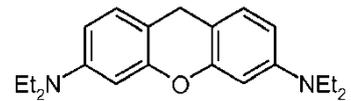
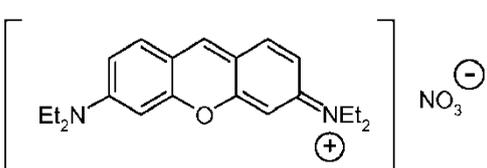
En una realización, el heterociclo C₃₋₇ saturado formado por R⁹ y R¹⁰ y el heterociclo C₃₋₇ saturado formado por R¹¹ y R¹² son iguales.

- 35 *Compuestos preferidos*

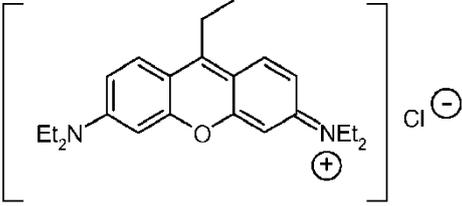
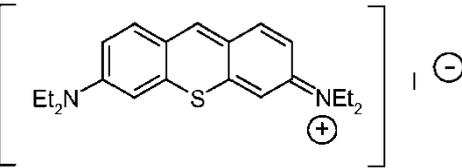
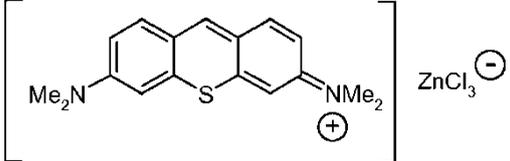
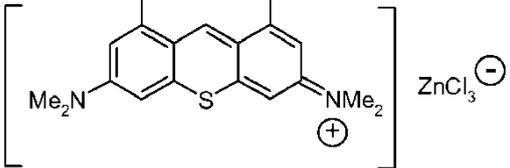
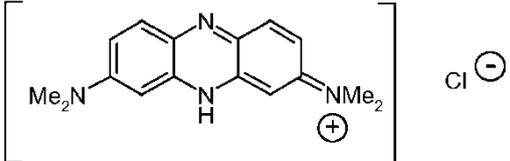
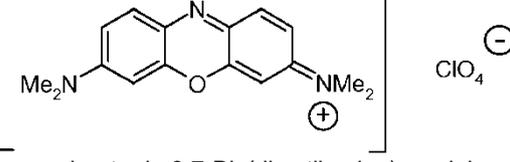
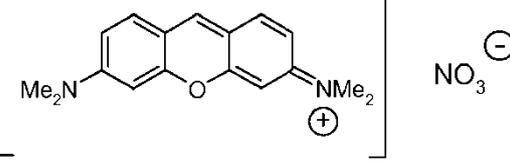
En general, se prefieren uno o más compuestos seleccionados de los siguientes compuestos, y su uso en medicina:

Compuesto	Estructura y nombre
A	 <p data-bbox="405 1536 1382 1563">cloruro de 2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc:1',9'-hi]xantilio</p>
B	 <p data-bbox="405 1767 1382 1794">nitrato de 2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc:1',9'-hi]xantilio</p>
C	 <p data-bbox="405 2020 1382 2069">perclorato de 8-(trifluorometil)-2,3,5,6,11,12,14,15-octahidro-1H,4H,10H,13H-diquinolizino[9,9a,1-bc:9',9a'1'-hi]xantilio</p>

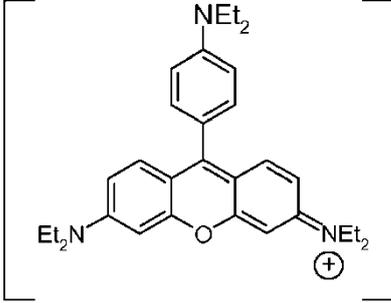
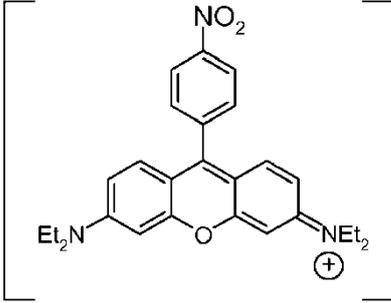
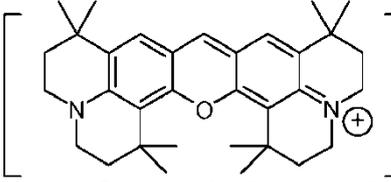
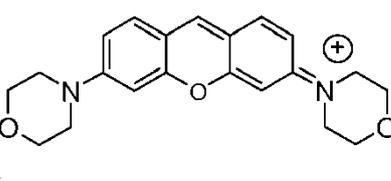
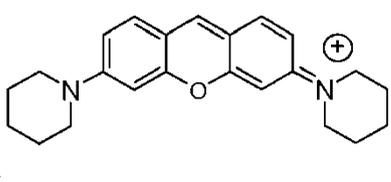
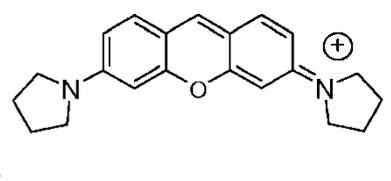
(continuación)

Compuesto	Estructura y nombre
D	 <p>cloruro de 8-etil-2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc;1',9'-hi]xantilio</p>
E	 <p>cloruro de 3,6-Bis-dietilamino xantilio</p>
F	 <p>bromuro de 3,6-Bis-dietilamino xantilio</p>
G	 <p>tetracloruro de 3,6-Bis-dietilamino xantilio hierro</p>
H	 <p>2 HCl diclorhirato de 3,6-Bis-dietilamino xanteno</p>
I	 <p>nitrato de 3,6-Bis-dietilamino xantilio</p>
I - HNO ₃	 <p>nitrato de 3,6-Bis-dietilamino xantilio · HNO₃</p>

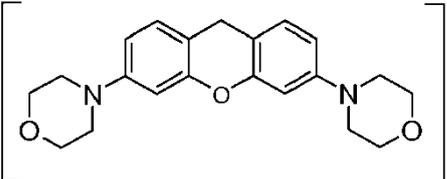
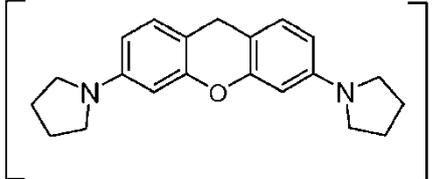
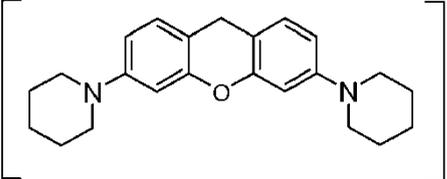
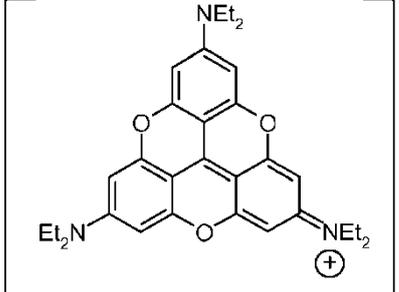
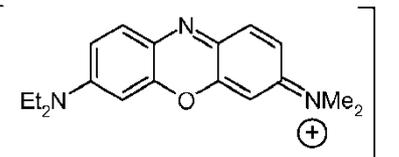
(continuación)

Compuesto	Estructura y nombre
J	 <p>cloruro de 9-Etil-3,6-bis-dietilamino xantilio</p>
K	 <p>yoduro de 3,6-Bis(dietilamino)tioxantilio</p>
L	 <p>tricloruro de 3,6-Bis(dimetilamino)tioxantilio zinc</p>
M	 <p>tricloruro de 3,6-Bis(dimetilamino)-1,9-dimetiltioxantilio zinc</p>
N	 <p>cloruro de 3,7-Bis(dimetilamino)fenazinio</p>
O	 <p>perclorato de 3,7-Bis(dimetilamino)oxazinio</p>
AB	 <p>nitrate de 3,6-Bis-dimetilamino xantilio</p>

(continuación)

Compuesto	Estructura y nombre
AC	 <p data-bbox="608 674 1185 701">nitrato de 3,6-Bis-dietilamino-9-(4-dietilnilino) xantilio</p>
AD	 <p data-bbox="608 1037 1169 1064">nitrato de 3,6-Bis-dietilamino-9-(4-nitrofenil) xantilio</p>
AE	 <p data-bbox="424 1279 1370 1332">nitrato de 1,1,7,7,11,11,17,17-Octametil-2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11 H,15H-diquinolizino [1,9-bc:1',9'-hi]xantilio</p>
AF	 <p data-bbox="707 1547 1086 1579">nitrato de 3,6-Bis-morfolino xantilio</p>
AG	 <p data-bbox="707 1794 1086 1825">nitrato de 3,6-Bis-piperidino xantilio</p>
AH	 <p data-bbox="707 2040 1086 2072">nitrato de 3,6-Bis-pirrolidino xantilio</p>

(continuación)

Compuesto	Estructura y nombre
AI	 <p>diclorhidrato de 3,6-Bis-morfolino xanteno</p>
AJ	 <p>diclorhidrato de 3,6-Bis-pirrolidino xanteno</p>
AK	 <p>diclorhidrato de 3,6-Bis-piperidino xanteno</p>
AL	 <p>hexafluorofosfato de 2,6,10-Tris-dietilamino-4,8,12-trioxotrianguleo</p>
AM	 <p>cloruro de 3-dietilamino-7-dimetilaminofenazinio</p>
AN	 <p>perclorato de 3-dietilamino-7-dimetilaminooxazinio</p>

En una realización, un compuesto puede seleccionarse entre la lista que consiste en A, B, C, D, E, F, G, H, I, I - HNO₃, J, K, L, M, N y O.

5 En una realización, un compuesto puede seleccionarse entre la lista que consiste en A, B, C, D, E, F, G, H, I, I - HNO₃ y J.

En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en A, B, C y D.

En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en B y D.

En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en E, F, G, H, I, I - HNO₃, J y K.
 En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en E, F, G, I, I - HNO₃, J y K.
 En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en F, I, I -HNO₃ y J.

- 5 En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en L, M, N y O.
 En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en N y O.
 En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en K, L y M.
 En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en L y M.
 En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ,
 10 AK y AL.
 En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ y
 AK.
 En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en AC y AD.

- 15 En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en AF, AG, AH, AI, AJ y AK.
 En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en AF, AG y AH. En una realización, el
 compuesto se selecciona entre la lista que consiste en AI, AJ y AK.

- 20 En una realización, el compuesto se selecciona entre la lista que consiste en AM y AN.

- En una realización, es el compuesto A.
 En una realización, es el compuesto B.
 En una realización, es el compuesto C.
 25 En una realización, es el compuesto D.
 En una realización, es el compuesto E.
 En una realización, es el compuesto F.
 En una realización, es el compuesto G.
 En una realización, es el compuesto H.
 30 En una realización, es el compuesto I.
 En una realización, es el compuesto I - HNO₃.
 En una realización, es el compuesto J.
 En una realización, es el compuesto K.
 En una realización, es el compuesto L.
 35 En una realización, es el compuesto M.
 En una realización, es el compuesto N.
 En una realización, es el compuesto O.
 En una realización, es el compuesto AB.
 En una realización, es el compuesto AC.
 40 En una realización, es el compuesto AD.
 En una realización, es el compuesto AE.
 En una realización, es el compuesto AF.
 En una realización, es el compuesto AG.
 En una realización, es el compuesto AH.
 45 En una realización, es el compuesto AI.
 En una realización, es el compuesto AJ.
 En una realización, es el compuesto AK.
 En una realización, es el compuesto AL.
 En una realización, es el compuesto AM.
 50 En una realización, es el compuesto AN.

- En una realización, el compuesto de xantilio puede ser uno que se obtiene, o puede obtenerse, por un método como
 se describe en el presente documento (véase "Métodos de síntesis" a continuación). Los compuestos preferidos son
 55 aquellos que muestran alta actividad en los ensayos descritos en el presente documento, particularmente el ensayo
in vitro descrito a continuación. Los compuestos preferidos tienen un B50 de menos de 500, más preferiblemente
 menos de 300, 200, 100, 90, 80, 70, 60, 50, o 40 µM, según se determina con referencia a los Ejemplos en el
 presente documento.

- En una realización, el compuesto de xantilio tiene un valor de RxIndex (Rxl) obtenido como se determina con
 60 referencia a los Ejemplos en el presente documento, de más de o igual a 150, más preferiblemente mayor de o igual
 a 200, 250, 300, 500, 1000, 1500, o 2000.

La presente invención también proporciona intermedios para su uso en la preparación de los compuestos de la
 invención. Dichos intermedios se describen a continuación en la sección de métodos de síntesis

65 *Variación isotópica*

En una realización, uno o más de los átomos de carbono del compuesto son ^{11}C o ^{13}C o ^{14}C .

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

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

5 En una realización, uno o más de los átomos de carbono del compuesto es ^{14}C .

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

10 En una realización, uno o más o todos los átomos de carbono de uno o más o todos los grupos $-\text{R}^1$, $-\text{R}^2$, $-\text{R}^3$, $-\text{R}^4$, $-\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}$, $-\text{R}^{11}$ y $-\text{R}^{12}$ es ^{11}C .

En una realización, los grupos $-\text{R}^1$, $-\text{R}^2$, $-\text{R}^3$ y $-\text{R}^4$ son cada uno $-(^{11}\text{CH}_2^{11}\text{CH}_3)$.

En una realización, los grupos $-\text{R}^1$, $-\text{R}^2$, $-\text{R}^3$ y $-\text{R}^4$ son cada uno $-(^{11}\text{CH}_3)$.

15 En una realización, los grupos $-\text{R}^9$, $-\text{R}^{10}$, $-\text{R}^{11}$ y $-\text{R}^{12}$ son cada uno $-(^{11}\text{CH}_2^{11}\text{CH}_3)$.

En una realización, uno o más o todos los átomos de carbono, cuando están presentes, de los grupos $-\text{R}^5$, $-\text{R}^{5\text{A}}$, $-\text{R}^6$, $-\text{R}^7$, o $-\text{R}^8$ es ^{11}C .

20 En una realización, uno o más o todos los átomos de carbono, cuando están presentes, de los grupos $-\text{R}^5$, $-\text{R}^{5\text{A}}$, o $-\text{R}^6$ es ^{11}C .

En una realización, uno o más o todos los átomos de carbono, cuando están presentes, de los grupos $-\text{R}^7$ o $-\text{R}^8$ es ^{11}C .

25 *Usos para invertir o inhibir la agregación de proteína tau.*

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto de xantilio para invertir o inhibir la agregación de proteína tau. Esta agregación puede ser *in vitro*, o *in vivo*, y puede estar asociada a una patología de tauopatía como se analiza en el presente documento. También se describen métodos para invertir o inhibir la agregación de proteína tau, que comprenden poner en contacto el agregado o proteína con un compuesto como se describe en el presente documento.

30 Como se analiza abajo, se han reconocido varios trastornos de tauopatía que presentan patología tau prominente en neuronas y/o la glía y este término se ha usado en la técnica durante muchos años. Las similitudes entre estas inclusiones patológicas y las inclusiones tau características en enfermedades tales como EA, indican que las características estructurales son compartidas y que es la distribución topográfica de la patología la responsable de los diferentes fenotipos clínicos observados. Además de las enfermedades específicas analizadas a continuación, los expertos en la técnica pueden identificar tauopatías mediante combinaciones de síntomas cognitivos o conductuales, además de a través del uso de ligandos adecuados para tau agregada según se visualiza usando PET o MRI, tal como los descritos en el documento WO02/075318.

Métodos de tratamiento o profilaxis y 1^{er} y 2^o usos médicos

45 También se describe en el presente documento un método de tratamiento o profilaxis de una afección por tauopatía en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de xantilio, como se describe en el presente documento. Los aspectos de la presente invención se refieren a "tauopatías". Así como enfermedad de Alzheimer (EA), la patogénesis de los trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Pick y parálisis supranuclear progresiva (PSP) parece correlacionarse con una acumulación de agregados tau truncados patológicos en el giro dentado y células piramidales estrelladas del neocortex, respectivamente. Otras demencias incluyen demencia fronto-temporal (FTD); demencia fronto-temporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17); complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia (DDPAC); degeneración pálido-ponto-nigral (PPND); síndrome de Guam-ALS; degeneración pálido-nigro-luisiana (PNLD); degeneración corticobasal (CBD); demencia con granos argirófilos (AgD); demencia pugilística (DP) en donde, a pesar de la diferente topografía, los NFT son similares a los observados en EA (Hof P.R., Bouras C., Buée L., Delacourte A., Perl D.P. y Morrison J.H. (1992) Differential distribution of neurofibrillary tangles in the cerebral cortex of dementia pugilistica and Alzheimer's disease cases. Acta Neuropathol. 85, 23-30); encefalopatía traumática crónica (CTE), una tauopatía que incluye DP así como contusión repetida y relacionada con deportes (McKee, A., Cantu, R., Nowinski, C., Hedley-Whyte, E., Gavett, B., Budson, A., Santini, V., Lee, H.-S., Kubilus, C. & Stern, R. (2009) Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology 68, 709-735). Se analizan otras en Wischik y col. 2000, loc. cit, para análisis detallado - especialmente la Tabla 5.1).

65 Tau anormal en NFT se encuentra también en Síndrome de Down (SD) (Flament S., Delacourte A, y Mann D.M.A. (1990) Phosphorylation of tau proteins: a major event during the process of neurofibrillary degeneration. A comparative study between AD and Down's syndrome. Brain Res. 516, 15-19). También demencia con cuerpos de Lewy (DLB) (Harrington, C.R., Perry, R. H., Perry, E.K., Hurt, J., McKeith, I.G., Roth, M & Wischik, C.M. (1994) Senile

- dementia of Lewy body type and Alzheimer type are biochemically distinct in terms of paired helical filaments and hyperphosphorylated tau protein. *Dementia* 5, 215-228). NFT positivos para tau también se encuentran en parkinsonismo posencefálico (PEP) (Hof P.R., Charpiot, A., Delacourte A., Buee, L., Purohit, D., Perl D.P. y Bouras, C. (1992). Distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex in postencephalitic parkinsonism. *Neurosci. Lett.* 139, 1014). Se observan ovillos de tau gliales en panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE) (Ikeda K., Akiyama H., Kondo H., Arai T., Arai N. y Yagishita S. (1995) Numerous glial fibrillary tangles in oligodendroglia in cases of Subacute sclerosing panencephalitis with neurofibrillary tangles. *Neurosci. Lett.*, 194, 133-135).
- 10 Otras tauopatías incluyen enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) (Love, S., Bridges, L.R. & Case, CP. (1995), *Brain*, 18, 119-129); síndrome de Sanfilippo tipo B (o mucopolisacaridosis III B, MPS III B) (Ohmi, K., Kudo, L.C., Ryazantsev, S., y col. (2009) *PNAS*, 106, 8332-8337; distrofias miotónicas (DM), DM1 (Sergeant, N., Sablonniere, B., Schraen-Maschke, S., y col. (2001) *Human Molecular Genetics*, 10, 2143-2155 y referencias citadas en ese documento) y DM2 (Maurage, C.A., Udd, B., Ruchoux, M.M., y col. (2005) *Neurology*, 65, 1636-1638).
- 15 Además existe un consenso cada vez más creciente en la bibliografía de que una patología tau también puede contribuir más generalmente a déficits cognitivos y declinación, incluyendo en deterioro cognitivo leve (MCI) (véase por ejemplo, Braak, H., Del Tredici, K, Braak, E. (2003) *Spectrum of pathology*. In *Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease* edited by Petersen, R. C; pág. 149-189).
- 20 Todas estas enfermedades, que se caracterizan principal o parcialmente por agregación de tau anormal, se denominan en el presente documento como "tauopatías" o "enfermedades de agregación de la proteína tau".
- 25 En éste y todos los demás aspectos de la invención que se refieren a tauopatías, preferiblemente la tauopatía se selecciona entre la lista que consiste en las indicaciones anteriores, es decir, EA, enfermedad de Pick, PSP, FTD, FTDP-17, DDPAC, PPND, síndrome de Guam-ALS, PNLD, y CBD y AgD, DS, SSPE, DP, PEP, DLB, CTE y MCI.
- En una realización preferida, la tauopatía es enfermedad de Alzheimer (EA).
- 30 También se describe un compuesto de xantilio, como se describe en el presente documento, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis (por ejemplo, de una afección de tauopatía) del cuerpo humano o animal por terapia.
- 35 También se describe un compuesto de xantilio, como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una afección de tauopatía.
- Una realización adicional es un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad de agregación de la proteína tau como se describe en el presente documento, cuyo método comprende administrar a un sujeto un compuesto de xantilio, o una composición terapéutica que comprende el mismo, tal como para inhibir la agregación de la proteína tau asociada a dicha patología.
- 40
- Otros métodos y usos*
- 45 En una realización más, se desvela un compuesto de xantilio, o composición terapéutica que comprende el mismo, para su uso en un método de tratamiento profilaxis de una enfermedad de agregación de la proteína tau como se ha descrito anteriormente, cuyo método comprende administrar a un sujeto el compuesto o composición de xantilio tal como para inhibir la agregación de la proteína tau asociada a dicha patología.
- 50 En una realización más, se desvela el uso de un compuesto de xantilio en la preparación de un medicamento para use en un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad de agregación de la proteína tau como se ha descrito anteriormente, cuyo método comprende administrar a un sujeto el medicamento tal como para inhibir la agregación de la proteína tau asociada a dicha patología.
- 55 En una realización se desvela un método para regular la agregación de una proteína tau en el cerebro de un mamífero, cuya agregación está asociada a una patología como se ha descrito anteriormente, comprendiendo el tratamiento la etapa de administrar a dicho mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad profiláctica y terapéuticamente eficaz de un inhibidor de dicha agregación, donde el inhibidor es un compuesto de xantilio.
- 60 Además se describe un método para inhibir la producción de agregados de proteína (por ejemplo, en forma de filamentos helicoidales emparejados (PHF), opcionalmente en ovillas neurofibrilares (NFT)) en el cerebro de un mamífero, siendo el tratamiento como se describe en el presente documento.
- 65 También se describe un producto farmacológico para el tratamiento de una patología asociada a la agregación de la proteína tau en un mamífero que padece la misma, que comprende un recipiente etiquetado o acompañado por una etiqueta que indica que el producto farmacológico es para el tratamiento de dicha enfermedad, conteniendo el recipiente una o más unidades de dosificación, comprendiendo cada una al menos un excipiente farmacéuticamente

aceptable y, como un principio activo, un compuesto de xantilio puro aislado.

Composiciones, formulaciones y pureza

- 5 En una realización, el compuesto de xantilio puede proporcionarse o usarse en una composición que es igual a o menos del 100, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, o el 90 % pura.

10 También se describe una unidad de dosificación (por ejemplo, un comprimido o cápsula farmacéutica) que comprende de 20 a 300 mg de un compuesto de xantilio como se describe en el presente documento (por ejemplo, obtenido por, u obtenible por, un método 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.

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

15 En una realización, la unidad de dosificación es una cápsula.

Las unidades de dosificación (por ejemplo, un comprimido o cápsula farmacéutica) comprenden de 20 a 300 mg de un compuesto de xantilio como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable como se analiza en más detalle en lo sucesivo en el presente documento.

En una realización, la cantidad es de 30 a 200 mg.

20 En una realización, la cantidad es aproximadamente 25 mg.

En una realización, la cantidad es aproximadamente 35 mg.

En una realización, la cantidad es aproximadamente 50 mg.

En una realización, la cantidad es aproximadamente 70 mg.

En una realización, la cantidad es aproximadamente 125 mg.

25 En una realización, la cantidad es aproximadamente 175 mg.

En una realización, la cantidad es aproximadamente 250 mg.

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 un dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, 2 % de Aerosil 200 ®; Dióxido de Silicio Coloidal PhEur, USP).

30 *Formulaciones*

Aunque es posible que el compuesto de xantilio se use (por ejemplo, se administre) en solitario, comúnmente es preferible presentarlo como una composición o formulación.

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

40 En una realización, la composición es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de xantilio, como se describe en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservadores, antioxidantes, lubricantes, estabilizadores, solubilizadores, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascaradores, agentes colorantes, agentes saporíferos y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables.

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

50 Los vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados pueden encontrarse en textos farmacéuticos convencionales. Véase, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2ª Edición (eds. M. Ash e I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, Nueva York, Estados Unidos), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, 1994.

55 También se describen métodos para elaborar una composición farmacéutica, que comprende mezclar al menos un compuesto de xantilio o tipo xantilio radiomarcado con [¹¹C], como se define en el presente documento, junto con uno o más de ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes ya conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosis) del compuesto activo.

60 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, ser humano) sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesiva, u otro problema o complicación, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación.

65

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Estos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto activo con un vehículo que constituya uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al poner en asociación de manera uniforme e íntima el compuesto activo con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, etc.), y después conformando el producto, si es necesario.

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

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, por inyección), incluyen líquidos estériles acuosos o no acuosos, isotónicos libres de pirógenos (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los cuales el principio activo está disuelto, suspendido o proporcionado de otra manera (por ejemplo, en un liposoma u otros materiales en micropartículas). Dichos líquidos pueden contener además otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservadores, estabilizadores, bacteriostatos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor deseado. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en tales formulaciones incluyen inyección de cloruro sódico, solución de Ringer o inyección de Ringer lactada. Normalmente, la concentración del principio activo en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de una sola dosis o de varias dosis sellados, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en estado seco por congelación (liofilizada) que requiera solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Dosificación

Se apreciará por un experto en la técnica que las dosis adecuadas del compuesto de xantilio, y composiciones que comprenden el compuesto de xantilio, pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosis óptima generalmente implicará el equilibrio del nivel de agente de beneficio terapéutico contra cualquier riesgo o efecto secundario dañino. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo, pero sin limitación, la actividad del compuesto particular, la ruta de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad de la afección, y la especie, sexo, edad, condición, salud general e historial médico anterior del paciente. La cantidad de compuesto y ruta de administración finalmente estará a discreción del médico, veterinario o clínico, aunque generalmente la dosis se seleccionará para lograr concentraciones locales en el sitio de acción que logren el efecto deseado sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales sustanciales.

La administración se realizar en una dosis, de manera continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) a lo largo del curso de tratamiento. Los métodos para determinar los medios más eficaces y la dosis de administración se conocen bien por los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para terapia, el propósito de la terapia, las células diana que estén siendo tratadas, y el sujeto que esté siendo tratado. Administraciones individuales o múltiples pueden realizarse con el nivel de dosis y patrón que sea seleccionado por el médico, veterinario o clínico que trate.

En general, una dosis adecuada del compuesto activo está en el intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 25 mg (más normalmente de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto al día. Cuando el compuesto activo es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similar, la cantidad administrada se calcula basándose en el compuesto precursor y, por lo tanto, el peso real que se usará se aumenta proporcionalmente.

En una realización, el compuesto activo se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación: aproximadamente 100 mg, 3 veces al día.

En una realización, el compuesto activo se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación: aproximadamente 150 mg, 2 veces al día.

En una realización, el compuesto activo se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación: aproximadamente 200 mg, 2 veces al día.

Sin embargo, en una realización, el compuesto de xantilio se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación: aproximadamente 50 o aproximadamente 75 mg, 3 o 4 veces al día.

En una realización, el compuesto de xantilio se administra a un paciente humano de acuerdo con el siguiente régimen de dosificación: aproximadamente 100 o aproximadamente 125 mg, 2 veces al día.

Terapias de combinación preferidas

5 Los tratamientos y terapias de combinación, en donde dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, secuencial o simultáneamente, se analizan en más detalle en lo sucesivo en el presente documento. Por lo tanto, se entenderá que cualquiera de los usos médicos o métodos descritos en el presente documento pueden usarse en una terapia de combinación.

10 En una realización, un tratamiento (por ejemplo, empleando un compuesto de la invención) es junto con un inhibidor de la colinesterasa tal como donepezilo (Aricept™), rivastigmina (Exelon™) o galantamina (Reminil™).

En una realización, un tratamiento (por ejemplo, empleando un compuesto de la invención) es junto con un antagonista del receptor de NMDA tal como memantina (Ebixa™, Namenda™).

15 En una realización, un tratamiento (por ejemplo, empleando un compuesto de la invención) es junto con un agonista del receptor muscarínico.

20 En una realización, un tratamiento (por ejemplo, empleando un compuesto de la invención) es junto con un inhibidor de la proteína precursora amiloide para beta-amiloide (por ejemplo, un inhibidor de la proteína precursora amiloide cuyo procesamiento conduce a una generación mejorada de beta-amiloide).

Ligandos y marcadores

25 Los compuestos de xantilio analizados en el presente documento que son capaces de inhibir la agregación de proteína tau también serán capaces de actuar como ligandos o marcadores de proteína tau (o proteína tau agregada). Por lo tanto, en una realización, el compuesto de xantilio es un ligando de proteína tau (o proteína tau agregada).

30 Tales compuestos de xantilio (ligandos) pueden incorporar, conjugarse con, o quelarse con, o asociarse de otro modo a, otros grupos químicos, tales como isótopos detectables estables e inestables, radioisótopos, átomos emisores de positrones, marcadores de resonancia magnética, colorantes, marcadores fluorescentes, grupos antigénicos, restos terapéuticos, o cualquier otro resto que pueda facilitar una aplicación de pronóstico, diagnóstico o terapéutica.

35 Por ejemplo, como se ha indicado anteriormente, en una realización, el compuesto de xantilio es como se ha definido anteriormente, pero con la limitación adicional de que el compuesto incorpora, está conjugado con, está quelado con, o está asociado de otro modo a (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) isótopos, radioisótopos, átomos emisores de positrones, marcadores de resonancia magnética, colorantes, marcadores fluorescentes, grupos antigénicos o restos terapéuticos.

40 En una realización, el compuesto de xantilio es un ligando, así como un marcador, por ejemplo, un marcador para proteína tau (o proteína tau agregada), e incorpora, está conjugado con, está quelado con, o de otra manera está asociado a, uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) marcadores detectables.

45 Por ejemplo, en una realización, el compuesto de xantilio es como se ha definido anteriormente, pero con la limitación adicional de que el compuesto incorpora, está conjugado con, está quelado con, o está asociado de otro modo a, uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) marcadores detectables.

50 Los compuestos de xantilio marcados (por ejemplo, cuando están ligados a proteína tau o proteína tau agregada) pueden visualizarse o detectarse por cualquier medio adecuado, y el experto apreciará que puede usarse cualquier medio de detección adecuado como se conoce en la técnica.

55 Por ejemplo, el compuesto de xantilio (ligando-marcador) puede detectarse adecuadamente incorporando un átomo emisor de positrones (por ejemplo, ¹¹C) (por ejemplo, como un átomo de carbono de uno o más sustituyentes de grupo alquilo, por ejemplo, sustituyentes de grupo metilo) y detectando el compuesto usando tomografía de emisión de positrones (PET) como se conoce en la técnica.

Tratamiento

60 El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, en el contexto de tratar una afección, se refiere generalmente al tratamiento y terapia, ya sea de un humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en donde se logre cierto efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, una detención en la velocidad de progreso, regresión de la afección, una mejora de la afección, y la cura de la afección. También se incluye el tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis, prevención).

65

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir cierto efecto terapéutico deseado, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

De manera similar, la expresión "cantidad profilácticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir cierto efecto profiláctico deseado, razonablemente con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en donde dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, secuencial o simultáneamente. Ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; terapia de radiación y terapia génica.

Rutas de administración

El compuesto de xantilio, o composición farmacéutica que lo comprende, puede administrarse a un sujeto/paciente mediante cualquier ruta de administración conveniente, ya sea por vía sistémica, periférica o tópica (es decir, en el sitio de acción deseado).

Las rutas de administración incluyen, pero sin limitación, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, por un parche, emplasto, etc.); transmucosal (incluyendo, por ejemplo, por un parche, emplasto, etc.); intranasal (por ejemplo, por pulverizador nasal); ocular (por ejemplo, por gotas de ojos); pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación usando, por ejemplo, un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por supositorio vaginal); parenteral, por ejemplo, por inyección, incluyendo inyección subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal (incluyendo por ejemplo, inyección intracatéter en el cerebro); por implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

El sujeto/paciente

El sujeto/paciente puede ser un animal, mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un monotrema (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), ave (por ejemplo, un pájaro), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un mono o chimpancé), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un simio (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un ser humano.

Además, el sujeto/paciente puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

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

Los sujetos adecuados para el método pueden seleccionarse basándose en factores convencionales. Por lo tanto, la selección inicial de un paciente puede implicar uno cualquiera o más de: evaluación rigurosa por médicos experimentados; exclusión de diagnóstico no AD lo más posible por laboratorios complementarios y otras investigaciones; evaluación objetiva del nivel de función cognitiva usando una batería validada neuropatológicamente.

En una realización, el sujeto/paciente no es un ser humano.

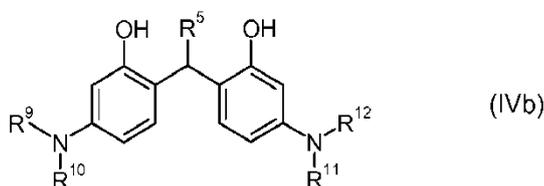
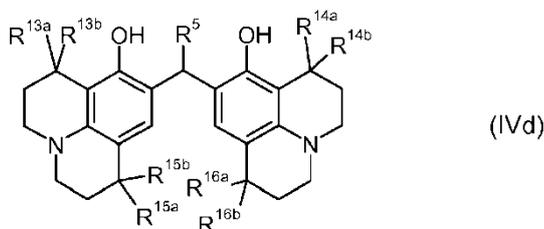
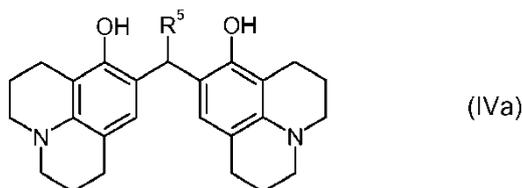
Métodos de síntesis

Los métodos para la síntesis química de compuestos se describen en los Ejemplos en el presente documento. Estos y/o otros métodos ya conocidos pueden modificarse y/o adaptarse de manera conocida para facilitar la síntesis de otros compuestos de la presente invención.

Compuestos (IVa) y (IVb)

Los compuestos de fórmula (Ic) pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IVa) y las sales del mismo, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (IVd) y las sales del mismo, y los compuestos de fórmula (IIa) y (III) pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula (IVb) y las sales del

mismo:



5

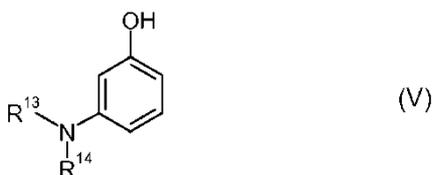
10

en donde los sustituyentes -R⁵, -R⁹ a -R¹², -R^{13a}, -R^{13b}, -R^{14a}, -R^{14b}, -R^{15a}, -R^{15b}, -R^{16a}, y -R^{16b} son como se define para los compuestos de fórmula (I), (Ic), (IIa) y (III) según sea apropiado.

15

También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (IVa), comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar una mezcla de 8-hidroxijulolidina y un compuesto R⁵-CHO en un disolvente a temperatura ambiente o superior, en donde -R⁵ es como se define para los compuestos de fórmula (IVa).

También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (IVb) a partir de un compuesto de fórmula (V):



20

en donde -R¹³ y -R¹⁴ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ saturado.

En una realización, -R¹³ y -R¹⁴ son cada uno independientemente alquilo C₂₋₆ saturado.

25

En una realización, los grupos alquilo C₂₋₆ se seleccionan entre: grupos alquilo C₂₋₆ lineales, tales como -Et, -nPr, -iPr, y -nBu; grupos alquilo C₃₋₄ ramificados, tales como -iPr, -iBu, -sBu y -tBu; y grupos alquilo C₃₋₄ cíclicos, tales como -cPr y -cBu.

30

En una realización, cada -R¹³ y -R¹⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ alifático saturado.

En una realización, cada -R¹³ y -R¹⁴ es independientemente alquilo C₂₋₄ alifático saturado.

En una realización, cada -R¹³ y -R¹⁴ se selecciona independientemente entre -Me, -Et; -n-Pr, -iso-Pr, -n-Bu, -sec-Bu, -iso-Bu, y -terc-Bu.

35

En una realización, -R¹³ y -R¹⁴ son iguales.

En una realización, -R¹³ y -R¹⁴ son cada uno -Et. en una realización, -R¹³ y -R¹⁴ son cada uno -Me.

40

El método comprende la etapa de hacer reaccionar una mezcla de un compuesto de fórmula (V) y un compuesto R⁵-CHO en un disolvente a temperatura ambiente o superior, en donde -R⁵ es como se define para los compuestos de fórmula (IVb).

Las preferencias para $-R^5$ para los compuestos de fórmula (I) también son aplicables a los compuestos de fórmula (IVa) y (IVb), y el compuesto $R^5\text{-CHO}$, cuando sea apropiado.

5 Cuando $-R^5$ es $-H$, el compuesto $R^5\text{-CHO}$ es formalina. Cuando $-R^5$ es $-\text{Et}$, el compuesto $R^5\text{-CHO}$ es propionaldehído.

En los métodos que se han descrito anteriormente, la reacción puede realizarse a $35\text{ }^\circ\text{C}$ o más, $40\text{ }^\circ\text{C}$ o más, $50\text{ }^\circ\text{C}$ o más, o $55\text{ }^\circ\text{C}$ o más.

10 En una realización, la reacción puede realizarse a $\pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ de la temperatura especificada.

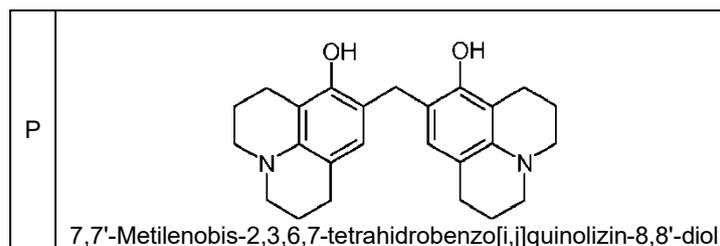
El disolvente puede ser un alquil C_{1-4} alcohol. El disolvente puede ser metanol o etanol. La reacción puede realizarse en presencia de un ácido. Preferiblemente el ácido es ácido clorhídrico. En una realización, los compuestos de fórmula (IVa) y (IVb) pueden obtenerse como sales clorhidrato.

15 En una realización, el método comprende adicionalmente la etapa de añadir base suficiente al producto de la reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más. En una realización, los compuestos de fórmula (IVa) y (IVb) pueden obtenerse como una base libre.

20 **Compuesto P**

En una realización, se describe un método para preparar un compuesto P y las sales del mismo, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar una mezcla de 8-hidroxijulolidina y formalina en un disolvente a temperatura ambiente o más.

25



El disolvente puede ser metanol.

La mezcla de reacción puede calentarse a reflujo.

30

La reacción puede realizarse a $35\text{ }^\circ\text{C}$ o más, $40\text{ }^\circ\text{C}$ o más, $50\text{ }^\circ\text{C}$ o más, o $55\text{ }^\circ\text{C}$ o más.

En una realización, la reacción se realiza a $55\text{ }^\circ\text{C}$ o más.

En una realización, la reacción puede realizarse a $\pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ de la temperatura especificada.

35

La reacción puede realizarse en presencia de un ácido. Preferiblemente el ácido es ácido clorhídrico. En una realización, el compuesto P puede obtenerse como una sal clorhidrato.

En una realización, el método comprende adicionalmente la etapa de añadir base suficiente al producto de la reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más. En una realización, el compuesto P pueden obtenerse como una base libre.

40

El compuesto P encuentra uso como un intermedio en la síntesis de los compuestos A y B. En un aspecto de los métodos descritos en el presente documento, la sal clorhidrato del compuesto P encuentra uso en la síntesis de compuestos de fórmula (I), y preferiblemente la síntesis de los compuestos A y B.

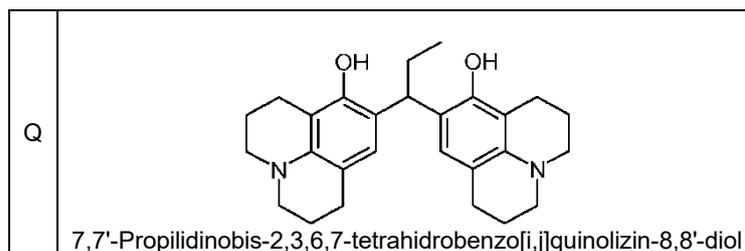
45

El método descrito en el presente documento proporciona un mayor rendimiento del compuesto P que el descrito anteriormente en el documento US 3 932 415. El presente método tiene un rendimiento del 81 %, mientras que el método descrito en el documento US 3 932 415 se dice que tiene un rendimiento del 68 %. Además, el compuesto P puede obtenerse sustancialmente libre de impurezas en el presente método sin la necesidad de una cromatografía en columna, a diferencia del método del documento US 3 932 415.

50

Compuesto Q

55 También se describe un compuesto intermedio Q y las sales del mismo:



El compuesto Q encuentra uso como un intermedio en la síntesis del compuesto D.

- 5 También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula Q y las sales del mismo, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar una mezcla de 8-hidroxijulolidina y propionaldehído en un disolvente a temperatura ambiente o más.

El disolvente puede ser etanol.

- 10 La reacción puede realizarse a aproximadamente 35 °C o más, o aproximadamente 40 °C o más. En una realización, la reacción se realiza a aproximadamente 40 °C o más.

En una realización, la reacción puede realizarse a ± 2 °C de la temperatura especificada.

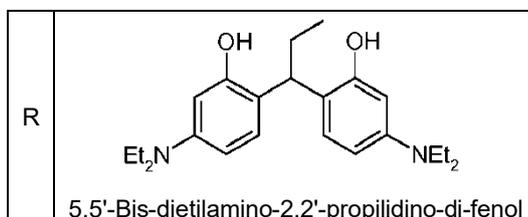
- 15 La reacción puede realizarse en presencia de un ácido. Preferiblemente, el ácido es ácido clorhídrico. En una realización, el compuesto Q puede obtenerse como una sal clorhidrato.

- 20 En una realización, el método comprende adicionalmente la etapa de añadir base suficiente al producto de la reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más. En una realización, el compuesto Q puede obtenerse como una base libre.

Compuesto R

También se describe un compuesto intermedio R y las sales del mismo:

25



El compuesto R encuentra uso como un intermedio en la síntesis del compuesto J.

- 30 También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula R y las sales del mismo, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar una mezcla de 3-dietilaminofenol y propionaldehído en un disolvente a temperatura ambiente o más.

El disolvente puede ser metanol.

- 35 La reacción puede realizarse a aproximadamente 35 °C o más, o aproximadamente 40 °C o más. En una realización, la reacción se realiza a aproximadamente 40 °C o más.

En una realización, la reacción puede realizarse a ± 2 °C de la temperatura especificada.

- 40 La reacción puede realizarse en presencia de un ácido. Preferiblemente el ácido es ácido clorhídrico. En una realización, el compuesto R puede obtenerse como una sal clorhidrato.

- 45 En una realización, el método comprende adicionalmente la etapa de añadir base suficiente al producto de la reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más. En una realización, el compuesto R puede obtenerse como una base libre.

Compuestos (I), (IIa) o (III)

También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (I), (IIa) o (III), comprendiendo el método

las etapas de (i) hace reaccionar un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) con ácido; y (ii) añadir posteriormente suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más.

5 El compuesto de fórmula (IVa) puede usarse para preparar compuestos de fórmula (I). El compuesto de fórmula (IVb) puede usarse para preparar compuestos de fórmula (II) y (III).

El ácido puede ser ácido sulfúrico.

10 La etapa (i) puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) con ácido a 40 °C o más, 60 °C o más, o 80 °C o más.

La etapa (ii) puede comprender añadir suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 8 o más, o 9 o más.

15 La etapa (ii) puede comprender añadir suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de aproximadamente 7-8.

20 La etapa (ii) puede comprender añadir suficiente hidróxido sódico a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más. El hidróxido sódico puede ser una solución acuosa.

Durante la adición de la base, la mezcla puede mantenerse a una temperatura de 20 °C o menor.

25 El método descrito en el presente documento puede proporcionar un mayor rendimiento del producto, en comparación con las reacciones que se han descrito anteriormente en la técnica.

También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (I), (IIa) o (III), comprendiendo el método las etapas de (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) con ácido; y (ii) añadir posteriormente un oxidante al producto de la etapa (i).

30 En la etapa (ii) el oxidante se selecciona independientemente entre ácido nítrico, cloranilo, benzoquinona, DDQ, hipoclorito sódico, peróxido de hidrógeno, permanganato potásico, oxidantes que contienen cromo, dióxido de manganeso, nitrito sódico, nitrito de isopentilo, nitrito de *tert*-butilo y FeCl₃. En una realización, el oxidante es ácido nítrico. En otro ejemplo, el oxidante es FeCl₃. Los inventores han establecido que el uso del oxidante FeCl₃ permite la preparación de producto con una mayor pureza en comparación con los productos producidos usando otros oxidantes.

40 En una realización, la etapa (i) comprende la etapa de (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) con ácido y añadir posteriormente suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más.

45 También se describe un método para la preparación de compuestos de fórmula (I), (IIa) o (III), donde X es NO₃⁻, comprendiendo el método las etapas de (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) con ácido y, después tratar el producto con FeCl₃ y opcionalmente un ácido, y (ii) añadir posteriormente ácido nítrico al producto de la etapa (i).

50 Se ha descubierto que la adición de ácido nítrico al producto de tetracloruro de hierro formado en esta etapa (i) proporciona los compuestos (I), (IIa) o (III) con bajos niveles de hierro. Los niveles excesivos de hierro son generalmente inaceptables en los productos farmacéuticos. También se ha establecido que dichos compuestos pueden producirse teniendo bajos niveles de otros metales farmacéuticamente inaceptables, tales como plomo, aluminio y mercurio.

Compuesto A o Compuesto B

55 También se describe un método para preparar el compuesto A o el compuesto B, comprendiendo el método las etapas de: (i) hacer reaccionar el compuesto P con ácido; y (ii) añadir posteriormente suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más.

60 Las preferencias para el método para la preparación de compuestos de fórmula (I) que se han descrito anteriormente, también se aplican a los métodos para la preparación de los compuestos A y B, cuando sea apropiado.

65 El método descrito en el presente documento puede proporcionar un mayor rendimiento del compuesto A que el descrito anteriormente en el documento US 3 932 415. El presente método tiene un rendimiento del 52 %, mientras que el método descrito en el documento US 3 932 415 proporciona un 33 %.

Compuesto E, Compuesto F, Compuesto H o Compuesto I

También se describe un método para preparar el compuesto E, el compuesto F, el compuesto H, o el compuesto I, comprendiendo el método las etapas de: (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVb) con ácido; y (ii) añadir suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más.

5 Las preferencias para el método para la preparación de compuestos de fórmula (IIa) que se han descrito anteriormente, también se aplican a los métodos para la preparación de los compuestos E, F, H e I, cuando sea apropiado.

10 *Compuesto AB, Compuesto AC, Compuesto AD, Compuesto AF, Compuesto AG, Compuesto AH, Compuesto AI, Compuesto AJ, y Compuesto AK.*

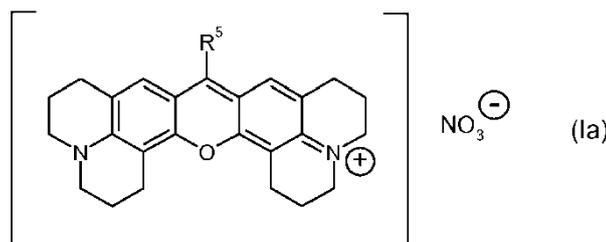
También se describe un método para preparar el compuesto AB, el compuesto AC, el compuesto AD, el compuesto AF, el compuesto AG, el compuesto AH, el compuesto AI, el compuesto AJ y el compuesto AK, comprendiendo el método las etapas de: (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVb) con ácido; y (ii) añadir suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más.

15 Las preferencias para el método para la preparación de compuestos de fórmula (IIa) que se han descrito anteriormente, también se aplican a los métodos para la preparación de los compuestos AB, AC, AD, AF, AG, AH, AI, AJ y AK, cuando sea apropiado.

Compuesto (Ia)

También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (Ia):

25



en donde -R⁵ es como se define de acuerdo con los compuestos de fórmula (I), comprendiendo el método las etapas de (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVa) con ácido; y (ii) añadir posteriormente un oxidante al producto de la etapa (i).

30

El ácido puede ser ácido sulfúrico.

La etapa (i) puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVa) con ácido a 40 °C o más, 60 °C o más, o 80 °C o más.

35

La etapa (i) puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVa) con ácido y después añadir suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más. Puede añadirse suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 8 o más, o 9 o más. La etapa puede comprender añadir suficiente hidróxido sódico a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más. El hidróxido sódico puede ser una solución acuosa.

40

Durante la adición de la base, la mezcla puede mantenerse a una temperatura de 20 °C o menos.

45 En la etapa (ii), el oxidante es preferiblemente ácido nítrico o FeCl₃.

En la etapa (ii), puede añadirse ácido nítrico al producto de la etapa (i), y el sólido resultante puede aislarse de la mezcla de reacción.

50 En la etapa (ii), puede añadirse ácido nítrico al producto de la etapa (i), y la mezcla resultante calentó a 40 °C o más, o 50 °C o más.

50

El sólido resultante puede tratarse adicionalmente con ácido nítrico y el producto sólido puede aislarse de la mezcla de reacción.

55

Compuesto B

También se describe un método para preparar el compuesto B, comprendiendo el método las etapas de: (i) hacer

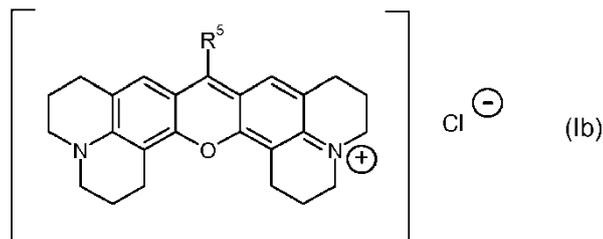
reaccionar el compuesto P con ácido; y (ii) añadir posteriormente ácido nítrico al producto de la etapa (i).

Las preferencias para el método para la preparación de compuestos de fórmula (Ia) que se han descrito anteriormente, también se aplican a los métodos para la preparación del compuesto B, cuando sea apropiado.

5 **Compuesto (Ib)**

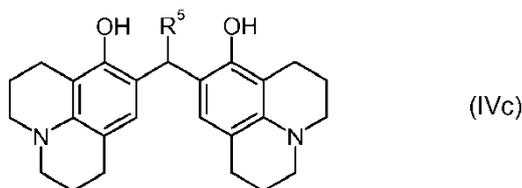
También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (Ib) a partir de un compuesto de fórmula (IVc).

10 El compuesto de fórmula (IVb) se representa así:



15 en donde -R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}, donde -R^{5A} es como se define de acuerdo con los compuestos de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (IVc) se representa así:



20 en donde -R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes -R^{5A}, donde -R^{5A} es como se define de acuerdo con los compuestos de fórmula (I).

25 El método comprende las etapas de (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVc) con ácido; y (ii) añadir suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más; después (iii) añadir posteriormente ácido clorhídrico y nitrito sódico a la mezcla de reacción.

30 El ácido puede ser ácido sulfúrico.

La etapa (ii) puede comprender añadir suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 8 o más, o 9 o más.

35 La etapa (ii) puede comprender añadir suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de aproximadamente 7-8.

La etapa (ii) puede comprender añadir suficiente hidróxido sódico a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más. El hidróxido sódico puede ser una solución acuosa.

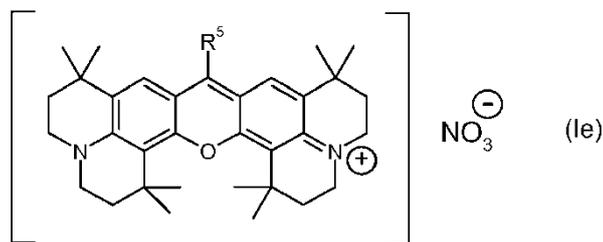
40 **Compuesto D**

También se describe un método para preparar el compuesto D, comprendiendo el método las etapas de: (i) hacer reaccionar 7,7'-propilidino-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[*i,j*]quinolizin-8,8'-diol con ácido; y (ii) añadir suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más; después (iii) añadir posteriormente ácido clorhídrico y nitrito sódico a la mezcla de reacción. Las preferencias para el método para la preparación de compuestos de fórmula (Ib) que se han descrito anteriormente, también se aplican a los métodos para la preparación del compuesto D, cuando sea apropiado.

50 **Compuesto (Ie)**

También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (Ie) a partir de un compuesto de fórmula (IVe).

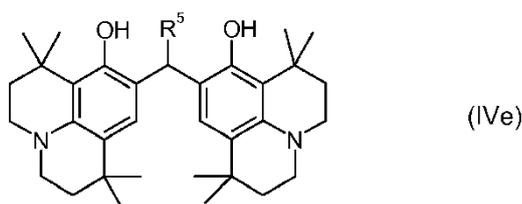
El compuesto de fórmula (Ie) se representa así:



5

en donde -R⁵ es como se define de acuerdo con los compuestos de fórmula (I).

El compuesto de fórmula (IVe) se representa así:



10

en donde -R⁵ es como se define de acuerdo con los compuestos de fórmula (I).

El método comprende las etapas de (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVe) con ácido; y (ii) añadir posteriormente un oxidante al producto de la etapa (i).

15

El ácido puede ser ácido sulfúrico.

La etapa (i) puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVe) con ácido a 40 °C o más, 50 °C o más, o 65 °C o más.

20

La etapa (i) puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IVe) con ácido y después neutralizar la mezcla de reacción. Puede añadirse suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más, 8 o más, o 9 o más. La etapa puede comprender añadir suficiente hidróxido sódico a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más. El hidróxido sódico puede ser una solución acuosa.

25

Durante la adición de la base, la mezcla puede mantenerse a una temperatura de 20 °C o menos, o 18 °C o menos.

En la etapa (ii), el oxidante comprende FeCl₃.

30

En la etapa (ii), el oxidante puede añadirse al producto de la etapa (i), y el sólido resultante puede aislarse de la mezcla de reacción.

El sólido resultante puede tratarse adicionalmente con ácido nítrico y el producto sólido puede aislarse de la mezcla de reacción.

35

Compuesto AE

También se describe un método para preparar el compuesto AE, comprendiendo el método las etapas de: (i) hacer reaccionar 1,1,7,7-tetrametil-8-hidroxijulolidina con ácido; y (ii) añadir posteriormente suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más.

40

Las preferencias para el método para la preparación de compuestos de fórmula (I) que se han descrito anteriormente, también se aplican a los métodos para la preparación de los compuestos AE, cuando sea apropiado.

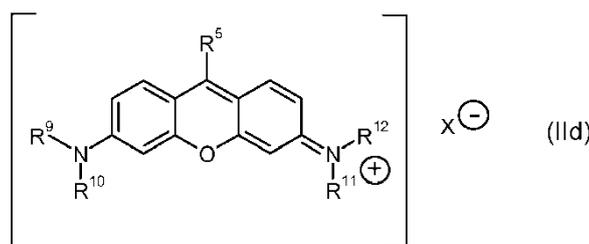
45

Compuesto (II d)

También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (II d) a partir de un compuesto de fórmula (IV b).

50

El compuesto de fórmula (II d) se representa así:



en donde

5 X^- es un contraión seleccionado entre Cl^- , Br^- y NO_3^- ;

- R^5 , - R^9 , - R^{10} , - R^{11} y - R^{12} son como se define de acuerdo con los compuestos de fórmula (IIa), comprendiendo el método las etapas de (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con ácido; y (ii) añadir posteriormente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido nítrico al producto de la etapa (i);

10 con la condición de que cuando X^- es Cl^- , - R^5 no sea -H.

En una realización, el método comprende la etapa de preparar un compuesto de fórmula (IIId) donde el grupo - R^5 es independientemente alquilo C_{1-6} saturado, que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes - R^{5A} .

15 En una realización, X^- es un contraión seleccionado entre Br^- y NO_3^- . En consecuencia, la etapa (ii) comprende añadir posteriormente ácido bromhídrico o ácido nítrico al producto de la etapa (i).

20 En la etapa (ii) puede usarse ácido bromhídrico para generar un producto donde X^- es Br^- . La etapa (ii) puede comprender añadir posteriormente ácido bromhídrico al producto de la etapa (i), y después añadir un nitrito de metal alcalino a la mezcla posterior. El nitrito de metal alcalino puede ser nitrito sódico.

25 En el ejemplo anterior, la etapa (ii) comprende añadir posteriormente ácido bromhídrico al producto de la etapa (i). Como alternativa, la etapa (ii) comprende añadir posteriormente ácido nítrico al producto de la etapa (i), y después tratar posteriormente el producto con KBr . En este ejemplo, el método comprende la etapa de (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con ácido, y después tratar posteriormente el producto con $FeCl_3$ y opcionalmente un ácido.

La etapa (i) puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con ácido sulfúrico.

30 La etapa (i) puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con ácido y después añadir posteriormente suficiente base a la mezcla de reacción de tal forma que la mezcla resultante tenga un pH de 7 o más. La base puede ser hidróxido sódico. Durante la adición de la base, la mezcla puede mantenerse a una temperatura de 20 °C o menos.

35 En la etapa (ii) puede usarse ácido nítrico para generar un producto donde X^- es NO_3^- .

40 En una realización alternativo, el método comprende la etapa de (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con ácido, y después tratar posteriormente el producto con $FeCl_3$ y opcionalmente un ácido. El ácido puede ser ácido clorhídrico. La etapa (ii) comprende añadir posteriormente ácido nítrico al producto de la etapa (i).

Como se ha indicado anteriormente, se ha descubierto que la adición de ácido nítrico al producto de tetracloruro de hierro formado en esta etapa (i) proporciona el compuesto (IIId) con bajos niveles de hierro y otros metales.

45 En la etapa (ii), puede usarse ácido clorhídrico para generar un producto donde X^- es Cl^- . La etapa (ii) puede comprender añadir posteriormente ácido clorhídrico al producto de la etapa (i), y después un nitrito de metal alcalino a la mezcla posterior. El nitrito de metal alcalino puede ser nitrito sódico.

Compuesto F, Compuesto I o Compuesto J

50 También se describe un método para preparar el compuesto F o el compuesto I, comprendiendo el método las etapas de: (i) hacer reaccionar 5,5'-bis-dietilamino-2,2'-metandiil-di-fenol o 5,5'-bis-dietilamino-2,2'-propilidino-di-fenol con ácido; y (ii) añadir posteriormente ácido bromhídrico, ácido nítrico o ácido clorhídrico al producto de la etapa (i).

55 Las preferencias para el método para la preparación de compuestos de fórmula (IIId) que se han descrito anteriormente, también se aplican a los métodos para la preparación de los compuestos F, I o J, cuando sea apropiado.

Compuesto (Ile)

También se describe un método para preparar un compuesto de fórmula (Ile) a partir de un compuesto de fórmula (IVb), en donde el compuesto de fórmula (Ile) es como se define de acuerdo con el compuesto de fórmula (II), excepto que X es FeCl_4^- .

El método comprende las etapas de (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con ácido; y (ii) añadir posteriormente FeCl_3 al producto de la etapa (i).

La etapa (i) puede comprender hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con ácido sulfúrico.

Compuesto (IIb)

También se describen métodos para preparar compuestos de fórmula (IIb) como se describe en el presente documento.

Compuesto M

También se describe un método para preparar el compuesto M, comprendiendo el método la etapa de hacer reaccionar 4,4'-bis(dimetilamino)difenilmetano con azufre y ácido.

El ácido en la etapa (i) puede ser ácido sulfúrico.

En la etapa (i), el azufre puede añadirse al ácido, seguido posteriormente de la adición de 4,4'-bis(dimetilamino)difenilmetano a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción puede mantenerse a 5 °C antes de la adición de bis(dimetilamino)difenilmetano. La mezcla de reacción puede mantenerse a 20 °C o menos durante la adición de bis(dimetilamino)difenilmetano.

El método puede comprender la etapa adicional de (ii) añadir posteriormente cloruro de zinc al producto de la etapa (i).

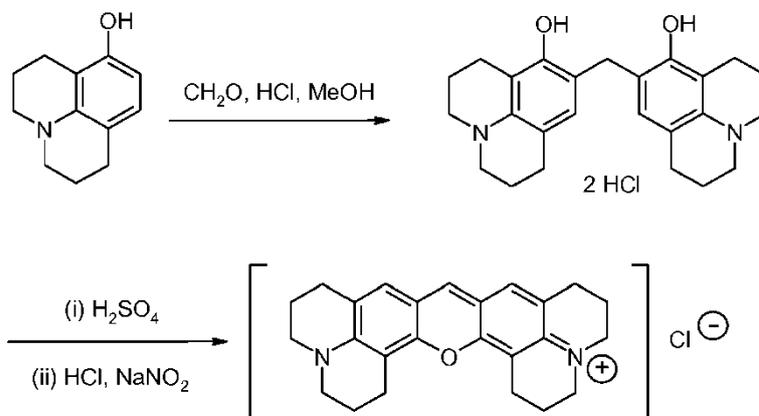
Ejemplos**Ejemplo 1 - Métodos de síntesis**

Las siguientes síntesis se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención.

La invención solo se refiere a compuestos de fórmula (II) en donde Y es O y Z es N.

Síntesis 1

Cloruro 2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc:1',9'-hi]xantilio

**Método A - Del documento US 3.932.415****7,7'-Metilenobis(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[*i,j*]quinolizin-8,8'-diol)**

Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (0,8 cm^3 , 32 %) a una solución de 8-hidroxijulolidina (3,00 g, 15,9 mmol) en metanol (16 cm^3) a 5 °C. Después, a la reacción se le añadió formalina (0,593 cm^3 , 40 % en agua) y la mezcla

resultante se dejó en reposo durante una noche a 5 °C. Después, la mezcla se vertió en agua (50 cm³) antes de neutralizarse con una solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 40 cm³), los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna (3:7 de acetato de etilo/hexano) dio el material diana en forma de un sólido incoloro (2,11 g, 68 %).

δ_H (250 MHz, CDCl₃): 6,68 (2H, s, CH), 3,64 (2H, s, CH₂), 3,00 (8H, t, J₁ = 6 Hz, CH₂), 2,67 (4H, J₁ = 6 Hz, CH₂), 2,60 (4H, t, J₂ = 7 Hz, CH₂), 1,97 - 1,90 (8H, m, CH₂); δ_C (100 MHz, CDCl₃): 149,3, 142,7, 127,6, 114,6, 114,5, 108,5, 50,2, 49,4, 30,9, 27,0, 22,5, 21,7, 21,2; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3431, 2927, 2853, 2842, 1618, 1494, 1450, 1350, 1332, 1310, 1281, 1270, 1153, 1132; m/z (ESI): 389,3 (100 %, [M-H]⁺).

Cloruro de 2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc;1',9'-hi]xantilio

Se añadió 7,7'-metilenobis(2,3,6,7-tetrahidrobenzo[i,j]quinolizino-8,8'-diol) (630 mg, 1,62 mmol) a ácido sulfúrico concentrado (2,5 cm³) a 25 °C. La solución resultante se calentó a 95 °C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de verterse sobre hielo (15 cm³). El pH de la solución se ajustó a pH 5 con hidróxido sódico (40 %) mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 15 °C. Se añadió ácido clorhídrico (1 cm³, 32 %) y después la temperatura de reacción se dejó aumentar a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (222 mg, 3,23 mmol) en agua (10 cm³) con agitación y la reacción se dejó en reposo durante 20 horas. Después, la solución se saturó con cloruro sódico antes de extraerse con cloroformo (6 x 30 cm³). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el material diana en forma de un sólido de color verde (214 mg, 33 %).

Método B

Diclorhidrato de 7,7'-metilenobis(2,3,6,7-tetrahidrobenzo[i,j]quinolizino-8,8'-diol)

Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (1 cm³, 32 %) a una solución de 8-hidroxijulolidina (3,51 g, 18,57 mmol) en metanol (17,5 cm³) a 5 °C. Después, a la reacción se le añadió formalina (0,72 cm³, 40 % en agua) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 6 horas. A la mezcla se le añadió ácido clorhídrico (1 cm³, 32 %), antes de enfriarse a temperatura ambiente. Después, el producto se recogió por filtración, se lavó con metanol frío (2 x 5 cm³) y se secó al vacío durante una noche para dar el material diana en forma de un sólido incoloro (3,49 g, 81 %).

δ_H (250 MHz, D₂O): 6,76 (2H, s, CH), 3,76 (2H, s, CH₂), 3,46 - 3,38 (8H, m, CH₂), 2,78 - 2,72 (8H, m, CH₂), 2,10 - 2,04 (8H, m, CH₂); ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3463, 2930, 1634, 1477, 1435, 1306, 1224, 1095; m/z (ESI): 391,3 (89 %, [M-HCl₂]⁺), 196,7 (100 %).

Cloruro de 2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc;1',9'-hi]xantilio

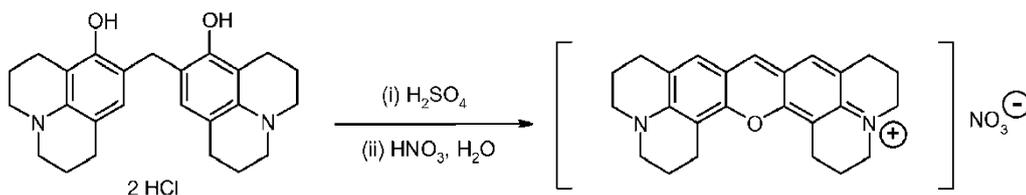
Se añadió diclorhidrato de 7,7'-Metilenobis(2,3,6,7-tetrahidrobenzo[i,j]quinolizino-8,8'-diol) (1,00 g, 2,15 mmol) a ácido sulfúrico concentrado (4 cm³) a 25 °C. La solución resultante se calentó a 90 °C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar antes de verterse sobre hielo (5 cm³). El pH de la solución se ajustó a pH 9 con hidróxido sódico (40 %) mientras se mantuvo una temperatura por debajo de 15 °C. Se añadió ácido clorhídrico (2 cm³, 32 %) y la temperatura de reacción se dejó elevarse a temperatura ambiente.

Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (298 mg, 4,32 mmol) en agua (5 cm³) con agitación y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se filtró y el sólido se recogió y se secó al vacío durante una noche. Después, el sólido se extrajo con metanol (15 cm³) y el disolvente se eliminó a presión reducida para producir el producto en forma de un sólido de color verde (455 mg, 52 %).

δ_H (250 MHz, CD₃OD): 8,18 (1 H, s, CH), 7,32 (2H, s, CH), 3,63 (8H, t, J₁ = 6 Hz, CH₂), 3,00 (4H, J₁ = 6 Hz, CH₂), 2,87 (4H, t, J₂ = 7 Hz, CH₂), 2,09 - 2,02 (8H, m, CH₂); δ_C (100 MHz, CD₃OD): 152,4, 151,7, 142,7, 128,0, 124,1, 113,7, 105,3, 50,8, 50,2, 27,2, 20,6, 19,6, 19,5; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3042, 3028, 2921, 1600, 1580, 1517, 1305, 1166, 1147; m/z (ESI): 371,3 (100 %, [M-Cl]⁺).

Síntesis 2

Nitrato de 2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc;1',9'-hi]xantilio



60

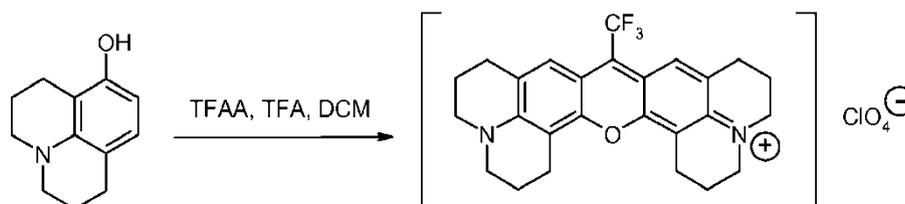
Nitrato de 2,3,6,1,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc:1',9'-hi]xantilio

Se añadió diclorhidrato de 7,7'-Metenobis(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[*i,j*]quinolizino-8,8'-diol) (1,00 g, 2,15 mmol) a ácido sulfúrico concentrado (3 cm³) a 25 °C. La solución resultante se calentó a 90 °C durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de añadir hielo-agua (6 cm³). El pH de la solución se ajustó a pH 9 con hidróxido sódico (40 %) mientras se mantuvo una temperatura por debajo de 20 °C. Se añadió ácido nítrico (0,5 cm³, 70 %) y la temperatura de reacción se dejó elevarse a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, antes de la filtración. El sólido se recogió y se disolvió en agua fresca (50 cm³). Se añadió ácido nítrico (0,5 cm³, 70 %) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto en bruto se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche. El sólido se disolvió de nuevo en agua (25 cm³) y se añadió ácido nítrico (70 %) hasta que se alcanzó el punto de turbidez. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora antes de enfriarse a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se recogió y se secó al vacío durante una noche para dar el producto en forma de un sólido de color verde (323 mg, 34 %).

δ_H (250 MHz, DMSO-*d*₆): 8,26 (1 H, s, CH), 7,35 (2H, s, CH), 3,49-3,41 (8H, m, CH₂), 2,90 - 2,71 (8H, m, CH₂), 2,00 - 1,82 (8H, m, CH₂); δ_c (100 MHz, DMSO-*d*₆): 152,2, 151,6, 143,1, 128,6, 124,0, 113,5, 105,3, 51,0, 50,4, 27,4, 20,7, 19,8, 19,7; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2972, 2853, 1600, 1514, 1436, 1361, 1336, 1299, 1200, 1164, 1093, 1030.

Síntesis 3

Perclorato de 8-(trifluorometil)-2,3,5,6,11,12,14,15-octahidro-1H,4H,10H,13H-diquinolizino[9,9a,1-bc;9',9a'1'-hi]xantilio



Método descrito en N. F. Haley, *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1977, 14, 683.

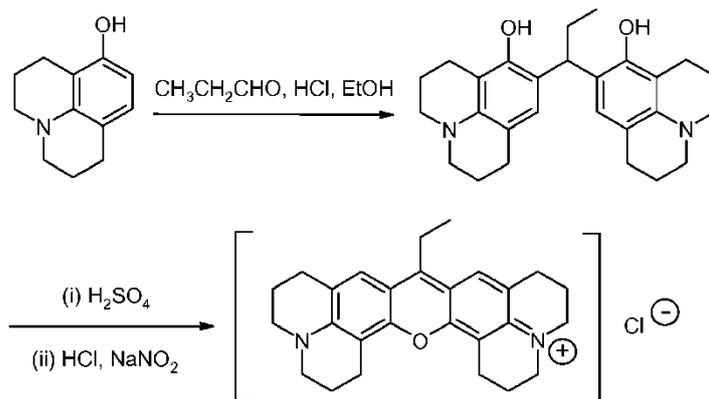
Perclorato de 8-(trifluorometil)-2,3,5,6,11,12,14,15-octahidro-1H,4H,10H,13H-diquinolizino[9,9a,1-bc;9',9a'1'-hi]xantilio

Se agitaron juntos ácido trifluoroacético (0,25 cm³), 8-hidroxijulolidina (1,00 g, 5,29 mmol) y anhídrido trifluoroacético (3,94 g, 21,1 mmol) en diclorometano (8 cm³) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se retiró al vacío y el sólido restante se añadió en agua (100 cm³). La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con agua (2 x 10 cm³). Al filtrado se le añadió ácido perclórico (3 cm³) y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado se recogió por filtración y se secó. El análisis por cromatografía en columna (1:9 de metanol/diclorometano) dio el material diana en forma de un sólido de color púrpura (67 mg, 5 %).

δ_H (250 MHz, CDCl₃): 7,52 (2H, s, CH), 3,60 (8H, t, $J_1 = 6$ Hz, CH₂), 2,97 (4H, $J_1 = 6$ Hz, CH₂), 2,88 (4H, t, $J_2 = 7$ Hz, CH₂), 2,07 - 2,03 (8H, m, CH₂); δ_c (100 MHz, CD₃OD): 152,2, 151,4, 125,9, 124,0, 123,9, 110,0, 106,2, 51,0, 50,4, 27,7, 20,6, 19,7, 19,5; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2926, 1598, 1500, 1317, 1297, 1265, 1150, 1109; *m/z* (ESI): 439,3 (100 %, [M-ClO₄]⁺).

Síntesis 4

Cloruro de 8-etil-2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc;1',9'-hi]xantilio



7,7'-Propilidino-bis-(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[i,j]quinolizin-8,8'-diol)

5 Se disolvió 8-hidroxijulolidina (5,00 g, 26,45 mmol) en una solución de etanol (50 cm³) y ácido clorhídrico (1,3 cm³, 32 %). A la mezcla se le añadió propionaldehído (767 mg, 13,23 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. Se añadió una cantidad adicional de propionaldehído (767 mg, 13,23 mmol) y la reacción se calentó durante 24 horas más. La solución resultante se enfrió y se vertió en agua (75 cm³). La mezcla se neutralizó con bicarbonato sódico (solución saturada) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 cm³). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna (3:7 de acetato de etilo/hexano) dio el material diana en forma de un sólido incoloro de bajo punto de fusión (2,76 g, 50 %).

15 δ_H (250 MHz, CDCl₃): 6,69 (2H, s, CH), 5,57 (2H, s, OH), 3,83 (1 H, t, J₁ = 6,5 Hz, CH), 3,02 - 3,00 (8H, m, CH₂), 2,68-2,65 (4H, m, CH₂), 2,60 - 2,55 (4H, m, CH₂), 2,02 - 1,91 (6H, m, CH₂), 0,88 (3H, t, J₂ = 7 Hz, CH₃); ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3411, 2930, 1626, 1493, 1353, 1197.

Cloruro de 8-Etil-2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc;1',9'-hi]xantilio

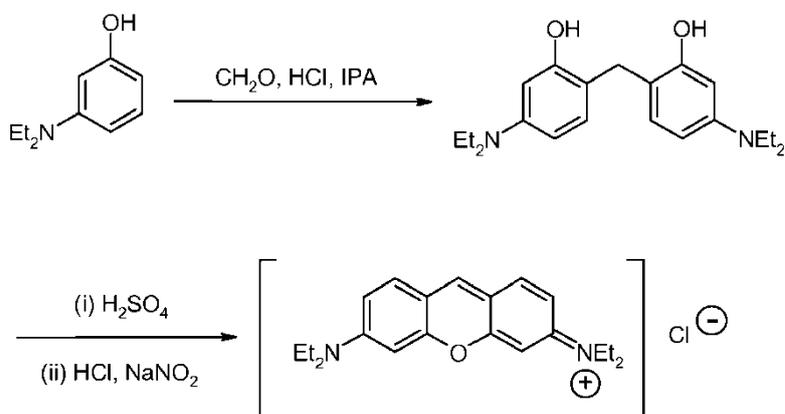
20 Se disolvió 7,7'-Propilidino-bis-(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[i,j]quinolizin-8,8'-diol) (1,00 g, 2,39 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (4 cm³) y la solución resultante calentó a 90 °C durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de interrumpirse con hielo-agua (20 cm³). La mezcla se neutralizó con hidróxido sódico (40 %) mientras se mantuvo una temperatura de reacción de 15 °C o menos. Se añadió ácido clorhídrico (2 cm³, 32 %) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota nitrito sódico (330 mg, 4,78 mmol) en agua (15 cm³) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche. El análisis por cromatografía en columna (1:9 de metanol/diclorometano) dio el material diana en forma de un sólido de color verde (94 mg, 9 %).

30 δ_H (250 MHz, CD₃OD): 7,64 (2H, s, CH), 3,53 (8H, t, J₁ = 5 Hz, CH₂), 3,00-2,89 (8H, m, CH₂), 2,03 - 2,01 (10H, m, CH₂), 1,34 (3H, t, J₂ = 7 Hz, CH₃); m/z (ESI): 399,3 (100 %, [M-Cl]⁺).

Síntesis 5

Cloruro de 3,6-Bis-dietilamino xantilio

35



5,5'-Bis-dietilamino-2,2'-metandiil-di-fenol

Adaptado de J. Biehringer, Journal Fur Praktische Chemie 1896, 54, 235.

5 Una suspensión de 3-dietilaminofenol (200 g, 1,21 mmol) e isopropanol (600 cm³) se agitó en un recipiente reactor con camisa de 2 l. La camisa se mantuvo a 20 °C mientras se añadió ácido clorhídrico concentrado (67 cm³, 32 %). La reacción se dejó enfriar a 20 °C antes de añadir gota a gota formalina (47 cm³, 39 % en agua) durante un periodo de 10 minutos. La solución resultante se agitó a 20 °C durante 3,5 horas, después de lo cual la reacción se determinó completa por TLC [$F_r = 0,4$ (producto) frente a 0,7 (material de partida)] (3:7 de acetato de etilo/éter de pet. 40/60)]. Se preparó una solución de amonio bicarbonato (90,0 g) en agua (800 cm³), y después se añadió gota a gota a la reacción durante 35 minutos. La reacción se agitó durante 1 hora más, después de lo cual el sólido resultante se filtró y se lavó con agua (2 x 200 cm³). El sólido se secó a 60 °C durante una noche y después se disolvió en isopropanol (250 cm³) a reflujo durante 1 hora. La solución se enfrió a 5 °C durante 90 minutos, y se agitó a 5 °C durante 1 hora más. El producto se recogió por filtración, se lavó con isopropanol enfriado previamente (2 x 100 cm³), y se secó a 50 °C durante 2 horas para dar el material diana en forma de un sólido cristalino de color pardo claro (141 g, 68 %).

20 δ_H (250 MHz, CDCl₃): 7,03 (2H, d, $J_1 = 8$ Hz, CH), 6,20 (2H, dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, CH), 6,14 (2H, d, $J_2 = 3$ Hz, CH), 3,71 (2H, s, CH₂), 3,22 (8H, c, $J_3 = 7$ Hz, CH₂), 1,07 (12H, t, $J_3 = 7$ Hz, CH₃); δ_C (63 MHz, CDCl₃): 153,6, 147,7, 131,0, 116,2, 106,3, 100,9, 44,7, 29,8, 12,3; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3446, 3383, 2975, 2925, 1596, 1519, 1396, 1374, 1262, 1169, 1152; m/z (ESI): 343,3 (100 %, [M+H]⁺).

Cloruro de 3,6-Bis-dietilamino xantilio

25 Adaptado de J. Biehringer, Journal Fur Praktische Chemie 1896, 54, 217; J. Biehringer, Chemische Berichte 1894, 27, 3299; y Patente de Estados Unidos 3.932.415.

30 Se añadió en porciones 5,5'-Bis-dietilamino-2,2'-metandiil-di-fenol (2,00 g, 5,85 mmol) a una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (7,2 cm³) y agua (0,8 cm³). La solución se calentó a 140 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó enfriar a 5 °C antes de la adición de hielo-agua (10 cm³). El pH de la solución se ajustó a pH 9 mediante la adición lenta de hidróxido sódico (40 %) mientras se mantuvo una temperatura de 20 °C o menos. Se añadió ácido clorhídrico (3,5 cm³, 32 %) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota nitrito sódico (807 mg, 11,7 mmol) disuelto en agua (10 cm³). Una vez se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró y el sólido se secó al vacío durante 20 horas. El sólido se extrajo con metanol y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color verde (1,18 g, 56 %).

Procedimiento a mayor escala:

40 Se añadió en porciones 5,5'-Bis-dietilamino-2,2'-metandiil-di-fenol (10,00 g, 29,24 mmol) a una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (28,5 cm³) y agua (9,5 cm³) enfriada previamente a 5 °C. La solución se calentó a 140 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó enfriar a 5 °C antes de la adición de hielo-agua (50 cm³). El pH de la solución se ajustó a pH 9 mediante la adición lenta de hidróxido sódico (40 %) mientras se mantuvo una temperatura de 20 °C o menos. Se añadió ácido clorhídrico (17,5 cm³, 32 %) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota nitrito sódico (4,03 mg, 58,48 mmol) disuelto en agua (25 cm³). Una vez se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró y el sólido se secó al vacío. El sólido se extrajo con metanol (60 cm³) y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color verde (5,78 g, 55 %).

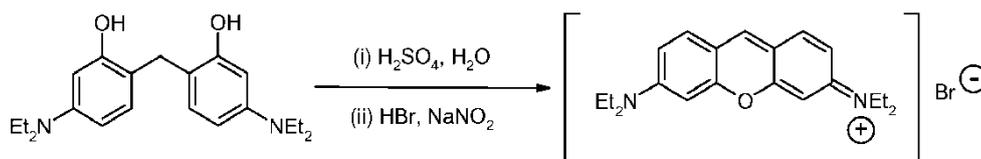
50 δ_H (250 MHz, CD₃OD): 8,51 (1 H, s, CH), 7,76 (2H, d, $J_1 = 9$ Hz, CH), 7,13 (2H, dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, CH), 6,88 (2H, d, $J_2 = 3$ Hz, CH), 3,68 (8H, c, $J_3 = 7$ Hz, CH₂), 1,31 (12H, t, $J_3 = 7$ Hz, CH₃); δ_C (100 MHz, DMSO-*d*₆): 158,2, 156,2, 146,3, 134,2, 114,9, 114,3, 96,4, 46,0, 13,1; ν_{max} (KBr)/Cmv: 2975, 2925, 1596, 1579, 1519, 1347, 1169, 1132, 1076; m/z (ESI): 323,3 (100 %, [M-C]⁺).

Síntesis 6

55 Bromuro de 3,6-Bis-dietilamino xantilio

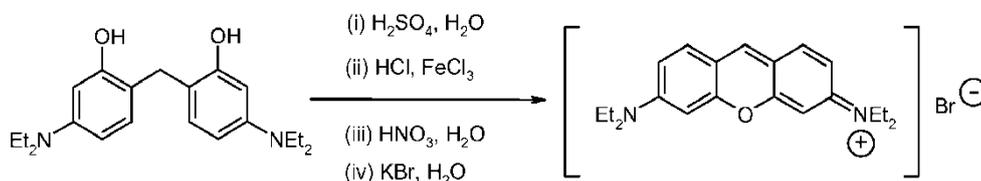
Bromuro de 3,6-Bis-dietilamino xantilio

60 **Método A**



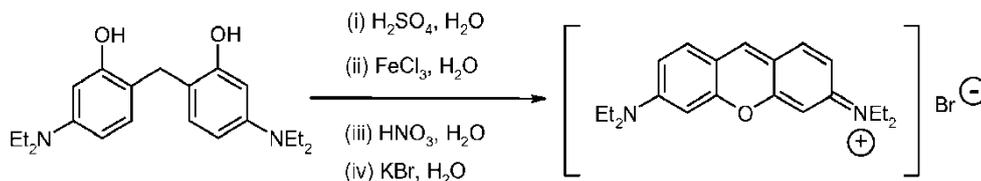
Se añadió en porciones 5,5'-Bis-dietilamino-2,2'-metandiil-di-fenol (5,00 g, 14,62 mmol) a una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (15 cm³) y agua (5 cm³). La solución se calentó a 160 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución se dejó enfriar a 5 °C antes de la adición de hielo-agua (25 cm³). El pH de la solución se ajustó a pH 9 mediante la adición lenta de hidróxido sódico (40 %) mientras se mantuvo una temperatura de 20 °C o menos. Se añadió gota a gota ácido bromhídrico (8 cm³, 48 %) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota nitrito sódico (2,02 mg, 29,24 mmol) disuelto en agua (25 cm³). Una vez se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color verde/pardo (2,51 g, 43 %).

Método B



Se añadió ácido sulfúrico concentrado (10,8 cm³) a agua (1,2 cm³) y la mezcla se enfrió a 5 °C en hielo. Se añadió en porciones 5,5'-Bis-dietilamino-2,2'-metandiil-di-fenol (4,00 g, 11,70 mmol) con agitación. Después, la mezcla se calentó a 110 °C durante 22 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución de color naranja oscuro resultante se enfrió en hielo a 5 °C antes de la adición de hielo-agua (20 cm³). La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta de hidróxido sódico (40 % en agua) mientras se mantuvo una temperatura de 20 °C o menos. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (12 cm³, 32 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cloruro de hierro (III) (12,64 g, 46,78 mmol) en agua (12 cm³) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 4 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado de color verde resultante se recogió por filtración. El sólido se disolvió en agua (60 cm³). Se añadió ácido nítrico (3 cm³, 70 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche. El sólido se disolvió en agua (40 cm³) y se añadió KBr (4,00 g, 33,61 mmol), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche para dar el producto en forma de un sólido cristalino de color verde (3,52 g, 74 %).

Método C



Se añadió ácido sulfúrico concentrado (162 cm³) a agua (18 cm³) y la mezcla se enfrió a 5 °C en hielo. Se añadió en porciones 5,5'-Bis-dietilamino-2,2'-metandiil-di-fenol (60,00 g, 0,175 mol) con agitación. Después, la mezcla se calentó a 110 °C durante 22 horas en una atmósfera de argón. La solución de color naranja oscuro resultante se enfrió en hielo a 5 °C antes de la adición de hielo-agua (300 cm³). Se añadió cloruro de hierro (III) (94,74 g, 0,351 mol) en agua (240 cm³) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 22 horas al aire. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado de color verde resultante se recogió por filtración. El sólido se disolvió en agua (90 cm³). Se añadió ácido nítrico (50 cm³, 70 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche. El sólido se disolvió en agua (170 cm³) y se añadió KBr (38,00 g, 0,319 mol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche para dar el producto en forma de un sólido cristalino de color verde (34,34 g, 48 %).

δ_{H} (250 MHz, DMSO-*d*₆): 8,74 (1H, s, CH), 7,85 (2H, d, $J_1 = 9$ Hz, CH), 7,19 (2H, d, $J_1 = 9$ Hz, CH), 6,88 (2H, s, CH), 3,65 (8H, c, $J_2 = 6$ Hz, CH), 1,20 (12H, t, $J_2 = 6$ Hz, CH₃); δ_{C} (100 MHz, DMSO-*d*₆): 158,1, 156,2, 146,2, 134,2, 114,9, 114,3, 96,4, 46,0, 19,1; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2970, 1650, 1594, 1520, 1489, 1428, 1396, 1346, 1265, 1168, 1073, 1006,

968; m/z (ESI): 323,2 (100 %, [M-Br]⁺).

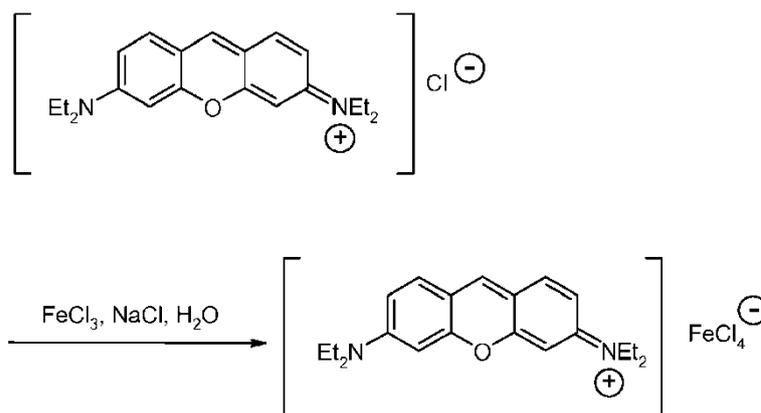
Síntesis 7

5 Tetracloruro de 3,6-Bis-dietilamino xantilio hierro

Tetracloruro de 3,6-Bis-dietilamino xantilio hierro

Método A

10



15

Se disolvió cloruro de 3,6-Bis-dietilamino *xantilio* (40 mg, 0,111 mmol) en agua (5 cm³). Se añadió cloruro de hierro (III) (30 mg, 0,111 mmol) y la solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió cloruro sódico hasta que se observó un precipitado de color verde. Éste se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche (53 mg, 91 %).

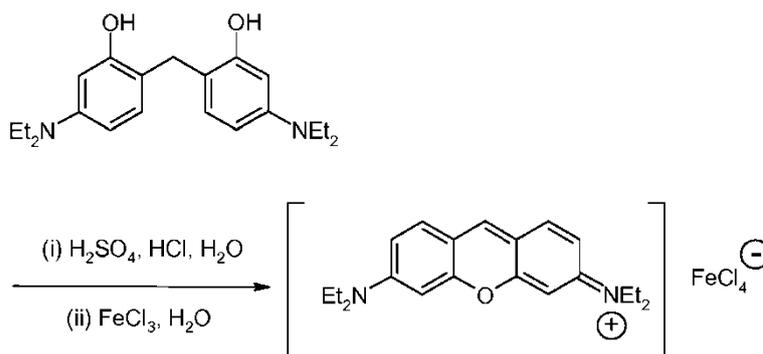
Método modificado:

20

Se disolvió cloruro de 3,6-Bis-dietilamino *xantilio* (100 mg, 0,279 mmol) en agua (15 cm³). Se añadió cloruro de hierro (III) (75 mg, 0,279 mmol) y la solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cloruro sódico hasta que se observó un precipitado de color verde. Éste se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche (141 mg, 97 %).

25

Método B



30

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (27 cm³) en agua (3 cm³) y la mezcla se enfrió a 5 °C en hielo. Se añadió en porciones 5,5'-Bis-dietilamino-2,2'-metandiol-di-phenol (10,00 g, 29,24 mmol) con agitación. Después, la mezcla se calentó a 140 °C durante 90 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución de color naranja oscuro resultante se enfrió en hielo a 5 °C antes de la adición de hielo-agua (60 cm³). La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta de hidróxido sódico (40 % en agua) mientras se mantuvo una temperatura de 20 °C o menos. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (10 cm³, 32 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sulfato sódico sólido se lavó con agua (3 x 50 cm³). Se añadió cloruro de hierro (III) (15,79 g, 58,47 mmol) en agua (50 cm³) al filtrado y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado hasta que se produjo la precipitación del producto (pH ~1). La mezcla se filtró y el sólido se secó al vacío durante una noche para dar el producto en forma de un sólido de color verde (11,43 g, 75 %).

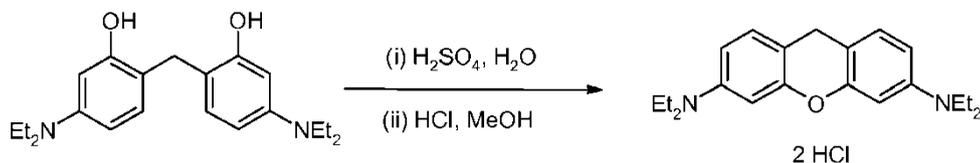
40

δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6): 8,76 (1 H, s, CH), 7,85 (2H, d, $J_1 = 9$ Hz, CH), 7,16 (2H, dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, CH), 6,86 (2H, d, $J_2 = 3$ Hz, CH), 3,64 (8H, c, $J_3 = 7$ Hz, CH_2), 1,27 (12H, t, $J_3 = 7$ Hz, CH_3); ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 2970, 2926, 1585, 1495, 1396, 1343, 1252, 1074; m/z (ESI): 323,2 (100 %, $[\text{M}-\text{FeCl}_4]^+$).

5

Síntesis 8

Diclorhidrato de 3,6-Bis-dietilamino xanteno



10

Diclorhidrato de 3,6-Bis-dietilamino xanteno

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (6 cm^3) en agua (2 cm^3) y la mezcla se enfrió a 5 °C en hielo. Se añadió en porciones 5,5'-Bis-dietilamino-2,2'-metandiol-di-fenol (2,00 g, 5,85 mmol) con agitación. Después, la mezcla se calentó a 160 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución de color naranja oscuro resultante se enfrió en hielo a 5 °C antes de la adición de hielo-agua (10 cm^3). La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta de hidróxido sódico (40 % en agua) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 10 cm^3) y se secó al vacío durante una noche. El intermedio se añadió a una solución de metanol (20 cm^3) y ácido clorhídrico (1,3 cm^3 , 32 %) y se agitó durante 1 hora hasta que se hizo homogénea. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido se secó al vacío durante una noche para dar el producto en forma de un sólido de color púrpura (1,03 g, 44 %).

15

20

δ_{H} (250 MHz, D_2O): 7,49 (2H, d, $J_1 = 8$ Hz, CH), 7,26 - 7,21 (4H, m, CH), 4,16 (2H, s, CH_2), 3,63 (8H, c, $J_3 = 7$ Hz, CH_2), 1,12 (12H, t, $J_3 = 7$ Hz, CH_3); ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 2980, 2614, 1612, 1479, 1414, 1344, 1290, 1153, 1106, 1015; m/z (ESI): 325,3 (41 %, $[\text{M}-\text{HCl}_2]^+$).

25

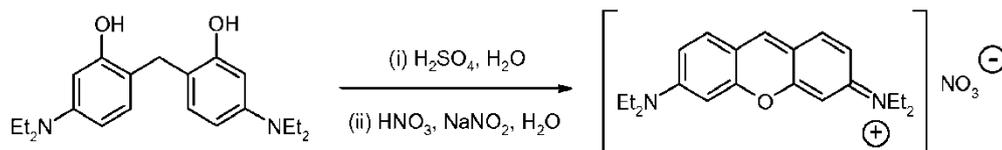
Síntesis 9

Nitrato de 3,6-Bis-dietilamino xantilio

Nitrato de 3,6-Bis-dietilamino xantilio

Método A

35



Se añadió ácido sulfúrico concentrado (5,4 cm^3) en agua (0,6 cm^3) y la mezcla se enfrió a 5 °C en hielo. Se añadió en porciones 5,5'-Bis-dietilamino-2,2'-metandiol-di-fenol (2,00 g, 5,85 mmol) con agitación. Después, la mezcla se calentó a 140 °C durante 90 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución de color naranja oscuro resultante se enfrió en hielo a 5 °C antes de la adición de hielo-agua (12 cm^3). La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta de hidróxido sódico (40 % en agua) mientras se mantuvo una temperatura de 20 °C o menos. Se añadió gota a gota ácido nítrico (1 cm^3 , 70 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sulfato sódico sólido se lavó con agua (3 x 10 cm^3). Se añadió ácido nítrico (1 cm^3 , 70 %) al filtrado seguido de la adición gota a gota de nitrito sódico (807 mg, 11,70 mmol) en agua (10 cm^3). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después de lo cual el sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche para dar el producto en forma de un sólido de color púrpura/verde (643 mg, 29 %).

40

45

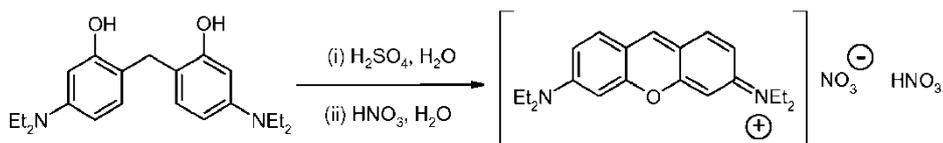
δ_{H} (250 MHz, DMSO- d_6): 8,55 (1 H, s, CH), 7,79 (2H, d, $J_1 = 9$ Hz, CH), 7,17 (2H, dd, $J_1 = 9$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, CH), 6,93 (2H, d, $J_2 = 2$ Hz, CH), 3,69 (8H, c, $J_3 = 7$ Hz, CH_2), 1,32 (12H, t, $J_3 = 7$ Hz, CH_3); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6): 158,2, 156,2, 146,3, 134,2, 114,9, 96,4, 45,0, 13,1; ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 2978, 1596, 1522, 1493, 1387, 1347, 1264, 1168, 1074, 1007; m/z (ESI): 323,2 (100 %, $[\text{M}-\text{NO}_3]^+$).

50

Nitrato de 3,6-Bis-dietilamino xantilio· HNO_3

55

Método B



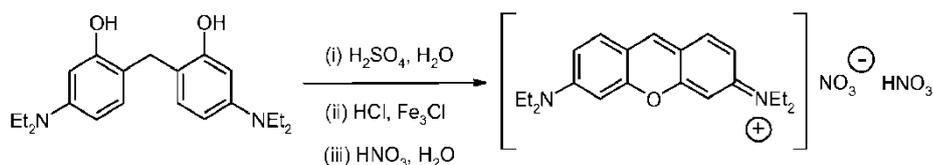
Se añadió ácido sulfúrico concentrado (5,4 cm³) en agua (0,6 cm³) y la mezcla se enfrió a 5 °C en hielo. Se añadió en porciones 5,5'-Bis-dietilamino-2,2'-metandiil-di-fenol (2,00 g, 5,85 mmol) con agitación. Después, la mezcla se calentó a 140 °C durante 90 minutos en una atmósfera de nitrógeno. La solución de color naranja oscuro resultante se enfrió en hielo a 5 °C antes de la adición de hielo-agua (12 cm³). La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta de hidróxido sódico (40 % en agua) mientras se mantuvo una temperatura de 20 °C o menos. Se añadió gota a gota ácido nítrico (6 cm³, 70 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos hasta que el precipitado se disolvió por completo. La reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido nítrico (0,5 cm³, 70 %) y el sólido resultante se recogió por filtración.

El producto en bruto se disolvió en agua fresca (20 cm³) y se añadió ácido nítrico (algunas gotas, 70 %) hasta que el producto comenzó a precipitar. Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos antes de enfriarse a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la mezcla se filtró y el precipitado se secó al vacío durante una noche para dar el producto en forma de un sólido de color verde/púrpura (467 mg, 21 %).

Como alternativa, el producto en bruto se disolvió en agua fresca (20 cm³) y se añadió ácido nítrico (algunas gotas, 70 %) hasta que el producto precipitó. Después, la mezcla se filtró y el precipitado se secó al vacío durante una noche. El material se disolvió en el volumen mínimo de IPA caliente, se enfrió a 5 °C durante una noche, y el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color verde/púrpura (401 mg, 18 %).

Nitrato de 3,6-Bis-dietilamino xantilio·HNO₃

25 Método C



Se disolvió tetracloruro de 3,6-Bis-dietilamino xantilio hierro (11,00 g, 21,11 mmol) en agua (40 cm³). Se añadió ácido nítrico (2 cm³, 70 %) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche para dar el producto en forma de un sólido de color púrpura (7,11 g, 54 %).

δ_H (250 MHz, DMSO-*d*₆): 8,73 (1 H, s, CH), 7,86 (2H, d, J = 9 Hz, CH), 7,21 (2H, d, J = 9 Hz, CH), 6,90 (2H, s, CH), 3,72 - 3,55 (8H, m, CH₂), 1,21 (12H, t, J = 7 Hz, CH₃).

El Método C que se ha descrito anteriormente implica la preparación de un intermedio que tiene un contraión de tetracloruro de hierro. Puede usarse ácido nítrico para reemplazar este contraión. Los niveles excesivos de hierro son inaceptables generalmente en los productos farmacéuticos. La Tabla 1 a continuación muestra los niveles de metales en un producto obtenido por el Método C (Pironina B NO₃·HNO₃) en comparación con el intermedio de sal tetracloruro de hierro (Pironina B FeCl₄⁻).

Tabla 1: Niveles de metales en el producto del Método C

Muestra	Pironina FeCl ₄ ⁻	Pironina B NO ₃ ·HNO ₃
Metales (µg/g)		
B	31,5	1,7
Mg	3,6	2,3*
Al	12	1,8*
V	3,7	0,2
Cr	2,7	0,3
Mn	23,3	1,2
Fe	78982	126,8
Co	0,3	<0,04
Ni	1,8	0,5
Cu	12,9	<1,01

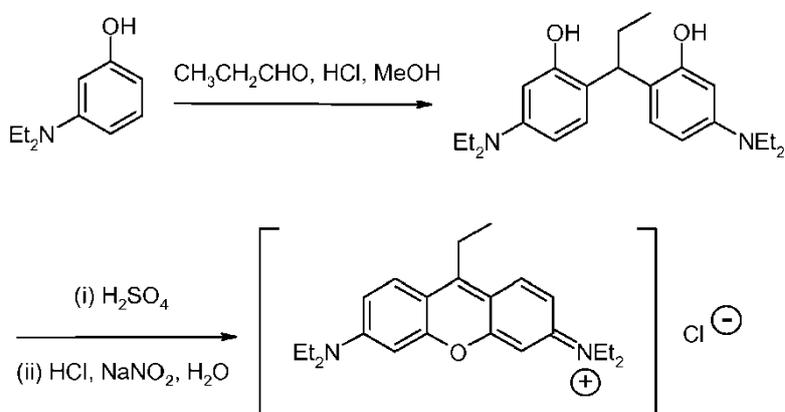
(continuación)

Muestra	Pironina FeCl4-	Pironina B NO3·HNO3
Metales (µg/g)		
Zn	62,6	11,5
Ga	5,0	<0,01
Sb	0,1	<0,04
Sn	10,4	0,8
Ba	1,7	1,9
Pb	0,4	<0,1
Hg	54	24
Nb	Presente	Ausente
Ta	Presente	Ausente
Ge	Presente	Ausente

* indica una falta de homogeneidad entre muestras.

Síntesis 10

5 Cloruro de 9-etil-3,6-bis-dietilamino xantilio



5,5'-Bis-dietilamino-2,2'-propilidino-di-fenol

10

Se disolvió 3-dietilaminofenol (10,00 g, 60,61 mmol) en metanol (15 cm^3). La solución se enfrió a 5 °C antes de añadir ácido clorhídrico (3 cm^3 , 32 %). Después, se añadió gota a gota propionaldehído (1,76 g, 30,30 mmol) y la solución resultante se calentó a 40 °C durante una noche. Se añadió una segunda porción de propionaldehído (1,76 g, 30,30 mmol) y la mezcla se calentó durante 24 horas más. La mezcla se vertió en agua (30 cm^3) antes de ajustar el pH a pH 8 con una solución saturada de amonio bicarbonato. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 cm^3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna (3:7 de acetato de etilo/hexano) dio el material diana en forma de un sólido de color rosa (2,11 g, 19 %).

15

20 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3): 7,05 (2H, d, $J_1 = 8,5$ Hz, CH), 6,23 (2H, dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, CH), 6,09 (2H, d, $J_2 = 2,5$ Hz, CH), 3,96 (1 H, t, $J_3 = 7$ Hz, CH), 3,23 (8H, c, $J_4 = 7$ Hz, CH_2), 2,06-2,00 (2H, m, CH_2), 1,08 (12H, t, $J_4 = 7$ Hz, CH_3), 0,90 (3H, t, $J_3 = 7$ Hz, CH_3); δ_{C} (62,5 MHz, CDCl_3): 153,8, 147,4, 127,5, 118,5, 105,8, 99,9, 44,3, 36,6, 26,3, 12,8, 12,5; ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 2967, 2899, 1620, 1517, 1354, 1210, 1091, 1076; m/z (ESI+): 371,3 (100 %, [M+H]⁺).

25 Cloruro de 9-Etil-3,6-Bis-dietilamino xantilio

Adaptado del documento US 3.932.415

30

Se añadió en porciones 5,5'-Bis-dietilamino-2,2'-propilidino-di-fenol (500 mg, 1,35 mmol) a ácido sulfúrico concentrado (2 cm^3). La solución se calentó a 90 °C durante 3 horas. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió en hielo-agua (20 cm^3). El pH de la solución se ajustó a pH 6 mediante la adición lenta de hidróxido sódico (40 % en agua). Se añadió ácido clorhídrico (1 cm^3 , 32 %) y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota nitrito sódico (186 mg, 2,70 mmol) disuelto en agua (10 cm^3). Una vez se completó la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío. El sólido se extrajo con metanol/diclorometano (1:20, 3 x 10 cm^3). El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color verde. Después, éste se disolvió en agua (10 cm^3), se filtró y el residuo sólido se lavó con agua (2 x 5 cm^3). La solución acuosa se saturó con cloruro sódico antes de extraerla con cloroformo (7 x 30 cm^3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato sódico), se filtraron y el

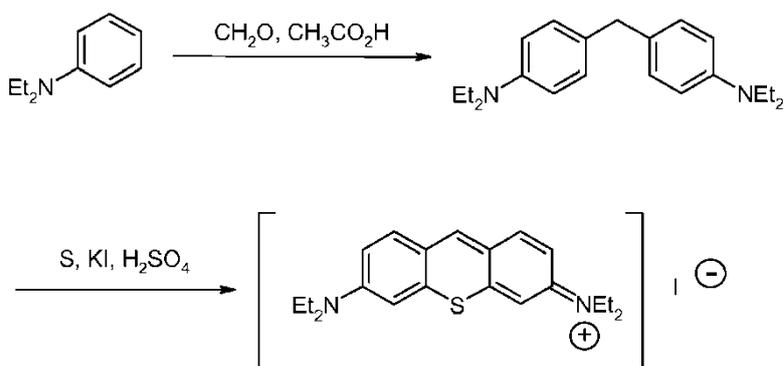
35

disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en forma de un sólido de color verde (59 mg, 11 %).

5 δ_H (250 MHz, CD_3OD): 8,11 (2H, d, $J_1 = 8$ Hz, CH), 7,17 (2H, dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 3$ Hz, CH), 6,89 (2H, d, $J_2 = 3$ Hz, CH), 3,65 (8H, $J_3 = 7$ Hz, CH_2), 3,45 - 3,38 (2H, m, CH_2), 1,40 - 1,20 (15H, m, CH_3); ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 2972, 1592, 1469, 1398, 1343, 1248, 1185, 1132, 1073; m/z (ESI): 351,2 (100 %, $[M-Cl]^+$).

Síntesis 11

10 Yoduro de 3,6-Bis(dietilamino)tioxantilio



4,4'-Bis(dietilamino)difenilmetano

15 Se añadió gota a gota ácido acético (8,05 g, 0,134 mol) a N,N-dietilanilina (10,0 g, 67,1 mmol). Se añadió formalina (3,00 cm^3 , 37 % en agua) con agitación y la mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos. La reacción se dejó enfriar, antes de la dilución con hielo-agua (50 cm^3). La reacción se basificó con bicarbonato sódico saturado (pH 9).
 20 La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 cm^3), los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna (1:9 de acetato de etilo/hexano, F_r 0,3) dio el material diana en forma de un aceite incoloro (10,01 g, 96 %).

25 δ_H (250 MHz, $CDCl_3$): 7,02 (4H, d, $J = 8,5$ Hz, CH), 6,61 (4H, d, $J = 8,5$ Hz, CH), 3,77 (2H, s, CH_2), 3,30 (8H, c, $J = 7$ Hz, CH_2), 1,21 (12H, t, $J = 7$ Hz, CH_3); δ_c (63 MHz, $CDCl_3$): 146,1, 129,9, 129,6, 129,2, 112,2, 44,5, 39,8, 12,7; ν_{max} (puro)/ cm^{-1} : 2969, 2928, 1614, 1564, 1517, 1465, 1354, 1264, 1195, 1151, 1075, 1012; m/z (ESI): 311,3 (100 %, $[M+H]^+$).

Yoduro de 3,6-Bis(dietilamino)tioxantilio

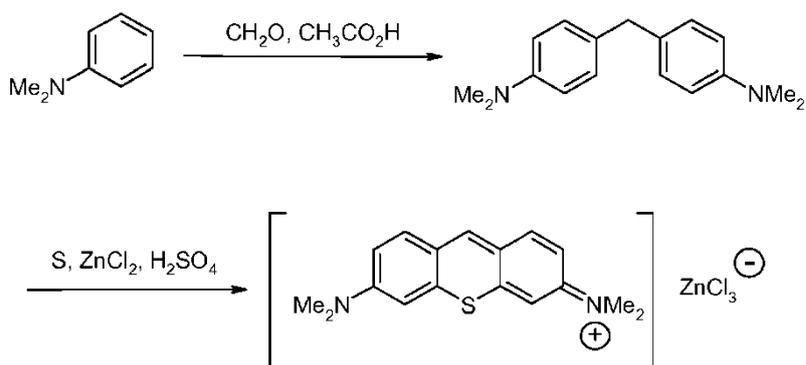
30 Adaptado de R. H. Nealey, J. S. Driscoll, J. Hetero. Chem. 1966, 3, 228.

35 Se añadió azufre (1,65 g, 51,6 mmol) en pequeñas porciones con agitación vigorosa a ácido sulfúrico fumante (8,00 g) durante un periodo de 15 minutos. La reacción se enfrió a 5 °C y se añadió 4,4'-bis(dietilamino)difenilmetano (2,00 g, 6,45 mmol) a tal velocidad como para mantener la temperatura por debajo de 20 °C. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y después se vertió en 40 cm^3 de hielo. La mezcla de color rojo resultante se hirvió durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de la filtración. Al filtrado se le añadió yoduro potásico hasta que se observó un precipitado. La mezcla se enfrió en hielo antes de recoger el sólido de color verde por filtración y se secó a presión reducida (253 mg, 8 %).

40 δ_H (250 MHz, $DMSO-d_6$): 8,62 (1 H, s, CH), 7,98 (2H, d, $J = 9$ Hz, CH), 7,36 (2H, d, $J = 3$ Hz, CH), 7,23 (2H, dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, CH), 3,68, (8H, c, $J = 7$ Hz, CH_2), 1,23 (12H, t, $J = 7$ Hz, CH_3); ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3456, 3393, 1593, 1560, 1509, 1392, 1343, 1191, 1152, 1071; m/z (ESI): 339,4 (100 %, $[M-I]^+$).

Síntesis 12

45 Tricloruro de 3,6-Bis(dimetilamino)tioxantilio zinc



4,4'-Bis(dimetilamino)difenilmetano

- 5 Se añadió gota a gota ácido acético (9,91 g, 0,165 mol) a *N,N*-dimetilanilina (10,00 g, 82,6 mmol). Se añadió paraformaldehído (1,23 g, 41,3 mmol) con agitación y la mezcla se calentó a reflujo durante 90 minutos. La reacción se dejó enfriar, antes de la dilución con hielo-agua (50 cm³). La reacción se basificó con hidróxido sódico al 10 % (pH 9) y el sólido resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua (2 x 5 cm³) y se secó. La recrystalización en etanol dio el material diana en forma de un sólido incoloro (6,54 g, 63 %).

10 δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 7,05 (4H, d, $J = 8,5$ Hz, CH), 6,68 (4H, d, $J = 8,5$ Hz, CH), 3,80 (2H, s, CH₂), 2,62 (12H, s, CH₃); δ_{C} (62,5 MHz, CDCl₃): 149,1, 130,4, 129,5, 113,1, 41,0, 39,9; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2886, 2797, 1615, 1499, 1361, 1230, 1070, 828, 796; m/z (ESI): 253,2 (100 %, [M-H]⁺).

15 Tricloruro de 3,6-Bis(dimetilamino)thioxantilio zinc

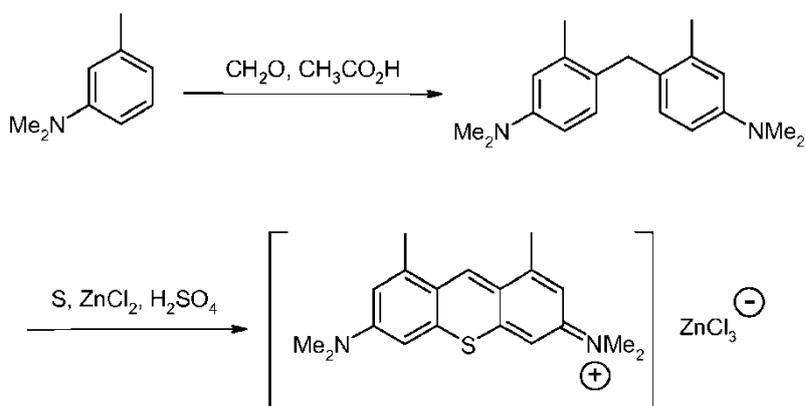
De R. H. Nealey, J. S. Driscoll, J. Hetero. Chem. 1966, 3, 228.

- 20 Se añadió azufre (10,0 g, 0,33 mol) en pequeñas porciones con agitación vigorosa a ácido sulfúrico fumante (50 g) durante un periodo de 15 minutos. La reacción se enfrió a 5 °C y se añadió 4,4'-bis(dimetilamino)difenilmetano (10,00 g, 39,4 mmol) a tal velocidad como para mantener la temperatura por debajo de 20 °C. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y después se vertió en 250 cm³ de hielo. La mezcla de color rojo resultante se hirvió durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de la filtración. Al filtrado se le añadió una solución acuosa al 40 % de cloruro de zinc hasta que se observó un color verde. La mezcla
- 25 se enfrió en un baño de hielo y el sólido se recogió por filtración. El sólido se secó durante una noche a presión reducida para dar el material diana en forma de un sólido de color verde (1,81 g, 10 %).

30 δ_{H} (250 MHz, DMSO-*d*₆): 8,68 (1 H, s, CH), 8,01 (2H, d, $J = 9$ Hz, CH), 7,37 (2H, d, $J = 3$ Hz, CH), 7,25 (2H, dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz, CH), 3,28(12H, s, CH₃); δ_{C} (62,5 MHz, DMSO-*d*₆): 154,5, 149,3, 143,6, 138,1, 119,0, 116,2, 106,4, 41,0; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3755, 3381, 1614, 1599, 1527, 1395, 1179, 1073; m/z (ESI): 283,2 (100 %, [M-ZnCl₃]⁺).

Síntesis 13

35 Tricloruro de 3,6-Bis(dimetilamino)-1,9-dimetiltioxantilio zinc



4,4'-Bis(dimetilamino)-2,2-dimetildifenilmetano

- 40 Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (1,5 cm³, 10 M) a una solución de 3-*N,N*-trimetilanilina (5,00 g, 37,0 mmol) en

metanol (10 cm³) enfriado a 5 °C. Se añadió formalina (1,50 cm³, 40 % en agua) y la reacción se dejó en reposo a 6 °C durante 48 horas. Los cristales incoloros resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con metanol frío (5 cm³) y se secaron a presión reducida (4,13 g, 79 %).

5 δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 6,77 (2H, d, $J = 8,5$ Hz, CH), 6,64 (2H, d, $J = 3$ Hz, CH), 6,54 (2H, dd, $J = 8,5, 3$ Hz, CH), 3,75 (2H, s, CH₂), 2,91 (12 H, s, CH₃), 2,24 (6H, s, CH₃); δ_{C} (62,5 MHz, CDCl₃): 149,2, 137,1, 129,9, 127,7, 114,9, 110,7, 41,0, 34,9, 20,2; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3341, 3328, 1613, 1507, 1344, 1330, 1226, 1059, 1010, 841, 799; m/z (ESI): 283,2 (100 %, [M+H]⁺).

10 *Tricloruro de 3,6-Bis(dimetilamino)-1,9-dimetiltioxantilio zinc*

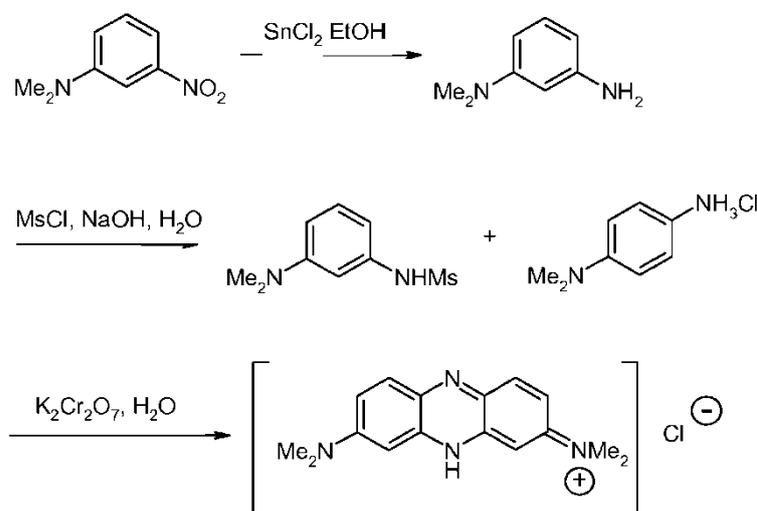
Adaptado de R. H. Nealey, J. S. Driscoll, J. Hetero. Chem. 1966, 3, 228.

15 Se añadió azufre (907 mg, 28,4 mmol) en pequeñas porciones con agitación vigorosa a ácido sulfúrico fumante (5,0 cm³) durante un periodo de 15 minutos. La reacción se enfrió a 5 °C y se añadió 4,4'-bis(dimetilamino)-2,2-dimetildifenilmetano (1,00 g, 3,55 mmol) a tal velocidad como para mantener la temperatura por debajo de 20 °C. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y después se vertió en 30 cm³ de hielo. La mezcla de color rojo resultante se hirvió durante 1 hora y después se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de la filtración. Al filtrado se le añadió una solución acuosa al 40 % de cloruro de zinc hasta que se observó un color verde. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y el sólido se recogió por filtración. Esta precipitación se repitió y el sólido resultante se secó durante una noche a presión reducida para dar el material diana en forma de un sólido de color verde (98 mg, 6 %).

25 δ_{H} (250 MHz, DMSO-*d*₆): 8,58 (1H, s, CH), 7,19 (2H, s, CH), 7,17 (2H, s, CH), 3,24 (12H, s, CH₃), 2,84 (6H, s, CH₃); δ_{C} (62,5 MHz, DMSO-*d*₆): 154,1, 145,7, 144,2, 141,6, 118,1, 116,7, 104,6, 40,9, 20,2; m/z (ESI): 311,2 (100 %, [M-ZnCl₃]⁺).

Síntesis 14

30 Cloruro de 3,7-Bis(dimetilamino)fenazinio



N,N-dimetil-1,3-fenilenodiamina

35 Se disolvió *N,N*-dimetil-3-nitroanilina (3,00 g, 18,1 mmol) en etanol (40 cm³). Se añadió cloruro de estaño (16,3 g, 72,0 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar antes de retirar la masa a granel del disolvente a presión reducida. El residuo restante se vertió en agua (100 cm³), y se basificó con hidróxido sódico (3 M). La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 30 cm³). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite de color pardo (2,01 g, 82 %).

45 δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 7,02 (1 H, t, $J = 8$ Hz, CH), 6,23 (1 H, dd, $J = 6$ Hz, $J = 3$ Hz, CH), 6,12 (1 H, t, $J = 3$ Hz, CH), 6,09 (1 H, s, CH), 2,94 (6H, s, CH₃); δ_{C} (62,5 MHz, CDCl₃): 151,8, 147,4, 129,9, 104,3, 103,8, 99,6, 40,7; ν_{max} (puro)/cm⁻¹: 2879, 2800, 1611, 1504, 1443, 1354, 1260, 1174, 994.

N-[3-(dimetilamino)fenil]metanosulfonamida

Se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (838 mg, 7,35 mmol) a una solución enfriada (5 °C) de *N,N*-dimetil-1,3-fenilenodiamina (1,00 g, 7,35 mmol) e hidróxido sódico (5 M, 1,5 cm³) en agua (10 cm³). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrajo con cloroformo (3 x 15 cm³). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna (1:20 de metanol/diclorometano) dio el material diana en forma de un aceite de color pardo (1,24 g, 79 %).

δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 7,20 (1 H, t, $J = 8$ Hz, CH), 6,55 - 6,47 (3H, m, CH), 3,00 (3H, s, CH₃), 2,95(6H, s, CH₃); δ_{C} (62,5 MHz, CDCl₃): 151,6, 137,8, 130,1, 109,5, 108,5, 104,6, 40,8, 38,7; ν_{max} (puro)/cm⁻¹: 2929, 2806, 1607, 1511, 1394, 1321, 1231, 1148, 1004, 940;

Cloruro de 3,7-Bis(dimetilamino)fenazinio

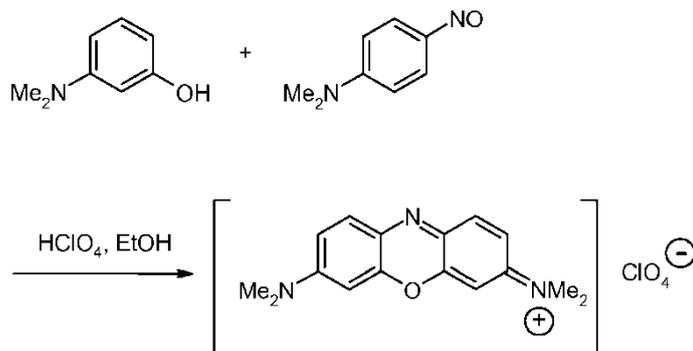
Adaptado de D. F. Gloster, L. Cincotta, J. W. Foley, J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 25.

Se añadió lentamente clorhidrato de *N,N*-dimetil-1,4-fenilenodiamina (402 mg, 2,34 mmol) en agua (40 cm³) a *N*-[3-(dimetilamino)fenil]metanosulfonamida (500 mg, 2,34 mmol) en metanol (20 cm³). Se añadió una solución saturada de dicromato potásico (1 cm³) y la mezcla se calentó a reflujo durante 15 min. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (80 cm³), se acidificó con ácido clorhídrico (1 M) y después se extrajo con cloroformo (3 x 30 cm³). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna (1:9 de metanol/diclorometano) dio el material diana en forma de un sólido de color verde (153 mg, 22 %).

δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 7,90 (2H, d, $J = 10$ Hz, CH), 7,35 (2H, dd $J = 10$ Hz, $J = 3$ Hz, CH), 7,02 (2H, d, $J = 3$ Hz, CH), 3,18 (12H, s, CH₃); ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2854, 1596, 1506, 1475, 1428, 1338, 1167, 1142, 807.

Síntesis 15

Cloruro de 3,7-Bis(dimetilamino)oxazinio



Cloruro de 3,7-Bis(dimetilamino)oxazinio

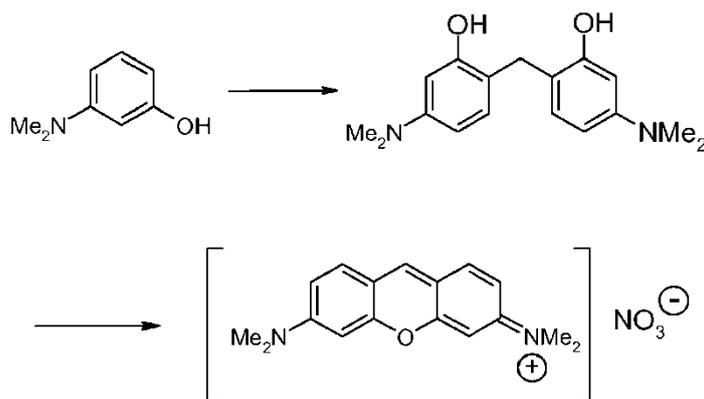
Adaptado de A. Kanitz, H. Hartmann, Eur. J. Org. Chem. 1999, 923.

Se calentaron juntos 3-dimetilaminofenol (910 mg, 6,67 mmol), *N,N*-dimetil-4-nitrosoanilina (1,00 g, 6,67 mmol) y ácido perclórico (1 cm³) en etanol (20 cm³) durante 5 min. La reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con EtOAc (2 x 5 cm³). El análisis por cromatografía en columna (1:9 de metanol/diclorometano) dio el producto en forma de un sólido de color verde/azul (13 mg, 1 %).

δ_{H} (250 MHz, CD₃OD): 7,80 (2H, d, $J = 10$ Hz, CH), 7,41 (2H, dd, $J = 10$ Hz, 3 Hz, CH), 6,96 (2H, d, $J = 3$ Hz, CH), 3,31 (12H, s, CH₃); ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 1607, 1526, 1490, 1397, 1346, 1179, 1094, 772.

Síntesis 16

Nitrato de 3,6-Bis-(dimetilamino)xantilio



5,5'-Bis-(dimetilamino)-2,2'-metandiil-di-fenol

- 5 Se añadió 3-(dimetilamino)fenol (3,00 g, 21,87 mmol) a MeOH (30 cm³). La mezcla se enfrió a 6 °C en hielo antes de añadir HCl (1,24 cm³, 10,93 mmol, 32 %). A la mezcla de reacción se le añadió formalina (842 µl, 10,93 mmol, 39 %). La reacción se agitó a ~6 °C durante 22 h, después de lo cual el análisis por TLC [2:3 de EtOAc/Hexano (*F_r*: 0,3)] mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (40 cm³) y la mezcla resultante se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de NaHCO₃ (sat.). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 cm³) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida para producir un sólido de color púrpura. El análisis por cromatografía en columna (2:3 de EtOAc/Hexano) dio el producto en forma de un sólido de color púrpura (1,74 g, 56 %).

15 δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 7,05 (2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 6,27 (2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 6,13 (2H, s, 2ArH), 3,73 (2H, s, CH₂), 2,75 (12H, s, 4CH₃); δ_{C} (62,5 MHz, CDCl₃): 153,5, 150,9, 130,8, 116,5, 106,5, 101,2, 41,0, 29,8; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3366, 2975, 2929, 1626, 1561, 1519, 1438, 1362, 1241, 1142, 1112, 980; *m/z* (ESI): 287,17 (100 %, [M+H]⁺).

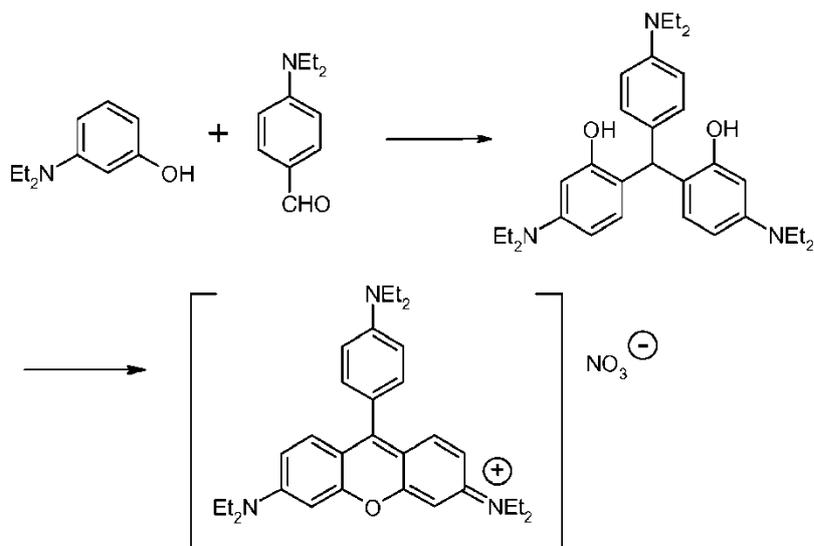
Nitrato de 3,6-Bis-(dimetilamino)xantilio

- 20 Se añadió H₂SO₄ (1,6 cm³, 98 %) a H₂O (160 µl) y se enfrió a 6 °C en hielo. Se añadió 5,5'-Bis-(dimetilamino)-2,2'-metandiil-di-fenol (440 mg, 1,40 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C en una atmósfera de N₂ durante 17 h. La solución resultante se enfrió a 6 °C en hielo y se añadió H₂O (4 cm³). La mezcla se neutralizó mediante la adición de NaOH (40 %) mientras se mantuvo una temperatura de reacción de menos de 15 °C. Se añadió HCl (800 µl, 32 %) y la reacción se agitó a 20 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. Se añadió FeCl₃·6H₂O (755 mg, 2,80 mmol) en H₂O (4 cm³) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h al aire. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual precipitó un aceite de color verde. La solución de color rosado en bruto se decantó y el aceite restante se recogió en MeOH (20 cm³). La mezcla se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El aceite se disolvió en H₂O (8 cm³) y se añadió lentamente HNO₃ (algunas gotas, 70 %) hasta que precipitó un sólido de color púrpura/verde. Éste se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche para dar el producto en forma de un sólido de color verde (190 mg, 41 %).

35 δ_{H} (250 MHz, DMSO-*d*₆): 8,72, (1 H, s ArH), 7,83 (2H, d, *J* = 7 Hz, 2ArH), 7,17 (2H, d, *J* = 7 Hz, 2ArH), 6,83 (2H, s, 2ArH), 3,27 (12H, s, 4CH₃); δ_{C} (62,5 MHz, CDCl₃): 157,8, 157,7, 145,9, 132,8, 114,1, 114,0, 95,9, 39,6; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2921, 1653, 1604, 1528, 1497, 1384, 1168, 918; *m/z* (ESI): 267,15 (100 %, [M-NO₃]⁺).

Síntesis 17

Nitrato de 3,6-Bis-dietilamino-9-(4-dietilanilino)xantilio



5,5'-Bis-dimetilamino-2,2'-(4-dietilaminobencilidino)-di-fenol

- 5 Se añadió 3-dimetilamino-fenol (5,00 g, 30,30 mmol) a MeOH (20 cm³). Después, a la mezcla se le añadió HCl (1,73 cm³, 15,15 mmol, 32 %). A la mezcla de reacción se le añadió 4-dietilamino-benzaldehído (2,68 g, 15,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después de lo cual el análisis por TLC [2:3 de EtOAc/Hexano (Fr: 0,25)] mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (40 cm³) y la mezcla resultante se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de NaHCO₃ (sat.). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 40 cm³) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida para producir un aceite de color rojo. El análisis por cromatografía en columna (2:3 de EtOAc/Hexano) dio el producto en forma de un sólido de color rojo (4,15 g, 57 %).

- 15 δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 7,03 (2H, d, $J = 8$ Hz, 2ArH), 6,71 (2H, d, $J = 8$ Hz, 2ArH), 6,57 (2H, d, $J = 8$ Hz, 2ArH), 6,23 - 6,18 (2H, m, 2ArH), 6,21 (2H, s, 2ArH), 5,33 (1 H, s, CH), 4,98 (2H, s a, OH), 3,33 - 3,24 (12H, m, 6CH₂), 1,12 (18H, t, $J = 7$ Hz, 6CH₃); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃): 155,1, 148,3, 146,7, 130,5, 130,2, 130,1, 128,1, 116,1, 112,1, 104,7, 100,0, 44,3, 44,0, 12,7, 12,6; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2969, 2929, 2869, 1618, 1516, 1465, 1399, 1374, 1355, 1266, 1228, 1199, 1094; m/z (ESI): 490,34 (100 %, [M+H]⁺).

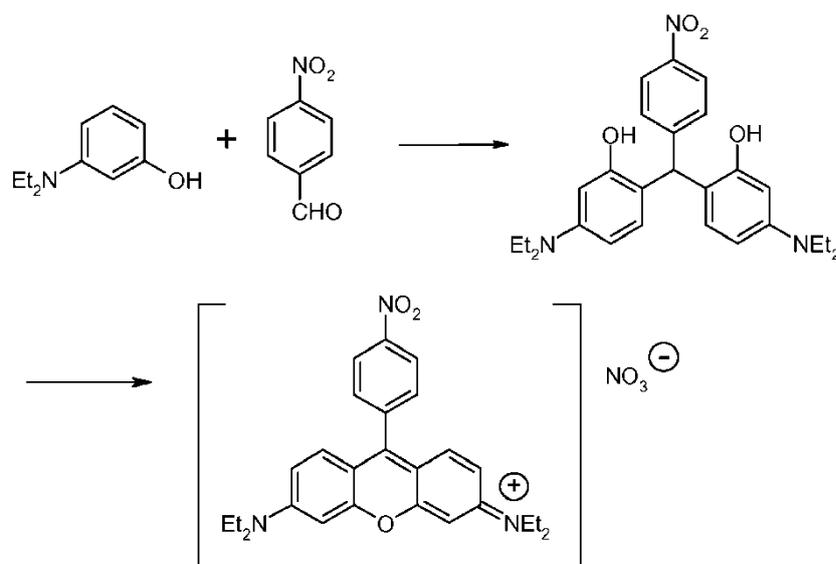
20 *Nitrato de 3,6-Bis-dietilamino-9-(4-dietilanilino)xantilio*

- Se añadió H₂SO₄ (5,4 cm³, 98 %) a H₂O (600 μ l) y se enfrió a 5 °C en hielo. Se añadió 5,5'-Bis-dimetilamino-2,2'-(4-dietilaminobencilidino)-di-fenol (2,00 g, 4,19 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h. La solución resultante se enfrió a 5 °C en hielo y se añadió H₂O (20 cm³). La mezcla se neutralizó mediante la adición de NaOH (40 %) mientras se mantuvo una temperatura de reacción de menos de 20 °C. Se añadió HCl (4 cm³, 32 %) y la reacción se agitó a 5 °C durante 2 h en una atmósfera de N₂. Se añadió FeCl₃·6H₂O (2,26 g, 8,39 mmol) en H₂O (20 cm³) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h al aire. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NaCl hasta que apareció un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío. El sólido se extrajo con MeOH (40 cm³). El disolvente se retiró al vacío para producir un sólido de color verde. Este material se disolvió en H₂O (12 cm³) y se añadió lentamente HNO₃ (1 cm³, 70 %) hasta que precipitó un sólido de color púrpura/verde. Después de 10 min, el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color verde (1,11 g, 50 %).

- 35 δ_{H} (250 MHz, CD₃OD): 7,50 - 7,40 (4H, m, 4ArH), 7,20 - 7,03 (4H, m, 4ArH), 6,93 (2H, s, 2ArH), 3,72 - 3,45 (12H, m, 6CH₂), 1,30 - 1,15 (18H, t, $J = 7$ Hz, 6CH₃); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃): 159,6, 157,3, 156,5, 141,3, 133,4, 123,5, 115,9, 97,7, 54,5, 47,1, 13,0, 11,2; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 1646, 1594, 1473, 1419, 1384, 1349, 1186, 1073; m/z (ESI): 470,32 (100 %, [M-NO₃]⁺).

Síntesis 18

- 40 *Nitrato de 3,6-Bis-dietilamino-9-(4-nitrofenil)xantilio*



5,5'-Bis-dimetilamino-2,2'-(4-nitrobencilidino)-di-fenol

- 5 Se añadió 3-dimetilamino-fenol (3,00 g, 18,18 mmol) a MeOH (30 cm³). Después, a la mezcla se le añadió HCl (1,04 cm³, 9,09 mmol, 32 %). A la mezcla de reacción se le añadió 4-nitro-benzaldehído (1,37 g, 9,09 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 18 h y a 50 °C durante 24 h, después de lo cual el análisis por TLC [1:1 de EtOAc/Hexano (*F_r*: 0,3)] mostró que la reacción estaba casi completa. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (40 cm³) y el pH de la mezcla resultante se basificó mediante la adición de una solución acuosa de NaHCO₃ (sat.).
- 10 La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 cm³) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida para producir un aceite de color rojo. El análisis por cromatografía en columna (1:1 de EtOAc/Hexano) dio el producto en forma de un sólido de color naranja rojo (2,84 g, 69 %).

15 δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 8,11 (2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 7,34 (2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 6,65 (2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 6,20 - 6,15 (4H, m, 4ArH), 5,71 (1 H, s, CH), 3,27 (8H, c, *J* = 7 Hz, 4CH₂), 1,11 (12H, t, *J* = 7 Hz, 4CH₃); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃): 154,5, 151,8, 148,4, 146,2, 130,6, 130,0, 123,4, 115,1, 104,9, 99,8, 44,4, 43,9, 12,6; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2971, 1618, 1559, 1540, 1522, 1457, 1343, 1375, 1228, 1094; *m/z* (ESI): 464,25 (100 %, [M+H]⁺).

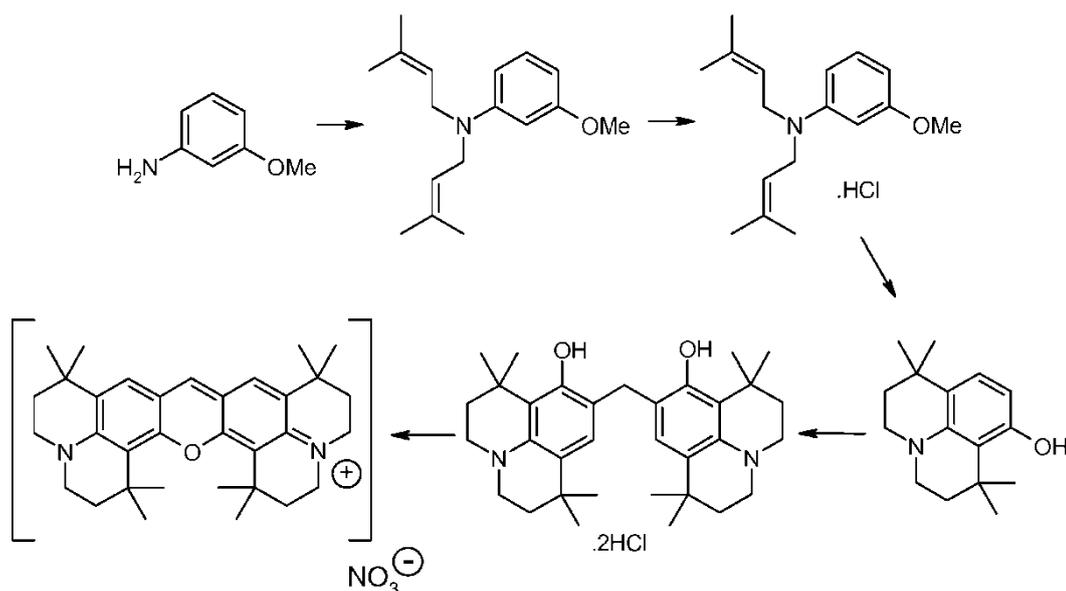
Nitrato de 3,6-Bis-dietilamino-9-(4-nitrofenil)xantilio

- 20 Se añadió H₂SO₄ (1,2 cm³, 98 %) a H₂O (120 μ l) y se enfrió a 5 °C en hielo. Se añadió 5,5'-Bis-dimetilamino-2,2'-(4-nitrobencilidino)-di-fenol (400 mg, 0,863 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C en una atmósfera de N₂ durante 20 h y después a 90 °C durante 29 h. La solución resultante se enfrió a 6 °C en hielo y se añadió H₂O (4 cm³). La mezcla se neutralizó mediante la adición de NaOH (20 %) mientras se mantuvo una temperatura de reacción de menos de 16 °C. Se añadió HCl (1,2 cm³, 32 %) y la reacción se agitó a 19 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. Se añadió FeCl₃·6H₂O (467 mg, 1,73 mmol) en H₂O (4 cm³) y la mezcla se calentó a 88 °C durante 3 h en aire. La reacción se dejó enfriar a 20 °C durante una noche. El precipitado de color verde resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche. Este material se disolvió en H₂O (4 cm³) y se añadió lentamente HNO₃ (algunas gotas, 70 %) hasta que precipitó un sólido de color púrpura/verde. Después de 10 min, el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío. El análisis por cromatografía en columna (1:9 de MeOH/DCM) dio el producto en forma de un sólido de color verde (243 mg, 56 %).
- 25
- 30

35 δ_{H} (250 MHz, CD₃OD): 8,53 (2H, d, *J* = 7 Hz, 2ArH), 7,76 (2H, d, *J* = 7 Hz, 2ArH), 7,30 (2H, d, *J* = 7 Hz, 2ArH), 7,10 (2H, d, *J* = 7 Hz, 2ArH), 7,02 (2H, s, 2ArH), 3,83 - 3,57 (8H, m, 4CH₂), 1,44 - 1,18 (12H, m, 4CH₃); δ_{C} (100 MHz, CD₃OD): 158,0, 155,9, 154,5, 148,9, 138,7, 131,1, 130,8, 123,6, 114,4, 112,8, 96,2, 45,5, 11,4; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2977, 1647, 1593, 1467, 1384, 1347, 1184, 1074; *m/z* (ESI): 444,23 (100 %, [M-NO₃]⁺).

Síntesis 19

- 40 Nitrato de 1,1,7,7,11,11,17,17-Octametil-2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc;1',9'-h]xantilio



3-Metoxi-N,N-Bis(3-metilbut-2-eno)anilina

5 Uddin, M. J., Marnett L., J., *Organic Letters*, 10, 2008, 4799.

A una solución de anisidina (5,00 g, 40,65 mmol) en CH_3CN (20 cm^3) se le añadieron K_2CO_3 (11,22 g, 80,13 mmol) y 1-cloro-3-metilbut-2-eno (8,49 g, 80,13 mmol). Se añadieron tamices moleculares (4 Å, 10 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con CH_3CN (2 x 15 cm^3). El disolvente se retiró del filtrado a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna [1:1 de 40:60 de petróleo/DCM (F_r : 0,4)] dio el producto en forma de un aceite incoloro (8,54 g, 81 %).

15 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3): 7,14 - 7,07 (1 H, m, ArH), 6,32 (1 H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,30 - 6,25 (2H, m, 2ArH), 5,23 - 5,19 (2H, m, 2CH), 3,84 (4H, d, $J = 6$ Hz, 2 CH_2), 3,77 (3H, s, OCH_3), 1,72 (6H, s, 2 CH_3), 1,70 (6H, s, 2 CH_3); δ_{C} (62,5 MHz, CDCl_3): 160,8, 150,5, 134,1, 129,8, 121,8, 105,9, 101,0, 99,1, 55,1, 48,4, 25,8, 18,0; ν_{max} (puro)/ cm^{-1} : 2967, 2927, 1671, 1610, 1498, 1452, 1376, 1327, 1263, 1214, 1164, 1060, 1043, 986, 941; m/z (ESI): 260,20 (100 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Clorhidrato de 3-metoxi-N,N-Bis(3-metilbut-2-eno)anilina

20 Basado en Uddin, M. J., Marnett L., J., *Organic Letters*, 10, 2008, 4799.

Se disolvió 3-metoxi-N,N-Bis(3-metilbut-2-eno)anilina (7,50 g, 28,96 mmol) en EtOH (20 cm^3). Se añadió HCl (9,65 cm^3 , 32 %) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío durante una noche para producir el producto en forma de un sólido pegajoso incoloro (8,33 g, 97 %).

25 δ_{H} (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 7,55 - 7,35 (3H, m, 3ArH), 7,04 - 6,95 (1H, m, ArH), 5,30 - 5,02 (2H, m, 2CH), 4,30 - 4,01 (4H, m, 2 CH_2), 3,78 (3H, s, OCH_3), 1,56 (6H, s, 2 CH_3), 1,52 (6H, s, 2 CH_3);

1,1,7,7-tetrametil-8-hidroxijulolidina

30 Se añadió clorhidrato de 3-Metoxi-N,N-Bis(3-metilbut-2-eno)anilina (7,00 g, 17,68 mmol) a ácido metanosulfónico (70 cm^3). La solución resultante se calentó a 95 °C durante 24 h. Después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hielo-agua (140 cm^3). La mezcla se neutralizó mediante la adición de NH_4OH (sat.) y después se extrajo con CHCl_3 (3 x 60 cm^3). Los extractos se secaron (Na_2SO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna [3:2 de 40:60 de petróleo/DCM (F_r : 0,25)] dio el producto en forma de un sólido de color rosa (3,04 g, 52 %).

40 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3): 6,89 (1 H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,00 (1 H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 4,50 (1 H, s, OH), 3,09 - 2,99 (4H, m, 2 CH_2), 1,80 - 1,72 (4H, m, 2 CH_2), 1,42 (6H, s, 2 CH_3), 1,24 (6H, s, 2 CH_3); δ_{C} (62,5 MHz, CDCl_3): 153,2, 143,6, 125,0, 124,3, 116,8, 105,3, 47,8, 47,4, 40,6, 37,4, 32,4, 32,3, 29,2; ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 2953, 2928, 2859, 2826, 1586, 1424, 1385, 1272, 1165, 1133, 1102, 952, 800; m/z (ESI): 246,19 (100 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Diclorhidrato de 7,7-metileno-bis(1,1,7,7-tetrametil-8-hidroxijulolidina)

45 Se añadió 1,1,7,7-tetrametil-8-hidroxijulolidina (800 mg, 3,27 mmol) a MeOH (10 cm^3). A la mezcla se le añadió HCl (186 μl , 1,63 mmol, 32 %). A la mezcla de reacción se le añadió formalina (122 μl , 1,63 mmol, 39 %). La reacción se

calentó a 60 °C durante 16 h, después de lo cual el análisis por TLC [3:7 de EtOAc/Hexano (F_r : 0,6)] mostró que la reacción estaba completa. El volumen de reacción se redujo a la mitad a presión reducida y el resto se enfrió a ~6 °C durante una noche. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color verde (494 mg, 60 %).

5 δ_H (250 MHz, DMSO- d_6): 8,95 (2H, s a, 2OH), 7,08 (2H, s, 2ArH), 3,90 (2H, s, CH₂), 3,39 - 3,25 (4H, m, 2CH₂), 2,19 - 1,86 (4H, m, 2CH₂), 1,41 (6H, s, 2CH₃), 1,17 (6H, s, 2CH₃); ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3390, 2960, 2928, 2619, 2531, 1472, 1428, 1386, 1361, 1265, 1177; m/z (ESI): 503,36 (100 %, [M-HCl₂]⁺).

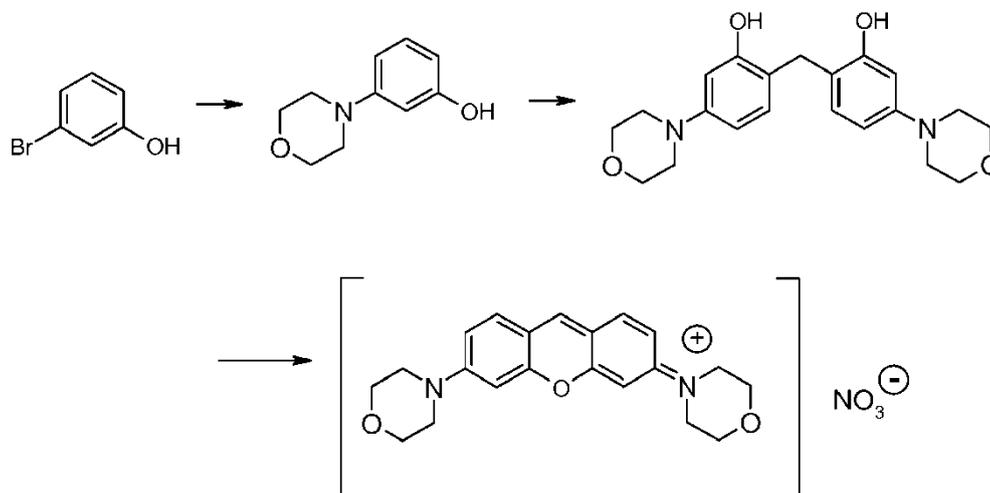
10 *Nitrato de 1,1,7,7,11,11,17,17-Octametil-2,3,6,7,12,13,16,17-octahidro-1H,5H,11H,15H-diquinolizino[1,9-bc;1'9'-hi]xantilio*

Se añadió H₂SO₄ (600 μ l, 98 %) a H₂O (60 μ l) y se enfrió a 5 °C en hielo. Se añadió diclorhidrato de 7,7-Metileno-bis(1,1,7,7-tetrametil-8-hidroxijulolidina) (200 mg, 0,348 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C en una atmósfera de N₂ durante 4 h y después a 65 °C durante 2 h. La solución resultante se enfrió a 6 °C en hielo y se añadió H₂O (2 cm³). La mezcla se neutralizó mediante la adición de NaOH (20 %) mientras se mantuvo una temperatura de reacción de menos de 18 °C. Se añadió HCl (400 μ l, 32 %) y la reacción se agitó a 20 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. Se añadió FeCl₃·6H₂O (188 mg, 0,696 mmol) en H₂O (1 cm³) y la mezcla se calentó a 89 °C durante 3 h al aire. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche. Este material se disolvió en H₂O (20 cm³) y se añadió lentamente HNO₃ (70 %) hasta que precipitó un sólido de color verde. Después de 10 min, el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color verde (126 mg, 66 %).

25 δ_H (250 MHz, CD₃OD): 8,29 (1 H, s, ArH), 7,58 (2H, d, J = 8 Hz, 2ArH), 3,66 (4H, t, J = 6 Hz, 2CH₂), 3,57 (4H, t, J = 5 Hz, 2CH₂), 1,87 (4H, t, J = 5 Hz, 2CH₂), 1,82 (4H, t, J = 6 Hz, 2CH₂), 1,71 (13H, s, 4CH₂), 1,37 (12H, s, 4CH₃); δ_c (100 MHz, CD₃OD): 154,3, 151,8, 144,3, 132,9, 126,7, 114,3, 114,2, 38,8, 33,8, 31,9, 31,6, 27,8, 27,6; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2957, 1596, 1507, 1384, 1309, 1202, 1038; m/z (ESI): 483,34 (100 %, [M-NO₃]⁺).

Síntesis 20

30 Nitrato de 3,6-Bis-morfolino-xantilio



35 *N-(3-Hidroxifenil)morfolina*

Se añadió Pd(OAc)₂ (78 mg, 0,347 mmol) a morfolina (1,81 g, 20,81 mmol) y 3-bromofenol (3,00 g, 17,34 mmol) en una atmósfera de N₂. Se añadieron secuencialmente 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (238 mg, 0,694 mmol), LiHMDS (39,88 cm³, 1 M en THF) y tolueno seco (80 cm³). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h, antes de enfriarse a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se extrajo con EtOAc caliente/DCM (1:1, 200 cm³). La mezcla se filtró y el disolvente se retiró. El análisis por cromatografía en columna [1:1 de EtOAc/DCM (F_r : 0,25)] dio el producto en forma de un sólido de color blanquecino (2,38 g, 77 %).

45 δ_H (250 MHz, CDCl₃): 7,14 - 7,08 (1 H, m, ArH), 6,48 (1H, d, J = 8 Hz, ArH), 6,36 - 6,32 (2H, m, 2ArH), 5,82 (1 H, s a, OH), 3,85 (4H, t, J = 5 Hz, 2CH₂), 3,11 (4H, t, J = 5 Hz, 2CH₂); δ_c (62,5 MHz, CDCl₃): 156,9, 152,6, 130,2, 108,2, 107,6, 103,2, 66,8, 49,4; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3242, 2974, 2816, 1610, 1582, 1491, 1448, 1267, 1191, 1104, 1064, 975, 773; m/z (ESI): 180,10 (100 %, [M+H]⁺).

5,5'-Bis-morfolino-2,2'-metandiil-di-fenol

Se añadió N-(3-Hidroxifenil)morfolina (2,00 g, 11,17 mmol) a MeOH (25 cm³). La mezcla se enfrió a 5 °C en hielo antes de añadir HCl (637 µl, 5,89 mmol, 32 %). A la mezcla de reacción se le añadió formalina (419 µl, 5,89 mmol, 39 %). La reacción se agitó a 5 °C durante 18 h, y después a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (40 cm³) y la mezcla resultante se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de NaHCO₃ (sat.). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 cm³) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna [4:1 de EtOAc/Hexano (*F_r*: 0,3)] dio el producto en forma de un sólido de color púrpura (684 mg, 33 %).

10 δ_{H} (250 MHz, DMSO-*d*₆): 9,08 (2H, s, OH), 6,76 (2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 6,35 (2H, s, 2ArH), 6,29 (2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 3,72 - 3,68 (8H, m, 4CH₂), 3,59 (2H, s, CH₂), 2,98 - 2,94 (8H, m, 4CH₂); δ_{C} (62,5 MHz, DMSO-*d*₆): 155,3, 150,5, 130,4, 118,7, 106,5, 102,2, 66,2, 49,0, 28,0; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3246, 2965, 2825, 1618, 1584, 1527, 1451, 1261, 1191, 1112, 981, 882; *m/z* (ESI): 371,19 (100 %, [M+H]⁺).

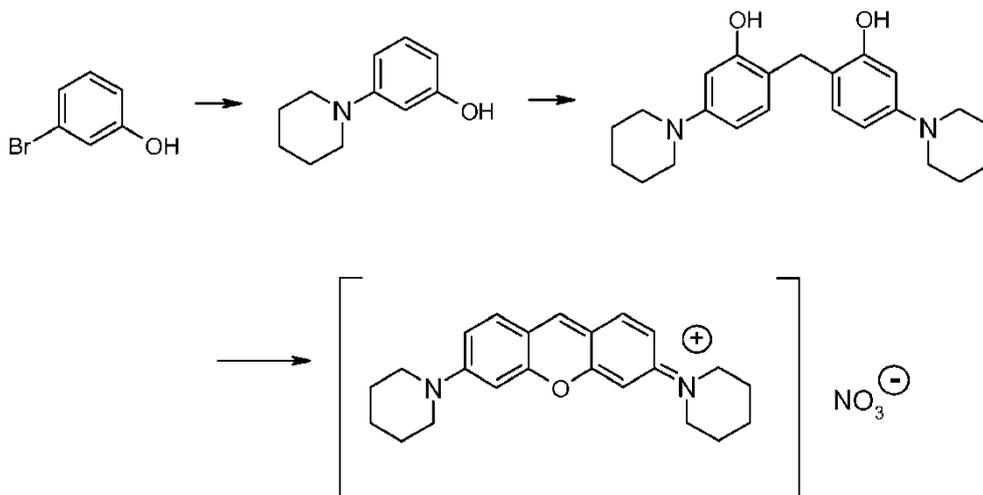
15 Nitrato de 3,6-Bis-(morfolino)xantilio

Se añadió H₂SO₄ (900 µl, 98 %) a H₂O (100 µl) y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 5,5'-bis-morfolino-2,2'-metandiil-di-fenol (300 mg, 0,811 mmol) y la mezcla se calentó a 140 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió H₂O (2 cm³). La mezcla se neutralizó mediante la adición de NaOH (40 %) mientras se mantuvo una temperatura de reacción de menos de 15 °C. Se añadió HCl (600 µl, 32 %) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en una atmósfera de N₂. Se añadió FeCl₃·6H₂O (438 mg, 1,62 mmol) en H₂O (2 cm³) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h al aire. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío. Este material se disolvió en H₂O (10 cm³) y se añadió lentamente HNO₃ (300 µl, 70 %) hasta que precipitó un sólido de color verde. Después de 10 min, el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color verde (198 mg, 67 %).

20 δ_{H} (250 MHz, CD₃OD): 8,70 (1 H, s, ArH), 7,87 (2H, d, *J* = 7 Hz, 2ArH), 7,37 (2H, d, *J* = 7 Hz, 2ArH), 7,15 (2H, s, 2ArH), 3,86 - 3,85 (8H, m, 4CH₂), 3,79 - 3,67 (8H, m, 4CH₂); δ_{C} (100 MHz, CD₃OD): 158,4, 157,9, 146,5, 133,3, 115,2, 114,6, 96,9, 66,0, 46,9; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2865, 1598, 1489, 1384, 1244, 1170, 1109, 1034, 903; *m/z* (ESI): 351,17 (100 %, [M-NO₃]⁺).

Síntesis 21

Nitrato de 3,6-Bis-piperidino-xantilio



N-(3-Hidroxifenil)piperidina

40 Se añadió Pd(OAc)₂ (129 mg, 0,578 mmol) a piperidina (2,95 g, 34,68 mmol) y 3-bromofenol (5,00 g, 28,90 mmol) en una atmósfera de N₂. Se añadieron secuencialmente 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano (397 mg, 1,16 mmol), LiHMDS (66,50 cm³, 1 M en THF) y tolueno seco (110 cm³). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h, antes de enfriarse a temperatura ambiente. Se añadió H₂O (50 cm³) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno (3 x 30 cm³). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna [3:7 de EtOAc/Hexano (*F_r*: 0,4)] dio el producto en forma de un sólido de color blanquecino (2,56 g, 50 %).

45 δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 7,11 - 7,04 (1 H, m, ArH), 6,52 (1 H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 6,35 (1 H, s, ArH), 6,29 (1 H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 5,84 (1 H, s, OH), 3,08 (4H, t, *J* = 5 Hz, 2CH₂), 1,75 - 1,62 (4H, m, 2CH₂), 1,60 - 1,50 (2H, m, CH₂); δ_{C}

(62,5 MHz, CDCl_3): 156,7, 153,4, 130,0, 109,3, 107,4, 104,6, 51,0, 25,5, 24,2; ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3064, 2959, 2937, 2921, 2856, 1597, 1503, 1454, 1276, 1201, 1133, 1104, 971, 877; m/z (ESI): 178,12 (100 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

5,5'-Bis-piperidino-2,2'-metandiil-di-fenol

5 Se añadió N-(3-Hidroxifenil)piperidina (1,50 g, 8,52 mmol) a MeOH (20 cm^3). La mezcla se enfrió a 5 °C en hielo antes de añadir HCl (486 μl , 4,26 mmol, 32 %). A la mezcla de reacción se le añadió formalina (327 μl , 4,26 mmol, 39 %). La reacción se agitó a 5 °C durante 18 h, y después a 30 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (30 cm^3) y la mezcla resultante se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de NaHCO_3 (sat.). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 cm^3) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4). El disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna (3:7 de EtOAc/Hexano (Fr: 0,4]) dio el producto en forma de un sólido de color púrpura/rosa (886 mg, 57 %).

15 δ_{H} (250 MHz, CDCl_3): 7,06 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,44 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6,23 (2H, s, ArH), 3,72 (2H, s, CH_2), 2,96 - 2,83 (8H, m, 4 CH_2), 1,70 - 1,56 (8H, m, 4 CH_2), 1,56 - 1,40 (4H, m, 2 CH_2); δ_{C} (62,5 MHz, CDCl_3): 153,4, 151,7, 130,8, 119,9, 110,1, 105,4, 51,3, 30,2, 25,4, 24,2; ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 3268, 2928, 2854, 2798, 1618, 1577, 1522, 1497, 1447, 1383, 1253, 1177, 1115, 969; m/z (ESI): 367,24 (100 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

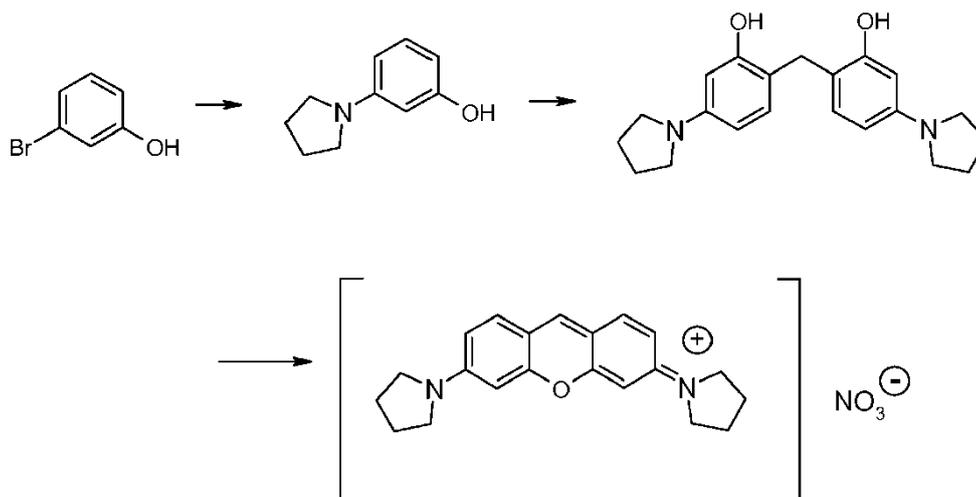
Nitrato de 3,6-Bis-(piperidino)xantilio

20 Se añadió H_2SO_4 (900 μl , 98 %) a H_2O (100 μl) y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 5,5'-bis-piperidino-2,2'-metandiil-di-fenol (350 mg, 0,956 mmol) y la mezcla se calentó a 140 °C en una atmósfera de N_2 durante 3 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió H_2O (5 cm^3). La mezcla se neutralizó mediante la adición de NaOH (40 %) mientras se mantuvo una temperatura de reacción de menos de 20 °C. Se añadió HCl (700 μl , 32 %) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en una atmósfera de N_2 . Se añadió $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (516 mg, 1,91 mmol) en H_2O (3 cm^3) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h al aire. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual precipitó un aceite de color verde. La solución de color rosado en bruto se decantó y el aceite restante se recogió en H_2O fresco (8 cm^3). Se añadió lentamente HNO_3 (algunas gotas, 70 %) hasta que precipitó un sólido de color verde. Éste se recogió por filtración y se secó al vacío. El análisis por cromatografía en columna (1:9 de MeOH/DCM (Fr: 0,2]) dio el producto en forma de un sólido de color verde (117 mg, 30 %).

35 δ_{H} (250 MHz, CD_3OD): 8,51 (1 H, s, ArH), 7,77 (2H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 7,30 (2H, d, $J = 9$ Hz, ArH), 7,07 (2H, s, ArH), 3,86 - 3,72 (8H, m, 4 CH_2), 1,90 - 1,66 (12H, m, 6 CH_2); δ_{C} (100 MHz, CD_3OD): 158,5, 157,1, 144,9, 133,1, 114,5, 96,6, 46,9, 25,7, 23,9; ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 2928, 1653, 1577, 1560, 1490, 1384, 1244, 1169, 1017; m/z (ESI): 347,21 (100 %, $[\text{M}-\text{NO}_3]^+$).

Síntesis 22

40 Nitrato de 3,6-Bis-pirolidino-xantilio



N-(3-Hidroxifenil)pirolidina

45 Se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (129 mg, 0,578 mmol) a pirolidina (2,46 g, 34,68 mmol) y 3-bromofenol (5,00 g, 28,90 mmol) en una atmósfera de N_2 . Se añadieron secuencialmente 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabciclo[3.3.3]undecano (397 mg, 1,16 mmol), LiHMDS (66,50 cm^3 , 1 M en THF) y tolueno seco (110 cm^3). La mezcla se calentó a 80 °C durante 18 h, antes de enfriarse a temperatura ambiente. Se añadió H_2O (50 cm^3) y las capas se separaron. La capa

acuosa se extrajo con tolueno (3 x 40 cm³). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna [3:7 de EtOAc/Hexano (*F_r*: 0,5)] dio el producto en forma de un sólido de color blanquecino (1,92 g, 51 %).

5 δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 7,10 - 7,04 (1 H, m, ArH), 6,18 - 6,11 (2H, m, 2ArH), 6,05 (1 H, s, ArH), 4,70 (1 H, s a, OH), 3,30 - 3,20 (4H, m, 2CH₂), 2,01 - 1,96 (4H, m, 2CH₂); δ_{C} (62,5 MHz, CDCl₃): 156,5, 149,5, 130,1, 104,8, 102,5, 98,7, 47,7, 25,5; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3315, 2979, 2891, 2852, 1618, 1578, 1518, 1491, 1459, 1217, 1202, 1170, 817; m/z (ESI): 164,11 (100 %, [M+H]⁺).

10 *5,5'-Bis-pirolidino-2,2'-metandiil-di-fenol*

Se añadió N-(3-Hidroxifenil)pirolidina (1,00 g, 6,13 mmol) a MeOH (15 cm³). Después, se añadió HCl (350 μ l, 3,07 mmol, 32 %). A la mezcla de reacción se le añadió formalina (236 μ l, 3,07 mmol, 39 %). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después a 30 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (30 cm³) y la mezcla resultante se neutralizó mediante la adición de una solución acuosa de NaHCO₃ (sat.). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 cm³) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna [3:7 de EtOAc/Hexano (*F_r*: 0,3)] dio el producto en forma de un sólido de color blanquecino (384 mg, 37 %).

20 δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 7,01 (2H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 6,92 (2H, s a, OH), 6,05 (2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 5,93 (2H, s, ArH), 3,72 (2H, s, CH₂), 3,13 - 3,00 (8H, m, 4CH₂), 1,96 - 1,85 (8H, m, 4CH₂); δ_{C} (62,5 MHz, CDCl₃): 153,2, 148,2, 130,8, 114,9, 105,3, 99,5, 47,7, 29,7, 25,4; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3389, 2967, 2834, 1624, 1560, 1515, 1483, 1431, 1371, 1204, 1176, 1126; m/z (ESI): 339,21 (100 %, [M+H]⁺).

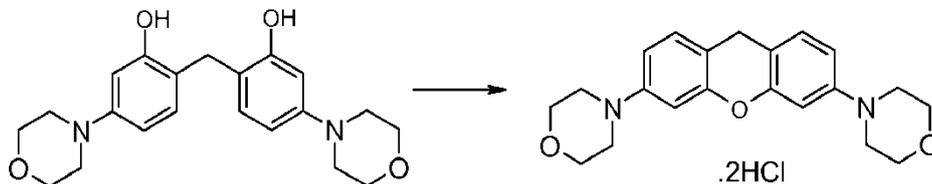
25 *Nitrato de 3,6-Bis-(pirolidino)xantilio*

Se añadió H₂SO₄ (500 μ l, 98 %) a H₂O (50 μ l) y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió 5,5'-bis-pirolidino-2,2'-metandiil-di-fenol (150 mg, 0,419 mmol) y la mezcla se calentó a 140 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hielo-H₂O (1 cm³). La mezcla se neutralizó mediante la adición de NaOH (40 %) mientras se mantuvo una temperatura de reacción de menos de 20 °C. Se añadió HCl (300 μ l, 32 %) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min en una atmósfera de N₂. Se añadió FeCl₃·6H₂O (226 mg, 0,838 mmol) en H₂O (1 cm³) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h al aire. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío. Este material se disolvió en H₂O (5 cm³) y se añadió lentamente HNO₃ (algunas gotas, 70 %) hasta que precipitó un sólido de color verde. Después de 10 min, el sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color verde (121 mg, 71 %).

40 δ_{H} (250 MHz, CD₃OD): 8,51 (1 H, s, ArH), 7,74 (2H, d, *J* = 9 Hz, ArH), 7,00 (2H, d, *J* = 9 Hz, 2ArH), 6,72 (2H, s, ArH), 3,69 - 3,52 (8H, m, 4CH₂), 2,23 - 2,10 (8H, m, 4CH₂); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃): 157,4, 155,0, 145,6, 132,8, 114,7, 114,0, 96,2, 47,0, 24,7; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2961, 2865, 1652, 1601, 1518, 1384, 1345, 1165, 820; m/z (ESI): 319,18 (100 %, [M-NO₃]⁺).

Síntesis 23

45 *Diclorhidrato de 3,6-Bis-morfolino xanteno*



Diclorhidrato de 3,6-Bis-morfolino xanteno

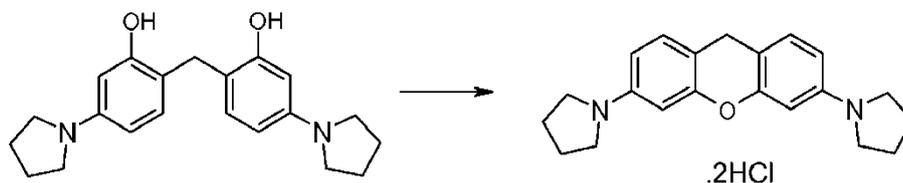
50 Se añadió H₂SO₄ (1 cm³, 98 %) en agua (100 μ l) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió en porciones 5,5'-Bis-morfolino-2,2'-metandiil-di-fenol (300 mg, 0,811 mmol) con agitación. Después, la mezcla se calentó a 140 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente antes de la adición de hielo-agua (5 cm³). La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta de hidróxido sódico (40 % en agua) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. El precipitado de color rosa resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (2 x 3 cm³). El intermedio se añadió a una solución de metanol (5 cm³) y HCl (600 μ l, 32 %) y se agitó durante 30 min hasta que se hizo homogéneo. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido se secó al vacío durante una noche para dar el producto en forma de un sólido de color púrpura (276 mg, 80 %).

60 δ_{H} (250 MHz, DMSO-*d*₆): 7,24 (2H, d, *J* = 8 Hz, 2ArH), 7,10 - 7,00 (2H, m, 2ArH), 7,05 (2H, s, 2ArH), 3,94 (2H, s,

CH₂), 3,92 - 3,81 (8H, m, 4CH₂), 3,35 - 3,27 (8H, m, 4CH₂); ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 2916, 2866, 2637, 2581, 1649, 1597, 1487, 1459, 1384, 1246, 1167, 1118, 1058; m/z (ESI): 353,19 (100 %, [M-HCl₂]⁺).

Síntesis 24

5 Diclorhidrato de 3,6-Bis-pirrolidino xanteno



Diclorhidrato de 3,6-Bis-pirrolidino xanteno

10

Se añadió H₂SO₄ (900 μ l, 98 %) en agua (100 μ l) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió en porciones 5,5'-Bis-pirrolidino-2,2'-metandiil-di-fenol (100 mg, 0,296 mmol) con agitación. Después, la mezcla se calentó a 140 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente antes de la adición de hielo-agua (5 cm³). La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta de hidróxido sódico (40 %) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (5 cm³). El intermedio se añadió a una solución de metanol (5 cm³) y HCl (400 μ l, 32 %) y se agitó durante 30 min hasta homogeneidad. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido se secó al vacío durante una noche para dar el producto en forma de un sólido de color púrpura (84 mg, 72 %).

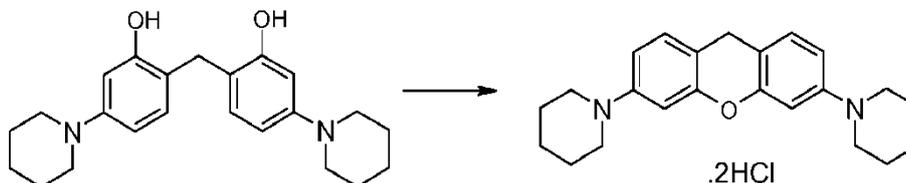
15

20 δ_{H} (250 MHz, DMSO-*d*₆): 7,13 (2H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 6,70 - 6,58 (6H, m, 6ArH), 3,87 (2H, s, CH₂), 3,40 - 3,29 (4H, m, 4CH₂), 2,10 - 1,94 (4H, m, 4CH₂); ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 2984, 2658, 1604, 1508, 1492, 1384, 1345, 1221, 1164, 1117, 1059, 1000; m/z (ESI): 321,20 (100 %, [M-HCl₂]⁺).

Síntesis 25

25

Diclorhidrato de 3,6-Bis-piperidino xanteno



30 *Diclorhidrato de 3,6-Bis-piperidino xanteno*

Se añadió H₂SO₄ (900 μ l, 98 %) en agua (100 μ l) y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió en porciones 5,5'-Bis-piperidino-2,2'-metandiil-di-fenol (350 mg, 0,956 mmol) con agitación. Después, la mezcla se calentó a 140 °C durante 3 h en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente antes de la adición de hielo-agua (5 cm³). La mezcla se neutralizó mediante la adición lenta de hidróxido sódico (40 %) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. El precipitado de color rosa resultante se recogió por filtración y se lavó con agua (2 x 5 cm³). El intermedio se añadió a una solución de metanol (5 cm³) y HCl (600 μ l, 32 %) y se agitó durante 30 min hasta homogeneidad. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido se secó al vacío durante una noche para dar el producto en forma de un sólido de color púrpura (298 mg, 74 %).

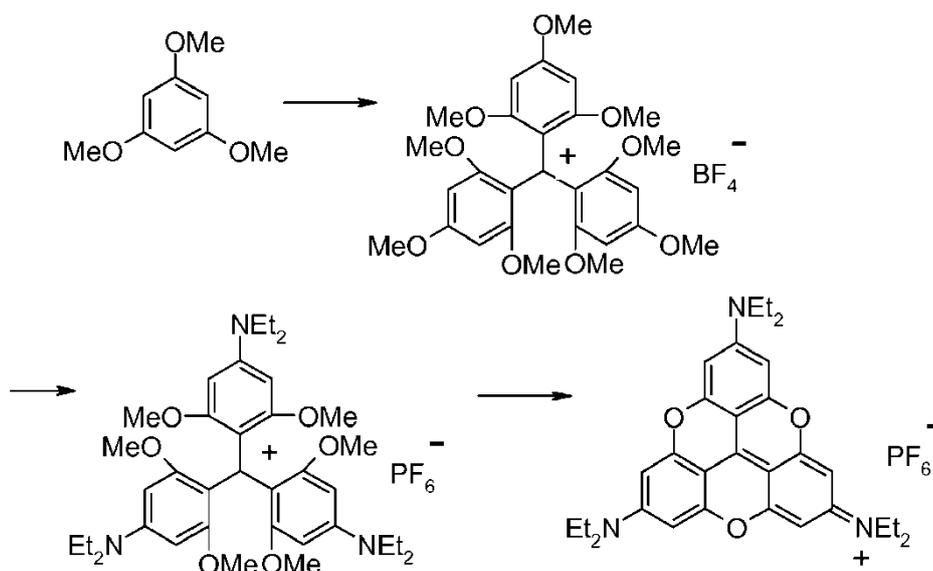
35

40

δ_{H} (250 MHz, DMSO-*d*₆): 7,73 (2H, s, ArH), 7,65 (2H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 6,47 (2H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 4,12 (2H, s, CH₂), 3,64 - 3,47 (8H, m, 4CH₂), 2,20 - 1,89 (8H, m, 4CH₂), 1,77 - 1,57 (4H, m, 2CH₂); ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 2951, 2522, 1613, 1504, 1479, 1447, 1412, 1300, 1272, 1225, 1198, 1154, 1119; m/z (ESI): 349,23 (100 %, [M-HCl₂]⁺).

45 *Síntesis 26*

hexafluorofosfato de 2,6,10-tris-dietilamino-4,8,12-trioxatrianguleo



Laursen, B. W., Krebs, F. C., Nielsen, M. F., Bechgaard, K., Christensen, J. B., Harrit, N., *Journal of the American Chemical Society*, 120, 1998, 12255.

5

Tetrafluoroborato de Tris-(2,4,6-trimetoxifenil)carbenio

Se añadió PhLi (20 cm³, 35,71 mmol, éter dibutílico 1,8 M) a trimetoxibenceno (5,00 g, 29,76 mmol) en benceno seco (20 cm³) en una atmósfera de N₂. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Se añadió carbonato de dietilo (1,17 g, 9,22 mmol) en benceno (30 cm³) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 días, antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NaOH (60 cm³, 1 M). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 40 cm³) y los extractos combinados se secaron (MgSO₄). A la solución se le añadió HBF₄ (2,3 cm³, 48 %) y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío. El sólido se disolvió en CH₃CN (30 cm³) y se añadió H₂O hasta que se produjo la precipitación del producto. La solución de masa entera se decantó y el residuo se secó al vacío. El análisis por cromatografía en columna [1:9 de MeOH/DCM (*F_r*: 0,2)] dio el producto en forma de un sólido de color verde (1,68 g, 28 %).

10

15

δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 6,04 (6H, s, 6ArH), 3,97 (9H, s, 3OCH₃), 3,57 (18H, s, 6OCH₃); ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2941, 1594, 1560, 1474, 1420, 1260, 1229, 1166, 1118, 1084, 1060, 1022; m/z (ESI): 513,21 (100 %, [M-HBF₄]⁺).

20

Hexafluorofosfato de Tris(4-dietilamino-2,6-dimetoxifenil) carbenio

Se disolvió tetrafluoroborato de tris-(2,4,6-trimetoxifenil)carbenio (270 mg, 0,450 mmol) en NMP (3 cm³). Se añadió dietilamina (7,56 g, 0,103 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 días. Después, la mezcla se vertió en una solución acuosa de KPF₆ (20 cm³, 0,2 M). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color verde/azul (295 mg, 84 %).

25

30

δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 5,71 (6H, s, 6ArH), 3,60 - 3,21 (30H, m, 6OCH₃ y 6CH₂), 1,24 (18H, t, *J* = 7 Hz, 6CH₃); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃): 163,3, 153,9, 114,9, 88,4, 56,0, 45,2, 13,0 (1 carbono faltante); ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2974, 1595, 1507, 1458, 1386, 1340, 1269, 1124, 1076, 843; m/z (ESI): 636,40 (100 %, [M-HPF₆]⁺).

Hexafluorofosfato de 2,6,10-Tris-dietilamino-4,8,12-trioxatrianguleo

Se añadieron hexafluorofosfato de tris(4-dietilamino-2,6-dimetoxifenil) carbenio (250 mg, 0,32 mmol) y Lil (428 mg, 3,20 mmol) a NMP (25 cm³). La mezcla se calentó a 170 °C durante 4 h en una atmósfera de N₂. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche antes de verterse en una solución acuosa de KPF₆ (125 cm³, 0,2 M). El precipitado de color naranja resultante se recogió por filtración, y después se disolvió en DCM (100 cm³). La solución se lavó con una solución acuosa de KPF₆ (2 x 30 cm³, 0,2 M), se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró. El análisis por cromatografía en columna [1:2 de EtOAc/DCM (*F_r*: 0,35)] dio el producto en forma de un sólido de color naranja (96 mg, 47 %).

35

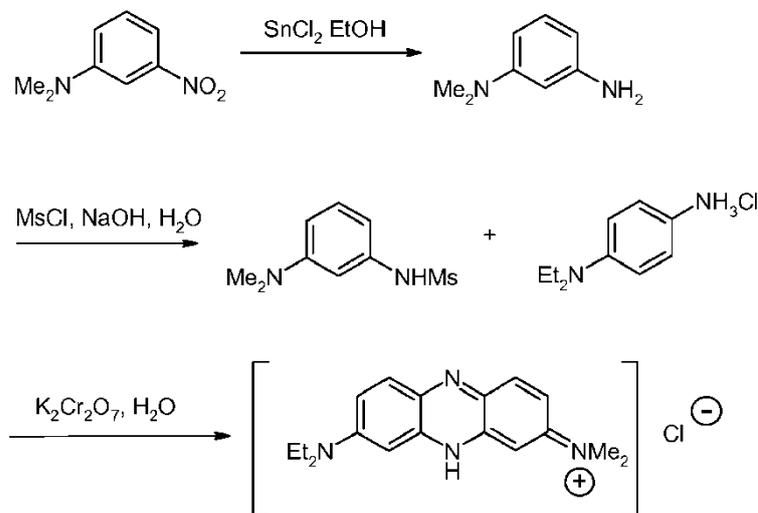
40

δ_{H} (250 MHz, CDCl₃): 6,45 (6H, s, 6ArH), 3,53 (12H, c, *J* = 7 Hz, 6CH₂), 1,24 (18H, t, *J* = 7 Hz, 6CH₃); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃): 155,8, 150,3, 94,3, 94,2, 46,0, 12,3; ν_{max} (KBr)/cm⁻¹: 2977, 1647, 1605, 1509, 1446, 1349, 1281, 1139, 843; m/z (ESI): 498,27 (100 %, [M-HPF₆]⁺).

45

Síntesis 27

Cloruro de 3-dietilamino-7-dimetilaminofenazinio



5

Cloruro de 3-dietilamino-7-dimetilaminofenazinio

Adaptado de D. F. Gloster, L. Cincotta, J. W. Foley, J. Heterocyclic Chem., 36, 1999, 25.

- 10 Se añadió lentamente *N,N*-dietil-1,4-fenilenodiamina (1,00 g, 6,17 mmol) para diluir HCl (700 μ l, 32 %) en H₂O (100 cm³). La mezcla se agitó hasta que se hizo homogénea. Se añadió *N*-[3-(dimetilamino)fenil]metanosulfonamida (1,32 g, 6,17 mmol) en metanol (60 cm³) seguido de una solución saturada acuosa de dicromato potásico (2 cm³). La mezcla se sometió a reflujo durante 15 min. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (200 cm³), se acidificó con ácido clorhídrico (1 M) y después se extrajo con cloroformo (6 x 30 cm³). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por cromatografía en columna (1:9 de metanol/diclorometano) dio el material diana en forma de un sólido de color verde (451 mg, 22 %).

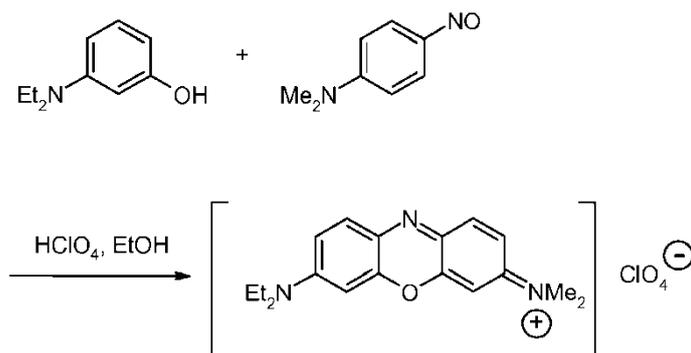
15

δ_H (250 MHz, CDCl₃): 7,85 (2H, d, *J* = 10 Hz, 2ArH), 7,30 - 7,25 (2H, m, 2ArH), 6,97 (2H, s, 2ArH), 3,51 (4H, c, *J* = 7 Hz, 2CH₂), 3,13 (6H, s, 2CH₃), 1,26 (6H, *J* = 7 Hz, 2CH₃); m/z (ESI): 295 (26 %, [M-Cl]⁺), 324 (100 %).

20

Síntesis 28

Perclorato de 3-dietilamino-7-dimetilaminooxazinio



25

Perclorato de 3-dietilamino-7-dimetilaminooxazinio

Adaptado de un procedimiento de: A. Kanitz, H. Hartmann, Eur, J, Org, Chem., 1999, 923.

30

Se calentaron juntos 3-dietilaminofenol (1,10 g, 6,67 mmol), *N,N*-dimetil-4-nitrosoanilina (1,00 g, 6,67 mmol) y ácido perclórico (1 cm³) en etanol (30 cm³) durante 5 min. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío durante una noche. El análisis por cromatografía en columna (1:9 de metanol/diclorometano) dio el producto en forma de un sólido de color verde (184 mg, 7 %).

35

δ_H (250 MHz, CDCl₃): 7,76 - 7,71 (2H, m, 2ArH), 7,19 - 7,14 (2H, m, 2ArH), 6,98 - 6,95 (2H, m, 2ArH), 3,75 (4H, c, *J*

= 7 Hz, 2CH₂), 3,43 (6H, s, 2CH₃), 1,39 (6H, J = 7 Hz, 2CH₃); m/z (ESI): 296 (100 %, [M-Cl]⁺).

Ejemplo 2 - Actividad e índice terapéutico

5 Ensayo in vitro para establecer B50

Este se describe con detalle en el documento WO 96/30766. En resumen, un fragmento de tau correspondiente al dominio de repetición central, que se ha adsorbido en un sustrato de fase sólida, es capaz de capturar tau de longitud completa soluble y de unirse a tau con alta afinidad. Esta asociación confiere estabilidad contra la digestión proteolítica de las moléculas tau agregadas. El proceso es de auto-propagación, y puede ser bloqueado selectivamente por agentes farmacéuticos prototipo.

Más específicamente, tau truncada (residuos 297-390; dGA) diluida en tampón carbonato (pH 9,6) se unió a la placa de ensayo, y tau de longitud completa (T40) se añadió en la fase acuosa. El tampón de unión en fase acuosa contenía Tween 20 al 0,05 % y gelatina al 1 % en solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4). Tau unido se detectó usando mAb 499 que reconoce un epítipo N-terminal dentro del tau de longitud completa en fase acuosa pero que no puede reconocer el fragmento de tau truncado unido en fase sólida.

La concentración de compuesto requerida para inhibir la unión tau-tau en un 50 % se conoce como el valor B50.

20 Ensayo basado en células para establecer EC50

El proceso se describe en más detalle en el documento WO 02/055720. En esencia, las células de fibroblasto (3T6) expresan tau de longitud completa ("T40") bajo el control de un promotor inducible, y bajos niveles constitutivos del fragmento de tau del núcleo de PHF (fragmento de 12 kD). Cuando se induce la expresión de T40, experimenta truncamiento dependiente de agregación dentro de la célula, N-terminalmente en ~ α 295 y C-terminalmente en ~ α 390, produciendo así niveles más altos del fragmento de dominio central de PHF de 12 kD. La producción del fragmento de 12 kD puede bloquearse de una manera dependiente de dosis por inhibidores de agregación de tau. De hecho, la cuantificación de la actividad inhibitoria de los compuestos con respecto a la generación proteolítica del fragmento de 12 kD dentro de células puede describirse completamente en cuando a los mismos parámetros que describen la inhibición de la unión de tau-tau *in vitro*. Es decir, el grado de generación proteolítica del fragmento de 12 kD dentro de las células se determina completamente por el grado de unión tau-tau a través del dominio de repetición. La disponibilidad de las proteasas relevantes dentro de la célula no es limitante.

Los resultados se expresan como la concentración a la que hay una inhibición del 50 % de la generación del fragmento de 12 kD. Esto se denomina como el valor EC50.

Toxicidad en las células - LD50 e índice terapéutico (Rxl)

La toxicidad de los compuestos descritos en el presente documento se evaluó en el ensayo a base de células usado para evaluar EC50. La toxicidad se midió por números de células después de 24 horas de exposición al compuesto usando un kit de ensayo de lactato deshidrogenasa TOX-7 (Sigma Biosciences) de acuerdo con las instrucciones del fabricante después de la lisis de las células restantes. Como alternativa, se usó un kit de Promega UK (CytoTox 96), de nuevo de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

El índice terapéutico (Rxl) se calculó como se indica a continuación: $Rxl = LD50/EC50$.

Tabla 2: Actividad e índice terapéutico de los compuestos A a O

Compuesto	B50 (μM)	EC50 (μM)	LD50 (μM)	Rxl
MTC	218 ± 20,1 (6)	0,59 ± 0,04 (69)	65,0 ± 5,0 (38)	110
DMMTC	3,4 ± 0,2 (2)	0,04 ± 0,004 (22)	2,7 ± 1,2 (6)	67
DMAXC	38,5 ± 6,9 (3)	0,2 ± 0,11 (2)	39,2 ± 10,5 (5)	196
A	33,8 ± 5,2 (3)	0,0061 ± 0,0024 (9)	19 ± 2,7 (22)	3115
B	254,1 ± 26,4 (3)	0,0081 ± 0,0035 (9)	30,8 ± 4,6 (4)	3802
C	461 ± 130 (3)	0,47	5,99 ± 2,6 (4)	13
D	49,4 ± 7,6 (5)	0,017 ± 0,01 (4)	30 ± 3,4 (10)	1764
E*	312,1 ± 28,4 (7)	0,014 ± 0,002 (7)	15,8 ± 2,8 (16)	1131
	389,6 ± 322,0 (2)	0,048 ± 0,008 (17)	19,37 ± 2,3 (7)	404
F	260,1 ± 57,1 (3)	0,042 ± 0,030 (5)	24,6 ± 6,3 (5)	586
G	89,4 ± 15,7 (3)	0,079 ± 0,024 (6)	35,8 ± 5,5 (6)	453
H	NE	0,054 ± 0,01 (10)	113 ± 18 (11)	2093

(continuación)

Compuesto	B50 (μM)	EC50 (μM)	LD50 (μM)	Rxl
I · HNO ₃	NE	0,032 ± 0,007 (6)	20,4 ± 3,5 (8)	638
J	NE	0,011 ± 0,006 (5)	17 ± 3 (10)	1545
K	NE	0,23 ± 0,13 (3)	21,2 ± 12 (3)	91
L	21,7 ± 2,7 (3)	0,30	22 ± 8,6 (3)	73
M	110,4 ± 6,2 (3)	0,44	NT	NT
N	93,1 ± 17 (3)	NT	136 ± 19,3 (4)	NT
O	190,2 ± 33,2 (3)	3,9 ± 3,5 (3)	115 ± 17 (9)	29
AB	413,5	1,72 ± 1,0 (4)	78 ± 54 (6)	45
AC	129,4 ± 11,9 (3)	1,43 ± 0,14 (4)	14,5 ± 8,4 (8)	34
AD	126,4 ± 3,0 (3)	0,35 ± 0,10 (5)	19 ± 9(5)	54
AE	324,5 ± 87,1 (3)	0,051 ± 0,012 (5)	21 ± 8 (7)	412
AF	186,7 ± 28,3 (4)	22 ± 4,2 (5)	144 ± 67 (10)	7
AG	257,1 ± 50,3 (5)	1,12 ± 0,75 (5)	13,8 ± 6,2 (8)	12
AH	129,4 ± 15,5 (3)	0,26 ± 0,073 (9)	121 ± 52 (12)	465
AI	NE	16 ± 11 (3)	280 ± 121 (10)	17
AJ	NE	0,37 ± 0,1 (6)	125 ± 57 (10)	334
AK	284,1 ± 101,2 (5)	0,64 ± 0,27 (5)	44 ± 26 (8)	69
AL	8,5 ± 0,9 (3)	0,13 ± 0,07 (4)	8 ± 4 (6)	62
AM	634,1	1,1 ± 0,24 (5)	93 ± 19 (6)	85
AN	NE	0,54 ± 0,08 (4)	167 ± 29 (6)	309

NE = ningún efecto al ensayarse a 500 μM .
 NT = no ensayado
 Los valores B50, EC50, LD50 se expresan como valores medios (en μM) \pm DE, con número de replicaciones entre paréntesis.
 Rxl = LD50/EC50
 * resultados de dos lotes sintéticos diferentes de compuesto E

Referencias:

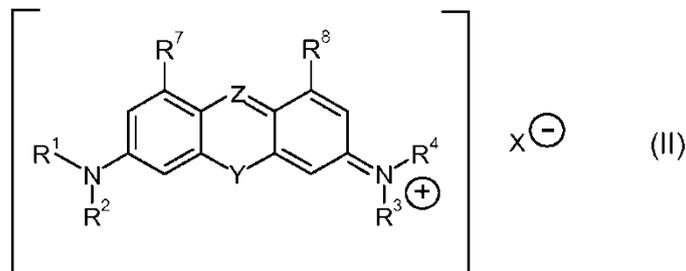
- 5 US 3.932.415
 DE 65282
 JP 2000/344684
 WO 96/30766
 WO 02/055720
- 10 WO02/075318
 Albert, Journal of the Chemical Society 1947, 244.
 Biehringer, Chemische Berichte 1894, 27, 3299.
 Biehringer, Journal Fur Praktische Chemie 1896, 54, 217.
 Bondareff, W. et al., 1994, J. Neuropath. Exper. Neurol., Vol. 53, No. 2, pp. 158-164.
- 15 Braak et al. (2003) Spectrum of pathology. In Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease edited by Petersen, R.C.; pp. 149-189.
 Chamberlin et al. Journal of Organic Chemistry 1962, 27, 2263.
 Flament et al. Brain Res. 1990, 516, 15-19.
 Goedert et al., 1989, EMBO J., Vol. 8, pp. 393-399.
- 20 Goedert et al., 1989, Neuron, Vol. 3, pp. 519-526.
 Gloster et al. J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 25.
 Haley Journal of Heterocyclic Chemistry 1977, 14, 683.
 Harrington et al. Dementia 1994, 5, 215-228.
 Hof et al. Acta Neuropathol. 1992, 85, 23-30.
- 25 Hof et al. Neurosci. Lett. 1992, 139, 10-14.
 Ikeda et al. Neurosci. Lett. 1995, 194, 133-135.
 Jakes et al., 1991, EMBO J., Vol. 10, pp. 2725-2729.
 Kang et al., 1987, Nature, Vol. 325, p. 733.
 Kanitz and Hartmann, Eur. J. Org. Chem. 1999, 923.
- 30 Lai et al., 1995, Neurobiology of Ageing, Vol. 16, No. 3, pp. 433-445.
 Mena et al., 1995, Acta Neuropathol., Vol. 89, pp. 50-56.
 Mena et al., 1996, Acta Neuropathol., Vol. 91, pp. 633-641.
 Mukaetova-Ladinska, E.B., et al., 2000, Am. J. Pathol., Vol. 157, No. 2, pp. 623-636.
 Muller et al., Eur. J. Biochem., 54, 1975, 267.
- 35 Nealey and Driscoll, J. Hetero. Chem. 1966, 3, 228.

- Novak et al., 1993, EMBO J., Vol. 12, pp. 365-370.
- Prostota and Kovtun Chemistry of Heterocyclic Compounds 2003, 39, 1537-1538.
- Shelanski et al. (1973) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1973, 70, 765-768
- 5 Wischik et al., 1988, PNAS USA, Vol. 85, pp. 4506-4510.
- Wischik, et al., 1988, PNAS USA, Vol. 85, pp. 4884-4888.
- Wischik et al., 1996, PNAS USA, Vol. 93, pp. 11213-11218.
- Wischik et al., 1997, in "Microtubule-associated proteins: modifications in disease", Eds. Avila, J., Brandt, R. and Kosik, K. S. (Harwood Academic Publishers, Amsterdam) pp.185-241.
- 10 Wischik et al. (in 'Neurobiology of Alzheimer's Disease', 2nd Edition, 2000, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S.J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford.
- Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA).
- Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994.
- 15 Uddin, M. J., Marnett L., J., Organic Letters, 10, 2008, 4799.
- Laursen, B. W., Krebs, F. C., Nielsen, M. F., Bechgaard, K., Christensen, J. B., Harrit, N., Journal of the American Chemical Society, 120, 1998, 12255.
- Love, S., Bridges, L.R. & Case, C.P., Brain, 1995, 118, 119-129 "Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C".
- 20 Ohmi, K., Kudo, L.C., Ryazantsev, S., et al. Proceedings of the National Academy of Sciences 2009, 106, 8332-8337 "Sanfilippo syndrome type B, a lysosomal storage disease, is also a tauopathy".
- Sergeant, N., Sablonniere, B., Schraen-Maschke, S., et al. Human Molecular Genetics, 2001, 10, 2143-2155 "Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1", and references therein.
- 25 Maurage, C.A., Udd, B., Ruchoux, M.M., et al. Neurology, 2005, 65, 1636-1638, "Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease".
- McKee, A., Cantu, R., Nowinski, C., Hedley-Whyte, E., Gavett, B., Budson, A., Santini, V., Lee, H.-S., Kubilus, C. & Stern, R. (2009) Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology 68, 709-735
- 30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (II) para usar en un método de tratamiento o profilaxis de una afección de tauopatía o una enfermedad de agregación de proteínas tau:

5



en la que:

X⁻ es un contraión;

Y es O y Z es N

-R¹ y -R² son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo C₃₋₇ saturado;

-R³ y -R⁴ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ saturado, o R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo C₃₋₇ saturado; y -

-R⁷ y -R⁸ se seleccionan independientemente entre: -H, alquilo C₁₋₄ saturado, alqueno C₂₋₄ y alquilo C₁₋₄ halogenado.

2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X⁻ se selecciona del grupo que consiste en: NO₃⁻, ClO₄⁻, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, ZnCl₃⁻, FeCl₄⁻ y PF₆⁻.

3. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde -R¹, -R², -R³ y -R⁴ son cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ alifático.

4. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde -R⁷ y -R⁸ se seleccionan cada uno independientemente entre: -H, alquilo C₁₋₄ saturado, alqueno C₂₋₄ y alquilo C₁₋₄ halogenado.

5. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

Compuesto	Estructura y nombre
<u>O</u>	<p style="text-align: center;">Perclorato de 3,7-bis(dimetilamino)oxazinio</p>
<u>AN</u>	<p style="text-align: center;">Perclorato de 3-dimetilamino-7-dimetilaminoxazinio</p>

6. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la afección de tauopatía o una enfermedad de agregación de proteína tau es enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia fronto-temporal (FTD), demencia fronto-temporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia (DDPAC), degeneración pálido-ponto-nigral (PPND), síndrome de Guam-ALS, degeneración pálido-nigro-luisiana (PNLD), degeneración corticobasal (CBD), demencia con granos argirófilos (AgD), demencia pugilística (DP),

síndrome de Down (DS), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE), MCI, enfermedad de Neumann-Pick, tipo C (NPC), síndrome de Sanfilippo tipo B, mucopolisacaridosis III B (MPS III B), distrofias miotónicas (DM), DM1 o DM2, o encefalopatía traumática crónica (CTE).

5 7. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para su uso en:

10 un método de tratamiento o de profilaxis de una afección de tauopatía en un paciente o un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad de agregación de proteína tau en un paciente o un método de tratamiento o
 15 profilaxis de Alzheimer (EA), enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia fronto-temporal (FTD), demencia fronto-temporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia (DDPAC), degeneración pálido-ponto-nigral (PPND), síndrome de Guam-ALS, degeneración pálido-nigro-luisiana (PNLD), degeneración corticobasal (CBD), demencia con granos argirófilos (AgD), demencia pugilística (DP), síndrome de Down (DS), demencia con cuerpos de Lewy (DLB) panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE), MCI, enfermedad de Neumann-Pick, tipo C (NPC),
 20 síndrome de Sanfilippo tipo B, mucopolisacaridosis III B (MPS III B), distrofias miotónicas (DM), DM1 o DM2, o encefalopatía traumática crónica (CTE) en un paciente.

20 8. Un método para invertir o inhibir la agregación de proteína tau *in vitro*, que comprende poner en contacto el agregado o la proteína con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

25 9. Un compuesto para su uso en un método de diagnóstico o de pronóstico de una proteinopatía tau, en donde el compuesto es un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y en donde el compuesto incorpora, está conjugado con, está quelado con o está asociado de otro modo a, una o más etiquetas detectables.

30 10. Uso de un compuesto en la fabricación de un reactivo de diagnóstico o de pronóstico para su uso en el diagnóstico o el pronóstico de una proteinopatía tau del paciente, en donde el compuesto es un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y en donde el compuesto incorpora, está conjugado con, está quelado con o está asociado de otro modo a, una o más etiquetas detectables.

11. Un método para etiquetar o detectar la proteína tau o la proteína tau agregada *in vitro*, que comprende la etapa de:

35 poner en contacto la proteína tau o la proteína tau agregada con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; en donde el compuesto incorpora, está conjugado con, está quelado con o está asociado de otro modo a, una o más etiquetas detectables; y
 40 opcionalmente, detectar la presencia y/o la cantidad de dicho compuesto unido a la proteína tau (o proteína tau agregada).

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho método de diagnóstico o de pronóstico de una proteinopatía tau comprende las etapas de:

45 (i) introducir el compuesto en el sujeto,
 (ii) determinar la presencia y/o la cantidad de dicho compuesto unido a la proteína tau o la proteína tau agregada en el cerebro del sujeto,
 (iii) correlacionar el resultado de la determinación hecha en (ii) con la patología del sujeto.