(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 974 370**

(51) Int. Cl.:

C09B 21/00 (2006.01)
C07D 279/18 (2006.01)
C09B 67/54 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.05.2017 PCT/IB2017/052868**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2017 WO17199162**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2017 E 17734462 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2024 EP 3458522**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de compuestos de diaminofenotiazinio de alto grado de pureza**

(30) Prioridad:

17.05.2016 IT UA20163526

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2024

(73) Titular/es:

ICROM SPA (100.0%)
Via I Maggio 32
20863 Concorezzo (MB), IT

(72) Inventor/es:

COLOMBO, MATTEO;
DAVERIO, PAOLA y
BORRELLI, STELLA

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

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

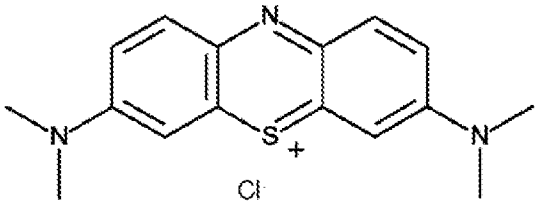
Procedimiento para la preparación de compuestos de diaminofenotiazinio de alto grado de pureza

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de diaminofenotiazinio, que permite alcanzar de forma rápida y eficaz un alto grado de pureza de los mismos.

Estado de la técnica

Los colorantes que tienen una estructura de diaminofenotiazinio son bien conocidos. Entre ellos, el más conocido es el cloruro de metiltionina (cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)-5-fenotiazina) comúnmente conocido como azul de metileno y utilizado en un número creciente de aplicaciones médicas además de su uso histórico. Una de sus posibles estructuras de resonancia se describe en la Fórmula I:



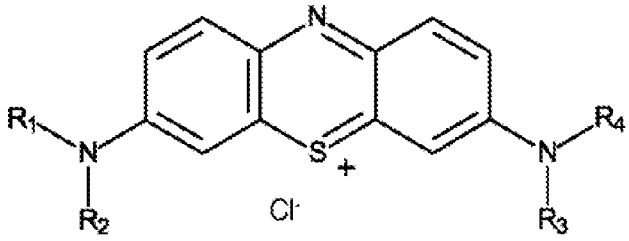
Fórmula I

En el campo médico, el azul de metileno se utiliza como antídoto en intoxicaciones por cianuro, agentes inductores de metahemoglobinemia (como fenacetina, nitritos, anilina, sulfonamidas) y monóxido de carbono. También se utiliza como agente de cromodiagnóstico o cromoendoscopia. Recientemente se ha propuesto su uso para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, infecciones víricas, trastornos bipolares y como trazador del sistema linfático.

El procedimiento original para la síntesis del azul de metileno se desarrolló en 1877 (patente alemana número 1886, Badische Anilin-und Soda Fabrik). A lo largo de los años, el procedimiento se ha revisado y mejorado, pero sigue basándose en el uso de un gran número de reactivos y catalizadores metálicos a base de hierro, cromo, zinc, aluminio, cobre, manganeso y zinc. La contaminación del azul de metileno por especies metálicas es, por tanto, uno de los problemas y limitaciones para el uso de esta sustancia en el campo médico.

El documento WO2007110627 divulga compuestos de fenotiazina reducidos de forma estable, específicamente, ciertos compuestos de 3,7 diamino-lOH-fenotiazina (DAPTZ) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos son útiles como fármacos, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El azul de metileno producido industrialmente también presenta el problema de algunas impurezas orgánicas resultantes de la desmetilación de los grupos dimetilamina presentes en las posiciones 3 y 5 de la estructura de fenotiazina. Tales impurezas se denominan comúnmente "Azure" y se describen en la Fórmula II:



Azure A: $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = R_4 = Me$

Azure B: $R_1 = H$, $R_2 = R_3 = R_4 = Me$

Azure C: $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $R_4 = Me$

Fórmula II

El uso del azul de metileno en el campo médico requiere una limitación tanto de las impurezas metálicas como de las impurezas orgánicas, tal como se definen en las farmacopeas actuales (por ejemplo, la Farmacopea Europea y la Farmacopea de los Estados Unidos).

La purificación del azul de metileno de impurezas metálicas y de derivados de Azure no tiene una resolución sencilla debido al efecto secuestrante de la estructura de diaminofenotiazinio y a la analogía química de los contaminantes orgánicos.

Lo mismo se aplica a la purificación de derivados de Azure que se utilizan como colorantes en diagnósticos.

La tinción de Wright-Giemsa modificada se utiliza normalmente para teñir frotis de sangre periférica. La variante rápida de la tinción de Wright Giemsa utiliza Azure B y eosina, en presencia de fosfato como regulador de pH. Al estar cargado positivamente, el Azure B (color azul/púrpura) es específico de las estructuras celulares ácidas, como los ácidos nucleicos y las nucleoproteínas, los gránulos de basófilos y las proteínas ácidas, los gránulos de neutrófilos (débilmente ácidos).

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de compuestos de diaminofenotiazinio, que permita alcanzar rápida y eficazmente un alto grado de pureza de los mismos.

Resumen de la invención

Dicho objeto se consigue mediante un procedimiento para la preparación de compuestos de diaminofenotiazinio según se reivindica en la reivindicación 1.

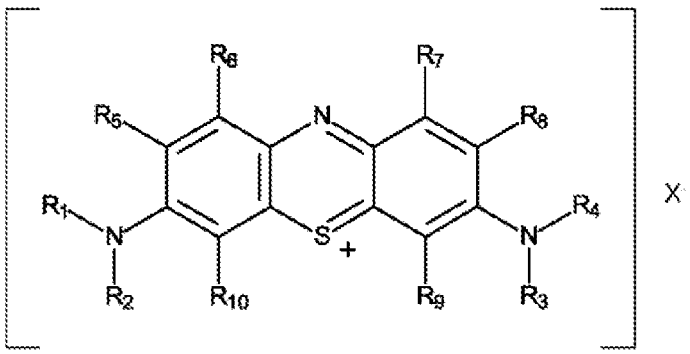
Breve descripción de las figuras

Las características y las ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la siguiente descripción detallada, de los ejemplos de trabajo proporcionados con fines ilustrativos y de las figuras anexas; la Figura 1 muestra un esquema de preparación de la invención.

Descripción detallada de la invención

La invención por lo tanto se relaciona con un procedimiento para la preparación de los compuestos del diaminofenotiazinio que tienen un alto grado de pureza; dicho procedimiento comprende las etapas de:

1) proporcionar un compuesto de diaminofenotiazinio crudo de fórmula A:



(A)

en la que R_1, R_2, R_3, R_4 son, independientemente unos de otros

un grupo alquilo de C1-C6 saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados entre un átomo de halógeno, un alcoxi de C1-C4, un alquiloxicarbonilo de C1-C4, o -$CONH_2$,

un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados entre un grupo alquilo de C1-C4, un átomo de halógeno, un alcoxi de C1-C4, un alquiloxicarbonilo de C1-C4, o -$CONH_2$, o

un átomo de hidrógeno,

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} son, independientemente entre sí

un átomo de hidrógeno

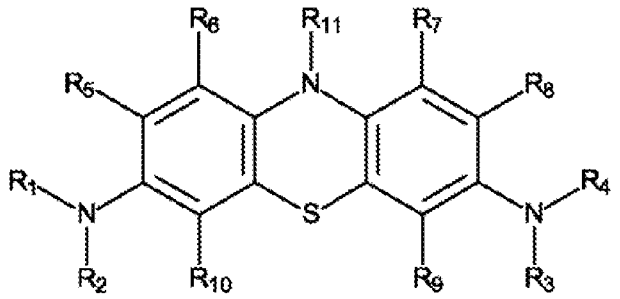
un grupo alquilo de C1-C6 saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados entre un átomo de halógeno, un alcoxi de C1-C4, un alquiloxicarbonilo de C1-C4, o -$CONH_2$,

un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados entre un grupo alquilo de C1-C4, un átomo de halógeno, un alcoxi de C1-C4, un alquiloxicarbonilo de C1-C4 o -$CONH_2$, o

un átomo de halógeno,

y en el que X^- es un anión orgánico o inorgánico,

2) sintetizar un compuesto de fórmula B:



(B)

en el que R_1-R_{10} son como en la fórmula A,

R_{11} es

un átomo de hidrógeno

un grupo carbonilo o tiocarbonilo funcionalizado con

un grupo fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido con grupos alquilo de C1-C4, un átomo de halógeno, alcoxi de C1-C4 o un grupo nitro

un grupo alquilo de C1-C8, lineal, ramificado o cíclico,

un grupo alquilamino de C1-C8,

un grupo alcoxi de C1-C8, o

un grupo feniloxi o benciloxi, opcionalmente sustituido en el anillo aromático

con grupos alquilo de C1-C4, un átomo de halógeno, un alcoxi de C1-C4 o un grupo nitro, mediante reacción del compuesto de diaminofenotiazinio crudo de fórmula A con un agente reductor y un agente protector que comprende el grupo R_{11}, y

3) obtener un compuesto de diaminofenotiazinio de fórmula A, mediante oxidación del compuesto de fórmula B por un agente radical libre estable, siendo dicho agente radical libre estable proxil(2,2,5,5-tetrametil-1-pirrolidiniloxi), 3-carboxil-proxilo, 3-carbamoil-proxilo, 2,2-dimetil-4,5-ciclohexil-proxilo, 3-oxo-proxilo, 3-hidroxilimina-proxilo, 3-aminometil-proxilo, 3-metoxi-proxilo, 3-t-butil-proxilo, 3-maleimido-proxilo, 3,4-di-t-butil-proxilo, 3-carboxílico-2,2,5,5-tetrametil-1-pirrolidiniloxi, TEMPO (es decir, 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi), NHAc-TEMPO, 4-C1-6-alquiloxi-TEMPO, 4-benzoxiloxi-TEMPO, 4-metoxi-TEMPO, 4-carboxílico-4-amino-TEMPO, 4-cloro-TEMPO, 4-hidroxilimina-TEMPO, 4-hidroxi-TEMPO, 4-oxo-TEMPO, 4-oxo-TEMPO-etileno cetal, 4-amino-TEMPO, 2,2,6,6-tetraetil-1-piperidiniloxi, 2,2,6-trimetil-6-etil 1-piperidiniloxi, nitróxido de di-t-butilo, nitróxido de di-t-butilo, nitróxido de difenilo, nitroxilo de difenilo, nitróxido de t-butil-t-amilo, DOXILO (4,4-dimetil-1-oxazolidiniloxi), 2-di-t-butil-doxilo, 5-decano-doxilo, 2-ciclohexano-doxilo, 2,5-dimetil-3,4-dicarboxílico-pirrol, 2,5-dimetil-3,4-diétilester-pirrol, 2,3,4,5-tetrafenil-pirrol, 3-ciano-pirrolina-3-carbamoil-pirrolina, 3-carboxílico-pirrolina, 1,1,3,3-tetrametilisoindolina-2-iloxilo, 1,1,3,3-tetraetilisoindolina-2-iloxilo, 5-ciclohexil porfiróxido nitroxilo, 2,2,4,5,5-pentametil-[DELTA]3-imidazolina-3-óxido-1-oxilo, galvinoxilo, 1,3,3-trimetil-2-azabiciclo[2,2,2]octano-5-ona-2-óxido, 1-azabiciclo[3,3,1]nonano-2-óxido, 2-azaadamantano N-oxilo (AZADO), 9-azabiciclo[3.3.1]nonano N-oxilo (ABNO), 9-azanoradamantano N-oxilo (Nor-AZADO), o una mezcla de los mismos.

En formas de realización preferidas, dicho compuesto de diaminofenotiazinio crudo de Fórmula A se selecciona de azul de metileno crudo, sal doble de zinc de azul de metileno y mezclas de los mismos.

Preferentemente, dicho agente radical libre estable es TEMPO (es decir 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi), NHAc-TEMPO, 4-Cl-6-alquiloxi-TEMPO, 4-benzoxiloxi-TEMPO, 4-metoxi-TEMPO, 4-carboxílico-4-amino-TEMPO, 4-cloro-TEMPO, 4-hidroxilimina-TEMPO, 4-hidroxi-TEMPO, 4-oxo-TEMPO, 4-oxo-TEMPO-etileno cetal, 4-amino-TEMPO, 2,2,6,6-tetraetil-1-piperidiniloxi, 2,2,6-trimetil-6-etil-1-piperidiniloxi, 1,3,3-trimetil-2-azabiciclo[2,2,2]octano-5-ona-2-óxido, 1-azabiciclo[3,3,1]nonano-2-óxido, 2-azaadamantano N-oxilo (AZADO), 9-azabiciclo[3.3.1]nonano N-oxilo (ABNO), 9-azanoradamantano N-oxilo (Nor-AZADO), o una mezcla de los mismos.

En formas de realización preferidas, dicho agente radical libre estable es TEMPO (es decir 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi), NHAc-TEMPO, 4-metoxi-TEMPO, 4-carboxílico-4-amino-TEMPO, 4-cloro-TEMPO, 4-hidroxilimina-TEMPO, 4-hidroxi-TEMPO, 4-oxo-TEMPO, 4-amino-TEMPO, 2-azaadamantano N-oxilo (AZADO), 9-azabiciclo[3.3.1]nonano N-oxilo (ABNO), 9-azanoradamantano N-oxilo (Nor-AZADO), o una mezcla de los mismos.

En formas de realización particularmente preferidas, dicho agente radical libre estable es TEMPO (es decir, 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi), 4-hidroxi-TEMPO, 2-azaadamantano N-oxilo (AZADO) o una mezcla de los mismos.

En las formas de realización más preferidas, dicho agente radical libre estable es 4-hidroxi-TEMPO. Preferiblemente, la etapa 2) se lleva a cabo a temperaturas de 10 a 60°C, más preferiblemente a temperatura ambiente.

Preferiblemente, la etapa 2) es una etapa de síntesis de un solo recipiente. Esto significa que la reacción del compuesto de diaminofenotiazinio crudo de fórmula A con un agente reductor y un agente protector que comprende el grupo R_{11} para obtener un compuesto de fórmula B tiene lugar en un único entorno de reacción, o en un único recipiente o reactor.

De este modo, es posible evitar el uso de largos procedimientos de separación y purificación de los productos intermedios obtenidos, ahorrando así no sólo tiempo sino también recursos (equipos, productos químicos, disolventes, etc.). Además, como resultado, se puede aumentar el rendimiento químico, al haberse reducido las pérdidas de sustancias intermedias.

Preferiblemente, la etapa 3) se lleva a cabo a temperaturas de -10 a 20°C, más preferiblemente de 0 a 5°C. En formas de realización preferidas, antes de la etapa 3), el compuesto de fórmula B se purifica añadiendo un agente quelante, tal como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o una sal del mismo, y luego se recristaliza. La adición del agente quelante permite eliminar por extracción cualquier metal presente en el medio de reacción.

Preferentemente, dicho agente radical libre estable es el único agente oxidante utilizado en la etapa 3) del procedimiento de la invención.

Preferiblemente, en la etapa 3), dicho agente de radical libre estable se añade a la reacción en forma sólida o como solución acuosa.

En formas de realización preferidas, dicha solución acuosa comprende hasta un 60% en peso de agente de radical libre estable. Más preferiblemente, dicha solución acuosa comprende 10-50% en peso de agente de radical libre estable.

En formas de realización particularmente preferidas, dicha solución acuosa comprende 20-40% en peso de agente de radical libre estable.

Aún más preferidas son las soluciones acuosas que comprenden 20-40% en peso de agente de radical libre estable seleccionado de TEMPO (es decir, 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi), 4-hidroxi-TEMPO, 2-azaadamantano N-oxilo (AZADO) y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, en el compuesto de diaminofenotiazinio crudo de fórmula A, X^- es un anión orgánico o inorgánico seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro, sal doble de cloruro de zinc, sulfato, fosfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, tartrato, succinato, malato, fumarato, gluconato, citrato, maleato, ascorbato, benzoato, OH^-, y combinaciones de los mismos.

En el compuesto de diaminofenotiazinio crudo de fórmula A obtenido por el procedimiento descrito anteriormente, X^- es el mismo anión del compuesto de diaminofenotiazinio crudo de partida o es diferente, pero en cualquier caso se selecciona entre los enumerados anteriormente.

Preferentemente, dicho agente reductor se selecciona entre ditionito sódico, borohidruro de sodio, metilhidrazina, hidrazina, hidrato de hidrazina, ácido ascórbico, ácido fórmico, hidrógeno, ácido oxálico, ditiotreitol, fosfitos, hipofosfitos y mezclas de los mismos.

En formas de realización preferidas, dicho agente reductor es ditionito de sodio.

Preferiblemente, dicho agente protector que comprende el grupo R_{11} se selecciona de cloruro de benzoilo, anhídrido benzoico, cloruro de metilbenzoilo, bromuro de benzoilo, bromuro de metilbenzoilo, cloruro de dimetilbenzoilo, cloruro de clorobenzoilo, cloruro de diclorobenzoilo, cloruro de metoxibenzoilo, cloruro de nitrobenzoilo, cloruro de acetilo, anhídrido acético, cloruro de propionilo, anhídrido propiónico, dicarbonato de di-terc-butilo, cloroformiato de bencilo, cloroformiato de etilo y sus mezclas.

Al final de la etapa 3), el agente protector que comprende el grupo R_{11} se elimina mediante lavado con disolventes adecuados, como metil isobutil cetona, tolueno, acetona, diclorometano, éter diisopropílico, éter metil-tertbutílico, o una mezcla de los mismos.

En una forma de realización preferida se proporciona sal doble de zinc azul de metileno (MB zds), que se reduce en solución acuosa con ditionito de sodio y luego se protege con benzoilación en un sistema de dos fases utilizando bromuro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase. Se obtiene así el azul de N-benzoil-Leuco-metileno

(brevemente N-Bz-LMB). Preferentemente, el N-Bz-LMB se purifica mediante tratamiento con EDTA para eliminar metales y posteriormente mediante tratamiento térmico con 2-propanol.

A continuación, el N-Bz-LMB se hidroliza y se oxida utilizando 4-hidroxi-TEMPO en HCl acuoso a bajas temperaturas.

El producto resultante se recupera de la mezcla de reacción por precipitación y lavado, preferentemente con metil isobutil cetona y agua ácida. El azul de metileno se recristaliza preferentemente a partir de agua, más preferentemente agua acidificada, y se seca.

Preferiblemente, la etapa 3) es una etapa de síntesis de un solo recipiente. Esto significa que la hidrólisis y oxidación del compuesto de Fórmula B por un agente radical libre estable para obtener un compuesto de diaminofenotiazinio de Fórmula A tiene lugar en un único entorno de reacción, o en un único recipiente o reactor.

Se descubrió sorprendentemente que el procedimiento de la invención permite obtener compuestos de diaminofenotiazinio con un alto grado de pureza en unos pocos pasos, en su mayor parte sin separar los intermedios de reacción, con ventajas evidentes en términos de velocidad global y seguridad medioambiental y humana.

Como se muestra también en los Ejemplos siguientes, la pureza alcanzada fue superior al 95%, preferiblemente superior al 97%.

En particular, los agentes radicales libres estables en solución acuosa ácida tienden a desproporcionarse, actuando como agentes oxidantes eficaces, permaneciendo al mismo tiempo en solución acuosa, separándose así naturalmente del producto de diaminofenotiazinio, que en cambio precipita.

Esto no sólo aumenta la pureza del compuesto final, sino que hace que el procedimiento sea seguro, a diferencia de otros agentes oxidantes conocidos, como el DDQ que en soluciones acuosas tiende a liberar HCN altamente tóxico. Teniendo en cuenta que, como se ha dicho, en el campo médico, el azul de metileno se utiliza como antídoto en caso de envenenamiento por cianuro, el uso de DDQ es aún menos apropiado.

El compuesto de diaminofenotiazinio crudo de fórmula A de la etapa 1) es un producto disponible comercialmente.

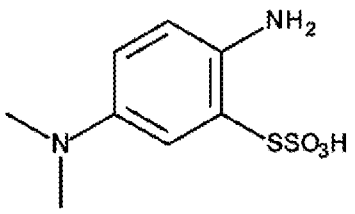
De lo contrario, este último puede prepararse utilizando la siguiente ruta sintética.

La síntesis de MB zds y MB crudo prevé la construcción de la estructura triciclica de MB utilizando N,N-dimetilanilina como material de partida, que se convierte inicialmente en N,N-dimetil-4-nitrosoanilina mediante tratamiento con $NaNO_2$ en HCl acuoso a bajas temperaturas.

El grupo nitroso de la N,N-dimetil-4-nitrosoanilina se reduce a grupo amino mediante tratamiento con polvo de cinc a bajas temperaturas. El exceso de cinc se elimina por filtración y los licores madre que contienen clorhidrato de N,N-dimetil-p-fenilendiamina se utilizan directamente en la siguiente etapa.

A las aguas de la etapa anterior se añaden secuencialmente cuatro soluciones que contienen cloruro de cinc, sulfato de aluminio, tiosulfato de sodio y ácido crómico.

La mezcla de reacción que contiene el intermedio 1:

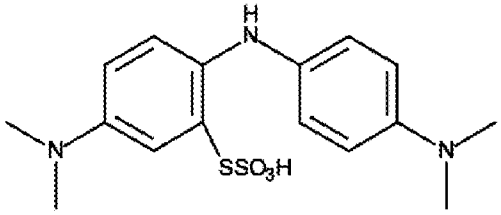


Intermedio I

se utiliza directamente en la etapa siguiente sin tratamiento posterior.

Se añaden secuencialmente dos soluciones que contienen N,N-dimetilanilina y ácido crómico a la mezcla que contiene el Intermedio 1.

La mezcla de reacción que contiene el Intermedio 2:



Intermedio 2

se utiliza directamente en la siguiente etapa sin procesamiento adicional.

Se añade dióxido de manganeso a la mezcla que contiene el Intermedio 2 y se calienta para permitir la ciclización final. El precipitado se recupera por filtración y se disuelve en agua caliente. El MB zds se precipita de la solución añadiendo cloruro de zinc y cloruro de sodio, que se cristaliza luego con agua.

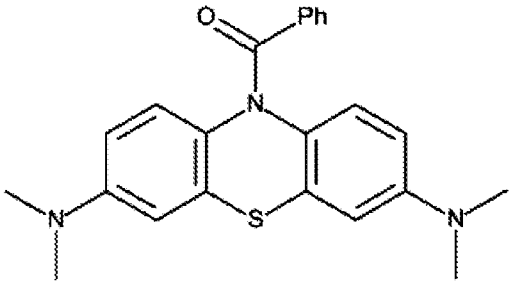
Todas las combinaciones de aspectos preferidos de los compuestos y del procedimiento de preparación descritos anteriormente deben considerarse tal como se describen en el presente documento.

A continuación, se presentan ejemplos prácticos de la presente invención con fines ilustrativos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de azul de metileno

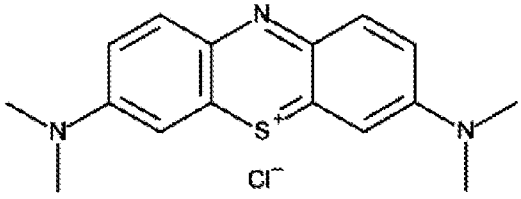
1) Síntesis de azul de N-benzoil-Leuco-metileno (brevemente N-Bz-LMB):



En un matraz de 10 L se añaden 2,5 L de agua y 250 g de sal doble de zinc de azul de metileno. Bajo atmósfera de nitrógeno se añaden 176g de ditionito de sodio. Se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 h.

Al mismo matraz se añaden 2,5L de diclorometano y 25g de bromuro de tetrabutilamonio. Se añaden gota a gota 215g de NaOH al 32% y 165g de cloruro de benzoilo. Se deja en agitación durante 2 horas. Se añaden 32 g de EDTA disódico y se lleva a pH 10 con NaOH al 32%. Se deja en agitación durante 1 hora. Se separan las fases. La fase orgánica se lava con agua. Se elimina el disolvente por destilación al vacío. Se añade 2-propanol y se calienta a reflujo. Se enfría, se filtra y se seca al vacío y se obtienen 245 g de N-Bz-LMB.

2) Oxidación de azul de metileno (brevemente MB):



Se añaden 90mL de agua y 310g de HCl al 37% a un matraz de 3L. Se enfría a aproximadamente -5°C. Se añaden 70g de N-Bz-LMB. Se añaden 173g de una solución acuosa al 40% en peso de 4-hidroxi TEMPO gota a gota durante 2h manteniendo la temperatura a -5°C. Se deja en agitación durante 1h. Se deja en agitación durante 1h. Se añaden 1,12L de agua y 400mL de metil isobutil cetona y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2h. El sólido se filtra y se lava con HCl de 0,1N. El producto húmedo y 1,6 L de agua se añaden a un matraz adecuado. Se calienta a 65°C y se rehidrata a temperatura ambiente. Se ajusta el pH a 1 con HCl al 37% y se deja en agitación durante 16 horas. El sólido se filtra y se lava con HCl de 0,1N. Se seca al vacío y se obtienen 50 g de MB.

El producto MB así obtenido tiene las siguientes características: Pureza: 97,8%, Azure B: 2,2%, contenido en metales dentro de los límites fijados por la Farmacopea Europea 8,0, pérdida por desecación: 14%.

Los datos obtenidos son conformes a las especificaciones definidas por las Farmacopeas actuales.

Ejemplo 2. Preparación de azul de metileno

1) Síntesis de azul de N-benzoil-Leuco-metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1, utilizando azul de metileno crudo como material de partida en lugar de MB zds.

2) Oxidación de azul de metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1.

El producto MB así obtenido tiene una pureza del 97,9%.

Ejemplo 3. Preparación de azul de metileno

1) Síntesis de azul de N-benzoil-Leuco-metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1, utilizando azul de metileno crudo como material de partida en lugar de MB zds.

2) Oxidación de azul de metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1, utilizando TEMPO en lugar de 4-hidroxi TEMPO, en una solución acuosa al 20% en peso.

El producto MB así obtenido tiene una pureza del 97,7%.

Ejemplo 4. Preparación de azul de metileno

1) Síntesis de azul de N-benzoil-Leuco-metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1, utilizando azul de metileno crudo como material de partida en lugar de MB zds.

2) Oxidación de azul de metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1, utilizando AZADO en lugar de 4-hidroxi TEMPO, en una solución acuosa ácida al 25% en peso.

El producto MB así obtenido tiene una pureza del 97,6%.

Ejemplo 5. Preparación de azul de metileno

1) Síntesis de azul de N-benzoil-Leuco-metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1, utilizando azul de metileno crudo como material de partida en lugar de MB zds.

2) Oxidación de azul de metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1, utilizando 4-hidroxi TEMPO en una solución acuosa al 20% en peso.

El producto MB así obtenido tiene una pureza del 97,5%.

Ejemplo 6. Preparación de azul de metileno

1) Síntesis de azul de N-benzoil-Leuco-metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1.

2) Oxidación del azul de metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1, utilizando 4-hidroxi TEMPO en una solución acuosa al 30% en peso.

El producto MB así obtenido tiene una pureza del 97,8%.

Ejemplo 7. Preparación de azul de metileno

1) Síntesis de azul de N-benzoil-Leuco-metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1.

2) Oxidación del azul de metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1, utilizando NHAc-TEMPO en lugar de 4-hidroxi TEMPO, en una solución acuosa al 20% en peso.

El producto MB así obtenido tiene una pureza del 97,8%.

Ejemplo 8. Preparación de azul de metileno

1) Síntesis de azul de N-benzoil-Leuco-metileno:

El procedimiento fue como en el Ejemplo 1.

2) Oxidación del azul de metileno:

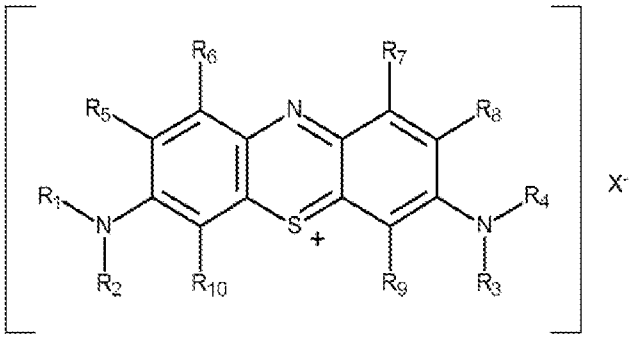
El procedimiento fue como en el Ejemplo 1, utilizando 3-carbamoil-proxilo en lugar de 4-hidroxi TEMPO, en una solución acuosa al 20% en peso.

El producto MB así obtenido tiene una pureza del 97,1%.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de diaminofenotiazinio que tienen un alto grado de pureza, dicho procedimiento comprende las etapas de:

1) proporcionar un compuesto de diaminofenotiazinio crudo de fórmula A:



(A)

en el que R_1, R_2, R_3, R_4 son, independientemente unos de otros,

un grupo alquilo de C1-C6 saturado o insaturado, lineal, ramificado, o cíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados entre un átomo de halógeno, un alcoxi de C1-C4, un alquiloxicarbonilo de C1-C4, o -$CONH_2$,

un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados entre un grupo alquilo de C1-C4, un átomo de halógeno, un alcoxi de C1-C4, un alquiloxicarbonilo de C1-C4, o -$CONH_2$, o

un átomo de hidrógeno,

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10} se seleccionan, independientemente entre sí, de entre

un átomo de hidrógeno,

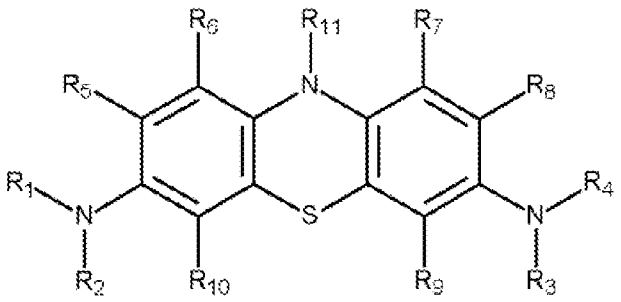
un grupo alquilo de C1-C6 saturado o insaturado, lineal, ramificado, o cíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados entre un átomo de halógeno, un alcoxi de C1-C4, un alquiloxicarbonilo de C1-C4, o -$CONH_2$,

un grupo arilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionados entre un grupo alquilo de C1-C4, un átomo de halógeno, un alcoxi de C1-C4, un alquiloxicarbonilo de C1-C4, o -$CONH_2$, o

un átomo de halógeno,

y en el que X- es un anión orgánico o inorgánico,

2) sintetizar un compuesto de fórmula B:



(B)

en el que R_1-R_{10} son como en la fórmula A,

R_{11} es

un átomo de hidrógeno,

un grupo carbonilo o tiocarbonilo funcionalizado con

un grupo fenilo o bencilo, opcionalmente sustituido con grupos alquilo de C1-C4, un átomo de halógeno, alcoxi de C1-C4, o un grupo nitro,

un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico de C1-C8,

un grupo alquilamino de C1-C8,

un grupo alcoxi de C1-C8, o

un grupo feniloxi o benciloxi, opcionalmente sustituido en el anillo aromático

con grupos alquilo de C1 -C4, un átomo de halógeno, alcoxi de C1-C4 o un grupo nitro, mediante reacción del compuesto de diaminofenotiazinio crudo de fórmula A con un agente reductor y un agente protector que comprende el grupo R_{11}, y

3) obtener un compuesto de diaminofenotiazinio de fórmula A con un grado de pureza superior al 95%, mediante oxidación del compuesto de fórmula B por un agente radical libre estable, siendo dicho agente radical libre estable proxilo (2,2,5,5-tetrametil-1-pirrolidiniloxi), 3-carboxil-proxilo, 3-carbamoil-proxilo, 2,2-dimetil-4,5-ciclohexil-proxilo, 3-oxo-proxilo, 3-hidroxilimina-proxilo, 3-aminometil-proxilo, 3-metoxi-proxilo, 3-t-butil-proxilo, 3-maleimido-proxilo, 3,4-di-t-butil-proxilo, 3-carboxílico-2,2,5,5-tetrametil-1pirrolidiniloxi, TEMPO (es decir, 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi), NHAc-TEMPO, 4-Cl-6-alquiloxi-TEMPO, 4-benzoxiloxi-TEMPO, 4-metoxi-TEMPO, 4-carboxílico-4-amino-TEMPO, 4-cloro-TEMPO, 4 hidroxilimina-TEMPO, 4-hidroxi-TEMPO, 4-oxo-TEMPO, 4-oxo-TEMPO-etileno cetal, 4-amino-TEMPO, 2,2,6,6-tetraetil-1-piperidiniloxi, 2,2,6-trimetil-6-etil-1-piperidiniloxi, nitróxido de di-t-butilo, nitroxilo de di-t-butilo, nitróxido de difenilo, nitroxilo de difenilo, nitróxido de t-butil-t-amilo, DOXILO (4,4-dimetil-1-oxazolidiniloxi), 2-di-t-butil-doxilo, 5-decano-doxilo, 2-ciclohexano-doxilo, 2,5-dimetil-3,4-dicarboxílico-pirrol, 2,5-dimetil-3,4-dietilester-pirrol, 2,3,4,5-tetrafenil-pirrol, 3-ciano-pirrolina-3-carbamoil-pirrolina, 3-carboxílico-pirrolina, 1,1,3,3-tetrametilisoindolina-2-iloxilo, 1,1,3,3-tetraetilisoindolina-2-iloxilo, 5-ciclohexil porfiróxido nitroxilo, 2,2,4,5,5-pentametil-[DELTA]3-imidazolina-3-óxido-1-oxilo, galvinoxilo, 1,3,3-trimetil-2-azabiciclo[2,2,2]octano-5-ona-2-óxido, 1-azabiciclo[3,3,1]nonano-2-óxido, 2-azaadamantano N-oxilo (AZADO), 9-azabiciclo[3.3.1]nonano N-oxilo (ABNO), 9-azanoradamantano N-oxilo (Nor-AZADO), o una mezcla de los mismos.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de diaminofenotiazinio crudo de fórmula A es azul de metileno crudo, sal doble de zinc de azul de metileno o una mezcla de los mismos.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que la etapa 3) es una etapa de síntesis en un solo recipiente.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho agente radical libre estable es TEMPO, NHAc-TEMPO, 4-C1-6-alquiloxi-TEMPO, 4-benzoxiloxi-TEMPO, 4-metoxi-TEMPO, 4-carboxílico-4-amino-TEMPO, 4-cloro-TEMPO, 4-hidroxilimina-TEMPO, 4-hidroxi-TEMPO, 4-oxo-TEMPO, 4-oxo-TEMPO-etileno cetal, 4-amino-TEMPO, 2,2,6,6-tetraetil-1-piperidiniloxi, 2,2,6-trimetil-6-etil-1-piperidiniloxi, 1,3, 3-trimetil-2-azabiciclo[2,2,2]octano-5-ona-2-óxido, 1-azabiciclo[3,3,1]nonano-2-óxido, 2-azaadamantano N-oxilo (AZADO), 9-azabiciclo[3.3.1]nonano N-oxilo (ABNO), 9-azanoradamantano N-oxilo (Nor-AZADO), o una mezcla de los mismos.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que dicho agente radical libre estable es TEMPO, NHAc-TEMPO, 4-metoxi-TEMPO, 4-carboxílico-4-amino-TEMPO, 4-cloro-TEMPO, 4-hidroxilimina-TEMPO, 4-hidroxi-TEMPO, 4-oxo-TEMPO, 4-amino-TEMPO, 2-azaadamantano N-oxilo (AZADO), 9-azabiciclo[3.3.1]nonano N-oxilo (ABNO), 9-azanoradamantano N-oxilo (Nor-AZADO), o una mezcla de los mismos.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que dicho agente radical libre estable es TEMPO, 4-hidroxi-TEMPO, 2-azaadamantano N-Oxilo (AZADO), o una mezcla de los mismos.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que dicho agente radical libre estable es 4-hidroxi-TEMPO.

8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que dicho agente radical libre estable es el único agente oxidante utilizado en la etapa 3).

9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que, al final de la etapa 3), el producto resultante se recupera de la mezcla de reacción por precipitación y lavado.

10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que en la etapa 3) dicho agente de radicales libres estable se añade como una solución acuosa que comprende hasta un 60% en peso de agente radical libre estable, comprendiendo preferentemente un 10-50% en peso de agente radical libre estable.

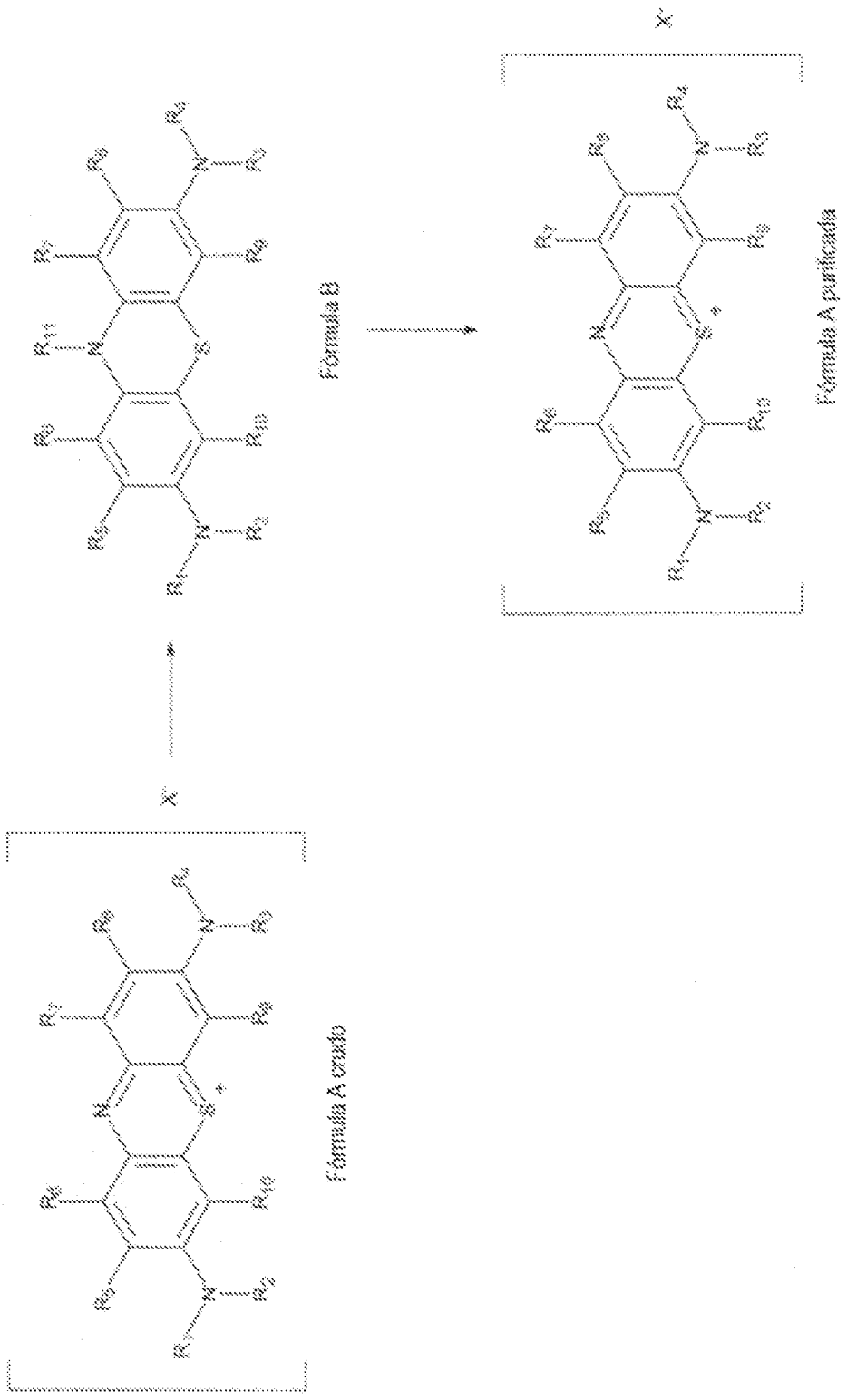


Fig. 1