

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 836 492**

51 Int. Cl.:

C07D 279/20

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2016 PCT/EP2016/067302**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17013174**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2016 E 16745078 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2020 EP 3325453**

54 Título: **Métodos de síntesis química de compuestos de 10H-fenotiazin-3,7-diamina sustituidos**

30 Prioridad:

20.07.2015 GB 201512678

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

25.06.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STOREY, JOHN MERVYN DAVID;
LARCH, CHRISTOPHER PAUL;
KEMP, STEVEN JOHN;
CLUNAS, SCOTT;
NICOLL, SARAH LOUISE;
GIBBARD, HELEN SARAH;
SIMPSON, MICHAEL;
SINCLAIR, JAMES PETER y
MARSHALL, COLIN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 836 492 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

Métodos de síntesis química de compuestos de 10H-fenotiazin-3,7-diamina sustituidos

5 **Solicitud relacionada**

Esta solicitud está relacionada con la solicitud de patente del Reino Unido número 1512678.2 presentada el 20 de julio de 2015.

10 **Campo técnico**

La presente invención pertenece generalmente al campo de la síntesis química, y más particularmente a métodos de síntesis química que incluyen la etapa de preparar un compuesto de 10H-fenotiazin-3,7-diamina sustituido de Fórmula (1) mediante una etapa de *alquilación selectiva por aminación reductora*, en el que la diamina no sustituida correspondiente de Fórmula (4) se hace reaccionar con aldehído/cetona, en condiciones de aminación reductora. La presente invención también se refiere a dichos métodos que incorporan etapas posteriores y/o anteriores adicionales, por ejemplo, para preparar compuestos de las Fórmulas (2) y (3) a partir de compuestos de Fórmula (1), y para preparar compuestos de Fórmula (4) a partir de, por ejemplo, compuestos de las Fórmulas (5), (6), (7), (8), y (9). Véase, por ejemplo, la figura 1. Los compuestos de Fórmula (1), Fórmula (2), y Fórmula (3) son, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de enfermedades de agregación de proteínas, tal como la enfermedad de Alzheimer.

Antecedentes

En el presente documento se citan varias publicaciones con el fin de describir y divulgar más completamente la invención y el estado de la técnica a la que pertenece la invención.

En toda la presente memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones a continuación, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un elemento integrante o etapa, o grupo de elementos integrantes o etapas, pero no la exclusión de ningún otro elemento integrante o etapa, o grupo de elementos integrantes o etapas.

Cabe señalar que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el/la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de dichos vehículo.

En el presente documento los intervalos a menudo se expresan como desde "aproximadamente" un valor particular, y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otra realización incluye desde un valor particular y/o hasta el 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 constituye otra realización.

Esta divulgación incluye información que puede ser útil para la comprensión de la presente invención. No se reconoce que la información proporcionada en el presente documento sea técnica anterior o pertinente con respecto a la invención actualmente reivindicada, o que cualquier publicación a la que se hace referencia específica o implícitamente sea técnica anterior.

Todos los subtítulos en el presente documento se incluyen solo por comodidad, y no deben interpretarse como limitantes de la divulgación de ninguna manera.

50 **Demencia**

Las afecciones de demencia 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 el cerebro de los pacientes afectados. La apariencia de estas lesiones se correlaciona en gran medida con la degeneración neurofibrilar patológica y la atrofia cerebral, así como también con el deterioro cognitivo (véase, por ejemplo, Mukaetova-Ladinska et al., 2000). En la enfermedad de Alzheimer, las placas neuríticas y NFT contienen filamentos helicoidales dispuestos en pares (PHF), de los cuales un constituyente principal es la proteína tau asociada a microtúbulos (véase, por ejemplo, Wischik et al., 1988a). Las placas también contienen fibrillas β -amiloides derivadas del procesamiento anormal de la proteína precursora amiloide (APP) (véase, por ejemplo, Kang et al., 1987). Un artículo (Wischik et al., 2001) 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 media-frontal se correlacionan todas con el deterioro cognitivo asociado. Adicionalmente, la pérdida de sinapsis y la pérdida de células piramidales se correlacionan ambas con las medidas morfológicas de la patología neurofibrilar reactiva a tau, lo cual se asemeja, a nivel molecular, a una redistribución casi total del conjunto de proteínas tau de una forma soluble a una polimerizada (es decir, PHF) en la enfermedad de Alzheimer (véase, por ejemplo, Mukaetova-Ladinska et al., 1993).

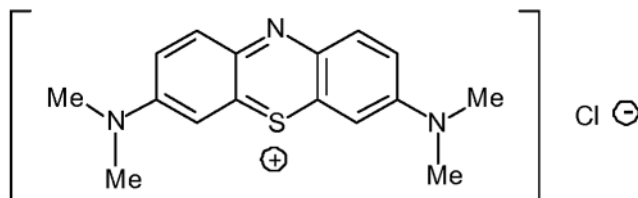
Tau existe en isoformas cortadas y empalmadas de forma alternativa, que contienen tres o cuatro copias de una secuencia de repetición que corresponde al dominio de unión de microtúbulos (véase, por ejemplo, Goedert et al., 1989a; Goedert et al., 1989b). Tau en PHF se procesa proteolíticamente en un dominio de núcleo (véase, por ejemplo, Wischik et al., 1988a; Wischik et al., 1988b; Novak et al., 1993) que está compuesto por una versión desplazada por fase del dominio de repetición; solamente tres repeticiones están implicadas en la interacción tau-tau estable (véase, por ejemplo, Jakes et al., 1991). 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 la proteína tau de longitud completa (véase, por ejemplo, Wischik et al., 1996a).

El desplazamiento por fase que se observa en el dominio de repetición de la tau incorporada en los PHF sugiere que el dominio de repetición experimenta un cambio conformacional inducido durante la incorporación en el filamento. Durante el inicio de la EA, se prevé que este cambio conformacional podría iniciarse mediante la unión de tau a un sustrato patológico, tal como proteínas de membrana mutada o dañada (véase, por ejemplo, Wischik et al., 1997).

En el transcurso de su formación y acumulación, los PHF se ensamblan primero para formar agregados amorfos dentro del citoplasma, probablemente a partir de los oligómeros tau tempranos que se truncan antes o en el transcurso del ensamblaje de los PHF (véanse, por ejemplo, Mena et al., 1995; Mena et al., 1996). A continuación, estos filamentos continúan para formar NFT intracelulares clásicos. En este estado, los PHF consisten en un núcleo de tau truncada y una capa exterior difusa que contiene tau de longitud completa (véase, por ejemplo, Wischik et al., 1996a). El proceso de ensamblaje es exponencial, consumiendo el conjunto celular de tau funcional normal e induciendo una nueva síntesis de tau para compensar el déficit (véase, por ejemplo, Lai et al., 1995). Finalmente, el deterioro funcional de la neurona avanza hasta el punto de muerte celular, lo cual deja detrás un NFT extracelular. La muerte celular se correlaciona en gran medida con la cantidad de NFT extracelulares (véase, por ejemplo, Wischik et al., 2001). A medida que los ovillos se extruyen en el espacio extracelular, hay una pérdida progresiva de la capa exterior difusa de los PHF con pérdida de inmunorreactividad de tau N-terminal correspondiente, pero conservación de la inmunorreactividad de tau asociada con el núcleo de PHF (véase, por ejemplo, Bondareff et al., 1994).

Cloruro de metiltioninio (MTC)

El cloruro de metiltioninio (MTC) (denominado también azul de metileno (MB); cloruro de metiltionina; cloruro de tetrametiltionina; cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)fenotiazin-5-ilo; C.I. Azul básico 9; cloruro de tetrametiltionina; cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)fenazationio; azul Swiss; C.I. 52015; C.I. Disolvente azul 8; anilina violeta; y Uroleno Blue®) es un compuesto orgánico tricíclico, soluble en agua, de bajo peso molecular (319,86), de la siguiente fórmula:



cloruro de metiltioninio (MTC)

El MTC es un tinte de fenotiazina muy conocido e indicador redox y también ha se ha utilizado como sonda óptica de sistemas biofísicos, como un intercalador en materiales nanoporosos, como un mediador redox, y en la obtención de imágenes fotoelectrocrómicas.

El MTC y otras diaminofenotiazinas se han descrito como inhibidores de la agregación de proteínas en enfermedades en las que las proteínas se acumulan de forma patológica.

En particular, las diaminofenotiazinas que incluyen MTC han demostrado que inhiben la agregación de proteínas tau e interrumpen la estructura de los PHF y anulan la estabilidad proteolítica del núcleo de PHF (véase, por ejemplo, Wischik et al., 1996b). Dichos compuestos se divulgaron para su uso en el tratamiento o profilaxis de diversas enfermedades, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

Wischik et al., 2007a divulgan determinados compuestos de diaminofenotiazina específicos relacionados con el MTC que son útiles como fármacos, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

De manera adicional, Schweiger et al., 2005, analizan la fenotiazinas radiomarcadas y su uso en el diagnóstico y terapia, por ejemplo, por ejemplo, de tauopatías.

El MTC se ha divulgado también para otros usos médicos. Por ejemplo, se utiliza actualmente para tratar la

metahemoglobinemia (una afección que se produce cuando la sangre no puede suministrar oxígeno donde lo necesita el cuerpo). El MTC se utiliza además como un tinte médico (por ejemplo, para teñir determinadas partes del cuerpo antes o durante la cirugía); un diagnóstico (por ejemplo, como un tinte indicador para detectar determinados compuestos presentes en la orina); un antiséptico urinario suave; un estimulante para superficies mucosas; un tratamiento y preventivo para cálculos renales; y en el diagnóstico y el tratamiento del melanoma.

El MTC se ha utilizado para tratar la malaria, ya sea de forma individual (véase, por ejemplo, Guttman y Ehrlich, 1891), o junto con cloroquina (véase, por ejemplo, Schirmer et al., 2003; Rengelshausen et al., 2004).

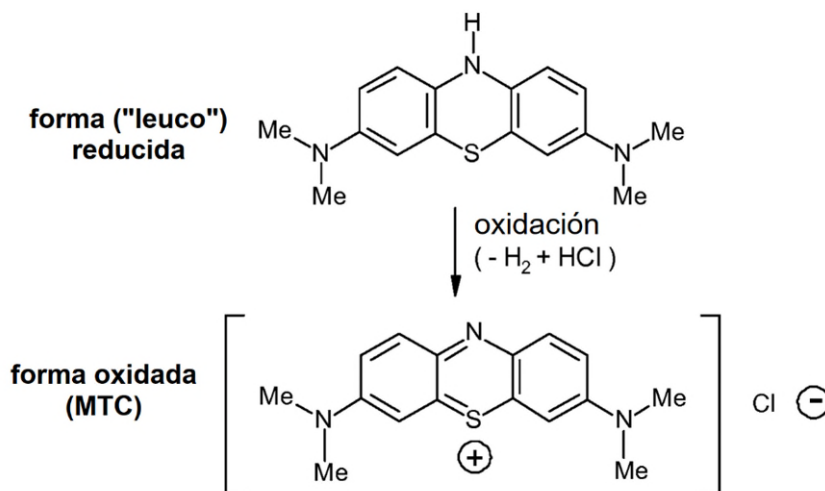
El MTC (con el nombre Virostat®, de Bioenvision Inc., Nueva York) mostró también una potente actividad viricida *in vitro*. Específicamente Virostat® es eficaz contra virus tales como el VIH y el virus del Nilo Occidental en pruebas de laboratorio. Virostat® se encuentra actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de la Hepatitis C crónica, una infección viral del hígado. El virus, VHC, es la principal causa de hepatitis aguda y enfermedad de hígado crónica, incluyendo la cirrosis y el cáncer de hígado.

El MTC, cuando se combina con luz, puede evitar también la replicación del ácido nucleico (ADN o ARN). El plasma, las plaquetas y los glóbulos rojos no contienen ADN o ARN nuclear. Cuando se introduce MTC en los componentes sanguíneos, este atraviesa las paredes de las células bacterianas o la membrana viral, y a continuación se mueve hacia el interior de la estructura del ácido nucleico. Cuando se activa con luz, a continuación, el compuesto se une al ácido nucleico del patógeno viral o bacteriano, evitando la replicación del ADN o ARN. Dado que el MTC puede inactivar patógenos, tiene el potencial de reducir el riesgo de transmisión de patógenos que seguirían sin ser detectados por medio de pruebas.

Las formulaciones orales y parenterales de MTC se encuentran disponibles comercialmente en Estados Unidos, usualmente con el nombre Urolene Blue®.

Leuco-metiltioninio (LMT)

El MTC, una sal de fenotiazin-5-io, puede considerarse que es una "forma oxidada" en relación con el compuesto de 10H-fenotiazina correspondiente, *N,N,N',N'*-tetrametil-10H-fenotiazin-3,7-diamina ("Leuco-metiltionina", LMT), que puede considerarse como una "forma reducida":



Se sabe que la "forma reducida" (o "forma leuco"), LMT, es inestable y puede oxidarse fácil y rápidamente para proporcionar la forma "oxidada" correspondiente, por ejemplo, MTC.

Se ha demostrado que los eritrocitos humanos reducen secuencialmente y absorben el MTC; que el propio MTC no se absorbe por las células; que es la forma reducida de MTC que cruza la membrana celular; que la tasa de absorción depende de las enzimas; y que tanto el MTC como el MTC reducido se concentran en las células (LMT, una vez dentro de la célula se oxida con MT⁺ y se establece un equilibrio). Véase, por ejemplo, May et al., 2004.

El MTC y los fármacos similares son absorbidos en los intestinos y entran en el torrente sanguíneo. El fármaco no absorbido se filtra por el canal alimentario hasta el intestino distal. Un efecto secundario no deseado importante es el efecto del fármaco no absorbido en el intestino distal, por ejemplo, la sensibilización del intestino distal y/o los efectos antimicrobianos del fármaco no absorbido sobre la flora en el intestino distal, los cuales provocan diarrea. Por lo tanto, es deseable minimizar la cantidad de fármaco que se filtra hasta el intestino distal. Al aumentar la absorción del fármaco en el intestino (es decir, al aumentar la biodisponibilidad del fármaco), la dosis puede reducirse, y se pueden mejorar los efectos secundarios no deseados, tal como la diarrea. Dado que es esta forma reducida del MTC lo que absorben

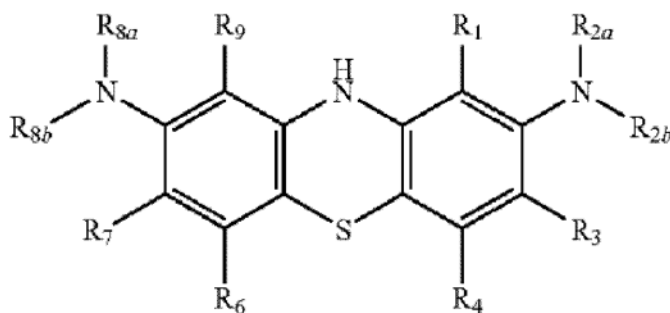
las células, puede resultar deseable administrar la forma reducida a los pacientes. Esto puede reducir también la dependencia de la tasa que limita la etapa de reducción enzimática.

Wischik et al., 2002 describen el uso de formas reducidas de determinadas diaminofenotiazinas para el tratamiento de las enfermedades de agregación de proteínas, principalmente las tauopatías.

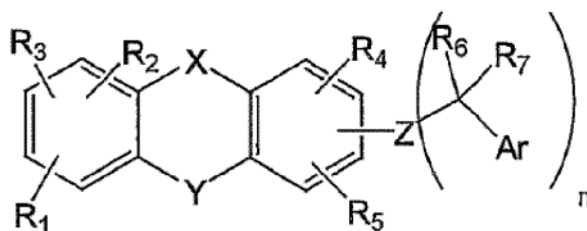
Wischik et al., 2007b describen determinadas sales de 10*H*-fenotiazin-3,7-diaminio, eficaces como fármacos o profármacos para el tratamiento de enfermedades que incluyen la enfermedad de Alzheimer. Estos compuestos se encuentran también en forma "reducida" o "leuco" cuando son considerados con respecto al MTC. Entre los ejemplos descritos en la presente se encuentran la sal de di-HCl (LMT.2HCl), la sal de di-HBr (LMT.2HBr) y la sal de di-HI (LMT.2HI).

Wischik et al., 2012 describen más sales de 10*H*-fenotiazin-3,7-diaminio, incluyendo determinadas sales de sulfonato, eficaces como fármacos o profármacos para el tratamiento de enfermedades que incluyen la enfermedad de Alzheimer. Entre los ejemplos descritos en la presente se encuentran la sal de di-mesilato (LMT.2MsOH; LMTM), la sal de di-edisilato (LMT.2EsOH), la sal de di-tosilato (LMT.2TsOH), la sal de di-bencenosulfonato (LMT.2BSA), la sal de etanodisulfonato (LMT.EDSA), la sal de propanodisulfonato (LMT.PDSA), y la sal de naft-1,7-di-sulfonato (LMT.NDSA).

Galey et al., 2010, describen determinados compuestos de 10*H*-fenotiazin-2,8-diamina de la siguiente fórmula que tienen supuestamente actividad biocida y son útiles en la industria agroalimentaria y en el tratamiento de efluentes. El documento describe métodos para preparar los compuestos de 10*H*-fenotiazin-2,8-diamina usando una etapa de acoplamiento cruzado de anilinas y halobencenos seguido de inserción de azufre y formación de anillos de fenotiazina. De acuerdo con las indicaciones generales que se proporcionan en la presente, los sustituyentes en los grupos amino pendientes (es decir, -R_{2a}, -R_{2b}, -R_{8a}, -R_{8b}) pueden estar presentes en toda la síntesis (es decir, pueden estar presentes antes del acoplamiento cruzado y la formación de anillos de fenotiazina) o pueden añadirse más tarde, después de la formación de anillos de fenotiazina mediante alquilación, aminación reductora, o acilación. Sin embargo, en todos los ejemplos desarrollados, solamente se utilizó el primer método; es decir, los sustituyentes en los grupos amino pendientes, si están presentes, ya estaban acoplados antes de que se realizara la reacción de acoplamiento cruzado. A pesar de la falta de ejemplos desarrollados, y sin ninguna prueba, los autores parecen alegar que la adición propuesta de sustituyentes en los grupos amino pendientes después de la formación de anillos de fenotiazina, de acuerdo con el segundo método, sería selectiva para los grupos amino pendientes con respecto al nitrógeno anular que forma parte del anillo de fenotiazina (véase, por ejemplo, el párrafo [0182] en la presente).



Booth et al., 2001, describen métodos para preparar varios compuestos tricíclicos de la siguiente fórmula que tienen supuestamente actividad antiviral. Se preparó una cantidad pequeña de compuestos usando "síntesis única" y se caracterizó; sin embargo, ninguno de estos compuestos es una fenotiazina. Véanse, por ejemplo, las páginas 98-101 en la presente. Se preparó una gran cantidad de compuestos mediante el uso de "síntesis química combinatoria" por medio de aminación reductora de una amina adecuada usando un aldehído/cetona y triacetoxiborohidruro de sodio. Véanse, por ejemplo, las páginas 10-15 en la presente. Los productos combinatorios se caracterizaron mediante espectrometría de masas solamente, y se asignaron provisionalmente estructuras químicas, por consiguiente, sin ninguna prueba adicional. No se informó ningún resultado. De los 458 compuestos enumerados en las páginas 21-35 en la presente y los 446 compuestos que se muestran en la tabla en las páginas 36-98 en la presente, solamente 20 compuestos son fenotiazinas (es decir, los Ejemplos 88, 89, 324, y 415-431). Sin embargo, cada una es una 10*H*-fenotiazin-2-amina, y no una 10*H*-fenotiazin-3,7-diamina.



El documento de patente WO 2012/135402 A1 divulga varios métodos para sintetizar fenotiazin-5-ios para su uso en la prevención y el tratamiento de infecciones virales. Se utilizan reacciones de acoplamiento de amina para instalar los nitrógenos de anilina de los fenotiazin-5-ios sustituidos, donde el átomo de nitrógeno de anilina ya está sustituido antes de la reacción de acoplamiento.

El documento de patente US 2013/315992 A1 divulga un método para producir mesilato de LMT. La instalación de los átomos de nitrógeno de anilina proviene de una nitración de la fenotiazina y la posterior reducción del correspondiente compuesto nitrado.

Métodos de síntesis mejorados

Generalmente es deseable que los compuestos químicos que se pretenden utilizar como productos farmacéuticos se proporcionen en una forma que carezca suficientemente de impurezas no deseadas. Esto es especialmente cierto para compuestos químicos que pretenden usarse como parte de una terapia a largo plazo, por ejemplo, una administración diaria durante un periodo de meses o años (o, de hecho, indefinidamente).

La presencia de incluso cantidades relativamente pequeñas de determinadas impurezas no deseables puede hacer que un compuesto químico se vuelva inaceptable para su uso en la terapia, por ejemplo, por consiguiente, las especificaciones establecidas por los organismos reguladores nacionales (por ejemplo, la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos, etc.).

Entre las muchas impurezas no deseadas se encuentran determinados metales, incluyendo especialmente el cromo (Cr). A menudo es extremadamente difícil eliminar estas impurezas metálicas de un compuesto químico que se ha preparado mediante un método de síntesis química que los utiliza.

Por ejemplo, un método de síntesis química que emplea, como agente de oxidación, un compuesto de cromo (por ejemplo, cromato, CrO_4^{2-} ; dicromato, $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) produce a menudo un producto con cromo residual, que no se puede reducir fácilmente (o en absoluto) a niveles aceptables.

Como se ha analizado anteriormente, las sales de tioninio (tal como MTC), tioninas (tal como LMT) y sales de di-tionina (tal como LMT.2EsOH) tienen utilidad en el tratamiento a largo plazo de afecciones crónicas (tal como la enfermedad de Alzheimer) y, por consiguiente, han de proporcionarse en una forma con un contenido de metal extremadamente bajo (incluido, por ejemplo, cromo).

Dichos compuestos se preparan convencionalmente mediante métodos de síntesis química que implican una o más etapas de oxidación que usan agentes de oxidación a base de cromo. En consecuencia, el producto resultante debe someterse a una purificación sustancial con el fin de reducir el contenido de cromo a niveles aceptables.

Por consiguiente, existe la necesidad de métodos alternativos de síntesis química de dichos compuestos de tionina/tioninio que eviten la necesidad de usar dichos agentes de oxidación a base de metal (por ejemplo, a base de cromo).

Los inventores han identificado dichos métodos, que se describen en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos de tionina de Fórmula (1) (tal como LMT), compuestos de sal de di-tionina de Fórmula (2) (tal como LMT.2EsOH), y compuestos de tioninio de Fórmula (3) (tal como MTC), se pueden preparar mediante métodos que evitan el uso de agentes de oxidación de cromo.

Más específicamente, los métodos descritos en el presente documento incluyen una etapa para preparar un compuesto de 10H-fenotiazin-3,7-diamina sustituido de Fórmula (1) mediante una etapa de *alquilación selectiva por aminación reductora*, en el que la diamina no sustituida correspondiente de Fórmula (4) se hace reaccionar con aldehído/cetona, en condiciones de aminación reductora.

Sorprendente e inesperadamente, la alquilación por aminación reductora es selectiva, es decir, la alquilación es selectiva para los grupos amino pendientes en las posiciones 3 y 7 en los compuestos de Fórmula (4), en comparación con el grupo amino de puente en la posición 10 en los compuestos de Fórmula (4). Sorprendente e inesperadamente, la alquilación por aminación reductora se produce preferentemente en los grupos amino pendientes en las posiciones

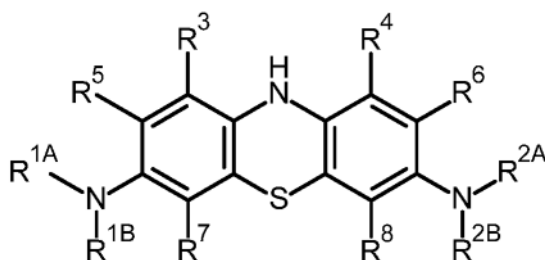
3 y 7, incluso hasta el punto de dialquilación en ambas posiciones, produciéndose poca o ninguna alquilación en el grupo amino de puente en la posición 10.

En consecuencia (y sorprendente e inesperadamente), los compuestos de Fórmula (1) se pueden obtener con un buen rendimiento sin el uso de agentes de oxidación de cromo y, por lo tanto, sin la necesidad de purificación adicional para eliminar el cromo residual.

Sumario de la invención

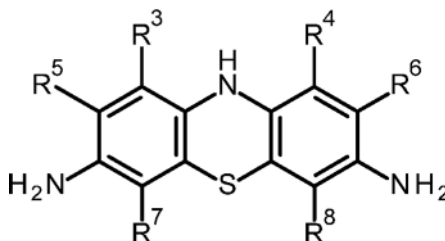
La presente invención se refiere a métodos para la síntesis química que incluyen la etapa de preparar un compuesto 10H-fenotiazin-3,7-diamina sustituido de Fórmula (1) mediante una etapa de *alquilación selectiva por aminación reductora*, en el que la diamina no sustituida correspondiente de Fórmula (4) se hace reaccionar con aldehído/cetona, en condiciones de aminación reductora.

Por consiguiente, un aspecto de la invención es un método de síntesis química de un compuesto de Fórmula (1):



Fórmula (1)

que comprende la etapa de:
aminación reductora, en la que un compuesto de Fórmula (4):



Fórmula (4)

se hace reaccionar con aldehído/cetona y un agente de aminación reductora, en condiciones de aminación reductora, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (1), en la que un grupo carbonilo, (O=C<, del aldehído/cetona da lugar a un sustituyente de nitrógeno correspondiente, -CH<; en la que:

- R^{1A} es independientemente un sustituyente con un punto de unión, en la que la unión es a través de un grupo -CH<; y
- R^{1B} es independientemente H o un sustituyente con un punto de unión, en la que la unión es a través de un grupo -CH<; o
- R^{1A} y R^{1B}, considerados conjuntamente, forman un sustituyente con dos puntos de unión, en la que cada una de las uniones es a través de un grupo -CH<;
- R^{2A} es independientemente un sustituyente con un punto de unión, en la que la unión es a través de un grupo -CH<; y
- R^{2B} es independientemente H o un sustituyente con un punto de unión, en la que la unión es a través de un grupo -CH<; o
- R^{2A} y R^{2B}, considerados conjuntamente, forman un sustituyente con dos puntos de unión, en la que cada una de las uniones es a través de un grupo -CH<;

y en la que:

R³ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₄; y
 R⁴ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₄; y en la que:
 R⁵ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₄; y
 R⁶ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₄;

5

y en la que:

R⁷ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₄; y
 R⁸ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₄; y

10

en la que:

R^{1A} es -CH(R^{1AX})(R^{1AY}); y
 R^{1B} es independientemente -H o -CH(R^{1BX})(R^{1BY}); o
 R^{1A} y R^{1B}, considerados conjuntamente, forman -CH₂-R^{1AB}-CH₂-;

15

en la que:

R^{1AX} es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; y
 R^{1AY} es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; o
 R^{1AX} y R^{1AY}, considerados conjuntamente, forman alquileno C₄₋₆;

20

y en la que:

R^{1BX} es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; y
 R^{1BY} es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; o
 R^{1BX} y R^{1BY}, considerados conjuntamente, forman alquileno C₄₋₆;

25

y en la que:

R^{1AB} es alquileno C₂₋₄;

30

y en la que:

R^{2A} es -CH(R^{2AX})(R^{2AY}); y
 R^{2B} es independientemente -H o -CH(R^{2BX})(R^{2BY}); o
 R^{2A} y R^{2B}, considerados conjuntamente, forman -CH₂-R^{2AB}-CH₂-;

35

en la que:

R^{2AX} es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; y
 R^{2AY} es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; o
 R^{2AX} y R^{2AY}, considerados conjuntamente, forman alquileno C₄₋₆;

40

y en la que:

R^{2BX} es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; y
 R^{2BY} es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; o
 R^{2BX} y R^{2BY}, considerados conjuntamente, forman alquileno C₄₋₆;

45

y en la que:

R^{2AB} es alquileno C₂₋₄;

50

en la que:

si (a):

R^{1A} es -CH(R^{1AX})(R^{1AY}); y
 R^{1B} es independientemente -H o -CH(R^{1BX})(R^{1BY});
 R^{2A} es -CH(R^{2AX})(R^{2AY}); y
 R^{2B} es independientemente -H o -CH(R^{2BX})(R^{2BY});

55

entonces el aldehído/cetona comprende:

R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}, y
 R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY};

60

y además, si R^{1B} es distinto de -H, entonces el aldehído/cetona comprende además: R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY};
 y además, si R^{2B} es distinto de -H, entonces el aldehído/cetona comprende además: R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY};

65

y si (b):

R^{1A} y R^{1B} , considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2-\text{R}^{1AB}-\text{CH}_2-$; y
 R^{2A} y R^{2B} , considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2-\text{R}^{2AB}-\text{CH}_2-$;

entonces el aldehído/cetona comprende:

$(\text{O}=\text{CH}-\text{R}^{1AB}-\text{CH}(\text{O}=\text{O}))$; y $(\text{O}=\text{CH}-\text{R}^{2AB}-\text{CH}(\text{O}=\text{O}))$.

La presente invención también se refiere a dichos métodos que incorporan etapas posteriores y/o anteriores adicionales, por ejemplo, para preparar compuestos de las Fórmulas (2) y (3) a partir de compuestos de Fórmula (1), y para preparar compuestos de Fórmula (4) a partir de, por ejemplo, compuestos de las Fórmulas (5), (6), (7), (8), y (9). Véase, por ejemplo, la figura 1.

En el presente documento se divulgan compuestos de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describen en el presente documento, que se *obtienen* mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

En el presente documento se divulgan compuestos de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describen en el presente documento, que *pueden obtenerse* mediante un elemento de síntesis como se describe en el presente documento, o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

En el presente documento se divulgan intermedios novedosos, como se describen en el presente documento, que son adecuados para su uso en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

En el presente documento se divulga el uso de dichos intermedios novedosos, como se describe en el presente documento, en los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

En el presente documento se divulgan composiciones (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprenden un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describen en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se divulga un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende la etapa de mezclar un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se divulgan compuestos de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describen en el presente documento, para su uso en medicina, por ejemplo, para su uso en el tratamiento o profilaxis, por ejemplo, para su uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento.

En el presente documento se divulga el uso de un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento.

En el presente documento se divulga un método de tratamiento o profilaxis, por ejemplo, un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describe en el presente documento, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

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

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra las vías de síntesis química descritas en el presente documento, en las que un compuesto de Fórmula (1) se prepara a partir del compuesto correspondiente de Fórmula (4); en las que un compuesto de Fórmula (4) se prepara a partir del compuesto correspondiente de Fórmula (5); en las que un compuesto de Fórmula (5) se prepara a partir del compuesto correspondiente de Fórmula (6); en las que un compuesto de Fórmula (4) se prepara a partir del compuesto correspondiente de Fórmula (7); en las que un compuesto de Fórmula (7) se prepara a partir de los compuestos correspondientes de las Fórmulas (8) y (9); en las que un compuesto de Fórmula (2) se prepara a partir del compuesto correspondiente de Fórmula (1); y en las que un compuesto de Fórmula (3) se prepara a partir del compuesto correspondiente de Fórmula (1).

La figura 2 muestra la estructura cristalográfica de la 3,7-dinitro-10*H*-fenotiazina (solvato de DMSO), como se describe en el Método 3 a continuación.

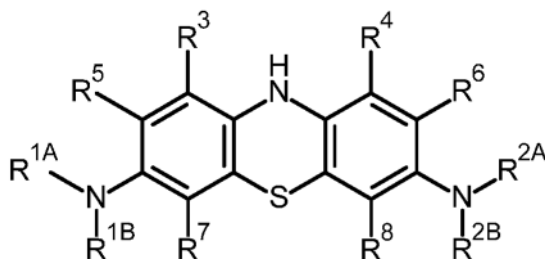
La figura 3 es una gráfica de absorción de hidrógeno (%), temperatura del recipiente (°C), y presión del recipiente (bar) frente al tiempo (horas) para la reacción en la que se reducen los grupos nitro de 3,7-dinitro-10*H*-fenotiazina (DNP), y los grupos amino resultantes se someten a alquilación de forma selectiva, como se describe en el Método 4 a continuación.

La figura 4 es una gráfica de absorción de hidrógeno (%) y temperatura del recipiente (°C) frente al tiempo (horas) para la reacción en la que se reducen los grupos nitro de 3,7-dinitro-10*H*-fenotiazina (DNP), y los grupos amino resultantes se someten a alquilación de forma selectiva, como se describe en el Método 6 a continuación.

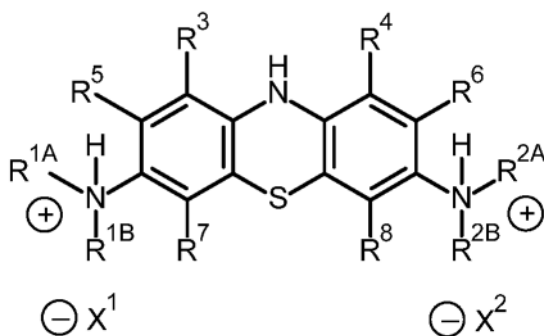
Descripción detallada de la invención

Compuestos

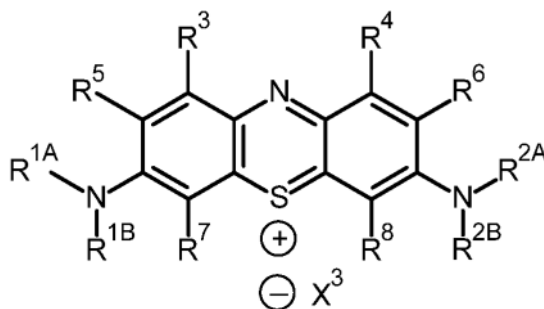
La presente invención se refiere generalmente a métodos de síntesis química, y más particularmente, a métodos de síntesis química de compuestos de Fórmula (1), Fórmula (2), y Fórmula (3). Los compuestos de Fórmula (1), Fórmula (2), y Fórmula (3) son útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades de agregación de proteínas, tal como la enfermedad de Alzheimer.



Fórmula (1)



Fórmula (2)



Fórmula (3)

Los grupos R^{1A} y R^{1B}

En los compuestos descritos en el presente documento:

R^{1A} es independientemente un sustituyente con un punto de unión, en el que la unión es a través de un grupo -CH<; y

R^{1B} es independientemente H o un sustituyente con un punto de unión, en el que la unión es a través de un grupo -CH<; o

R^{1A} y R^{1B} , considerados conjuntamente, forman un sustituyente con dos puntos de unión, en el que cada una de las uniones es a través de un grupo -CH<.

Por ejemplo, cuando R^{1A} es -CH₃, puede representarse -CH(H)₂, donde el CH principal forma el punto de unión, -CH<.

De forma similar, cuando R^{1A} es -CH₂CH₃, puede representarse -CH(CH₃)(H), donde el CH principal forma el punto de unión, -CH<.

De forma similar, cuando R^{1A} es ciclohexilo, puede representarse -CH[-(CH₂)₅-], donde el CH principal forma el punto de unión, -CH<.

De forma similar, cuando R^{1A} es bencilo (es decir, -CH₂-fenilo), puede representarse -CH(fenil)(H), donde el CH principal forma el punto de unión, -CH<.

De forma similar, cuando R^{1A} y R^{1B} , considerados conjuntamente, forman butileno (es decir, -(CH₂)₄-), puede representarse -CH(H)(-CH₂CH₂-)CH(H)-, donde los grupos CH principales y posteriores forman los puntos de unión, -CH< y >CH-.

En los compuestos descritos en el presente documento:

R^{1A} es -CH(R^{1AX})(R^{1AY}); y

R^{1B} es independientemente -H o -CH(R^{1BX})(R^{1BY}); o

R^{1A} y R^{1B} , considerados conjuntamente, forman -CH₂- R^{1AB} -CH₂-;

en los que:

R^{1AX} es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; y

R^{1AY} es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; o

R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquilenos C₄₋₆;

y en los que:

R^{1BX} es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; y

R^{1BY} es independientemente -H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; o

R^{1BX} y R^{1BY} , considerados conjuntamente, forman alquilenos C₄₋₆;

y en los que:

R^{1AB} es alquilenos C₂₋₄;

en los que:

cada carboarilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: -R^{S1}, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR^{S1}, -NH₂, -NHR^{S1}, -NR^{S1}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, -C(=O)OH, y -C(=O)OR^{S1}; en los que cada -R^{S1} es un grupo alquilo C₁₋₄.

"N-Monosustituido":

En una realización:

R^{1A} es -CH(R^{1AX})(R^{1AY}); y

R^{1B} es -H.

"N, N-Disustituido":

En una realización:

R^{1A} es -CH(R^{1AX})(R^{1AY}); y

R^{1B} es -CH(R^{1BX})(R^{1BY}); o

R^{1A} y R^{1B} , considerados conjuntamente, forman -CH₂- R^{1AB} -CH₂-.

En una realización:

R^{1A} es -CH(R^{1AX})(R^{1AY}); y

R^{1B} es $-\text{CH}(R^{1BX})(R^{1BY})$.

En una realización, R^{1A} y R^{1B} son iguales.

- 5 Por ejemplo, cuando R^{1A} y R^{1B} son ambos $-\text{Me}$, el grupo $-\text{NR}^{1A}R^{1B}$ (en la Fórmula (1) y la Fórmula (3)) es $-\text{NMe}_2$, y el grupo $-\text{N}(\text{H}^+)R^{1A}R^{1B}$ (en la Fórmula (2)) es $-\text{N}(\text{H}^+)\text{Me}_2$.

En una realización, R^{1A} y R^{1B} son diferentes.

- 10 Por ejemplo, cuando R^{1A} es $-\text{iPr}$ y R^{1B} es $-\text{H}$, el grupo $-\text{NR}^{1A}R^{1B}$ (en la Fórmula (1) y la Fórmula (3)) es $-\text{N}(\text{iPr})\text{H}$, y el grupo $-\text{N}(\text{H}^+)R^{1A}R^{1B}$ (en la Fórmula (2)) es $-\text{N}(\text{H}^+)(\text{iPr})\text{H}$.

"Formación de anillos N,N-disustituídos":

- 15 En una realización:
 R^{1A} y R^{1B} , considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2-R^{1AB}-\text{CH}_2-$.

Los grupos R^{2A} y R^{2B}

- 20 En los compuestos descritos en el presente documento:

R^{2A} es independientemente un sustituyente con un punto de unión, en el que la unión es a través de un grupo $-\text{CH}<$; y
 R^{2B} es independientemente H o un sustituyente con un punto de unión, en el que la unión es a través de un grupo $-\text{CH}<$; o
 R^{2A} y R^{2B} , considerados conjuntamente, forman un sustituyente con dos puntos de unión, en el que cada una de las uniones es a través de un grupo $-\text{CH}<$.

En los compuestos descritos en el presente documento:

- 30 R^{2A} es $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$; y
 R^{2B} es independientemente $-\text{H}$ o $-\text{CH}(R^{2BX})(R^{2BY})$; o
 R^{2A} y R^{2B} , considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2-R^{2AB}-\text{CH}_2-$;

- 35 en el que:

R^{2AX} es independientemente $-\text{H}$, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{2AY} es independientemente $-\text{H}$, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{2AX} y R^{2AY} , considerados conjuntamente, forman alquileno C_{4-6} ;

- 40 y en el que:

R^{2BX} es independientemente $-\text{H}$, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{2BY} es independientemente $-\text{H}$, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{2BX} y R^{2BY} , considerados conjuntamente, forman alquileno C_{4-6} ;

y en el que:

R^{2AB} es alquileno C_{2-4} ;

en el que:

- 50 cada carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: $-\text{R}^{\text{S}1}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{S}1}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{S}1}$, $-\text{NR}^{\text{S}1}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{S}1}$; en los que cada $-\text{R}^{\text{S}1}$ es un grupo alquilo C_{1-4} .

"N-Monosustituído":

- 55 En una realización:

R^{2A} es $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$; y
 R^{2B} es $-\text{H}$.

- 60 *"N, N-Disustituído":*

En una realización:

- 65 R^{2A} es $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$; y
 R^{2B} es $-\text{CH}(R^{2BX})(R^{2BY})$; o

R^{2A} y R^{2B} , considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2\text{-}R^{2AB}\text{-CH}_2-$.

En una realización:

- 5 R^{2A} es $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$; y
 R^{2B} es $-\text{CH}(R^{2BX})(R^{2BY})$.

En una realización, R^{2A} y R^{2B} son iguales.

- 10 En una realización, R^{2A} y R^{2B} son diferentes.

"Formación de anillos N,N-disustituídos":

En una realización:

- 15 R^{2A} y R^{2B} , considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2\text{-}R^{2AB}\text{-CH}_2-$.

Los grupos $-\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$ y $-\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$

En una realización, $-\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$ y $-\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ son iguales.

20

Por ejemplo, cuando:

- 25 R^{1AX} es -H; R^{1AY} es -H; (es decir, a partir de formaldehído)
 R^{1BX} es -H; R^{1BY} es -H; (es decir, a partir de formaldehído)
 R^{2AX} es -H; R^{2AY} es -H; (es decir, a partir de formaldehído)
 R^{2BX} es -H; R^{2BY} es -H; (es decir, a partir de formaldehído)

entonces:

- 30 R^{1A} es $-\text{CH}(R^{1AX})(R^{1AY})$ es $-\text{CH}_3$; (es decir, a partir de formaldehído)
 R^{1B} es $-\text{CH}(R^{1BX})(R^{1BY})$ es $-\text{CH}_3$; (es decir, a partir de formaldehído)
 R^{2A} es $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$ es $-\text{CH}_3$; (es decir, a partir de formaldehído)
 R^{2B} es $-\text{CH}(R^{2BX})(R^{2BY})$ es $-\text{CH}_3$; (es decir, a partir de formaldehído)

- 35 y entonces:

$-\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$ es $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; y
 $-\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ es $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

- 40 Por ejemplo, cuando:

- 45 R^{1AX} es $-\text{CH}_3$; R^{1AY} es $-\text{CH}_3$; (es decir, a partir de acetona)
 R^{1B} es -H;
 R^{2AX} es $-\text{CH}_3$; R^{2AY} es $-\text{CH}_3$; (es decir, a partir de acetona)
 R^{2B} es -H;

entonces:

- 50 R^{1A} es $-\text{CH}(R^{1AX})(R^{1AY})$ es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; (es decir, a partir de acetona)
 R^{1B} es -H;
 R^{2A} es $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$ es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; (es decir, a partir de acetona)
 R^{2B} es -H;

y entonces:

- 55 $-\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$ es $-\text{N}(\text{iPr})\text{H}$; y
 $-\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ es $-\text{N}(\text{iPr})\text{H}$.

En una realización, $-\text{NR}^{1A}\text{R}^{1B}$ y $-\text{NR}^{2A}\text{R}^{2B}$ son diferentes.

60

Los grupos R^{1AX} y R^{1AY}

En los compuestos descritos en el presente documento:

- 65 R^{1AX} es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{1AY} es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o

R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} ;

en los que:

- 5 cada carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: $-R^{S1}$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-OR^{S1}$, $-NH_2$, $-NHR^{S1}$, $-NR^{S1}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, $-C(=O)OH$, y $-C(=O)OR^{S1}$; en los que cada $-R^{S1}$ es un grupo alquilo C_{1-4} .

En una realización:

- 10 R^{1AX} es independientemente $-H$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{1AY} es independientemente $-H$, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

En una realización:

- 15 R^{1AX} es independientemente $-H$, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; y
 R^{1AY} es independientemente $-H$, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; o
 R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

- 20 En una realización:

R^{1AX} es independientemente $-H$, alquilo C_{1-4} o fenilo; y
 R^{1AY} es independientemente $-H$, alquilo C_{1-4} o fenilo; o
 R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

- 25 En una realización:

- R^{1AX} es independientemente $-H$ o alquilo C_{1-4} ; y
 R^{1AY} es independientemente $-H$ o alquilo C_{1-4} ; o
30 R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

En una realización:

- R^{1AX} es independientemente $-H$ o alquilo C_{1-4} ; y
35 R^{1AY} es independientemente $-H$ o alquilo C_{1-4} .

"CH-sin sustituir" (es decir, a partir de formaldehído):

En una realización:

- 40 R^{1AX} es $-H$.
 R^{1AY} es $-H$.

- En esta realización, R^{1AX} es $-H$ y R^{1AY} es $-H$, y, por lo tanto, R^{1A} es $-CH(R^{1AX})(R^{1AY})$ es $-CH_3$ (a partir de formaldehído, $HC(=O)H$).

"CH-Monosustituido" (es decir, a partir de otros aldehídos):

En una realización:

- 50 R^{1AX} es independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{1AY} es $-H$;

en el que:

- 55 carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: $-R^{S1}$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$, $-OR^{S1}$, $-NH_2$, $-NHR^{S1}$, $-NR^{S1}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, $-C(=O)OH$, y $-C(=O)OR^{S1}$; en los que cada $-R^{S1}$ es un grupo alquilo C_{1-4} .

En una realización:

- 60 R^{1AX} es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{1AY} es $-H$.

En una realización:

- 65 R^{1AX} es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; y

R^{1AY} es -H.

En una realización:

- 5 R^{1AX} es independientemente alquilo C_{1-4} o fenilo; y
 R^{1AY} es -H.

En una realización:

- 10 R^{1AX} es alquilo C_{1-4} ; y
 R^{1AY} es -H.

Por ejemplo, en una realización, R^{1AX} es -Me y R^{1AY} es -H, y por lo tanto, R^{1A} es $-\text{CH}(R^{1AX})(R^{1AY})$ es $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (a partir de acetaldehído, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{H}$).

- 15 "*CH-Disustituido*" (es decir, *a partir de cetonas*):

En una realización:

- 20 R^{1AX} es independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{1AY} es independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} ;

en los que:

- 25 cada carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: $-\text{R}^{\text{S}1}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-\text{OR}^{\text{S}1}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{S}1}$, $-\text{NR}^{\text{S}1}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{S}1}$; en los que cada $-\text{R}^{\text{S}1}$ es un grupo alquilo C_{1-4} .

En una realización:

- 30 R^{1AX} es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{1AY} es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

- 35 En una realización:

R^{1AX} es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; y
 R^{1AY} es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; o
 R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

- 40 En una realización:

R^{1AX} es independientemente alquilo C_{1-4} o fenilo; y
 R^{1AY} es independientemente alquilo C_{1-4} o fenilo; o
 R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

- 45 R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

En una realización:

- 50 R^{1AX} es alquilo C_{1-4} ; y
 R^{1AY} es alquilo C_{1-4} ; o
 R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

En una realización:

- 55 R^{1AX} es alquilo C_{1-4} ; y
 R^{1AY} es alquilo C_{1-4} .

Por ejemplo, en una realización, R^{1AX} es -Me y R^{1AY} es -Me, y por lo tanto, R^{1A} es $-\text{CH}(R^{1AX})(R^{1AY})$ es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (a partir de acetona, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$).

- 60 "*Formación de anillos CH-disustituídos*" (es decir, *a partir de cetonas cíclicas*):

En una realización:

R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

- 65 Por ejemplo, en una realización, R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman $-(\text{CH}_2)_5-$, y por lo tanto, R^{1A} es -

$\text{CH}(\text{R}^{1\text{AX}})(\text{R}^{1\text{AY}})$ es $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_5-]$, es decir, ciclohexilo (a partir de ciclohexanona).

Los grupos $\text{R}^{1\text{BX}}$ y $\text{R}^{1\text{BY}}$

5 En los compuestos descritos en el presente documento:

$\text{R}^{1\text{BX}}$, si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 $\text{R}^{1\text{BY}}$, si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 $\text{R}^{1\text{BX}}$ y $\text{R}^{1\text{BY}}$, si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquileno C_{4-6} ;

10

en los que:

cada carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: $-\text{R}^{\text{S1}}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-\text{OR}^{\text{S1}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{S1}}$, $-\text{NR}^{\text{S1}}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{S1}}$; en los que cada $-\text{R}^{\text{S1}}$ es un grupo alquilo C_{1-4} .

15

En una realización:

$\text{R}^{1\text{BX}}$, si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 $\text{R}^{1\text{BY}}$, si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 $\text{R}^{1\text{BX}}$ y $\text{R}^{1\text{BY}}$, si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquileno C_{4-6} ;

20

En una realización:

$\text{R}^{1\text{BX}}$, si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; y
 $\text{R}^{1\text{BY}}$, si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; o
 $\text{R}^{1\text{BX}}$ y $\text{R}^{1\text{BY}}$, si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquileno C_{4-6} .

25

En una realización:

$\text{R}^{1\text{BX}}$, si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-4} , o fenilo; y
 $\text{R}^{1\text{BY}}$, si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-4} , o fenilo; o
 $\text{R}^{1\text{BX}}$ y $\text{R}^{1\text{BY}}$, si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquileno C_{4-6} .

30

En una realización:

$\text{R}^{1\text{BX}}$, si está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-4} ; y
 $\text{R}^{1\text{BY}}$, si está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-4} ; o
 $\text{R}^{1\text{BX}}$ y $\text{R}^{1\text{BY}}$, si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquileno C_{4-6} .

35

En una realización:

$\text{R}^{1\text{BX}}$, si está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-4} ; y
 $\text{R}^{1\text{BY}}$, si está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-4} .

40

45 "*CH-sin sustituir*" (es decir, a partir de formaldehído):

En una realización:

$\text{R}^{1\text{BX}}$ es -H.
 $\text{R}^{1\text{BY}}$ es -H.

50

En esta realización, $\text{R}^{1\text{BX}}$ es -H y $\text{R}^{1\text{BY}}$ es -H, y por lo tanto, $\text{R}^{1\text{B}}$ es $-\text{CH}(\text{R}^{1\text{BX}})(\text{R}^{1\text{BY}})$ es $-\text{CH}_3$ (a partir de formaldehído, $\text{HC}(=\text{O})\text{H}$).

55 "*CH-Monosustituido*" (es decir, a partir de otros aldehídos):

En una realización:

$\text{R}^{1\text{BX}}$, si está presente, es independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 $\text{R}^{1\text{BY}}$, si está presente, es -H;

60

en el que:

carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: $-\text{R}^{\text{S1}}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-\text{OR}^{\text{S1}}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{S1}}$, $-\text{NR}^{\text{S1}}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{S1}}$; en los que cada $-\text{R}^{\text{S1}}$ es un grupo alquilo C_{1-4} .

65

En una realización:

R^{1BX} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{1BY} , si está presente, es -H;

En una realización:

R^{1BX} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; y
 R^{1BY} , si está presente, es -H.

En una realización:

R^{1BX} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} o fenilo; y
 R^{1BY} , si está presente, es -H.

En una realización:

R^{1BX} , si está presente, es alquilo C_{1-4} ; y
 R^{1BY} , si está presente, es -H.

Por ejemplo, en una realización, R^{1BX} es -Me y R^{1BY} es -H, y por lo tanto, R^{1B} es -CH(R^{1BX})(R^{1BY}) es -CH₂CH₃ (a partir de acetaldehído, CH₃C(=O)H).

"CH-Disustituido" (es decir, a partir de cetonas):

En una realización:

R^{1BX} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{1BY} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{1BX} y R^{1BY} , si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} ;

en el que:

cada carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: -R^{S1}, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR^{S1}, -NH₂, -NHR^{S1}, -NR^{S1}₂, pirrolidino, piperidino, morfolino, -C(=O)OH, y -C(=O)OR^{S1}; en los que cada -R^{S1} es un grupo alquilo C_{1-4} .

En una realización:

R^{1BX} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{1BY} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{1BX} y R^{1BY} , si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} ;

En una realización:

R^{1BX} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; y
 R^{1BY} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; o
 R^{1BX} y R^{1BY} , si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} .

En una realización:

R^{1BX} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} o fenilo; y
 R^{1BY} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} o fenilo; o
 R^{1BX} y R^{1BY} , si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} .

En una realización:

R^{1BX} , si está presente, es alquilo C_{1-4} ; y
 R^{1BY} , si está presente, es alquilo C_{1-4} ; o
 R^{1BX} y R^{1BY} , si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} .

En una realización:

R^{1BX} , si está presente, es alquilo C_{1-4} ; y
 R^{1BY} , si está presente, es alquilo C_{1-4} .

Por ejemplo, en una realización, R^{1BX} es -Me y R^{1BY} es -Me, y por lo tanto, R^{1B} es -CH(R^{1BX})(R^{1BY}) es -CH(CH₃)₂ (a

partir de acetona, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$).

"Formación de anillos CH-disustituídos" (es decir, a partir de cetonas cíclicas):

- 5 En una realización:
 $\text{R}^{1\text{BX}}$ y $\text{R}^{1\text{BY}}$, considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

Por ejemplo, en una realización, $\text{R}^{1\text{BX}}$ y $\text{R}^{1\text{BY}}$, considerados conjuntamente, forman $-(\text{CH}_2)_5-$, y por lo tanto, $\text{R}^{1\text{B}}$ es $-\text{CH}(\text{R}^{1\text{BX}})(\text{R}^{1\text{BY}})-$ es $-\text{CH}[-(\text{CH}_2)_5-]$, es decir, ciclohexilo (a partir de ciclohexanona).

10 El grupo $\text{R}^{1\text{AB}}$

En los compuestos descritos en el presente documento:

- 15 $\text{R}^{1\text{AB}}$ es alquileo C_{2-4} .
 En una realización, $\text{R}^{1\text{AB}}$ es alquileo C_{3-4} .
 En una realización, $\text{R}^{1\text{AB}}$ es alquileo C_2 .
 En una realización, $\text{R}^{1\text{AB}}$ es alquileo C_3 .
 En una realización, $\text{R}^{1\text{AB}}$ es alquileo C_4 .
 20 En una realización, $\text{R}^{1\text{AB}}$ es alquileo C_{2-4} lineal.
 En una realización, $\text{R}^{1\text{AB}}$ es alquileo C_{3-4} lineal.
 En una realización, $\text{R}^{1\text{AB}}$ es alquileo C_2 lineal (es decir $-(\text{CH}_2)_2-$).
 En una realización, $\text{R}^{1\text{AB}}$ es alquileo C_3 lineal (es decir $-(\text{CH}_2)_3-$).
 En una realización, $\text{R}^{1\text{AB}}$ es alquileo C_4 lineal (es decir $-(\text{CH}_2)_4-$).

25 Por ejemplo, en una realización, $\text{R}^{1\text{A}}$ y $\text{R}^{1\text{B}}$, considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2-\text{R}^{1\text{AB}}-\text{CH}_2-$; y $\text{R}^{1\text{AB}}$ es $-(\text{CH}_2)_3-$; y, por lo tanto, $\text{R}^{1\text{A}}$ y $\text{R}^{1\text{B}}$, considerados conjuntamente, forman $-(\text{CH}_2)_5-$; y, por lo tanto, el grupo $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$ es piperidino (a partir del di-aldehído, glutaraldehído).

30 Los grupos $\text{R}^{2\text{AX}}$ y $\text{R}^{2\text{AY}}$

En los compuestos descritos en el presente documento:

- 35 $\text{R}^{2\text{AX}}$ es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 $\text{R}^{2\text{AY}}$ es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 $\text{R}^{2\text{AX}}$ y $\text{R}^{2\text{AY}}$, considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} ;

en los que:

40 cada carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: $-\text{R}^{\text{S}2}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-\text{OR}^{\text{S}2}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{S}2}$, $-\text{NR}^{\text{S}2}$, pirrolidino, piperidino, morfolino, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{S}2}$; en los que cada $-\text{R}^{\text{S}2}$ es un grupo alquilo C_{1-4} .

En una realización:

- 45 $\text{R}^{2\text{AX}}$ es independientemente -H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 $\text{R}^{2\text{AY}}$ es independientemente -H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 $\text{R}^{2\text{AX}}$ y $\text{R}^{2\text{AY}}$, considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

En una realización:

- 50 $\text{R}^{2\text{AX}}$ es independientemente -H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; y
 $\text{R}^{2\text{AY}}$ es independientemente -H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; o
 $\text{R}^{2\text{AX}}$ y $\text{R}^{2\text{AY}}$, considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

En una realización:

- 55 $\text{R}^{2\text{AX}}$ es independientemente -H, alquilo C_{1-4} o fenilo; y
 $\text{R}^{2\text{AY}}$ es independientemente -H, alquilo C_{1-4} o fenilo; o
 $\text{R}^{2\text{AX}}$ y $\text{R}^{2\text{AY}}$, considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

En una realización:

- 60 $\text{R}^{2\text{AX}}$ es independientemente -H o alquilo C_{1-4} ; y
 $\text{R}^{2\text{AY}}$ es independientemente -H o alquilo C_{1-4} ; o
 65 $\text{R}^{2\text{AX}}$ y $\text{R}^{2\text{AY}}$, considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

En una realización:

R^{2AX} es independientemente -H o alquilo C_{1-4} ; y
 R^{2AY} es independientemente -H o alquilo C_{1-4} .

5

"CH-sin sustituir" (es decir, a partir de formaldehído):

En una realización:

10 R^{2AX} es -H.
 R^{2AY} es -H.

En esta realización, R^{2AX} es -H y R^{2AY} es -H, y, por lo tanto, R^{2A} es $-CH(R^{2AX})(R^{2AY})$ es $-CH_3$ (a partir de formaldehído, $HC(=O)H$).

15

"CH-Monosustituido" (es decir, a partir de otros aldehídos):

En una realización:

20 R^{2AX} es independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{2AY} es -H;

en el que:

25 carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: $-R^S$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-OR^{S2}$, $-NH_2$, $-NHR^{S2}$, $-NR^{S2}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, $-C(=O)OH$, y $-C(=O)OR^{S2}$; en los que cada $-R^{S2}$ es un grupo alquilo C_{1-4} .

En una realización:

30 R^{2AX} es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{2AY} es -H.

En una realización:

35 R^{2AX} es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; y
 R^{2AY} es -H.

En una realización:

40 R^{2AX} es independientemente alquilo C_{1-4} o fenilo; y
 R^{2AY} es -H.

En una realización:

45 R^{2AX} es alquilo C_{1-4} ; y
 R^{2AY} es -H.

Por ejemplo, en una realización, R^{2AX} es -Me y R^{2AY} es -H, y por lo tanto, R^{2A} es $-CH(R^{2AX})(R^{2AY})$ es $-CH_2CH_3$ (a partir de acetaldehído, $CH_3C(=O)H$).

50

"CH-Disustituido" (es decir, a partir de cetonas):

En una realización:

55 R^{2AX} es independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{2AY} es independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{2AX} y R^{2AY} , considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} ;

en los que:

60 cada carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: $-R^{S2}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-OR^{S2}$, $-NH_2$, $-NHR^{S2}$, $-NR^{S2}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, $-C(=O)OH$, y $-C(=O)OR^{S2}$; en los que cada $-R^{S2}$ es un grupo alquilo C_{1-4} .

En una realización:

65

R^{2AX} es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y

R^{2AY} es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o R^{2AX} y R^{2AY} , considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} .

En una realización:

5

R^{2AX} es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; y R^{2AY} es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; o R^{2AX} y R^{2AY} , considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} .

10 En una realización:

R^{2AX} es independientemente alquilo C_{1-4} o fenilo; y R^{2AY} es independientemente alquilo C_{1-4} o fenilo; o R^{2AX} y R^{2AY} , considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} .

15

En una realización:

R^{2AX} es alquilo C_{1-4} ; y R^{2AY} es alquilo C_{1-4} ; o R^{2AX} y R^{2AY} , considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} .

20

En una realización:

R^{2AX} es alquilo C_{1-4} ; y R^{2AY} es alquilo C_{1-4} .

25

Por ejemplo, en una realización, R^{2AX} es -Me y R^{2AY} es -Me, y por lo tanto, R^{2A} es $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$ es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (a partir de acetona, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$).

30 *"Formación de anillos CH-disustituídos" (es decir, a partir de cetonas cíclicas):*

En una realización: R^{2AX} y R^{2AY} , considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} .

35 Por ejemplo, en una realización, R^{2AX} y R^{2AY} , considerados conjuntamente, forman $-(\text{CH}_2)_5-$, y por lo tanto, R^{2A} es $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$ es $-\text{CH}[-(\text{CH}_2)_5-]$, es decir, ciclohexilo (a partir de ciclohexanona).

Los grupos R^{2BX} y R^{2BY}

40 En los compuestos descritos en el presente documento:

R^{2BX} , si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y R^{2BY} , si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o R^{2BX} y R^{2BY} , si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} ;

45

en los que:

cada carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: $-\text{R}^{\text{S}2}$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-\text{OR}^{\text{S}2}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^{\text{S}2}$, $-\text{NR}^{\text{S}2}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{S}2}$; en los que cada $-\text{R}^2$ es un grupo alquilo C_{1-4} .

50

En una realización:

R^{2BX} , si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y R^{2BY} , si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o R^{2BX} y R^{2BY} , si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} ;

55

En una realización:

R^{2BX} , si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; y R^{2BY} , si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; o R^{2BX} y R^{2BY} , si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} .

60

En una realización:

R^{2BX} , si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-4} , o fenilo; y R^{2BY} , si está presente, es independientemente -H, alquilo C_{1-4} , o fenilo; o

65

R^{2BX} y R^{2BY} , si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

En una realización:

- 5 R^{2BX} , si está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-4} ; y
 R^{2BY} , si está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-4} ; o
 R^{2BX} y R^{2BY} , si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} .

En una realización:

- 10 R^{2BX} , si está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-4} ; y
 R^{2BY} , si está presente, es independientemente -H o alquilo C_{1-4} .

"CH-sin sustituir" (es decir, a partir de formaldehído):

- 15 En una realización:

R^{2BX} es -H.
 R^{2BY} es -H.

- 20 En esta realización, R^{2BX} es -H y R^{2BY} es -H, y por lo tanto, R^{2B} es $-CH(R^{2BX})(R^{2BY})$ es $-CH_3$ (a partir de formaldehído, $HC(=O)H$).

"CH-Monosustituido" (es decir, a partir de otros aldehídos):

- 25 En una realización:

R^{2BX} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{2BY} , si está presente, es -H;

- 30 en el que:
carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: $-R^S$, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-OR^{S2}$,
 $-NH_2$, $-NHR^{S2}$, $-NR^{S2}_2$, pirrolidino, piperidino, morfolino, $-C(=O)OH$, y $-C(=O)OR^{S2}$; en los que cada $-R^{S2}$ es un grupo
alquilo C_{1-4} .

- 35 En una realización:

R^{2BX} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{2BY} , si está presente, es -H;

- 40 En una realización:

R^{2BX} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{5-6} , o fenilo; y
 R^{2BY} , si está presente, es -H.

- 45 En una realización:

R^{2BX} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} o fenilo; y
 R^{2BY} , si está presente, es -H.

- 50 En una realización:

R^{2BX} , si está presente, es alquilo C_{1-4} ; y
 R^{2BY} , si está presente, es -H.

- 55 Por ejemplo, en una realización, R^{2BX} es -Me y R^{2BY} es -H, y por lo tanto, R^{2B} es $-CH(R^{2BX})(R^{2BY})$ es $-CH_2CH_3$ (a partir de acetaldehído, $CH_3C(=O)H$).

"CH-Disustituido" (es decir, a partir de cetonas):

- 60 En una realización:

R^{2BX} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{2BY} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{2BX} y R^{2BY} , si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquileo C_{4-6} ;

65

en los que:

cada carboarilo C₆₋₁₀ está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de: -R^{S2}, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OR^{S2}, -NH₂, -NHR^{S2}, -NR^{S2}, pirrolidino, piperidino, morfolino, -C(=O)OH, y -C(=O)OR^{S2}; en los que cada -R^{S2} es un grupo alquilo C₁₋₄.

5

En una realización:

R^{2BX}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; y

R^{2BY}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o carboarilo C₆₋₁₀; o

10 R^{2BX} y R^{2BY}, si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquileno C₄₋₆;

En una realización:

R^{2BX}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₅₋₆, o fenilo; y

15 R^{2BY}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₅₋₆, o fenilo; o

R^{2BX} y R^{2BY}, si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquileno C₄₋₆.

En una realización:

20 R^{2BX}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ o fenilo; y

R^{2BY}, si está presente, es independientemente alquilo C₁₋₄ o fenilo; o

R^{2BX} y R^{2BY}, si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquileno C₄₋₆.

En una realización:

25

R^{2BX}, si está presente, es alquilo C₁₋₄; y

R^{2BY}, si está presente, es alquilo C₁₋₄; o

R^{2BX} y R^{2BY}, si están presentes, considerados conjuntamente, forman alquileno C₄₋₆.

30 En una realización:

R^{2BX}, si está presente, es alquilo C₁₋₄; y

R^{2BY}, si está presente, es alquilo C₁₋₄.

35 Por ejemplo, en una realización, R^{2BX} es -Me y R^{2BY} es -Me, y por lo tanto, R^{2B} es -CH(R^{2BX})(R^{2BY}) es -CH(CH₃)₂ (a partir de acetona, CH₃C(=O)CH₃).

"Formación de anillos CH-disustituídos" (es decir, a partir de cetonas cíclicas):

40 En una realización:

R^{2BX} y R^{2BY}, considerados conjuntamente, forman alquileno C₄₋₆.

Por ejemplo, en una realización, R^{2BX} y R^{2BY}, considerados conjuntamente, forman -(CH₂)₅-, y por lo tanto, R^{2B} es -CH(R^{2BX})(R^{2BY}) es -CH[-(CH₂)₅-], es decir, ciclohexilo (a partir de ciclohexanona).

45

El grupo R^{2AB}

En los compuestos descritos en el presente documento:

50 R^{2AB} es alquileno C₂₋₄.

En una realización, R^{2AB} es alquileno C₃₋₄.

En una realización, R^{2AB} es alquileno C₂.

En una realización, R^{2AB} es alquileno C₃.

En una realización, R^{2AB} es alquileno C₄.

55 En una realización, R^{2AB} es alquileno C₂₋₄ lineal.

En una realización, R^{2AB} es alquileno C₃₋₄ lineal.

En una realización, R^{2AB} es alquileno C₂ lineal (es decir -(CH₂)₂-).

En una realización, R^{2AB} es alquileno C₃ lineal (es decir -(CH₂)₃-).

En una realización, R^{2AB} es alquileno C₄ lineal (es decir -(CH₂)₄-).

60

Por ejemplo, en una realización, R^{2A} y R^{2B}, considerados conjuntamente, forman -CH₂-R^{2AB}-CH₂-; y

R^{2AB} es -(CH₂)₃-; y

por lo tanto, R^{2A} y R^{2B}, considerados conjuntamente, forman -(CH₂)₅-; y

por lo tanto, el grupo -NR^{2A}R^{2B} es piperidino (a partir del di-aldehído, glutaraldehído).

65

Los grupos R^{1A}, R^{1B}, R^{2A} y R^{2B}

En una realización:

- 5 R^{1A} y R^{2A} son iguales; y
 R^{1B} y R^{2B} son iguales.

En una realización:

- 10 R^{1A} y R^{2A} son iguales;
 R^{1B} y R^{2B} son iguales; y
 R^{1A} y R^{1B} son iguales.

En una realización:

- 15 R^{1A} y R^{2A} son iguales; y
 R^{1B} y R^{2B} son iguales; pero
 R^{1A} y R^{1B} son diferentes.

Algunas realizaciones preferidas

- 20 "*Mismos sustituyentes N,N-disustituidos*":
 En una realización:

- 25 R^{1A} es -Me y R^{1B} es -Me (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es $-NMe_2$);
 R^{2A} es -Me y R^{2B} es -Me (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es $-NMe_2$).

En una realización:

- 30 R^{1A} es -Et y R^{1B} es -Et (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es $-NEt_2$);
 R^{2A} es -Et y R^{2B} es -Et (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es $-NEt_2$).

En una realización:

- 35 R^{1A} es -nPr y R^{1B} es -nPr (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es $-N(nPr)_2$);
 R^{2A} es -nPr y R^{2B} es -nPr (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es $-N(nPr)_2$).

En una realización:

- 40 R^{1A} es -nBu y R^{1B} es -nBu (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es $-N(nBu)_2$);
 R^{2A} es -nBu y R^{2B} es -nBu (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es $-N(nBu)_2$).

"N-Monosustituido":

- 45 En una realización:
 R^{1A} es -iPr y R^{1B} es -H (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es $-N(iPr)H$);
 R^{2A} es -iPr y R^{2B} es -H (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es $-N(iPr)H$).

- 50 En una realización:
 R^{1A} es -iBu y R^{1B} es -H (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es $-N(iBu)H$);
 R^{2A} es -iBu y R^{2B} es -H (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es $-N(iBu)H$).

- 55 En una realización:
 R^{1A} es ciclopentilo y R^{1B} es -H (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es $-N(ciclopentil)H$);
 R^{2A} es ciclopentilo y R^{2B} es -H (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es $-N(ciclopentil)H$).

- 60 En una realización:
 R^{1A} es ciclohexilo y R^{1B} es -H (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es $-N(ciclohexil)H$);
 R^{2A} es ciclohexilo y R^{2B} es -H (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es $-N(ciclohexil)H$).

- 65 "*Diferentes sustituyentes N,N-disustituidos*":

En una realización:

R^{1A} es -iPr y R^{1B} es -Me (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es -N(iPr)(Me));
 R^{2A} es -iPr y R^{2B} es -Me (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es -N(iPr)(Me)).

En una realización:

R^{1A} es -iPr y R^{1B} es -Et (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es -N(iPr)(Et));
 R^{2A} es -iPr y R^{2B} es -Et (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es -N(iPr)(Et)).

En una realización:

R^{1A} es -iPr y R^{1B} es -nPr (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es -N(iPr)(nPr));
 R^{2A} es -iPr y R^{2B} es -nPr (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es -N(iPr)(nPr)).

En una realización:

R^{1A} es -iPr y R^{1B} es -nBu (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es -N(iPr)(nBu));
 R^{2A} es -iPr y R^{2B} es -nBu (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es -N(iPr)(nBu)).

En una realización:

R^{1A} es -iBu y R^{1B} es -Me (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es -N(iBu)(Me));
 R^{2A} es -iBu y R^{2B} es -Me (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es -N(iBu)(Me)).

En una realización:

R^{1A} es -iBu y R^{1B} es -Et (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es -N(iBu)(Et));
 R^{2A} es -iBu y R^{2B} es -Et (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es -N(iBu)(Et)).

En una realización:

R^{1A} es -iBu y R^{1B} es -nPr (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es -N(iBu)(nPr));
 R^{2A} es -iBu y R^{2B} es -nPr (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es -N(iBu)(nPr)).

En una realización:

R^{1A} es -iBu y R^{1B} es -nBu (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es -N(iBu)(nBu));
 R^{2A} es -iBu y R^{2B} es -nBu (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es -N(iBu)(nBu)).

"Formación de anillos disustituídos":

En una realización:

R^{1A} y R^{1B} forman juntos $-(CH_2)_4-$ (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es pirrolidino);
 R^{2A} y R^{2B} forman juntos $-(CH_2)_4-$ (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es pirrolidino).

En una realización:

R^{1A} y R^{1B} forman juntos $-(CH_2)_5-$ (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es piperidino);
 R^{2A} y R^{2B} forman juntos $-(CH_2)_5-$ (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es piperidino).

En una realización:

R^{1A} y R^{1B} forman juntos $-(CH_2)_6-$ (y, por consiguiente, $-NR^{1A}R^{1B}$ es azepano);
 R^{2A} y R^{2B} forman juntos $-(CH_2)_6-$ (y, por consiguiente, $-NR^{2A}R^{2B}$ es azepano).

Los grupos R^3 y R^4

En los compuestos descritos en el presente documento:

R^3 es independientemente H o alquilo C_{1-4} ; y
 R^4 es independientemente H o alquilo C_{1-4} .

En una realización:

R³ es independientemente H; y
R⁴ es independientemente H.

En una realización:

5 R³ es independientemente alquilo C₁₋₄; y
R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄.

En una realización, R³ y R⁴ son iguales.

10 En una realización, R³ y R⁴ son diferentes.

En una realización, R³ y R⁴ son ambos -H.

15 En una realización, R³ y R⁴ son ambos -Me.

En una realización, R³ y R⁴ son ambos -Et.

Los grupos R⁵ y R⁶

20 En los compuestos descritos en el presente documento:

R⁵ es independientemente H o alquilo C₁₋₄; y
R⁶ es independientemente H o alquilo C₁₋₄.

25 En una realización:

R⁵ es independientemente H; y
R⁶ es independientemente H.

30 En una realización:

R⁵ es independientemente alquilo C₁₋₄; y
R⁶ es independientemente alquilo C₁₋₄.

35 En una realización, R⁵ y R⁶ son iguales.

En una realización, R⁵ y R⁶ son diferentes.

40 En una realización, R⁵ y R⁶ son ambos -H.

En una realización, R⁵ y R⁶ son ambos -Me.

En una realización, R⁵ y R⁶ son ambos -Et.

45 Los grupos R⁷ y R⁸

En los compuestos descritos en el presente documento:

50 R⁷ es independientemente H o alquilo C₁₋₄; y
R⁸ es independientemente H o alquilo C₁₋₄.

En una realización:

55 R⁷ es independientemente H; y
R⁸ es independientemente H.

En una realización:

60 R⁷ es independientemente alquilo C₁₋₄; y
R⁸ es independientemente alquilo C₁₋₄.

En una realización, R⁷ y R⁸ son iguales.

En una realización, R⁷ y R⁸ son diferentes.

65 En una realización, R⁷ y R⁸ son ambos -H.

En una realización, R^7 y R^8 son ambos -Me.

En una realización, R^7 y R^8 son ambos -Et.

Los grupos $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$

5 Los grupos $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ son contraiones aniónicos (por ejemplo, contraiones aniónicos farmacéuticamente aceptables) en compuestos de Fórmula (2).

10 Los grupos $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ pueden ser dos aniones de carga única separados (por ejemplo, aniones farmacéuticamente aceptables), que pueden ser iguales o diferentes.

En un ejemplo de tal realización, cada uno de $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ es Cl^- .

15 Como alternativa, los grupos $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ forman juntos un anión doblemente cargado (por ejemplo, un anión farmacéuticamente aceptable).

En un ejemplo de tal realización, $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ forman juntos SO_4^{2-} .

20 En los compuestos descritos en el presente documento:

cada uno de $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ es independientemente un anión de carga única; o
 $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$, considerados conjuntamente, forman un anión doblemente cargado.

25 En una realización, cada uno de $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ es independientemente un anión de carga única.

En una realización, cada uno de $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ es independientemente un anión de carga única, y $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ son iguales.

30 En una realización, cada uno de $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ es independientemente un anión de carga única, y $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ son diferentes (por ejemplo, una "sal mixta").

En una realización, $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$, considerados conjuntamente, forman un anión doblemente cargado.

35 En una realización, cada uno de $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$, o $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ considerados conjuntamente, son iones farmacéuticamente aceptables, y los compuestos de Fórmula (2) resultantes son sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de aniones adecuados incluyen:

40 aniones inorgánicos derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico, y fosforoso; y
 aniones orgánicos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, bencenosulfónico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glucurónico, galacturónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalenocarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, mícico, naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, para-toluenosulfónico,
 45 fenilacético, fenilsulfónico, propanodisulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico.

En una realización:

50 $X^{1(-)}$ es independientemente F^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , NO_2^- , o $R^{X1}SO_3^-$; y
 $X^{2(-)}$ es independientemente F^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , NO_2^- , o $R^{X2}SO_3^-$; o
 $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$, considerados conjuntamente, forman SO_4^{2-} o $R^Y(SO_3)_2^{2-}$;

en los que:

55 R^{X1} es independientemente alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ;
 R^{X2} es independientemente alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^Y es independientemente alquileno C_{1-6} o carboarileno C_{6-10} ;

60 en los que:
 cada cicloalquilo C_{3-6} , cada carboarilo C_{6-10} , y cada carboarileno C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

Tabla 1 Ejemplos de $R^{X1}/R^{X2}/R^{X3}$		
$R^{X1}/R^{X2}/R^{X3}$	Anión correspondiente	Ácido correspondiente
-Me	MeSO_3^- (mesilato)	ácido metanosulfónico (MSOH)
-Et	EtSO_3^- (esilato)	ácido etanosulfónico (ESOH)
fenilo	$(\text{Fenil})\text{SO}_3^-$	ácido bencenosulfónico (BSA)
tolilo	$(\text{Tolil})\text{SO}_3^-$	ácido p-toluenosulfónico (TSOH)
naftilo	$(\text{Naftil})\text{SO}_3^-$	ácido naftalenosulfónico (NSA)

Tabla 2 Ejemplos de R^Y		
R^Y	Anión correspondiente	Ácido correspondiente
$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{O}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$	ácido etanodisulfónico (EDSA)
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{O}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$	ácido propanodisulfónico (PDSA)
naftaleno-di-ilo	$-\text{O}_3\text{S}(\text{naftaleno-di-il})\text{SO}_3^-$	ácido naftalenodisulfónico (NDSA)

En una realización:

- 5 $X^{1(-)}$ es independientemente F^- , Cl^- , Br , NO_3^- , NO_2^- , o $\text{R}^{X1}\text{SO}_3^-$; y
 $X^{2(-)}$ es independientemente F^- , Cl^- , Br , NO_3^- , NO_2^- , o $\text{R}^{X2}\text{SO}_3^-$.

En una realización:

- 10 $X^{1(-)}$ es independientemente F^- , Cl^- , Br , o $\text{R}^{X1}\text{SO}_3^-$; y
 $X^{2(-)}$ es independientemente F^- , Cl^- , Br , o $\text{R}^{X2}\text{SO}_3^-$.

En una realización:

- 15 $X^{1(-)}$ es independientemente F^- , Cl^- , o Br^- ; y
 $X^{2(-)}$ es independientemente F^- , Cl^- , o Br^- .

En una realización:

- 20 $X^{1(-)}$ es independientemente $\text{R}^{X1}\text{SO}_3^-$; y
 $X^{2(-)}$ es independientemente $\text{R}^{X2}\text{SO}_3^-$.

En una realización:

- 25 $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$, considerados conjuntamente, forman SO_4^{2-} o $\text{R}^Y(\text{SO}_3)_2^{2-}$.

En una realización:

$X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$, considerados conjuntamente, forman $\text{R}^Y(\text{SO}_3)_2^{2-}$.

- 30 Los grupos R^{X1} , R^{X2} , y R^Y

En una realización:

- 35 R^{X1} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ;
 R^{X2} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^Y , si está presente, es independientemente alquileno C_{1-6} o carboarileno C_{6-10} ;

en los que:

- 40 cada cicloalquilo C_{3-6} , cada carboarilo C_{6-10} , y cada carboarileno C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

En una realización:

- 45 R^{X1} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ;
 R^{X2} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^Y , si está presente, es independientemente alquileno C_{1-6} o carboarileno C_{6-10} ;

en los que:

- 50 cada cicloalquilo C_{3-6} , cada carboarilo C_{6-10} , y cada carboarileno C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

En una realización:

- 5 R^{X1} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ;
 R^{X2} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^Y , si está presente, es independientemente alquileno C_{1-6} o carboarileno C_{6-10} ;

en los que:

- 10 cada cicloalquilo C_{3-6} , cada carboarilo C_{6-10} , y cada carboarileno C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

En una realización:

- 15 R^{X1} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ;
 R^{X2} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^Y , si está presente, es independientemente alquileno C_{1-6} o carboarileno C_{6-10} ;

en los que:

- 20 cada cicloalquilo C_{3-6} , cada carboarilo C_{6-10} , y cada carboarileno C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

En una realización:

- 25 R^{X1} , si está presente, es independientemente -Me, -Et, fenilo, tolilo, o naftilo;
 R^{X2} , si está presente, es independientemente -Me, -Et, fenilo, tolilo, o naftilo; y
 R^Y , si está presente, es independientemente $-(CH_2)_{2-}$, $-(CH_2)_{3-}$, fenileno, o naftaleno-di-ilo.

En una realización:

- 30 $X^{1(-)}$, si está presente, es independientemente F^- ; y
 $X^{2(-)}$, si está presente, es independientemente F^- .

En una realización:

- 35 $X^{1(-)}$, si está presente, es independientemente Cl^- ; y
 $X^{2(-)}$, si está presente, es independientemente Cl^- .

En una realización:

- 40 $X^{1(-)}$, si está presente, es independientemente Br^- ; y
 $X^{2(-)}$, si está presente, es independientemente Br^- .

En una realización:

- 45 $X^{1(-)}$, si está presente, es independientemente $MeSO_3^-$; y
 $X^{2(-)}$, si está presente, es independientemente $MeSO_3^-$.

En una realización:

- 50 $X^{1(-)}$, si está presente, es independientemente $EtSO_3^-$; y
 $X^{2(-)}$, si está presente, es independientemente $EtSO_3^-$.

En una realización:

- 55 $X^{1(-)}$, si está presente, es independientemente $(fenil)SO_3^-$; y
 $X^{2(-)}$, si está presente, es independientemente $(fenil)SO_3^-$.

En una realización:

- 60 $X^{1(-)}$, si está presente, es independientemente $(tolil)SO_3^-$; y
 $X^{2(-)}$, si está presente, es independientemente $(tolil)SO_3^-$.

En una realización:

- 65 $X^{1(-)}$, si está presente, es independientemente $(naftil)SO_3^-$; y
 $X^{2(-)}$, si está presente, es independientemente $(naftil)SO_3^-$.

En una realización:

- 5 $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$, si están presentes, considerados conjuntamente, forman $R^Y(SO_3)_2^{2-}$; y R^Y es $-(CH_2)_2-$.

En una realización:

- 10 $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$, si están presentes, considerados conjuntamente, forman $R^Y(SO_3)_2^{2-}$; y R^Y es $-(CH_2)_3-$.

En una realización:

- 15 $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$, si están presentes, considerados conjuntamente, forman $R^Y(SO_3)_2^{2-}$; y R^Y es fenileno (por ejemplo, 1,4-fenileno).

En una realización:

- 20 $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$, si están presentes, considerados conjuntamente, forman $R^Y(SO_3)_2^{2-}$; y R^Y es naftaleno-di-ilo (por ejemplo, naftaleno-1,5-di-ilo; naftaleno-1,8-di-ilo).

El grupo $X^{3(-)}$

- 25 El grupo $X^{3(-)}$ es un contraión aniónico (por ejemplo, un contraión aniónico farmacéuticamente aceptable) en compuestos de Fórmula (3).

El grupo $X^{3(-)}$ puede ser un anión de carga única (por ejemplo, un anión farmacéuticamente aceptable).

- 30 En un ejemplo de tal realización, $X^{3(-)}$ es Cl^- .

Como alternativa, el grupo $X^{3(-)}$ puede ser un anión con carga múltiple (por ejemplo, doblemente cargado) (por ejemplo, un anión farmacéuticamente aceptable). En tales casos, la relación molar del catión tioninio con respecto al contraanión es un múltiplo correspondiente.

- 35 En un ejemplo de tal realización, $X^{3(-)}$ es SO_4^{2-} (y la relación molar del catión tioninio con respecto al contraanión es 2, o de forma equivalente, la relación molar del contraanión con respecto al catión tioninio es 0,5).

En los compuestos descritos en el presente documento, $X^{3(-)}$ es un anión (por ejemplo, un anión farmacéuticamente aceptable), correspondiente a un ácido.

- 40 En una realización, $X^{3(-)}$ es independientemente un anión de carga única (por ejemplo, un anión farmacéuticamente aceptable), correspondiente a un ácido, HX^3 .

- 45 En una realización, $X^{3(-)}$ es independientemente un anión doblemente cargado (por ejemplo, un anión farmacéuticamente aceptable), correspondiente a un ácido, H_2X^3 .

Ejemplos de aniones adecuados incluyen:

- 50 aniones inorgánicos derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico, y fosforoso; y
aniones orgánicos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, bencenosulfónico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fórmico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glucurónico, galacturónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalenocarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, mícico, naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, para-toluenosulfónico, fenilacético, fenilsulfónico, propanodisulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico.

En una realización:

- 60 $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente F^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , NO_2^- , o $R^{X3}SO_3^-$;
en el que:
 R^{X3} es independientemente alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ;
en el que:
cicloalquilo C_{3-6} y carboarilo C_{6-10} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

- 65 En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente F^- , Cl^- , Br^- , o $R^{X3}SO_3^-$.

En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente F^- , Cl^- , Br^- .

En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente F^- .

5

En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente Cl^- .

En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente Br^- .

10 En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente $R^{X3}SO_3^-$.

En una realización, R^{X3} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; en el que cicloalquilo C_{3-6} y carboarilo C_{6-10} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

15

En una realización, R^{X3} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; en el que cicloalquilo C_{3-6} y carboarilo C_{6-10} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

20 En una realización, R^{X3} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , o carboarilo C_{6-10} ; en el que cicloalquilo C_{3-6} y carboarilo C_{6-10} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

En una realización, R^{X3} , si está presente, es independientemente alquilo C_{1-4} o carboarilo C_{6-10} ; en el que carboarilo C_{6-10} está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

25

En una realización, R^{X3} , si está presente, es independientemente -Me, -Et, fenilo, tolilo, o naftilo;
En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente $MeSO_3^-$.

30

En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente $EtSO_3^-$.

En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente (fenil) SO_3^- .

En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente (tolil) SO_3^- .

35 En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente (naftil) SO_3^- .

En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente (naft-1-il) SO_3^- .

En una realización, $X^{3(-)}$, si está presente, es independientemente (naft-2-il) SO_3^- .

Grupos alquilo

40

En una realización, el o cada alquilo C_{1-10} es alquilo C_{1-6} .

En una realización, el o cada alquilo C_{1-10} es alquilo C_{1-4} .

En una realización, el o cada alquilo C_{1-6} es alquilo C_{1-4} .

45 En una realización, el o cada alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4}) es independientemente: -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, o -iBu.

En una realización, el o cada alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4}) es independientemente: -Me, -Et, -nPr, o -iPr.

50

En una realización, el o cada alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4}) es independientemente: -Me o -Et.

En una realización, el o cada alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4}) es -Me.

55 En una realización, el o cada alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4}) es -Et.

En una realización, el o cada alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4}) es -nPr.

En una realización, el o cada alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4}) es -iPr.

En una realización, el o cada alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4}) es -nBu.

En una realización, el o cada alquilo (por ejemplo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4}) es -iBu.

60

Grupos haloalquilo

A fin de disipar cualquier duda, el término "haloalquilo" (por ejemplo, haloalquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4}), como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-10} , un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquilo C_{1-4}) en el que cada uno del uno o más átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno, normalmente el mismo átomo de halógeno.

65

En una realización, el o cada haloalquilo C₁₋₄ es -CF₃, -CH₂CF₃, o -CH₂CH₂F.
 En una realización, el o cada haloalquilo C₁₋₄ es -CF₃.

5 Grupos cicloalquilo

En una realización, el o cada cicloalquilo C₃₋₆ es cicloalquilo C₅₋₆.

En una realización, el o cada cicloalquilo C₃₋₆ es ciclopropilo.

10 En una realización, el o cada cicloalquilo C₃₋₆ es ciclobutilo.

En una realización, el o cada cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₅₋₆) es ciclopentilo.

En una realización, el o cada cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₅₋₆) es ciclohexilo.

15 Grupos alquilenos

A fin de disipar cualquier duda, el término "alquilenos" se usa en el presente documento en el sentido convencional para referirse a un sustituyente que se deriva de un alcano, y que tiene dos puntos de unión, en el que cada unión es a través de un átomo de carbono, y se obtiene mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, para el alcano metano (es decir, CH₄), el grupo alquilo correspondiente es metilo (es decir, -CH₃), y el grupo alquilenos correspondiente es metileno (es decir, -CH₂-).

En una realización, el o cada alquilenos C₁₋₆ es alquilenos C₁₋₄.

25 En una realización, el o cada alquilenos C₁₋₆ es alquilenos C₂₋₄.

En una realización, el o cada alquilenos C₁₋₆ es alquilenos C₄₋₆.

En una realización, el o cada alquilenos C₁₋₆ es alquilenos C₁₋₄ lineal.

En una realización, el o cada alquilenos C₁₋₆ es alquilenos C₂₋₄ lineal.

30 En una realización, el o cada alquilenos C₁₋₆ es alquilenos C₄₋₆ lineal.

En una realización, el o cada alquilenos C₄₋₆ es alquilenos C₄ lineal (es decir, -(CH₂)₄-).

En una realización, el o cada alquilenos C₄₋₆ es alquilenos C₅ lineal (es decir, -(CH₂)₅-).

En una realización, el o cada alquilenos C₄₋₆ es alquilenos C₆ lineal (es decir, -(CH₂)₆-).

35 En una realización, el o cada alquilenos (por ejemplo, alquilenos C₁₋₆, alquilenos C₁₋₄) es metileno (es decir, -CH₂-).

En una realización, el o cada alquilenos (por ejemplo, alquilenos C₁₋₆, alquilenos C₁₋₄, alquilenos C₂₋₄) es etileno (es decir, -(CH₂)₂-).

40 En una realización, el o cada alquilenos (por ejemplo, alquilenos C₁₋₆, alquilenos C₁₋₄, alquilenos C₂₋₄) es propileno (es decir, -(CH₂)₃-).

En una realización, el o cada alquilenos (por ejemplo, alquilenos C₁₋₆, alquilenos C₁₋₄, alquilenos C₂₋₄, alquilenos C₄₋₆) es butileno (es decir, -(CH₂)₄-).

45 En una realización, el o cada alquilenos (por ejemplo, alquilenos C₁₋₆, alquilenos C₄₋₆) es pentileno (es decir, -(CH₂)₅-).

En una realización, el o cada alquilenos (por ejemplo, alquilenos C₁₋₆, alquilenos C₄₋₆) es hexileno (es decir, -(CH₂)₆-).

50 Grupos carboarilo

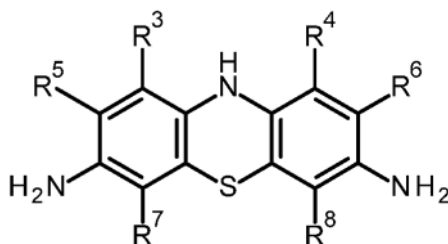
En una realización, el o cada carboarilo C₆₋₁₀ es fenilo o naftilo. En una realización, el o cada carboarilo C₆₋₁₀ es fenilo.

55 En una realización, el o cada carboarilo C₆₋₁₀ está sin sustituir.

Métodos de síntesis

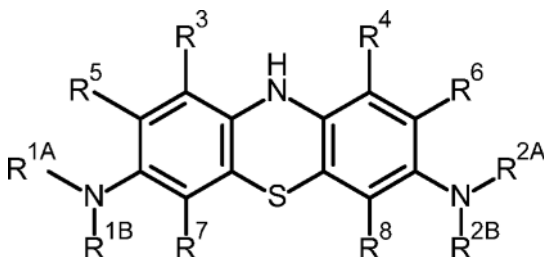
Alquilación selectiva por aminación reductora

60 Los métodos de síntesis proceden a través de una etapa de *alquilación selectiva por aminación reductora*, en la que un compuesto de Fórmula (4):



Fórmula (4)

- 5 se hace reaccionar con aldehído/cetona y un agente de aminación reductora, en condiciones de aminación reductora, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (1):



Fórmula (1)

En la reacción de aminación reductora, un grupo carbonilo, (O=)C<, del aldehído/cetona da lugar a un sustituyente de nitrógeno correspondiente, -CH<. Por consiguiente, puede usarse cualquier aldehído/cetona adecuada, para dar lugar al sustituyente de nitrógeno correspondiente unido a través de un grupo -CH<.

A fin de disipar cualquier duda, el término "aldehído/cetona", como se usa en el presente documento, representa un aldehído, una cetona, una mezcla de aldehídos, una mezcla de cetonas, o una mezcla de aldehídos y cetonas.

Además, para disipar cualquier duda, el término "aldehído", como se usa en el presente documento, pretende incluir tanto un aldehído *monomérico* como un aldehído *polimérico*, a menos que se especifique de otro modo. Por ejemplo, el formaldehído, H-C(=O)-H, es monomérico, y un aldehído polimérico correspondiente es paraformaldehído, HO-[CH₂-O]_n-H. Por consiguiente, a menos que se especifique de otro modo, una referencia a formaldehído pretende incluir formaldehído polimérico, por ejemplo, paraformaldehído. De forma similar, el acetaldehído, CH₃-C(=O)-H, es monomérico, y los aldehídos poliméricos correspondientes incluyen un trímero cíclico (paraldehído), un tetrámero cíclico (metaldehído), y más generalmente poliacetaldehído, HO-[CH(CH₃)-O]_n-H. Por consiguiente, a menos que se especifique de otro modo, una referencia a acetaldehído pretende incluir acetaldehído polimérico, por ejemplo, paraldehído, metaldehído, poliacetaldehído, etc.

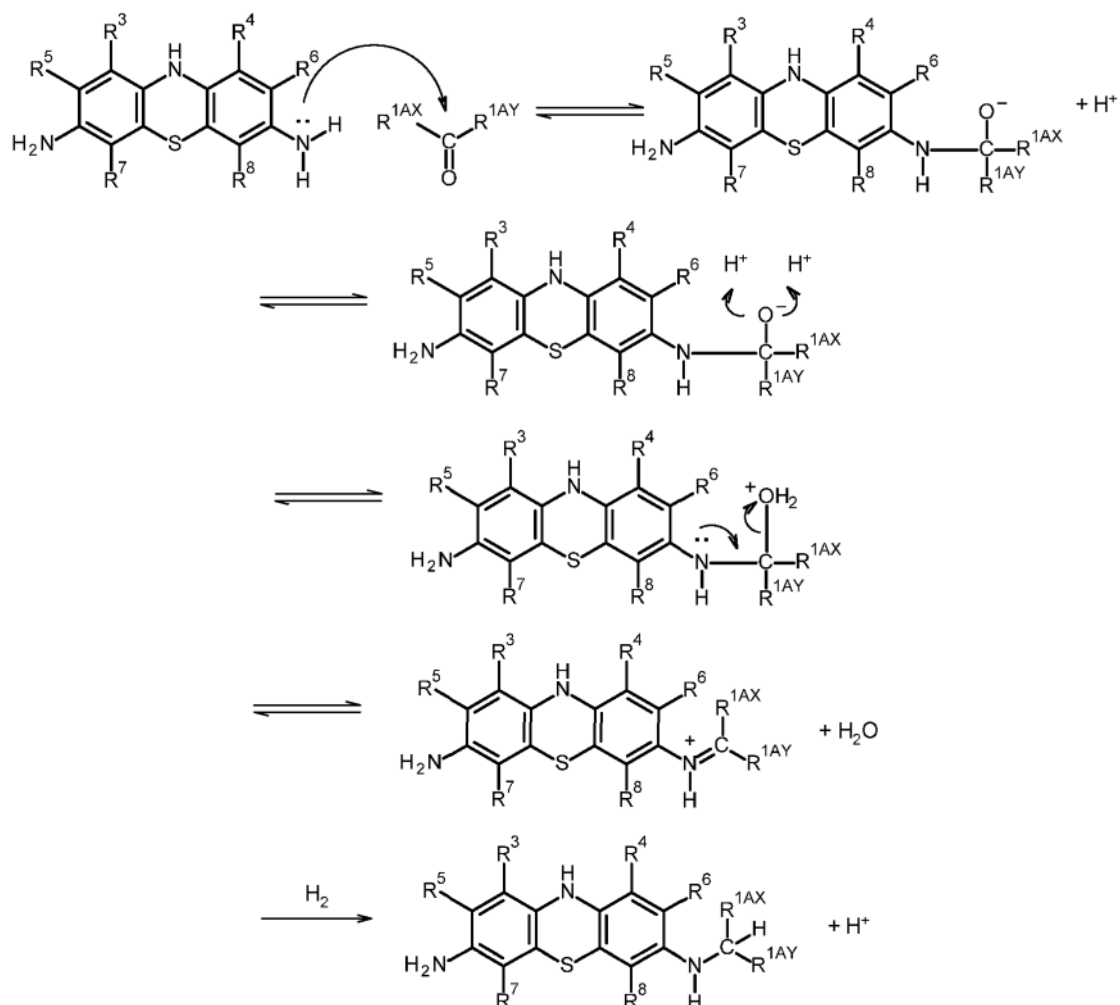
Sorprendente e inesperadamente, la alquilación por aminación reductora es selectiva, es decir, la alquilación es selectiva para los grupos amino pendent en las posiciones 3 y 7 en los compuestos de Fórmula (4), en comparación con el grupo amino de puente en la posición 10 en los compuestos de Fórmula (4). Sorprendente e inesperadamente, la alquilación por aminación reductora se produce preferentemente en los grupos amino pendent en las posiciones 3 y 7, incluso hasta el punto de dialquilación en ambas posiciones, produciéndose poca o ninguna alquilación en el grupo amino de puente en la posición 10.

Mecanismos posibles

Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se ilustran en los siguientes esquemas posibles mecanismos para la alquilación selectiva por aminación reductora.

Un posible mecanismo para la primera alquilación selectiva por aminación reductora se muestra en el siguiente esquema, en el que se utiliza un primer aldehído o cetona, R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}, para una primera alquilación, para dar R^{1A} como -CH(R^{1AX})(R^{1AY}).

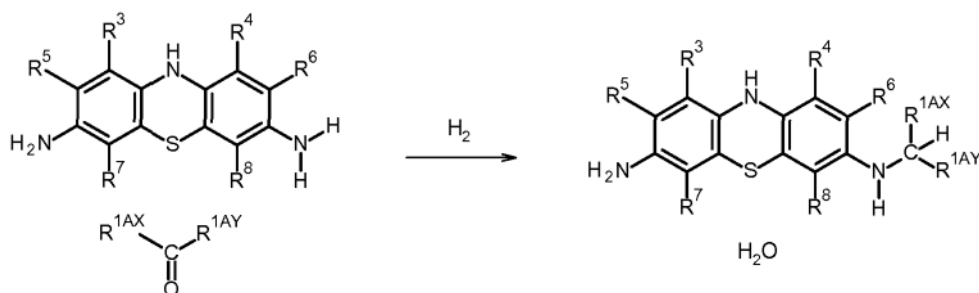
Esquema 1



- 5 Esta primera alquilación selectiva por aminación reductora puede abreviarse como se muestra en el siguiente esquema, en el que se utiliza un primer aldehído o cetona, R¹AX-C(=O)-R¹AY, para una primera alquilación, para dar R¹A como -CH(R¹AX)(R¹AY).

Esquema 2

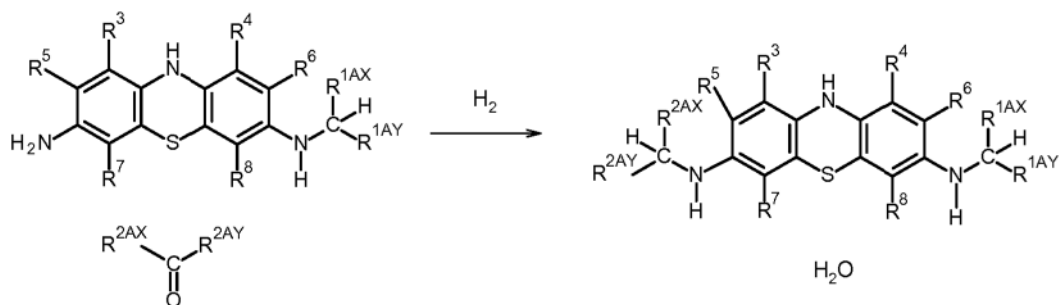
10



Una segunda alquilación selectiva por aminación reductora similar puede abreviarse como se muestra en el siguiente esquema, en el que se utiliza un segundo aldehído o cetona, R²AX-C(=O)-R²AY, para una segunda alquilación, para dar R²A como -CH(R²AX)(R²AY).

15

Esquema 3

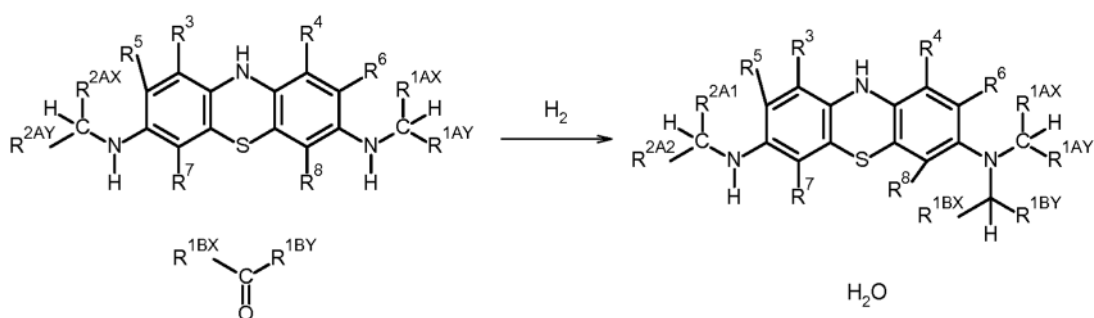


Es posible detenerse aquí y obtener compuestos "N-monosustituídos" (es decir, en los que cada uno de R^{1B} y R^{2B} es -H). Como alternativa, el proceso puede continuarse como se describe a continuación.

Si el proceso debe continuarse, como se describe a continuación, y si R^{1B} y/o R^{2B} han de ser diferentes de R^{1A} y/o R^{2A} , entonces puede ser necesario hacer los grupos "primeros" estéricamente más grandes (como R^{1A} y/o R^{2A}) y los grupos "segundos" estéricamente más pequeños (como R^{1B} y/o R^{2B}). Además, puede resultar deseable aislar el compuesto N-monosustituído antes de una reacción adicional.

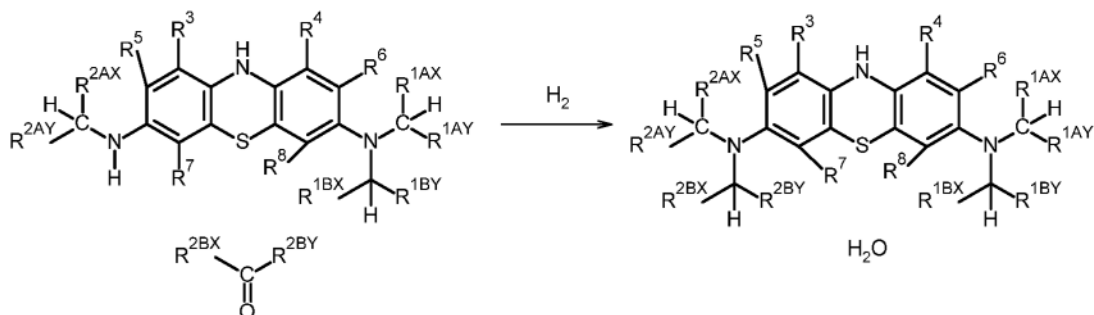
Una tercera alquilación selectiva por aminación reductora similar puede abreviarse como se muestra en el siguiente esquema, en el que se utiliza un tercer aldehído o cetona, $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$, para una tercera alquilación, para dar R^{1B} como $-CH(R^{1BX})(R^{1BY})$.

Esquema 4



Una cuarta alquilación selectiva por aminación reductora similar puede abreviarse como se muestra en el siguiente esquema, en el que se utiliza un cuarto aldehído o cetona, $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$, para una cuarta alquilación, para dar R^{2B} como $-CH(R^{2BX})(R^{2BY})$.

Esquema 5



El aldehído/cetona

De nuevo, en la reacción de aminación reductora, un grupo carbonilo, $(O=C)<$, del aldehído/cetona da lugar a un sustituyente de nitrógeno correspondiente, $-CH<$. Por consiguiente, puede usarse cualquier aldehído/cetona adecuada.

De nuevo, para disipar cualquier duda, el término "aldehído/cetona", como se usa en el presente documento, representa un aldehído, una cetona, una mezcla de aldehídos, una mezcla de cetonas, o una mezcla de aldehídos y

cetonas.

De nuevo, para disipar cualquier duda, el término "aldehído", como se usa en el presente documento, pretende incluir tanto un aldehído *monomérico* como un aldehído *polimérico*, a menos que se especifique de otro modo. Por ejemplo, el formaldehído, $\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$, es monomérico, y un aldehído polimérico correspondiente es paraformaldehído, $\text{HO}-[\text{CH}_2-\text{O}]_n-\text{H}$. Por consiguiente, a menos que se especifique de otro modo, una referencia a formaldehído pretende incluir formaldehído polimérico, por ejemplo, paraformaldehído. De forma similar, el acetaldehído, $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$, es monomérico, y los aldehídos poliméricos correspondientes incluyen un trímero cíclico (paraldehído), un tetramero cíclico (metaldehído), y más generalmente poliacetaldehído, $\text{HO}-[\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}]_n-\text{H}$. Por consiguiente, a menos que se especifique de otro modo, una referencia a acetaldehído pretende incluir acetaldehído polimérico, por ejemplo, paraldehído, metaldehído, poliacetaldehído, etc.

En una realización, el aldehído es un aldehído monomérico.

En una realización, el aldehído es un aldehído polimérico (por ejemplo, paraformaldehído, paraldehído, metaldehído, poliacetaldehído, etc.).

Si se desea un sustituyente de nitrógeno particular (es decir, $\text{R}^{1\text{A}}$, $\text{R}^{1\text{B}}$, $\text{R}^{2\text{A}}$, $\text{R}^{2\text{B}}$), entonces se utiliza el aldehído o cetona correspondiente.

Por ejemplo, si $\text{R}^{1\text{A}}$ tiene que ser $-\text{CH}_3$ (es decir, $-\text{CH}(\text{H})(\text{H})$), entonces se utiliza formaldehído ($\text{HC}(=\text{O})\text{H}$).

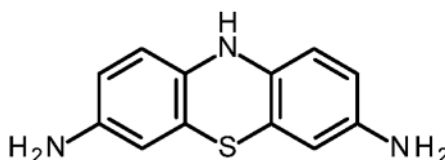
De forma similar, si $\text{R}^{1\text{A}}$ tiene que ser $-\text{Et}$ (es decir, $-\text{CH}(\text{H})(\text{CH}_3)$), entonces se utiliza acetaldehído ($\text{HC}(=\text{O})\text{CH}_3$).

De forma similar, si $\text{R}^{1\text{A}}$ tiene que ser $-\text{iPr}$ (es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), entonces se utiliza acetona ($\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$).

De forma similar, si $\text{R}^{1\text{A}}$ tiene que ser ciclohexilo (es decir, $-\text{CH}[(\text{CH}_2)_5-]$), entonces se utiliza ciclohexanona (es decir, $(\text{O}=\text{C})[(\text{CH}_2)_5-]$).

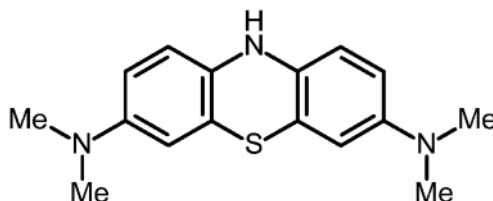
De forma similar, si $\text{R}^{1\text{A}}$ y $\text{R}^{1\text{B}}$, considerados conjuntamente, han de formar $-(\text{CH}_2)_5-$ (es decir, $-\text{CH}(\text{H})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{H})-$), de manera que $-\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{1\text{B}}$ sea piperidino, entonces se utiliza glutaraldehído ($(\text{O}=\text{C})\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{O})$).

Por ejemplo, en una realización, un compuesto de Fórmula (4a):



Fórmula (4a)

se hace reaccionar con formaldehído (por ejemplo, proporcionado como formaldehído, paraformaldehído, etc.), en condiciones de aminación reductora, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (1a):



Fórmula (1a)

En esta realización:

$\text{R}^{1\text{A}}$ es $-\text{CH}_3$ (es decir, $-\text{CH}(\text{H})(\text{H})$, es decir, un sustituyente unido a través de un grupo $-\text{CH}<$);

$\text{R}^{1\text{B}}$ es $-\text{CH}_3$ (es decir, $-\text{CH}(\text{H})(\text{H})$, es decir, un sustituyente unido a través de un grupo $-\text{CH}<$);

$\text{R}^{2\text{A}}$ es $-\text{CH}_3$ (es decir, $-\text{CH}(\text{H})(\text{H})$, es decir, un sustituyente unido a través de un grupo $-\text{CH}<$); y

$\text{R}^{2\text{B}}$ es $-\text{CH}_3$ (es decir, $-\text{CH}(\text{H})(\text{H})$, es decir, un sustituyente unido a través de un grupo $-\text{CH}<$);

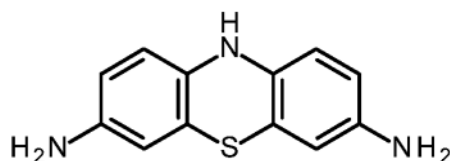
y el aldehído/cetona es $\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$ (es decir, $(\text{O}=\text{C})<$, es decir, $(\text{O}=\text{C})(\text{H})(\text{H})$); o más específicamente:

R^{1A} es $-\text{CH}(R^{1AX})(R^{1AY})$, y es $-\text{CH}_3$;
 R^{1B} es $-\text{CH}(R^{1BX})(R^{1BY})$, y es $-\text{CH}_3$;
 R^{2A} es $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$, y es $-\text{CH}_3$; y
 R^{2B} es $-\text{CH}(R^{2BX})(R^{2BY})$, y es $-\text{CH}_3$;

y el aldehído/cetona es $\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$:

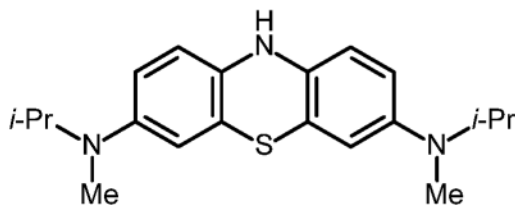
$R^{1AX}-\text{C}(=\text{O})-R^{1AY}$, donde R^{1AX} y R^{1AY} son ambos $-\text{H}$;
 $R^{1BX}-\text{C}(=\text{O})-R^{1BY}$, donde R^{1BX} y R^{1BY} son ambos $-\text{H}$;
 $R^{2AX}-\text{C}(=\text{O})-R^{2AY}$, donde R^{2AX} y R^{2AY} son ambos $-\text{H}$; y
 $R^{2BX}-\text{C}(=\text{O})-R^{2BY}$, donde R^{2BX} y R^{2BY} son ambos $-\text{H}$.

De forma similar, en una realización, un compuesto de la siguiente fórmula:



Fórmula (4a)

se hace reaccionar con una mezcla de acetona y formaldehído (por ejemplo, proporcionado como formaldehído, paraformaldehído, etc.), en condiciones de aminación reductora, para dar el compuesto correspondiente de la siguiente fórmula:



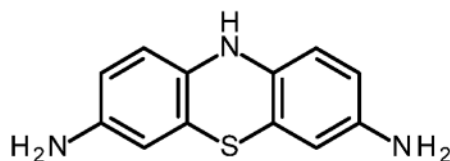
En esta realización:

R^{1A} es $-\text{CH}(R^{1AX})(R^{1AY})$, y es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
 R^{1B} es $-\text{CH}(R^{1BX})(R^{1BY})$, y es $-\text{CH}_3$;
 R^{2A} es $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$, y es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; y
 R^{2B} es $-\text{CH}(R^{2BX})(R^{2BY})$, y es $-\text{CH}_3$;

y el aldehído/cetona es una mezcla de $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ y $\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{H}$:

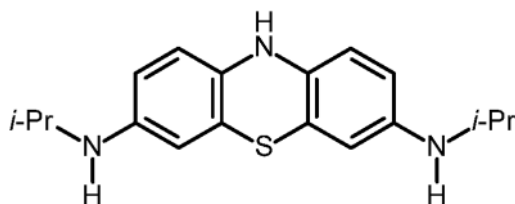
$R^{1AX}-\text{C}(=\text{O})-R^{1AY}$, donde R^{1AX} y R^{1AY} son ambos $-\text{CH}_3$;
 $R^{1BX}-\text{C}(=\text{O})-R^{1BY}$, donde R^{1BX} y R^{1BY} son ambos $-\text{H}$;
 $R^{2AX}-\text{C}(=\text{O})-R^{2AY}$, donde R^{2AX} y R^{2AY} son ambos $-\text{CH}_3$; y
 $R^{2BX}-\text{C}(=\text{O})-R^{2BY}$, donde R^{2BX} y R^{2BY} son ambos $-\text{H}$.

De forma similar, en una realización, un compuesto de la siguiente fórmula:



Fórmula (4a)

se hace reaccionar con acetona, en condiciones de aminación reductora, para dar el compuesto correspondiente de la siguiente fórmula:



En esta realización:

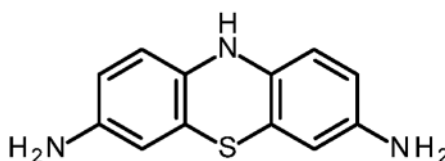
- 5 R^{1A} es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$, es decir, un sustituyente unido a través de un grupo $-\text{CH}<$);
 R^{1B} es $-\text{H}$;
 R^{2A} es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (es decir, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$, es decir, un sustituyente unido a través de un grupo $-\text{CH}<$);
 R^{2B} es $-\text{H}$;
- 10 y el aldehído/cetona es $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ (es decir, $(\text{O})\text{C}<$, es decir, $(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$; o más específicamente:

- R^{1A} es $-\text{CH}(\text{R}^{1AX})(\text{R}^{1AY})$, y es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
 R^{1B} es $-\text{H}$;
 R^{2A} es $-\text{CH}(\text{R}^{2AX})(\text{R}^{2AY})$, y es $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; y
15 R^{2B} es $-\text{H}$;

y el aldehído/cetona es $\text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$:

- $R^{1AX}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{1AY}$, donde R^{1AX} y R^{1AY} son ambos $-\text{CH}_3$; y
20 $R^{2AX}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{2AY}$, donde R^{2AX} y R^{2AY} son ambos $-\text{CH}_3$.

De forma similar, en una realización, un compuesto de la siguiente fórmula:

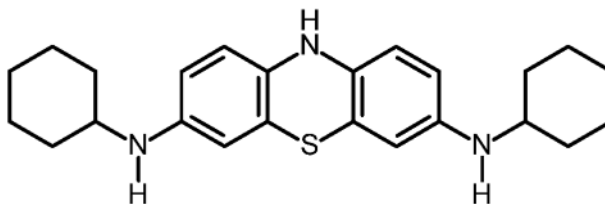


25

Fórmula (4a)

se hace reaccionar con ciclohexanona, en condiciones de aminación reductora, para dar el compuesto correspondiente de la siguiente fórmula:

30



En esta realización:

- 35 R^{1A} es $-\text{CH}[-(\text{CH}_2)_5-]$ (es decir, ciclohexilo), es decir, un sustituyente unido a través de un grupo $-\text{CH}<$);
 R^{1B} es $-\text{H}$;
 R^{2A} es $-\text{CH}[-(\text{CH}_2)_5-]$ (es decir, ciclohexilo), es decir, un sustituyente unido a través de un grupo $-\text{CH}<$);
 R^{2B} es $-\text{H}$;

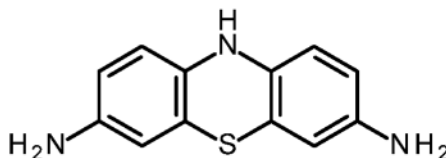
- 40 y el aldehído/cetona es ciclohexanona (es decir, $(\text{O})\text{C}<$, es decir, $(\text{O})\text{C}[-(\text{CH}_2)_5-]$;
o más específicamente:

- R^{1A} es $-\text{CH}(\text{R}^{1AX})(\text{R}^{1AY})$, y es $-\text{CH}[-(\text{CH}_2)_5-]$;
 R^{1B} es $-\text{H}$;
45 R^{2A} es $-\text{CH}(\text{R}^{2AX})(\text{R}^{2AY})$, y es $-\text{CH}[-(\text{CH}_2)_5-]$; y
 R^{2B} es $-\text{H}$;

y el aldehído/cetona es ciclohexanona (es decir, $(\text{O}=\text{C})[-(\text{CH}_2)_5-]$):

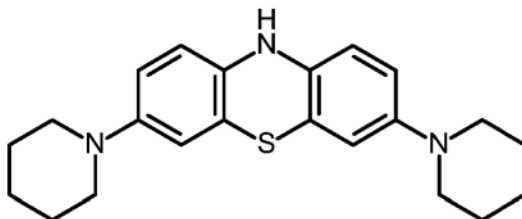
$\text{R}^{1\text{AX}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{1\text{AY}}$, donde $\text{R}^{1\text{AX}}$ y $\text{R}^{1\text{AY}}$, considerados conjuntamente, forman alquileo C_5 ; y
 $\text{R}^{2\text{AX}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{2\text{AY}}$, donde $\text{R}^{2\text{AX}}$ y $\text{R}^{2\text{AY}}$, considerados conjuntamente, forman alquileo C_5 .

De forma similar, en una realización, un compuesto de la siguiente fórmula:



Fórmula (4a)

se hace reaccionar con glutaraldehído ($(\text{O}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(=\text{O})$), en condiciones de aminación reductora, para dar el compuesto correspondiente de la siguiente fórmula:



En esta realización:

$\text{R}^{1\text{A}}$ y $\text{R}^{1\text{B}}$, considerados conjuntamente, forman $-(\text{CH}_2)_5-$, es decir, un sustituyente con dos puntos de unión, en el que cada una de las uniones es a través de un grupo $-\text{CH}<$; y
 $\text{R}^{2\text{A}}$ y $\text{R}^{2\text{B}}$, considerados conjuntamente, forman $-(\text{CH}_2)_5-$, es decir, un sustituyente con dos puntos de unión, en el que cada una de las uniones es a través de un grupo $-\text{CH}<$;

el aldehído/cetona es glutaraldehído (es decir, $(\text{O}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(=\text{O})$);
o más específicamente:

$\text{R}^{1\text{A}}$ y $\text{R}^{1\text{B}}$, considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2-\text{R}^{1\text{AB}}-\text{CH}_2-$;
 $\text{R}^{1\text{AB}}$ es $-(\text{CH}_2)_3-$;
 $\text{R}^{2\text{A}}$ y $\text{R}^{2\text{B}}$, considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2-\text{R}^{2\text{AB}}-\text{CH}_2-$;
 $\text{R}^{2\text{AB}}$ es $-(\text{CH}_2)_3-$;

y el aldehído/cetona es glutaraldehído (es decir, $(\text{O}=\text{CH})-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(=\text{O})$):

$(\text{O}=\text{CH})-\text{R}^{1\text{AB}}-\text{CH}(=\text{O})$, donde $\text{R}^{1\text{AB}}$ es $-(\text{CH}_2)_3-$; y
 $(\text{O}=\text{CH})-\text{R}^{2\text{AB}}-\text{CH}(=\text{O})$, donde $\text{R}^{2\text{AB}}$ es $-(\text{CH}_2)_3-$.

Aldehído/cetona: Algunos ejemplos

En los compuestos descritos en el presente documento:

si (a):

$\text{R}^{1\text{A}}$ es $-\text{CH}(\text{R}^{1\text{AX}})(\text{R}^{1\text{AY}})$; y
 $\text{R}^{1\text{B}}$ es independientemente $-\text{H}$ o $-\text{CH}(\text{R}^{1\text{BX}})(\text{R}^{1\text{BY}})$;
 $\text{R}^{2\text{A}}$ es $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{AX}})(\text{R}^{2\text{AY}})$; y
 $\text{R}^{2\text{B}}$ es independientemente $-\text{H}$ o $-\text{CH}(\text{R}^{2\text{BX}})(\text{R}^{2\text{BY}})$;

entonces el aldehído/cetona comprende:

$\text{R}^{1\text{AX}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{1\text{AY}}$, y
 $\text{R}^{2\text{AX}}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{2\text{AY}}$;

y además, si $\text{R}^{1\text{B}}$ es distinto de $-\text{H}$, entonces el aldehído/cetona comprende además:

$R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$;

y además, si R^{2B} es distinto de -H, entonces el aldehído/cetona comprende además:
 $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$;

y si (b):

R^{1A} y R^{1B} , considerados conjuntamente, forman $-CH_2-R^{1AB}-CH_2-$; y
 R^{2A} y R^{2B} , considerados conjuntamente, forman $-CH_2-R^{2AB}-CH_2-$;

entonces el aldehído/cetona comprende:

$(O=)CH-R^{1AB}-CH(=O)$; y
 $(O=)CH-R^{2AB}-CH(=O)$.

En una realización:

$R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ es igual que $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$
 (y, en consecuencia, R^{1A} y R^{2A} son iguales).

En una realización:

ni R^{1B} ni R^{2B} son -H
 (y, en consecuencia, el aldehído/cetona comprende además
 $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ y $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$); y
 $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ es igual que $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ (y, en consecuencia, R^{1B} y R^{2B} son iguales).

"Algunos sustituyentes N,N-disustituidos" (ni R^{1B} ni R^{2B} son -H):

En una realización:

$R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ es igual que $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$
 (y, en consecuencia, R^{1A} y R^{2A} son iguales);
 ni R^{1B} ni R^{2B} son -H (y, en consecuencia, el aldehído/cetona comprende además $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ y $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$);
 $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ es igual que $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ (y, en consecuencia, R^{1B} y R^{2B} son iguales); y
 $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ es igual que $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ (y, en consecuencia, R^{1A} y R^{2A} y R^{1B} y R^{2B} son todos iguales).

En un ejemplo de tal realización:

$R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ y $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ son $H-C(=O)-H$ (es decir, formaldehído);
 $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ y $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ son $H-C(=O)-H$ (es decir, formaldehído);
 R^{1A} y R^{2A} son -Me; y
 R^{1B} y R^{2B} son -Me.

"Diferentes sustituyentes N,N-disustituidos" (ni R^{1B} ni R^{2B} son -H):

En una realización:

$R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ es igual que $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ (y, en consecuencia, R^{1A} y R^{2A} son iguales);
 ni R^{1B} ni R^{2B} son -H (y, en consecuencia, el aldehído/cetona comprende además
 $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ y $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$);
 $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ es igual que $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$
 (y, en consecuencia, R^{1B} y R^{2B} son iguales); pero $R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ es diferente de $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ (y, en consecuencia, R^{1A} y R^{1B} son diferentes).

En un ejemplo de tal realización:

$R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ y $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ son $CH_3-C(=O)-CH_3$ (es decir, acetona);
 $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ y $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ son $H-C(=O)-H$ (es decir, formaldehído);
 R^{1A} y R^{2A} son -iPr (es decir, $-CH(CH_3)(CH_3)$); y
 R^{1B} y R^{2B} son -Me.

"N-Monosustituido" (R^{1B} y R^{2B} son ambos -H):

En una realización:

$R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ es igual que $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ (y, en consecuencia, R^{1A} y R^{2A} son iguales); y tanto R^{1B} como R^{2B} son -H (y, en consecuencia, el aldehído/cetona no comprende adicionalmente $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ y $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$;

En un ejemplo de tal realización:

$R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ y $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$ son $CH_3-C(=O)-CH_3$ (es decir, acetona); $R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ y $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$ están ausentes; R^{1A} y R^{2A} son -iPr (es decir, $-CH(CH_3)_2$); y R^{1B} y R^{2B} son -H.

Se muestran ejemplos de aldehídos y cetonas adecuadas en las siguientes tablas.

Tabla 3 Ejemplos de aldehídos adecuados (*)		
Aldehído	Fórmula, $(O=)C<(O=)C(H)(R^P)$	Grupo resultante, $-CH<-CH(H)(R^P)$
Formaldehído (metanal)	$(O=)CH-H$	$-CH_3$
Acetaldehído (etanal)	$(O=)CH-CH_3$	$-CH_2CH_3$
Propionaldehído (propanal)	$(O=)CH-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_2CH_3$
Butiraldehído (butanal)	$(O=)CH-CH_2CH_2CH_3$	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$
Benzaldehído (fenilmetanal)	$(O=)CH$ -fenilo	$-CH_2$ -fenilo
(*) En forma monomérica o polimérica, como se analiza en el presente documento.		

Tabla 4 Ejemplos de cetonas adecuadas		
Cetona	Fórmula, $(O=)C<R^P-C(=O)-R^Q$	Grupo resultante, $-CH<-CH(R^P)(R^Q)$
Acetona	$CH_3-C(=O)-CH_3$	$-CH(CH_3)_2$
Butan-2-ona	$CH_3-CH_2-C(=O)-CH_3$	$-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$
Acetofenona	$CH_3-C(=O)$ -fenilo	$-CH(CH_3)$ (fenilo)
Ciclopentanona	$(O=)C[-(CH_2)_4-]$	ciclopentilo
Ciclohexanona	$(O=)C[-(CH_2)_5-]$	ciclohexilo

Tabla 5 Ejemplos de dialdehídos adecuados (*)		
Aldehído	Fórmula $(O=)CH-R^{PQ}-CH(=O)$	Grupo resultante $-CH_2-(-R^{PQ})-CH_2-$
Succinaldehído	$(O=)CH-(CH_2)_2-CH(=O)$	$-(CH_2)_4$ -(que da pirrolidino)
Glutaraldehído	$(O=)CH-(CH_2)_3-CH(=O)$	$-(CH_2)_5$ -(que da piperidino)
Adipaldehído	$(O=)CH-(CH_2)_4-CH(=O)$	$-(CH_2)_6$ -(que da azepano)
(*) En forma monomérica o polimérica, como se analiza en el presente documento.		

Puede obtenerse varias diferentes combinaciones de R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} y R^{2B} usando el aldehído o aldehídos y/o la cetona o cetonas correspondientes. Se enumeran ejemplos de algunas combinaciones adecuadas en la siguiente tabla.

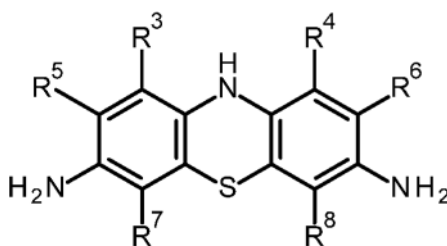
Tabla 6 Ejemplos de algunas combinaciones de aldehído(s) y/o cetona(s)			
R^{1A} R^{2A}	R^{1B} R^{2B}	$R^{1AX}-C(=O)-R^{1AY}$ $R^{2AX}-C(=O)-R^{2AY}$	$R^{1BX}-C(=O)-R^{1BY}$ $R^{2BX}-C(=O)-R^{2BY}$
-Me	-Me	formaldehído	formaldehído
-Et	-Et	acetaldehído	acetaldehído
-nPr	-nPr	propionaldehído	propionaldehído
-nBu	-nBu	butiraldehído	butiraldehído
-iPr	-H	acetona	(ninguno)
-iPr	-Me	acetona	formaldehído
-iPr	-Et	acetona	acetaldehído
-iPr	-nPr	acetona	propionaldehído

(continuación)

Tabla 6			
Ejemplos de algunas combinaciones de aldehído(s) y/o cetona(s)			
-iPr	-nBu	acetona	butiraldehído
-iBu	-H	butan-2-ona	(ninguno)
-iBu	-Me	butan-2-ona	formaldehído
-iBu	-Et	butan-2-ona	acetaldehído
-iBu	-nPr	butan-2-ona	propionaldehído
-iBu	-nBu	butan-2-ona	butiraldehído
ciclopentilo	-H	ciclopentanona	(ninguno)
ciclohexilo	-H	ciclohexanona	(ninguno)
(*) En forma monomérica o polimérica, como se analiza en el presente documento.			

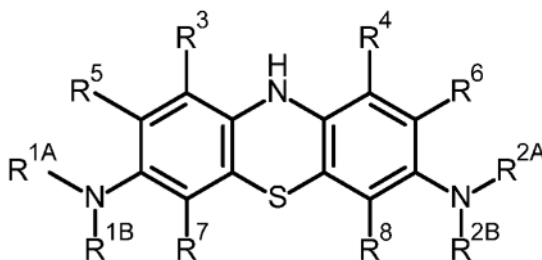
Alquilación selectiva por aminación reductora: Condiciones de reacción

De nuevo, los métodos de síntesis proceden a través de una etapa de *alquilación selectiva por aminación reductora*, en la que un compuesto de Fórmula (4):



Fórmula (4)

se hace reaccionar con un aldehído/cetona deseada y un agente de aminación reductora, en condiciones de aminación reductora, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (1):



Fórmula (1)

La cantidad de aldehído/cetona depende del grado de alquilación buscado y de si un aldehído o cetona particular es un mono-aldehído/cetona o di-aldehído/cetona. En principio, se requiere un equivalente de aldehído/cetona (más específicamente, un equivalente de un grupo aldehído/cetona) para cada sustituyente de nitrógeno (es decir, para cada uno de R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, y R^{2B}, cuando son distintos de hidrógeno).

Por ejemplo, cuando cada uno de R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, y R^{2B} es -Me (a partir de formaldehído), entonces se requieren aproximadamente 4 equivalentes de formaldehído (por ejemplo, proporcionado como formaldehído, paraformaldehído, etc.).

De forma similar, cuando R^{1A} y R^{2A} son -iPr (a partir de acetona) y R^{1B} y R^{2B} son -H, entonces se requieren aproximadamente 2 equivalentes de acetona.

De forma similar, cuando R^{1A} y R^{1B}, considerados conjuntamente, forman -(CH₂)₅- (a partir del di-aldehído glutaraldehído, y R^{2A} y R^{2B}, considerados conjuntamente, forman -(CH₂)₅- (a partir del di-aldehído glutaraldehído, entonces se requieren aproximadamente 2 equivalentes de glutaraldehído.

Un ejemplo de un agente de aminación reductora adecuado es hidrógeno, por ejemplo, hidrógeno gaseoso.

Normalmente, se suministra una materia prima adecuada de hidrógeno gaseoso. Se puede utilizar cualquier presión adecuada, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 bar, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 bar, por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 bar.

Las condiciones de aminación reductora adecuadas correspondientes pueden incluir, por ejemplo, la presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado.

Normalmente, el catalizador está presente en una cantidad catalítica, por ejemplo, inferior a aproximadamente 0,1 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 0,1 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,05 equivalentes. Por ejemplo, en los ejemplos desarrollados que se muestran a continuación se utilizaron aproximadamente 0,013 equivalentes.

El catalizador de hidrogenación puede ser un catalizador homogéneo o heterogéneo. Ejemplos de catalizadores heterogéneos adecuados incluyen catalizadores heterogéneos de paladio, platino, rutenio y níquel. Ejemplos de catalizadores homogéneos adecuados incluyen catalizadores de hierro, rutenio, osmio, rodio, iridio y níquel.

Por ejemplo, un catalizador heterogéneo adecuado es un catalizador de hidrogenación a base de paladio, por ejemplo, "paladio sobre carbono" (usualmente denominado Pd(C)), por ejemplo, Pd(C) al 5 % (p/p).

Un ejemplo correspondiente de condiciones de aminación reductora adecuadas es una presión de gas hidrógeno relativamente alta, en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado, por ejemplo, un catalizador de hidrogenación a base de paladio, por ejemplo, "paladio sobre carbono" (usualmente denominado Pd(C)), por ejemplo, Pd(C) al 5 % (p/p).

Se puede utilizar cualquier temperatura de reacción adecuada. La temperatura puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C (o la temperatura de reflujo), por ejemplo, aproximadamente 90 °C.

Se puede utilizar cualquier tiempo de reacción adecuado, de acuerdo con las demás condiciones de reacción. El tiempo de reacción puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 semana, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas, por ejemplo, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas.

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (4), una cantidad catalítica del catalizador de Pd(C), el aldehído/cetona requerida (por ejemplo, paraformaldehído), y un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) se añaden en un recipiente de presión adecuado y el recipiente presurizado con hidrógeno gaseoso a una presión adecuada, por ejemplo, aproximadamente 4 bar. A continuación, la mezcla de reacción se puede agitar, por ejemplo, a aproximadamente 90 °C, por ejemplo, durante aproximadamente 2 a 48 horas. A continuación, el recipiente se ventila y la solución se filtra para eliminar el catalizador para dar el producto en solución en el filtrado. Si se desea, a continuación el producto puede precipitarse, filtrarse, secarse y purificarse. Como alternativa, la solución se puede utilizar para su posterior reacción.

A continuación se muestran ejemplos desarrollados de métodos similares.

Otro ejemplo de un agente de aminación reductora adecuado es un hidruro, por ejemplo, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, y borohidruro sódico.

Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (4), un hidruro, el aldehído/cetona requerida, un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) y un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido acético) se añaden en un recipiente adecuado. La mezcla se puede agitar, por ejemplo, a 40 °C, por ejemplo, durante aproximadamente 2 a 24 horas. Si se desea, a continuación el producto puede precipitarse, filtrarse, secarse y purificarse. Como alternativa, la solución se puede utilizar para su posterior reacción.

Otro ejemplo de un agente de aminación reductora adecuado es un reactivo de hidrogenación por transferencia, por ejemplo, decaborano.

Las condiciones de aminación reductora adecuadas correspondientes pueden incluir, por ejemplo, la presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado.

Normalmente, el catalizador está presente en una cantidad catalítica, por ejemplo, inferior a aproximadamente 0,1 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 0,1 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,05 equivalentes. Por ejemplo, en los ejemplos desarrollados que se muestran a continuación se utilizaron aproximadamente 0,013 equivalentes.

El catalizador de hidrogenación puede ser un catalizador homogéneo o heterogéneo. Ejemplos de catalizadores heterogéneos adecuados incluyen catalizadores heterogéneos de paladio, platino, rutenio y níquel. Ejemplos de catalizadores homogéneos adecuados incluyen catalizadores de hierro, rutenio, osmio, rodio, iridio y níquel.

Por ejemplo, un catalizador heterogéneo adecuado es un catalizador de hidrogenación a base de paladio, por ejemplo, "paladio sobre carbono" (usualmente denominado Pd(C)), por ejemplo, Pd(C) al 5 % (p/p).

Se puede utilizar cualquier temperatura de reacción adecuada. La temperatura puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C (o la temperatura de reflujo), por ejemplo, aproximadamente 90 °C. Puede ser que la reacción se realice a más de una temperatura, por ejemplo, mediante reflujo durante un periodo inicial seguido de temperatura ambiente durante un segundo periodo. Puede ser que el periodo de reflujo reduzca un compuesto oxidado de Fórmula (7) en el compuesto correspondiente de Fórmula (4).

Se puede utilizar cualquier tiempo de reacción adecuado, de acuerdo con las demás condiciones de reacción. El tiempo de reacción puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 semana, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas, por ejemplo, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (4), una cantidad catalítica del catalizador de Pd(C), el aldehído/cetona requerida (por ejemplo, acetona), un agente de hidrogenación por transferencia (por ejemplo, decaborano), un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol), y opcionalmente un ácido (por ejemplo, ácido acético glacial) se añaden en un recipiente adecuado. A continuación, la mezcla de reacción se puede agitar y calentar, por ejemplo, a aproximadamente 90 °C, por ejemplo, durante aproximadamente 30 minutos a 2 horas. La reacción puede enfriarse, por ejemplo, a 25 °C, y se deja en agitación, por ejemplo, durante aproximadamente 1 a 10 horas. A continuación, la solución puede filtrarse (por ejemplo, filtrarse a través de Celite) para eliminar el catalizador para dar el producto en solución en el filtrado. Si se desea, a continuación, el producto puede aislarse, por ejemplo, mediante precipitación, filtración, trituración o evaporación del disolvente. Como alternativa, la solución se puede utilizar para su posterior reacción.

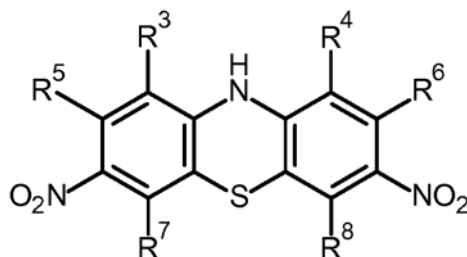
Puede ser que la reacción se realice en una única etapa que comienza a partir de un compuesto de Fórmula (7) que se reduce en las condiciones de reacción en un compuesto de Fórmula (4). El compuesto de Fórmula (4) formado *in situ* se somete a continuación a aminación reductora para proporcionar el compuesto de Fórmula (1). Puede ser que el periodo de reflujo o el periodo de calentamiento reduzcan el compuesto de Fórmula (7).

A continuación se muestran ejemplos desarrollados de métodos similares. Se describen métodos similares, por ejemplo, en Jung et al., 2003, Tetrahedron, Vol. 59, págs. 10331-10338.

Etapas anteriores: Formación de un compuesto de diamina no sustituida

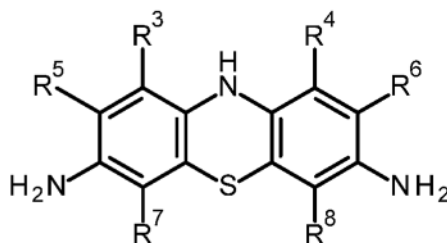
Los métodos de síntesis pueden incluir las etapas anteriores para la formación del compuesto de diamina no sustituida correspondiente.

En una realización, en una etapa de *reducción de nitro*, un compuesto de Fórmula (5):



Fórmula (5)

se hace reaccionar con un agente reductor de nitro, en condiciones de reducción de nitro, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (4):



Fórmula (4)

5 Un ejemplo de un agente de reducción de nitro adecuado es hidrógeno, por ejemplo, hidrógeno gaseoso.

Normalmente, se suministra una materia prima adecuada de hidrógeno gaseoso. Se puede utilizar cualquier presión adecuada, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 bar, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 bar, por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 bar.

10 Las condiciones de reducción de nitro adecuadas correspondientes pueden incluir, por ejemplo, la presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado.

15 Normalmente, el catalizador está presente en una cantidad catalítica, por ejemplo, inferior a aproximadamente 0,1 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 0,1 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,05 equivalentes. Por ejemplo, en los ejemplos desarrollados que se muestran a continuación se utilizaron aproximadamente 0,013 equivalentes.

20 El catalizador de hidrogenación puede ser un catalizador homogéneo o heterogéneo. Ejemplos de catalizadores heterogéneos adecuados incluyen catalizadores heterogéneos de paladio, platino, rutenio y níquel. Ejemplos de catalizadores homogéneos adecuados incluyen catalizadores de hierro, rutenio, osmio, rodio, iridio y níquel.

25 Por ejemplo, un catalizador heterogéneo adecuado es un catalizador de hidrogenación a base de paladio, por ejemplo, "paladio sobre carbono" (usualmente denominado Pd(C)), por ejemplo, Pd(C) al 5 % (p/p).

30 Un ejemplo correspondiente de condiciones de reducción de nitro adecuadas es una presión de gas hidrógeno relativamente alta, en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado, por ejemplo, un catalizador de hidrogenación a base de paladio, por ejemplo, "paladio sobre carbono" (usualmente denominado Pd(C)), por ejemplo, Pd(C) al 5 % (p/p).

Se puede utilizar cualquier temperatura de reacción adecuada. La temperatura puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C (o la temperatura de reflujo), por ejemplo, aproximadamente 90 °C.

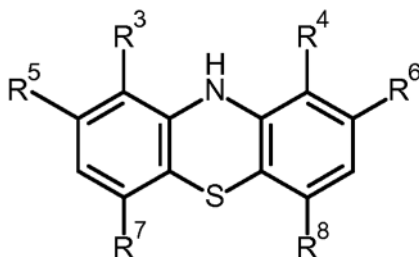
35 Se puede utilizar cualquier tiempo de reacción adecuado, de acuerdo con las demás condiciones de reacción. El tiempo de reacción puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 1 día, por ejemplo, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 6 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 120 minutos.

40 Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (5), una cantidad catalítica de catalizador de Pd(C), y un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) pueden añadirse en un recipiente de presión adecuado y el recipiente presurizado con hidrógeno gaseoso a una presión adecuada, por ejemplo, aproximadamente 4 bar. A continuación, la mezcla de reacción se puede agitar, por ejemplo, a temperatura ambiente, por ejemplo, durante aproximadamente 10 a aproximadamente 120 minutos. A continuación, el recipiente puede ventilarse, y el producto se recoge y se purifica si se desea.

A continuación se muestra un ejemplo desarrollado de un método similar.

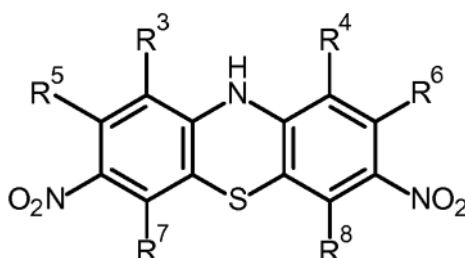
50 Si se desea, la etapa de reducción de nitro y la etapa de alquilación selectiva por aminación reductora pueden realizarse en secuencia, sin las etapas intermedias de aislamiento y/o purificación de la amina no sustituida (por ejemplo, en un proceso de "única etapa").

En una realización, en una etapa adicional anterior de *nitración*, un compuesto de Fórmula (6):



Fórmula (6)

- 5 se hace reaccionar con un agente de nitración, en condiciones de nitración, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (5):



Fórmula (5)

Un ejemplo de un agente de nitración adecuado es nitrito sódico (NaNO_2).

Normalmente, el agente de nitración está presente en gran exceso, por ejemplo, más de aproximadamente 5 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 6 a aproximadamente 6,5 equivalentes.

Las condiciones de nitración adecuadas correspondientes pueden incluir, por ejemplo, la presencia de un ácido, tal como ácido acético.

Normalmente, el ácido está presente en gran exceso, por ejemplo, más de aproximadamente 5 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 equivalentes.

La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado, que puede ser una mezcla de disolventes. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, acetona, metil *tert*-butil éter, y sulfolano, que pueden utilizarse en solitario o en combinación.

Se puede utilizar cualquier temperatura de reacción adecuada. La temperatura puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C (o la temperatura de reflujo), por ejemplo, temperatura ambiente. Se puede utilizar cualquier tiempo de reacción adecuado, de acuerdo con las demás condiciones de reacción. El tiempo de reacción puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 días, por ejemplo, de aproximadamente 1 horas a aproximadamente 24 horas.

Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (6), un exceso de NaNO_2 (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 10 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 6 a 6,5 equivalentes), y el disolvente puede combinarse en un recipiente adecuado, y un exceso de ácido acético (por ejemplo, de aproximadamente 5 a 30 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 10 a 20 equivalentes) añadidos (por ejemplo, gota a gota, por ejemplo, durante aproximadamente una hora). A continuación, la mezcla de reacción se puede agitar, por ejemplo, a temperatura ambiente, por ejemplo, durante aproximadamente 1 a 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se puede agitar, por ejemplo, aproximadamente a la temperatura de reflujo, por ejemplo, durante aproximadamente 1 a 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción puede enfriarse, y el producto se recoge por filtración.

A continuación se muestra un ejemplo desarrollado de un método similar.

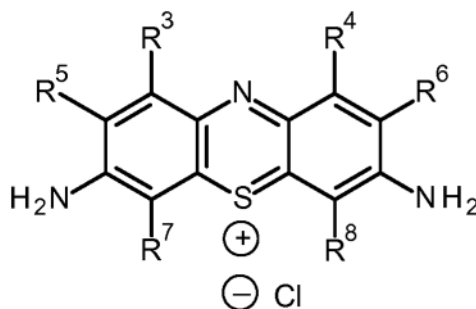
Se describen métodos similares, por ejemplo, en Tomilin et al., 1996 y Fiedelei, 1994.

Etapas anteriores: Formación de un compuesto de diamina no sustituida

Como alternativa, el compuesto de diamina no sustituida puede prepararse reduciendo el compuesto oxidado correspondiente.

5

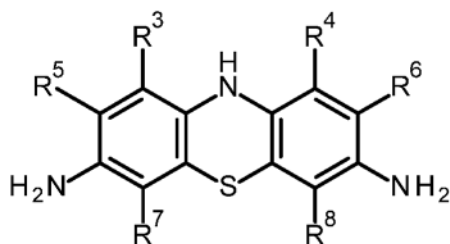
En una realización, en una etapa de *reducción de tionina*, un compuesto de Fórmula (7):



10

Fórmula (7)

se hace reaccionar con un agente reductor de tionina, en condiciones de reducción de tionina, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (4):



15

Fórmula (4)

Un ejemplo de un agente de reducción de tionina adecuado es hidrógeno, por ejemplo, hidrógeno gaseoso.

20

Normalmente, se suministra una materia prima adecuada de hidrógeno gaseoso. Se puede utilizar cualquier presión adecuada, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 bar, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 bar, por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 bar.

25

Las condiciones de reducción de tionina adecuadas correspondientes pueden incluir, por ejemplo, la presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado.

Normalmente, el catalizador está presente en una cantidad catalítica, por ejemplo, inferior a aproximadamente 0,1 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 0,1 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,05 equivalentes. Por ejemplo, en los ejemplos desarrollados que se muestran a continuación se utilizaron aproximadamente 0,013 equivalentes.

30

El catalizador de hidrogenación puede ser un catalizador homogéneo o heterogéneo. Ejemplos de catalizadores heterogéneos adecuados incluyen catalizadores heterogéneos de paladio, platino, rutenio y níquel. Ejemplos de catalizadores homogéneos adecuados incluyen catalizadores de hierro, rutenio, osmio, rodio, iridio y níquel.

35

Por ejemplo, un catalizador heterogéneo adecuado es un catalizador de hidrogenación a base de paladio, por ejemplo, "paladio sobre carbono" (usualmente denominado Pd(C)), por ejemplo, Pd(C) al 5 % (p/p).

40

Un ejemplo correspondiente de condiciones de reducción de tionina adecuadas es una presión de gas hidrógeno relativamente alta, en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado, por ejemplo, un catalizador de hidrogenación a base de paladio, por ejemplo, "paladio sobre carbono" (usualmente denominado Pd(C)), por ejemplo, Pd(C) al 5 % (p/p).

45

Se puede utilizar cualquier temperatura de reacción adecuada. La temperatura puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C (o la temperatura de reflujo), por ejemplo, temperatura ambiente.

Se puede utilizar cualquier tiempo de reacción adecuado, de acuerdo con las demás condiciones de reacción. El tiempo de reacción puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 1 día, por ejemplo, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 6 horas, por ejemplo, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 120 minutos.

Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (7), una cantidad catalítica de catalizador de Pd(C), y un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) pueden añadirse en un recipiente de presión adecuado y el recipiente presurizado con hidrógeno gaseoso a una presión adecuada, por ejemplo, aproximadamente 4 bar. A continuación, la mezcla de reacción se puede agitar, por ejemplo, a temperatura ambiente, por ejemplo, durante aproximadamente 10 a 120 minutos. A continuación, el recipiente puede ventilarse, y el producto se recoge y se purifica si se desea.

Se describen métodos similares, por ejemplo, en Wildes et al., 1978 y Epstein et al., 1941.

Otro ejemplo de un agente de reducción de tionina adecuado es un reactivo de hidrogenación por transferencia, por ejemplo, decaborano.

Las condiciones de reducción de tionina adecuadas correspondientes pueden incluir, por ejemplo, la presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado.

Normalmente, el catalizador está presente en una cantidad catalítica, por ejemplo, inferior a aproximadamente 0,1 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 0,00001 a aproximadamente 0,1 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,05 equivalentes. Por ejemplo, en los ejemplos desarrollados que se muestran a continuación se utilizaron aproximadamente 0,013 equivalentes.

El catalizador de hidrogenación puede ser un catalizador homogéneo o heterogéneo. Ejemplos de catalizadores heterogéneos adecuados incluyen catalizadores heterogéneos de paladio, platino, rutenio y níquel. Ejemplos de catalizadores homogéneos adecuados incluyen catalizadores de hierro, rutenio, osmio, rodio, iridio y níquel.

Por ejemplo, un catalizador heterogéneo adecuado es un catalizador de hidrogenación a base de paladio, por ejemplo, "paladio sobre carbono" (usualmente denominado Pd(C)), por ejemplo, Pd(C) al 5 % (p/p).

Se puede utilizar cualquier temperatura de reacción adecuada. La temperatura puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C (o la temperatura de reflujo), por ejemplo, aproximadamente 90 °C. Puede ser que la reacción se realice a más de una temperatura, por ejemplo, mediante reflujo durante un periodo inicial seguido de temperatura ambiente durante un segundo periodo.

Se puede utilizar cualquier tiempo de reacción adecuado, de acuerdo con las demás condiciones de reacción. El tiempo de reacción puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 1 semana, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 96 horas, por ejemplo, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas.

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (7), una cantidad catalítica del catalizador de Pd(C), un agente de hidrogenación por transferencia (por ejemplo, decaborano), un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol), y opcionalmente un ácido (por ejemplo, ácido acético glacial) se añaden en un recipiente adecuado. A continuación, la mezcla de reacción se puede agitar y calentar, por ejemplo, a aproximadamente 90 °C, por ejemplo, durante aproximadamente 30 minutos a 2 horas. A continuación, la solución puede filtrarse (por ejemplo, filtrarse a través de Celite) para eliminar el catalizador para dar el producto en solución en el filtrado. Si se desea, a continuación, el producto puede aislarse, por ejemplo, mediante precipitación, filtración, trituración o evaporación del disolvente. Como alternativa, la solución se puede utilizar para su posterior reacción.

Se describen métodos similares, por ejemplo, en Jung et al., 2003, Tetrahedron, Vol. 59, págs. 10331-10338.

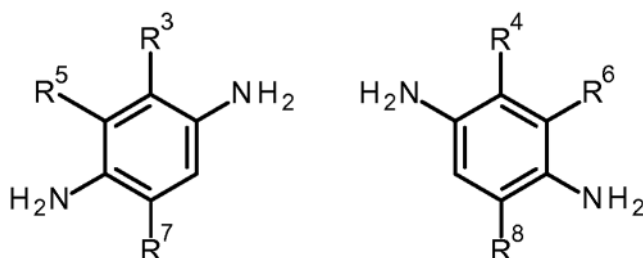
Si se desea, la etapa de reducción de tionina y la etapa de alquilación selectiva por aminación reductora pueden realizarse en secuencia, sin las etapas intermedias de aislamiento y/o purificación de la amina no sustituida (por ejemplo, en un proceso de "única etapa").

Puede ser que una reacción se realiza en una única etapa para producir un compuesto de Fórmula (1) a partir de un compuesto de Fórmula (7). El compuesto de Fórmula (7) puede reducirse en condiciones de reducción de tionina en un compuesto de Fórmula (4). El compuesto de Fórmula (4) formado *in situ* se somete a continuación a aminación reductora para proporcionar el compuesto de Fórmula (1). Puede ser que los agentes de reducción para la aminación reductora y la reducción de tionina sean los mismos, por ejemplo, ambas reacciones pueden usar un reactivo de hidrogenación por transferencia (por ejemplo, decaborano) en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado (por ejemplo, paladio sobre carbono). Puede ser que se utilice un periodo de reflujo o periodo de calentamiento para reducir el compuesto de Fórmula (7).

Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (7), una cantidad catalítica del catalizador de Pd(C), el aldehído/cetona requerida (por ejemplo, acetona), un agente de hidrogenación por transferencia (por ejemplo, decaborano), un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol), y opcionalmente un ácido (por ejemplo, ácido acético glacial) se añaden en un recipiente adecuado. A continuación, la mezcla de reacción se puede agitar y calentar, por ejemplo, a aproximadamente 90 °C, por ejemplo, durante aproximadamente 30 minutos a 2 horas. Esta etapa de calentamiento puede usarse para reducir el compuesto de Fórmula (7) en el compuesto correspondiente de Fórmula (4). La reacción puede enfriarse, por ejemplo, a 25 °C, y se deja en agitación, por ejemplo, durante aproximadamente 1 a 10 horas. A continuación, la solución puede filtrarse (por ejemplo, filtrarse a través de Celite) para eliminar el catalizador para dar el producto de Fórmula (1) en solución en el filtrado. Si se desea, a continuación, el producto puede aislarse, por ejemplo, mediante precipitación, filtración, trituración o evaporación del disolvente. Como alternativa, la solución se puede utilizar para su posterior reacción.

El término "tionina" a menudo se escribe "tionin". Por ejemplo, en los Ejemplos 8 a 12 a continuación se usa "acetato de tionina" como material de partida. El "acetato de tionin" es "acetato de tionina"; la ortografía utilizada en los Ejemplos refleja la ortografía en la etiqueta del material de partida utilizado.

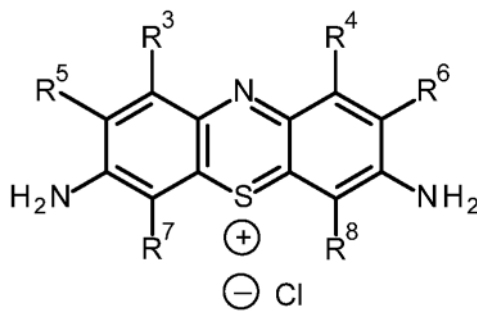
En una realización, en una etapa adicional anterior de *formación de anillos*, los compuestos de Fórmula (8) y Fórmula (9):



Fórmula (8)

Fórmula (9)

se hacen reaccionar con un agente de oxidación y un sulfuro, en condiciones de formación de anillos, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (7):



Fórmula (7)

Un ejemplo de un agente de oxidación adecuado es cloruro de Fe(III) (FeCl₃), normalmente proporcionado como el hexahidrato, FeCl₃·6H₂O.

Normalmente, el agente de oxidación está presente en gran exceso, por ejemplo, más de aproximadamente 6 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 6,6 a aproximadamente 8,0 equivalentes.

Ejemplos de un sulfuro adecuado incluyen H₂S o Na₂S.

Normalmente, el sulfuro está presente en exceso, por ejemplo, más de aproximadamente 1 equivalente, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes.

Las condiciones de oxidación adecuadas correspondientes pueden incluir, por ejemplo, la presencia de un ácido, por ejemplo, ácido fuerte acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso.

Normalmente, el ácido está presente en exceso, por ejemplo, más de aproximadamente 50 equivalentes, por ejemplo,

de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 54 equivalentes.

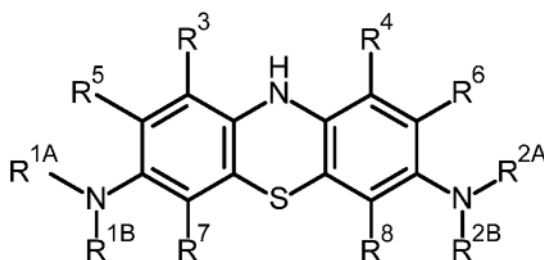
Se puede utilizar cualquier temperatura de reacción adecuada. La temperatura puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 15 °C, por ejemplo, aproximadamente 5 °C.

Se puede utilizar cualquier tiempo de reacción adecuado, de acuerdo con las demás condiciones de reacción. El tiempo de reacción puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 60 minutos a aproximadamente 5 horas, por ejemplo, de aproximadamente 1 horas a aproximadamente 2 horas.

Se describen métodos similares, por ejemplo, en Michaelis et al., 1940.

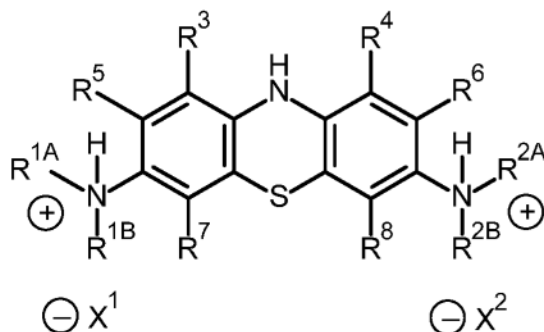
Etapas posteriores: Conversión en di-sal

Los métodos de síntesis pueden incluir una etapa posterior de *formación de di-sal*, en la que un compuesto de Fórmula (1):



Fórmula (1)

se disuelve en disolvente y se hace reaccionar con el ácido deseado, en condiciones de formación de sal, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (2):



Fórmula (2)

Normalmente, el ácido está presente en exceso, por ejemplo, más de aproximadamente 2,0 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 2,2 equivalentes.

Se puede utilizar cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno, metanol, o una mezcla de los mismos.

Las condiciones de formación de sal adecuadas pueden incluir, por ejemplo, enfriar la mezcla de reacción (para provocar precipitación), opcionalmente con la adición de un antidisolvente.

Se puede utilizar cualquier temperatura de enfriamiento adecuada. Por ejemplo, el enfriamiento puede ser a una temperatura por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, una temperatura inferior a aproximadamente 15 °C, por ejemplo, una temperatura inferior a aproximadamente 10 °C, por ejemplo, una temperatura de aproximadamente 5 °C.

Se puede utilizar cualquier antidisolvente adecuado, por ejemplo, etanol, acetato de etilo, acetato de metilo, o una mezcla de los mismos.

Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (1), un pequeño exceso (por ejemplo, 2,2 equivalentes) del ácido requerido (por ejemplo, ácido metanosulfónico), y un disolvente adecuado (por ejemplo, una mezcla de metanol y tolueno) se combinan y se enfrían, por ejemplo, a 5 °C. Puede añadirse un antidisolvente adecuado (por ejemplo, etanol) para promover la precipitación. A continuación, el producto precipitado puede recogerse, por ejemplo, por filtración, y

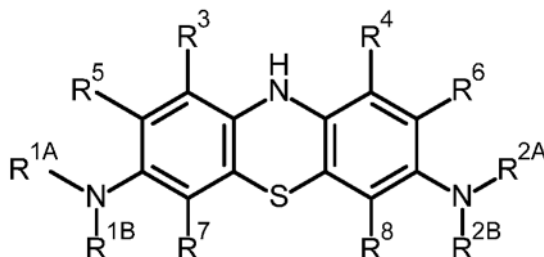
lavarse, secarse y purificarse (por ejemplo, por recristalización), si se desea.

A continuación se muestra un ejemplo desarrollado de un método similar.

- 5 Se describen métodos similares, por ejemplo, en Marshall et al., 2012.

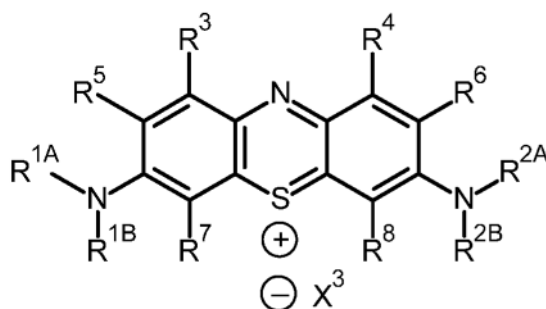
Etapas posteriores: Conversión en forma oxidada

- 10 Como alternativa, los métodos de síntesis pueden incluir una etapa posterior de *oxidación de tiazina*, en la que un compuesto de Fórmula (1):



Fórmula (1)

- 15 se hace reaccionar con un agente de oxidación y un ácido, en condiciones de oxidación, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (3):



Fórmula (3)

- Un ejemplo de un agente de oxidación adecuado es cloruro de Fe(III) (FeCl₃), normalmente proporcionado como el hexahidrato, FeCl₃·6H₂O.

- 25 Normalmente, el agente de oxidación está presente en exceso, por ejemplo, más de aproximadamente 2,0 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 10 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 2,1 equivalentes.

- 30 Un ejemplo de un ácido adecuado es un ácido fuerte acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico acuoso.

Normalmente, el ácido está presente en exceso, por ejemplo, más de aproximadamente 2,0 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 3,0 equivalentes, por ejemplo, aproximadamente 2,2 equivalentes.

- 35 Se puede utilizar cualquier temperatura de reacción adecuada. La temperatura puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C, por ejemplo, aproximadamente 5 °C.

- Se puede utilizar cualquier tiempo de reacción adecuado, de acuerdo con las demás condiciones de reacción. El tiempo de reacción puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 2 días, por ejemplo, de aproximadamente 1 horas a aproximadamente 3 horas.

- 45 Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (1) y un exceso (por ejemplo, 2,2 equivalentes) del ácido requerido (por ejemplo, ácido clorhídrico) se añaden a un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) y se enfrían, por ejemplo, a 5 °C. Un ligero exceso de dos equivalentes (por ejemplo, 2,1 equivalentes) de cloruro de hierro (III) se añade (por ejemplo, como una solución acuosa de FeCl₃·6H₂O), por ejemplo, gota a gota, por ejemplo, durante aproximadamente 30 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a continuación, por ejemplo, durante aproximadamente 1 a 12 horas, por ejemplo, a 5 °C. A continuación, el producto precipitado puede recogerse, por

ejemplo, por filtración, y se lava, se seca y se purifica (por ejemplo, mediante recristalización), si se desea.

A continuación se muestra un ejemplo desarrollado de un método similar.

- 5 Se describen métodos similares, por ejemplo, en Wischik et al., 2008.

Combinaciones

- 10 Se aprecia que determinadas características de la invención, que son, por claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una sola realización. En cambio, diversas características de la invención, que son, por brevedad, descritas en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por variables (por ejemplo, R^{1A} , R^{1A1} , R^{1A2} , R^{1B} , R^{1B1} , R^{1B2} , R^{1AB} , R^{2A} , R^{2A1} , R^{2A2} , R^{2B} , R^{2B1} , R^{2B2} , R^{2AB} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , $X^{1(-)}$, $X^{2(-)}$, $X^{3(-)}$, R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^Y , etc.) se incluyen específicamente por la presente invención y se divulgan en el presente documento como si se hubiesen divulgado de manera individual y explícita todas y cada una de las combinaciones, en la medida en que dichas combinaciones contemplan compuestos que son compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y ensayarse). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen dichas variables también se encuentran específicamente comprendidas por la presente invención y se divulgan en el presente documento como si todas y cada una de las subcombinaciones de grupos químicos se divulgaran de forma individual y específica en el presente documento.

Síntesis química

- 25 En el presente documento se describen métodos para la síntesis química de compuestos de la presente invención. Estos métodos se pueden modificar y/o adaptar de maneras conocidas con el fin de facilitar la síntesis de compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención.
- 30 Se proporcionan descripciones de métodos y procedimientos de laboratorio generales, útiles en los métodos de síntesis descritos en el presente documento, en Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5ª edición, 1989, (Editores: Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell) (publicado por Longmann, RU).

Composiciones

- 35 En el presente documento se divulgan composiciones (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprenden un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describen en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 En el presente documento se divulga un método para preparar una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende mezclar un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describe en el presente documento, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Usos

- 45 Los compuestos de Fórmula (1), Fórmula (2), y Fórmula (3), como se describen en el presente documento, son útiles en medicina (por ejemplo, terapia), por ejemplo, para su uso en el método de tratamiento o profilaxis.

Uso en métodos de terapia

- 50 En el presente documento se divulgan compuestos de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describen en el presente documento, para su uso en medicina, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento.

Uso en la fabricación de medicamentos

- 55 En el presente documento se divulga el uso de un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento.

En una divulgación, el medicamento comprende el compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3).

Métodos de tratamiento

- 65 En el presente documento se divulga un método de tratamiento o profilaxis, por ejemplo, un método de tratamiento o

profilaxis de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describe en el presente documento, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

5

Trastornos tratados

El trastorno puede ser una enfermedad de agregación de proteínas.

10 El trastorno puede ser una tauopatía.

El trastorno puede ser enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia frontotemporal (FTD), FTD con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP 17), síndromes de degeneración lobular frontotemporal (FTLD); complejo desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia (CDDPA), degeneración pálido-ponto-nigral (PPND), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), síndrome de Guam-ALS, degeneración pálido-nigro-luisiana (DPNL), degeneración corticobasal (CBD), demencia con granos argirófilos (AgD), demencia pugilística (DP) o encefalopatía traumática crónica (CTE), síndrome de Down (SD), demencia con cuerpos de Lewy (DLB), panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE), deterioro cognitivo leve (MCI), enfermedad de Niemann-Pick, tipo C (NPC), síndrome de Sanfilippo tipo B (o mucopolisacaridosis III B (MPS III B)), distrofias miotónicas (DM), DM1 o DM2, o enfermedad de Huntington (HD).

20

El trastorno puede ser enfermedad de Alzheimer.

El trastorno puede ser enfermedad de Parkinson.

25

El trastorno puede ser PSP, ALS, o FTLD.

El trastorno puede ser enfermedad de Huntington.

30 El trastorno puede ser enfermedad de Huntington u otro trastorno de poliglutamina, tal como atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy), atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana, o ataxias espinocerebelosas.

El trastorno puede ser deterioro cognitivo leve (MCI).

35

El trastorno puede ser cáncer de piel.

El trastorno puede ser melanoma.

El trastorno puede ser una patología bacteriana, viral o protozoaria.

40

El trastorno puede ser una patología viral.

El trastorno es infección por Hepatitis C, VIH, o infección por virus del Nilo occidental (WNV).

45

El trastorno puede ser una enfermedad protozoaria.

El trastorno puede ser malaria.

Tratamiento

50

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento en el contexto de tratar una afección, pertenece generalmente al tratamiento de un ser humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso del trastorno, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, una detención en la velocidad de progreso, alivio de los síntomas del trastorno, mejora del trastorno, y cura del trastorno. También se incluye el tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, el uso con pacientes que todavía no han desarrollado el trastorno, pero que están en riesgo de desarrollar el trastorno, se incluye por el término "tratamiento".

55

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra según un régimen de tratamiento deseado.

60

Terapias de combinación

65

El término "tratamiento" incluye tratamientos combinados y terapias, en las que se combinan dos o más tratamientos

o terapias, por ejemplo, de forma secuencial o simultánea. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también pueden usarse en terapias de combinación, por ejemplo, junto con otros agentes.

La combinación particular sería a criterio del médico quien seleccionaría las dosificaciones usando su conocimiento general y regímenes de dosificación que un médico experto conoce.

Los agentes (es decir, el compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), más uno o más agentes distintos) pueden administrarse de manera simultánea o secuencial, y pueden administrarse en regímenes de dosis variables individualmente y a través de diferentes vías.

Los agentes (es decir, el compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), más uno o más agentes distintos) pueden formularse juntos en una sola forma de dosificación, o como alternativa, los agentes individuales pueden formularse por separado y se presentan juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso: en un método de tratamiento.

Kits

En el presente documento se divulga un kit que comprende (a) un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describe en el presente documento, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describe en el presente documento, por ejemplo, proporcionado preferentemente en un recipiente adecuado y/o con un envase adecuado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto o la composición.

Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para la cual el principio activo es un tratamiento adecuado.

Vías de administración

El compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), o composición farmacéutica que comprende el compuesto, puede administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente. Normalmente, el compuesto se administra por vía oral o intravenosa.

El sujeto/paciente

El sujeto/paciente puede ser un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, un canguro, un wombat), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), un 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, un simio (por ejemplo, un mono o un homínido), un mono (por ejemplo, un mono tití, un babuino), un macaco (por ejemplo, un gorila, chimpancé, un orangután, un gibón), o un ser humano.

El sujeto/paciente puede ser un ser humano.

Formulaciones

Si bien es posible administrar un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2) o Fórmula (3) en solitario, se prefiere presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto, como se describe en el presente documento, junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables diferentes ya conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes saporíferos, y agentes edulcorantes. Si se formula como unidades individuales (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto. La formulación puede comprender además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Los vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados se pueden encontrar en textos farmacéuticos convencionales. Véase, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2ª edición (eds. M. Ash e I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, Nueva York, EE.UU.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, pub. Lippincott, Williams y Wilkins, 2000; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, 2005.

El término "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, un ser humano) sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes 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.

Las formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto con un vehículo que constituye uno o más ingredientes secundarios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima el principio con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.), y después dando forma el producto, en caso de ser necesario.

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

Las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, por ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas o no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite en agua, agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, sellos, píldoras, ampollas, bolos.

Los comprimidos pueden fabricarse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios. Los comprimidos de compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el compuesto en forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábica, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); cargas o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de hidrógeno y calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); desintegrantes (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio, povidona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada); agentes de superficie activa o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); aromas, agentes potenciadores del sabor, y edulcorantes. Los comprimidos moldeados se pueden producir moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto en los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar a la liberación, por ejemplo, un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino distintas del estómago.

Algunas formulaciones adecuadas para su administración parenteral (por ejemplo, por inyección), incluyen líquidos estériles, acuosos o no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que el compuesto se disuelve, se suspende o se proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma o en otra micropartícula). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que hacen a la formulación isotónica con respecto a la sangre (u otro líquido corporal pertinente) del receptor deseado. Algunos ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, y aceites vegetales. Algunos ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones incluyen solución salina isotónica, solución de Ringer o inyección de Ringer lactato. Normalmente, la concentración del compuesto 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 se pueden presentar en envases precintados unidos o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado liofilizado que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Dosificación

Se apreciará por un experto en la técnica que las dosificaciones apropiadas del compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), y las composiciones que comprenden el compuesto pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosificación óptima generalmente implicará el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto particular, la vía de administración, el momento de la administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad del trastorno, y la especie, el sexo, la edad, el peso, el estado, la salud general, y los antecedentes médicos previos del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración serán en última instancia a discreción del médico, veterinario o profesional clínico, aunque la dosificación se seleccionará generalmente para conseguir unas concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin causar unos efectos secundarios dañinos o perjudiciales considerables.

La administración puede efectuarse en una dosis, continua o intermitentemente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos adecuados) durante el transcurso del tratamiento. Los métodos para determinar los medios y dosificaciones de administración más eficaces se conocen bien por los expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para la terapia, la finalidad de la terapia, la célula o células diana que se van a tratar, y el sujeto que se va a tratar. Las

administraciones únicas o múltiples pueden realizarse con el nivel de dosis y el patrón a seleccionar por el médico, veterinario o clínico tratante.

Ejemplos de algunas formulaciones preferidas

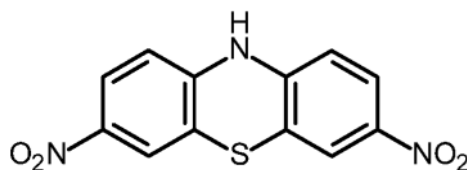
- 5 Una formulación preferida es una unidad de dosificación (por ejemplo, un comprimido o cápsula farmacéutica) que comprende de 20 a 300 mg de un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), o Fórmula (3), como se describe en el presente documento; y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 La unidad de dosificación puede ser un comprimido.
- La unidad de dosificación puede ser una cápsula.
- Las cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina.
- 15 Las cápsulas pueden ser cápsulas de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa).
- La cantidad puede ser de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mg.
- 20 El valor inferior puede ser aproximadamente 60 mg.
- El valor inferior puede ser aproximadamente 100 mg.
- El valor superior puede ser aproximadamente 150 mg.
- 25 El valor superior puede ser aproximadamente 200 mg.
- El valor superior puede ser aproximadamente 250 mg.
- 30 La cantidad puede ser aproximadamente 30 mg.
- La cantidad puede ser aproximadamente 60 mg.
- La cantidad puede ser aproximadamente 100 mg.
- 35 La cantidad puede ser aproximadamente 150 mg.
- La cantidad puede ser aproximadamente 200 mg.
- 40 La cantidad puede ser aproximadamente 250 mg.
- La cantidad puede ser aproximadamente 300 mg.
- 45 Las cantidades de dosificación como se exponen anteriormente pueden hacer referencia la cantidad del propio compuesto o pueden hacer referencia a la cantidad de equivalente de base libre contenida en la unidad de dosificación. Ambas alternativas se divulgan de forma específica y explícita en la presente divulgación.
- el vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser o comprende uno o ambos de un glicérido (por ejemplo, Gelucire 44/14 ®; glicéridos lauroil macrogol-32 PhEur, USP) y dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil 200® al 2 %; dióxido de silicio coloidal PhEur, USP).
- 50

Ejemplos

- 55 Los siguientes ejemplos desarrollados se proporcionan solamente para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención, como se describe en el presente documento.

Método 1

- 60 Síntesis de 3,7-Dinitro-10H-fenotiazina ("DNP")



Método general A: Se añadieron fenotiazina (1 equivalente), nitrito sódico (NaNO_2 , 6,0-6,5 equivalentes) y uno o más disolventes iniciales (véase la tabla a continuación; 8-14 volúmenes) en un matraz de fondo redondo de múltiples bocas. Se añadió gota a gota ácido acético glacial (CH_3COOH , 2,9-6,0 volúmenes) durante el transcurso de 45-60 minutos a temperatura ambiente (TA). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante hasta 22 horas, dependiendo del disolvente o disolventes utilizados. Después, la mezcla se calentó a reflujo (o a 100°C si el punto de ebullición del disolvente estaba por encima de esta temperatura) y se agitó durante 3-19 horas, dependiendo del disolvente o disolventes utilizados. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró usando un embudo Buchner para dar el producto en bruto. El sólido en bruto se lavó con agua caliente (5 x 5 volúmenes) para eliminar las impurezas solubles en agua, seguido de lavado con metanol (2 x 2 volúmenes). El sólido se secó en estufa a 55°C hasta que se alcanzó una masa constante para dar el producto en forma de un sólido de color púrpura/pardo.

Como se usa en el presente documento, un "volumen" de líquido (por ejemplo, disolvente) se calcula de la siguiente manera: 1 volumen de disolvente es igual a 1 ml de disolvente para cada 1 g de material. Por ejemplo, en el Lote B1 a continuación, se usaron 14 ml de acetonitrilo por gramo de fenotiazina.

En el Lote B1 a continuación, se usaron 25 g de fenotiazina, 56,27 g de nitrito sódico, 350 ml de acetonitrilo, y 75 ml de ácido acético.

Tabla 7 Condiciones de reacción para la síntesis de DNP			
N.º de lote de DNP	Disolvente(s)	NaNO_2 (equiv.)	Condiciones
B1	(inicial) Acetonitrilo (14,0) (añadido) Ácido acético (3,0) (total 17,0)	6,5	TA (22 h) reflujo (4 h)
B2	(inicial) Dimetilsulfóxido (10,0) (añadido) Ácido acético (6,0) (total 16,0)	6,0	TA (4 h) reflujo (15 h)
B3	(inicial) Tetrahidrofurano (10,0) (añadido) Ácido acético (6,0) (total 16,0)	6,0	TA (3 h) reflujo (15 h)
B4	(inicial) <i>N,N</i> -dimetilformamida (10,0) (añadido) Ácido acético (6,0) (total 16,0)	6,0	TA (2 h) reflujo (19 h)
B5	(inicial) Acetona (10,0) (añadido) Ácido acético (6,0) (total 16,0)	6,0	TA (2 h) reflujo (15 h)
B6	(inicial) Metil <i>terc</i> -butil éter (10,0) (añadido) Ácido acético (6,0) (total 16,0)	6,0	TA (1 h) reflujo (5 h)
T1	(inicial) Acetonitrilo (7,5) (inicial) Sulfolano (2,5) Ácido acético (6,0) (total 16,0)	6,0	TA (2 h) reflujo (3 h)
T2	(inicial) Acetonitrilo (11,0) (inicial) Tetrahidrofurano (3,0) (añadido) Ácido acético (2,9) (total 16,9)	6,5	TA (2 h) reflujo (2,5 h)
T3	(inicial) Acetonitrilo (7,5) (inicial) Dimetilsulfóxido (2,5) (añadido) Ácido acético (6,0) (total 16,0)	6,0	TA (2 h) reflujo (3 h)
T4	(inicial) Acetonitrilo (8,0) (inicial) <i>N,N</i> -dimetilformamida (2,0) (añadido) Ácido acético (6,0) (total 16,0)	6,0	TA (2 h) reflujo (3 h)

(continuación)

Tabla 7 Condiciones de reacción para la síntesis de DNP			
N.º de lote de DNP	Disolvente(s)	NaNO ₂ (equiv.)	Condiciones
T5	(inicial) Acetonitrilo (4,0) (inicial) Acetona (4,0) (añadido) Ácido acético (3,5) (total 11,5)	6,5	TA (2 h) reflujo (15 h)
T6	(inicial) Acetona (10,0) (inicial) Tetrahidrofurano (2,0) (añadido) Ácido acético (6,0) (total 18,0)	6,0	TA (3 h) reflujo (17 h)

El producto del Lote B1 de DNP se caracterizó de la siguiente manera:

Tabla 8 Caracterización del producto de DNP (Lote B1 de DNP)	
¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	δ = 6,75 (d, J = 9,2, 2H), 7,79 (d, J = 2,8, 2H), 7,89 (dd, J = 2,8, 9,2, 2H), 10,12 (s, 1H)
IR ν _{máx} (KBr) cm ⁻¹	3331(s), 3101(m), 3095(m), 3067(m), 1605(m), 1564(m), 1504(m) 1482(s), 1311(s), 1272(s), 1126(s)

- 5 El rendimiento y la pureza del producto en bruto (según lo medido por HPLC) se resumen en la Tabla 12 a continuación. Los rendimientos se corrigen para la pureza de DNP.

- 10 Como se usa en el presente documento, "% de HPLC (a/a)" se refiere al "área porcentual de HPLC por área", y representa la relación entre el área bajo el pico de HPLC asociada con la especie química con respecto al área total bajo todos los picos de HPLC observados, expresado como un porcentaje. Por ejemplo, "% de DNP (a/a)" representa la relación del área bajo el pico de HPLC asociada con la DNP con respecto al área total bajo todos los picos de HPLC observados, multiplicada por 100.

- 15 De forma similar, como se usa en el presente documento, "% de HPLC (p/p)" se refiere al "peso porcentual de HPLC en peso", y representa la relación del área bajo el pico de HPLC en comparación con el área bajo el pico de HPLC de un patrón de referencia, expresado como un porcentaje. Por ejemplo, "% de LMTM (p/p)" representa la relación del área bajo el pico de LMTM en comparación con el área bajo el pico de un patrón de referencia de LMTM de concentración conocida, multiplicada por 100.

- 20 Los parámetros de HPLC se resumen en las siguientes tablas. Las muestras de HPLC se prepararon utilizando matraces volumétricos de vidrio transparente de 100 ml. En la preparación de soluciones, se disolvieron 19-21 mg de muestra en 60 ml de tetrahidrofurano (THF), se sometieron a sonicación durante 5 minutos, y después se diluyeron hasta la marca de graduación con hexano.

Tabla 9 Parámetros de HPLC para DNP Parámetros del sistema	
Sistema HPLC	Agilent 1100 con DAD y capacidad de manejo de datos
Columna	Agilent Rx-Sil, 250 x 4,6 mm, tamaño de partícula 5 µm
Temperatura de la columna	25 °C
Temperatura del automuestreador	Ambiente
Fase móvil	A: Hexano, 95 % B: THF
Caudal	1 ml/min
Volumen de inyección	25 µl
Tiempo de detención	60 min
Longitud de onda	285 nm, ancho de ranura 4 nm

Tabla 10 Parámetros de HPLC para DNP Parámetros del gradiente de disolvente			
Tiempo, min	A, %	B, %	Flujo, ml/min
0	80	20	1
25	70	30	1
30	50	50	1
35	50	50	1
40	0	100	1
50	0	100	1
51,0	80	20	1

Tabla 11 Tiempos de retención típicos para el análisis de DNP (a 285 nm)	
Compuesto	Tiempo de retención (minutos)
Fenotiazina	5,47
T ₃ NP	5,72
T ₄ NP	7,23
MNP	14,74
DNP	33,84

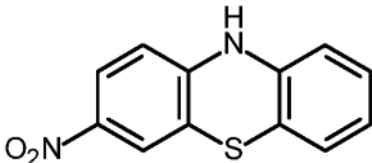
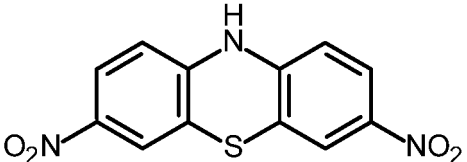
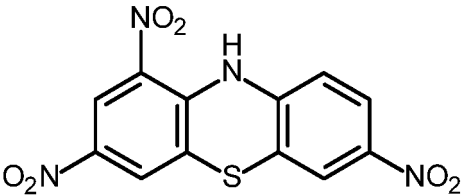
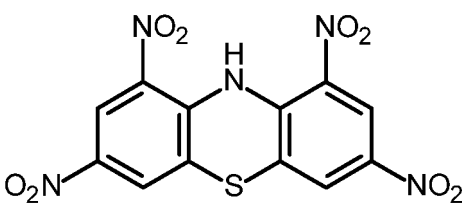
Tabla 12 Rendimiento e impurezas			
N.º de lote de DNP	Rendimiento (%)	HPLC (% a/a)	
B1	91	DNP	96,76
		MNP	1,03
		T ₃ NP	1,48
		Otros	0,73
B2	72	DNP	90,75
		MNP	2,36
		T ₃ NP	1,51
		Otros	5,38
B3	85	DNP	90,62
		MNP	5,69
		T ₃ NP	0,58
		Otros	3,11
B4	79	DNP	85,90
		MNP	4,47
		T ₃ NP	4,78
		T ₄ NP	0,05
B5	75	Otros	4,80
		DNP	80,24
		MNP	15,67
B6	69	Otros	4,09
		DNP	74,63
		MNP	10,21
		T ₃ NP	1,06
T1	90	Otros	14,10
		DNP	94,76
		MNP	1,19
		T ₃ NP	1,35
T2	87	Otros	2,70
		DNP	93,64
		MNP	4,23
		Otros	2,13

(continuación)

Tabla 12 Rendimiento e impurezas			
N.º de lote de DNP	Rendimiento (%)	HPLC (% a/a)	
T3	86	DNP	92,31
		MNP	3,34
		T3NP	1,45
		Otros	2,90
T4	86	DNP	91,29
		MNP	4,84
		T3NP	0,53
		Otros	3,34
T5	86	DNP	91,20
		MNP	4,59
		Otros	4,21
T6	82	DNP	86,16
		MNP	10,24
		T3NP	0,26
		Otros	3,34

El término "otros" se refiere a todos los demás compuestos que están presentes, para los cuales no se informa un valor específico.

- 5 Como referencia, las estructuras químicas de DNP y las impurezas relacionadas se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 13 Estructura química de DNP e impurezas relacionadas	
3-nitro-10H-fenotiazina (MNP)	
3,7-Dinitro-10H-fenotiazina (DNP)	
1,3,7-trinitro-10H-fenotiazina (T3NP)	
1,3,7,9-tetranitro-10H-fenotiazina (T4NP)	

Método 2

- 10 Recristalización de 3,7-dinitro-10H-fenotiazina ("DNP")

Método general B: Se añadieron 3,7-dinitro-10H-fenotiazina (1,0 equivalente) y disolvente (véase la tabla a

continuación; 5-10 volúmenes) en un matraz de fondo redondo. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a esta temperatura durante 1-2 horas. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente (21-23 °C) y se agitó a esta temperatura durante 2-3 horas. El producto se recogió por filtración usando un embudo Buchner y se lavó con disolvente (2-3 x 2 volúmenes). Después del secado a 40-50 °C en una estufa de vacío durante 16 horas, la pureza del producto se determinó por análisis HPLC. Los rendimientos en la tabla a continuación se corrigen para el material de partida y la pureza del producto.

Tabla 14 Rendimiento de DNP y pureza por HPLC después de la recrystalización						
Pureza en bruto HPLC (% a/a)		Disolvente de recrystalización	Volumen de disolvente	Rendimiento (%)	Pureza del producto	HPLC (% a/a)
DNP	89,23	Dimetilsulfóxido	5,0	95	DNP	97,30
MNP	5,74				MNP	1,18
T3NP	1,75				T3NP	0,17
Otros	3,28				Otros	1,35
DNP	89,23	Dimetilsulfóxido	10,0	91	DNP	98,27
MNP	5,74				MNP	0,34
T3NP	1,75				T3NP	0,08
Otros	3,28				Otros	1,31
DNP	92,31	N,N-dimetilacetamida	5,0	82	DNP	98,71
MNP	3,34				MNP	0,12
T3NP	1,45				Otros	1,17
Otros	2,90					
DNP	92,31	N-metil-2-pirrolidona	5,0	64	DNP	99,19
MNP	3,34				MNP	0,06
T3NP	1,45				Otros	0,75
Otros	2,90					
DNP	92,31	N,N-dimetilformamida	5,0	85	DNP	98,29
MNP	3,34				MNP	0,35
T3NP	1,45				T3NP	0,23
Otros	2,90				Otros	1,13

De nuevo, el término "otros" se refiere a todos los demás compuestos que están presentes, para los cuales no se informa un valor específico.

Método 3

Determinación de la estructura cristalina del solvato de DMSO 3,7-dinitro-10H-fenotiazina

Los cristales se desarrollaron a partir de una solución de dimetilsulfóxido (DMSO) del producto recrystalizado anterior, y el análisis cristalográfico confirmó que los cristales eran 3,7-dinitro-10H-fenotiazina en forma de un solvato de DMSO.

La figura 2 muestra la estructura cristalográfica de la 3,7-dinitro-10H-fenotiazina (solvato de DMSO).

Los datos de cristal y el refinamiento de la estructura para el solvato de DNP.DMSO son los siguientes:

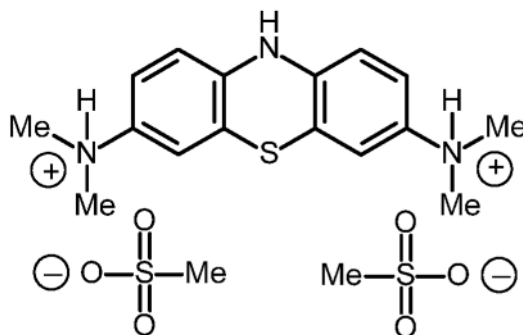
Tabla 15 Datos de estructura cristalina para DNP		
Código de identificación	5750CM029_0m	
Formula empírica	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₅ S ₂	
Peso de la fórmula	367,39	
Temperatura	150(2) K	
Longitud de onda	0,71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2(1)/c	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 13,5398(11) Å	α = 90°
	b = 4,4722(4) Å	β = 99,633(6)°
	c = 25,2996(17) Å	γ = 90°
Volumen	1510,4(2) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1,616 mg/m ³	

(continuación)

Tabla 15 Datos de estructura cristalina para DNP		
Coefficiente de absorción	0,385 mm ⁻¹	
F(000)	760	
Tamaño de cristal	0,21 x 0,05 x 0,01 mm ³	
Intervalo theta para la recopilación de datos	1,53 a 27,41°	
Intervalos de índice	-17<=h<=17, -5<=k<=4, -32<=l<=32	
Reflexiones recogidas	14697	
Reflexiones independientes	3422 [R(int) = 0,1138]	
Compleitud con respecto a theta = 27,41°	99,5 %	
Corrección de absorción	Semiempírica a partir de equivalentes	
Trasmisión máx. y mín.	0,9962 y 0,9235	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
Datos/restricciones/parámetros	3422/0/219	
Bondad de ajuste en F ²	1,000	
Índices R finales [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0605, wR2 = 0,1448	
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,1377, wR2 = 0,2084	
Mayor diferencia entre pico y orificio	0,537 y -0,908 e.Å ⁻³	

Método 4Síntesis de bis(metanosulfonato) de *N,N,N',N'*-tetrametil-10*H*-fenotiazin-3,7-diaminio ("LMTM")

5



Parte 1: En un recipiente a presión de 450 ml, equipado con un agitador de arrastre, un termómetro, un calibrador de presión y conectado a una bureta de presión, se añadieron 3,7-dinitro-10*H*-fenotiazina (DNP, 5,00 g, 17,28 mmol, 1 equivalente), paladio sobre carbono (Pd al 5% (p/p), agua al 58 % (p/p), 1,15 g, 0,0131 equivalentes), y *N,N*-dimetilformamida (150 ml). La bureta de presión y el recipiente se purgaron a continuación con hidrógeno cinco veces a 10 bar antes de que la bureta se presurizara con hidrógeno a 20,4 bar y el recipiente a 3,7 bar. La mezcla se agitó (1500 rpm) a temperatura ambiente durante 90 minutos (es decir, hasta que se completó la reducción del grupo nitro, como se indica por aproximadamente el 60 % de absorción de hidrógeno).

15

Parte 2: El recipiente se ventilo y se añadió paraformaldehído (H₂CO, 97 %, 2,08 g, 67,39 mmol, 3,9 equivalentes) a la mezcla de reacción en una alícuota. El recipiente se volvió a presurizar con hidrógeno a 3,6 bar y se calentó a 90 °C mientras se agitaba a 1500 rpm. El progreso de la reacción se monitorizó a través de la absorción de hidrógeno, la temperatura, y la presión (véase la figura 3). La reacción se completó después de aproximadamente 16 horas (es decir, cuando la absorción de hidrógeno había alcanzado aproximadamente el 100 %, o se estabilizó). Después de 8 horas más (24 horas en total), la mezcla de reacción (una solución de color verde) se enfrió a 23 °C, y el recipiente se ventilo. El catalizador se retiró por filtración usando un embudo Buchner (12 cm de diámetro) y el filtrado se recogió en un matraz de fondo redondo. El catalizador se lavó con *N,N*-dimetilformamida (2 x 15 ml) y el filtrado combinado y los lavados se destilaron a sequedad a presión reducida, dando un sólido de color púrpura.

25

La figura 3 es una gráfica de absorción de hidrógeno (%), temperatura del recipiente (°C), y presión del recipiente (bar) frente al tiempo (horas) para la reacción en la que se reducen los grupos nitro de 3,7-dinitro-10*H*-fenotiazina (DNP), y los grupos amino resultantes se someten a alquilación de forma selectiva.

Parte 3: El matraz de fondo redondo que contenía el sólido de color púrpura se purgó con argón antes de añadir tolueno (3 ml), metanol (10 ml) y ácido metano sulfónico (5,22 g, 38,02 mmol, 2,2 equivalentes). La solución resultante se enfrió a 5 °C. Se añadió gota a gota etanol (30 ml) en forma de un antisolvente, que causó la precipitación del producto en forma de un sólido cristalino de color verde. La suspensión se agitó a 5 °C durante 2 horas y a continuación se filtró para dar cristales de color verde, que se lavaron con etanol (4 x 10 ml, enfriado a 5 °C) dando el producto en forma de cristales de color amarillo, que se secaron a un peso en una estufa de vacío a 50 °C a 10 mm de Hg (1333 kPa) (6,59 g, rendimiento del 80 %).

El producto de LMTM se caracterizó de la siguiente manera:

Tabla 16 Caracterización del producto de LMTM	
¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD)	δ = 2,72 (s, 6H), 3,22 (s, 12H), 7,23 (m, 4H), 6,77 (dd, J = 6, 3 Hz, 2H)

La pureza orgánica del producto de LMTM se determinó mediante análisis de HPLC y los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 17 Pureza de LMTM por HPLC (% p/p)	
LMTM (base libre)	93,69
Leuco Azure B Mesilato (base libre)	3,85
MTM (base libre)	0,58
Otros	1,88
Total	100,00

De nuevo, el término "otros" se refiere a todos los demás compuestos que están presentes, para los cuales no se informa un valor específico.

Los parámetros de HPLC se resumen en las siguientes tablas.

Tabla 18 Parámetros de HPLC para LMTM Parámetros del sistema	
Sistema HPLC	Agilent 1200 con DAD y capacidad de manejo de datos
Columna	Agilent Zorbax SB-CN, 50 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 µm
Temperatura de la columna	10 °C
Temperatura del automuestreador	5 °C
Fase móvil	A: Ácido fórmico desgasificado al 0,1 % v/v B: Acetonitrilo desgasificado
Caudal	1 ml/min
Volumen de inyección	5 µl
Tiempo de detención	22,0 min
Longitud de onda	255 nm, ancho de ranura 4 nm

Tabla 19 Parámetros de HPLC para LMTM Parámetros del gradiente de disolvente			
Tiempo, min	A, %	B, %	Flujo, ml/min
0	100	0	1
10	90	10	1
17	50	50	1
18	50	50	1
18,1	100	0	1
22	100	0	1

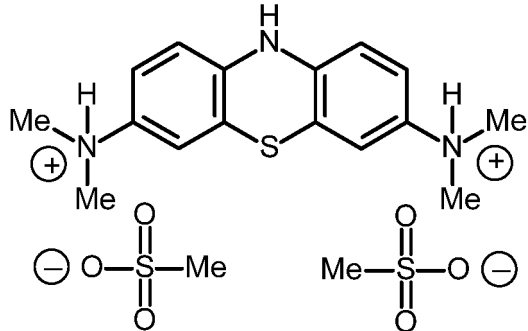
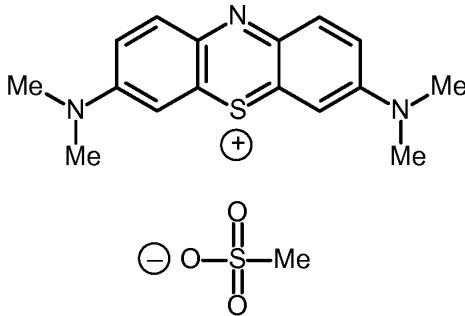
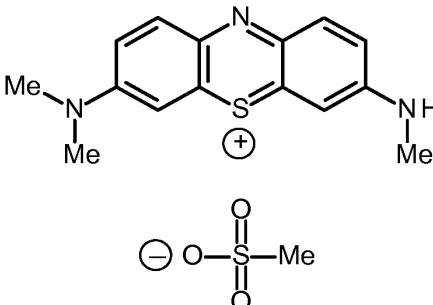
Los patrones de HPLC y las muestras se prepararon de la siguiente manera:

- Se utilizó material de referencia de LMTM fresco al preparar los patrones (para la determinación de tiempos de retención y cuantificación de muestras).
- Se utilizaron matraces volumétricos de vidrio de color ámbar de 50 ml para preparar patrones y muestras.
- Viales de vidrio de color ámbar lo más llenos posible; usando una pipeta volumétrica, el volumen ideal fue 1,85 ml (lo que permite la expansión tras enfriar la solución).

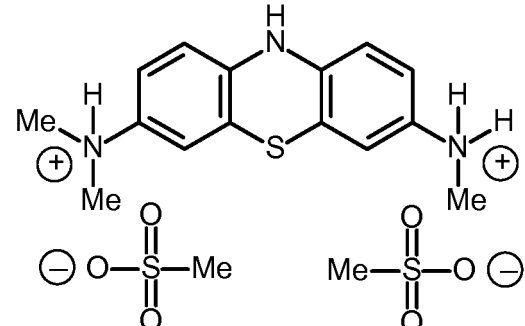
- Todos los objetos de vidrio se aclararon previamente con ácido fórmico al 0,1 %, se secaron en estufa, y se desgasificaron con argón antes de su uso.
- Todos los eluyentes y diluyentes (ácido fórmico al 0,1 %) se desgasificaron a fondo (al menos 10 min de desgasificación vigorosa), antes de su uso. Para el diluyente, se desgasificaron durante 5 minutos una vez cada hora durante un ciclo de muestra.
- Las muestras se pesaron previamente (aproximadamente 42 mg) en matraces y se taparon antes de la humectación.
- Las muestras no se humedecen más de 10 minutos antes de la inyección.
- Asegurar la disolución completa del material antes del muestreo de la solución. Esto se realizó al invertir el matraz, girar la burbuja de argón alrededor del fondo del matraz una cantidad de veces, verificar el material no disuelto, y a continuación volver a invertir la solución para asegurar la mezcla exhaustiva.

Tabla 20	
Tiempos de retención típicos para el análisis de LMTM (a 255 nm)	
Compuesto	Tiempo de retención (minutos)
Leuco Azure B Mesilato (base libre)	5,9
LMTM (base libre)	6,58
Compuesto	Tiempo de retención (minutos)
Azure B Mesilato (base libre)	14,10
MTM (base libre)	14,37

Como referencia, las estructuras químicas de LMTM y las impurezas relacionadas se muestran en la siguiente tabla.

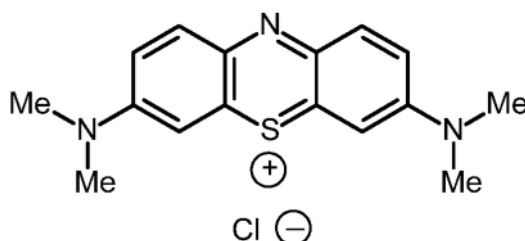
Tabla 21	
Estructuras químicas de LMTM e impurezas relacionadas	
Bis(metanosulfonato) de <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-10 <i>H</i> -fenotiazin-3,7-diaminio (LMTM)	
Metanosulfonato de metiltioninio (MTM)	
Azure B Mesilato	

(continuación)

Tabla 21	
Estructuras químicas de LMTM e impurezas relacionadas	
Bis(metanosulfonato) de <i>N,N,N'</i> -trimetil-10 <i>H</i> -fenotiazin-3,7-diaminio (Leuco Azure B Mesilato)	

Método 5

Síntesis "de dos etapas" de cloruro de metiltioninio ("MTC")



Parte 1: En un recipiente a presión de 450 ml, equipado con un agitador de arrastre, un termómetro, un calibrador de presión y conectado a una bureta de presión, se añadieron 3,7-dinitro-10*H*-fenotiazina ("DNP", 5,00 g, 17,28 mmol, 1 equivalente), paladio sobre carbono (Pd al 5% (p/p), agua al 58 % (p/p), 1,15 g, 0,0131 equivalentes), y *N,N*-dimetilformamida (150 ml). La bureta de presión y el recipiente se purgaron a continuación con hidrógeno cinco veces a 15 bar antes de que la bureta se presurizara con hidrógeno a 20,4 bar y el recipiente a 3,7 bar. La mezcla se agitó (1500 rpm) a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos (es decir, hasta que se completó la reducción del grupo nitro, como se indica por aproximadamente el 60 % de absorción de hidrógeno).

Parte 2: El recipiente se ventilo y se añadió paraformaldehído (H₂CO, 95,6 %, 2,28 g, 73 mmol, 4,2 equivalentes) a la mezcla de reacción en una alícuota. El recipiente se purgó de nuevo con hidrógeno, 5 veces a 15 bar y se volvió a presurizar con hidrógeno a 3,6 bar y se calentó a 90 °C mientras se agitaba a 1500 rpm. El progreso de la reacción se monitorizó a través de la absorción de hidrógeno, la temperatura y la presión. La reacción se completó después de aproximadamente 16 horas (es decir, cuando la absorción de hidrógeno había alcanzado aproximadamente el 100 %, o se estabilizó). La mezcla de reacción (una solución de color verde) se enfrió a temperatura ambiente, y el recipiente se ventilo. El catalizador se eliminó por filtración usando un embudo Buchner (12 cm de diámetro) y el filtrado se recogió en un matraz de fondo redondo que contenía ácido clorhídrico al 32 % (4,24 g, 37 mmol, 2,15 equivalentes) que se sumergió en un baño de hielo. El catalizador se lavó con *N,N*-dimetilformamida (3 x 10 ml) y el filtrado y los lavados se combinaron.

Parte 3: El filtrado combinado y los lavados se enfriaron a 5 °C antes de añadir gota a gota cloruro de hierro (III) hexahidrato (FeCl₃·6H₂O, 9,81 g, 36 mmol, 2,1 equivalentes) disuelto en agua (14 ml) durante 30 minutos. Una vez se completó la adición de la solución de cloruro de hierro (III), la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a 5 °C. Las agujas de color verde dorado que precipitaron se recogieron por filtración usando un embudo Buchner y se secaron en el filtro durante 1 hora y a continuación se secaron en estufa a 50 °C durante 16 horas. La masa del producto obtenido fue de 3,88 g (Lote 1). El filtrado se agitó durante 3 días más a temperatura ambiente y dio un segundo extracto de producto (2,10 g) (Lote 2). La masa combinada del producto fue de 5,98 g.

Tabla 22		
Caracterización del producto de MTC de "dos etapas"		
	Lote 1A de MTC (1 ^{er} extracto)	Lote 1B de MTC (2 ^o extracto)
Pérdida de peso por secado (equilibrio de humedad)	20,91 %	2,99 %

(continuación)

Tabla 22 Caracterización del producto de MTC de "dos etapas"		
^1H RMN (300 MHz, D_2O)	$\delta = 2,91$ (s, 12H), 6,58 (s, 2H), 6,81 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 9$ Hz, 2H)	$\delta = 2,84$ (s, 12H), 6,52 (s, 2H), 6,73 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 9$ Hz, 2H)
HPLC (p/p)	77,98 %	43,63 %
Rendimiento de MTC	56 %	17 %

La pureza orgánica del producto de MTC se determinó mediante análisis de HPLC y los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 23 Pureza por HPLC del producto de MTC		
	Lote 1A de MTC (1 ^{er} extracto)	Lote 1B de MTC (2 ^o extracto)
	% (a/a)	% (a/a)
MTC	99,75	77,12
Azure B	0,22	0,72
Azure A	-	0,19
Azure C	-	-
MVB	-	<0,05
MVB-CH ₃	-	-
sDMT	-	<0,05
Otros	0,03	21,97
Total	100	100

5

El término "otros" se refiere a todos los demás compuestos que están presentes, para los cuales no se informa un valor específico.

Tabla 24 Parámetros de HPLC para MTC Parámetros del sistema	
Sistema HPLC	Agilent 1200 con DAD y capacidad de manejo de datos
Columna	Agilent Zorbax XDB-Fenilo, 150 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 μm
Temperatura de la columna	50 °C
Temperatura del automuestreador	5 °C
Fase móvil	A: ácido trifluoroacético al 0,1 % v/v B: Acetonitrilo
Caudal	1,5 ml/min
Volumen de inyección	50 μl
Tiempo de detención	25,0 min
Longitud de onda	284 nm, ancho de ranura 4 nm

Tabla 25 Parámetros de HPLC para MTC Parámetros del gradiente de disolvente			
Tiempo, min	A, %	B, %	Flujo, ml/min
0	90	10	1,5
1	90	10	1,5
13	75	25	1,5
18	40	60	1,5
20	40	60	1,5
20,1	90	10	1,5
25	90	10	1,5

10

Los patrones de HPLC y las muestras se prepararon de la siguiente manera:

- Se utilizó siempre material de referencia de MTC fresco al preparar la solución madre de MTC y los patrones de LLOQ. Se utilizar solución madre y patrones de LLOQ para determinar el tiempo de retención y la cuantificación.
- Se utilizaron matraces volumétricos de vidrio de color ámbar de 25 y 100 ml para preparar patrones y muestras.
- Se prepararon soluciones concentradas usando 34-38 mg de muestra. La muestra se disolvió en 50 ml de diluyente (90:10, TFA al 0,1 %: acetonitrilo), se sometieron a sonicación durante 5 minutos, y después se diluyeron hasta la marca de graduación con diluyente. A continuación, las soluciones se dejaron en reposo durante 1 hora antes de una dilución 1:10.

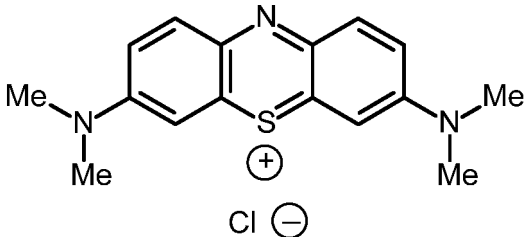
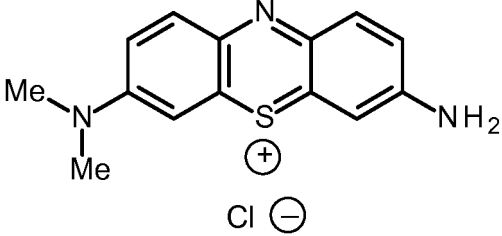
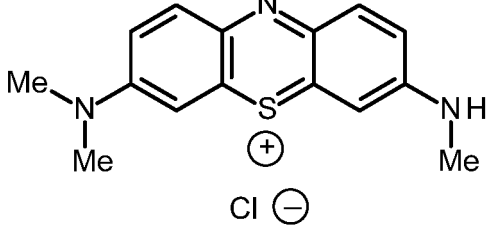
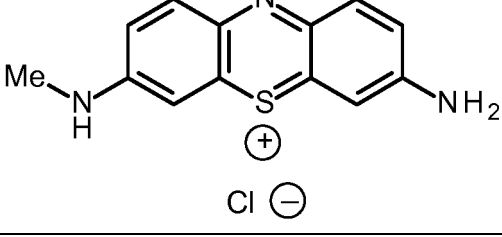
15

- Para los ciclos, se usaron 2 l de TFA al 0,1 % y 1 l de acetonitrilo para los eluyentes.

Tabla 26	
Tiempos de retención típicos para el análisis de MTC (a 255 nm)	
Compuesto	Tiempo de retención (minutos)
Tionina	8,79
MVB-2CH ₃	9,00
MVB-CH ₃	10,34
Azure C	10,93
MVB	11,78
Azure A	13,17
sDMT	13,47
Azure B	15,56
MTC	16,53

Como referencia, las estructuras químicas de MTC y las impurezas relacionadas se muestran en la siguiente tabla.

5

Tabla 27	
Estructuras químicas de MTC e impurezas relacionadas	
Cloruro de metiltioninio (MTC)	
Azure A	
Azure B	
Azure C	

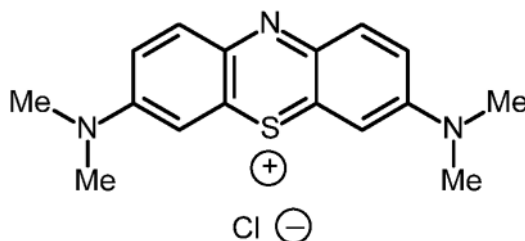
(continuación)

Tabla 27 Estructuras químicas de MTC e impurezas relacionadas	
Violeta Bernthsen de metileno (MVB)	
7-(metilamino)-3H-fenotiazin-3-ona (MVB-CH ₃)	
7-amino-3H-fenotiazin-3-ona (MVB-2CH ₃)	
Tionina	
Dimetil tionina simétrica (sDMT)	

Método 6

Síntesis de "única etapa" de cloruro de metiltioninio ("MTC")

5



Parte 1: En un recipiente a presión de 450 ml, equipado con un agitador de arrastre, un termómetro, un calibrador de presión y conectado a una bureta de presión, se añadieron 3,7-dinitro-10H-fenotiazina (DNP, 15 g, 51,8 mmol, 1 equivalente), paladio sobre carbono (Pd al 5% (p/p), agua al 58 % (p/p), 3,45 g, 0,0131 equivalentes), paraformaldehído (H₂CO, 95,6 %, 6,52 g, 207 mmol, 4,0 equivalentes) y N,N-dimetilformamida (150 ml). La bureta de presión y el recipiente se purgaron a continuación con hidrógeno cinco veces a 15 bar antes de que la bureta se presurizara con hidrógeno a 60,1 bar y el recipiente a 3,8 bar. La mezcla se agitó (1500 rpm) a temperatura ambiente durante aproximadamente 120 minutos (es decir, hasta que se completó la reducción del grupo nitro, como se indica por aproximadamente el 60 % de absorción de hidrógeno).

10

15

Parte 2: Después, la mezcla de reacción se calentó a 90 °C mientras se agitaba a 1500 rpm. El progreso de la reacción se monitorizó a través de la absorción de hidrógeno y la temperatura (véase la figura 4). La reacción se completó después de aproximadamente 16 horas (es decir, cuando la absorción de hidrógeno había alcanzado aproximadamente el 100 %, o se estabilizó). La mezcla de reacción (una solución de color verde) se enfrió a temperatura ambiente, y el recipiente se ventiló. El catalizador se eliminó por filtración usando un embudo Buchner (12 cm de diámetro) y el filtrado se recogió en un matraz de fondo redondo que contenía ácido clorhídrico al 32 % (12,7 g, 111 mmol, 2,15 equivalentes) que se sumergió en un baño de hielo. El catalizador se lavó con *N,N*-dimetilformamida (3 x 10 ml) y el filtrado y los lavados se combinaron.

La figura 4 es una gráfica de absorción de hidrógeno (%) y temperatura del recipiente (°C) frente al tiempo (horas) para la reacción en la que se reducen los grupos nitro de 3,7-dinitro-10*H*-fenotiazina (DNP), y los grupos amino resultantes se someten a alquilación de forma selectiva.

Parte 3: El filtrado combinado y los lavados se enfriaron a 5 °C antes de añadir gota a gota cloruro de hierro (III) hexahidrato (FeCl₃·6H₂O, 29,43 g, 109 mmol, 2,1 equivalentes) disuelto en agua (42 ml) durante 30 minutos. Una vez se completó la adición de la solución de cloruro de hierro (III), la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a 5 °C. Las agujas de color verde dorado que precipitaron se recogieron por filtración usando un embudo Buchner y se secaron en el filtro durante 1 hora y a continuación se secaron en estufa a 50 °C durante 16 horas. La masa del producto obtenido fue de 15,66 g.

El producto de MTC se caracterizó de la siguiente manera:

Tabla 28 Caracterización del producto de MTC de "única etapa" Lote 2 de MTC	
Pérdida de peso por secado (equilibrio de humedad)	8,52 %
¹ H RMN (300 MHz, D ₂ O)	δ = 3,00 (s, 12H), 6,68 (s, 2H), 6,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 9 Hz, 2H)
IR ν _{máx} (cm ⁻¹)	3305(a, H ₂ O "Solvato"), 1592(s), 1485(m), 1389(s), 1329(s), 1169(m), 1130(m), 866(s)
MS, m/z (ESI):	[M ⁺] 284
HPLC (a/a)	98,15 %
HPLC (p/p)	76,55 %
Rendimiento preciso de MTC	75 %

La pureza orgánica del producto de MTC se determinó mediante análisis de HPLC y los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 29 Pureza por HPLC del producto de MTC de "única de etapa"	
	Lote 2 de MTC
	% (a/a)
MTC	98,15
Azure B	1,33
Azure A	0,09
Azure C	-
MVB	-
MVB-CH ₃	-
sDMT	0,11
Otros	0,32
Total	100

Se prepararon lotes adicionales usando métodos similares y se caracterizaron, como se describe en las siguientes tablas.

Tabla 30 Caracterización de lotes adicionales del producto de MTC de "única etapa"				
	Lote 3A de MTC (1 ^{er} extracto)	Lote 3B de MTC (2 ^o extracto)	Lote 4 de MTC	Lote 5 de MTC
Volumen de lavado de DMF	30 ml	(*)	30 ml	30 ml

(continuación)

Tabla 30 Caracterización de lotes adicionales del producto de MTC de "única etapa"				
	Lote 3A de MTC (1 ^{er} extracto)	Lote 3B de MTC (2 ^o extracto)	Lote 4 de MTC	Lote 5 de MTC
Cantidad de CH ₂ O	4,2 equiv.	4,2 equiv.	4,2 equiv.	4,0 equiv.
Cantidad de catalizador	0,0131 equiv.	0,0131 equiv.	0,0131 equiv.	0,0066 equiv.
Pérdida de peso por secado (equilibrio de humedad)	4,88 %	2,11 %	8,03 %	8,70 %
HPLC (a/a)	99,63 %	99,65 %	98,09 %	99,06 %
HPLC (p/p)	77,12 %	78,86 %	74,61 %	76,59 %
	Lote 3A de MTC (1 ^{er} extracto)	Lote 3B de MTC (2 ^o extracto)	Lote 4 de MTC	Lote 5 de MTC
Rendimiento preciso de MTC	58 %	9 %	67 %	80 %
(*) El segundo extracto no se lavó.				

Para el Lote 3A de MTC, se obtuvo un 2^o extracto agitando el filtrado durante 1 día a temperatura ambiente para dar el Lote 3B de MTC.

- 5 La pureza orgánica del producto de MTC se determinó mediante análisis de HPLC y los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 31 Pureza por HPLC del producto de MTC		
	Lote 3A de MTC (1 ^{er} extracto)	Lote 3B de MCT (2 ^o extracto)
	% (a/a)	% (a/a)
MTC	99,63	99,65
Azure B	0,29	0,19
Azure A	<0,05	0,10
Azure C	-	-
MVB	-	-
MVB-CH ₃	-	-
sDMT	-	-
Otros	0,08	0,06
Total	100	100

Tabla 32 Pureza por HPLC del producto de MTC		
	Lote 4 de MTC	Lote 5 de MTC
	% (a/a)	% (a/a)
MTC	98,09	99,06
Azure B	1,0	0,44
Azure A	0,19	0,06
Azure C	-	-
MVB	-	<0,05
MVB-CH ₃	<0,05	-
sDMT	<0,05	<0,05
Otros	0,72	0,44
Total	100	100

10 Método 7

Purificación de cloruro de metilitionio ("MTC") por recristalización

- 15 Cloruro de metilitionio (MTC, 10 g, del Lote 2) y ácido clorhídrico acuoso (120 ml) (preparado como 50 partes de agua y 1 parte de ácido clorhídrico al 32 %) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 250 ml. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó hasta que se disolvió el sólido. Después, la solución se enfrió a aproximadamente 22 °C y se agitó durante 16 horas. Las agujas de color verde dorado que precipitaron se recogieron por filtración usando un embudo Buchner y se lavaron con ácido clorhídrico acuoso (3 x 10 ml; como anteriormente) que se había enfriado a 5 °C. Los cristales se secaron en el filtro durante 2 horas antes de secarse en estufa a 50 °C durante 2 horas para dar 8,66 g de

MTC en forma de un sólido de color verde dorado.

El producto de MTC purificado y recristalizado se caracterizó de la siguiente manera:

Tabla 33 Caracterización de MTC recristalizado (Lote 6 de MTC)	
Pérdida de peso por secado (equilibrio de humedad)	10,68 %
^1H RMN (300 MHz, D_2O)	δ = 3,01 (s, 12H), 6,70 (s, 2H), 6,90-6,93 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,18-7,21 (d, J = 9 Hz, 2H)
^{13}C RMN (75 MHz, D_2O)	δ = 40,49 (4C), 105,83 (2C), 118,11 (2C), 133,37 (2C), 133,66 (2C), 136,09 (2C), 152,84 (2C)
IR $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1})	3339(a, H_2O "Solvato"), 1594(s), 1489(m), 1391(s), 1333(s), 1170(m), 1142(m), 877(s)
MS, m/z (ESI):	$[\text{M}^+]$ 284
HPLC (a/a)	99,01 %
HPLC (p/p)	76,61 %
Rendimiento de MTC	87 %

5

La pureza orgánica del producto de MTC purificado y recristalizado se determinó mediante análisis de HPLC y los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 34 Pureza por HPLC del MTC en bruto y recristalizado (Lotes 2 y 6 de MTC)		
	En bruto (Lote 2 de MTC)	Purificado y recristalizado (Lote 6 de MTC)
	% (a/a)	% (a/a)
MTC	98,15	99,01
Azure B	1,33	0,82
Azure A	0,09	0,1
Azure C	-	-
MVB	-	-
MVB- CH_3	-	-
sDMT	0,11	
Otros	0,32	0,07
Total	100	100

- 10 Se preparó un segundo lote de producto de MTC recristalizado usando el mismo método. La pérdida de peso por secado (balance de humedad) fue del 21,54 % y el rendimiento exacto de MTC fue del 95 %. La pureza orgánica del MTC en bruto y recristalizado se determinó mediante análisis HPLC y los resultados se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 35 Pureza por HPLC del MTC en bruto y recristalizado (Lote 4 y Lote 7)		
	En bruto (Lote 4 de MTC)	Purificado y recristalizado (Lote 7 de MTC)
	% (a/a)	% (a/a)
MTC	98,09	98,42
Azure B	1,0	1,14
Azure A	0,19	0,24
Azure C	-	<0,05
MVB	-	<0,05
MVB- CH_3	<0,05	-
sDMT	<0,05	<0,05
Otros	0,72	0,2
Total	100	100

15 Método 8

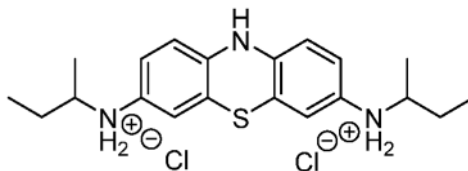
Método general para la reacción con cetonas

- 20 Se disolvió acetato de tionina (1 equiv.) en metanol (15 ml/mmol) en una atmósfera de argón, y se añadieron paladio al 5 % sobre carbono (0,01 equiv.), ácido acético glacial (2 gotas/mmol) y decaborano (0,3 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente (de aproximadamente 20 a 25 °C). Se

añadieron cetona (2,2 equiv.) y decaborano (0,4 equiv.), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico acuoso al 32 % (0,3 ml/mmol) y se agitó durante al menos 3 horas antes de filtrarse a través de Celite. El Celite se lavó con metanol (3 x 10 ml), y el filtrado se evaporó para dejar el producto en bruto. Cuando fue necesario, el producto en bruto se purificó.

Método 9

Dicloruro de *N,N'*-di(butan-2-il)-10*H*-fenotiazin-3,7-bis(aminio)

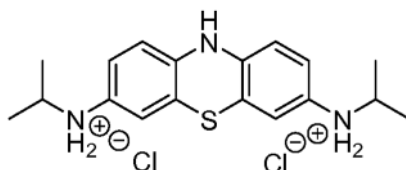


Se preparó dicloruro de *N,N'*-di(butan-2-il)-10*H*-fenotiazin-3,7-bis(aminio) mediante el procedimiento general descrito en el Método 8 anterior usando butan-2-ona. El producto en bruto se suspendió en acetonitrilo en ebullición (40 ml) durante 30 minutos, y el producto se recogió por evaporación del disolvente. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color verde (537 mg, 69 %).

δ_{H} (400 MHz; CD_3OD) 7,12 (2 H, dd, J 8,5, 2,4, ArH), 7,07 (2H, d, J 2,3, ArH), 6,80 (2H, d, J 8,6, ArH), 3,44-3,52 (2 H, m, CH), 1,79-1,90 (2 H, m, CH_2), 1,52-1,65 (2 H, m, CH_2), 1,29 (6H, d, J 6,6, CH_3), 1,02 (6H, t, J 7,5, CH_3). δ_{H} (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) 10,81 (4 H, sa, NH_2^+), 9,23 (1H, s a, NH), 7,09-7,16 (4 H, m, ArH), 6,80 (2H, d, J 6,8, ArH), 1,69-1,80 (2 H, m, CH_2), 1,42-1,54 (2 H, m, CH_2), 1,17 (6H, d, J 6,4, CH_3), 0,89 (6H, t, J 7,5, CH_3). δ_{C} (75 MHz; CD_3OD) 144,4 (Ar), 129,4 (Ar), 124,5 (Ar), 122,6 (Ar), 120,2 (Ar), 116,4 (Ar), 62,0 (CH), 27,0 (CH_2), 16,0 (CH_3), 10,2 (CH_3). m/z (ESI) 340,1839 ($[\text{M}]^+$). $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{S}$ requiere 340,1847).

Método 10

Dicloruro de *N,N'*-di(isopropil)-10*H*-fenotiazin-3,7-bis(aminio)

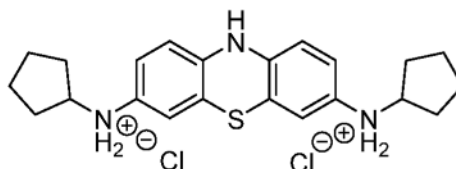


Se preparó dicloruro de *N,N'*-di(isopropil)-10*H*-fenotiazin-3,7-bis(aminio) mediante el procedimiento general descrito en el Método 8 anterior usando acetona. No se necesitó purificación adicional. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color verde (649 mg, 83 %).

δ_{H} (400 MHz; CD_3OD) 7,10 (2 H, dd, J 8,6, 2,4, ArH), 7,05 (2H, d, J 2,3, ArH), 6,80 (2H, d, J 8,6, ArH), 3,67 (2H, septuplete, J 6,5, CH), 1,34 (12 H, d, J 6,5, CH_3). δ_{H} (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) 10,92 (4 H, sa, NH_2^+), 9,31 (1 H, s a, NH), 7,14-7,18 (4 H, m, ArH), 6,82 (2 H, d, J 8,3, ArH), 3,57 (2 H, septuplete, J 6,5, CH), 1,23 (12 H, d, J 6,5, CH_3). δ_{C} (75 MHz; CD_3OD) 144,4 (Ar), 129,5 (Ar), 124,5 (Ar), 122,6 (Ar), 120,1 (Ar), 116,4 (Ar), 56,9 (CH), 19,20 (CH_3). m/z (ESI) 312,1532 ($[\text{M}]^+$). $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{S}$ requiere 312,1534).

Método 11

Dicloruro de *N,N'*-di(ciclopentil)-10*H*-fenotiazin-3,7-bis(aminio)



Se preparó dicloruro de *N,N'*-di(ciclopentil)-10*H*-fenotiazin-3,7-bis(aminio) mediante el procedimiento general descrito en el Método 8 anterior usando ciclopentanona. El producto en bruto se purificó por disolución en metanol (4,5 ml) y precipitación añadiendo acetona (18 ml). El producto se recogió decantando el disolvente, disolviendo el sólido residual en metanol, y evaporando el metanol. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color verde (278 mg, 63 %).

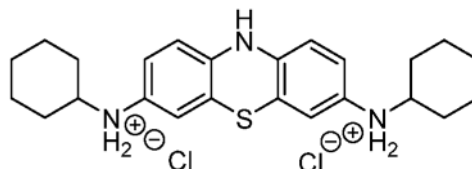
δ_{H} (400 MHz; CD_3OD) 7,14 (2 H, dd, J 8,6, 2,4, ArH), 7,08 (2 H, d, J 2,4, ArH), 6,79 (2 H, d, J 8,6, ArH), 3,89 (2 H, quin., J 7,0, CH), 1,97-2,07 (4 H, m, CH_2), 1,81-1,90 (4 H, m, CH_2), 1,65-1,80 (8 H, m, CH_2). δ_{H} (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) 10,99 (4 H, sa, NH_2^+), 9,27 (1 H, s a, NH), 7,13-7,20 (4 H, m, ArH), 6,81 (2 H, d, J 8,4, ArH), 3,78 (2 H, quin., J 6,6,

CH), 1,66-1,87 (12 H, m, CH₂), 1,48-1,56 (4 H, m, CH₂). δ_c (75 MHz; CD₃OD) 144,4 (Ar), 130,7 (Ar), 124,0 (Ar), 122,1 (Ar), 120,2 (Ar), 116,5 (Ar), 65,4 (CH), 30,6 (CH₂), 25,0 (CH₂). m/z (ESI) 364,1841 ([M]⁺. C₂₂H₂₆N₃S requiere 364,1847).

Método 12

5

Dicloruro de *N,N'*-di(ciclohexil)-10*H*-fenotiazin-3,7-bis(aminio)



10 Se preparó dicloruro de *N,N'*-di(ciclohexil)-10*H*-fenotiazin-3,7-bis(aminio) se preparó mediante el procedimiento general descrito en el Método 8 anterior usando ciclohexanona. El producto en bruto se purificó por disolución en metanol (5,8 ml) y precipitación añadiendo acetona (23 ml). El producto se recogió por filtración, el sólido recogido se disolvió en metanol, y el metanol se evaporó. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color verde (279 mg, 60 %).

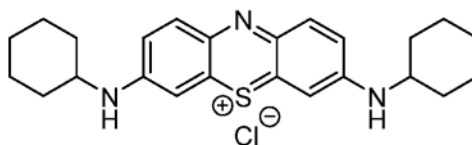
15 δ_H (400 MHz; CD₃OD) 7,10 (2 H, dd, *J* 8,4, 2,4, ArH), 7,06 (2 H, d, *J* 2,3, ArH), 6,79 (2 H, d, *J* 8,4, ArH), 3,33-3,41 (2 H, m, CH), 1,96-2,06 (4 H, m, CH₂), 1,81-1,91 (4 H, m, CH₂), 1,65-1,73 (2 H, m, CH₂), 1,17-1,50 (10 H, m, CH₂). δ_H (400 MHz; DMSO-*d*6) 10,94 (4 H, sa, NH₂⁺), 9,27 (1 H, s a, NH), 7,11-7,18 (4 H, m, ArH), 6,81 (2 H, d, *J* 8,3, ArH), 3,21-3,31 (2 H, m, CH), 1,85-1,95 (4 H, m, CH₂), 1,69-1,79 (4 H, m, CH₂), 1,53-1,63 (2 H, m, CH₂), 1,32-1,45 (4 H, m, CH₂), 1,05-1,27 (6 H, m, CH₂). δ_c (75 MHz; CD₃OD) 144,4 (Ar), 129,0 (Ar), 124,5 (Ar), 122,6 (Ar), 120,1 (Ar), 116,4 (Ar), 63,1 (CH), 30,4 (CH₂), 25,6 (CH₂), 26,2 (CH₂). m/z (ESI) 392,2150 ([M]⁺. C₂₄H₃₀N₃S requiere 392,2160).

20

Método 13

Cloruro de 3,7-bis(ciclohexilamino)fenotiazinio

25



Se disolvió dicloruro de *N,N'*-di(ciclohexil)-10*H*-fenotiazin-3,7-bis(aminio) (211 mg, 0,45 mmol) en metanol (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Una solución de cloruro de hierro (III) hexahidrato (243 mg, 0,90 mmol) en metanol (1 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La solución se agitó en un baño de hielo durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se disolvió en metanol (2 ml). La solución se diluyó con agua (20 ml) y se cargó en un columna de sílice de fase inversa. Las sales de hierro se eluyeron con HCl acuoso 1 M, y el producto se eluyó con metanol. El metanol se evaporó para dejar cloruro de 3,7-bis(ciclohexilamino)fenotiazinio (180 mg, 93 %) en forma de un sólido de color azul oscuro.

35 δ_H (300 MHz; CD₃OD) 7,83 (2 H, d, *J* 8,7, ArH), 7,20 (4 H, s a, ArH), 3,64-3,76 (2 H, m, CH), 2,05 (4 H, d, *J* 10,5, CH₂), 1,86 (4 H, d, *J* 10,5, CH₂), 1,73 (2 H, d, *J* 12,4, CH₂), 1,25-1,60 (10 H, m, CH₂). m/z (ESI) 392,2151 ([M]⁺. C₂₄H₃₀N₃S requiere 392,2160).

35

BIBLIOGRAFÍA

40

En el presente documento se citan varias publicaciones con el fin de describir y divulgar más completamente la invención y el estado de la técnica a la que pertenece la invención. Las citas completas de estas referencias se proporcionan a continuación.

- 45 Bondareff et al., 1994, J. Neuropath. Exper. Neurol., Vol. 53, No. 2, pp. 158-164.
Booth et al., 2001, "Tricyclic compounds and method of treating herpes virus", international patent publication number WO 01/51479 A2, published 19 July 2001.
Clunas et al., 2013, "Phenothiazine Diaminium Salts and their use", US patent publication number US 2013/0315992 A1 published 28 November 2016.
50 Epstein et al., 1941, "A Spectrophotometric Study of Thionine", Journal of Optical Society of America, Vol. 31, pp. 77-84.
Fiedeldei, 1994, "Verfahren zur Herstellung reiner Phenothiazinfarbstoffe", German Patent No DE 4302013 C1, published 01 June 1994.
Galey et al., 2010, "Novel diaminophenothiazine compounds, a method for preparing same and uses thereof", US patent publication number US 2010/0204215 A1 published 12 August 2010.
55 Goedert et al., 1989a, EMBO J., Vol. 8, pp. 393-399.
Goedert et al., 1989b, Neuron, Vol. 3, pp. 519-526.

Guttman and Ehrlich, 1891, "Über die Wirkung des methylenblau bei malaria," Berl. Klin. Wochenschr., Vol. 28, pp. 953-956.

Hurt et al., 2012, "Antiviral Compounds", international (PCT) patent publication number WO 2012/135402 A1 published 04 October 2012.

Jakes et al., 1991, EMBO J., Vol. 10, pp. 2725-2729.

Jung et al., 2003, Tetrahedron, Vol. 59, pp. 10331-10338.

Kang et al., 1987, Nature, Vol. 325, p. 733.

Lai et al., 1995, Neurobiology of Ageing, Vol. 16, No. 3, pp. 433-445.

Marshall et al., 2012, "Phenothiazine Diaminium Salts and Their Use", international (PCT) patent publication number WO 2012/107706 A1 published 16 August 2012.

May et al., 2004, Am J Physiol Cell Physiol, Vol. 286, pp. C1390-C1398.

Mena et al., 1995, Acta Neuropathol., Vol. 89, pp. 50-56.

Mena et al., 1996, Acta Neuropathol., Vol. 91, pp. 633-641.

Michaelis et al., 1940, "Semiquinone Radicals of the Thiazines", Journal of the American Chemical Society, Vol. 62, pp. 204-211.

Mukaetova-Ladinska et al., 1993, Am J Pathol. Vol. 143, No. 2, pp. 565-578.

Mukaetova-Ladinska et al., 2000, Am. J. Pathol., Vol. 157, No. 2, pp. 623-636.

Novak et al., 1993, EMBO J., Vol. 12, pp. 365-370.

Rengelshausen et al., 2004, "Pharmacokinetic interaction of chloroquine and methylene blue combination against malaria," European Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 60, pp. 709-715.

Schirmer et al., 2003, "Methylene blue as an antimalarial agent," Redox Report, Vol. 8, pp. 272-275.

Schweiger et al., 2005, "Methods of [¹¹C]-radiolabelling phenothiazine and phenothiazine-like compounds", international (PCT) patent publication number WO 2005/030676 A1, published 07 April 2005.

Tomilin et al., 1996, "Cation Radicals of N-substituted Phenothiazines", Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 32, No. 3, pp. 365-370.

Wildes et al., 1978, "Correlation of Open-Circuit Voltage and Short-Circuit Current of the Totally Illuminated, Thin Layer Iron-Thionine Photogalvanic Cell with Photostationary Composition", Journal of the American Chemical Society, Vol. 100, No. 21, pp. 6568-6572.

Wischik et al., 1988a, PNAS USA, Vol. 85, pp. 4506-4510.

Wischik et al., 1988b, PNAS USA, Vol. 85, pp. 4884-4888.

Wischik et al., 1996a, PNAS USA, Vol. 93, pp. 11213-11218.

Wischik et al., 1996b, "Inhibition of Tau-Tau-Association", international (PCT) patent publication number WO 96/30766 A1, published 03 October 1996.

Wischik et al., 1997, in "Brain microtubule-associated proteins: modifications in disease", Eds. Avila, J., Brandt, R. and Kosik, K. S. (Harwood Academic Publishers, Amsterdam) pp. 185-241.

Wischik et al., 2001, in "Neurobiology of Alzheimer's Disease", 2nd Edition, 2001, Eds. Dawbarn, D. and Allen, S.J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford).

Wischik et al., 2002, "Materials and Methods Relating to Protein Aggregation in Neurodegenerative Disease", international (PCT) patent publication number WO 02/055720 A2, published 18 July 2002.

Wischik et al., 2007, "3,6-Diamino-10H-phenothiazine Salts and Their Use", international (PCT) patent publication number WO 2007/110627 A2 published 04 October 2007.

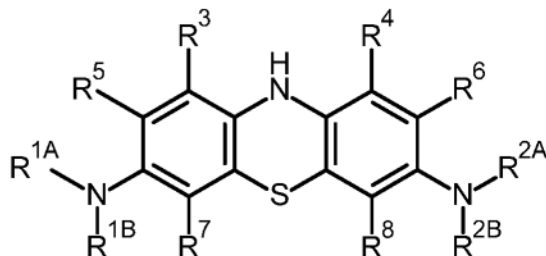
Wischik et al., 2007, "Thioninium Compounds and Their Use", international (PCT) patent publication number WO 2007/110630 A1, published 04 October 2007.

Wischik et al., 2008, "Methods of Synthesis and/or Purification of Diaminophenothiazinium Compounds", international (PCT) patent publication number WO 2008/007074 A2 published 17 January 2008.

Wischik et al., 2012, "Phenothiazine Diaminium Salts and Their Use", international (PCT) patent publication number WO 2012/107706 A1 published 16 August 2012.

REIVINDICACIONES

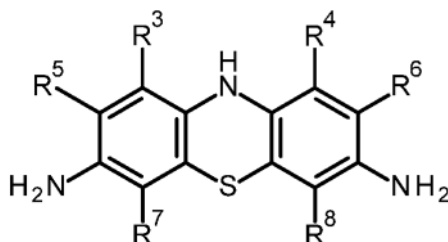
1. Un método de síntesis de un compuesto de Fórmula (1):



Fórmula (1)

que comprende la etapa de:

aminación reductora, en la que un compuesto de Fórmula (4):



Fórmula (4)

se hace reaccionar con aldehído/cetona y un agente de aminación reductora, en condiciones de aminación reductora, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (1),

en donde un grupo carbonilo, (O=)C<, del aldehído/cetona da lugar a un sustituyente de nitrógeno correspondiente, -CH<; en la que:

R^{1A} es independientemente un sustituyente con un punto de unión, en donde la unión es a través de un grupo -CH<; y

R^{1B} es independientemente H o un sustituyente con un punto de unión, en donde la unión es a través de un grupo -CH<; o

R^{1A} y R^{1B}, considerados conjuntamente, forman un sustituyente con dos puntos de unión, en donde cada una de las uniones es a través de un grupo -CH<;

R^{2A} es independientemente un sustituyente con un punto de unión, en donde la unión es a través de un grupo -CH<; y

R^{2B} es independientemente H o un sustituyente con un punto de unión, en donde la unión es a través de un grupo -CH<; o

R^{2A} y R^{2B}, considerados conjuntamente, forman un sustituyente con dos puntos de unión, en donde cada una de las uniones es a través de un grupo -CH<;

y en la que:

R³ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₄; y

R⁴ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₄;

y en la que:

R⁵ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₄; y

R⁶ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₄;

y en la que:

R⁷ es independientemente -H, o alquilo C₁₋₄; y

R^8 es independientemente -H, o alquilo C_{1-4} ; y

en la que:

- 5 R^{1A} es $-\text{CH}(R^{1AX})(R^{1AY})$; y
 R^{1B} es independientemente -H o $-\text{CH}(R^{1BX})(R^{1BY})$; o
 R^{1A} y R^{1B} , considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2-R^{1AB}-\text{CH}_2-$;

en la que:

- 10 R^{1AX} es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{1AY} es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{1AX} y R^{1AY} , considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} ;

- 15 y en la que:

R^{1BX} es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{1BY} es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{1BX} y R^{1BY} , considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} ;

20

y en la que:

R^{1AB} es alquilenos C_{2-4} ;

y en la que:

- 25 R^{2A} es $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$; y
 R^{2B} es independientemente -H o $-\text{CH}(R^{2BX})(R^{2BY})$; o
 R^{2A} y R^{2B} , considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2-R^{2AB}-\text{CH}_2-$;

en la que:

- 30 R^{2AX} es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{2AY} es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{2AX} y R^{2AY} , considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} ;

- 35 y en la que:

R^{2BX} es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^{2BY} es independientemente -H, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o carboarilo C_{6-10} ; o
 R^{2BX} y R^{2BY} , considerados conjuntamente, forman alquilenos C_{4-6} ;

40

y en la que:

R^{2AB} es alquilenos C_{2-4} ;

en la que:

- 45 si (a):

R^{1A} es $-\text{CH}(R^{1AX})(R^{1AY})$; y
 R^{1B} es independientemente -H o $-\text{CH}(R^{1BX})(R^{1BY})$;
 R^{2A} es $-\text{CH}(R^{2AX})(R^{2AY})$; y
 R^{2B} es independientemente -H o $-\text{CH}(R^{2BX})(R^{2BY})$;

50

entonces el aldehído/cetona comprende:

- 55 $R^{1AX}-\text{C}(=\text{O})-R^{1AY}$, y
 $R^{2AX}-\text{C}(=\text{O})-R^{2AY}$;

y además, si R^{1B} es distinto de -H, entonces el aldehído/cetona comprende además:

$R^{1BX}-\text{C}(=\text{O})-R^{1BY}$;

y además, si R^{2B} es distinto de -H, entonces el aldehído/cetona comprende además:

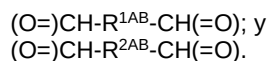
- 60 $R^{2BX}-\text{C}(=\text{O})-R^{2BY}$;

y si (b):

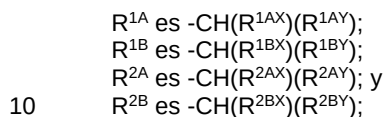
R^{1A} y R^{1B} , considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2-R^{1AB}-\text{CH}_2-$; y
 R^{2A} y R^{2B} , considerados conjuntamente, forman $-\text{CH}_2-R^{2AB}-\text{CH}_2-$;

65

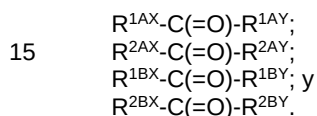
entonces el aldehído/cetona comprende:



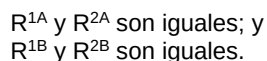
5 2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:



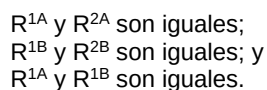
y el aldehído/cetona comprende:



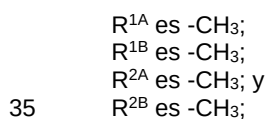
20 3. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:



25 4. Un método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:



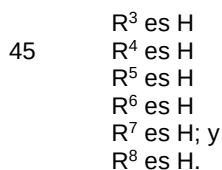
30 5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:



y el aldehído/cetona comprende formaldehído.

40 6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que la cantidad de aldehído/cetona es 4 equivalentes.

7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:



50 8. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

el agente de aminación reductora es hidrógeno gaseoso; y
las condiciones de aminación reductora incluyen la presencia de un catalizador de hidrogenación.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el catalizador de hidrogenación es un catalizador de hidrogenación a base de paladio.

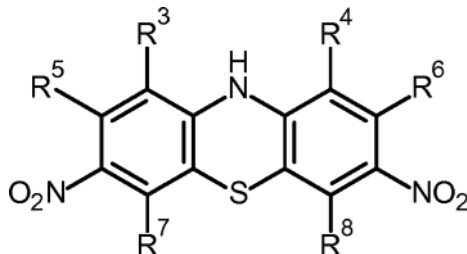
10. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

el agente de aminación reductora es decaborano; y
las condiciones de aminación reductora incluyen la presencia de un catalizador de hidrogenación.

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el catalizador de hidrogenación es un catalizador de hidrogenación a base de paladio.

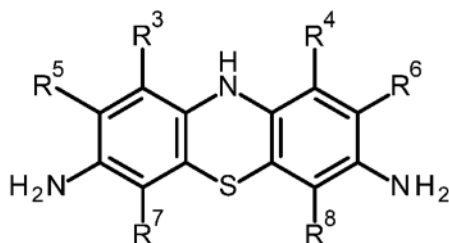
12. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo el método además una etapa anterior de:

reducción de nitro, en la que un compuesto de Fórmula (5):



Fórmula (5)

10 se hace reaccionar con un agente reductor de nitro, en condiciones de reducción de nitro, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (4):



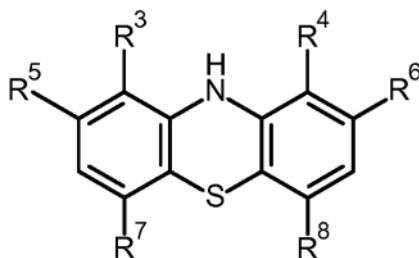
Fórmula (4).

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que:

20 el agente de reducción de nitro es hidrógeno gaseoso; y las condiciones de reducción de nitro incluyen la presencia de un catalizador de hidrogenación.

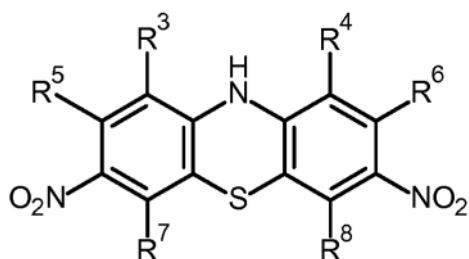
14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el catalizador de hidrogenación es un catalizador de hidrogenación a base de paladio.

25 15. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el método comprende además una etapa anterior de: *nitración*, en la que un compuesto de Fórmula (6):



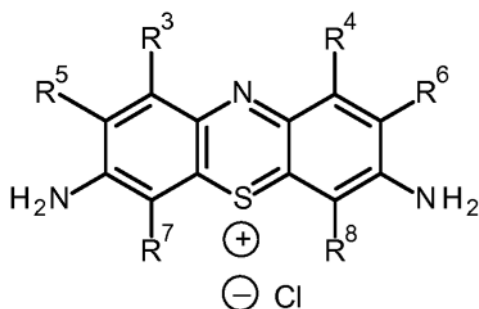
Fórmula (6)

se hace reaccionar con un agente de nitración, en condiciones de nitración, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (5):



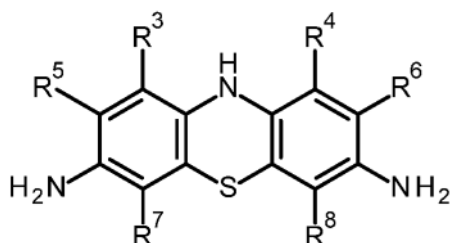
Fórmula (5).

- 5 16. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el método comprende además una etapa anterior de: *reducción de tionina*, en la que un compuesto de Fórmula (7):



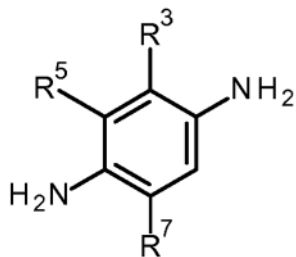
Fórmula (7)

se hace reaccionar con un agente reductor de tionina,
en condiciones de reducción de tionina,
para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (4):

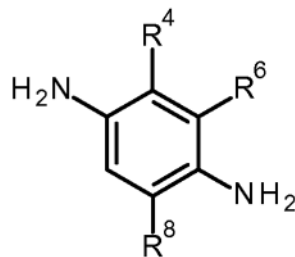


Fórmula (4).

- 20 17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el método comprende además una etapa anterior de: *formación de anillos*, en la que los compuestos de Fórmula (8) y Fórmula (9):

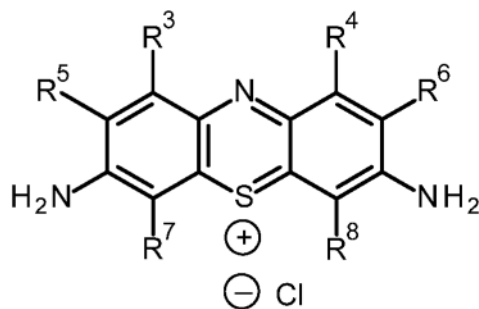


Fórmula (8)



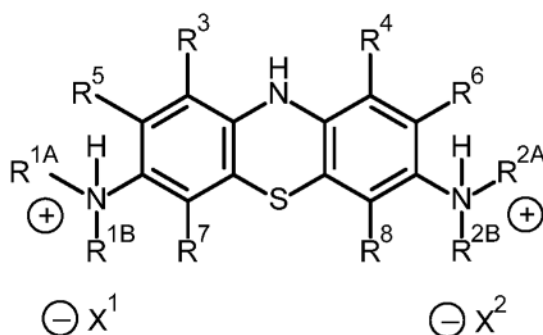
Fórmula (9)

se hacen reaccionar con un agente de oxidación y un sulfuro,
en condiciones de formación de anillos,
para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (7):



Fórmula (7).

18. Un método de síntesis de un compuesto de Fórmula (2):

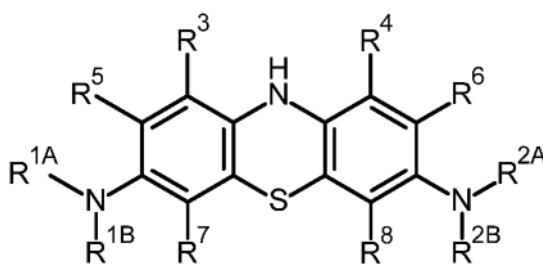


Fórmula (2)

en la que:

cada uno de $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$ es independientemente un anión de carga única correspondiente al ácido; o $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$, considerados conjuntamente, forman un anión doblemente cargado correspondiente al ácido;

que comprende un método acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17; y que comprende además la etapa posterior de: *formación de di-sal*, en la que un compuesto de Fórmula (1):



Fórmula (1)

se disuelve en un disolvente y se hace reaccionar con ácido, en condiciones de formación de sal, para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (2).

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 18, en el que:

$X^{1(-)}$ es independientemente F^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , NO_2^- o $R^{X1}SO_3^-$; y $X^{2(-)}$ es independientemente F^- , Cl^- , Br^- , NO_3^- , NO_2^- o $R^{X2}SO_3^-$; o $X^{1(-)}$ y $X^{2(-)}$, considerados conjuntamente, forman SO_4^{2-} o $R^Y(SO_3)_2^{2-}$;

en el que:

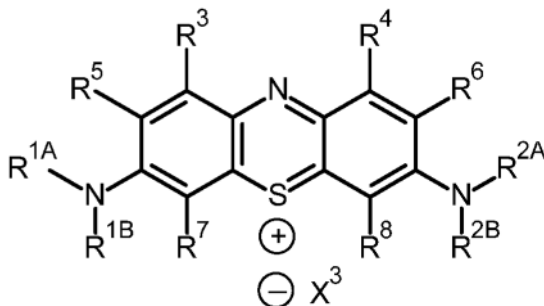
R^{X1} es independientemente alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o carboarilo C_{6-10} ;

R^{X2} es independientemente alquilo C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-6} o carboarilo C_{6-10} ; y
 R^Y es independientemente alquileno C_{1-6} o carboarileno C_{6-10} ;

en donde:

- 5 cada cicloalquilo C_{3-6} , cada carboarilo C_{6-10} y cada carboarileno C_{6-10} están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .

20. Un método de síntesis de un compuesto de Fórmula (3):

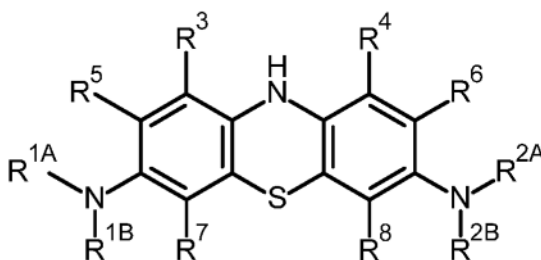


10

Fórmula (3)

en la que:

- 15 $X^{3(-)}$ es un anión correspondiente al ácido;
 que comprende un método acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17; y que comprende además la etapa posterior de:
oxidación de tiazina, en la que un compuesto de Fórmula (1):



20

Fórmula (1)

se hace reaccionar con un agente de oxidación y un ácido;

- 25 en condiciones de oxidación,
 para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (3).

21. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el agente de oxidación es cloruro de Fe (III) ($FeCl_3$).

FIGURA 1

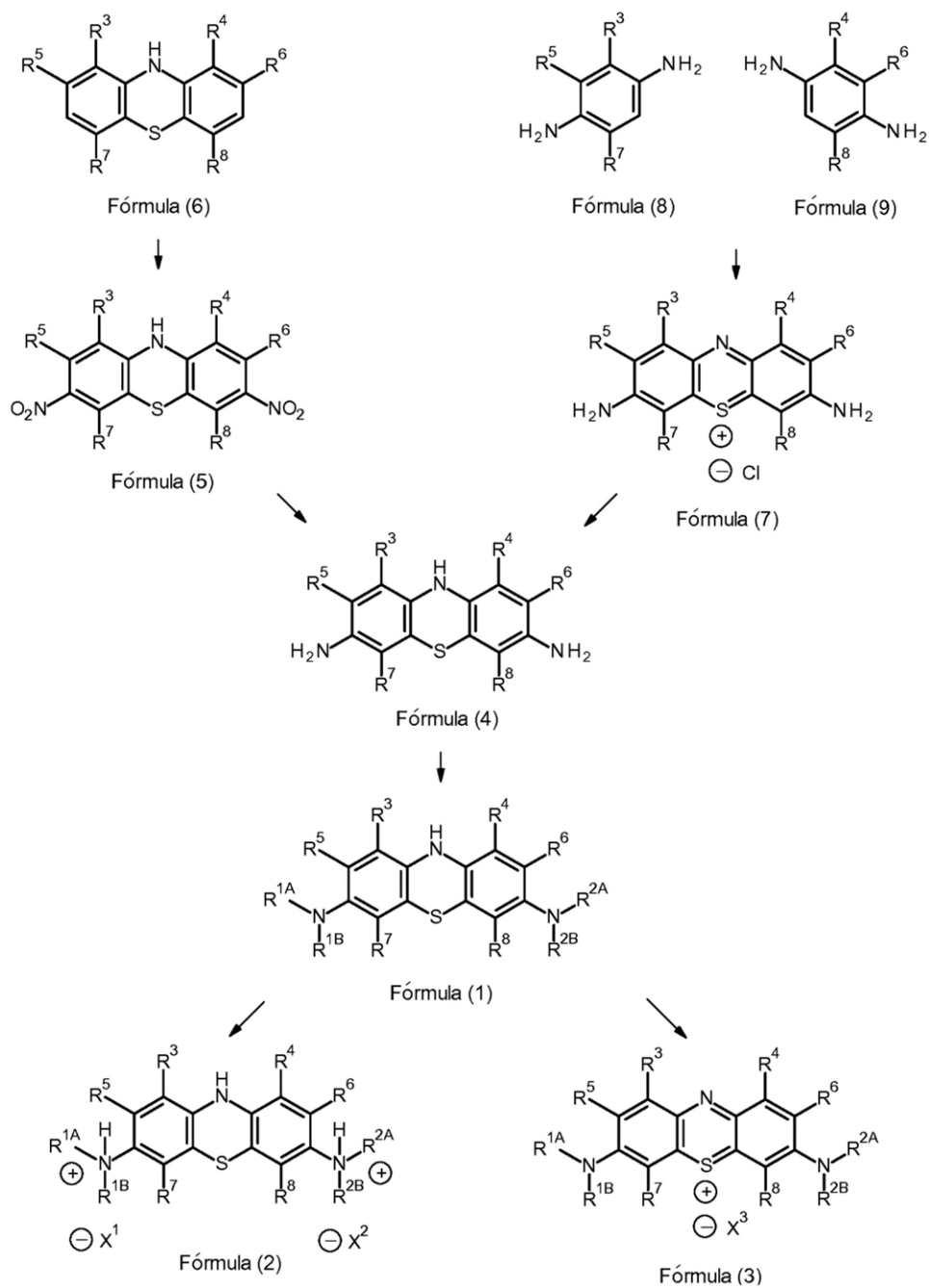


FIGURA 2

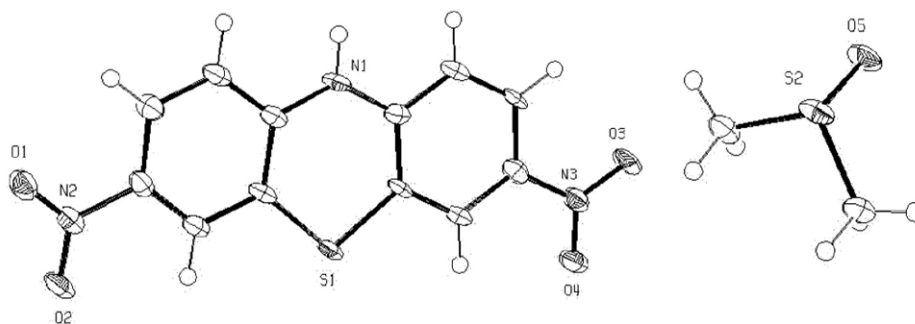


FIGURA 3

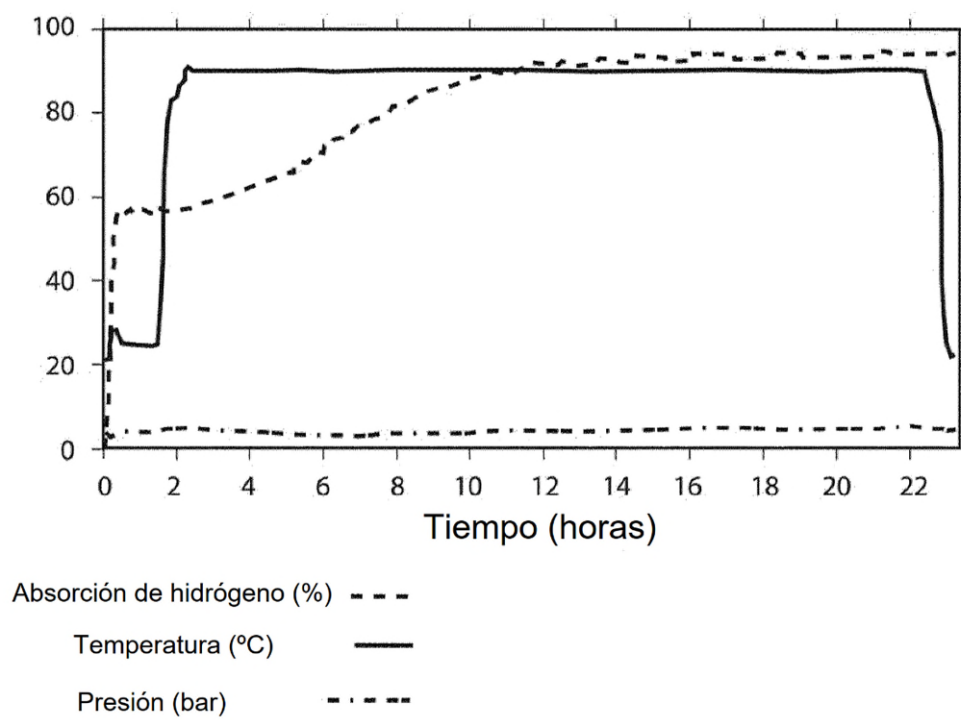


FIGURA 4