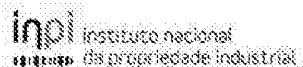

(11) Número de Publicação: **PT 2046767 E**



(51) Classificação Internacional:

C07D 279/20 (2015.01) **C07D 279/22** (2015.01)
A61K 31/5415 (2015.01) **A61P 31/00**
(2015.01)
A61P 25/00 (2015.01) **A61P 7/00** (2015.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2007.07.12**

(30) Prioridade(s): **2006.07.12 FR 0606330**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.04.15**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.04.22**
106/2015

(73) Titular(es):

PROVENCE TECHNOLOGIES
LES BARONNIES 22 RUE MARC DONADILLE
13013 MARSEILLE **FR**

(72) Inventor(es):

MICHEL FERAUD **FR**
BABAK SAYAH **FR**

(74) Mandatário:

ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA
AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6º 1069-229 LISBOA
PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DIAMINOFENOTIAZÍNIO**

(57) Resumo:

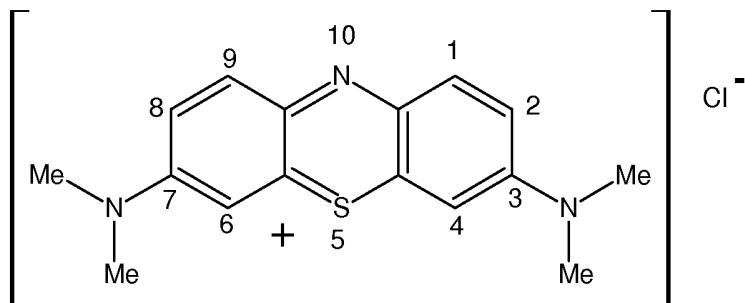
A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DO TIPO DIAMINOFENOTIAZÍNIO QUE COMPREENDE UMA ETAPA DE PURIFICAÇÃO 5 DE DERIVADOS (II). OS PRODUTOS RESULTANTES DESSE PROCESSO TÊM UM GRAU DE PUREZA ELEVADO. UTILIZAÇÃO DESSES COMPOSTOS PARA A PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS.

DESCRIÇÃO

PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DIAMINOFENOTIAZÍNIO

5 A presente invenção tem como objetivo um novo processo de preparação de compostos do tipo diaminofenotiazínio, em especial um processo de purificação desses compostos. Ela se refere em especial ao azul de metileno, e ela descreve também os produtos que resultam desse processo cujo grau de pureza é mais 10 elevado do que aqueles conhecidos pela técnica anterior. Ela descreve ainda a utilização desses compostos para a preparação de medicamentos.

15 O cloreto de metiltionínio, também conhecido sob os nomes de azul de metileno ou cloreto de 3,7-bis(dimetilamino)fenotiazin-5-ílio, é um composto orgânico que apresenta à fórmula abaixo:



20 Esse composto foi utilizado desde muito tempo como corante e indicador redox, como revelador óptico em sistemas biofísicos, em materiais nanoporosos como material separador, e em imagens fotoeletrocrônicas. Ele é também conhecido por suas aplicações como agente 25 antisséptico, anti-infeccioso, como antídoto e como agente de diagnóstico. Ele encontra utilizações notadamente em ginecologia, neonatologia, cancerologia, oncologia, urologia, oftalmologia e gastroenterologia. Novas utilizações no domínio terapêutico são em 30 decorrer de desenvolvimento, tal como a redução dos contaminantes patogênicos no sangue (GB2373787), a prevenção ou a inibição de uma reação hemodinâmica excessiva (WO03/082296).

35 Numerosos métodos de síntese foram descritos para esse composto, desde o mais antigo em 1877 (patente alemã No 1886). Todos esses 25 métodos têm em comum utilizar compostos metálicos em pelo menos uma etapa de síntese:

A patente DE-1886 descreve um processo no qual é feito um acoplamento oxidante do N,N-dimetil-1,4-

5 diaminobenzeno com H₂S e FeCl₃.

10 Fiez David e al., "Fundamental Processes of Dye Chemistry", 1949, Interscience, 308-314, descreve um processo no qual o ciclo tiazina é formado por tratamento com dióxido de manganês ou com sulfato de cobre. Esse processo compreende ainda um tratamento com cloreto de zinco e com dicromato de sódio e com tiossulfato de alumínio.

15 O documento WO 2005/054217 descreve derivados do azul de metileno e um processo para a preparação dos mesmos. O método de preparação desses compostos utiliza a fenotiazina como produto de partida. Ora todos os métodos de preparação conhecidos da fenotiazina recorrem a reagentes metálicos dos quais os átomos de metais vêm quelatar a fenotiazina no final da síntese. Os produtos obtidos por esse processo são portanto naturalmente contaminados por resíduos metálicos, além dos contaminantes orgânicos habituais como o azul B.

20 O documento WO 2006/032879 descreve um processo de preparação do azul de metileno que compreende uma etapa de redução com ferro, uma etapa de oxidação com dicromato de sódio, uma etapa de oxidação com sulfato de cobre.

25 Esse processo requerem que sejam efetuadas purificações fastidiosas e custosas a fim de reduzir as impurezas, notadamente as impurezas metálicas do azul de metileno. Apesar das etapas de purificações ulteriores, esses diferentes processos levam inevitavelmente a um azul de metileno que compreende numerosas impurezas metálicas e também impurezas orgânicas, notadamente azul B, azul C e azul A.

30 35 40 O documento WO 2006/032879 afirma poder atingir uma taxa de impurezas metálicas que representam 10 % do limite máximo fixado pela farmacopéia européia, mas de acordo com os exemplos é constatado que essa taxa não é obtida simultaneamente para todos os metais e que os resultados das etapas de purificação nem sempre são reproduutíveis. Uma análise detalhada dos conteúdos em metais de diferentes azuis de metileno disponíveis comercialmente é ilustrada nesse documento.

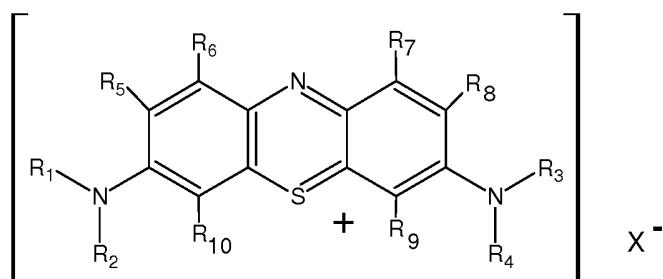
45 A farmacopéia européia foi modificada recentemente (abril de 2006) no sentido de um aumento dos limites de tolerância das impurezas metálicas pois nenhum produtor de azul de metileno era capaz de produzir, e ainda menos de produzir em quantidade industrial, um azul de metileno de uma qualidade que reponde a suas

precedentes exigências.

Um primeiro objetivo da invenção foi portanto o desenvolvimento de um processo de preparação do azul de metileno que dá acesso a um azul de metileno de uma grande pureza, notadamente que compreende uma taxa de impurezas metálicas e orgânicas muito pequena, que seja explorável em escala industrial em condições econômicas satisfatórias, e que não seja sujeito a variações de qualidade. De acordo com uma variante, o processo da invenção é um processo de purificação do azul de metileno.

O processo que foi desenvolvido se aplica não somente ao azul de metileno, mas também a outros derivados de tipo diaminofenotiazínio.

O processo da presente invenção é um processo de preparação de compostos que respondem à fórmula (I) abaixo:



na qual cada um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ pode ser escolhido, independentemente dos outros, entre o grupo constituído:

- pelo átomo de hidrogênio,

- pelos grupamentos alquila com C₁-C₆, lineares, ramificados ou cílicos, saturados ou insaturados, eventualmente substituídos por uma ou várias funções escolhidas entre um átomo de halogênio, uma função alcóxi com C₁-C₆, alquiloxicarbonila com C₁-C₆, -CONH₂,

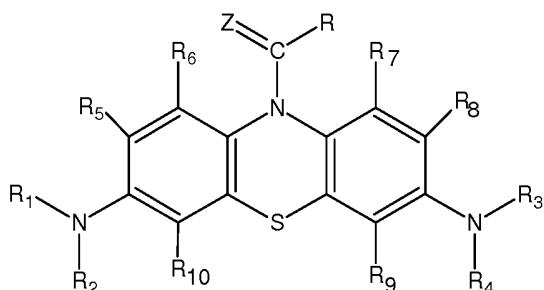
- pelos grupamentos arila eventualmente substituídos por uma ou várias funções escolhidas entre: uma alquila com C₁-C₄, um átomo de halogênio, uma função alcóxi com C₁-C₆, alquiloxicarbonila com C₁-C₆, -CONH₂,

estando entendido que dois grupamentos R_i ($i = 1, 2, \dots, 10$) colocados sucessivamente na figura (I) pode ser unidos para formar um ciclo. Por exemplo R_1 com R_5 , ou R_5 com R_6 , R_7 com R_8 , R_8 com R_3 , R_3 com R_4 , R_4 com 5 R_9 , R_{10} com R_2 ou R_2 com R_1 podem consistir em uma só cadeia alquila eventualmente substituída de modo a formar um quarto ciclo,

por outro lado, cada um de R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} 10 pode ser escolhido, independentemente dos outros, entre os átomos de halogênio: F, Cl, Br, I,

X representa um anion orgânico ou inorgânico. Os anions utilizáveis incluem, por exemplo, os anions dos ácidos minerais tais como por exemplo o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico, o 15 ácido fosfórico, o ácido nítrico; os anions dos ácidos orgânicos tais como por exemplo, o ácido acético, o ácido trifluoracético, o ácido oxálico, o ácido tartárico, o ácido succínico, o ácido malélico, o ácido fumárico, o ácido glucônico, o ácido cítrico, o ácido 20 mágico, o ácido ascórbico, o ácido benzóico, eles incluem também OH^- .

Esse processo é caracterizado pelo fato de que ele compreende pelo menos uma etapa no decorrer da qual um composto de fórmula (II):



25 (II)

é submetido a uma etapa de purificação em condições que permitem separar compostos metálicos dos compostos de fórmula (II), os grupamentos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} tendo a mesma definição que na fórmula 30 (I) e R representa um grupamento escolhido entre:

- um grupamento fenila ou benzila, eventualmente substituídos por uma ou várias funções escolhidas entre: uma alquila com C₁-C₄, um átomo de halogênio, uma halogenoalquila com 35 C₁-C₄, um grupamento nitro,

- um grupamento alquila com C1-C8, linear, ramificado ou cíclico,
 - um grupamento alquilamino com C1-C8,
 - - um grupamento alcóxi com C1-C8,
- 5 - - um grupamento fenilóxi ou benzilóxi eventualmente substituído no núcleo aromático por uma ou várias funções escolhidas entre: uma alquila com C1-C4, um átomo de halogênio, uma halogenoalquila com C1-C4, um grupamento 10 nitro,

Z representa um átomo escolhido entre O e S.

15 A purificação dos compostos de fórmula (II) é feita em condições que permitem separar os compostos metálicos dos compostos de fórmula (II): filtração em um suporte suscetível de reter os compostos metálicos, cris- talização em um solvente apropriado ou qualquer outro método conhecido pelo profissional.

20 Quando a purificação é feita por filtração em um suporte suscetível de reter os compostos metálicos, um tal suporte pode ser escolhido entre : uma sílica-gel, um gel de alumina (neutro, básico ou ácido), um diatomito eventualmente modificada, celite, uma membrana microporosa, as resinas enxertadas com 25 grupamentos captores de metais e as fibras enxertadas com grupamentos captores de metais, tais como funções tiol, ácido carboxílico, amina terciária, ou qualquer outro suporte que tem a propriedade de reter os metais. Entre as fibras enxertadas, podem ser citados notadamente os pro- dutos comercializados pela 30 sociedade Johnson Matthey sob a marca Smopex ®. Entre os diatomitos, podem ser citados os produtos comercializados pela sociedade CECA sob a marca Clarcel ®.

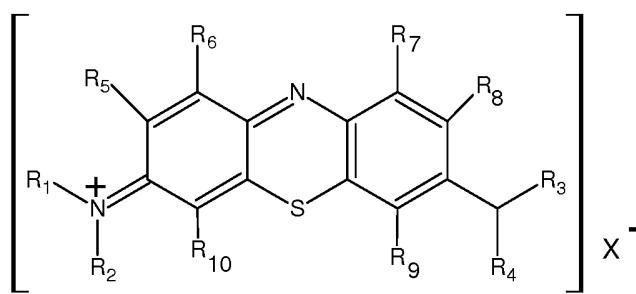
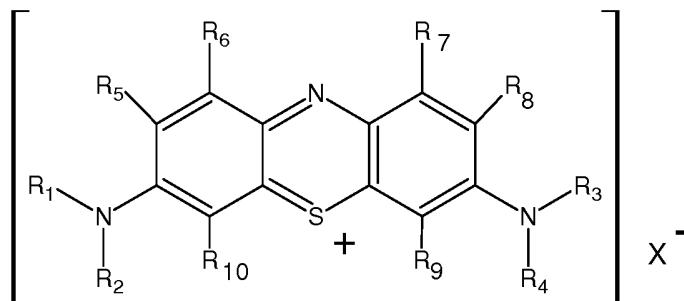
35 O composto de fórmula (II) pode ser obtido a partir do composto de fórmula (I), por redução do composto de fórmula (I) e depois por reação da função amina do ciclo fenotiazínio com um grupamento protetor apropriado R-CZ-Y no qual R e Z têm a mesma definição que acima e Y representa um grupo que parte escolhido entre: um átomo de halogênio tal como F, Cl, I, Br, um grupamento alcóxi com C1-C6, um grupamento -OCOR (anidrido), um 40 grupamento hidroxila, eventualmente em presença de um ativador do tipo dicicloexilcarbodiimida (DCC). Vantajosamente R é escolhido entre um grupamento

fenila, um grupamento toluila.

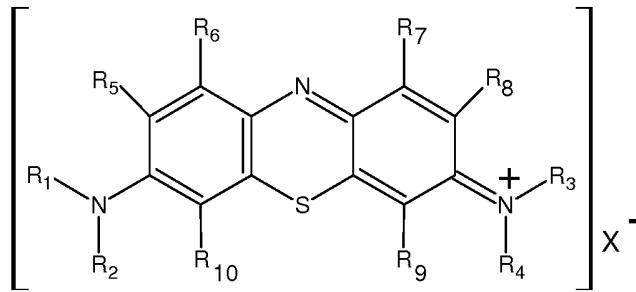
Quando o composto de fórmula (II) é obtido a partir do composto de fórmula (I), o processo global é uma purificação do composto de fórmula (I). No entanto, o composto de fórmula (II) pode ser obtido por outros processos que não utilizam o produto (I) como produto de partida.

Certos compostos de fórmula (II) tais como o benzoil leuco azul de metileno são disponíveis comercialmente.

O composto representado pela fórmula (I), pode ser representado por várias estruturas ressonantes equivalentes. A título de ilustração e de modo não limitativo, são mostradas abaixo outras estruturas que são equivalentes àquela da fórmula (I):



20



5 Na fórmula (I) e na fórmula (II), de preferência R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, idênticos ou diferentes são escolhidos entre o átomo de hidrogênio e uma alquila com C₁-C₄. Vantajosamente R₅, R₈, R₉ e R₁₀ representam H.

Vantajosamente ainda, uma ou várias das condições seguintes são verificadas:

- X representa Cl ou OH,
- R₁, R₂, R₃, R₄, idênticos ou diferentes são escolhidos entre um átomo de hidrogênio e a metila,
- R₆ representa um átomo de hidrogênio,
- R₇ representa um átomo de hidrogênio,
- Z representa O.

15 De modo vantajoso, o composto de fórmula (I) é o cloreto de tetrametiltionina ou azul de metileno.

De acordo com uma outra variante o composto de fórmula (I) é o cloreto de dimetiltionina ou Azul A, ou o cloreto de trimetiltionina ou Azul B, ou o cloreto de monometiltionina ou Azul C.

20 De acordo com a invenção o processo de preparação do composto de fórmula (I), compreende pelo menos uma etapa de purificação de um composto de fórmula (II), em especial essa purificação compreende pelo menos uma etapa de filtração de um composto de fórmula (II) sobre 25 um suporte suscetível de reter os compostos metálicos, tal como uma sílica-gel, de alumina (neutro, básico ou ácido), um diatomito eventualmente modificado, uma resina funcionalizada por captores de metais, fibras funcionalizadas por captores de metais, celite, uma membrana microporosa ou qualquer outro suporte capaz de reter os compostos metálicos.

30 De modo mais detalhado, de acordo com essa variante, o composto de fórmula (II) é colocado em solução em um solvente apropriado, prepara-se um filtro com o suporte de filtração que é introduzido em um recipiente apropriado, tal como uma coluna de vidro, um filtro feito de vidro sinterizado ou uma centrífuga industrial. O recipiente cheio com o suporte de filtração escolhido é umidificado, preferencialmente 35 com o mesmo solvente que aquele no qual é dissolvido o composto de fórmula (II).

5 A solução que contém o composto de fórmula (II) é colocada sobre o filtro, a solução que atravessa o filtro é recuperada, o filtro é enxagulado várias vezes com um solvente idêntico ou diferente daquele que serviu para solubilizar o composto de fórmula (II). As frações eluídas são recuperadas e eventualmente concentradas.

10 Entre os solventes utilizáveis para solubilizar os compostos de fórmula (II) podem ser citados preferencialmente: os solventes clorados, como por exemplo o diclorometano ou o clorofórmio, os álcoois tais como o isopropanol, etanol, metanol ou acetonitrila, acetato de etila, tetrahidrofurano, ou uma mistura desses solventes.

15 A solução do composto de fórmula (II) é vantajosamente uma concentração que vai de 1 g/L a 10^3 g/L. Concentrações mais baixas levam a utilizar volumes de solvente muito grandes com consequências sobre a segurança e o tamanho do material. Concentrações maiores podem dificilmente ser consideradas em razão da solubilidade dos produtos.

20 É previsto utilizar cerca de 0,1 a 10 kg de suporte de filtração por kg de produto a filtrar. É previsto vantajosamente enxaguar o filtro com 0,1 a 50 L de solvente por kg de produto de fórmula (II) até a eluição total do produto de fórmula (II). O processo da invenção apresenta a vantagem de livrar o produto de fórmula (II) de suas impurezas metálicas.

25 Quando é escolhido purificar o composto de fórmula (II) por cristalização, escolhe-se vantajosamente um solvente entre: um álcool como o etanol, um solvente clorado como o cloreto de metíleno.

30 De modo vantajoso, a fabricação do composto de fórmula (II) é feita a partir do composto de fórmula (I) que faz-se reagir com um grupamento de proteção R-CZ-Y no qual Y é vantajosamente escolhido entre: F, Cl, Br, I, um grupamento alcóxi com C₁-C₆, um grupamento -OCOR (anidrido), um grupamento hidroxila, eventualmente na presença de um ativador do tipo 35 dicicloexilcarbodiimida (DCC).

40 A reação é feita de modo clássico em meio básico ou neutro em água ou em uma mistura de água e de um outro solvente tal como por exemplo acetonitrila, tetrahidrofurano, diclorometano ou qualquer outro solvente orgânico apropriado.

A reação é exotérmica, e são utilizados de preferência meios de resfriamento que permitem manter a temperatura da mistura nas proximidades da temperatura ambiente.

5 O produto de partida (I) é ou comercial, ou preparado por métodos conhecidos, tais como aqueles descritos em WO 2006/032879.

10 De um modo geral os produtos de fórmula (I) são preparados por processos de síntese que recorrem à utilização de derivados metálicos que são encontrados como impurezas nos produtos (I). Esse é o caso do azul de metileno, mas também do azul A, do azul B e do azul C.

15 Os compostos de fórmula (I) não podem ser desembaraçados de suas impurezas metálicas e orgânicas de modo direto, simples e eficaz. Os métodos da técnica anterior recorrem a recristalizações sucessivas que não têm rendimentos satisfatórios e que levam a produtos cuja taxa de impurezas residuais é difícil de 20 controlar.

25 Por outro lado os produtos de fórmula (I) têm a propriedade de quelatar os metais enquanto que os produtos (II) são não quelatantes. Sua purificação é portanto muito mais eficaz do que a purificação direta dos compostos de fórmula (I).

Nas diferentes etapas do processo da invenção, tem-se o cuidado de empregar materiais não-metálicos, reagentes e solventes desprovidos de resíduos metálicos de modo a não introduzir contaminação externa.

30 Depois que o produto de fórmula (II) tenha sido purificado, em especial submetido a uma filtração, de acordo com o processo da invenção, procede-se vantajosamente a uma etapa de desproteção da amina do ciclo fenotiazina do composto de fórmula (II). Essa 35 desproteção é feita por qualquer meio conhecido pelo profissional, evitando-se a introdução de contaminantes metálicos e em condições que evitam a degradação do composto de fórmula (I). Entre os meios utilizáveis para a desproteção do grupo R-CZ- podem ser citados: as 40 quinonas, como por exemplo a 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), HNO₃, HClO₄, I₂, HCl, H₂SO₄, H₂O₂, um tratamento com radiações ultravioletas. De preferência é utilizada uma quinona para essa etapa, e de modo muito preferencial a 2,3-dicloro-5,6-diciano-45 1,4-benzoquinona. De modo vantajoso, essa reação de

desproteção é feita em um solvente escolhido entre: o acetato de etila, a acetonitrila, o tetrahidrofurano, a acetona. O solvente preferido para essa etapa é a acetonitrila.

5 Condições de desproteção vantajosas preveem o emprego de 0,80 a 1,1 equivalentes molares de DDQ em relação ao composto (II), ainda mais vantajosamente de 0,85 a 1,05 equivalentes molares de DDQ em relação ao composto (II), vantajosamente de 0,90 a 1 equivalente molar. Preferencialmente, essa desproteção é feita a uma temperatura compreendida entre -40°C e -5°C. Ainda que não totalmente excluídas, uma temperatura mais baixa teria o inconveniente de alongar os tempos de reação, uma temperatura mais elevada poderia levar à formação de produtos secundários.

20 Em função do meio de desproteção empregado é possível ser levado a fazer uma troca de íons para chegar ao composto de fórmula (I) que compreende um anion X^- desejado. De preferência, essa troca de íons é feita por tratamento com HCl, vantajosamente no acetato de etila. Outros solventes poderiam ser utilizados, mas alguns são suscetíveis de levar à formação de produtos secundários.

25 As condições de desproteção dos compostos de fórmula (II) expostas acima são especialmente vantajosas pelo fato de que elas permitem chagar a um composto de fórmula (I) sem introduzir no decorrer dessa etapa impurezas metálicas ou formar impurezas orgânicas. De acordo com uma variante da invenção, é possível prever purificar o composto de fórmula (II) por outros meios que não sejam a filtração sobre um suporte suscetível de reter os metais, como por exemplo por cristalização em um solvente apropriado. De acordo com essa variante, desprotege-se em seguida o composto de fórmula (II) com o auxílio de qualquer meio de desproteção que não implica a utilização de compostos metálicos, em especial com o auxílio de uma quinona, em especial o DDQ, de preferência nas condições expostas acima.

40 Um outro objetivo da invenção é portanto um processo de preparação de compostos que respondem à fórmula (I) descrita acima, caracterizado pelo fato de que ele compreende pelo menos uma etapa de desproteção do grupo R-CZ- da amina do ciclo fenotiazina do composto de fórmula (II) com o auxílio de meios de desproteção que não implicam a utilização de compostos metálicos.

Por "meios de desproteção que não implicam a utilização de compostos metálicos" entende-se o emprego de reagentes não-metálicos, de solventes que não compreendem resíduos metálicos (de preferência < 0,01 ppm), em reatores que não compreendem partes metálicas, como reatores esmaltados por exemplo.

Entre os meios utilizáveis para a desproteção do grupo R-CZ- podem ser citados: as quinonas como por exemplo a 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), HNO₃, HClO₄, I₂, HCl, H₂SO₄, H₂O₂, um tratamento com radiações ultravioletas. De preferência é utilizada uma quinona para essa etapa, e de modo muito preferencial a 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona. Vantajosamente são empregadas as condições de utilização do DDQ que foram descritas acima.

O método de desproteção do composto (II) em composto (I) permite chegar a um composto (I) que não compreende impurezas metálicas adicionais em relação ao produto (II). Por outro lado, essas condições de desproteção evitam a formação de produtos de degradação orgânica. De fato, os compostos de fórmula (I) são de uma estabilidade limitada e a utilização de certas condições de tratamento leva a degradações, por exemplo do azul de metileno em Azul A, B e C, que são em seguida dificilmente separáveis.

O processo da invenção permite ter acesso a um composto de fórmula (I) desprovido de contaminantes metálicos e de uma alta pureza química, de modo confiável, reproduzível e aplicável na escala industrial. Essas qualidades são essenciais para poder fornecer um produto de fórmula (I) de qualidade farmacêutica.

Notadamente o processo de preparação ou de purificação da invenção permite obter em quantidades industriais e de modo reproduzível um azul de metileno ou cloreto de tetrametiltionina que compreende 0,02 µg/g ou menos de cádmio por g de azul de metileno.

O processo da invenção dá acesso a um azul de metileno ou cloreto de tetrametiltionina que tem uma taxa de pureza superior a 97 %, preferencialmente superior a 98 %, ainda melhor superior a 99 %, medida em CLHP (cromatografia líquida de alto desempenho) nas condições da farmacopéia européia 5.4 (edição de abril de 2006) e que compreende menos de 4,5 µg/g de alumínio, vantajosamente menos de 3 µg/g de alumínio,

ainda mais vantajosamente menos de 2,5 $\mu\text{g/g}$ de alumínio por g de azul de metileno.

5 O processo da invenção dá acesso a um azul de metileno ou cloreto de tetrametiltionina que tem uma taxa de pureza superior a 97 %, preferencialmente superior a 98 %, ainda melhor superior a 99 %, medida em CLHP nas condições da farmacopéia européia 5.4 (edição de abril de 2006) e que compreende menos de 0,5 $\mu\text{g/g}$ de estanho por g de azul de metileno.

10 O processo da invenção dá acesso a um azul de metileno ou cloreto de tetrametiltionina que tem uma taxa de pureza superior a 97 %, preferencialmente superior a 98 %, ainda melhor superior a 99 %, medida em CLHP nas condições da farmacopéia européia 5.4
15 (edição de abril de 2006) e que compreende menos de 0,95 $\mu\text{g/g}$ de cromo, vantajosamente menos de 0,90 $\mu\text{g/g}$, ainda melhor, menos de 0,80 $\mu\text{g/g}$ por g de azul de metileno.

20 O processo da invenção é o único a dar acesso, em quantidade industrial, a um azul de metileno ou cloreto de tetrametiltionina que compreende menos de 3 % de impurezas, preferencialmente menos de 2 %, ainda melhor menos de 1 %, medido em CLHP nas condições da farmacopéia européia 5.4 (edição de abril de 2006) e
25 uma taxa de impurezas metálicas inferior a 20 $\mu\text{g/g}$, vantajosamente inferior a 15 $\mu\text{g/g}$, ainda mais vantajosamente inferior a de 10 $\mu\text{g/g}$.

30 A pedida descreve um composto de fórmula (I), com exclusão do azul de metileno ou cloreto de tetrametiltionina e que compreende uma taxa de impurezas metálicas global inferior a 100 $\mu\text{g/g}$, vantajosamente inferior a 50 $\mu\text{g/g}$, em especial inferior a 30 $\mu\text{g/g}$. A pedida descreve que esse composto pode satisfazer uma ou várias das condições seguintes:

35 - pureza superior a 97 %, preferencialmente superior a 98 %, ainda melhor superior a 99 %, medida em CLHP nas condições da farmacopéia européia 5.4 (edição de abril de 2006),

40 - taxa de alumínio inferior a 5 $\mu\text{g/g}$, vantajosamente inferior a 4 $\mu\text{g/g}$, ainda mais vantajosamente inferior a 3 $\mu\text{g/g}$,

- taxa de cádmio inferior a 0,1 $\mu\text{g/g}$, vantajosamente inferior a 0,05 $\mu\text{g/g}$, ainda melhor

inferior a 0,02 $\mu\text{g/g}$,

- taxa de estanho inferior a 0,5 $\mu\text{g/g}$, vantajosamente inferior a 0,4 $\mu\text{g/g}$ e ainda mais vantajosamente inferior a 0,3 $\mu\text{g/g}$.

5 O azul de metileno é utilizado há décadas no tratamento de diversas infecções. Ele é utilizado como agente antisséptico, anti-infeccioso, como antídoto e como agente de diagnóstico. De modo recente sua atividade anti-viral foi colocada em evidência, e ele 10 poderia ser utilizado na preparação de um medicamento destinado a lutar contra uma patologia tal como uma infecção, notadamente um choque séptico, a presença de contaminantes patogênicos no sangue ou no plasma, uma reação hemodinâmica excessiva, uma infecção pelo HIV, 15 pelo vírus West Nile, pelo vírus da hepatite C, a doença de Alzheimer, a malária, o câncer do seio, as perturbações maníaco-depressivas.

Finalmente ele poderia também ser utilizado em 20 cosmética ou para produtos destinados a uma aplicação oftálmica.

Para todas essas aplicações terapêuticas, e em especial no contexto da prevenção e do tratamento da doença de Alzheimer, é necessário dispor de um azul de metileno que tem um grau de pureza elevado e em 25 especial que compreende muito poucas impurezas metálicas.

A pedida descreve um medicamento que compreende um azul de metileno da invenção, em um suporte farmaceuticamente aceitável.

30 O suporte e as qualidades de azul de metileno a administrar são bem-conhecidas pelo profissional.

A invenção tem por outro lado um processo de preparação de um medicamento que compreende um composto de fórmula (I), caracterizado pelo fato de que esse 35 processo compreende pelo menos uma etapa de processo tal como descrita acima, em especial uma etapa de purificação do composto de fórmula (I) e/ou uma etapa de desproteção do composto (II) em (I).

PARTE EXPERIMENTAL

40 Um azul de metileno comercial é purificado de acordo com o processo da figura 1.

(Etapa A)

Em um reator de duplo invólucro de 120 L munido de uma agitação e sob nitrogênio são introduzidos:

- 80 L de água destilada,
5 - 4,2 kg (10,7 mols) de azul de metileno comercializado pela sociedade LEANCARE LTD sob a referência CI 52015, que compreende grandes quantidades de impurezas metálicas (Al, Fé, Cu, Cr).

10 Deixa-se 15 min sob agitação e depois adicionam-se 9,9 kg de sódio hidrossulfito Na₂S₂O₄ em solução aquosa a 85 %. A coloração passa do azul para o bege. Deixa-se 45 min suplementares sob agitação, e depois adiciona-se 2,69 kg de soda sob a forma de pastilhas. A temperatura da reação é mantida entre 18 e 20°C. O tempo de adição é de 30 min e deixa-se sob agitação 30 min suplementares. 15 Em seguida adiciona-se gota a gota 7,90 L de cloreto de benzoíla. A mistura de reação passa para uma coloração verde-bege. A duração de adição é de 2 h e em seguida deixa-se sob agitação durante 20 h.

20 Tratamento:

Depois de paralisação da agitação deixa-se decantar 15 min e aspira-se o sobrenadante. Adiciona-se 80 L de água (25 volumes) e depois de agitação e decantação aspira-se de novo o sobrenadante. Adiciona-se 24 L de 25 ETOH e depois de uma agitação de cerca de 5 min adiciona-se 16 L de água. Depois de ter agitado durante 15 min, a mistura é filtrada por procedimento. Essa operação é repetida 3 vezes. Depois de secagem obtém-se 2,9 kg (Rdt: 66 %) de benzoil leuco azul de metileno.

30 2 - Purificação

São utilizados 4,25 kg de benzoil leuco azul de metileno proveniente da primeira etapa, solubilizado em 30 L de CH₂Cl₂. Filtra-se em 3 partes de sílica (Merck Gerudan Si60) (11,5 kg) e 0,5 kg de areia de 35 Fontainebleau, enxágua-se com 30 litros de CH₂Cl₂. Elimin-se CH₂Cl₂ por evaporação sob vácuo. Adiciona-se 6 L de etanol. Deixa-se sob agitação a frio e depois filtra-se por procedimento. Seca-se sob vácuo. Obtém-se 40 3,4 kg de benzoil leuco azul de metileno purificado (Rdt: 80 %).

Pureza: +99 % CLHP

Metais: o conteúdo em metais (em µg/g) é dado por 3

ensaios na tabela 1.

Tabela 1

Ensai o	Ensai o 1	Ensai o 2	Ensai o 3
Al	0,5	0,5	0,1
Cu	0	0	0,4
Fe	0	0	0,1
Zn	0,9	0,7	0,5
Ni	0,1	0,1	0,1
Cr	0,3	0,3	0,03
Mo	0,1	0,1	0,1
Mn	0,02	0	0
Sn	0,5	0,4	0,5
Pb	5	3,2	2,4
Cd	0,2	0,2	0,07

3 - Desbenzoilação

5 Em um reator de duplo invólucro esmaltado de 100 L em temperatura ambiente, são introduzidos:

- 45 L de acetonitrila (ACN)

10 - 1,6 kg do benzoil leuco azul de metileno proveniente da segunda etapa e coloca-se sob agitação. Deixa-se agitar 30 min em temperatura ambiente e depois baixa-se a temperatura a -18°C. Adiciona-se em uma porção 950 g de DDQ solubilizados em 4 L de ACN. Deixa-se agitar 2 h a -18°C. Filtra-se. Obtém-se um complexo do 3,7-bis(dimetil amino)fenotiazina com o DDQ que é utilizado diretamente na etapa seguinte.

4 - Salificação

20 No reator de duplo invólucro esmaltado, reintroduz-se a torta proveniente da terceira etapa em vários pedaços. Adiciona-se 4 L de AcOEt. Deixa-se girar durante 30 min em temperatura ambiente. Baixa-se a temperatura para 0-18°C. Adiciona-se 2,5 kg de HCl em 16 L de AcOEt (solução 4N). Agita-se 2 h a -18°C. Filtra-se e depois reintroduz-se a torta no reator. Adiciona-se 25 30 L de AcOEt a -18°C e filtra-se de novo.

5 - Neutralização

5 Adiciona-se 30 L de acetona e depois uma solução de 200 g de NaOH solubilizados em 500 ml de água. Filtra-se. Introduz-se o produto proveniente da quarta etapa no reator com 30 L de acetona. Agita-se o meio durante 1 h em temperatura ambiente. O pH é de 4,0. Filtra-se. Deixa-se sob vácuo por procedimento.

6 - Purificação e hidratação

10 Em um reator esmaltado de 40 L sob N₂, em temperatura ambiente, foram introduzidos 1,9 kg do produto da quinta etapa e 30 L da mistura 50/50 CH₂Cl₂/EtOH. Aquece-se em refluxo (43°C). Filtra-se a 15 quente com um filtro de microfibra (Whatman GF/D). Essa operação é efetuada 2 vezes. Limpa-se o reator com água desmineralizada. Reintroduz-se o filtrado dentro do reator. Destila-se sob vácuo a 28°C 24 litros de solvente (3 h). O meio é recolocado dentro do reator. Adiciona-se 1 L de água microfiltrada. Resfria-se a -18°C. Adiciona-se 40 L de AcOEt e deixa-se a noite sob 20 agitação a frio.

Filtra-se. Empasta-se com 10 L de AcOEt. Obtém-se 1,4 kg de azul de metíleno purificado sob a forma triidratada.

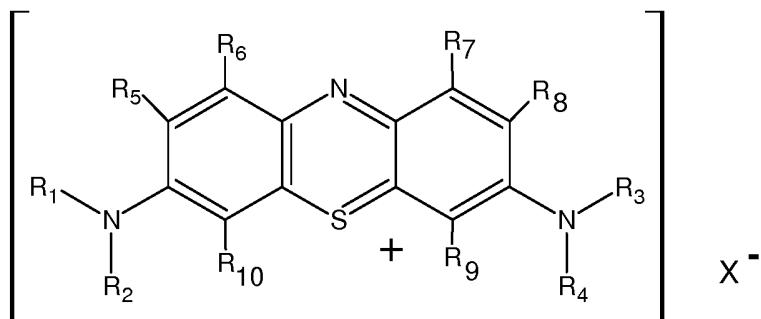
25 As impurezas metálicas são analisadas e relatadas na tabela 2.

Elemento	Quantidade (μg/g)
Al	1,3
Cu	0,5
Fe	1,9
Zn	1,7
Ni	0,5
Cr	0,8
Mo	0,2
Mn	0,08
Sn	0,4
Pb	0,1
Cd	0,04

Tabela 2

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de preparação de um composto que apresenta a fórmula (I) abaixo:



5

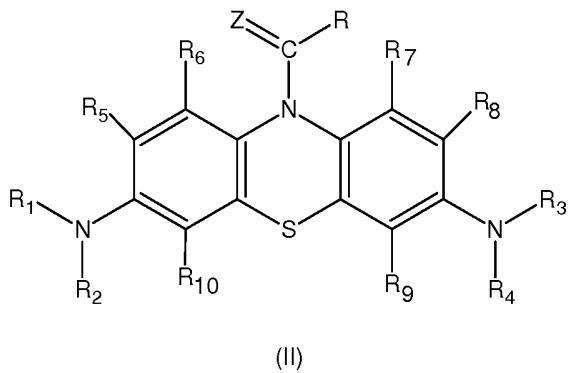
(I)

na qual cada um de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ pode ser escolhido, independentemente dos outros, a partir do grupo que consiste:

- em um átomo de hidrogênio,
- 10 - nos grupamentos alquila C₁-C₆, lineares, ramificados ou cílicos, saturados ou insaturados, eventualmente substituídos por uma ou várias funções escolhidas a partir de um átomo de halogênio, uma função alcóxi C₁-C₆, alquiloglicarbonila C₁-C₆, -CONH₂,
- 15 - nos grupamentos arila eventualmente substituídos por uma ou várias funções escolhidas a partir de: uma alquila C₁-C₄, um átomo de halogênio, uma função alcóxi C₁-C₆, alquiloglicarbonila C₁-C₆, -CONH₂,

20 além disso, cada um de R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ pode ser escolhido, independentemente dos outros, a partir de os átomos de halogênio: F, Cl, Br, I,

25 X representa um anion orgânico ou inorgânico, caracterizado pelo fato de que ele compreende pelo menos uma etapa no decorrer da qual um composto de fórmula (II):



na qual R representa um grupamento escolhido a partir de:

5 - um grupamento fenila ou benzila, eventualmente substituídos por uma ou várias funções escolhidas a partir de: uma alquila C₁-C₄, um átomo de halogênio, uma haloalquila C₁-C₄, um grupamento nitro,

10 - um grupamento alquila C₁-C₈, linear, ramificado ou cíclico,

- um grupamento alquilamino C₁-C₈,

- um grupamento alcóxi C₁-C₈,

15 - um grupamento fenilóxi ou benzilóxi eventualmente substituídos no anel aromático por uma ou várias funções escolhidas a partir de: uma alquila C₁-C₄, um átomo de halogênio, uma haloalquila C₁-C₄, um grupamento nitro,

Z representa um átomo escolhido a partir de O e S,

20 é submetido a uma etapa de purificação em condições que permitem separar compostos metálicos dos compostos de fórmula (II), a etapa de purificação compreendendo pelo menos uma filtração sobre um suporte de filtração escolhido a partir de: uma sílica-gel, um gel de alumina neutro, básico ou ácido, uma membrana microporosa, uma resina enxertada por grupamentos sequestrantes de metais, fibras enxertadas por grupamentos sequestrantes de metais.

25 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, no qual R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ e R₆, idênticos ou diferentes, são escolhidos a partir de um átomo de hidrogênio e uma alquila C₁-C₄.

3. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que uma ou várias das condições seguintes são verificadas:

- R₅, R₈, R₉ e R₁₀ representam H,
- 5 - X representa Cl ou OH,
- R₁, R₂, R₃, R₄, idênticos ou diferentes são escolhidos a partir de um átomo de hidrogênio e uma metila,
- R₆ representa um átomo de hidrogênio,
- 10 - R₇ representa um átomo de hidrogênio,
- Z representa O.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o composto de fórmula (I) é o cloreto de tetrametiltionina ou azul de metileno.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, no qual o composto de fórmula (I) é escolhido a partir de:

- cloreto de dimetiltionina ou Azul A,
- 20 cloreto de trimetiltionina ou Azul B,
- cloreto de monometiltionina ou Azul C.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado pelo fato de que para a filtração, o composto de fórmula (II) é colocado em solução em um solvente escolhido a partir dos solventes clorados, como o diclorometano ou o clorofórmio, os álcoois tais como etanol, isopropanol, metanol, a acetonitrila, o acetato de etila, o tetrahidrofurano, ou uma mistura desses solventes.

30 7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que o suporte de filtração escolhido a partir de: uma sílica-gel.

35 8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, o qual compreende ainda uma etapa de desproteção da amina do ciclo fenotiazina do composto de fórmula (II) feita por um meio escolhido a partir de: quinonas, como 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, HNO₃, HClO₄, I₂, HCl, H₂SO₄, H₂O₂, um

tratamento com radiações ultravioletas.

9. Processo de acordo com a reivindicação 8, em que a desproteção é feita pela 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

5 10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 e 9, o qual compreende ainda uma etapa de troca de íon, por tratamento com HCl.

10 11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que é obtido um Azul de metileno (cloreto de 3,7-bis(dimetilamino)fenotiazin-5-ílio) que compreende menos de 3 % de impurezas e um grau de impurezas metálicas inferior a 20 µg/g.

15 12. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que é obtido um Azul de metileno que compreende menos de 3 % de impurezas e um grau de impurezas metálicas a 15 µg/g, vantajosamente inferior a 10 µg/g.

20 13. Processo de preparação de um medicamento que compreende um composto de fórmula (I) como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que esse processo compreende pelo menos uma etapa como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

14. Processo de acordo com a reivindicação 13, em que composto de fórmula (I) é Azul de metileno.

RESUMO

5 A presente invenção refere-se a um processo de preparação de compostos do tipo diaminofenotiazínio que compreende uma etapa de purificação de derivados (II). Os produtos resultantes desse processo têm um grau de pureza elevado. Utilização desses compostos para a preparação de medicamentos.

10

15

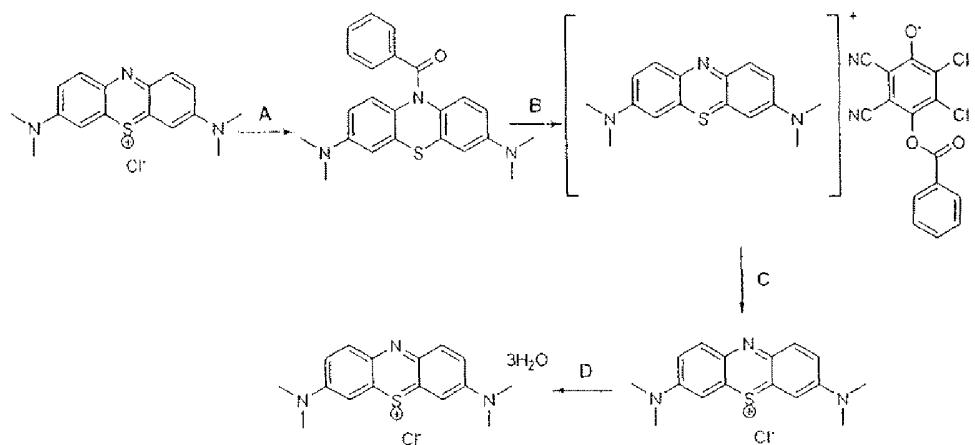
20

25

30

I/I

Esquema sintético para o azul de metileno



5

- A. $\text{H}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{SO}_4$, NaOH , cloreto de benzoíla
- B. $\text{DDQ}/\text{CH}_3\text{CN}$
- C. Troca de íon e depois $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ pH 4
- D. Hidratação (H_2O)

Figura 1