

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 912 571**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07D 279/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2007 E 16173815 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.02.2022 EP 3121169**

54 Título: **Procedimientos de síntesis y/o de purificación de compuestos de diaminofenotiazinio**

30 Prioridad:

11.07.2006 US 819627 P

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

26.05.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WISCHIK, CLAUDE MICHEL;
STOREY, JOHN MERVYN DAVID;
MARSHALL, COLIN;
SINCLAIR, JAMES PETER y
BADDELEY, THOMAS CRAVEN**

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 912 571 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos de síntesis y/o de purificación de compuestos de diaminofenotiazinio

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente descripción pertenece generalmente al campo de la síntesis química y la purificación, y más específicamente a procedimientos de síntesis y/o purificación de ciertos compuestos de 3,7-diaminofenotiazin-5-io (denominado en este documento como "compuestos de diaminofenotiazinio"), incluyendo cloruro de metiltioninio (MTC) (también conocido como Azul de Metileno). La presente descripción también se refiere a los compuestos resultantes (de alta pureza), composiciones que los comprenden (por ejemplo, comprimidos, cápsulas), y su uso en procedimientos de inactivación de patógenos, y procedimientos de tratamiento médico, profilaxis y diagnóstico, etc., por ejemplo, una taupatía; una enfermedad de agregación de proteínas tau; enfermedad de Alzheimer (EA); enfermedad de Pick; Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP); demencia fronto-temporal (DFT); DFT y parkinson ligando al cromosoma 17 (DFTP-17); complejo de desinhibición-demencia-parkinson-amiotrofia (CDDPA); degeneración pálido-ponto-nigral (DPPN); síndrome de Guam-ALS; degeneración pálido-nigro-luisianal (DPNL); degeneración córtico-basal (DCB); deterioro cognitivo leve (DCL); cáncer de piel; melanoma; metahemoglobinemia; una infección vírica; una infección bacteriana; una infección protozoaria; una infección parasitaria; malaria; leishmaniasis visceral; enfermedad del sueño Africana; toxoplasmosis; giardiasis; enfermedad de Chagas; infección por el virus de la Hepatitis C (VHC); infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); infección por el virus del Nilo Occidental (VNO); una sinucleinopatía; enfermedad de Parkinson (EP); demencia con cuerpos de Lewy (DLB, *dementia with Lewy bodies*); atrofia multisistémica (AMS); parkinson inducido por fármacos; y fallo autonómico puro (FAP).

25 ANTECEDENTES

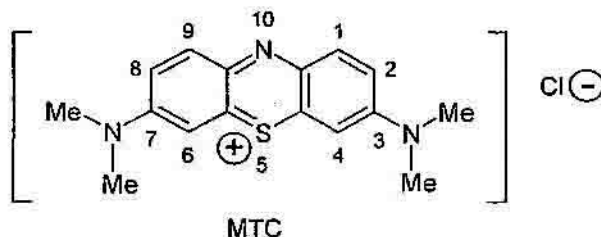
[0002] A lo largo de toda esta memoria descriptiva, que incluye cualesquiera reivindicaciones que se indican más adelante, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, se entenderá que la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "que comprende" implica la inclusión de un número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

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

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

Cloruro de metiltioninio (MTC) (también conocido como Azul de Metileno)

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

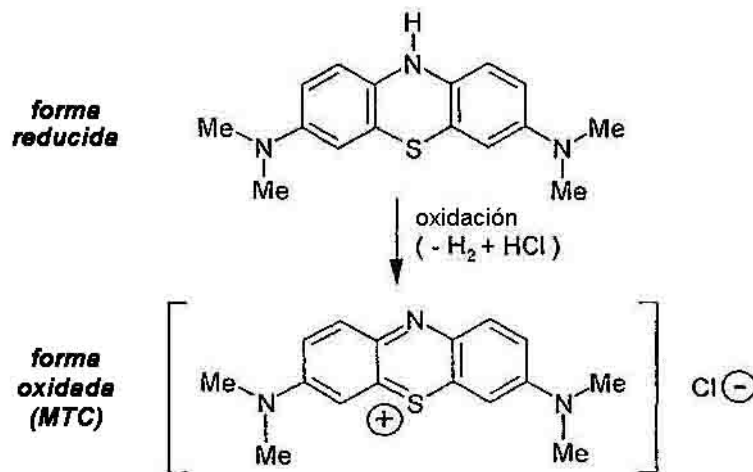


[0006] El cloruro de metiltioninio (MTC) (también conocido como Azul de Metileno), quizás el colorante de fenotiazina e indicador Redox más conocido, también se ha usado como sonda óptica de sistemas biofísicos, como intercalador en materiales nanoporosos, como mediador Redox y en la obtención de imágenes fotoelectrocrómicas.

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

5 [0008] El MTC se puede considerar convenientemente que está en una "forma oxidada" cuando se considera con respecto al compuesto de 10H-fenotiazina correspondiente, N,N,N',N'-tetrametil-10H-fenotiazina-3,7-diamina, que se puede considerar convenientemente que está en una "forma reducida" (también conocida como la forma "leuco").

Esquema 1



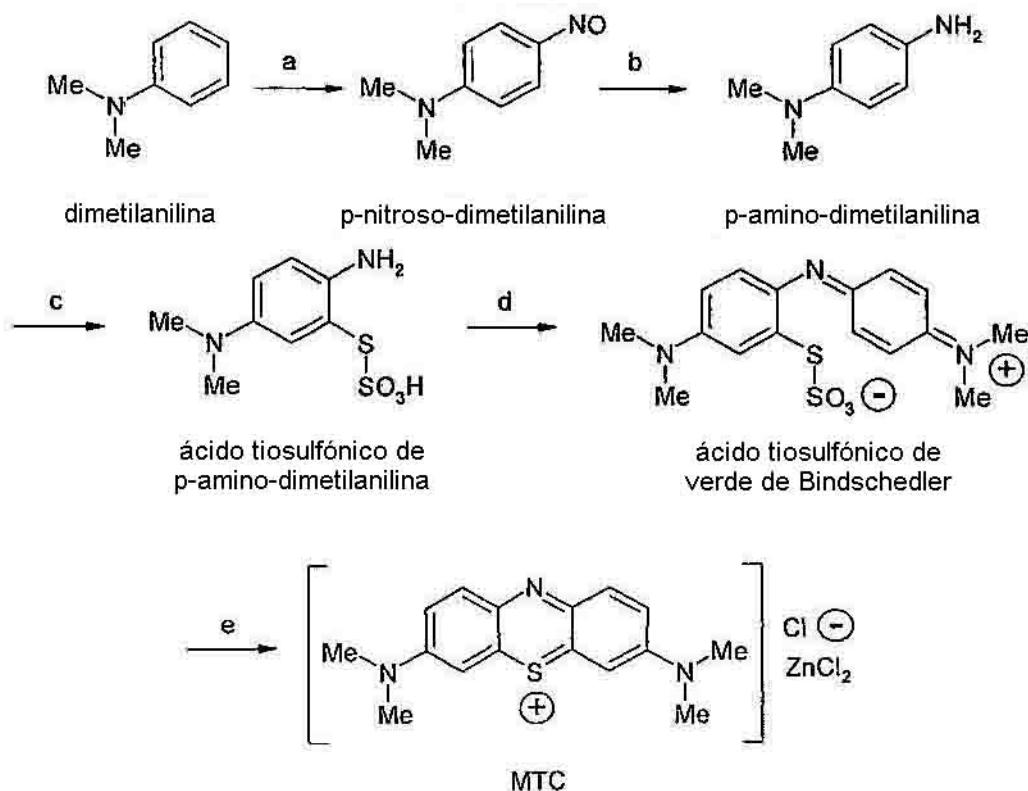
Síntesis y Purificación

15 [0009] El MTC se describió por primera vez en una patente alemana en 1877 (Badische Anilin- und Soda-Fabrik, 1877). En esa patente, el MTC se sintetizó por nitrosilación de dimetilanilina, una reducción posterior para formar N,N-dimetil-1,4-diaminobenceno y un acoplamiento oxidativo posterior en presencia de sulfuro ácido (H₂S) y cloruro de hierro (III) (FeCl₃).

20 [0010] Bernthsen describió estudios posteriores del MTC y procedimientos para su síntesis (véase Bernthsen, 1885a, 1885b, 1889).

[0011] Fierz-David y Blangley, 1949, también describen procedimientos para la síntesis de MTC a partir de dimetilanilina, como se ilustra en el siguiente esquema

Esquema 2



[0012] En la etapa (a) se prepara nitrosodimetilanilina a partir de dimetilanilina mediante tratamiento con nitrito (NaNO_2) en una solución acuosa de ácido (HCl). En la etapa (b), el compuesto nitroso se reduce formando p-aminodimetilanilina en una solución acuosa de ácido (HCl) usando una solución de polvo de cinc. En las etapas (c), (d) y (e), la p-aminodimetilanilina se oxida en una solución acuosa de ácido con otra molécula de dimetilanilina, y se introduce simultáneamente un grupo de ácido tiosulfónico; después el anillo se cierra usando dióxido de manganeso o sulfato de cobre. Más específicamente, una solución neutra transparente de p-aminodimetilanilina se acidifica (H_2SO_4), y se añade una solución no reductora de cloruro de cinc (ZnCl_2 con $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). Se añaden tiosulfato de aluminio ($\text{Al}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_3$) y tiosulfato sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Se añade dicromato sódico ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). La mezcla se calienta y se airea. Se añade dimetilanilina. Se añade dicromato sódico ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). La mezcla se calienta, y toma un color azul verdoso oscuro debido a la formación del ácido tiosulfónico de verde de Bindschedler. Se añade dióxido de manganeso o sulfato de cobre, y la mezcla se calienta, y el colorante precipita en la solución concentrada de cloruro de cinc.

[0013] Se describen procedimientos de síntesis muy similares en Colour Index (vol. 4, 3ª edición, 1971), pág. 4470.

[0014] Masuya y col., 1992, describen ciertos derivados de fenotiazina, y procedimientos para su preparación y uso en terapia fotodinámica del cáncer y en inmunoensayos que utilizan quimioluminiscencia. Los compuestos se preparan por rutas similares a las que se han analizado anteriormente.

[0015] Leventis y col., 1997, describen procedimientos para la síntesis de ciertos análogos de MTC, que emplean fenotiazina como material de partida y que añaden los sustituyentes en 3,7 deseados por halogenación seguido de aminación. Los autores afirman que el MTC se sintetiza comercialmente por oxidación de N,N-dimetil-p-fenilendiamina con $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en presencia de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ seguido de una oxidación posterior en presencia de N,N-dimetilamina.

[0016] Marshall y Lewis, 1975a, describen la purificación de MTC comercial y Azur B por extracción con disolvente y cristalización. Afirman que las mezclas acuosas de MTC/Azur B a un pH tamponado de 9,5 pueden separarse por extracción con tetracloruro de carbono. El tetracloruro de carbono elimina el Azur B, mientras que deja el MTC en la fase acuosa. Afirman adicionalmente que la cristalización a baja temperatura de MTC a una concentración de 0,25 N con ácido clorhídrico elimina contaminantes metálicos. Sin embargo, el análisis de pureza orgánica informado en el mismo se basa en cromatografía de capa fina, que no es adecuada para la cuantificación. Además, el microanálisis para ceniza sulfatada no indica una muestra sin metal. (La técnica preferida en 1975 era la absorción atómica).

[0017] Marshall y Lewis, 1975b, describen el análisis de contaminantes metálicos en colorantes de tiazina

comerciales por espectrofotometría de absorción atómica. Informan de 38 muestras con concentraciones de metal que varían ampliamente entre el 0,02% y el 25,35% de muestras individuales; los metales examinados fueron hierro, potasio, sodio y cinc. También informan que pueden estar presentes otros metales que no se analizaron. El aluminio, el cromo, el manganeso y el cobre participan todos en procedimientos de síntesis para MTC y es casi seguro que estén presentes. Lo que es más importante, informan de grandes variaciones en el contenido de metal de muestras comerciales de MTC.

[0018] Lohr y col., 1975, describen la purificación de Azul B por cromatografía en columna, específicamente por separación para aislar el producto deseado seguido de intercambio iónico para volver al cloruro. Afirman que otros colorantes catiónicos, tales como MTC pueden purificarse por este procedimiento. Sin embargo, la cromatografía en columna no es un procedimiento adecuado para la purificación de MTC a gran escala.

[0019] Fierz-David y col., 1949, describen la síntesis de la sal doble de cloruro de cinc de MTC y la eliminación del cinc por quelación con carbonato sódico seguido de filtración para generar azul de metileno sin cinc. Sin embargo, el conocimiento de los autores es que esta técnica no puede usarse a gran escala, debido a que los rendimientos son bajos.

[0020] Cohn, 1899, describe procedimientos para la síntesis de acetil leuco-azul de metileno y azul de etileno, usando aparentemente anhídrido acético y polvo de cinc.

[0021] Storey y col., 2006, describen procedimientos recientes para la síntesis y la purificación de compuestos de diaminofenotiazinio, tal como MTC.

Usos

[0022] El MTC se usa actualmente para tratar la metahemoglobinemia (una afección que se produce cuando la sangre no puede administrar oxígeno cuando se necesita en el cuerpo). El MTC también se usa como colorante médico (por ejemplo, para teñir ciertas partes del cuerpo antes o durante la cirugía); un diagnóstico (por ejemplo, como colorante indicador para detectar ciertos compuestos presentes en la orina); un antiséptico urinario suave; un estimulante para superficies mucosas; un tratamiento y preventivo para cálculos renales; y en el diagnóstico y tratamiento de melanoma.

[0023] El MTC se ha usado para tratar malaria tanto individualmente (Guttmann & Ehrlich, 1891) como junto con cloroquina (Schirmer y col. 2003; Rengelhausen y col. 2004). La malaria en seres humanos se produce por una de cuatro especies de protozoos del género *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae*. Todas las especies se transmiten por la picadura de un mosquito *Anopheles* hembra infectado. Ocasionalmente, la transmisión se produce por transfusión de sangre, trasplante de órganos, el compartir agujas, o congénitamente de madre a feto. La malaria produce 300-500 millones de infecciones en el mundo y aproximadamente 1 millón de muertes anuales. Sin embargo, la resistencia a fármacos es un problema importante y es mayor para *P. falciparum*, la especie que explica casi todas las muertes relacionadas con la malaria. Los fármacos o combinaciones de fármacos que actualmente se recomiendan para la profilaxis de la malaria incluyen cloroquina/clorhidrato de proguanilo, mefloquina, doxiciclina y primaquina.

[0024] El MTC (con el nombre Virostat®, y posteriormente Suvus®, de Bioenvision Inc., Nueva York) ha mostrado una potente actividad viricida *in vitro*. Específicamente, el MTC es eficaz contra virus tales como el virus de la Hepatitis C, el VIH y el virus del Nilo occidental en pruebas de laboratorio. El virus del Nilo occidental (VNO) es una enfermedad potencialmente grave que afecta al sistema nervioso central. La gran mayoría de las personas infectadas mostrarán síntomas no visibles o síntomas similares a gripe leve, tales como fiebre y cefalea. Aproximadamente uno de 150 desarrollarán síntomas graves que incluyen temblores, convulsiones, debilidad muscular, pérdida de visión, insensibilidad, parálisis o coma. Generalmente, el VNO se propaga por la picadura de un mosquito infectado, pero también puede propagarse por transfusiones de sangre, trasplantes de órganos, lactancia materna o durante el embarazo de la madre al niño.

[0025] Suvus® también está actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de la Hepatitis C crónica. La Hepatitis C es una infección vírica del hígado. El virus, VHC, es una causa importante de hepatitis aguda y enfermedad hepática crónica, que incluye cirrosis y cáncer de hígado. El VHC se extiende principalmente por contacto directo con sangre humana. Las principales causas de la infección por el VHC en el mundo son el uso de transfusiones de sangre sin filtrar y la reutilización de agujas y jeringuillas que no han sido adecuadamente esterilizadas. La Organización Mundial de la Salud ha declarado que la hepatitis C es un problema sanitario global, con aproximadamente el 3% de la población mundial infectada por el VHC y varía considerablemente por región. La prevalencia en Estados Unidos se estima del 1,3% o aproximadamente 3,5 millones de personas. Egipto tiene una población de aproximadamente 62 millones y contiene la mayor prevalencia de hepatitis C en el mundo, estimada en más del 20% de la población de la nación de aproximadamente 62 millones.

[0026] El MTC, cuando se combina con luz, puede prevenir la replicación de 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 de la sangre, atraviesa las paredes de células bacterianas o la membrana viral se mueve luego al interior de la estructura de ácido nucleico. Si se activa con luz, los compuestos se unen entonces al ácido nucleico del patógeno viral o bacteriano, previniendo la replicación del ADN o ARN. Debido a que el MTC se diseñó para inactivar los patógenos, tiene el potencial de reducir el riesgo de transmisión de patógenos que permanecerían indetectados mediante ensayo.

[0027] Se ha descubierto que el MTC y los derivados del mismo (por ejemplo, "compuestos de diaminofenotiazinio") son útiles en el tratamiento de taupatías (tales como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer) (véase, por ejemplo, Wischik, C.M., y col., 1996, 2002a).

[0028] En los Estados Unidos están disponibles en el mercado formulaciones orales y parenterales de MTC, normalmente con el nombre Urolene Blue®. Sin embargo, estas formulaciones contienen cantidades sustanciales de impurezas metálicas. Estas impurezas son altamente indeseables, y muchas (por ejemplo, que incluyen Al, Cr, Fe, Cu) superan los límites de seguridad establecidos por las agencias sanitarias Europeas.

[0029] Por consiguiente, hay una gran necesidad de compuestos de mayor pureza (por ejemplo, pureza de calidad farmacéutica, por ejemplo, una pureza segura para el consumo humano, por ejemplo, con contenido de metales bajo o reducido) de diaminofenotiazinio, que incluye MTC.

[0030] Los inventores han desarrollado procedimientos para la síntesis de compuestos de diaminofenotiazinio (incluyendo MTC) que producen productos con una pureza extremadamente alta, y en particular productos con niveles extremadamente bajos de impurezas no deseadas (tanto orgánicas como metálicas) que cumplen (y frecuentemente superan) los límites de seguridad establecidos por las agencias sanitarias europeas (por ejemplo, la Farmacopea Europea).

[0031] Sin exagerar, el MTC preparado mediante los procedimientos en este documento se describe como el más puro disponible en el mundo.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

[0032] La presente invención da a conocer una composición farmacéutica que comprende cloruro de metiltioninio (MTC) de alta pureza, en la que la alta pureza se caracteriza por una pureza superior al 99% (peso/peso) y una pureza elemental que es igual o mejor que los límites de Farmacopea Europea (EP5.4); y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0033] Otro aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de cloruro de metiltioninio (MTC) que tiene una pureza tal como se define anteriormente, para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una afección (por ejemplo, una afección tal como se describe en el presente documento).

[0034] La afección es: una taupatía; una enfermedad de la agregación de proteínas tau; enfermedad de Alzheimer (EA); enfermedad de Pick; Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP); demencia fronto-temporal (DFT); DFT y parkinson ligando al cromosoma 17 (DFTP-17); complejo de desinhibición-demencia-parkinson-amiotrofia (CDDPA); degeneración pálido-ponto-nigral (DPPN); síndrome de Guam-ALS; degeneración pálido-nigro-luisianal (DPNL); degeneración córtico-basal (DCB); deterioro cognitivo leve (DCL); cáncer de piel; melanoma; metahemoglobinemia; una infección vírica; una infección bacteriana; una infección protozoaria; una infección parasitaria; malaria; leishmaniasis visceral; enfermedad del sueño Africana; toxoplasmosis; giardiasis; enfermedad de Chagas; infección por el virus de la Hepatitis C (VHC); infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); infección por virus del Nilo Occidental (VNO); una sinucleinopatía; enfermedad de Parkinson (EP); demencia con cuerpos de Lewy (DLB, *dementia with Lewy bodies*); atrofia multisistémica (AMS); parkinson inducido por fármacos; o fallo autonómico puro (FAP).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0035]

La figura 1 es un cromatograma por HPLC para el material de partida Medex™ usado en la Síntesis 1. Se observaron picos en los siguientes tiempos de retención: 2,765, 2,907, 3,445, 4,033, 4,365, 5,259 y 6,230 minutos.

La figura 2 es un cromatograma por HPLC para el producto de MTC-5 °C de alta pureza obtenido en la Síntesis 4. Se observaron picos en los siguientes tiempos de retención: 3,226, 5,415 y 6,335 minutos.

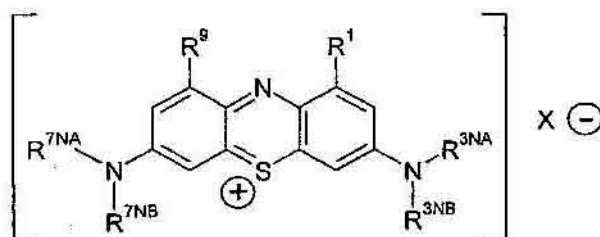
La figura 3 es un cromatograma por HPLC para el producto en bruto de MTC-5 °C de alta pureza obtenido en la Síntesis 5. Se observaron picos en los siguientes tiempos de retención: 5,148, 5,418 y 6,318 minutos.

La figura 4 es un cromatograma por HPLC para el producto recristalizado de MTC-5 °C de alta pureza obtenido en la Síntesis 6. Se observaron picos en los siguientes tiempos de retención: 5,439 y 6,346 minutos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los Compuestos Diana

5 **[0036]** En general, en el presente documento se describen procedimientos para la síntesis y/o purificación de ciertos compuestos de 3,7-diaminofenotiazin-5-ío de la siguiente fórmula, denominados colectivamente en este documento como "compuestos de diaminofenotiazinio" (DAPTC):



10 en la que:

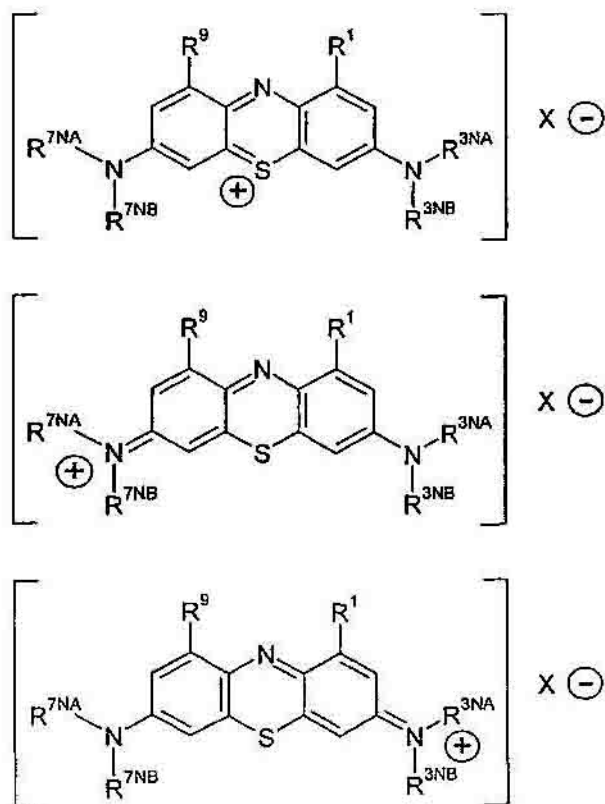
15 cada uno de R^1 y R^9 se selecciona independientemente entre: -H; alquilo C_{1-4} ; alqueno C_{2-4} ; y alquilo C_{1-4} halogenado;

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

20 cada uno de R^{7NA} y R^{7NB} se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-4} ; alqueno C_{2-4} ; y alquilo C_{1-4} halogenado; y

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

25 **[0037]** La estructura anterior es sólo una de muchas estructuras de resonancia equivalentes, algunas de las cuales se muestran a continuación, y cada una de las cuales pretenden incluirse por la estructura anterior:



[0038] Los grupos alquilo C₁₋₄ pueden seleccionarse entre: grupos alquilo C₁₋₄ lineales, tales como -Me, -Et, -nPr, -iPr y -nBu; grupos alquilo C₃₋₄ ramificados, tales como -iPr, -iBu, -sBu y -tBu; y grupos alquilo C₃₋₄ cíclicos, tales como -cPr y -cBu.

[0039] Los grupos alquenoilo C₂₋₄ pueden seleccionarse entre grupos alquenoilo C₁₋₄ lineales, tales como -CH=CH₂ (vinilo) y -CH₂-CH=CH₂ (alilo).

[0040] Los grupos alquilo C₁₋₄ halogenados pueden seleccionarse entre: -CF₃, -CH₂CF₃ y -CF₂CF₃.

[0041] Por ejemplo, cada uno de R¹ y R⁹ puede ser independientemente -H, -Me, -Et o -CF₃.

[0042] Por ejemplo, cada uno de R¹ y R⁹ puede ser independientemente -H, -Me o -Et.

[0043] Por ejemplo, cada uno de R¹ y R⁹ puede ser independientemente -H.

[0044] Por ejemplo, cada uno de R¹ y R⁹ puede ser independientemente -Me.

[0045] Por ejemplo, cada uno de R¹ y R⁹ puede ser independientemente -Et.

[0046] R¹ y R⁹ pueden ser iguales o diferentes.

[0047] Por ejemplo, cada uno de R^{3NA} y R^{3NB} puede ser independientemente -Me, -Et, -nPr, -nBu, -CH₂-CH=CH₂ o -CF₃.

[0048] Por ejemplo, cada uno de R^{3NA} y R^{3NB} puede ser independientemente -Me o -Et.

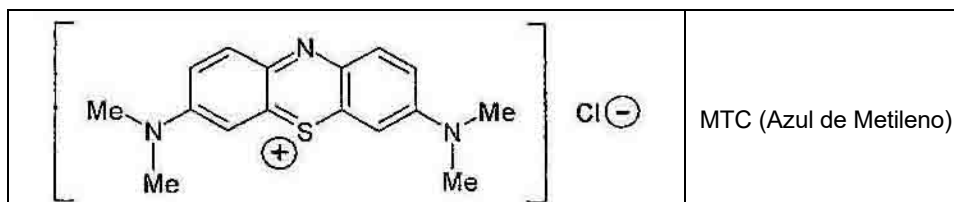
[0049] Por ejemplo, cada uno de R^{3NA} y R^{3NB} puede ser independientemente -Me.

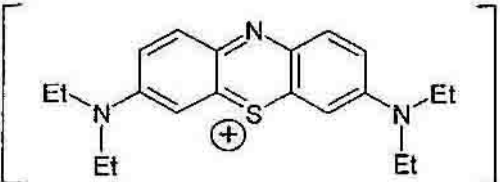
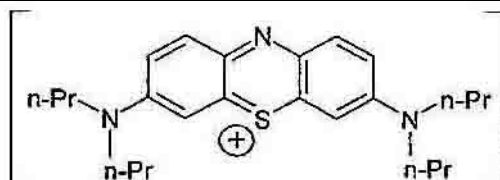
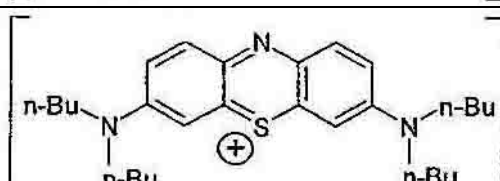
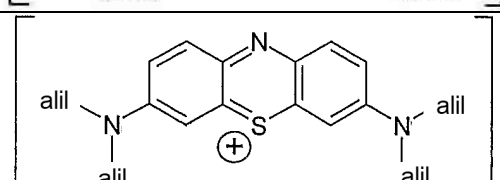
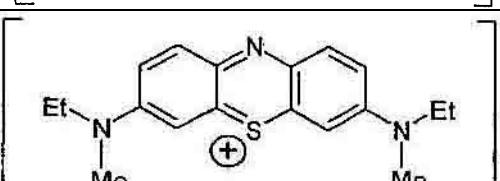
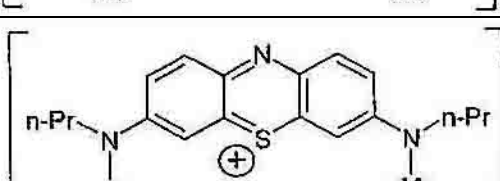
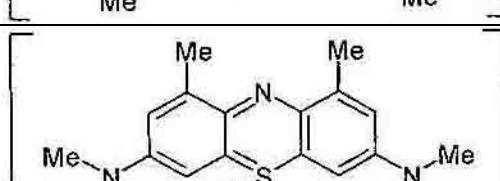
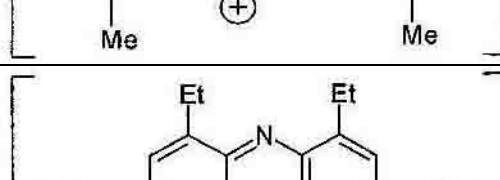
[0050] Por ejemplo, cada uno de R^{3NA} y R^{3NB} puede ser independientemente -Et.

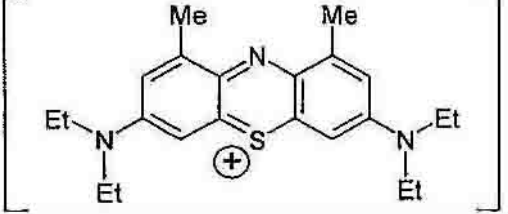
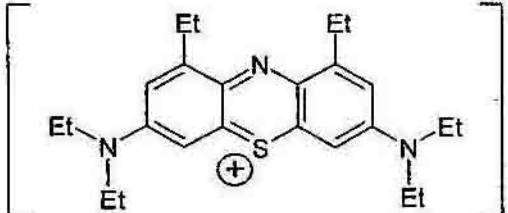
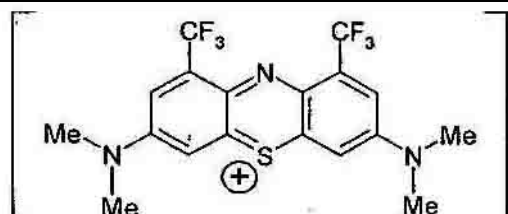
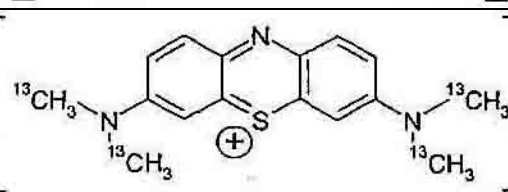
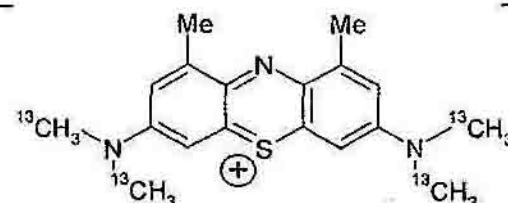
[0051] R^{3NA} y R^{3NB} pueden ser iguales o diferentes.

[0052] Por ejemplo, cada uno de R^{7NA} y R^{7NB} pueden ser independientemente -Me, -Et, -nPr, -nBu, -CH₂-CH=CH₂ o -CF₃.

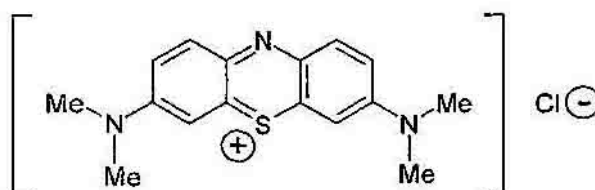
- [0053] Por ejemplo, cada uno de R^{7NA} y R^{7NB} puede ser independientemente -Me o -Et.
- [0054] Por ejemplo, cada uno de R^{7NA} y R^{7NB} puede ser independientemente -Me.
- [0055] Por ejemplo, cada uno de R^{7NA} y R^{7NB} puede ser independientemente -Et.
- [0056] R^{7NA} y R^{7NB} pueden ser iguales o diferentes.
- [0057] R^{3NA} y R^{3NB} y R^{7NA} y R^{7NB} todos pueden ser iguales.
- [0058] Los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ pueden ser iguales.
- [0059] Los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$, por ejemplo, pueden seleccionarse independientemente entre: -NMe₂, -NEt₂, -N(nPr)₂, -N(Bu)₂, -NMeEt, -NMe(nPr) y -N(CH₂CH=CH₂)₂.
- [0060] Por ejemplo, los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ se seleccionan independientemente entre: -NMe₂ y -NEt₂.
- [0061] Por ejemplo, cada uno de los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ es independientemente -NMe₂.
- [0062] En la fórmula anterior, uno o más de los átomos de carbono puede ser ¹¹C o ¹³C.
- [0063] Por ejemplo, uno o más de los átomos de carbono puede ser ¹¹C.
- [0064] Por ejemplo, uno o más de los átomos de carbono puede ser ¹³C.
- [0065] Por ejemplo, uno o más de los átomos de nitrógeno puede ser ¹⁵N.
- [0066] Uno o más de todos los átomos de carbono de uno o más de todos los grupos R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} y R^{7NB} es ¹³C.
- [0067] Por ejemplo, cada uno de los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ puede ser -N(¹³CH₃)₂.
- [0068] Por ejemplo, cada uno de R^1 y R^9 es -H, y cada uno de los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ puede ser -N(¹³CH₃)₂.
- [0069] Por ejemplo, cada uno de R^1 y R^9 es -H; cada uno de los grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ y $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ puede ser -N(¹³CH₃)₂; y X⁻ puede ser Cl⁻.
- [0070] X⁻ puede ser, por ejemplo, un anión de halógeno (es decir, haluro) o un anión de nitrato. Por ejemplo, X⁻ puede ser independientemente un anión de halógeno (es decir, haluro).
- [0071] Por ejemplo, X⁻ puede ser independientemente Cl⁻, Br⁻, o I⁻, o NO₃⁻.
- [0072] Por ejemplo, X⁻ puede ser independientemente Cl⁻, Br⁻, o I⁻.
- [0073] Por ejemplo, X⁻ puede ser independientemente Cl⁻.
- [0074] El compuesto en la fórmula general anterior puede estar en forma de una sal mixta.
- [0075] Los ejemplos de compuestos de diaminofenotiazinio (DAPTC) incluyen los que se indican a continuación:



	Cl ⁻	ETC
	Cl ⁻	PTC
	Cl ⁻	BTC
	Cl ⁻	ATC
	Cl ⁻	EMTC
	Cl ⁻	PMTC
	Cl ⁻	1,9-DMMTC
	Cl ⁻	1,9-DEMTC

	1,9-DMETC
	1,9-DEETC
	1,9-D(TFM)MTC
	¹³ C-MTC
	1,9-DM ¹³ C-MTC

[0076] Un compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC) especialmente preferido es MTC:

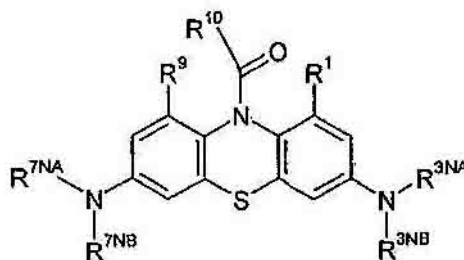


5 **[0077]** La presente invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas, se refiere a un DAPTC de esta fórmula, es decir, a cloruro de metilitionio (MTC).

El Compuesto Reactivo Acilado (ARC)

10 **[0078]** Los procedimientos de síntesis y/o de purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC), como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metilitionio (MTC), proceden a través de un compuesto reactivo acilado (por ejemplo, un compuesto reactivo acetilado) (ARC).

15 **[0079]** El compuesto reactivo acilado (ARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:



en la que:

R¹, R⁹, R³ⁿᵃ, R³ⁿᵇ, R⁷ⁿᵃ y R⁷ⁿᵇ son como se han definido anteriormente; y

R¹⁰ es independientemente alquilo C₁-₅ alifático saturado, fenilo, p-metoxifenilo o p-nitrofenilo.

[0080] Por ejemplo, R¹⁰ puede ser independientemente alquilo C₁-₅ alifático saturado.

[0081] Por ejemplo, R¹⁰ puede ser independientemente alquilo C₁-₅ saturado lineal.

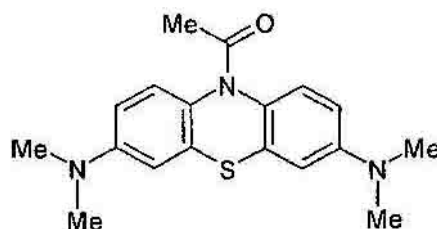
[0082] Por ejemplo, R¹⁰ puede ser independientemente -Me, -Et, -nPr, -nBu o -nPe.

[0083] Por ejemplo, R¹⁰ puede ser -Me (y el compuesto reactivo acilado es un compuesto reactivo acetilado).

[0084] Los compuestos reactivos acilados pueden denominarse de forma conveniente como "compuestos de 3,7-diamino-10-acil-fenotiazina".

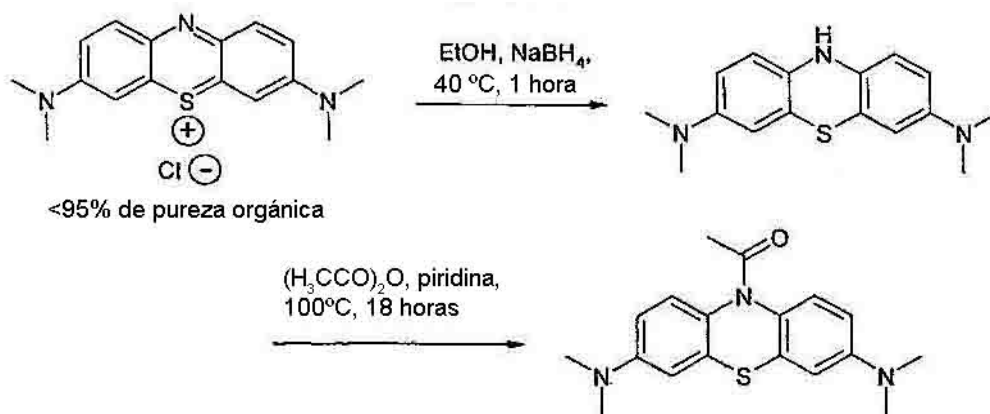
[0085] Cuando R¹⁰ es -Me, los compuestos reactivos acilados (es decir, acetilados) pueden denominarse de forma conveniente como "compuestos de 3,7-di-amino-10-acetil-fenotiazina".

[0086] En un ejemplo especialmente preferido, el compuesto reactivo acilado (ARC) es 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina, que se muestra a continuación:



[0087] Dichos compuestos reactivos acetilados se conocen, y pueden prepararse, por ejemplo, a partir de compuestos de 3,7-di-amino-fenotiazin-5-ilo correspondientes, por ejemplo, a partir de cloruro de metiltioninio (MTC), usando el siguiente esquema de síntesis, que también se ilustra en los ejemplos que se muestran a continuación, o usando un esquema análogo.

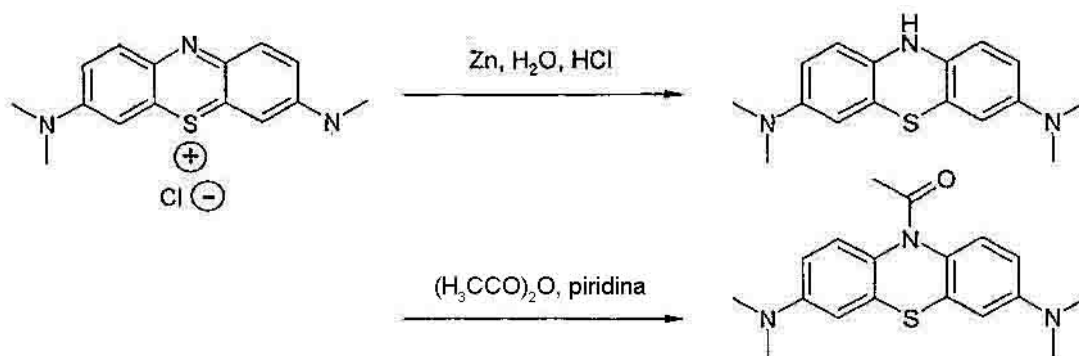
Esquema 3



[0088] Los compuestos reactivos acilados (por ejemplo, acetilados) también pueden obtenerse usando el siguiente esquema de síntesis o un esquema análogo. Véase, por ejemplo, Cohn, G., 1900.

5

Esquema 4

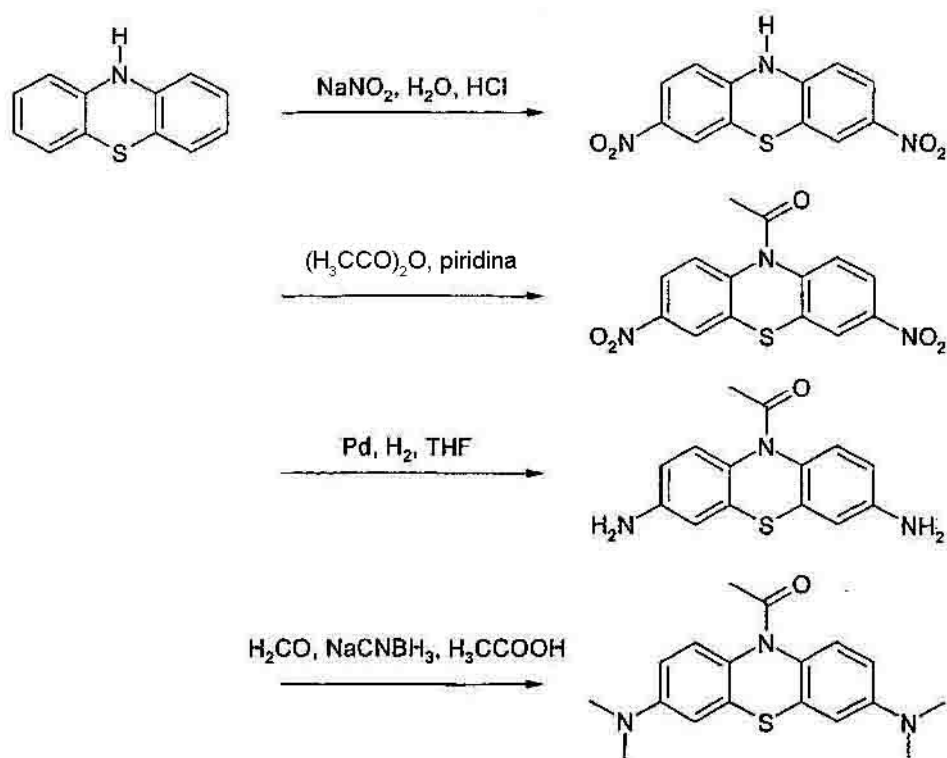


10 También se han usado agentes reductores alternativos para la primera etapa anterior, incluyendo fenilhidrazina. Véase, por ejemplo, Drew y col., 1933.

[0089] También pueden obtenerse compuestos reactivos acilados (por ejemplo, acetilados) usando el siguiente esquema de síntesis o un esquema análogo. Con respecto a las primeras dos etapas de este esquema de síntesis, véase, por ejemplo, Tomilin y col., 1996.

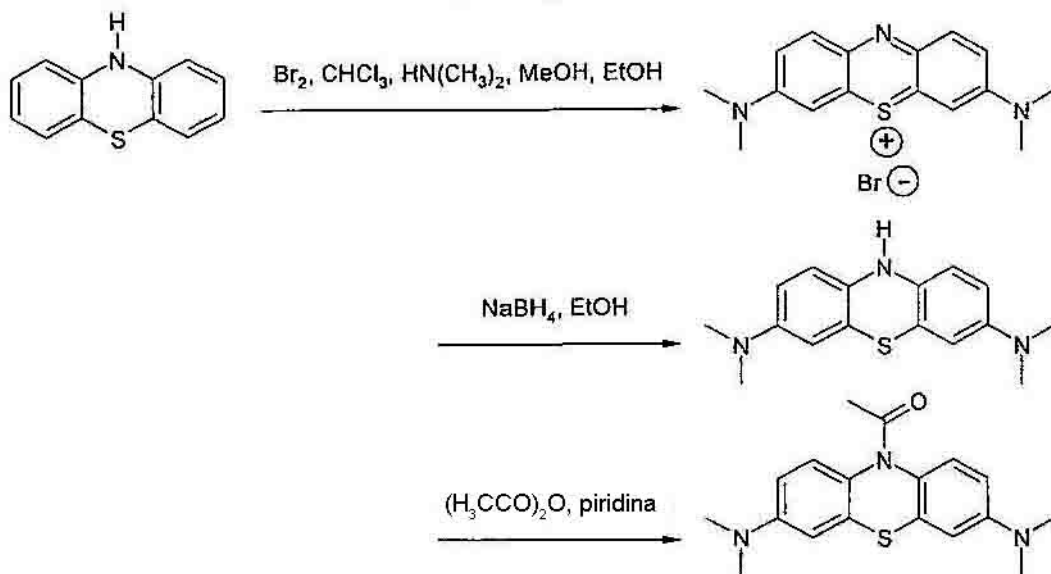
15

Esquema 5



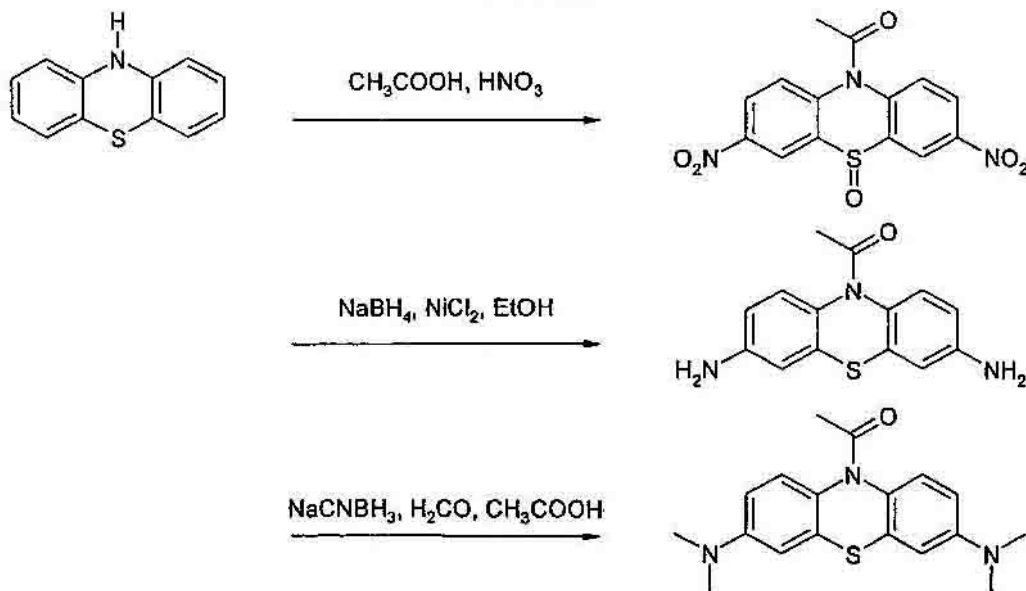
[0090] También pueden obtenerse compuestos reactivos acilados (por ejemplo, acetilados) usando el siguiente esquema de síntesis o un esquema análogo. Con respecto a la primera etapa de este esquema de síntesis, véase, por ejemplo, Leventis y col., 1997.

Esquema 6



- 5 **[0091]** También pueden obtenerse compuestos reactivos acilados (por ejemplo, acetilados) usando el siguiente esquema de síntesis o un esquema análogo. Con respecto a la primera etapa de este esquema de síntesis, véase, por ejemplo, Gilman y col., 1944.

Esquema 7

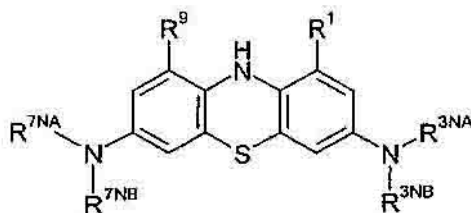


- 15 **[0092]** Sin importar qué ruta de síntesis se tome, está implicada una etapa de acilación (por ejemplo, acetilación), específicamente, una etapa de acilación (por ejemplo, acetilación) de un precursor corriente arriba del compuesto reactivo acilado (por ejemplo, acetilado), y, *por último*, se obtiene un compuesto reactivo acilado (por ejemplo, acetilado) (ARC).

El Precursor No Acilado del Compuesto Reactivo Acilado (NAPARC)

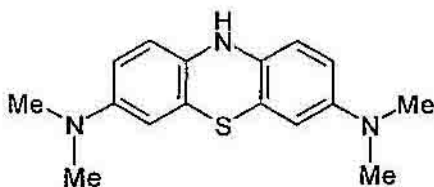
- 20 **[0093]** En un procedimiento, el compuesto reactivo acilado (ARC) (por ejemplo, el precursor acetilado del compuesto reactivo acetilado) se obtiene a partir de un precursor no acilado correspondiente del compuesto reactivo acilado (NAPARC) (por ejemplo, un precursor no acetilado correspondiente del compuesto reactivo acetilado).

[0094] En un procedimiento, el precursor no acilado del compuesto reactivo acilado (NAPARC) (por ejemplo, el precursor acetilado del compuesto reactivo acetilado) es un compuesto de la siguiente fórmula, en la que R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , y R^{7NB} son como se definen en este documento:



5

[0095] En un procedimiento especialmente preferido, el precursor no acilado del compuesto reactivo acilado (NAPARC) es 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina, que se muestra a continuación:

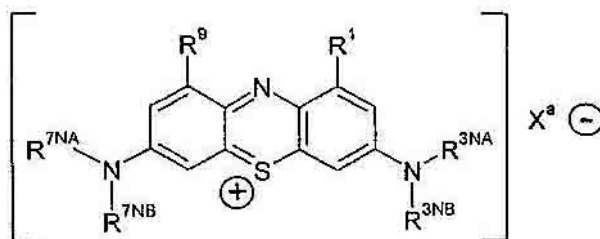


10

El Precursor Oxidado del Precursor No Acilado del Compuesto Reactivo Acilado (OPNAPARC)

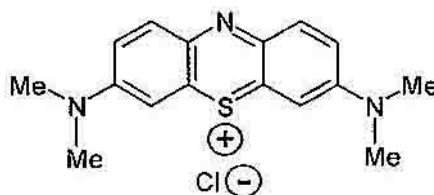
[0096] En un procedimiento, el precursor no acilado del compuesto reactivo acilado (NAPARC) (por ejemplo, un precursor no acetilado del compuesto reactivo acetilado) se obtiene a partir de un precursor oxidado correspondiente del precursor no acilado del compuesto reactivo acilado (OPNAPARC) (por ejemplo, un precursor oxidado correspondiente del precursor no acetilado del compuesto reactivo acetilado).

[0097] En un procedimiento, el precursor oxidado del precursor no acilado del compuesto reactivo acilado (OPNAPARC) (por ejemplo, el precursor oxidado del precursor acetilado del compuesto reactivo acetilado) es un compuesto de la siguiente fórmula, en la que R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} y R^{7NB} son como se definen en este documento, y en la que X^a es como se define para X, y puede ser igual que o diferente de X:



25

[0098] En un procedimiento especialmente preferido, el precursor oxidado del precursor no acilado del compuesto reactivo acilado (OPNAPARC) es cloruro de metiltioninio (MTC), que se muestra a continuación:



30

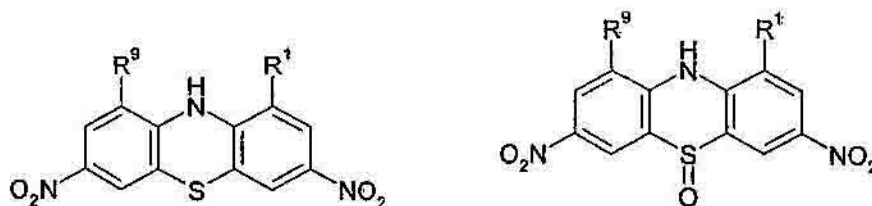
Precursores Corriente Arriba

[0099] En un enfoque alternativo, la etapa de acilación se realiza adicionalmente corriente arriba, para dar un precursor corriente arriba acilado del compuesto reactivo acilado (AUPARC) (por ejemplo, un precursor acetilado del

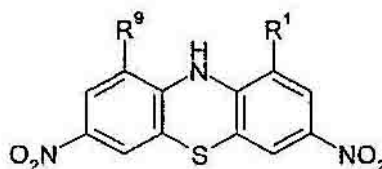
compuesto reactivo acetilado) a partir de un precursor corriente arriba no acilado correspondiente del compuesto reactivo acilado (NAUPARC) (por ejemplo, un precursor corriente arriba no acetilado correspondiente del compuesto reactivo acetilado).

5 El Precursor Corriente Arriba No Acilado del Compuesto Reactivo Acilado (NAUPARC)

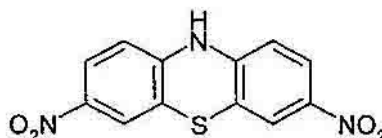
[00100] Por ejemplo, en un procedimiento, el precursor corriente arriba no acilado del compuesto reactivo acilado (por ejemplo, el precursor corriente arriba no acetilado del compuesto reactivo acetilado) entre dentro de una de las siguientes clases de compuestos, en los que R^1 y R^9 son como se han definido anteriormente:



[00101] En un procedimiento preferido, el precursor corriente arriba no acilado del compuesto reactivo acilado (NAUPARC) (por ejemplo, el precursor corriente arriba no acetilado del compuesto reactivo acetilado) es un compuesto de la siguiente fórmula, en la que R^1 y R^9 son como se definen en este documento:

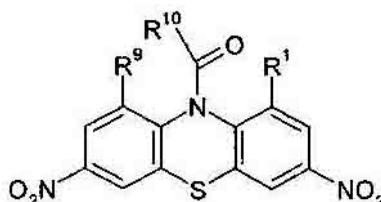


[00102] Un ejemplo de un precursor corriente arriba no acilado preferido del compuesto reactivo acilado (NAUPARC) es 3,7-dinitro-10H-fenotiazina, que se muestra a continuación:

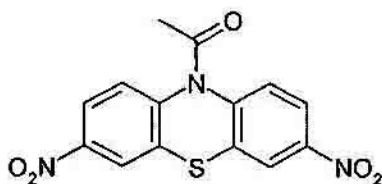


25 El Precursor Corriente Arriba Acilado del Compuesto Reactivo Acilado (AUPARC)

[00103] En un procedimiento preferido, el precursor corriente arriba acilado del compuesto reactivo acilado (AUPARC) (por ejemplo, el precursor corriente arriba acetilado del compuesto reactivo acetilado) es un compuesto de la siguiente fórmula, en la que R^1 , R^9 y R^{10} son como se definen en este documento:



[00104] Un ejemplo de un precursor corriente arriba acilado preferido del compuesto reactivo acilado (AUPARC) es 3,7-dinitro-10-acetil-fenotiazina, que se muestra a continuación:



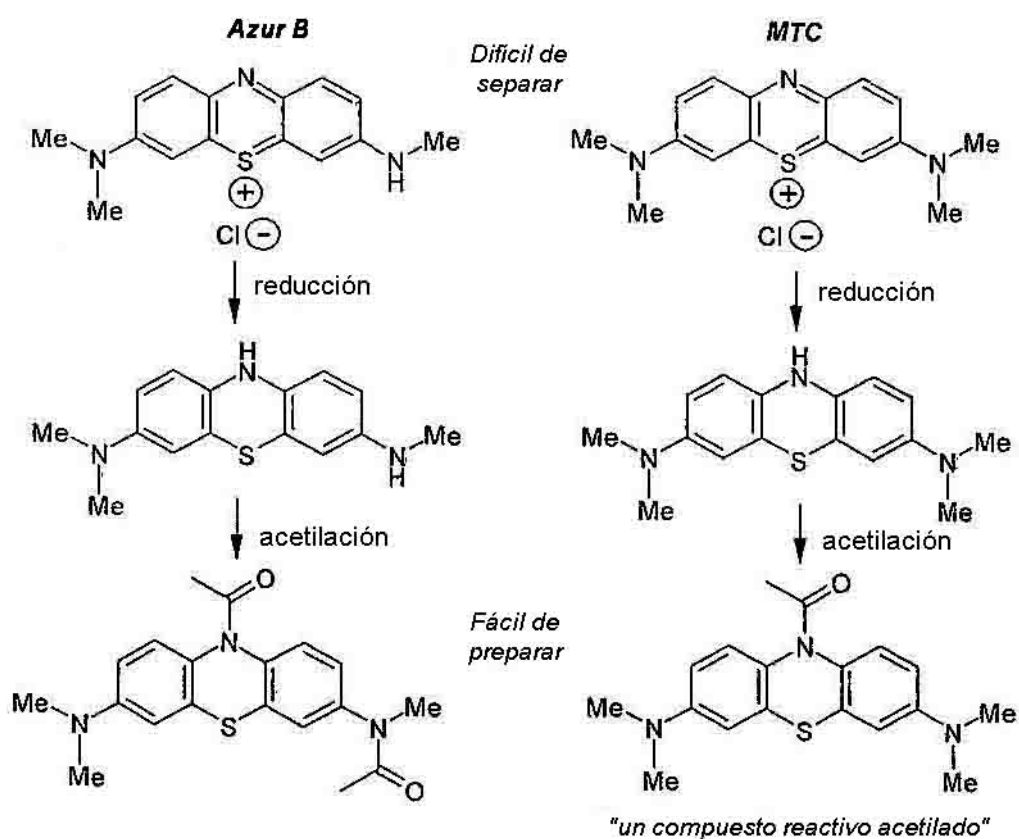
Compuestos Acilados en General

5 **[00105]** Sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, los inventores creen que el uso de una etapa de acilación (por ejemplo, una etapa de acetilación), y la formación de un compuesto reactivo acilado (ARC) (por ejemplo, un compuesto reactivo acetilado) o un precursor corriente arriba acilado del compuesto reactivo acilado (AUPARC) (por ejemplo, un precursor corriente arriba acetilado del compuesto reactivo acetilado), facilita la fácil eliminación de muchas impurezas y subproductos no deseados, y conduce, *por último*, a un compuesto reactivo acilado (ARC) (por ejemplo, un compuesto reactivo acetilado) con mayor pureza, que, a su vez, conduce a un compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC) diana con una pureza superior.

15 **[00106]** Por ejemplo, Azur B es una impureza no deseada que se encuentra a menudo en muestras de cloruro de metiltioninio (MTC). El Medex™ disponible en el mercado contiene más del 5% en peso de Azur B (véase los detalles del análisis que se muestran a continuación). La eliminación de Azur B de las mezclas de MTC y Azur B es particularmente difícil. Sin embargo, cuando se usa una mezcla de este tipo como material de partida, y se emplea una etapa de acetilación, la acetilación del Azur B conduce a un subproducto soluble en agua di-acetilado que puede separarse fácilmente en el compuesto reactivo acetilado soluble orgánico deseado, por ejemplo, mediante lavado con agua y recristalización. Por ejemplo, la síntesis y la precipitación del compuesto reactivo acetilado deseado, 20 opcionalmente seguido de recristalización del compuesto reactivo acetilado precipitado deseado, consigue fácilmente la eliminación de mucho o la mayor parte o todo el Azur B no deseado (presumiblemente en forma del subproducto Azur B di-acetilado) y otras impurezas orgánicas del compuesto reactivo acetilado deseado.

25 **[00107]** Azur A y Azur C, entre otras impurezas, se reducen de forma similar por el mismo mecanismo.

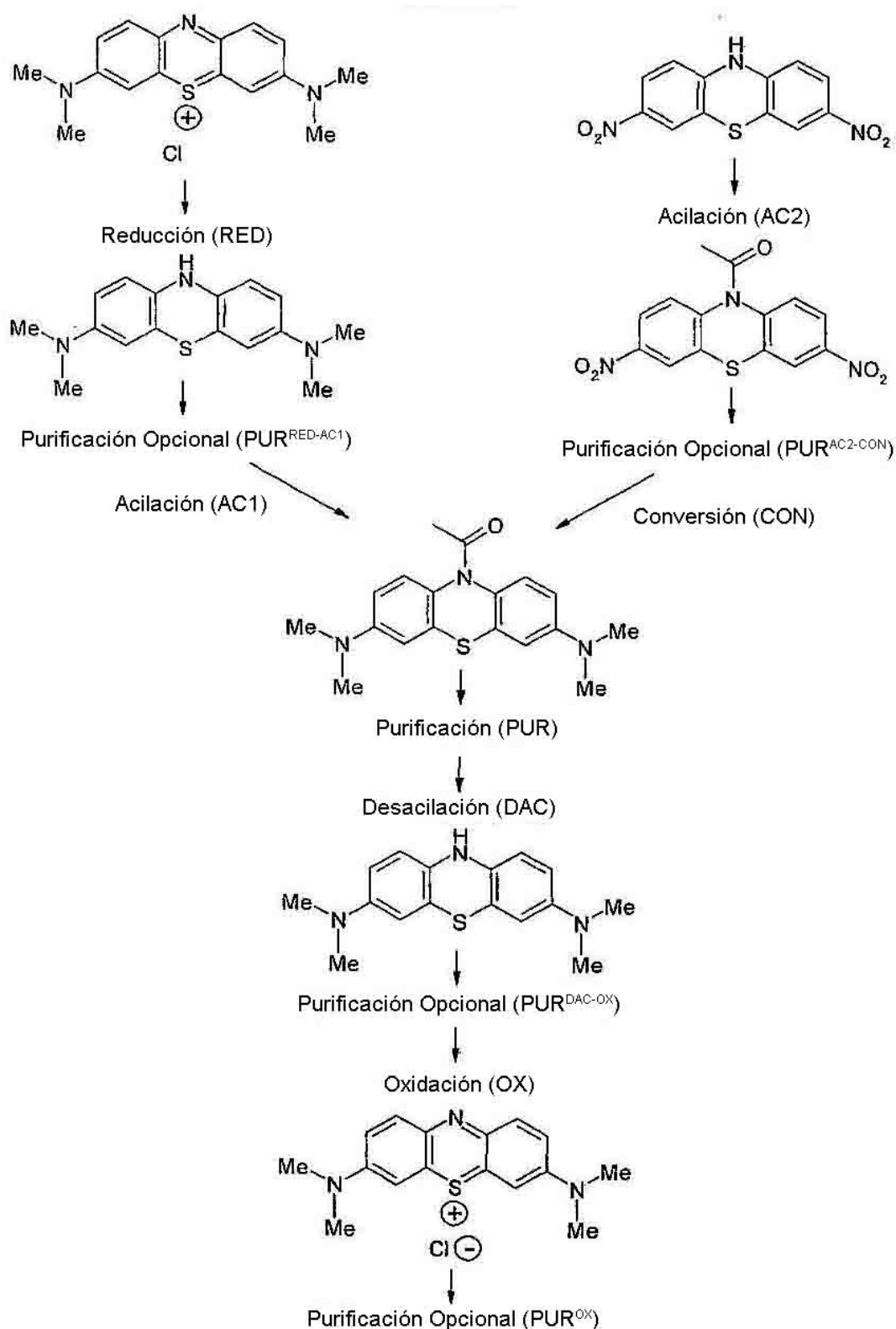
Esquema 8



Procedimientos en General

- 5 **[00108]** Por comodidad, muchos de los procedimientos descritos en este documento pueden ilustrarse usando un ejemplo preferido como se representa en el siguiente esquema.

Esquema 9



Síntesis y/o purificación de Compuestos de Diaminofenotiazinio - A

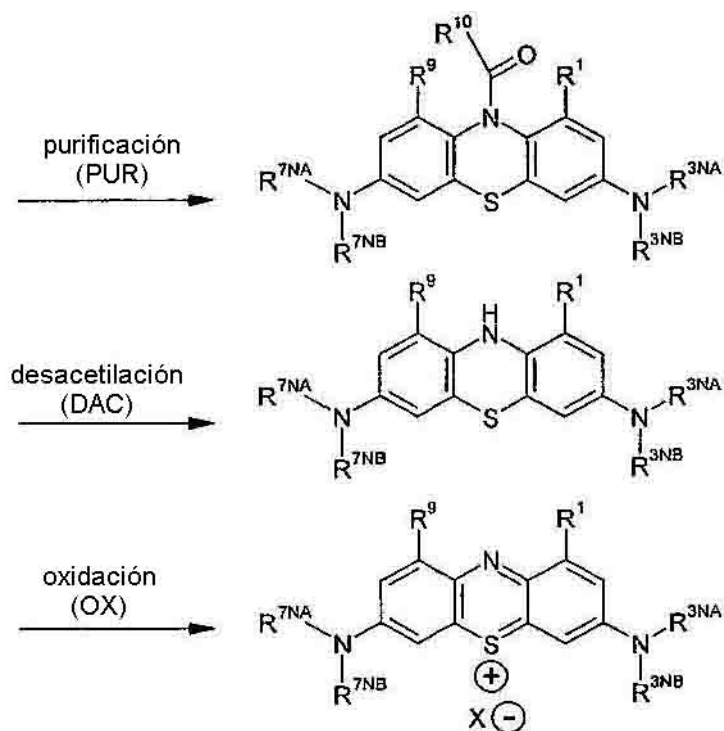
- 5 **[00109]** De este modo, en el presente documento se describe un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC), como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden: purificar (PUR) un compuesto reactivo acilado correspondiente (ARC);

desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acilado (ARC) para dar un compuesto desacilado correspondiente; y oxidar (OX) dicho compuesto desacilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

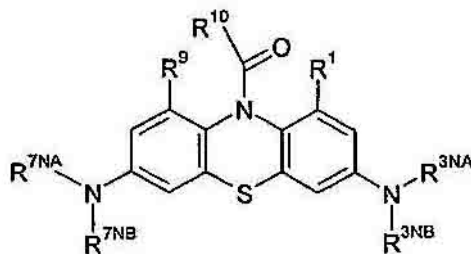
[00110] Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden: purificar (PUR) un compuesto reactivo acetilado correspondiente; desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acetilado para dar un compuesto desacetilado correspondiente; y oxidar (OX) dicho compuesto desacetilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio.

[00111] Un procedimiento es como se ilustra por el siguiente esquema, en el que R^1 , R^9 , R^{10} , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} y X son como se definen en este documento.

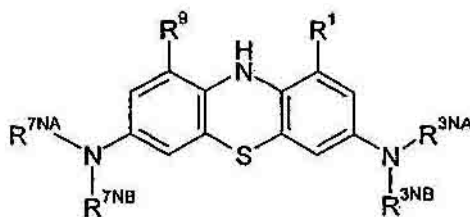
Esquema 10



[00112] Por lo tanto, un procedimiento es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC), como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden: purificar (PUR) un compuesto reactivo acilado correspondiente (ARC) de la siguiente fórmula:

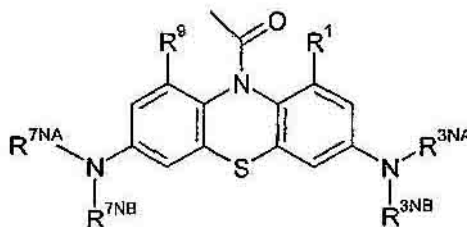


desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acilado (ARC) para dar un compuesto desacilado correspondiente de la siguiente fórmula:

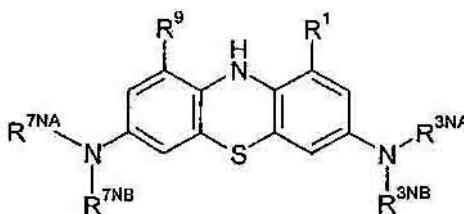


y
oxidar (OX) dicho compuesto desacilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

[00113] Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo"), el procedimiento es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC), como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden: purificar (PUR) un compuesto reactivo acetilado correspondiente de la siguiente fórmula:



desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acetilado para dar un compuesto desacetilado correspondiente de la siguiente fórmula:



y
oxidar (OX) dicho compuesto desacetilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

[00114] Para evitar cualquier duda, la palabra "correspondiente" en las expresiones "compuesto reactivo acilado correspondiente" y "compuesto desacilado correspondiente" pretende indicar "correspondiente al compuesto de diaminofenotiazinio diana", y así los grupos R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} del compuesto reactivo acilado y el compuesto desacilado, si están presentes, son iguales que los grupos correspondientes R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} del compuesto de diaminofenotiazinio diana.

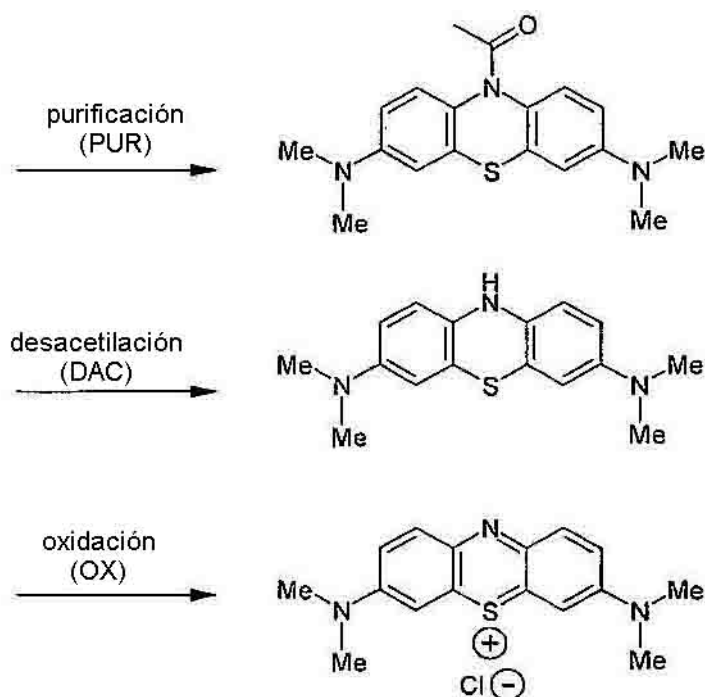
[00115] El compuesto reactivo acilado (por ejemplo, acetilado) usado en dicha etapa de purificación (PUR) puede obtenerse a partir de cualquier fuente o puede obtenerse usando cualquier procedimiento de síntesis, por ejemplo, usando un procedimiento de síntesis como se describe en este documento.

[00116] De manera preferida, el procedimiento es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

purificar (PUR) 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina;
desacilar (DAC) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina para dar 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina; y
oxidar (OX) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina para dar dicho cloruro de metiltioninio (MTC).

[00117] En el siguiente esquema se ilustra un ejemplo de esta realización.

Esquema 11



Síntesis y/o Purificación de Compuestos de Diaminofenotiazinio - A+B

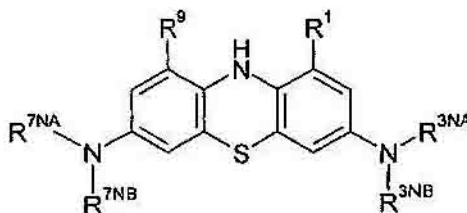
5 **[00118]** En un procedimiento, el compuesto reactivo acilado (ARC) usado en dicha etapa de purificación (PUR) se obtiene mediante la acilación del precursor no acilado (por ejemplo, N¹⁰-no sustituido) del compuesto reactivo acilado correspondiente (NAPARC).

10 **[00119]** Por ejemplo, en un procedimiento, en el que R¹⁰ es -Me, el compuesto reactivo acetilado usado en dicha etapa de purificación (PUR) se obtiene mediante la acetilación del precursor no acetilado (por ejemplo, N¹⁰-no sustituido) del compuesto reactivo acetilado correspondiente.

15 **[00120]** Por lo tanto, en un procedimiento, el procedimiento comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de purificación (PUR):
acilar (AC1) un precursor no acilado correspondiente de dicho compuesto reactivo acilado (NAPARC) para dar dicho compuesto reactivo acilado (ARC).

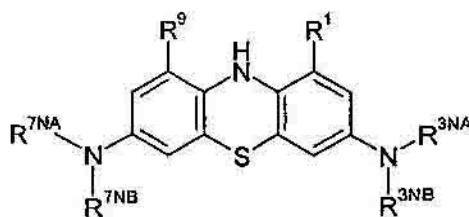
20 **[00121]** Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de purificación (PUR):
acilar (AC1) un precursor no acetilado correspondiente de dicho compuesto reactivo acetilado para dar dicho compuesto reactivo acetilado.

25 **[00122]** Un procedimiento comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de purificación (PUR):
acilar (AC1) un precursor no acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado (NAPARC) para dar dicho compuesto reactivo acilado (ARC),
en el que dicho precursor no acilado (NAPARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:



30 **[00123]** Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de purificación (PUR):
acilar (AC1) un precursor no acetilado correspondiente de dicho compuesto reactivo acetilado para dar dicho

compuesto reactivo acetilado,
 en el que dicho precursor no acetilado es un compuesto de la siguiente fórmula:



5

[00124] Por lo tanto, un procedimiento es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC), como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

10 acilar (AC1) un precursor no acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente (NAPARC) para dar un compuesto reactivo acilado correspondiente (ARC);

purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acilado (ARC);

desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acilado (ARC) para dar un compuesto desacilado correspondiente; y oxidar (OX) dicho compuesto desacilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

15 **[00125]** Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

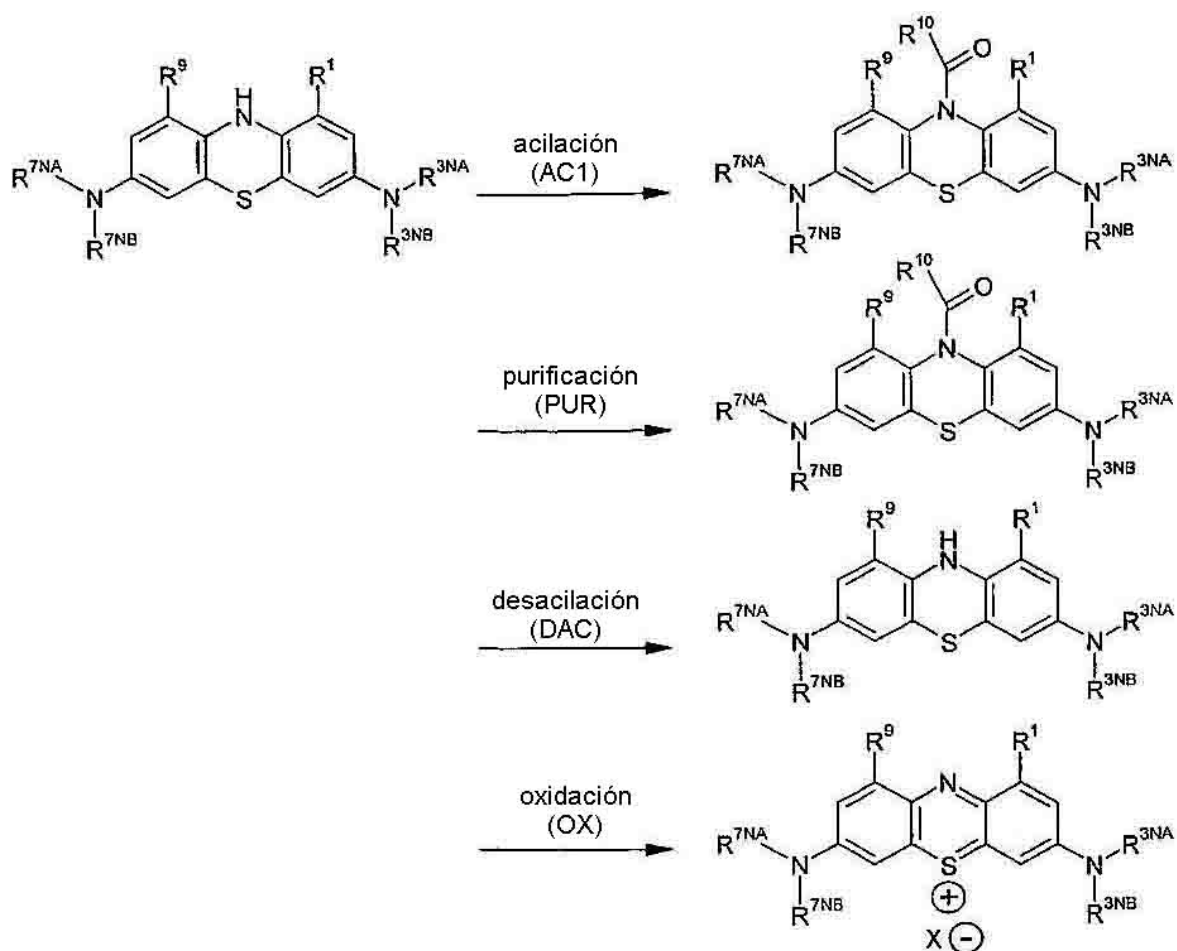
acilar (AC1) un precursor no acetilado correspondiente de un compuesto reactivo acetilado correspondiente para dar dicho compuesto reactivo acetilado;

20 purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acetilado;

desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acetilado para dar un compuesto desacetilado correspondiente; y oxidar (OX) dicho compuesto desacetilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

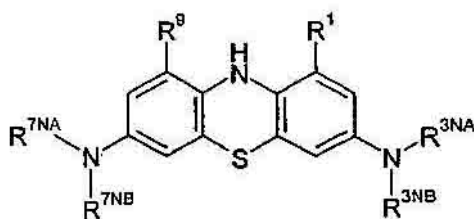
25 **[00126]** Un procedimiento es como se ilustra por el siguiente esquema, en el que R^1 , R^9 , R^{10} , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} y X son como se definen en este documento.

Esquema 12



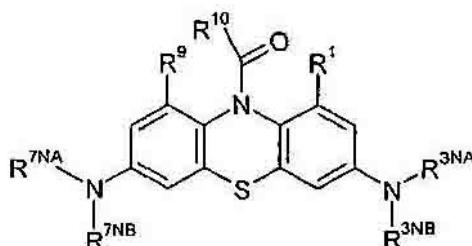
[00127] Por lo tanto, el procedimiento es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), que comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

- 5 acilar (AC1) un precursor no acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente (NAPARC) para dar dicho compuesto reactivo acilado correspondiente (ARC), en el que dicho precursor no acilado (NAPARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:



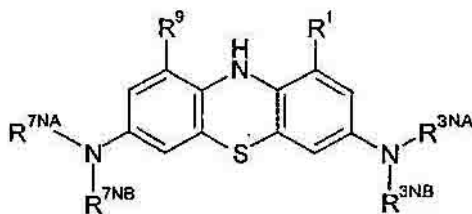
10

y en la que dicho compuesto reactivo acilado (ARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:



15

purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acilado (ARC);
desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acilado purificado (ARC) para dar un compuesto desacilado correspondiente de la siguiente fórmula:



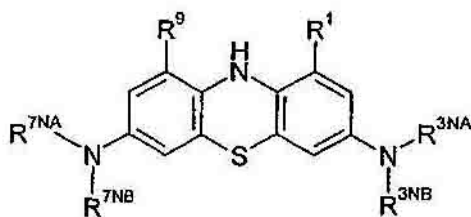
5

y
oxidar (OX) dicho compuesto desacilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

10 **[00128]** Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), que comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

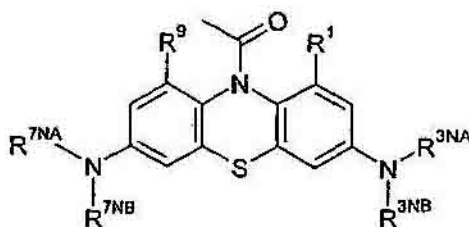
acilar (AC1) un precursor no acetilado correspondiente de un compuesto reactivo acetilado correspondiente para dar dicho compuesto reactivo acetilado;

15 en el que dicho precursor no acetilado es un compuesto de la siguiente fórmula:



en la que dicho compuesto reactivo acetilado es un compuesto de la siguiente fórmula:

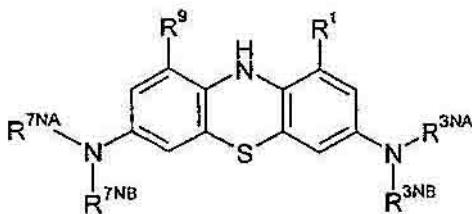
20



purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acetilado;

desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acetilado purificado para dar un compuesto desacetilado correspondiente de la siguiente fórmula:

25



y
30 oxidar (OX) dicho compuesto desacetilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

[00129] Para evitar cualquier duda, la palabra "correspondiente" en las expresiones "precursor no acetilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente", "compuesto reactivo acilado correspondiente" y

"compuesto desacilado correspondiente" pretende indicar "correspondiente al compuesto de diaminofenotiazinio diana", y así los grupos R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} del precursor no acilado, el compuesto reactivo acilado, y el compuesto desacilado, si están presentes, son los mismos que los grupos correspondientes R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} del compuesto de diaminofenotiazinio diana.

[00130] El precursor no acilado (por ejemplo, no acetilado) (por ejemplo, N^{10} -no sustituido) de un compuesto reactivo acilado (por ejemplo, acetilado) usado en dicha etapa de acilación (AC1) puede obtenerse a partir de cualquier fuente o puede obtenerse usando cualquier procedimiento de síntesis, por ejemplo, usando un procedimiento como se describe en este documento.

[00131] De manera preferida, el procedimiento es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

acilar (AC1) 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina para dar 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina;

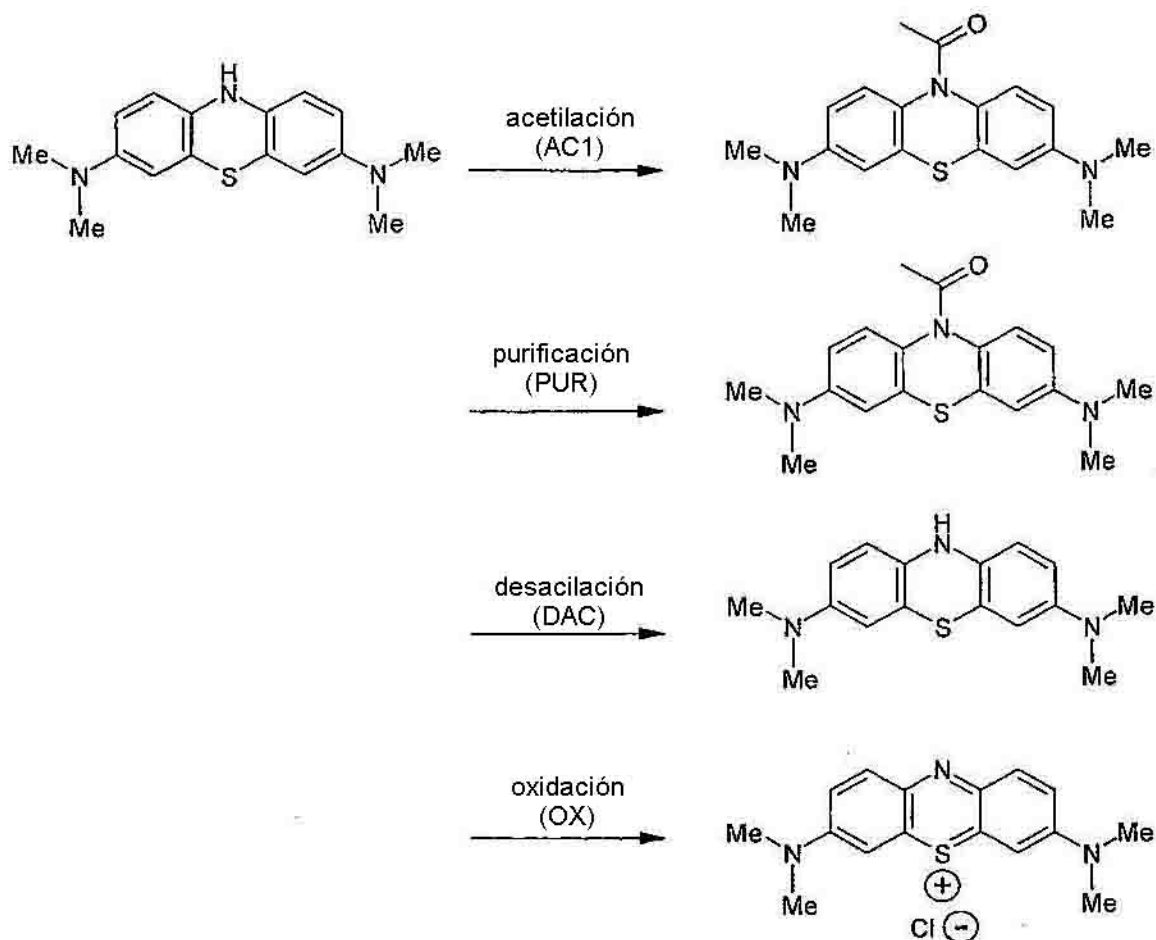
purificar (PUR) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina;

desacilar (DAC) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina para dar 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina; y

oxidar (OX) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina para dar dicho cloruro de metiltioninio (MTC).

[00132] En el siguiente esquema se ilustra un ejemplo de este procedimiento.

Esquema 13



Síntesis y/o Purificación de Compuestos de Diaminofenotiazinio - A+B+C

[00133] En un procedimiento, el compuesto reactivo acilado (por ejemplo, acetilado) usado en dicha etapa de acilación (AC1) se obtiene reduciendo un compuesto de diaminofenotiazinio correspondiente.

[00134] Por lo tanto, un procedimiento comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de acilación (AC1):

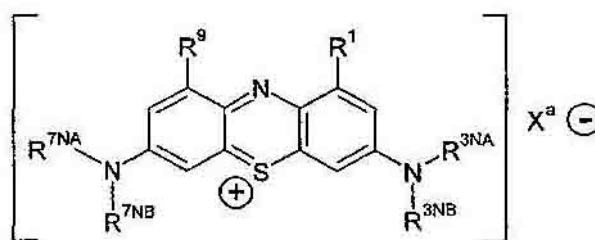
reducir (RED) un precursor oxidado correspondiente de dicho precursor no acilado de dicho compuesto reactivo acilado (OPNAPARC) para dar dicho precursor no acilado de dicho compuesto reactivo acilado.

[00135] Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de acilación (AC1):

reducir (RED) un precursor oxidado correspondiente de dicho precursor no acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado para dar dicho precursor no acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado.

[00136] Un procedimiento comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de acilación (AC1):

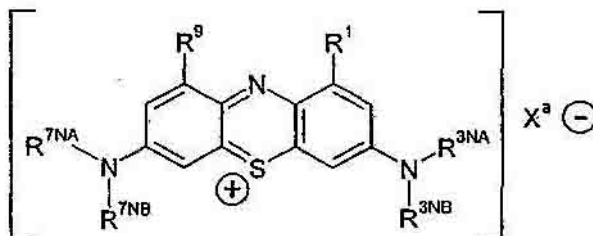
reducir (RED) un precursor oxidado correspondiente de dicho precursor no acilado de dicho compuesto reactivo acilado (OPNAPARC) para dar dicho precursor no acilado de dicho compuesto reactivo acilado (NAPARC), en el que dicho precursor oxidado (OPNARC) es un compuesto de la siguiente fórmula, en la que X^a es como se define para X, y puede ser igual que o diferente de X:



[00137] Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de acilación (AC1):

reducir (RED) un precursor oxidado correspondiente de dicho precursor no acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado para dar dicho precursor no acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado,

en el que dicho precursor oxidado es un compuesto de la siguiente fórmula, en la que X^a es como se define para X, y puede ser igual que o diferente de X:



[00138] Por lo tanto, un procedimiento es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

reducir (RED) un precursor oxidado correspondiente de un precursor no acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente (OPNAPARC) para dar dicho precursor no acilado correspondiente de dicho compuesto reactivo acilado (NAPARC);

acilar (AC1) dicho precursor no acilado (NAPARC) para dar dicho compuesto reactivo acilado (ARC);

purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acilado (ARC);

desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acilado (ARC) para dar un compuesto desacilado correspondiente; y

oxidar (OX) dicho compuesto desacilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

[00139] Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

reducir (RED) un precursor oxidado correspondiente de un precursor no acetilado correspondiente de un compuesto reactivo acetilado correspondiente para dar dicho precursor no acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado;

acilar (AC1) dicho precursor no acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado para dar dicho compuesto reactivo acetilado;

purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acetilado;

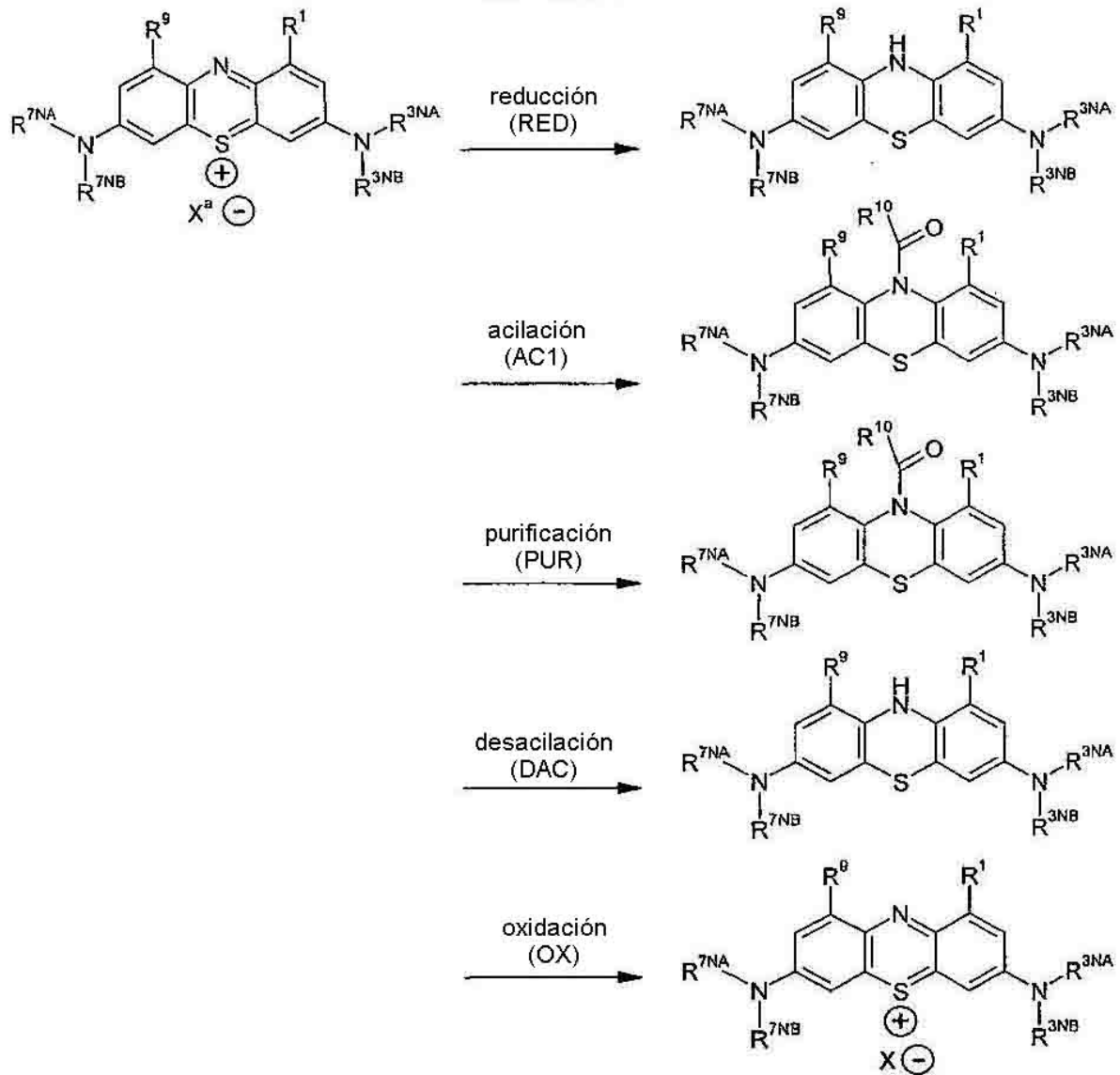
desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acetilado para dar un compuesto desacetilado correspondiente; y

oxidar (OX) dicho compuesto desacetilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

[00140] Un procedimiento es como se ilustra por el siguiente esquema, en el que R^1 , R^9 , R^{10} , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} , y X son como se definen en este documento, y X^a es como se define para X, y puede ser igual que o diferente de X.

Por ejemplo, X^a y X pueden ser iguales.

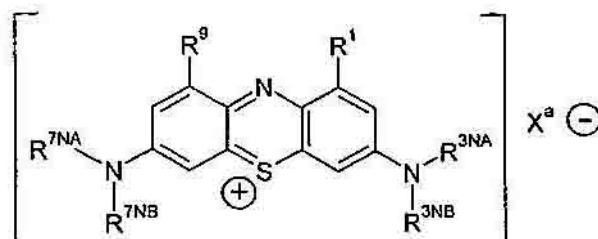
Esquema 14



5

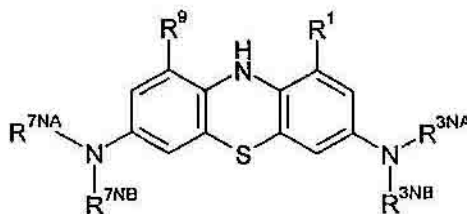
[00141] Por lo tanto, un procedimiento es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

10 reducir (RED) un precursor oxidado correspondiente de un precursor no acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente (OPNAPARC) para dar dicho precursor no acilado de dicho compuesto reactivo acilado (NAPARC), en el que dicho precursor oxidado (OPNAPARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:

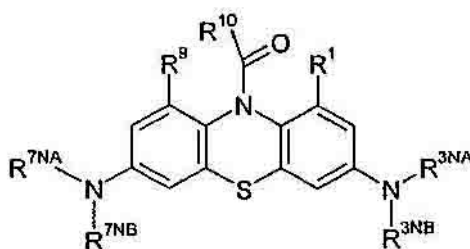


15

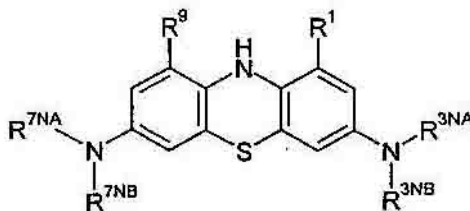
y en la que dicho precursor no acilado (NAPARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:



- 5 acilar (AC1) dicho precursor no acilado de dicho compuesto reactivo acilado (NAPARC) para dar dicho compuesto reactivo acilado (ARC), en el que dicho compuesto reactivo acilado (ARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:



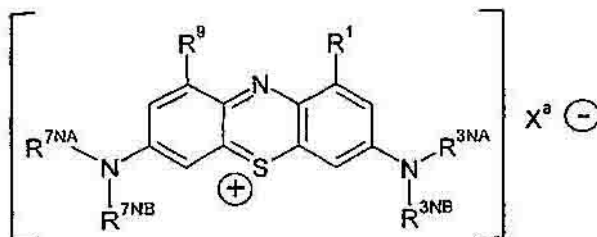
- 10 purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acilado (ARC);
desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acilado (ARC) para dar un compuesto desacilado correspondiente de la siguiente fórmula:



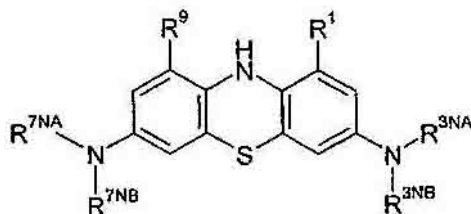
- 15 y
oxidar (OX) dicho compuesto desacilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

- 20 **[00142]** Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") comprende al menos las siguientes etapas, en orden:
reducir (RED) un precursor oxidado correspondiente de un precursor no acetilado correspondiente de un compuesto reactivo acetilado correspondiente para dar dicho precursor no acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado;

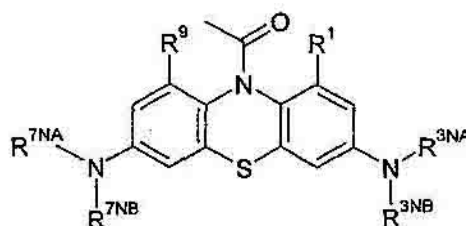
en el que dicho precursor oxidado es un compuesto de la siguiente fórmula:



- 25 en la que dicho precursor no acetilado es un compuesto de la siguiente fórmula:

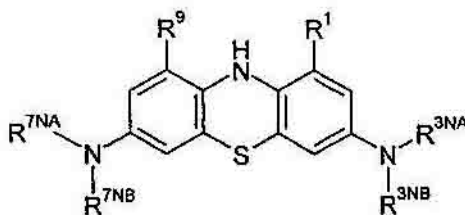


acilar (AC1) dicho precursor no acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado para dar dicho compuesto reactivo acetilado, en el que dicho compuesto reactivo acetilado es un compuesto de la siguiente fórmula:



purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acetilado;

desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acetilado para dar un compuesto desacetilado correspondiente de la siguiente fórmula:



y

oxidar (OX) dicho compuesto desacetilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

[00143] Para evitar cualquier duda, la palabra "correspondiente" en las expresiones "un precursor oxidado correspondiente de un precursor no acetilado correspondiente de un compuesto reactivo acetilado correspondiente", "precursor no acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente", "compuesto reactivo acilado correspondiente" y "compuesto desacilado correspondiente" pretende indicar "correspondiente al compuesto de diaminofenotiazinio diana", y así los grupos R¹, R⁹, R^{3NA}, R^{3NB}, R^{7NA}, R^{7NB} del precursor oxidado, el precursor no acilado, el compuesto reactivo acilado, y el compuesto desacilado, si están presentes, son los mismos que los grupos correspondientes R¹, R⁹, R^{3NA}, R^{3NB}, R^{7NA}, R^{7NB} del compuesto de diaminofenotiazinio diana.

[00144] El precursor oxidado del precursor no acilado del compuesto reactivo acilado (OPNAPARC) (por ejemplo, el precursor oxidado del precursor no acetilado de un compuesto reactivo acetilado) usado en dicha etapa de reducción (RED) puede obtenerse a partir de cualquier fuente o puede obtenerse usando cualquier procedimiento de síntesis, por ejemplo, usando un procedimiento como se describe en este documento.

[00145] Un procedimiento preferido es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

reducir (RED) cloruro de metiltioninio (MTC) para dar 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina;

acilar (AC1) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina para dar 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina;

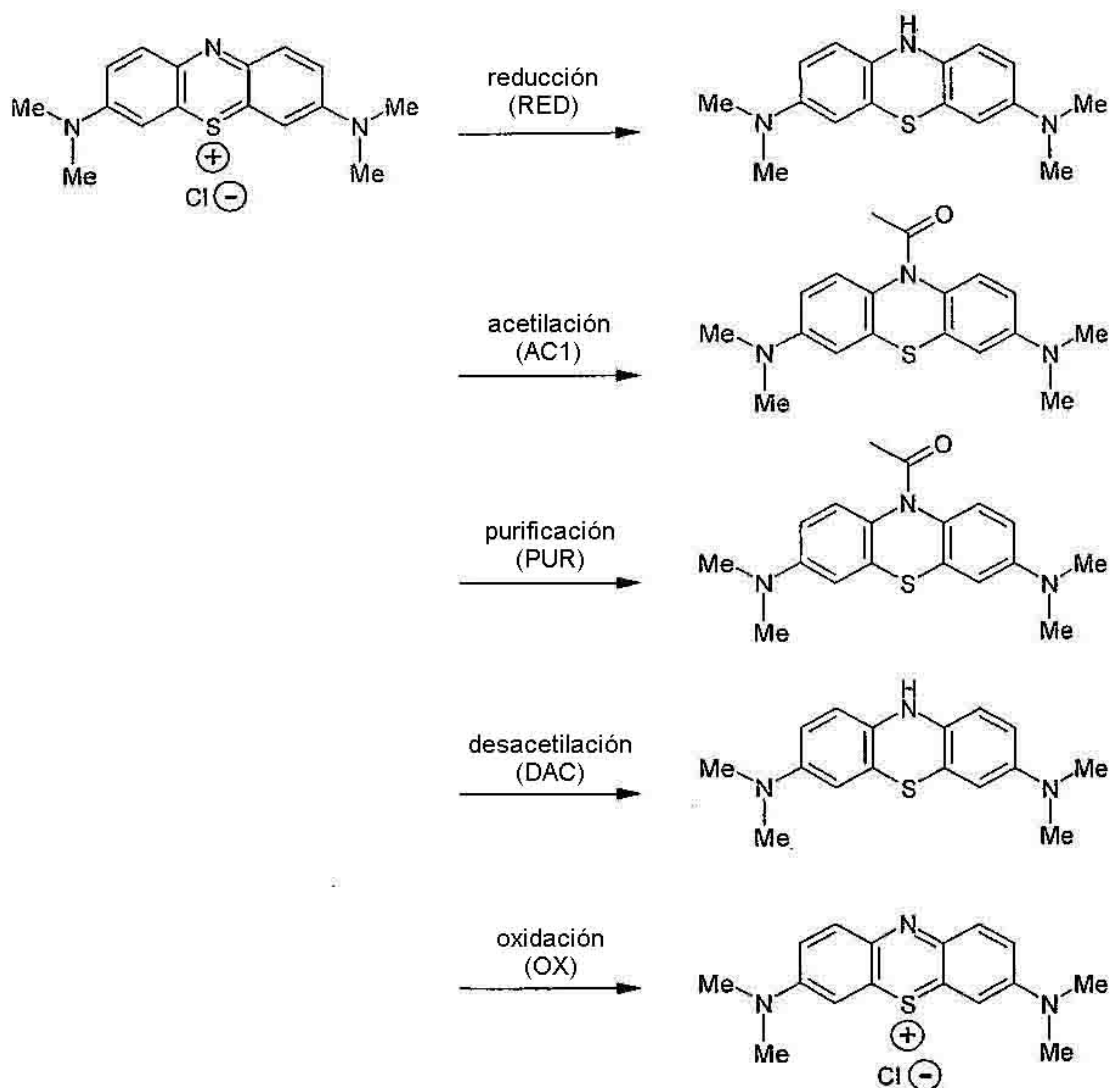
purificar (PUR) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina;

desacilar (DAC) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina para dar 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina; y

oxidar (OX) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina para dar dicho cloruro de metiltioninio (MTC).

[00146] En el siguiente esquema se ilustra un ejemplo de este procedimiento.

Esquema 15

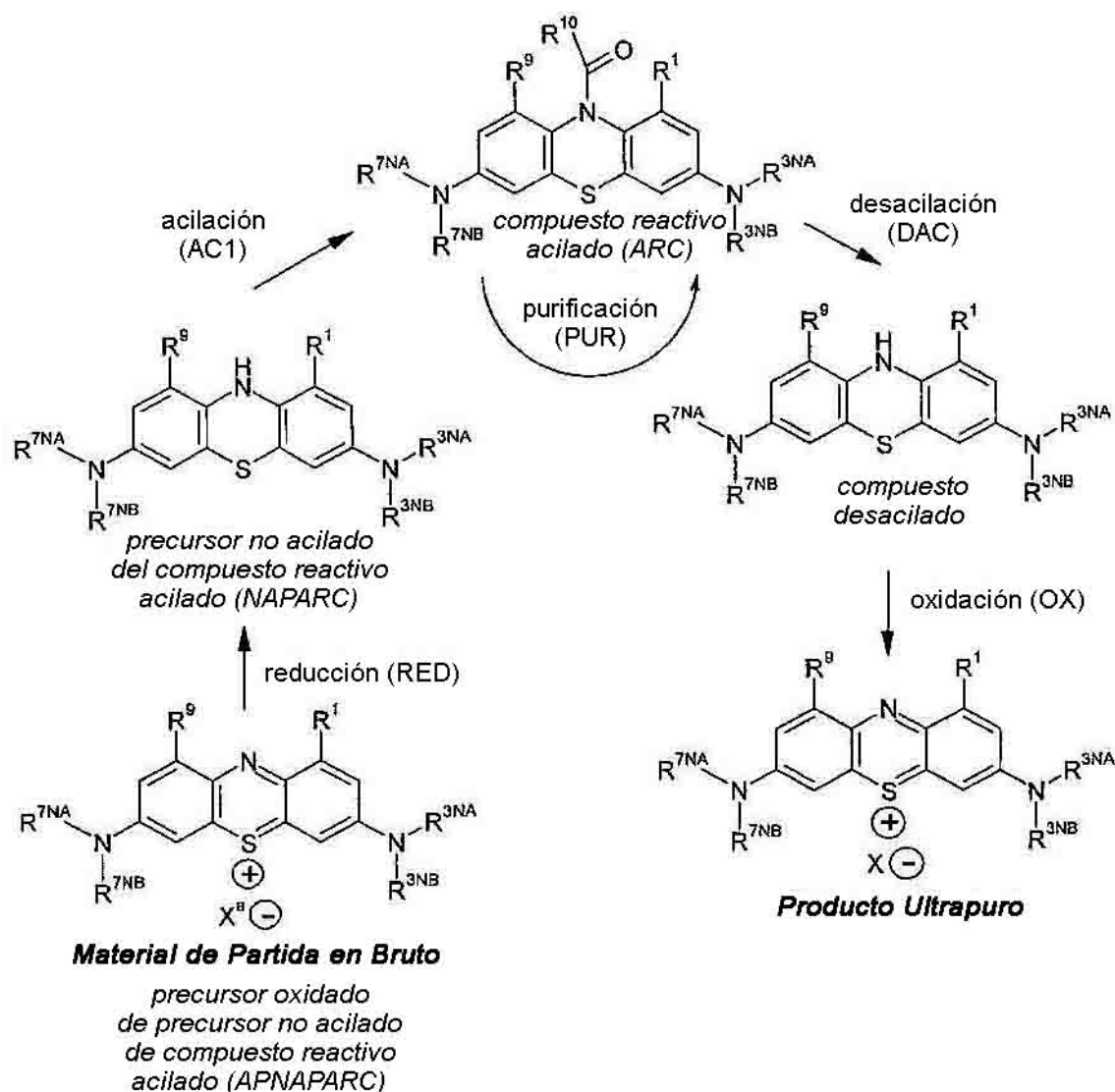


5 **[00147]** En un procedimiento, el precursor oxidado del precursor no acetilado de un compuesto reactivo acetilado (por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC)) se proporciona en una forma impura, por ejemplo, como una mezcla que comprende MTC y una o más impurezas orgánicas, por ejemplo, más del 5% (o más del 4%; o más del 3%) de una o más impurezas orgánicas, por ejemplo, uno o más de Azur B, Azur A, Azur C y MVB, por ejemplo, más del 5% (o más del 4%; o más del 3%) de uno o más de Azur B, Azur A, Azur C y MVB.

10 **[00148]** Por ejemplo, el procedimiento puede ser como se ilustra por el siguiente esquema, en el que R^1 , R^9 , R^{10} , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} y X son como se definen en este documento, y X^a es como se define para X, y puede ser igual que o diferente de X. Por ejemplo, X^a y X pueden ser iguales.

Esquema 16

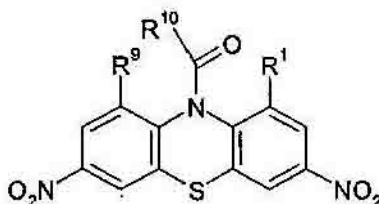
15



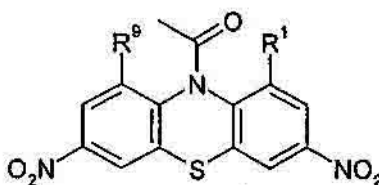
Síntesis y/o Purificación de Compuestos de Diaminofenotiazinio - A+D

- 5 **[00149]** En un procedimiento, el compuesto reactivo acilado (ARC) usado en dicha etapa de purificación (PUR) se obtiene convirtiendo (CON) un precursor corriente arriba acilado del compuesto reactivo acilado (AUPARC) en el compuesto reactivo acilado (ARC).
- 10 **[00150]** Por ejemplo, cuando R^{10} es -Me, el compuesto reactivo acetilado usado en dicha etapa de purificación (PUR) puede obtenerse convirtiendo (CON) un precursor corriente arriba acetilado del compuesto reactivo acetilado correspondiente en el compuesto reactivo acetilado.
- 15 **[00151]** Por lo tanto, el procedimiento puede comprender adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de purificación (PUR):
convertir (CON) un precursor corriente arriba acilado correspondiente de dicho compuesto reactivo acilado (AUPARC) en dicho compuesto reactivo acilado correspondiente (ARC).
- 20 **[00152]** Por ejemplo, el procedimiento puede comprender adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de purificación (PUR):
convertir (CON) un precursor corriente arriba acetilado correspondiente de dicho compuesto reactivo acetilado en dicho compuesto reactivo acetilado correspondiente.
- 25 **[00153]** Un procedimiento comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de purificación (PUR):
convertir (CON) un precursor corriente arriba acilado correspondiente de dicho compuesto reactivo acilado (AUPARC) en dicho compuesto reactivo acilado correspondiente (ARC),

en el que dicho precursor corriente arriba acilado de dicho compuesto reactivo acilado (AUPARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:



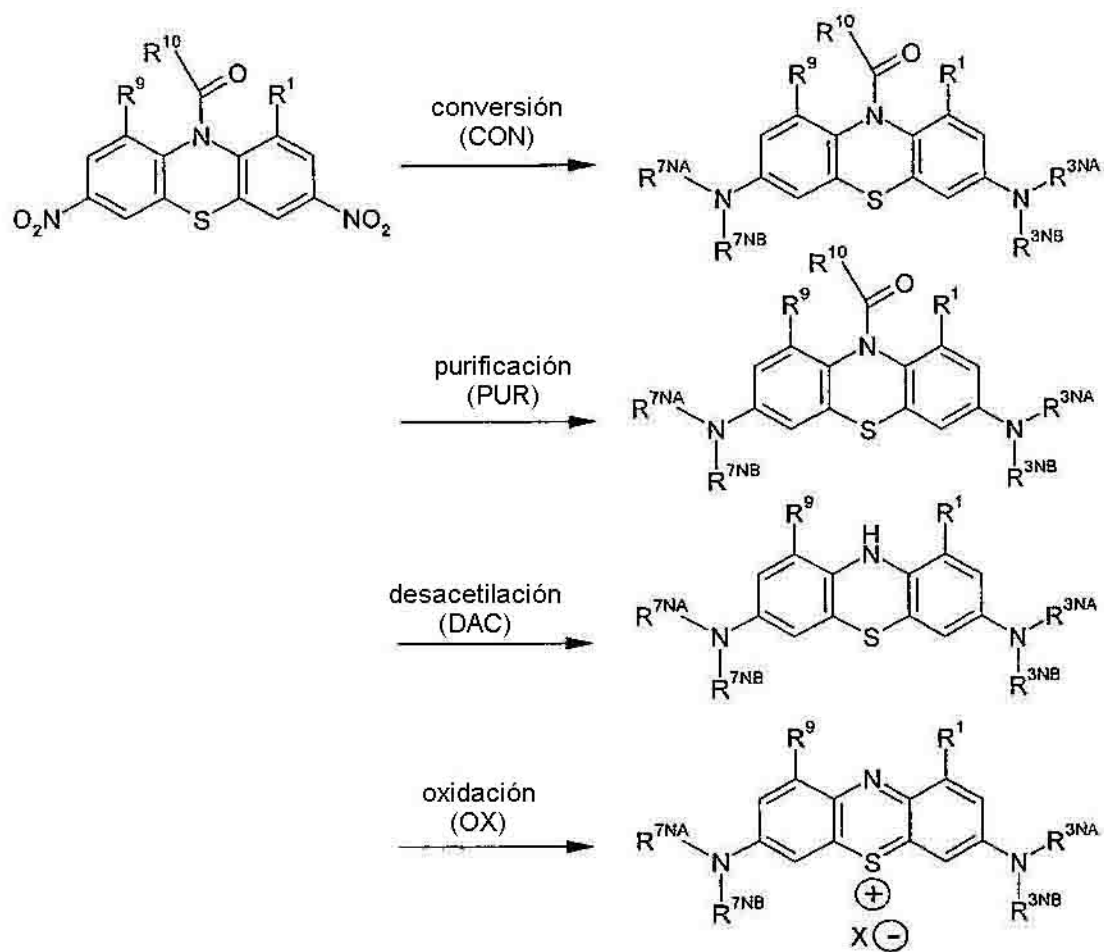
- 5
[00154] Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de purificación (PUR):
 convertir (CON) un precursor corriente arriba acetilado correspondiente de dicho compuesto reactivo acetilado en dicho compuesto reactivo acetilado correspondiente,
 10 en el que dicho precursor corriente arriba acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado es un compuesto de la siguiente fórmula:



- 15 **[00155]** Por lo tanto, un procedimiento ("acetilo") es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:
 convertir (CON) un precursor corriente arriba acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente (AUPARC) en dicho compuesto reactivo acilado (ARC);
 20 purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acilado (ARC),
 desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acilado (ARC) para dar un compuesto desacilado correspondiente; y
 oxidar (OX) dicho compuesto desacilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).
 25 **[00156]** Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:
 convertir (CON) un precursor corriente arriba acetilado correspondiente de un compuesto reactivo acetilado correspondiente en dicho compuesto reactivo acetilado;
 purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acetilado,
 30 desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acetilado para dar un compuesto desacetilado correspondiente; y
 oxidar (OX) dicho compuesto desacetilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

[00157] Un procedimiento es como se ilustra por el siguiente esquema, en el que R¹, R⁹, R¹⁰, R³NA, R³NB, R⁷NA, R⁷NB y X son como se definen en este documento.

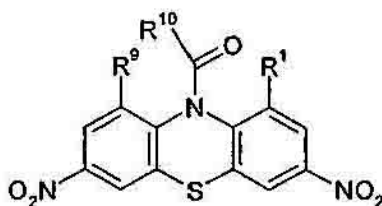
Esquema 17



[00158] Por lo tanto, un procedimiento es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de daminofenotiazinio, como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

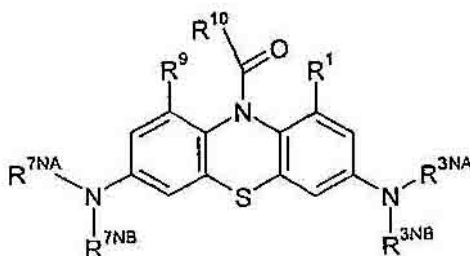
5

convertir (CON) un precursor corriente arriba acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente (AUPARC) en dicho compuesto reactivo acilado (ARC), en el que dicho precursor corriente arriba acilado (AUPARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:

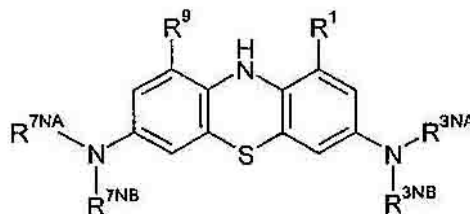


10

y en la que dicho compuesto reactivo acilado (ARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:



purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acilado (ARC);
desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acilado (ARC) para dar un compuesto desacilado correspondiente de la siguiente fórmula:

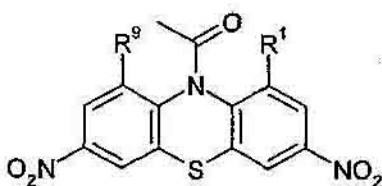


y
oxidar (OX) dicho compuesto desacilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

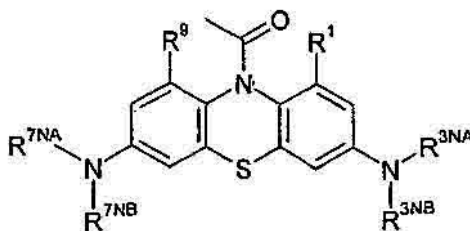
[00159] Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio, como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

convertir (CON) un precursor corriente arriba acetilado correspondiente de un compuesto reactivo acetilado correspondiente en dicho compuesto reactivo acetilado,

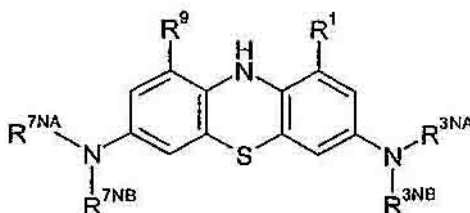
en el que dicho precursor corriente arriba acetilado de un compuesto reactivo acetilado correspondiente (AUPARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:



en la que dicho compuesto reactivo acetilado es un compuesto de la siguiente fórmula:



purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acetilado;
desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acetilado para dar un compuesto desacetilado correspondiente de la siguiente fórmula:



y
oxidar (OX) dicho compuesto desacetilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

[00160] Para evitar cualquier duda, la palabra "correspondiente" en las expresiones "un precursor corriente arriba acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente", "un compuesto reactivo acilado correspondiente", y "un compuesto desacilado correspondiente" pretende indicar "correspondiente al compuesto de diaminofenotiazinio diana", y así los grupos R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} y R^{7NB} del precursor corriente arriba acilado, el compuesto reactivo acilado, y el compuesto desacilado, si están presentes, son los mismos que los grupos correspondientes R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} del compuesto de diaminofenotiazinio diana.

[00161] Un procedimiento preferido es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de cloruro de metiltionio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

convertir (CON) 3,7-dinitro-10-acetil-fenotiazina en 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina;

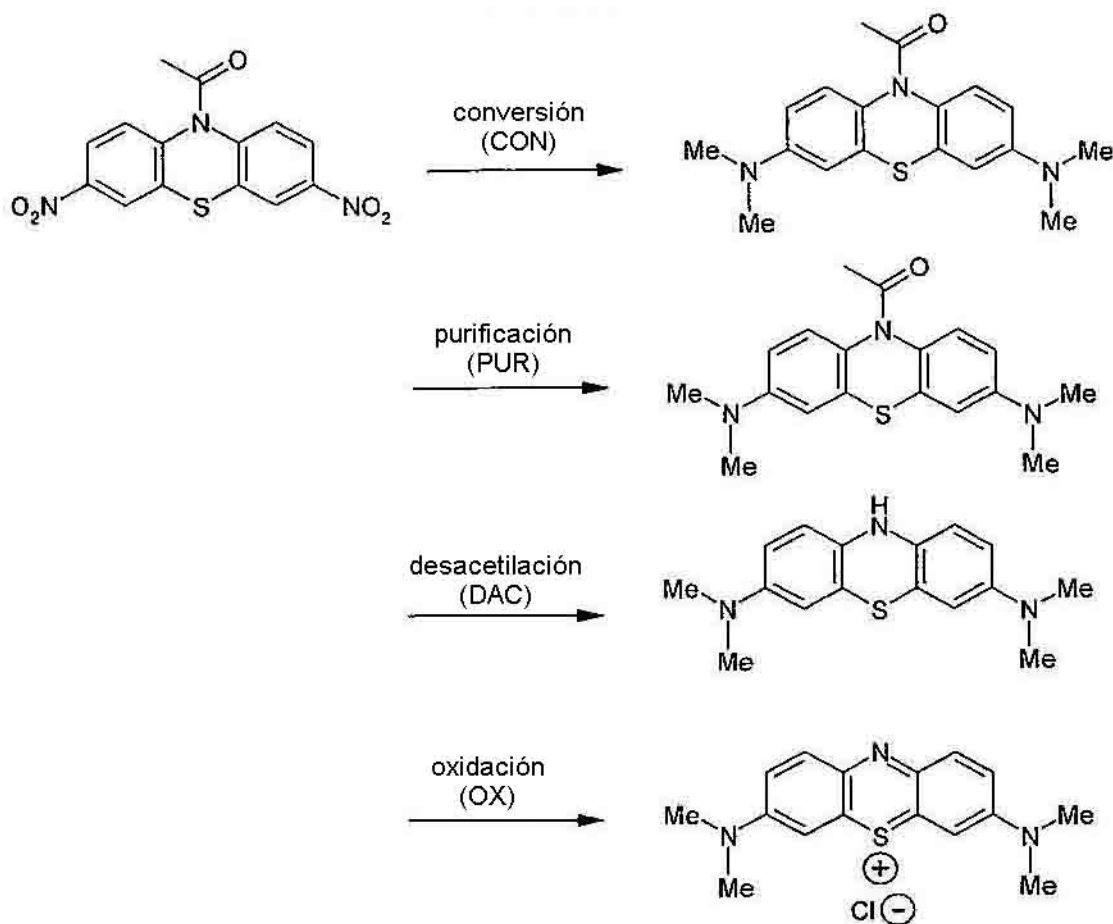
purificar (PUR) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina;

desacilar (DAC) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina para dar 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina; y

oxidar (OX) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina para dar dicho cloruro de metiltionio (MTC).

[00162] En el siguiente esquema se ilustra un ejemplo de este procedimiento.

Esquema 18



Síntesis y/o Purificación de Compuestos de Diaminofenotiazinio - A+D+E

[00163] En un procedimiento, el precursor corriente arriba acilado de un compuesto reactivo acilado correspondiente (AUPARC) usado en dicha etapa de purificación (PUR) se obtiene acilando el precursor corriente arriba no acilado (por ejemplo, N^{10} -no sustituido) del compuesto reactivo acilado correspondiente (NAUPARC).

[00164] Por ejemplo, en un procedimiento, en el que R^{10} es $-\text{Me}$, el precursor corriente arriba acetilado de un compuesto reactivo acetilado correspondiente usado en dicha etapa de purificación (PUR) se obtiene mediante la acetilación del precursor corriente arriba no acetilado (por ejemplo, N^{10} -no sustituido) del compuesto reactivo acetilado correspondiente.

[00165] Por lo tanto, un procedimiento comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de

purificación (PUR):

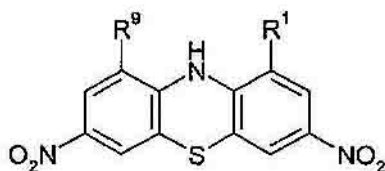
acilar (AC2) un precursor corriente arriba no acilado correspondiente del compuesto reactivo acilado correspondiente (NAUPARC) para dar dicho precursor corriente arriba acilado de dicho compuesto reactivo acilado correspondiente (AUPARC).

[00166] Por ejemplo, en una realización ("acetilo"), el procedimiento comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de purificación (PUR):

acilar (AC2) un precursor corriente arriba no acetilado correspondiente del compuesto reactivo acetilado correspondiente para dar dicho precursor corriente arriba acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado correspondiente.

[00167] En una realización, el procedimiento comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de purificación (PUR):

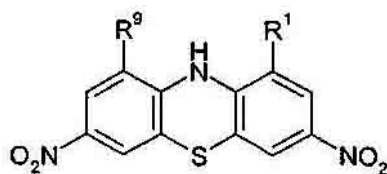
acilar (AC2) un precursor corriente arriba no acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente (NAUPARC) para dar dicho precursor corriente arriba acilado (AUPARC), en el que dicho precursor corriente arriba no acilado (NAUPARC) es un compuesto de la fórmula:



[00168] Por ejemplo, un procedimiento ("acetilo") comprende adicionalmente la siguiente etapa, antes de dicha etapa de purificación (PUR):

acilar (AC2) un precursor corriente arriba no acetilado correspondiente de un compuesto reactivo acetilado correspondiente para dar dicho precursor corriente arriba acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado correspondiente,

en el que dicho precursor corriente arriba no acetilado es un compuesto de la fórmula:



[00169] Por lo tanto, un procedimiento es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC), como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

acilar (AC2) un precursor corriente arriba no acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente (NAUPARC) para dar dicho precursor corriente arriba acilado de dicho compuesto reactivo acilado correspondiente (AUPARC);

convertir (CON) dicho precursor corriente arriba acilado (AUPARC) en dicho compuesto reactivo acilado correspondiente (ARC);

purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acilado (ARC);

desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acilado (ARC) para dar un compuesto desacilado correspondiente; y

oxidar (OX) dicho compuesto desacilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

[00170] Un procedimiento ("acetilo"), el procedimiento es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC), como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

acilar (AC2) un precursor corriente arriba no acetilado correspondiente de un compuesto reactivo acetilado correspondiente (NAUPARC) para dar dicho precursor corriente arriba acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado correspondiente (AUPARC);

convertir (CON) dicho precursor corriente arriba acetilado (AUPARC) en dicho compuesto reactivo acetilado correspondiente (ARC);

purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acetilado (ARC);

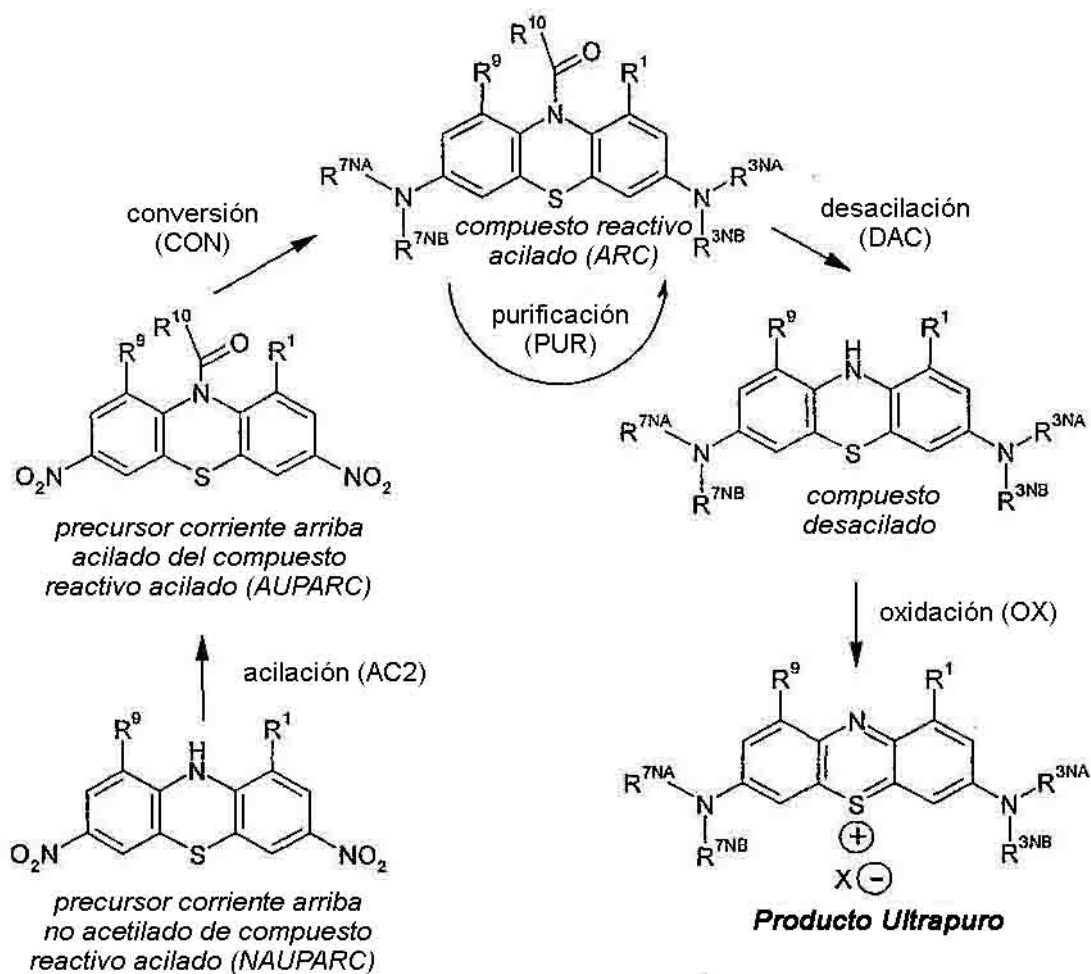
desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acetilado (ARC) para dar un compuesto desacetilado correspondiente; y

oxidar (OX) dicho compuesto desacetilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

[00171] Un procedimiento es como se ilustra por el siguiente esquema, en el que R^1 , R^9 , R^{10} , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB}

y X son como se definen en este documento.

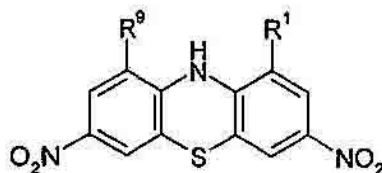
Esquema 19



5

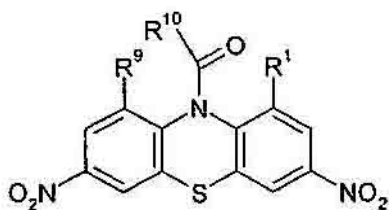
[00172] Por lo tanto, un procedimiento es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC), como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

10 acilar (AC2) un precursor corriente arriba no acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente (NAUPARC) para dar dicho precursor corriente arriba acilado (AUPARC), en el que dicho precursor corriente arriba no acilado (NAUPARC) es un compuesto de la fórmula:

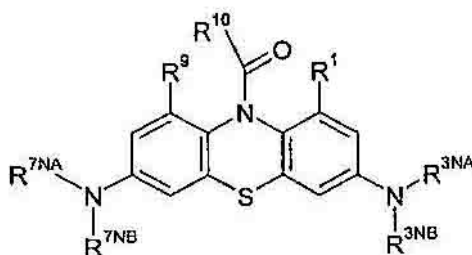


15

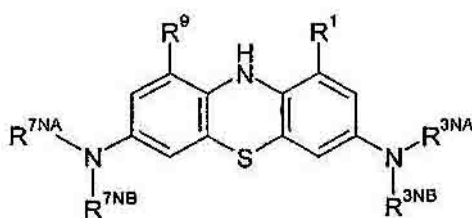
y en la que dicho precursor corriente arriba acilado (AUPARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:



convertir (CON) dicho precursor corriente arriba acilado (AUPARC) en dicho compuesto reactivo acilado (ARC), en el que dicho compuesto reactivo acilado (ARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:



purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acilado (ARC);
desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acilado (ARC) para dar un compuesto desacilado correspondiente de la siguiente fórmula:

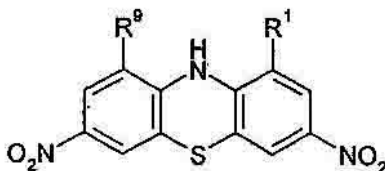


oxidar (OX) dicho compuesto desacilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

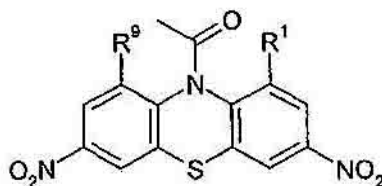
[00173] Por lo tanto, un procedimiento ("acetilo") es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de un compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC), como se define en este documento y que incluye, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:

acilar (AC2) un precursor corriente arriba no acetilado correspondiente de un compuesto reactivo acetilado correspondiente para dar dicho precursor corriente arriba acetilado de dicho compuesto reactivo acetilado correspondiente,

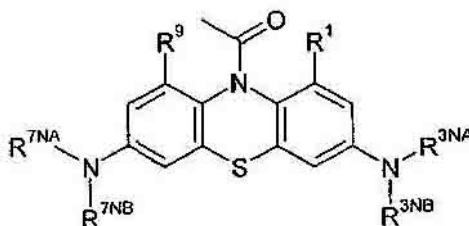
en el que dicho precursor corriente arriba no acetilado es un compuesto de la fórmula:



y en la que dicho precursor corriente arriba acetilado (AUPARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:

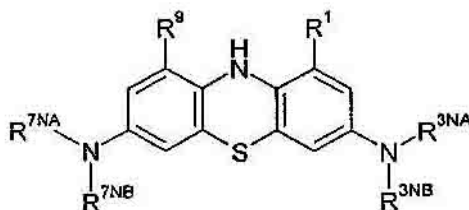


convertir (CON) dicho precursor corriente arriba acetilado (AUPARC) en dicho compuesto reactivo acetilado (ARC), en el que dicho precursor corriente arriba acetilado (AUPARC) es un compuesto de la siguiente fórmula:



purificar (PUR) dicho compuesto reactivo acetilado;

desacilar (DAC) dicho compuesto reactivo acetilado (ARC) para dar un compuesto desacetilado correspondiente de la siguiente fórmula:



oxidar (OX) dicho compuesto desacetilado para dar dicho compuesto de diaminofenotiazinio (DAPTC).

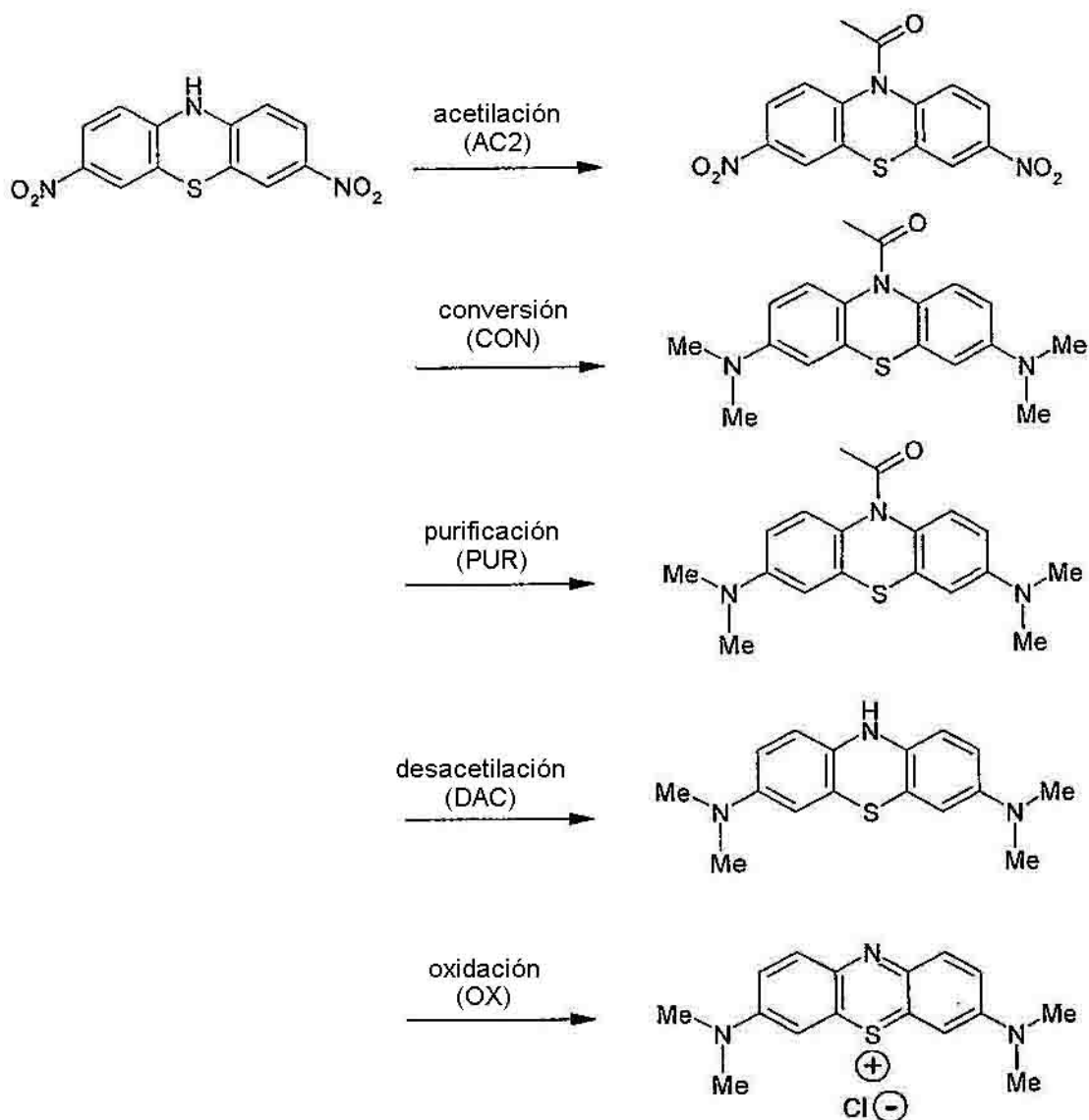
[00174] Para evitar cualquier duda, la palabra "correspondiente" en las expresiones "un precursor corriente arriba no acetilado correspondiente de un compuesto reactivo acetilado correspondiente", "un precursor corriente arriba acilado correspondiente de un compuesto reactivo acilado correspondiente", "un compuesto reactivo acilado correspondiente", y "un compuesto desacilado correspondiente" pretende indicar "correspondiente al compuesto de diaminofenotiazinio diana", y así los grupos R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} y R^{7NB} del precursor corriente arriba no acilado, el precursor corriente arriba acilado, el compuesto reactivo acilado, y el compuesto desacilado, si están presentes, son los mismos que los grupos correspondientes R^1 , R^9 , R^{3NA} , R^{3NB} , R^{7NA} , R^{7NB} del compuesto de diaminofenotiazinio diana.

[00175] El precursor corriente arriba no acilado (por ejemplo, acetilado) del compuesto reactivo acilado (por ejemplo, acetilado) usado en dicha etapa de conversión (CON) puede obtenerse a partir de cualquier fuente o puede obtenerse usando cualquier procedimiento de síntesis, por ejemplo, usando un procedimiento de síntesis como se describe en este documento.

[00176] Un procedimiento preferido es un procedimiento para la síntesis y/o purificación de cloruro de metiltioninio (MTC), cuyo procedimiento comprende al menos las siguientes etapas, en orden:
 acilar (AC2) 3,7-dinitro-10H-fenotiazina para dar 3,7-dinitro-10-acetil-fenotiazina;
 convertir (CON) dicha 3,7-dinitro-10-acetil-fenotiazina en 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina;
 purificar (PUR) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina;
 desacilar (DAC) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina para dar 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina; y
 oxidar (OX) dicha 3,7-di(dimetilamino)-10H-fenotiazina para dar dicho cloruro de metiltioninio (MTC).

[00177] En el siguiente esquema se ilustra un ejemplo de este procedimiento.

Esquema 20



Etapas de Purificación Adicional Opcional

5 **[00178]** Opcionalmente, después de dicha etapa de reducción (RED), y antes de dicha etapa de acilación (AC1), dicho precursor no acilado obtenido en dicha etapa de reducción (RED) se purifica (PUR^{RED-AC1}). Esto es preferible.

10 **[00179]** Como alternativa, dicha etapa de reducción (RED) y dicha etapa de acilación (AC1) se realizan en secuencia y sin el aislamiento o la purificación de dicho precursor no acilado obtenido en dicha etapa de reducción (RED). De esta manera, ambas etapas pueden realizarse en un procedimiento de "un solo paso".

15 **[00180]** Opcionalmente, después de dicha etapa de desacilación (DAC), y antes de dicha etapa de oxidación (OX), dicho compuesto desacilado obtenido en dicha etapa de desacilación (DAC) se purifica (PUR^{DAC-OX}). Sin embargo, esto no es preferible.

20 **[00181]** Como alternativa, dicha etapa de desacilación (DAC) y dicha etapa de oxidación (OX) se realizan en secuencia y sin el aislamiento o la purificación de dicho compuesto desacilado obtenido en dicha etapa de desacilación (DAC). De esta manera, ambas etapas pueden realizarse en un procedimiento de "un solo paso". Esto es preferible.

[00182] Opcionalmente, después de dicha etapa de oxidación (OX), dicho compuesto de diaminofenotiazinio obtenido en dicha etapa de oxidación (OX) se purifica (PUR^{OX}). Esta etapa de purificación se analiza en más detalle a continuación.

25 **[00183]** Opcionalmente, después de dicha etapa de acilación (AC2), y antes de dicha etapa de conversión (CON),

dicho precursor corriente arriba acilado obtenido en dicha etapa de acilación (AC2) se purifica (PUR^{AC2-CON}).

La Etapa de Reducción (RED)

5 **[00184]** La etapa de reducción (RED) puede realizarse usando cualesquiera reactivos y/o condiciones de reducción adecuados.

[00185] Por ejemplo, la etapa de reducción (RED) es por reacción con uno o más reactivos reductores, en las condiciones de la etapa de reducción.

10

[00186] Por ejemplo, el uno o más reactivos reductores incluyen borohidruro sódico (NaBH_4).

[00187] Por ejemplo, el uno o más reactivos reductores incluyen metilhidrazina (MeNHNH_2).

15 **[00188]** Por ejemplo, el uno o más reactivos reductores incluyen hidrazina (NH_2NH_2) y/o hidrazina hidrato ($\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

[00189] Las condiciones de la etapa de reducción incluyen una temperatura de reacción durante un tiempo de reacción.

20

[00190] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 10-70 °C.

[00191] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 30-50 °C.

25 **[00192]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 40 °C.

[00193] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a 6 horas.

[00194] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a 1 hora.

30

[00195] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 20 minutos a 3 horas.

[00196] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 20 minutos a 40 minutos.

35 **[00197]** Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 hora.

[00198] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos.

[00199] Las condiciones de la etapa de reducción pueden incluir el uso de un disolvente de la etapa de reducción.

40

[00200] Por ejemplo, el disolvente de la etapa de reducción es etanol.

[00201] Por ejemplo, el disolvente de la etapa de reducción es acetonitrilo.

45 **[00202]** Las condiciones de la etapa de reducción pueden incluir el uso de una atmósfera inerte.

[00203] Por ejemplo, la atmósfera inerte es argón (por ejemplo, argón seco).

[00204] Por ejemplo, la atmósfera inerte es nitrógeno (por ejemplo, nitrógeno seco).

50

[00205] Por ejemplo, el compuesto de diaminofenotiazinio (~27 mmol), etanol (75 cm^3) y borohidruro sódico (~53 mmol) se combinan en una atmósfera de argón, y la mezcla resultante se calienta a ~40 °C durante ~1 hora con agitación. A continuación, la suspensión resultante se enfría a ~5 °C y se filtra en una atmósfera de argón, se lava con etanol (~20 cm^3) y se seca al vacío para dar el producto reducido deseado.

55

[00206] Por ejemplo, el compuesto de diaminofenotiazinio (~27 mmol), acetonitrilo (50 cm^3) y borohidruro sódico (~35 mmol) se combinan en una atmósfera de argón, y la mezcla resultante se calienta a ~65 °C durante ~20 minutos con agitación. A continuación, la suspensión resultante se enfría a -5 °C para dar el producto reducido deseado.

60

[00207] En otro ejemplo, se usa metilhidrazina (~59 mmol; ~54 mmol) en lugar de borohidruro sódico.

[00208] En otro ejemplo, se usa hidrazina monohidrato (~120 mmol; ~59 mmol) en lugar de borohidruro sódico.

65

La Etapa de Acilación (AC1) y la Etapa de Acilación (AC2)

[00209] La etapa de acilación (AC1) y la etapa de acilación (AC2) pueden realizarse usando cualesquiera reactivos y/o condiciones de acilación adecuados (por ejemplo, acetilación).

[00210] En un procedimiento, la etapa de acilación (AC1) y la etapa de acilación (AC2) es por reacción con uno o más reactivos de acilación, en las condiciones de la etapa de acilación.

[00211] Por ejemplo, la etapa de acilación (AC1) es una etapa de acetilación.

[00212] Por ejemplo, la etapa de acilación (AC2) es una etapa de acetilación.

[00213] El uno o más reactivos de acilación pueden incluir anhídrido acético (CH₃CO)₂O.

[00214] Las condiciones de la etapa de acilación pueden incluir el uso de un disolvente de la etapa de acilación.

[00215] Por ejemplo, el disolvente de la etapa de acilación es un disolvente básico.

[00216] Por ejemplo, el disolvente de la etapa de acilación es piridina.

[00217] Por ejemplo, el disolvente de la etapa de acilación es N,N-diisopropiletilamina.

[00218] Las condiciones de la etapa de acilación incluyen una temperatura de reacción durante un tiempo de reacción.

[00219] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 90-150 °C.

[00220] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 110-130 °C.

[00221] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 120 °C.

[00222] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 80-110 °C.

[00223] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 80-100 °C.

[00224] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 90 °C.

[00225] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a 30 horas.

[00226] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 12 horas a 24 horas.

[00227] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 12 horas a 18 horas.

[00228] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 18 horas.

[00229] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a 4 horas.

[00230] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 hora a 3 horas.

[00231] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 horas.

[00232] Por ejemplo, el compuesto reducido (~20 mmol), el anhídrido acético añadido (~40 cm³) y piridina (~10 cm³) pueden combinarse, y las mezclas resultantes calentarse a ~120 °C durante ~18 horas con agitación. A continuación, la mezcla se enfría y después se vierte cuidadosamente sobre hielo-agua en agitación para dar un sólido, que se filtra, se lava con agua (~100 cm³) y se seca en una estufa a ~60 °C para dar el compuesto reactivo acetilado deseado.

[00233] Por ejemplo, el compuesto reducido (~20 mmol), el anhídrido acético añadido (~25 cm³) y N,N-diisopropiletilamina (~9 cm³) pueden combinarse, y las mezclas resultantes calentarse a ~90 °C durante ~2 horas con agitación. A continuación, la mezcla se enfría y se añade agua (50 cm³) en agitación para dar un sólido, que se filtra, se lava con agua (4 x 6 cm³) y se seca en una estufa a ~60 °C para dar el compuesto reactivo acetilado deseado.

La Etapa de Purificación (PUR)

[00234] La etapa de purificación (PUR) puede realizarse usando cualquier medio de purificación adecuado.

[00235] Por ejemplo, la etapa de purificación (PUR) puede comprender una precipitación (por ejemplo, de un

producto de reacción) para formar un precipitado seguida de la recogida del precipitado (por ejemplo, por filtración).

[00236] Opcionalmente, la etapa de purificación (PUR) comprende adicionalmente la etapa de lavado posterior del precipitado una o más veces (por ejemplo, 1, 2, 3, 4), por ejemplo, con un disolvente de lavado adecuado.

[00237] Por ejemplo, la etapa de purificación (PUR) puede comprender una precipitación (por ejemplo, de un producto de reacción) seguida de la recogida del precipitado (por ejemplo, por filtración), seguida del lavado del precipitado una o más veces (por ejemplo, 1, 2, 3, 4), por ejemplo, con un disolvente de lavado adecuado.

[00238] Opcionalmente, la purificación comprende adicionalmente, después de la recogida del precipitado y/o después del lavado del precipitado, una etapa de secado del precipitado o del precipitado lavado, por ejemplo, un secado en una estufa y/o un secado al vacío.

[00239] Por ejemplo, la etapa de purificación (PUR) puede comprender una precipitación (por ejemplo, de un producto de reacción), la recogida del precipitado (por ejemplo, por filtración), seguida del secado del precipitado lavado.

[00240] Por ejemplo, la etapa de purificación (PUR) puede comprender una precipitación (por ejemplo, de un producto de reacción), la recogida del precipitado (por ejemplo, por filtración), seguida del lavado del precipitado una o más veces (por ejemplo, 1, 2, 3, 4), por ejemplo, con un disolvente de lavado adecuado, seguido del secado del precipitado lavado.

[00241] Por ejemplo, la etapa de purificación (PUR) puede comprender, o comprende adicionalmente, la recristalización.

[00242] Por ejemplo, la recristalización puede comprender: añadir el compuesto a un disolvente adecuado; calentar la mezcla para disolver (preferiblemente disolver completamente) el compuesto; enfriar la mezcla calentada o permitir enfriar la mezcla calentada con el fin de permitir que el compuesto precipite; y recoger el precipitado (por ejemplo, por filtración).

[00243] Opcionalmente, la recristalización comprende adicionalmente la etapa posterior de lavar el precipitado una o más veces (por ejemplo, 1, 2, 3, 4), por ejemplo, con un disolvente de lavado adecuado, por ejemplo, el mismo disolvente usado para disolver el compuesto.

[00244] Por ejemplo, la recristalización puede realizarse añadiendo el compuesto (por ejemplo, 3,7-dimetilamino-10-acetil-fenotiazina) (~20 mmol) a etanol (~25 cm³), calentando la mezcla a ~78 °C, enfriando la mezcla calentada a ~5 °C con el fin de permitir que el compuesto precipite, y filtrando la mezcla para recoger el precipitado. A continuación, el precipitado se lava con etanol (por ejemplo, 3 x 6 cm³). A continuación, el precipitado lavado se seca en una estufa a ~60 °C durante ~3 horas.

[00245] En un procedimiento, la etapa de purificación (PUR) es, o comprende adicionalmente, una etapa de tratamiento con carbón activado (también conocido como carbono activado); por ejemplo, añadiendo carbón activado, seguido de filtración para retirar el carbón. Esta etapa puede realizarse, por ejemplo, usando una solución del compuesto en un disolvente adecuado.

[00246] En un procedimiento, la etapa de tratamiento con carbón activado comprende: añadir el compuesto a un disolvente adecuado para disolver (preferiblemente disolver completamente) el compuesto; añadir carbón activado a la mezcla; filtrar la mezcla para retirar el carbón.

[00247] El filtrado resultante puede usarse en una etapa posterior, por ejemplo, la etapa de desalación (DAC).

[00248] Opcionalmente, esta etapa de tratamiento con carbón activado puede realizarse, por ejemplo, en combinación con la recristalización.

[00249] Por ejemplo, la etapa de purificación (PUR) puede ser o puede comprender: añadir el compuesto a un disolvente adecuado; calentar la mezcla para disolver (preferiblemente disolver completamente) el compuesto; añadir carbón activado a la mezcla; filtrar la mezcla para retirar el carbón; enfriar la mezcla calentada o permitir que la mezcla calentada se enfríe con el fin de permitir que el compuesto precipite; y recoger el precipitado (por ejemplo, por filtración).

[00250] Por ejemplo, la recristalización puede realizarse añadiendo el compuesto (por ejemplo, 3,7-dimetilamino-10-acetil-fenotiazina) (~20 mmol) a etanol (~100 cm³), calentando la mezcla a ~78 °C hasta que todo el compuesto se ha disuelto, añadiendo carbón activado (~1 g), filtrando para retirar el carbón; enfriando la mezcla calentada a ~5 °C con el fin de permitir que el compuesto precipite, y filtrando la mezcla para recoger el precipitado. A continuación, el precipitado se lava con etanol (por ejemplo, una vez, con ~20 cm³). A continuación, el precipitado lavado se seca en una estufa a ~60 °C durante ~3 horas.

La Etapa de Conversión (CON)

- 5 **[00251]** La etapa de conversión (CON) puede realizarse usando cualesquiera reactivos y/o condiciones adecuados.
- [00252]** Por ejemplo, la etapa de conversión (CON) es por reacción con uno o más reactivos de conversión, en las condiciones de la etapa de conversión.
- 10 **[00253]** En un procedimiento, la etapa de conversión (CON) comprende (i) una etapa de reducción del grupo nitro y (ii) una etapa posterior de amino alquilación.
- [00254]** Por ejemplo, la etapa de: convertir (CON) 3,7-dinitro-10-acetil-fenotiazina en 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina puede comprender las etapas de:
- 15 (i) reducir 3,7-dinitro-10-acetil-fenotiazina para dar 3,7-diamino-10-acetil-fenotiazina, y posteriormente
(ii) metilar 3,7-diamino-10-acetil-fenotiazina para dar 3,7-di(dimetilamino)-10-acetil-fenotiazina.
- [00255]** La etapa de reducción del grupo nitro es por reacción con uno o más reactivos de reducción del grupo nitro, en las condiciones de la etapa de reducción del grupo nitro.
- 20 **[00256]** Por ejemplo, el uno o más reactivos de reducción del grupo nitro incluyen paladio.
- [00257]** Por ejemplo, el uno o más reactivos de reducción del grupo nitro incluyen paladio e hidrógeno.
- [00258]** Por ejemplo, la etapa de reducción del grupo nitro es por reacción con paladio e hidrógeno.
- 25 **[00259]** Las condiciones de la etapa de reducción del grupo nitro incluyen una temperatura de reacción durante un tiempo de reacción.
- [00260]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 40-100 °C.
- 30 **[00261]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 50-70 °C.
- [00262]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 60 °C.
- 35 **[00263]** Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 36 horas.
- [00264]** Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 12 a 24 horas.
- [00265]** Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 18 horas.
- 40 **[00266]** Las condiciones de la etapa de reducción del grupo nitro pueden incluir el uso de un disolvente de la etapa de reducción del grupo nitro.
- [00267]** Por ejemplo, el disolvente de la etapa de reducción del grupo nitro es tetrahidrofurano.
- 45 **[00268]** Por ejemplo, una mezcla de un precursor corriente arriba acilado (por ejemplo, 3,7-dinitro-10-acetil-fenotiazina) (~6 mmol), paladio al 10% sobre carbono seco (~0,2 g) y tetrahidrofurano (~ 20 cm³) puede calentarse a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno y agitarse a esta temperatura durante ~18 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre un coadyuvante de filtración de celite y se lava con tetrahidrofurano (~10 cm³). El filtrado de THF se acidifica con ácido clorhídrico (~10 M, ~4 cm³) para precipitar el producto en forma de un sólido. La suspensión se filtra para dar el compuesto deseado, que se seca a ~60 °C durante ~3 horas.
- 50 **[00269]** La etapa de amino alquilación es por reacción con uno o más reactivos de amino alquilación, en las condiciones de la etapa de amino alquilación.
- 55 **[00270]** Por ejemplo, el uno o más reactivos de amino alquilación incluyen ciano borohidruro sódico (NaCNBH₃) y paraformaldehído ((H₂CO)_n).
- [00271]** Por ejemplo, la etapa de amino alquilación es por reacción con ciano borohidruro sódico (NaCNBH₃) y paraformaldehído ((H₂CO)_n).
- 60 **[00272]** Las condiciones de la etapa de amino alquilación incluyen una temperatura de reacción durante un tiempo de reacción.
- 65 **[00273]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 20-80 °C.

[00274] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 30-70 °C.

[00275] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 50 °C.

5 **[00276]** Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a 6 horas.

[00277] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 a 3 horas.

10 **[00278]** Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 horas.

[00279] Las condiciones de la etapa de amino alquilación pueden incluir el uso de un disolvente de la etapa de amino alquilación.

15 **[00280]** Por ejemplo, el disolvente de la etapa de amino alquilación es ácido acético.

[00281] Por ejemplo, una sal de ácido de un precursor corriente arriba acilado nitro-reducido (por ejemplo, diclorhidrato de 3,7-diamino-10-acetil-fenotiazina) (~7,5 mmol) puede disolverse en agua y añadirse una solución de hidróxido sódico para obtener un precipitado. El sólido se filtra para dar la amina libre, que se disuelve en ácido acético (~20 cm³) y p-formaldehído (~150 mmol) y se añade cianoborohidruro sódico (~75 mmol). La mezcla se agita a ~50 °C durante ~2 horas, después de lo cual se añade agua (~50 cm³) y el sólido se filtra para dar el producto en bruto, que se cristaliza en etanol.

La Etapa de Desacilación (DAC)

25 **[00282]** La etapa de desacilación (DAC) puede realizarse usando cualesquiera reactivos y/o condiciones de desacilación adecuados.

[00283] Por ejemplo, la etapa de desacilación (DAC) puede ser por reacción con uno o más reactivos de desacilación, en las condiciones de la etapa de desacilación.

30 **[00284]** Por ejemplo, el uno o más reactivos de desacilación pueden incluir un ácido de Bronsted.

[00285] Por ejemplo, el uno o más reactivos de desacilación pueden incluir un ácido de Bronsted inorgánico.

35 **[00286]** Por ejemplo, el uno o más reactivos de desacilación pueden incluir un ácido hidrohálico, por ejemplo, ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (HBr) o ácido yodhídrico (HI).

[00287] Por ejemplo, el uno o más reactivos de desacilación pueden incluir ácido clorhídrico.

40 **[00288]** Por ejemplo, la etapa de desacilación puede ser por reacción con ácido clorhídrico (HCl).

[00289] Las condiciones de la etapa de desacilación incluyen una temperatura de reacción durante un tiempo de reacción.

45 **[00290]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 60-100 °C.

[00291] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 70-90 °C.

50 **[00292]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 80 °C.

[00293] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 minutos a 6 horas.

[00294] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 20 minutos a 3 horas.

55 **[00295]** Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 1 hora.

[00296] Las condiciones de la etapa de desacilación pueden incluir el uso de un disolvente de la etapa de desacilación.

60 **[00297]** Por ejemplo, el disolvente de la etapa de desacilación es agua.

[00298] Por ejemplo, el compuesto reactivo acilado (~3 mmol), agua (~10 cm³) y ácido clorhídrico (~10 M, ~3 cm³) pueden combinarse, y la mezcla resultante calentarse a ~80 °C durante ~1 hora con agitación. La mezcla del producto de reacción resultante contiene el producto desacilado.

65 **[00299]** Por ejemplo, el compuesto reactivo acilado (~20 mmol), agua (~14 cm³) y ácido clorhídrico (~10 M, ~6,6

cm³) pueden combinarse, y la solución resultante tratarse con carbón activado (1 g), se filtra, y la mezcla de reacción se calienta a ~80 °C durante ~1 hora con agitación. La mezcla del producto de reacción resultante contiene el producto desacilado.

5 La Etapa de Oxidación (OX)

[00300] La etapa de oxidación (OX) puede realizarse usando cualesquiera reactivos y/o condiciones de oxidación adecuados.

10 **[00301]** Por ejemplo, la etapa de oxidación (OX) es por reacción con uno o más reactivos de oxidación, en las condiciones de la etapa de oxidación.

[00302] Por ejemplo, el uno o más reactivos de oxidación pueden incluir un ácido de Lewis.

15 **[00303]** Por ejemplo, el uno o más reactivos de oxidación pueden incluir FeCl₃, proporcionado, por ejemplo, como un hidrato, por ejemplo, como FeCl₃·6H₂O.

[00304] Por ejemplo, el uno o más reactivos de oxidación pueden incluir un nitrito.

20 **[00305]** Por ejemplo, el uno o más reactivos de oxidación pueden incluir un nitrito de alquilo C₁₋₆.

[00306] Por ejemplo, el uno o más reactivos de oxidación pueden incluir nitrito de isoamilo.

[00307] Por ejemplo, el uno o más reactivos de oxidación incluyen nitrito de t-butilo.

25 **[00308]** Por ejemplo, el uno o más reactivos de oxidación pueden incluir una resina Amberlite I. R. 120 (una resina de intercambio aniónico), que, en el presente caso, actúa como un agente de oxidación.

30 **[00309]** Las condiciones de la etapa de oxidación incluyen una temperatura de reacción durante un tiempo de reacción.

[00310] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 1-25 °C.

[00311] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 1-15 °C.

35 **[00312]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 1-10 °C.

[00313] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 1-10 °C.

40 **[00314]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 2-10 °C.

[00315] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 1-9°C.

[00316] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 2-9°C.

45 **[00317]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 1-8 °C.

[00318] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 2-8 °C.

50 **[00319]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 1-7°C.

[00320] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 2-7°C.

[00321] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 1-6°C.

55 **[00322]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 2-6°C.

[00323] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 1-5 °C.

60 **[00324]** Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 2-5 °C.

[00325] Por ejemplo, la temperatura de reacción es aproximadamente 5 °C.

65 **[00326]** Sin desear quedar ligado a ninguna teoría particular, los inventores creen que empleando una temperatura de la etapa de oxidación relativamente baja (por ejemplo, por debajo de ~10 °C; por ejemplo, por debajo de ~5 °C), la producción de subproductos no deseados (incluyendo, por ejemplo, la reintroducción de Azur B, etc.) puede

minimizarse y la pureza del producto final puede maximizarse.

[00327] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a 3 horas.

5 **[00328]** Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 15 minutos a 2 horas.

[00329] Por ejemplo, el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos.

[00330] Las condiciones de la etapa de oxidación pueden incluir el uso de un disolvente de la etapa de oxidación.

10 **[00331]** Por ejemplo, el disolvente de la etapa de oxidación es agua.

[00332] Por ejemplo, la mezcla del producto de reacción obtenida por la etapa de desacilación (DAC) y que contiene el producto desacilado (~3 mmol) puede enfriarse a ~5 °C, y añadirse una solución acuosa enfriada de FeCl₃ (~3 mmol FeCl₃·6H₂O en ~10 cm³ de agua, a ~5 °C). La mezcla resultante se mantiene a ~5 °C durante ~30 minutos con agitación. La mezcla del producto de reacción resultante contiene el compuesto de diaminofenotiazinio.

[00333] Por ejemplo, la mezcla del producto de reacción obtenido por la etapa de desacilación (DAC) y que contiene el producto desacilado (~20 mmol) puede enfriarse a -5 °C, y añadirse una solución acuosa enfriada de FeCl₃ (~40 mmol FeCl₃·6H₂O en ~80 cm³ de agua, a ~5 °C). La mezcla resultante se mantiene a ~5 °C durante ~30 minutos con agitación. La mezcla del producto de reacción resultante contiene el compuesto de diaminofenotiazinio.

Las Etapas de Purificación Adicional Opcional

25 **[00334]** Cada una de las etapas de purificación adicional opcional (PUR^{RED-AC}, PUR^{DA-OX}, PUR^{OX} y PUR^{AC2-CON}), si están presentes, puede realizarse usando cualquier medio de purificación adecuado.

[00335] En un procedimiento, una o más de cada una de las etapas de purificación adicional opcional (PUR^{RED-AC}, PUR^{DA-OX}, PUR^{OX}, PUR^{AC2-CON}), si están presentes, es como se ha definido anteriormente en el título "La Etapa de Purificación (PUR)".

[00336] En un procedimiento una o ambas de las etapas de purificación adicional opcional PUR^{RED-AC} y PUR^{DA-OX}, si están presentes, es como se ha definido anteriormente en el título "La Etapa de Purificación (PUR)".

35 Purificación Adicional Opcional: PUR^{OX}

[00337] En un procedimiento, después de dicha etapa de oxidación (OX), dicho compuesto de diaminofenotiazinio obtenido en dicha etapa de oxidación (OX) se purifica (PUR^{OX}).

40 **[00338]** Por ejemplo, la etapa de purificación (PUR^{OX}) es, o comprende, recristalización.

[00339] En un procedimiento, la recristalización comprende añadir el compuesto a un disolvente adecuado (por ejemplo, agua); calentar la mezcla para disolver (preferiblemente disolver completamente) el compuesto; enfriar la mezcla calentada o permitir que la mezcla calentada se enfríe con el fin de permitir que el compuesto precipite; y recoger el precipitado (por ejemplo, por filtración).

[00340] En un procedimiento, la recristalización incluye una etapa de ajustar el pH de la mezcla del compuesto y el disolvente adecuado (por ejemplo, agua) para que sea de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2), por ejemplo, usando HCl. Esta etapa adicional puede realizarse, por ejemplo, antes de enfriar la mezcla calentada o permitiendo que la mezcla calentada se enfríe, o, más preferiblemente, antes de calentar la mezcla para disolver el compuesto.

[00341] En un procedimiento, la recristalización comprende añadir el compuesto a un disolvente adecuado (por ejemplo, agua); ajustar el pH de la mezcla para que sea de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5 (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2) usando HCl; calentar la mezcla para disolver (preferiblemente disolver completamente) el compuesto; enfriar la mezcla calentada o permitir que la mezcla calentada se enfríe con el fin de permitir que el compuesto precipite; y recoger el precipitado (por ejemplo, por filtración).

[00342] Opcionalmente, la recristalización comprende adicionalmente la etapa posterior de lavar el precipitado una o más veces (por ejemplo, 1, 2, 3, 4), por ejemplo, con un disolvente de lavado adecuado, por ejemplo, el mismo disolvente usado para disolver el compuesto.

[00343] Opcionalmente, la recristalización comprende adicionalmente, después de recoger el precipitado y/o después de lavar el precipitado, una etapa de secado del precipitado o el precipitado lavado, por ejemplo, mediante secado en una estufa y/o secado al vacío.

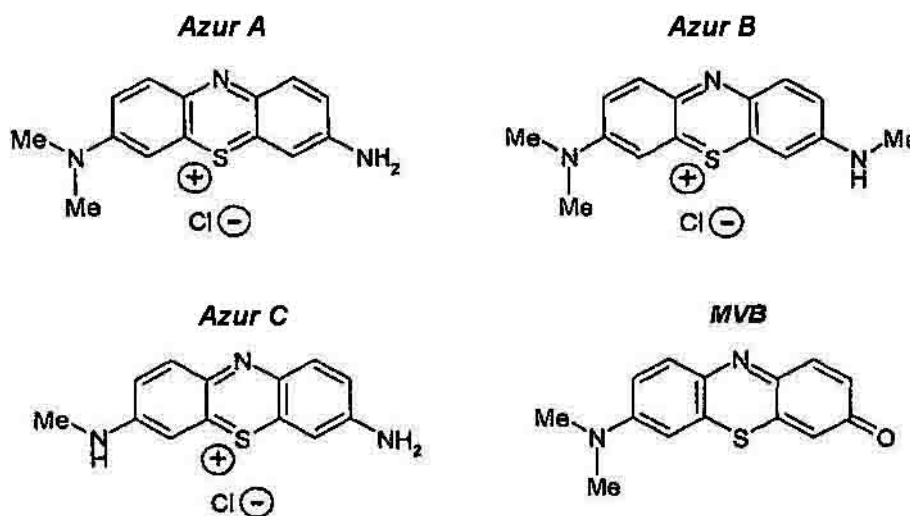
[00344] Por ejemplo, la recristalización puede realizarse añadiendo el compuesto (por ejemplo, cloruro de metiltioninio) (~1 g, ~3 mmol) a agua (~40 cm³), ajustando el pH de la mezcla para que sea ~1,7 usando ácido clorhídrico acuoso (HCl, 5 M), calentando la mezcla a ~80 °C hasta que todo el compuesto se ha disuelto, permitiendo que la mezcla se enfríe de forma natural a ~25 °C en agitación con el fin de permitir que el compuesto precipite, filtrando la mezcla para recoger el precipitado, y mediante secado en una estufa a ~60 °C durante ~18 horas.

[00345] Por ejemplo, la recristalización puede realizarse añadiendo el compuesto (por ejemplo, cloruro de metiltioninio) (~1 g, ~3 mmol) a agua (~20 cm³), ajustando el pH de la mezcla para que sea de ~1 a ~2 usando ácido clorhídrico acuoso (HCl, 10 M, 0,33 cm³), calentando la mezcla a ~80 °C hasta que todo el compuesto se ha disuelto, permitiendo que la mezcla se enfríe de forma natural a ~25 °C en agitación con el fin de permitir que el compuesto precipite, filtrando la mezcla para recoger el precipitado, y mediante secado en una estufa a ~60 °C durante ~18 horas.

Pureza

[00346] Los procedimientos descritos en este documento producen compuestos de diaminofenotiazinio como se define en este documento y que incluyen, por ejemplo, cloruro de metiltioninio (MTC), en una pureza que, hasta ahora, ha estado indisponible en todo el mundo.

[00347] Por ejemplo, muchos de los procedimientos descritos en este documento producen MTC de muy alta pureza con niveles extremadamente bajos de tanto impurezas orgánicas (por ejemplo, de Azur B, Azur A, Azur C y Violeta de Metileno Bernthsen (MVB)) como de impurezas metálicas (por ejemplo, cumpliendo o excediendo los límites de la Farmacopea Europea (EP)).



[00348] De este modo, la presente invención se refiere a cloruro de metiltioninio (MTC), que tiene una pureza como se define en este documento.

[00349] En una realización, la presente invención se refiere a cloruro de metiltioninio (MTC), que se *obtiene mediante, o puede obtenerse mediante*, un procedimiento de síntesis y/o purificación como se describe en este documento, y que tiene una pureza como se define en este documento.

[00350] El compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza del 99% o superior.

[00351] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza del 99,7% o superior.

[00352] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza del 99,6% o superior.

[00353] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza del 99,5% o superior.

[00354] En una realización, el compuesto tiene menos del 0,1% de Azur B como impureza.

[00355] En una realización, el compuesto tiene menos del 0,5% de Azur B como impureza.

[00356] En una realización, el compuesto tiene menos del 1% de Azur B como impureza.

[00357] En una realización, el compuesto tiene menos del 0,05% de Azur A como impureza.

5 **[00358]** En una realización, el compuesto tiene menos del 0,10% de Azur A como impureza.

[00359] En una realización, el compuesto tiene menos del 0,15% de Azur A como impureza.

10 **[00360]** En una realización, el compuesto tiene menos del 0,05% de Azur C como impureza.

[00361] En una realización, el compuesto tiene menos del 0,10% de Azur C como impureza.

[00362] En una realización, el compuesto tiene menos del 0,15% de Azur C como impureza.

15 **[00363]** En una realización, el compuesto tiene menos del 0,02% de MVB como impureza.

[00364] En una realización, el compuesto tiene menos del 0,05% de MVB como impureza.

20 **[00365]** (Todas las purezas en porcentaje citadas en este documento son en una proporción peso/peso a menos que se indique otra cosa.)

25 **[00366]** En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza elemental (por ejemplo, para cada uno de Al, Cr, Zn, Cu, Fe, Mn, Hg, Ni, Mo, Cd, Sn y Pb) que es igual a o mejor que los valores que se mencionan en la columna "Versión EP4" en la Tabla 1 que se muestra a continuación (que se cree que son los límites de la Farmacopea Europea (EP) para la Versión EP4 establecida en 2002).

30 **[00367]** El compuesto (MTC) tiene una pureza elemental (por ejemplo, para cada uno de Al, Cr, Zn, Cu, Fe, Mn, Hg, Ni, Mo, Cd, Sn y Pb) que es igual a o mejor que los valores que se mencionan en la columna "Versión EP5.4" en la Tabla 1 que se muestra a continuación (que se cree que son los límites de la Farmacopea Europea (EP) para la Versión EP5.4 establecidos en 2006).

[00368] La expresión "pureza elemental" contemplada en este documento, se refiere a las cantidades de doce (12) metales especificados por la Farmacopea Europea: Al, Cr, Zn, Cu, Fe, Mn, Hg, Ni, Mo, Cd, Sn y Pb.

Tabla 1 Pureza Elemental (µg/g)		
Elemento	Versión EP4	Versión EP5.4
Aluminio (Al)	100	100
Cadmio (Cd)	1	1
Cromo (Cr)	10	100
Cobre (Cu)	100	300
Estaño (Sn)	10	10
Hierro (Fe)	100	200
Manganeso (Mn)	10	10
Mercurio (Hg)	1	1
Molibdeno (Mo)	10	10
Níquel (Ni)	10	10
Plomo (Pb)	10	10
Cinc (Zn)	10	100

35 **[00369]** En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza elemental que es igual a o mejor de 0,9 veces los valores anotados para la "Versión EP4" en la Tabla 1.

40 **[00370]** En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza elemental que es igual a o mejor de 0,9 veces los valores anotados para la "Versión EP5.4" en la Tabla 1.

[00371] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza elemental que es igual a o mejor de 0,8 veces los valores anotados para la "Versión EP4" en la Tabla 1.

[00372] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza elemental que es igual a o mejor de 0,8 veces los valores anotados para la "Versión EP5.4" en la Tabla 1.

[00373] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza elemental que es igual a o mejor de 0,7 veces los valores anotados para la "Versión EP4" en la Tabla 1.

[00374] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza elemental que es igual a o mejor de 0,7 veces los valores anotados para la "Versión EP5.4" en la Tabla 1.

[00375] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza elemental que es igual a o mejor de 0,5 veces los valores anotados para la "Versión EP4" en la Tabla 1.

[00376] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza elemental que es igual a o mejor de 0,5 veces los valores anotados para la "Versión EP5.4" en la Tabla 1.

[00377] (Por ejemplo, 0,5 veces los valores anotados para la "Versión EP4" en la Tabla 1 son 50 µg/g de Al, 0,5 µg/g de Cd, 5 µg/g de Cr, etc.).

[00378] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza en cromo que es igual a o mejor de 10 µg/g.

[00379] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza en cromo que es igual a o mejor de 100 µg/g.

[00380] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza en cobre que es igual a o mejor de 10 µg/g.

[00381] En una realización, el compuesto (por ejemplo, MTC) tiene una pureza en hierro que es igual a o mejor de 100 µg/g.

[00382] Todas las combinaciones plausibles y compatibles de los grados de pureza anteriores se desvelan en este documento tal cual se enumeró específica y explícitamente cada combinación individual.

Composiciones

[00383] Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende cloruro de metiltioninio (MTC) que tiene una pureza como se define en este documento.

[00384] Una realización de la presente invención se refiere a una composición que comprende cloruro de metiltioninio (MTC), que se *obtiene mediante, o puede obtenerse mediante*, un procedimiento de síntesis y/o purificación como se describe en este documento, y que tiene una pureza como se define en el presente documento.

[00385] La composición es una composición farmacéutica.

[00386] La composición farmacéutica comprende adicionalmente un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00387] A continuación, se analizan en más detalle composiciones y formulaciones.

Uso en Procedimientos de Tratamiento Médico

[00388] Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende cloruro de metiltioninio (MTC), que tiene una pureza como se define en este documento, para su uso en un procedimiento de tratamiento (por ejemplo, un procedimiento de tratamiento o profilaxis, por ejemplo, un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una afección, como se describe en este documento) del cuerpo humano o animal mediante terapia.

[00389] Una realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende cloruro de metiltioninio (MTC), que se *obtiene mediante, o puede obtenerse mediante*, un procedimiento de síntesis y/o purificación como se describe en este documento, que tiene una pureza como se define en el presente documento, para su uso en un procedimiento de tratamiento (por ejemplo, un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una afección, como se describe en este documento) del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Uso en la Fabricación de Medicamentos

[00390] Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de cloruro de metiltioninio (MTC), que tiene una pureza como se define en este documento, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una afección, como se describe en este documento.

[00391] Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de cloruro de metiltioninio (MTC), que se *obtiene mediante, o puede obtenerse mediante*, un procedimiento de síntesis y/o purificación como se describe en este documento, y que tiene una pureza como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una afección, como se describe en este documento.

Afecciones

[00392] En una realización, la afección es taupatía.

[00393] En una realización, la afección es una enfermedad de la agregación de proteínas tau.

[00394] Las enfermedades que se caracterizan principal o parcialmente por una agregación tau anormal se denominan en este documento como "taupatías" o "enfermedades de la agregación de proteínas tau". Se analizan ejemplos de dichas enfermedades en el artículo de Wischik y col. en *Neurobiology of Alzheimer's Disease*, 2ª Edición, 2000, Eds. Dawbarn, D. y Allen, S.J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford, Reino Unido.

[00395] En una realización, la afección es enfermedad de Alzheimer (EA); enfermedad de Pick; Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP); demencia fronto-temporal (DFT); DFT y parkinson ligando al cromosoma 17 (DFTP-17); complejo de desinhibición-demencia-parkinson-amiotrofia (CDDPA); degeneración pálido-ponto-nigral (DPPN); síndrome de Guam-ALS; degeneración pálido-nigro-luisianal (DPNL); o degeneración córtico-basal (DCB).

[00396] En una realización, la afección es enfermedad de Alzheimer (EA).

[00397] En una realización, la enfermedad es una enfermedad de agregación de proteínas tau, como se describe en este documento, y la cantidad eficaz es una cantidad suficiente para inhibir la agregación de proteínas tau relacionada con dicha patología.

[00398] En una realización, la afección es deterioro cognitivo leve (DCL).

[00399] En una realización, la afección es cáncer de piel.

[00400] En una realización, la afección es melanoma.

[00401] En una realización, la afección es metahemoglobinemia.

[00402] En una realización, la afección es una afección vírica, bacteriana, protozoaria o parasitaria (por ejemplo, una infección vírica, una infección bacteriana, una infección protozoaria, una infección parasitaria).

[00403] En una realización, la afección es una infección vírica.

[00404] En una realización, la afección es una infección bacteriana.

[00405] En una realización, la afección es una infección protozoaria.

[00406] En una realización, la afección es una infección parasitaria.

[00407] En una realización, la afección es una infección parasitaria con un parásito de la familia Trypanosoma, Leishmania, Eimeria, Neospora, Cyclospora o Cryptosporidia.

[00408] En una realización, la afección es una infección con Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale, Trypanosoma protozoa, Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis, Giardia lamblia, Trypanosoma brucei gambiense, Trypanosoma brucei rhodesiense, Trypanosoma cruzi, Leishmania major, Leishmania tropica, Leishmania aetiopica, Leishmania infantum, Leishmania braiiliensis, Leishmania mexicana, Leishmania amazonensis, complejo de Leishmania donovani-Leishmania infantum, Cryptosporidium parvum, Toxoplasma gondii, especies de Encephalitozoon, especies de Nosema o Septata intestinalis.

[00409] En una realización, la afección es malaria, leishmaniasis visceral (con frecuencia conocida como kala azar), enfermedad del sueño Africana, toxoplasmosis, giardiasis o enfermedad de Chagas.

[00410] En una realización, la afección es malaria (es decir, un ejemplo de una afección protozoaria).

[00411] En esta realización (es decir, la afección es malaria), el tratamiento puede ser junto con uno o más agentes antimicrobianos diferentes, por ejemplo, uno o más de cloroquina, atovaquona, quinina, primetamina, sulfadiazina y primaquina.

[00412] En una realización, la afección es, o está causada por, el virus de la Hepatitis C (VHC), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), o el virus del Nilo Occidental (VNO).

[00413] En una realización, la afección es una infección por el virus de la Hepatitis C (VHC).

[00414] En una realización, la afección es una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

[00415] En una realización, la afección es una infección por el virus del Nilo Occidental (VNO).

[00416] En una realización, la afección es una sinucleinopatía.

[00417] Como sabrán los expertos en la técnica, el término sinucleinopatías se usa para nombrar un grupo de trastornos neurodegenerativos caracterizados por agregados fibrilares de proteína sinucleína, particularmente α -sinucleína, en el citoplasma de poblaciones selectivas de neuronas y glía y, en particular, en las que la presencia de inclusiones que contienen sinucleína son patognomónicas para la enfermedad. Esto debe distinguirse de trastornos distintos de sinucleinopatías en los que las inclusiones que contienen sinucleína pueden o no estar presentes además de otras patologías.

[00418] Las sinucleinopatías consisten actualmente en los siguientes trastornos: enfermedad de Parkinson (EP), demencia con cuerpos de Lewy (DLB, *dementia with Lewy bodies*), atrofia multisistémica (AMS), parkinson inducido por fármacos (por ejemplo, producido por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) o pesticidas, tales como rotenona), y fallo autonómico puro (FAP).

[00419] En una realización, la afección es enfermedad de Parkinson (EP).

[00420] En una realización, la afección es demencia con cuerpos de Lewy (DLB, *dementia with Lewy bodies*).

[00421] En una realización, la afección es atrofia multisistémica (AMS).

[00422] En una realización, la afección es parkinson inducido por fármacos.

[00423] En una realización, la afección es fallo autonómico puro (FAP).

Tratamiento

[00424] El término "tratamiento", como se usa en este documento en el contexto de tratar una afección, se refiere generalmente a un tratamiento y terapia, ya sea de un ser humano o un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en los que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del desarrollo de la afección, e incluye una reducción de la velocidad de desarrollo, un alto en la velocidad de desarrollo, la regresión de la afección, una mejora de la afección, y la cura de la afección. También se incluye el tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis, prevención).

[00425] La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en este documento, se refiere a la cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o forma farmacéutica que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

[00426] De forma análoga, la expresión "cantidad profilácticamente eficaz", como se usa en este documento, se refiere a una cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir algún efecto profiláctico deseado, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

[00427] El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias de combinación, en el que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, secuencialmente o simultáneamente. Ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitación, quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; radioterapia; y terapia génica.

Vías de administración

[00428] El compuesto de diaminofenotiazinio (es decir, MTC), o la composición farmacéutica que lo comprende, puede administrarse a un sujeto/paciente por cualquier vía de administración conveniente, tanto si es sistémicamente/periféricamente como tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseado).

[00429] Las vías de administración incluyen, pero sin limitación, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, por un parche, gasa, etc.); transmucosa (incluyendo, por ejemplo, por un parche, gasa, etc.); intranasal (por ejemplo, por pulverizador nasal); ocular (por ejemplo, por colirio); pulmonar (por ejemplo, por inhalación o terapia de insuflación usando, por ejemplo, mediante un aerosol, por ejemplo, por la boca o nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal (incluyendo, por ejemplo, inyección por intracatéter en el cerebro); por implante de un depósito o cisterna, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

El Sujeto/Paciente

[00430] El sujeto/paciente puede ser un animal, mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, vombático), un monotremado (por ejemplo, ornitorrinco), un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), aviar (por ejemplo, un ave), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un simio inferior o simio superior), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un simio superior (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibbon), o un ser humano.

[00431] Además, el sujeto/paciente puede ser cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, un feto.

[00432] En una realización preferida, el sujeto/paciente es un ser humano.

[00433] Los sujetos adecuados para los procedimientos que implican la enfermedad de Alzheimer pueden seleccionarse en base a factores convencionales. Por lo tanto, la selección inicial de un paciente puede implicar uno cualquiera o más de: una evaluación rigurosa por un médico experimentado; la exclusión de un diagnóstico que no es enfermedad de Alzheimer lo más alejada posible por un laboratorio complementario y otras investigaciones; y una evaluación objetiva del nivel de función cognitiva usando una batería validada neuropatológicamente.

[00434] En una realización, el sujeto/paciente no es un ser humano.

Formulaciones

[00435] Aunque es posible que el compuesto de diaminofenotiazinio (es decir, MTC) se use (por ejemplo, administre) solo, frecuentemente es preferible presentarlo como una composición o formulación.

[00436] En una realización, la composición es una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación, preparación, medicamento) que comprende un compuesto de diaminofenotiazinio, como se describe en este documento, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00437] En una realización, la composición es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de diaminofenotiazinio, como se describe en este documento, junto con uno o varios de otros componentes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen, pero sin limitación, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizadores, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, colorantes, saporíferos y edulcorantes farmacéuticamente aceptables.

[00438] En una realización, la composición comprende adicionalmente otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

[00439] Pueden encontrarse vehículos, diluyentes, excipientes adecuados, etc. en textos farmacéuticos convencionales. Véanse, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2ª edición (eds. M. Ash y I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, Nueva York, Estados Unidos), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, 1994.

[00440] Otro aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos de preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de diaminofenotiazinio, como se define en este documento, junto con uno o más componentes farmacéuticamente aceptables diferentes bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, vehículos, diluyentes, excipientes, etc. Si se formula como unidades discretas (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto

activo.

[00441] La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que están dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, ser humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a un relación de beneficio/riesgo razonable. Cada portador, diluyente, excipiente, etc. debe también ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás componentes de formulación.

[00442] Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier procedimiento muy conocido en la ciencia de la farmacia. Dichos procedimientos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto activo con un vehículo que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniformemente e íntimamente en asociación el compuesto activo con vehículos (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículo sólido finamente dividido, etc.), y después moldeando el producto, si fuera necesario.

[00443] La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; liberación inmediata, retardada, controlada o sostenida; o una combinación de las mismas.

[00444] Formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección) incluyen líquidos acuosos o no acuosos, isotónicos, sin pirógeno, estériles (por ejemplo, disoluciones, suspensiones), en los que el compuesto activo se disuelve, suspende o se proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Tales líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizadores, bacteriostáticos, agentes de suspensión, espesantes y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor previsto. Ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en tales formulaciones incluyen inyección de cloruro sódico, disolución de Ringer o inyección de Ringer-lactato. Normalmente, la concentración del ingrediente activo en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes cerrados de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en una condición liofilizada que sólo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Ejemplos de Formulaciones Preferidas

[00445] Un aspecto de la presente invención se refiere a una unidad de dosificación (por ejemplo, un comprimido o cápsula farmacéutica) que comprende de 20 a 300 mg de cloruro de metiltioninio (MTC), que se *obtiene mediante*, o *puede obtenerse mediante*, un procedimiento como se describe en este documento; y/o que tiene una pureza como se define en este documento; etc.), y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[00446] Un aspecto de la presente invención se refiere a una unidad de dosificación (por ejemplo, un comprimido o cápsula farmacéutica) que comprende de 20 a 300 mg de cloruro de metiltioninio (MTC), que se *obtiene mediante*, o *puede obtenerse mediante*, un procedimiento como se describe en este documento; y/o que tiene una pureza como se define en este documento.

[00447] En una realización, la unidad de dosificación es un comprimido.

[00448] En una realización, la unidad de dosificación es una cápsula.

[00449] En una realización, la cantidad es de 30 a 200 mg.

[00450] En una realización, la cantidad es aproximadamente 25 mg.

[00451] En una realización, la cantidad es aproximadamente 30 mg.

[00452] En una realización, la cantidad es aproximadamente 35 mg.

[00453] En una realización, la cantidad es aproximadamente 50 mg.

[00454] En una realización, la cantidad es aproximadamente 60 mg.

[00455] En una realización, la cantidad es aproximadamente 70 mg.

[00456] En una realización, la cantidad es aproximadamente 100 mg.

[00457] En una realización, la cantidad es aproximadamente 125 mg.

[00458] En una realización, la cantidad es aproximadamente 150 mg.

5 **[00459]** En una realización, la cantidad es aproximadamente 175 mg.

[00460] En una realización, la cantidad es aproximadamente 200 mg.

10 **[00461]** En una realización, la cantidad es aproximadamente 250 mg.

[00462] En una realización, la unidad de dosificación comprende adicionalmente un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 **[00463]** En una realización, el portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable es o comprende uno o ambos de un glicérido (por ejemplo, Gelucire 44/14 ®; glicéridos de lauroil macrogol-32 PhEur, USP) y dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, 2% de Aerosil 200 ®; dióxido de silicio coloidal PhEur, USP).

Dosificación

20 **[00464]** Se entenderá por un experto en la técnica que las dosificaciones apropiadas del compuesto de diaminofenotiazinio (es decir, MTC), y composiciones que comprenden el compuesto de diaminofenotiazinio, pueden variar de paciente a paciente. La determinación de la dosificación óptima implicará generalmente el equilibrio del nivel del beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores que incluyen, pero sin limitación, la actividad del compuesto particular, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de secreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad de la afección y la especie, sexo, edad, peso, afección, salud general e historia médica previa del paciente. La cantidad de compuesto y la vía de administración serán por último lugar a discreción del médico, veterinario o profesional clínico, aunque generalmente la dosificación se seleccionará para lograr concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin causar efectos secundarios nocivos o perjudiciales sustanciales.

35 **[00465]** La administración puede realizarse en una dosis, continua o intermitentemente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) a lo largo de toda la evolución del tratamiento. Los procedimientos de determinación de los medios más eficaces y dosificación de la administración se conocen bien por lo expertos en la técnica y variarán con la formulación usada para la terapia, el fin de la terapia, la célula o células diana que están tratándose y el sujeto que está tratándose. Pueden realizarse administraciones únicas o múltiples seleccionándose el nivel de dosis y el patrón por el médico práctico, veterinario o profesional clínico.

40 **[00466]** En general, una dosis adecuada del compuesto de diaminofenotiazinio está en el intervalo de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 25 mg (más típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto por día. Si el compuesto activo es una sal, un éster, una amida, un profármaco o similares, la cantidad administrada se calcula en base al precursor y así el peso real que va a usarse aumenta proporcionalmente.

45 **[00467]** En una realización, el compuesto de diaminofenotiazinio (MTC) se administra a un paciente humano de acuerdo con uno de los siguientes regímenes de dosificación.
aproximadamente 50 mg, 3 veces al día;
aproximadamente 50 mg, 4 veces al día;
50 aproximadamente 75 mg, 3 veces al día;
aproximadamente 75 mg, 4 veces al día;
aproximadamente 100 mg, 2 veces al día;
aproximadamente 100 mg, 3 veces al día;
aproximadamente 125 mg, 2 veces al día;
aproximadamente 125 mg, 3 veces al día;
55 aproximadamente 150 mg, 2 veces al día;
aproximadamente 200 mg, 2 veces al día.

Tratamientos y Terapias de Combinación

60 **[00468]** Cualquiera de los usos o procedimientos médicos descritos en este documento puede usarse como parte de un tratamiento o terapia de combinación, es decir, un tratamiento o terapia en los que dos o más tratamientos o terapias se combinan, por ejemplo, secuencial o simultáneamente.

65 **[00469]** En una realización, un tratamiento (por ejemplo, empleando cloruro de metiltioninio como se describe en este documento) es en combinación con uno o más agentes antimicrobianos diferentes, por ejemplo, cloroquina y atovaquona.

[00470] En una realización, un tratamiento (por ejemplo, empleando cloruro de metiltioninio como se describe en este documento) es en combinación con un inhibidor de colinesterasa, tal como Donepezil (Aricept™), Rivastigmina (Exelon™) o Galantamina (Reminil™).

[00471] En una realización, un tratamiento (por ejemplo, empleando cloruro de metiltioninio como se describe en este documento) es en combinación con un antagonista del receptor NMDA, tal como Memantina (Ebixa™, Namenda™)

[00472] En una realización, un tratamiento (por ejemplo, empleando cloruro de metiltioninio como se describe en este documento) es en combinación con un agonista del receptor muscarínico.

[00473] En una realización, un tratamiento (por ejemplo, empleando cloruro de metiltioninio como se describe en este documento) es en combinación con un inhibidor del procesamiento de la proteína del precursor amiloide que conduce a una generación mejorada de la beta-amiloide.

Kits

[00474] En el presente documento se describe también un kit que comprende (a) un compuesto de diaminofenotiazinio (MTC) como se describe en este documento, o una composición que comprende un compuesto de diaminofenotiazinio como se describe en este documento, por ejemplo, preferiblemente proporcionado en un recipiente adecuado y/o con un envase adecuado; e (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto o composición.

[00475] Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las que es un tratamiento adecuado el ingrediente activo.

[00476] Por ejemplo, el kit puede ser un producto de fármaco para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero que padece el mismo, que comprende un recipiente marcado o acompañado por una etiqueta que indica que el producto de fármaco es para el tratamiento de dicha enfermedad, conteniendo el recipiente una o más unidades de dosificación, comprendiendo cada una al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y, como un ingrediente activo, un compuesto de diaminofenotiazinio como se describe en este documento.

Ligandos y Marcadores

[00477] Los compuestos de diaminofenotiazinio analizados en este documento y que son capaces de inhibir la agregación de proteína tau también podrán actuar como ligandos o marcadores de proteína tau (o proteína tau agregada).

[00478] Dichos compuestos de diaminofenotiazinio (ligandos) pueden incorporar, conjugarse con, quelarse con, o asociarse de otro modo a otros grupos químicos tales como isótopos detectables estables e inestables, radioisótopos, átomos emisores de positrones, marcas de resonancia magnética, colorantes, marcadores fluorescentes, grupos antigénicos, restos terapéuticos o cualquier otro resto que pueda ayudar en una aplicación pronóstica, diagnóstica o terapéutica.

[00479] Por ejemplo, el compuesto de diaminofenotiazinio puede ser como se ha definido anteriormente, pero con la limitación adicional de que el compuesto incorpora, está conjugado a, está quelado con o está asociado de otro modo a uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) isótopos, radioisótopos, átomos emisores de positrones, marcas de resonancia magnética, colorantes, marcadores fluorescentes, grupos antigénicos o restos terapéuticos.

[00480] El compuesto de diaminofenotiazinio puede ser un ligando, así como un marcador, por ejemplo, un marcador para la proteína tau (o proteína tau agregada), e incorpora, está conjugada a, está quelada con o está asociada de otro modo a uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) marcadores detectables.

[00481] Por ejemplo, el compuesto de diaminofenotiazinio puede ser como se ha definido anteriormente, pero con la limitación adicional de que el compuesto incorpora, está conjugado a, está quelado con o está asociado de otro modo a uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, etc.) marcadores detectables.

[00482] Los compuestos de diaminofenotiazinio marcados (por ejemplo, cuando se ligan a proteína tau o proteína tau agregada) pueden visualizarse o detectarse por cualquier medio adecuado, y el experto entenderá que puede usarse cualquier medio de detección adecuado como se conoce en la técnica.

[00483] Por ejemplo, el compuesto de diaminofenotiazinio (ligando-marcador) puede detectarse adecuadamente incorporando un átomo emisor de positrones (por ejemplo, ^{11}C) (por ejemplo, como un átomo de carbono de uno o más sustituyentes de grupos alquilo, por ejemplo, sustituyentes de grupos metilo) y detectando el compuesto usando tomografía de emisión de positrones (PET) como se conoce en la técnica. Se muestran procedimientos adecuados

para preparar estos y similares diaminofenotiazinios marcados con ^{11}C , por ejemplo, en Wischik, C.M., y col., 2002b (véanse especialmente las figuras 11a, 11b, 12 en el mismo) y Schweiger, L.F., y col., 2005.

[00484] Los ligandos/marcadores de diaminofenotiazinio pueden administrarse directamente, o pueden administrarse en una forma de precursor, para la conversión en la forma activa (por ejemplo, forma de ligación, forma de marcado) por un agente de activación presente en, o administrado a, el mismo sujeto.

[00485] Los ligandos/marcadores de diaminofenotiazinio pueden usarse como parte de un procedimiento de diagnóstico o pronóstico. Pueden usarse para seleccionar un paciente para tratamiento o para evaluar la eficacia de un tratamiento o un agente terapéutico (por ejemplo, un inhibidor de la agregación de proteínas tau) administrado al sujeto.

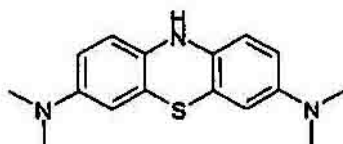
EJEMPLOS

[00486] Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención, tal como se describe en el presente documento.

Síntesis 1

3,7-Dimetilamino-10H-fenotiazina

[00487]

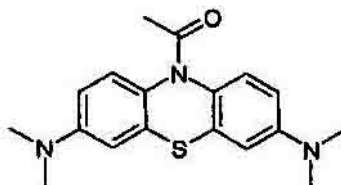


[00488] A un matraz de fondo redondo de 250 cm³ situado en una atmósfera de argón se le añadió cloruro de metiltioninio (Medex™) (MTC·3H₂O, PM 373,90, 10 g, 26,7 mmol) y etanol (75 cm³). Se añadió borohidruro sódico (NaBH₄, PM 37,83, 2,0 g, 52,9 mmol) en porciones. La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 1 hora. La suspensión de color amarillo/verde resultante se enfrió a 5 °C usando un baño de hielo-agua, se filtró mediante una cánula en una atmósfera de argón, se lavó una vez con etanol (20 cm³), y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color verde claro. El producto se usó sin purificación adicional en la Síntesis 2.

Síntesis 2

3,7-Dimetilamino-10-acetil-fenotiazina

[00489]



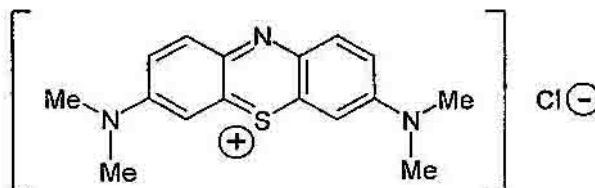
[00490] La 3,7-dimetilamino-10H-fenotiazina obtenida en la Síntesis 1 se puso en un matraz de fondo redondo de 250 cm³ y se añadieron anhídrido acético ((H₃CCO)₂O, 40 cm³) y piridina (10 cm³), y la solución resultante se calentó a 120 °C durante 18 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió cuidadosamente en hielo-agua en agitación para dar un sólido de color pardo claro, que se filtró usando un aparato de embudo Buchner convencional con un aspirador de agua, se lavó una vez con agua (100 cm³), y se secó en una estufa a 60 °C durante 3 horas para producir el compuesto del título (PM 327,45, 4,63 g, 14,1 mmol, rendimiento del 53%), que se recristalizó en etanol disolviéndolo en etanol caliente (100 cm³), añadiendo carbón activado (1 g), filtrándolo para retirar el carbón, enfriando la solución a 5 °C usando un baño de hielo-agua de manera que se forme un precipitado (cristales incoloros), y filtrándolo usando un filtro Buchner convencional con un aspirador de agua para recoger los cristales. A continuación, los cristales se secaron en una estufa a 60 °C durante 3 horas.

[00491] δ_H (250 MHz; $CDCl_3$): 2,16 (3H, s, CH_3), 2,93 (12H, s, NCH_3), 6,59-6,62 (2H, d, J 8,5, ArH), 6,69-6,71 (2H, d, J 2,75, ArH), 7,08-7,47 (2H, s a, ArH); δ_C (62,9 MHz; $CDCl_3$): 170,3 (C=O), 148,9 (ArC), 127,2 (ArC), 127,1 (ArC), 127,0 (ArC), 110,9 (ArC), 110,7 (ArC), 40,7 (NCH_3), 22,9 (CH_3); m/z (EN) 284,2 (100%, $[M - OAc]^+$), 328,1 (15%, $[M + H]^+$), 350,1 (41%, $[M + Na]^+$).

Síntesis 3

Cloruro de metiltioninio (MTC)

[00492]



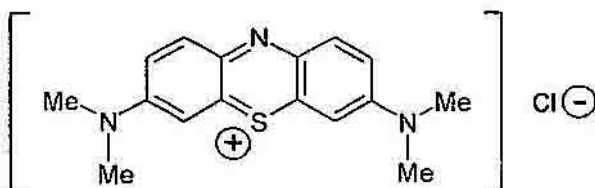
[00493] La 3,7-dimetilamino-10-acetil-fenotiazina obtenida en la Síntesis 2 (PM 327,45, 1 g, 3,05 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 cm^3 , se añadieron agua (10 cm^3) y ácido clorhídrico (10 M, 3 cm^3), y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 1 hora con agitación para dar una solución de color verde. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C usando un baño de hielo-agua y se añadió cloruro de hierro hexahidrato acuoso ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$, PM 270,30, 0,82 g, 3,03 mmol, 10 cm^3), dando un color azul intenso inmediato. (El cloruro de hierro hexahidrato acuoso se preparó disolviendo el cloruro de hierro hexahidrato sólido en agua (10 cm^3) y enfriándolo a 5 °C usando un baño de hielo-agua antes de añadirlo a la mezcla de reacción.) La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más a 5 °C, se filtró usando un filtro Buchner convencional con un aspirador de agua, y se secó en una estufa a 60 °C durante 18 horas para dar el compuesto del título (PM 319,86, 0,51 g, 1,59 mmol, rendimiento del 52%) en forma de agujas de color verde.

[00494] δ_H (250 MHz; D_2O): 6,99 (2H, d, 9,25, ArH), 6,82 (2H, d, 8, ArH), 6,58 (2H, s, ArH), 2,98 (12H, s, NCH_3).

Síntesis 4

Cloruro de metiltioninio (MTC)

[00495]



[00496] El producto se preparó como se ha descrito en la Síntesis 3, excepto que la mezcla de reacción se enfrió a 25 °C (en lugar de a 5 °C) antes de añadir el cloruro de hierro hexahidrato.

[00497] Las muestras del material de partida Medex™ y los productos de la Síntesis 3 (MTC-5 °C) y la Síntesis 4 (MTC-25 °C) se compararon usando HPLC. Las cromatografías para el material de partida Medex™ y MTC-5 °C se muestran en la figura 1 y la figura 2, respectivamente. Los niveles de impurezas se resumen en la siguiente Tabla. Azur A, Azur B, Azur C y MVB (Violeta de Metileno Bernthsen) son impurezas no deseables comunes que se encuentran típicamente en las muestras de MTC.

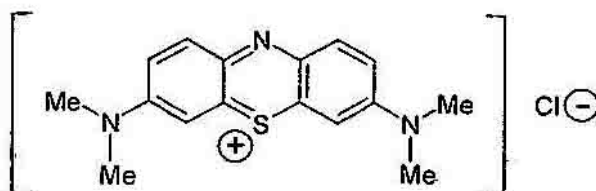
Tabla 2						
Muestra	% p/p de MTC	% p/p de Azur B	% p/p de Azur A	% p/p de Azur C	% p/p de MVB	% p/p de otros
Medex™	93,76	5,46	0,18	0,23	0,09	0,28
MTC-25 °C	98,98	0,92	0	0	0	0,10

MTC-5 °C	99,65	0,27	0	0	0	0,08
----------	-------	------	---	---	---	------

Síntesis 5

Cloruro de metiltioninio (MTC)

[00498]

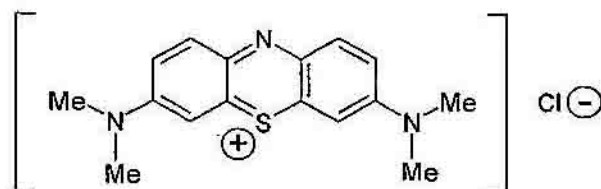


- [00499] La 3,7-dimetilamino-10-acetil-fenotiazina obtenida en la Síntesis 2 (PM 327,45, 2,5 g, 7,63 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 cm³, y se añadieron agua (25 cm³) y ácido clorhídrico (10 M, 7,5 cm³), y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 1 hora con agitación para dar una solución de color verde. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C usando un baño de hielo-agua, y se añadió una solución acuosa enfriada de cloruro de hierro hexahidrato (FeCl₃·6H₂O, PM 270,30, 2,06 g, 7,62 mmol, 20 cm³), dando un color azul intenso inmediatamente. (El cloruro de hierro hexahidrato acuoso se preparó disolviendo el cloruro de hierro hexahidrato sólido en agua (10 cm³) y enfriándolo a 5 °C usando un baño de hielo-agua antes de su adición a la mezcla de reacción). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más a 5 °C, se filtró usando un filtro Buchner convencional con un aspirador de agua, y se secó en una estufa a 60 °C durante 18 horas para dar el compuesto del título (PM 319,86, 1,32 g, 4,12 mmol, 54%) en forma de agujas de color verde. Este material se recrystalizó como se describe en la siguiente síntesis.

Síntesis 6

Cloruro de metiltioninio (MTC)

[00500]



- [00501] El producto de la Síntesis 5 se recrystalizó disolviendo 1 g en agua (40 cm³) y el pH se ajustó a 1,7 con ácido clorhídrico acuoso 5 M (HCl). A continuación, la suspensión se calentó a 80 °C y se dejó enfriar a 25 °C en agitación natural para dar el compuesto del título altamente puro en forma de agujas fijas de color verde, que se secaron en una estufa a 60 °C durante 18 horas (0,90 g, 90%).
- [00502] δ_H (250 MHz; D₂O): 7,16 (2H, d, 9, ArH), 6,97 (2H, d, 9, ArH), 6,72 (2H, s, ArH), 3,08 (12H, s, NCH₃).

- [00503] Las muestras del material de partida Medex™ y los productos de la Síntesis 5 (MTC-5 °C-en bruto) y la Síntesis 6 (MTC-5 °C-recrystalizado) se compararon usando HPLC. Las cromatografías para el MTC-5 °C-en bruto y el MTC-5 °C-recrystalizado se muestran en la figura 3 y la figura 4, respectivamente. Los niveles de impurezas se resumen en la siguiente Tabla. Azur A, Azur B, Azur C y MVB (Violeta de Metileno Bernthsen) son impurezas no deseadas comunes que se encuentran típicamente en las muestras de MTC.

Tabla 3						
Muestra	% p/p de MTC	% p/p de Azur B	% p/p de Azur A	% p/p de Azur C	% p/p de MVB	% p/p de otros
Medex™	93,76	5,46	0,18	0,23	0,09	0,28

MTC-25 °C (en bruto)	99,35	0,31	0	0	0	0,34
MTC-5 °C (recristalizado)	99,73	0,27	0	0	0	0

[00504] Las muestras del material de partida Medex™ y los productos de la Síntesis 5 (MTC-5 °C-en bruto) y la Síntesis 6 (MTC-5 °C-recristalizado) se analizaron para obtener el contenido en metal usando espectrometría de masas por plasma acoplado por iones (ICPMS). El contenido en metales se compara con los límites actuales de la Farmacopea Europea (EP) en la siguiente Tabla.

5

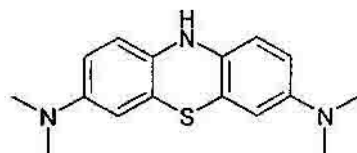
Tabla 4				
Elemento	Límites de la EP (µg/g) (Versión EP5.4)	Medex™	MTC-5 °C (en bruto)	MTC-5 °C (recristalizado)
Aluminio (Al)	100	8,0	8,3	2,1
Cadmio (Cd)	1	<0,12	<0,04	<0,04
Cromo (Cr)	100	125 (*)	3,7	<0,76
Cobre (Cu)	300	269	1,6	<0,69
Estaño (Sn)	10	<0,90	1,0 (*)	0,7
Hierro (Fe)	200	92,2	687 (*)	18,9
Manganeso (Mn)	10	< 0,17	4,9	0,3
Molibdeno (Mo)	10	<0,47	0,5	0,3
Níquel (Ni)	10	<0,65	<0,51	<0,51
Plomo (Pb)	10	1,0	0,3	0,4
Cinc (Zn)	100	<1,25	10,5 (*)	6,9

(*) representa un incumplimiento de los límites de la Farmacopea Europea (EP).

Síntesis 7

10 3,7-Dimetilamino-10H-fenotiazina

[00505]



15

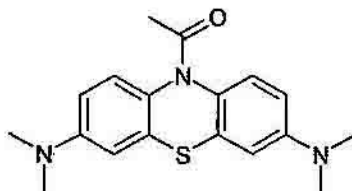
[00506] En un matraz de fondo redondo de 250 cm³ colocado en una atmósfera de argón se añadieron cloruro de metiltioninio (Medex™) (MTC·3H₂O, PM 373,90, 10 g, 26,7 mmol) y etanol (100 cm³). Se añadió en porciones hidrazina hidrato (NH₂NH₂·H₂O, PM 32,05, 3,0 cm³, 68,0 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 30 minutos. La suspensión de color verde resultante se enfrió a 5 °C usando un baño de hielo-agua, se filtró mediante una cánula en una atmósfera de argón, se lavó una vez con etanol (20 cm³), y se secó al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color verde/gris claro. El producto se usó sin purificación adicional en la Síntesis 8.

20

Síntesis 8

3,7-Dimetilamino-10-acetil-fenotiazina

[00507]



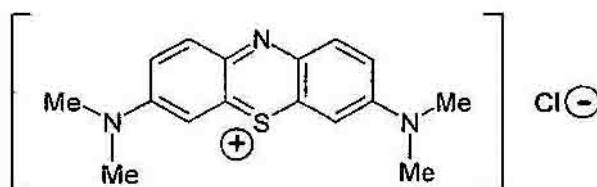
[00508] La 3,7-dimetilamino-10H-fenotiazina obtenida en la Síntesis 7 se puso en un matraz de fondo redondo de 250 cm³ y se añadieron anhídrido acético ((H₃CCO)₂O, 40 cm³) y piridina (10 cm³), y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 18 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió cuidadosamente en hielo-agua en agitación para dar un sólido de color pardo claro, que se filtró usando un aparato de embudo Buchner convencional con un aspirador de agua, se lavó una vez con agua (100 cm³), y se secó en una estufa a 60 °C durante 3 horas para producir el compuesto del título, que se recrystalizó en etanol disolviéndolo en etanol caliente (100 cm³), añadiendo carbón activado (1 g), filtrándolo para retirar el carbón, enfriando la solución a 5 °C usando un baño de hielo-agua de manera que se formase un precipitado (cristales incoloros), y filtrándolo usando un filtro Buchner convencional con un aspirador de agua para recoger los cristales. A continuación, los cristales se secaron en una estufa a 60 °C durante 3 horas (PM 327,45, 4,25 g, 13,0 mmol, rendimiento del 49%).

[00509] δ_H (250 MHz; CDCl₃) 2,16 (3H, s, CH₃), 2,92 (12H, s, NCH₃), 6,60-6,62 (2H, d, ArH), 6,70-6,73 (2H, d, ArH), 7,08-7,47 (2H, s a, ArH).

Síntesis 9

Cloruro de metiltioninio (MTC)

[00510]



[00511] La 3,7-dimetilamino-10-acetil-fenotiazina obtenida en la Síntesis 8 (PM 327,45, 1 g, 3,05 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 cm³, y se añadieron agua (10 cm³) y ácido clorhídrico (10 M, 3 cm³), y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 1 hora con agitación para dar una solución de color verde. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C usando un baño de hielo-agua, y se dividió en seis fracciones (6 x 2 cm³). Se usaron fracciones individuales (2 cm³) en cada uno de los siguientes procedimientos de síntesis.

Procedimiento A: A una fracción (2 cm³) se le añadió cloruro de hierro hexahidrato acuso (FeCl₃·6H₂O, PM 270,30, 0,17 g, 0,63 mmol, 2 cm³), dando un color azul intenso inmediatamente. Después de 10 minutos, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con agua (~2 cm³) y se secó al aire para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color verde (PM 319,86, 0,16 g, 0,51 mmol, 100%).

Procedimiento B: A una fracción (2 cm³) se le añadió resina Amberlite I.R. 120 (0,1 g), dando un color azul inmediatamente. La mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos, y después se filtró en caliente para retirar la resina. Se añadió ácido clorhídrico (10 M, 4 gotas), y la mezcla se dejó en reposo durante 4 días. A continuación, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con agua (~2 cm³) y se secó al aire para dar el compuesto del título en forma de cristales de color verde (PM 319,86, 0,14 g, 0,44 mmol, 86%).

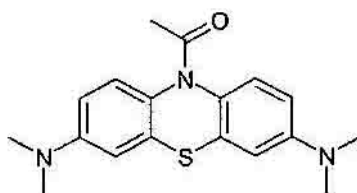
[00512] Los niveles de pureza para los productos se resumen en la siguiente Tabla. Se apreció que el material de partida Medex™ tenía una pureza correspondiente del 93,86%.

Tabla 5		
Procedimiento	Reactivo	Pureza (% en peso)
A	cloruro de hierro hexahidrato	99,09
B	Resina Amberlite I. R. 120	98,94

Síntesis 10

5 3,7-Dimetilamino-10-acetil-fenotiazina

[00513]



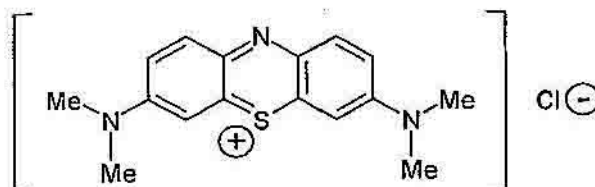
10 **[00514]** En un matraz de fondo redondo de 250 cm³ colocado en una atmósfera de argón se añadieron cloruro de metiltioninio (Medex™) (MTC·3H₂O, PM 373,90, 10 g, 26,7 mmol) y acetonitrilo (50 cm³). Se añadió en porciones hidrazina hidrato (NH₂NH₂·H₂O, PM 50,06, 2,85 cm³, 58,7 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 20 minutos. La suspensión de color pardo resultante se enfrió a 5 °C usando un baño de hielo-agua. Se añadieron anhídrido acético ((H₃CCO)₂O, PM 102,09, 25 cm³, 267 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (PM 129,24, 9,3 cm³, 53,6 mmol), y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 2 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se añadió agua (50 cm³) en agitación para dar un sólido de color verde claro, que se filtró usando un aparato de embudo Buchner convencional con un aspirador de agua, se lavó con agua (4 x 6 cm³), y se secó en una estufa a 60 °C durante 3 horas para producir el compuesto del título, que se purificó en etanol caliente (27 cm³), enfriando la solución a 5 °C usando un baño de hielo-agua de manera que se formase un precipitado, y filtrándolo usando un filtro Buchner convencional con un aspirador de agua para recoger los cristales. A continuación, los cristales se secaron en una estufa a 60 °C durante 3 horas (PM 327,45, 5,68 g, 17,4 mmol, rendimiento del 65%).

15 **[00515]** δ_H (250 MHz; CDCl₃) 2,16 (3H, s, CH₃), 2,92 (12H, s, NCH₃), 6,60-6,62 (2H, d, ArH). 6,70-6,73 (2H, d, ArH), 7,08-7,47 (2H, s a, ArH).

Síntesis 11

Cloruro de metiltioninio (MTC)

[00516]



35 **[00517]** La 3,7-dimetilamino-10-acetil-fenotiazina obtenida en la Síntesis 10 (PM 327,45, 5 g, 15,27 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo de 50 cm³, y se añadieron agua (10 cm³) y ácido clorhídrico (10 M, 5 cm³), y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 1 hora con agitación para dar una solución de color verde. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C usando un baño de hielo-agua, y se dividió en cuatro fracciones iguales (4 x 4 cm³). Se usó una fracción (4 cm³) en cada uno de los siguientes procedimientos de síntesis.

40 **Procedimiento A:** A una fracción (4 cm³, 3,82 mmol) se le añadió una solución acuosa de cloruro de hierro hexahidrato (FeCl₃·6H₂O, PM 270,30, 2,06 g, 7,63 mmol, 15 cm³), dando un color azul intenso inmediatamente. Después de 30 minutos, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con el filtrando (~5 cm³) y se secó al aire para dar

el compuesto del título en forma de un polvo de color verde (PM 319,86, 1,22 g, 3,82 mmol, 100%).

Procedimiento B: A una fracción (4 cm³, 3,82 mmol) se le añadió nitrito de isoamilo (PM 117,5, 0,45 g, 3,82 mmol, en 8 cm³ de etanol), dando un color azul intenso inmediatamente. Después de 30 minutos, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con el filtrado (~5 cm³) y se secó al aire para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color verde (PM 319,86, 0,64 g, 1,98 mmol, 52%).

Procedimiento C: A una fracción (4 cm³, 3,82 mmol) se le añadió nitrito de terc-butilamilo (PM 103,1, 0,39 g, 3,82 mmol, en 8 cm³ de etanol), dando un color azul intenso inmediatamente. Después de 30 minutos, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con el filtrado (~5 cm³) y se secó al aire para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color verde (PM 319,86, 0,67 g, 2,10 mmol, 55%).

Procedimiento D: A una fracción (4 cm³, 3,82 mmol) se le añadió resina Amberlite I.R. 120 (1,25 g), dando un color azul inmediatamente. La mezcla se calentó a 60 °C durante 30 minutos, y después se filtró en caliente para retirar la resina. Se añadió ácido clorhídrico (10 M, 1 cm³), y la mezcla se dejó en reposo durante 4 días. A continuación, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó con el filtrado (~5 cm³) y se secó al aire para dar el compuesto del título en forma de cristales de color verde (PM 319,86, 1,05 g, 3,29 mmol, 86%).

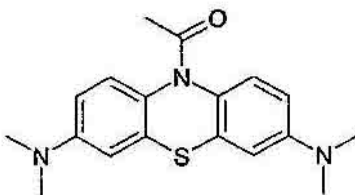
[00518] Los niveles de pureza para los productos se resumen en la siguiente Tabla. Se apreció que el material de partida Medex™ tenía una pureza correspondiente del 93,86%.

Tabla 5		
Procedimiento	Reactivo	Pureza (% en peso)
A	cloruro de hierro hexahidrato	99,09
B	nitrito de isoamilo	98,89
C	nitrito de terc-butilo	99,27
D	Resina Amberlite I. R. 120	98,94

Síntesis 12

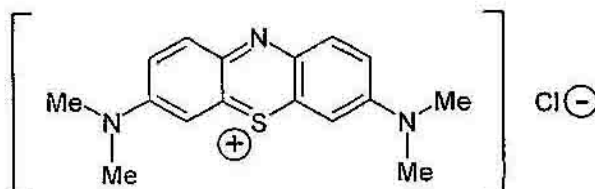
3,7-Dimetilamino-10-acetil-fenotiazina

[00519]

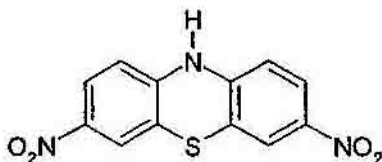


[00520] En un matraz de fondo redondo de 1000 cm³ colocado en una atmósfera de argón se añadieron cloruro de metiltioninio (Medex™) (MTC·3H₂O, PM 373,90, 50 g, 134 mmol) y acetonitrilo (250 cm³). Se añadió en porciones metilhidrazina (MeNHNH₂, PM 46,07, 14,26 cm³, 268 mmol). La mezcla se calentó a 35 °C y se agitó durante 20 minutos. La suspensión de color pardo resultante se enfrió a 5 °C usando un baño de hielo-agua. Se añadieron anhídrido acético ((H₃CCO)₂O, PM 102,09, 101 cm³, 1,0 mol) y N,N-diisopropiletilamina (PM 129,24, 46,7 cm³, 268 mmol), y la solución resultante se calentó a 100 °C durante 2 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y después se añadió agua (250 cm³) en agitación para dar un sólido de color verde claro, que se filtró usando un aparato de embudo Buchner convencional con un aspirador de agua, se lavó con agua (4 x 30 cm³), y se secó en una estufa a 60 °C durante 3 horas para producir el compuesto del título, que se purificó en etanol caliente (120 cm³) enfriando la solución a 5 °C usando un baño de hielo-agua de manera que se formase un precipitado, y filtrándolo usando un filtro Buchner convencional con un aspirador de agua para recoger los cristales. A continuación, los cristales se secaron en una estufa a 60 °C durante 3 horas (PM 327,45, 30,71 g, 93,8 mmol, rendimiento del 70%).

[00521] δ_H (250 MHz; CDCl₃) 2,16 (3H, s, CH₃), 2,92 (12H, s, NCH₃), 6,60-6,62 (2H, d, ArH), 6,70-6,73 (2H, d, ArH), 7,08-7,47 (2H, s a, ArH).

Síntesis 13Cloruro de metiltioninio (MTC)**[00522]**

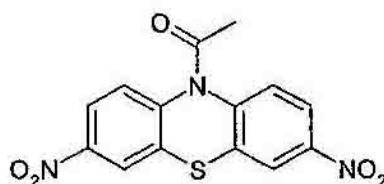
[00523] La 3,7-dimetilamino-10-acetil-fenotiazina obtenida en la Síntesis 9 (PM 327,45, 24,5 g, 75 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo de 500 cm³, y se añadieron agua (50 cm³) y ácido clorhídrico (10 M, 25 cm³), y la solución resultante se calentó a 80 °C durante 1 hora con agitación para dar una solución de color verde. La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C usando un baño de hielo-agua. Se añadió una solución acuosa enfriada (5 °C) de cloruro de hierro hexahidrato (FeCl₃·6H₂O, PM 270,30, 40,6 g, 150 mmol, 300 cm³), dando un color azul intenso inmediatamente. Después de 30 minutos de agitación, la suspensión se filtró y el precipitado se lavó con el filtrado (~25 cm³) y se secó al aire durante 30 minutos para dar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color púrpura. Este material se disolvió en una mezcla de agua (480 cm³) y ácido clorhídrico (10 M, 7,9 cm³) por calentamiento a reflujo antes de enfriarlo a 25 °C. Las agujas finas de color verde se filtraron, se lavaron con el filtrado (50 cm³) y se secaron en una estufa a 60 °C durante 18 horas para dar el compuesto del título que contenía agua al 9% (PM 319,86, 23,46 g, 74 mmol, 98%). (El rendimiento indicado se ha ajustado para representar el MTC anhidro). La masa del producto purificado que se obtuvo fue de 25,78 g, que contenía agua al 9%. Los datos de caracterización fueron lo mismos que se han indicado anteriormente para la Síntesis 6.

Síntesis 143,7-Dinitrofenotiazina**[00524]**

[00525] Se añadieron fenotiazina (PM 199,28, 20,00 g, 100 mmol), diclorometano (100 cm³) y ácido acético (40 cm³) a nitrito sódico (PM 69,00, 20,7 g, 300 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió más cantidad de ácido acético (40 cm³), diclorometano (100 cm³) y nitrito sódico (PM 69,00, 20,7 g, 300 mmol). Se añadieron 120 cm³ más de ácido acético para intentar separar la mezcla de reacción espesa. La mezcla se agitó durante 2 horas. La suspensión se filtró y se lavó con 100 cm³ de cada uno de etanol, agua, y finalmente etanol para dar un sólido de color púrpura/pardo. El residuo se agitó en DMF caliente (100 cm³) y se dejó enfriar antes de la filtración para dar el producto de dinitro del título, que se lavó con etanol (150 cm³) y se secó (PM 289,27, 24,88 g, 86,0 mmol, 86%) para dar un sólido de color pardo.

[00526] ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3331 (NH), 3294 (NH), 3229 (NH), 3101 (CH), 3067 (CH), 1602 (NO₂), 1558 (NO₂); δ_{H} (250 MHz; DMSO) 6,73-6,76 (2H, d, J 9, ArH), 7,78 (2H, s, ArH), 7,89-7,85 (2H, d, J 9, ArH).

Síntesis 153,7-Dinitro-10-acetil-fenotiazina**[00527]**



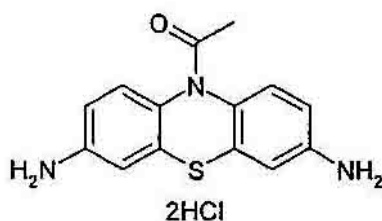
[00528] Una solución de 3,7-dinitrofenotiazina (PM 289,27, 24,0 g, 82,96 mmol), anhídrido acético (PM 102,09, 151 g, 1,48 mol) y piridina (100 cm³) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas. A continuación, la solución caliente se enfrió a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente sobre hielo-agua. El precipitado formado se filtró para dar el compuesto del título (PM 331,26, 21,14 g, 63,81 mmol, 77%) en forma de un sólido de color arena que se recrystalizó en acetona para dar agujas de color amarillo claro.

[00529] $\nu_{\max}$ (KBr)/cm⁻¹ 3091 (CH), 3063 (CH), 1680 (C=O), 1575 (NO₂), 1510 (NO₂); δ_{H} (250 MHz; CDCl₃) 2,28 (3H, s, CH₃), 7,65-7,69 (2H, d, *J* 9, ArH), 8,22-8,26 (2H, dd, *J* 2,75, 8,75, ArH), 8,33-8,32 (2H, d, *J* 2,5, ArH); δ_{C} (62,9 MHz; CDCl₃) 168,2 (C=O), 146,3 (ArC), 143,3 (ArC), 133,6 (ArC), 127,8 (ArC), 123,4 (ArC), 122,9 (ArC), 23,1 (CH₃); *m/z* (EN) 331,0 (80%, [M]⁺).

Síntesis 16

diclorhidrato de 3,7-diamino-10-acetil-fenotiazina

[00530]



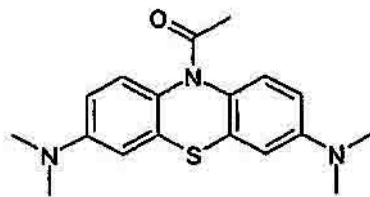
[00531] Una mezcla de 3,7-dinitro-10-acetil-fenotiazina (PM 331,26, 2 g, 6,04 mmol), paladio al 10% sobre carbono seco (0,2 g) y tetrahidrofurano (20 cm³) se calentó a 60 °C en una atmósfera de hidrógeno y se agitó a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre coadyuvante de celite, y se lavó con tetrahidrofurano (10 cm³). El filtrando de THF se acidificó con ácido clorhídrico (10 M, 4 cm³) para precipitar el producto en forma de un sólido. La suspensión se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color verde claro, que se secó a 60 °C durante 3 horas (PM 344,26, 4,3 mmol, 1,49 g, 72%).

[00532] δ_{H} (250 MHz; DMSO-d₆) 2,12 (3H, s, CH₃), 7,30 (2H, d, *J* 8,25, ArH), 7,45 (2H, s, ArH), 7,66 (2H, d, *J* 8,25, ArH); δ_{C} (62,9 MHz; CDCl₃) 168,6 (C=O), 136,1 (ArC), 133,6 (ArC), 132,8 (ArC), 128,1 (ArC), 120,8 (ArC), 22,6 (CH₃).

Síntesis 17

3,7-Dimetilamino-10-acetil-fenotiazina

[00533]



[00534] Se disolvió diclorhidrato de 3,7-diamino-10-acetil-fenotiazina (PM 344,26, 2,59 g, 7,55 mmol) en agua (7,5 cm³) en un matraz cónico (25 cm³) y a esta solución se le añadió una solución de hidróxido sódico (10%) para obtener un precipitado. El sólido se filtró para dar la amina libre 3,7-diamino-10-acetil-fenotiazina (PM 271,34, 2,05 g, 7,55 mmol) que se disolvió en ácido acético (20 cm³) y p-formaldehído (PM 30,03, 4,53 g, 151 mmol) y se añadió

cianoborohidruro sódico (PM 62,84, 4,74 g, 75,5 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas, después de lo cual se añadió agua (50 cm³) y el sólido se filtró para dar el producto en bruto. Este material se cristalizó en etanol (17 cm³) para dar el compuesto del título (PM 327,45, 0,75 g, 30%) en forma de un sólido incoloro.

[00535] P.f. 137 °C; $\nu_{\max}$ (KBr)/cm⁻¹ 2910 (CH), 2876 (CH), 2856 (CH), 2799 (CH), 1659 (C=O), 1596 (NO₂), 1502 (NO₂); δ_{H} (250 MHz; CDCl₃) 2,16 (3H, s, CH₃), 2,93 (12H, s, NCH₃), 6,59-6,62 (2H, d, *J* 8,5, ArH), 6,69-6,71 (2H, d, *J* 2,75, ArH), 7,08-7,47 (2H, s a, ArH); δ_{C} (62,9 MHz; CDCl₃) 170,3 (C=O), 148,9 (ArC), 127,2 (ArC), 127,1 (ArC), 127,0 (ArC), 110,9 (ArC), 110,7 (ArC), 40,7 (NCH₃), 22,9 (CH₃); *m/z* (EN) 284,2 (100%, [M - OAc]⁺), 328,1 (15%, [M + H]⁺), 350,1 (41%, [M + Na]⁺).

REFERENCIAS

[00536] Anteriormente se han citado varias patentes y publicaciones con el fin de describir y desvelar más completamente la invención y el estado de la técnica a la que pertenece la invención. A continuación se proporcionan citas completas para estas referencias. Cada una de estas referencias se incorpora en su totalidad en el presente documento mediante referencia en la presente memoria, con el mismo alcance como si cada referencia individual se indicara de manera específica e individual para incorporarse por referencia.

Badische Anilin- und Soda-Fabrik, 1877, "Verfahren Zur Darstellung Blauer Farbstoffe Aus Dimethyl-Anilin Und Anderen Tertiären Aromatischen Monaminen", Patente Alemana N° 1886, publicada el 15 de diciembre de 1877.

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

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

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

Cohn, G., 1899, "Verfahren zur Darstellung von Acetylleukomethylenblau und -athyleneblau", Chem. Zentralblatt, Vol. 70, II, pág. 503.

Cohn, G., 1900, "Zur Kenntniss des Leukomethyleneblaus", Chemische Berichte, Vol. 33, págs. 1567-1568. Colour Index, Vol. 4 (3ª edición, 1971), pág. 4470, Entrada Número 52015.

Drew, H.D.K., Head, F.S.H., 1933, "Derivatives of Methylene-blue", Journal of the Chemical Society, págs. 248-253.

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

Gilman, H., y col., "Some Derivatives of Phenothiazine", Journal of the American Chemical Society, 1944, Vol. 66, págs. 888-893.

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

Leventis, N., y col., "Synthesis of Substituted Phenothiazine Analogues to Methylene Blue by Electrophilic and Nucleophilic Aromatic Substitutions in Tandem, A Mechanistic Perspective", Tetrahedron, 1997, Vol. 53, No. 29, págs. 10083-10092.

Leventis, N., y col., 1997, "Synthesis of Substituted Phenothiazines Analogous to Methylene Blue by Electrophilic and Nucleophilic Aromatic Substitutions in Tandem. A Mechanistic Perspective", Tetrahedron, Vol. 53, No. 29, págs. 10083-10092.

Lillie, R.D., y col., 1979, "Zinc Chloride Methylene Blue, I. Biological Stain History, Physical Characteristics and Approximation of Azure B Content of Commercial Samples", Stain Technology, Vol. 54, N° 1, págs. 33-39.

Lohr, W., Grubhoffer, N., Sohmer, I., Wittekind, D., 1975, "The azure dyes: their purification and physiochemical properties. Purification of Azure B", Stain Technology, Vol. 50 (3), págs. 149-156.

Marshall, P.N., Lewis, S.M., 1975a, "The purification of Methylene Blue and Azure B by solvent extraction and crystallisation", Stain Technology, Vol. 50(6), págs. 375-381.

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

Masuya, Hiroto, 1992, "Phenothiazine Derivatives, Their Production and Use", Publicación de Patente Europea N° 0 510 668 A2, publicada el 28 de octubre de 1992.

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

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

Schweiger, L.F., y col., 2005, "Methods of [11 C]-Radiolabelling Phenothiazine and Phenothiazine-like Compounds", publicación de solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 2005/030676 publicada el 7 de abril de 2005.

Storey, J.M.D., y col., 2006, "Methods of Chemical Synthesis and Purification of Diaminophenothiazinium Compounds Including Methylthioninium Chloride (MTC)", publicación de solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 2006/032879 publicada el 30 de marzo de 2006.

Tomilin, O.B., y col., "Synthesis and Properties of Phenothiazine Derivatives", Chemistry of Heterocyclic Compounds, 1996, Vol. 32, N° 9, págs. 1105-1108.

Wischik, C.M., y col., 1996, "Inhibition of Tau-Tau-Association", publicación de solicitud de patente internacional

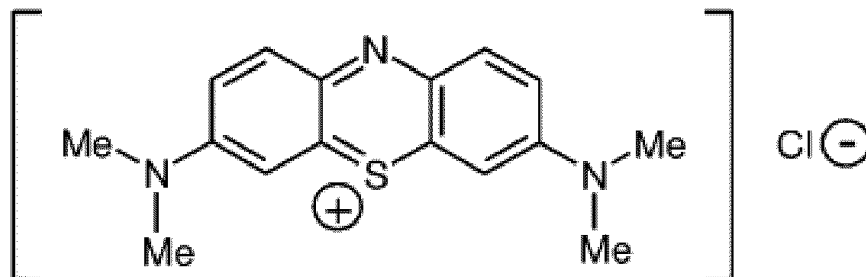
publicada (PCT) número WO 96/30766 publicada el 3 de octubre de 1996.

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

- 5 Wischik, C.M., y col., 2002b, "Neurofibrillary Labels", publicación de solicitud de patente internacional publicada (PCT) número WO 02/075318 publicada el 26 de septiembre de 2002.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:
un compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza de la siguiente fórmula:



en la que la alta pureza se **caracteriza por** una pureza superior al 99% (peso/peso) y una pureza elemental que es igual o mejor que los límites de la Farmacopea Europea (EP5.4), a saber:

- (i) una pureza de cromo que es igual o mejor que 100 µg/g;
- (ii) una pureza de cobre que es igual o mejor que 300 µg/g;
- (iii) una pureza de hierro que es igual o mejor que 200 µg/g;
- (iv) una pureza de aluminio que es igual o mejor que 100 µg/g;
- (v) una pureza de cadmio que es igual o mejor que 1 µg/g;
- (vi) una pureza de estaño que es igual o mejor que 10 µg/g;
- (vii) una pureza de manganeso que es igual o mejor que 10 µg/g;
- (viii) una pureza de mercurio que es igual o mejor que 1 µg/g;
- (ix) una pureza de molibdeno que es igual o mejor que 10 µg/g;
- (x) una pureza de níquel que es igual o mejor que 10 µg/g;
- (xi) una pureza de plomo que es igual o mejor que 10 µg/g;
- (xii) una pureza de zinc que es igual o mejor que 100 µg/g;

y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

2. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, en la que la alta pureza **se caracteriza por** una pureza superior al 99%, inferior al 0,15% de Azur A como impureza, inferior al 0,15% de Azur C como impureza, inferior al 0,05% de Violeta de Metileno Bemthsen (MVB) como impureza, y una pureza elemental que es igual o mejor que los límites de la Farmacopea Europea (EP5.4).

3. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o de un animal utilizando terapia.

4. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento de: una taupatía; una enfermedad de agregación de proteínas tau; enfermedad de Alzheimer (EA); enfermedad de Pick; Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP); demencia frontotemporal (DFT); DFT y parkinson ligando al cromosoma 17 (DFTP-17); complejo de desinhibición-demencia-parkinson-amiotrofia (CDDPA); degeneración pálido-ponto-nigral (DPPN); síndrome de Guam-ALS; degeneración pálido-nigro-luisianal (DPNL); degeneración córtico-basal (DCB); deterioro cognitivo leve (DCL); cáncer de piel; melanoma; metahemoglobinemia; una infección vírica; una infección bacteriana; una infección protozoaria; una infección parasitaria; malaria; leishmaniasis visceral; enfermedad del sueño Africana; toxoplasmosis; giardiasis; enfermedad de Chagas; infección por el virus de la Hepatitis C (VHC); infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); infección por el virus del Nilo Occidental (VNO); una sinucleinopatía; enfermedad de Parkinson (EP); demencia con cuerpos de Lewy (DLB, *dementia with Lewy bodies*); atrofia multisistémica (AMS); parkinson inducido por fármacos; y fallo autonómico puro (FAP).

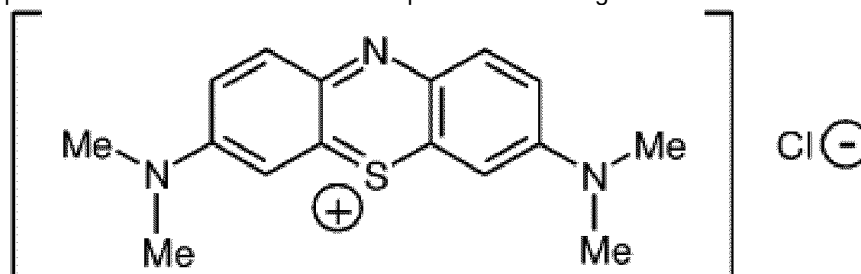
5. Composición farmacéutica para su uso, según la reivindicación 4, en la que el tratamiento es el tratamiento de metemoglobinemia.

6. Composición farmacéutica para su uso, según la reivindicación 4, en la que el tratamiento es el tratamiento de una taupatía, tal como enfermedad de Alzheimer.

7. Utilización de un compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza para la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de: una taupatía; una enfermedad de agregación de proteínas tau; enfermedad de Alzheimer (EA); enfermedad de Pick; Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP); demencia frontotemporal (DFT); DFT y parkinson ligando al cromosoma 17 (DFTP-17); complejo de desinhibición-demencia-parkinson-amiotrofia (CDDPA); degeneración pálido-ponto-nigral (DPPN); síndrome de Guam-ALS; degeneración pálido-nigro-luisianal (DPNL); degeneración córtico-basal (DCB); deterioro cognitivo leve (DCL); cáncer de piel; melanoma; metahemoglobinemia;

una infección vírica; una infección bacteriana; una infección protozoaria; una infección parasitaria; malaria; leishmaniasis visceral; enfermedad del sueño Africana; toxoplasmosis; giardiasis; enfermedad de Chagas; infección por el virus de la Hepatitis C (VHC); infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); infección por el virus del Nilo Occidental (VNO); una sinucleinopatía; enfermedad de Parkinson (EP); demencia con cuerpos de Lewy (DLB, *dementia with Lewy bodies*); atrofia multisistémica (AMS); parkinson inducido por fármacos; y fallo autonómico puro (FAP).

en la que el compuesto de diaminofenotiazinio de alta pureza es de la siguiente fórmula:



y en la que la alta pureza **se caracteriza por** una pureza superior al 99% (peso/peso) y una pureza elemental que es igual o mejor que los límites de la Farmacopea Europea (EP5.4), a saber:

- (i) una pureza de cromo que es igual o mejor que 100 µg/g;
- (ii) una pureza de cobre que es igual o mejor que 300 µg/g;
- (iii) una pureza de hierro que es igual o mejor que 200 µg/g;
- (iv) una pureza de aluminio que es igual o mejor que 100 µg/g;
- (v) una pureza de cadmio que es igual o mejor que 1 µg/g;
- (vi) una pureza de estaño que es igual o mejor que 10 µg/g;
- (vii) una pureza de manganeso que es igual o mejor que 10 µg/g;
- (viii) una pureza de mercurio que es igual o mejor que 1 µg/g;
- (ix) una pureza de molibdeno que es igual o mejor que 10 µg/g;
- (x) una pureza de níquel que es igual o mejor que 10 µg/g;
- (xi) una pureza de plomo que es igual o mejor que 10 µg/g;
- (xii) una pureza de zinc que es igual o mejor que 100 µg/g.

FIGURA 1

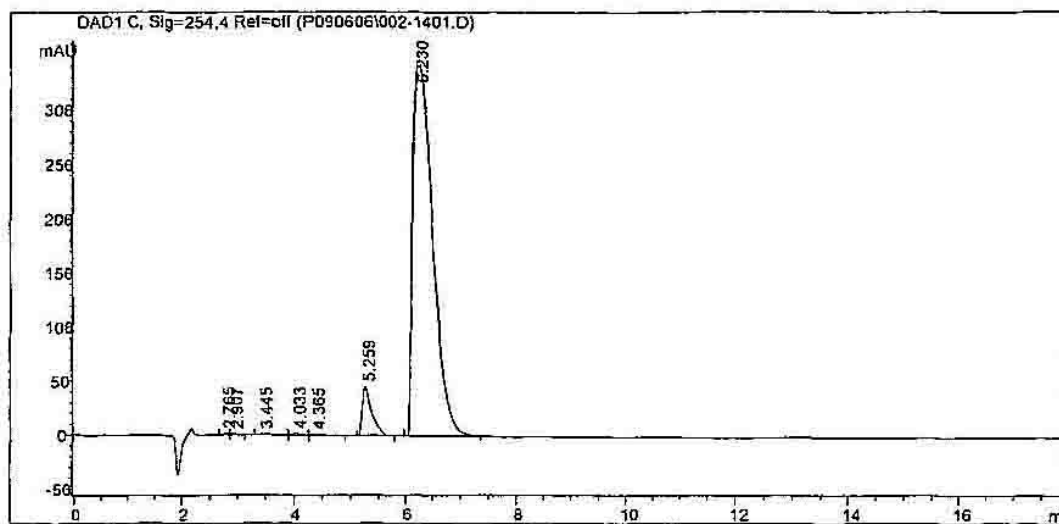


FIGURA 2

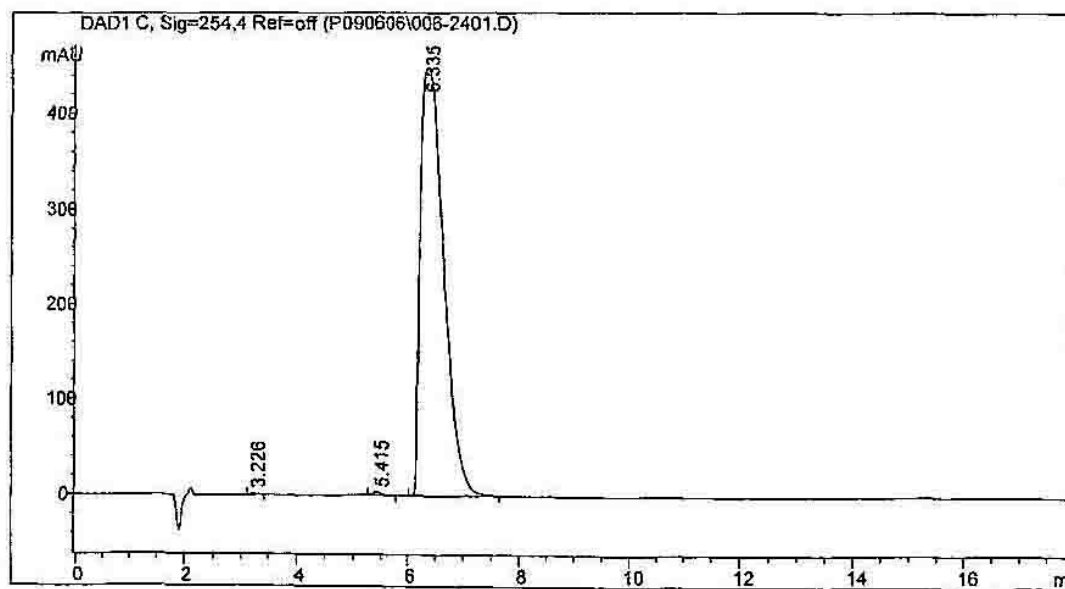


FIGURA 3

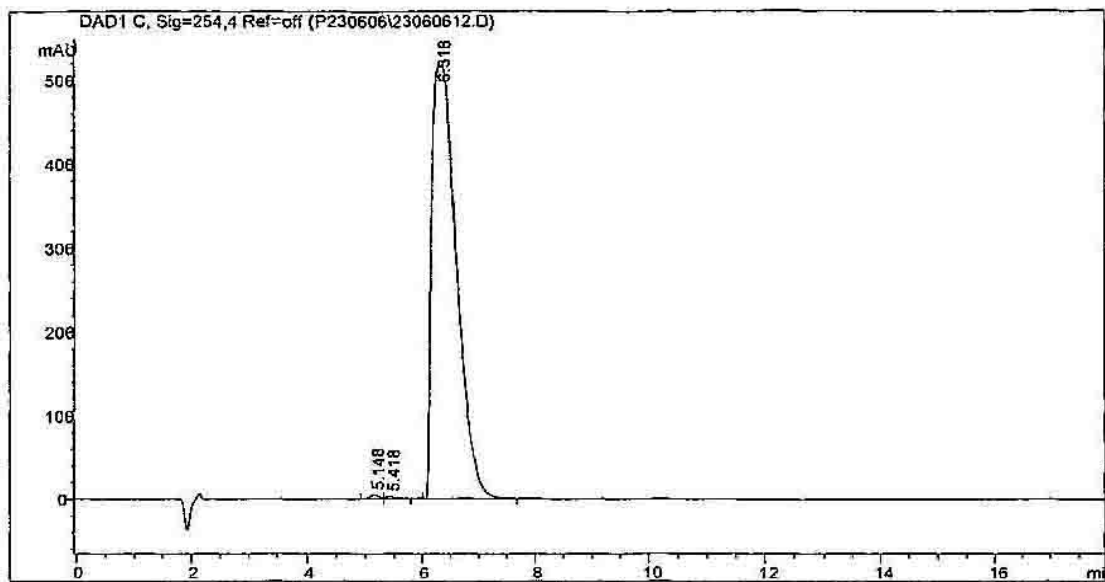


FIGURA 4

