



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년01월05일
(11) 등록번호 10-1478845
(24) 등록일자 2014년12월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 279/20 (2006.01) C07D 279/22 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7002882
(22) 출원일자(국제) 2007년07월12일
심사청구일자 2012년04월20일
- (85) 번역문제출일자 2009년02월12일
(65) 공개번호 10-2009-0048453
(43) 공개일자 2009년05월13일
(86) 국제출원번호 PCT/FR2007/001193
(87) 국제공개번호 WO 2008/006979
국제공개일자 2008년01월17일
- (30) 우선권주장
06 06330 2006년07월12일 프랑스(FR)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2006032879 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
프로방스 페끄놀로지
프랑스, 에프-13382 마르세이유 세텍스 13, 페끄
노블르 드 샤토-공베르, 호텔 페끄놀로지
- (72) 발명자
페로, 미셸
프랑스, 마르세유 에프-13013, 가스데우-공베르,
슈맹 드 루쎈 14
샤야, 바락
프랑스, 마르세유 에프-13013, 불르바르 프랑신느
3
- (74) 대리인
청운특허법인

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 김범수

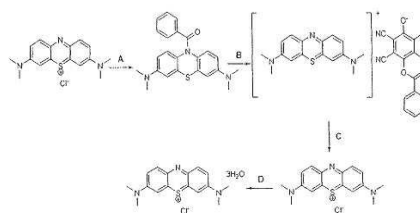
(54) 발명의 명칭 **디아미노페노티아지늄 화합물을 제조하는 방법**

(57) 요약

본 발명은 유도체(II)의 정제를 위한 단계를 포함하는 디아미노페노티아지늄 형태의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 공정으로 부터 생성된 생성물은 고순도를 갖는다. 본원 발명은 또한 상기 화합물들을 약제의 제조에 이용하는 것이다.

대표도 - 도1

메틸렌 블록의 화학적 개략도



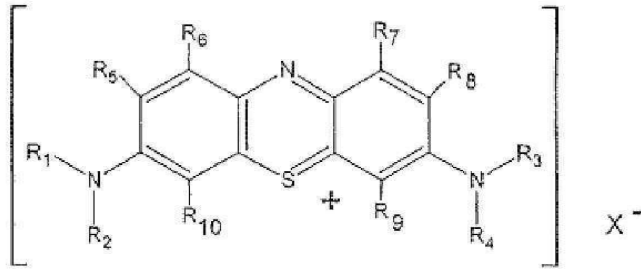
- A. H₂O/Na₂SO₄, NaOH, Benzoyl chloride
B. DDQ/CH₃CN
C. 이온 교환 그 다음 NaOH/H₂O pH 4
D. 수화 (H₂O)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 2의 화합물로부터 금속 화합물을 분리하는 것이 가능한 조건 하에서의 정제단계를 하나 이상 포함하는 하기 화학식 1에 상응하는 화합물의 제조방법:

<화학식 1>



(I)

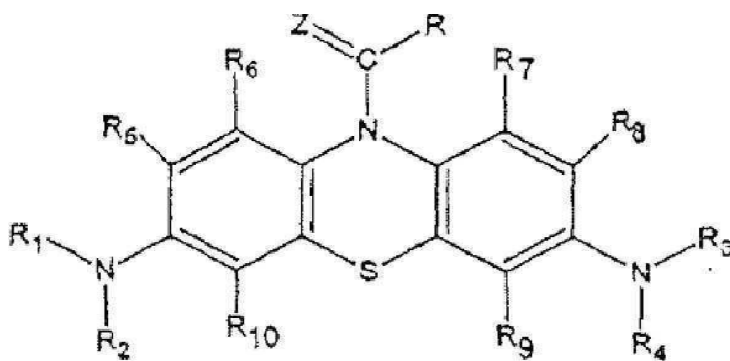
여기서, R₁, R₂, R₃ 및 R₄은 각각 독립적으로

- 수소 원자,
- 할로젠 원자 및, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카르보닐 또는 -CONH₂ 작용기로부터 선택된 하나 이상의 작용기로 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화된, 선형, 분지 또는 고리형 C₁-C₆ 알킬기,
- C₁-C₄ 알킬, 할로젠 원자, 및 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬옥시카르보닐 또는 -CONH₂ 작용기로부터 선택된 하나 이상의 작용기로 선택적으로 치환된 아릴(aryl)기로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고,

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀는 H이며,

X⁻는 유기 또는 무기 음이온을 나타내고,

<화학식 2>



(II)

여기서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 화학식 1에서의 동일하게 정의되고,

R은

- C₁-C₄ 알킬, 할로젠 원자, C₁-C₄ 할로알킬 및 니트로기로부터 선택되는 하나 이상의 작용기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 벤질기, 및

- C₁-C₄ 알킬, 할로젠 원자, C₁-C₄ 할로알킬, 및 니트로기로부터 선택된 하나 이상의 작용기로 방향환(aromatic nucleus)에 선택적으로 치환된 페닐옥시기 또는 벤질옥시기로부터 선택된 그룹을 나타내고,
Z는 O 및 S로부터 선택된 원자를 나타낸다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 서로 같거나 다르게, 수소 원자 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 방법은 하기의 요구조건을 하나 이상이 만족시키는 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법:

- X는 Cl 또는 OH를 나타내고,
- R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 서로 같거나 다르게 수소 원자 및 메틸로부터 선택되며,
- Z는 O를 나타낸다.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 화학식 1의 화합물은 테트라메틸티오닌 클로라이드(tetramethylthionine chloride) 또는 메틸렌 블루(methylene blue)인 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 화학식 1의 화합물은 디메틸렌티오닌 클로라이드(dimethylthionine chloride) 또는 아주르(Azure) A, 트리메틸티오닌 클로라이드(trimethylthionine) 또는 아주르 B, 모노메틸렌티오닌 클로라이드(monomethylthionine chloride) 또는 아주르 C로부터 선택된 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 정제 단계는 상기 금속 화합물을 보유(retaining)할 수 있는 지지체를 통한 하나 이상의 여과 (filtration)를 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 상기 여과 지지체는 실리카 겔, 중성, 염기성 또는 산성 알루미늄 겔, 미소공성 멤브레인 (microporous membrane), 금속-포획 (metal-capturing)기가 융합된 수지(resin), 및 금속-포획기가 융합된 섬유로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법.

청구항 8

청구항 6에 있어서, 상기 여과를 위하여, 상기 화학식 2의 화합물은 염소처리된 용매, 알콜, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트 또는 테트라히드로퓨란 (tetrahydrofuran), 또는 이들 용매의 혼합물로부터 선택된 용매에서 가용성인 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 방법은 화학식 2의 화합물의 페노티아진 고리(phenothiazine ring)의 아민의 탈보호(deprotection)를 위한 단계가 더 포함되는 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 탈보호는 퀸온(quinones), HNO₃, HClO₄, I₂, HCl, H₂SO₄, H₂O₂, 및 자외선 복사 처리로부터 선택된 수단에 의하여 수행되는 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 탈보호는 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논으로 수행되는 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법.

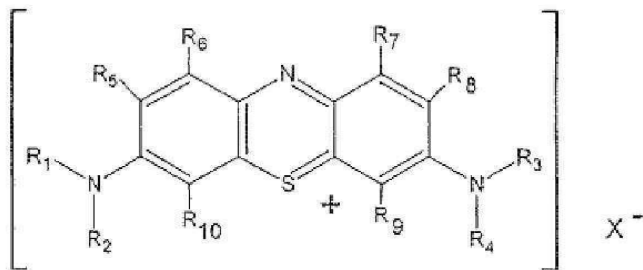
청구항 12

청구항 9에 있어서, HCl 처리에 의하여 이루어지는, 이온 교환을 위한 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 화학식 1에 대응하는 화합물을 제조하는 방법.

청구항 13

하기 화학식 2의 화합물이 탈보호 수단으로 퀸논을 이용하여 고리(ring)의 아민의 탈보호 단계를 하나 이상 포함하는 하기 화학식 1에 상응하는 화합물의 제조방법:

<화학식 1>



(I)

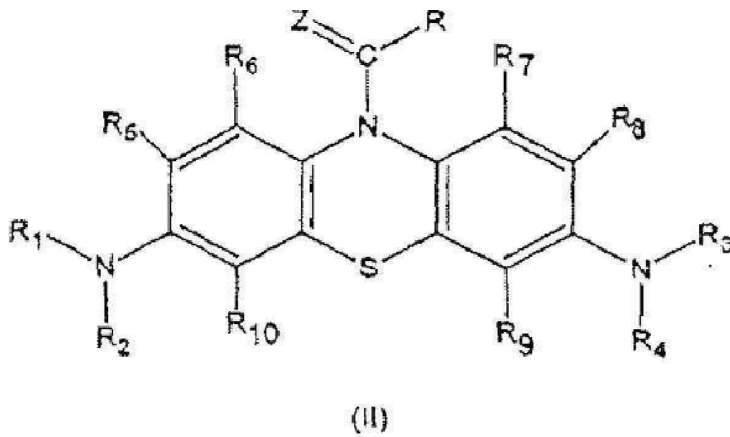
여기서, R₁, R₂, R₃, 및 R₄은 각각 독립적으로

- 수소 원자,
- 할로겐 원자 및, C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카르보닐 또는 -CONH₂ 작용기로부터 선택된 하나 이상의 작용기로 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화된, 선형, 분지 또는 고리형 C₁-C₆ 알킬기, 및
- C₁-C₄ 알킬, 할로겐 원자, 및 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬옥시카르보닐 또는 -CONH₂ 작용기로부터 선택된 하나 이상의 작용기로 선택적으로 치환된 아릴기로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고,

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀는 H이며,

X⁻는 유기 또는 무기 음이온을 나타내고,

<화학식 2>



여기서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 화학식 1에서와 동일하게 정의되고,

R은

- C₁-C₄ 알킬, 할로겐 원자, C₁-C₄ 할로알킬 및 니트로기로부터 선택되는 하나 이상의 작용기로 선택적으로 치환된 페닐 또는 벤질기, 및

- C₁-C₄ 알킬, 할로겐 원자, C₁-C₄ 할로알킬, 및 니트로기로부터 선택된 하나 이상의 작용기로 방향환(aromatic nucleus)에 선택적으로 치환된 페닐옥시기 또는 벤질옥시기로부터 선택된 그룹을 나타내고,

Z는 O 및 S로부터 선택된 원자를 나타낸다.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 탈보호 수단은 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(DDQ)인 것을 특징으로 하는 화합물의 제조 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항의 단계를 하나 이상 포함하는, 청구항 1에 의하여 정의되는 화학식 1의 화합물을 포함하는 약제의 제조 방법.

청구항 16

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항의 단계를 포함하는 메틸렌 블루를 포함하는 약제의 제조 방법.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

명세서

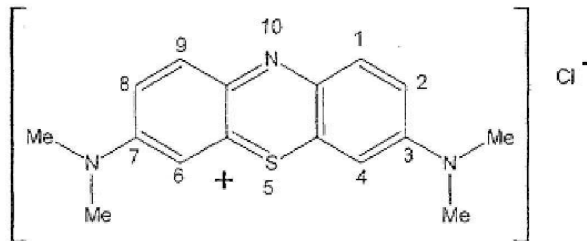
기술분야

[0001] 본 발명은 디아미노페노티아지늄 형태의 화합물을 생산하는 방법, 특히 이러한 화합물을 정제하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 본 발명의 주제는 디아미노페노티아지늄 형태의 화합물을 생산하는 신규한 방법, 특히 이러한 화합물을 정제하는 방법에 관한 것이다. 특히 이는 메틸렌 블루에 관한 것이고, 이로부터의 주제는 또한 본 방법으로부터 생산된 종래 기술 분야에 알려진 것보다 높은 순도를 갖는 생성물에 관한 것이다. 본 발명의 주제는 또한 약지의 제조를 위한 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0003] 메틸렌 블루 또는 3,7 클로라이드로도 알려진 메틸티오니움 염화물(Methylthionium chloride)은 하기의 형식에 대응하는 유기 화합물이다:



[0004]

[0005] 이 화합물은 산화환원 지시제 및 염료로서, 생물학 시스템에서, 분리 물질로서의 나노다공성(nanoporous) 물질에서, 및 광전기발색 영상에서 광 현상제(optical developer)로서 오랜기간 사용되어 왔다. 살균성, 항감염성(anti-infective), 해독제 및 진단 시약(diagnostic agent)으로서의 용도 또한 알려져 있다. 특히, 부인학(gynecology), 신생아학(neonatology), 암종학(cancerology), 종양학(oncology), 비뇨기학(urology), 안과학(ophthalmology), 및 위장병학(gastroenterology)에서의 용도가 발견된다. 혈액 내의 병원성 오염물의 감소(GB2373787), 또는 비정상적으로 확장된 혈류역학적 반응의 예방 또는 방지(W003/082296)와 같은 치료 영역에서의 새로운 용도가 발전되는 과정에 있다.

[0006] 상기 화합물에 대한 많은 합성 방법이 1877년(독일 특허 제1886호)이후로 설명되어 오고 있다. 이들 방법 모두는 적어도 하나의 합성 단계에서 금속 화합물을 사용하는 것은 일반적인 사실이다:

[0007] 특허 DE-1886은 N,N-디메틸-1,4-디아미노벤젠(N,N-dimethyl-1,4-diaminobenzene)의 산화결합이 H₂S 및 FeCl₃를 이용하여 이루어지는 방법을 설명한다.

[0008] Fiez David 등의, "Fundamental Processes of Dye Chemistry", 1949, Interscience, 308-314에서는 티아진 고리(thiazine ring)가 이산화 망간(manganese dioxide) 또는 황산 구리(copper sulfate)를 이용한 처리에 의하여 형성되는 방법을 설명한다. 이 방법은 또한 염화 아연(zinc chloride), 중크롬산 나트륨(sodium dichromate) 및 티오황산염 알루미늄(aluminum thiosulfate)을 이용한 처리를 포함한다.

[0009] WO 2005/054217에서는 메틸렌 블루 유도체(methylene blue derivatives) 및 이들의 제조 방법을 설명한다. 상기 화합물을 제조하는 방법은 개시물로서 페노티아진(phenothiazine)을 사용한다. 현재, 페놀티아진을 제조하는 방법으로 알려진 모든 방법은 금속 원자가 합성의 끝에 페놀티아진으로 킬레이트화(chelate)되는 금속 반응물을

요한다. 상기 방법에 의하여 얻어진 생성물은 그러므로 당연히 금속 잔여물과 추가적으로 아주르(Azure) B와 같은 통상의 유기 오염물로 오염된다.

[0010] WO 2006/032879에서는 철을 이용한 환원 단계, 중크롬산 나트륨을 이용한 산화 단계, 및 황산 구리를 이용한 산화 단계를 포함하는, 메틸렌 블루를 제조하는 방법을 설명한다.

[0011] 이들 방법은 불순물, 특히 메틸렌 블루의 금속 불순물을 감소시키기 위하여 이루어지는 지루하고 고비용이 드는 정제를 필요로 한다. 수반되는 정제 단계에도 불구하고, 상기의 다양한 방법은 불가피하게 많은 금속 불순물 및 유기 불순물, 특히 아주르 B, 아주르 C 및 아주르 A를 포함하는 메틸렌 블루를 생성한다.

[0012] WO 2006/032879에서는 유럽 약전(European Pharmacopeia)에 의하여 고정된 최대 한계치인 10%의 금속 불순물 수준을 달성하는 것이 가능하다고 주장하지만, 그러나 실시예에 따르면, 모든 금속에 대하여 동시에 이러한 수준이 얻어지지 않고, 정제 단계의 결과가 항상 재현 가능한 것도 아님을 알 수 있다. 다양한 상업적으로 이용 가능한 메틸렌 블루의 상세한 분석이 여기의 문서에 설명되어 있다.

[0013] 상기 유럽 약전은 메틸렌 블루의 생산자 누구도 종래의 요구를 충족하는 메틸렌 블루를 제조할수 없고, 또한 산업적인 양으로 제조할 수 없다는 이유에서 금속 한계치를 높이는 것에 대하여 최근 수정되었다(2006년 4월).

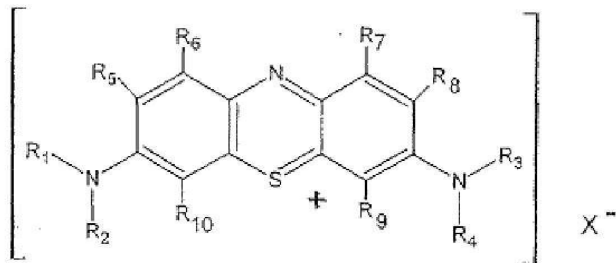
발명의 상세한 설명

[0014] 본 발명의 첫 번째 목적은 그러므로 경제적 조건의 충족 하에서 산업적 규모로 외삽 가능하고, 품질의 변화가 없는 고순도의 메틸렌 블루, 특히, 매우 낮은 금속 및 유기 불순물의 수준을 포함하는 고순도의 메틸렌 블루를 제조하는 방법을 개발하는 것이다. 하나의 변형에 따르면, 본 발명의 방법은 메틸렌 블루를 정제하는 방법이다.

[0015] 개발되어 온 방법은 메틸렌 블루 뿐만 아니라, 다른 디아미노페노티아지늄(diaminophenothiazinium) 형태의 유도체에도 적용된다.

[0016] 본 발명에 따른 방법은 하기 화학식 1에 대응하는 화합물을 제조하는 방법이다:

화학식 1



(I)

[0017] 여기서, 각각의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로

- [0019] - 수소 원자,
- [0020] - 할로젠 원자 및 C₁-C₆ 알콕시(C₁-C₆ alkocy), C₁-C₆ 알킬옥시카르보닐(C₁-C₆ alkyloxycarbonyl) 또는 -CONH₂ 작용기로부터 선택된 하나 이상의 작용기로 선택적으로 치환된, 포화 또는 불포화된, 선형, 분지형(branched) 또는 고리형(cyclic) C₁-C₆ 알킬기, 및

[0021] - C₁-C₄ 알킬, 할로젠 원자, 및 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알킬옥시카르보닐 또는 -CONH₂ 작용기로부터 선택된 하나 이상의 작용기로 선택적으로 치환된 아릴(aryl)기를 포함하는 그룹으로부터, 선택될 수 있고, 도 1에서 연속적으로 위치한 두개의 R_i 그룹(i = 1, 2...10)은 결합하여 고리를 형성할 수 있음이 이해되어야 한다. 예를 들어, R₁과 R₅, 또는 R₅과 R₆, R₇과 R₈, R₈과 R₃, R₃과 R₄, R₄과 R₉, R₁₀과 R₂, 또는 R₂과 R₁은 4번째 고리를 형성하기 위한, 선택적으로 치환된 단일 알킬 체인으로 이루어질 수 있고,

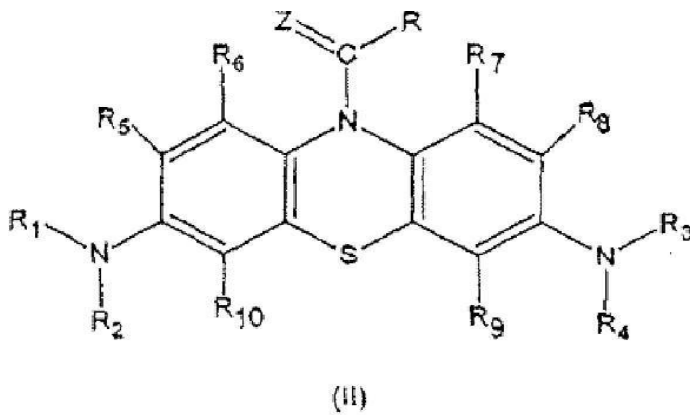
[0022] 또한, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀은 각각 독립적으로, F, Cl, Br 및 I의 할로젠 원소로부터 선택될 수 있고,

[0023] X⁻는 유기 또는 무기 음이온을 나타낸다.

[0024] 사용될 수 있는 상기 음이온은, 예를 들어, 상기 음이온은 염산, 브롬화수소 산(hydrobromic acid), 황산, 인산, 또는 질산과 같은 무기 산의 음이온; 예를 들어, 아세트산, 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid), 타르타르산(tartaric acid), 숙신산(succinic acid), 말레산(maleic acid), 푸말산(fumaric acid), 글루콘산(gluconic acid), 시트르산(citric acid), 말산(malic acid), 아스코르브산(ascorbic acid), 또는 벤조산(benzoic acid)과 같은 유기 산의 음이온, 또한 OH⁻를 포함한다.

[0025] 이 방법은, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀ 그룹이 화학식 1에서와 동일하게 정의되고, 하기 화학식 2의 화합물로부터 금속 화합물을 분리하는 것이 가능한 조건 하에서 정제 단계를 거치는 동안 하나 이상의 단계를 포함하는 것을 특징으로 하고,

화학식 2



[0026] 상기 화학식 2에서, R이

[0027]

[0028] - C₁-C₄ 알킬, 할로젠 원자, C₁-C₄ 할로알킬(haloalkyl) 및 니트로(nitro)기로부터 선택되는 하나 이상의 작용기로 선택적으로 치환된 페닐(phenyl) 또는 벤질(benzyl)기,

[0029] - 선형, 분지, 또는 고리형 C₁-C₈ 알킬기,

[0030] - C₁-C₈ 알킬아미노기,

[0031] - C₁-C₈ 알콕시기, 및

[0032] - C₁-C₄ 알킬, 할로젠 원자, C₁-C₄ 할로알킬, 및 니트로기로부터 선택된 하나 이상의 작용기로 방향환 (aromatic nucleus)에 선택적으로 치환된 페닐옥시 (phenyloxy) 또는 벤질옥시기 (benzyloxy),

[0033] 로부터 선택된 그룹을 나타내고,

[0034] Z는 O 및 S로부터 선택된 원자를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0035] 화학식 2의 화합물의 정제는 화학식 2의 화합물로부터 금속 화합물이 분리 가능하게 만들 수 있는 조건 하에서 수행된다: 상기 금속 화합물의 보유가 가능한 지지체를 통한 여과, 적합한 용매로부터의 결정화, 또는 당업자에게 알려진 일정의 방법.

[0036] 상기 금속 화합물의 보유가 가능한 지지체를 통한 여과에 의하여 정제가 수행되는 경우, 이런 지지체는 실리카 겔, 알루미나 겔(중성, 염기성 또는 산성), 선택적으로 변형된 규조토(modified diatomite), 셀라이트(celite), 미소공성 멤브레인(microporous membrane), 금속-포획(metal-capturing)기가 융합된(grafted) 수지(resin), 및 티올(thiol), 카복시산(carboxylic acid) 또는 3차 아민(tertiary amine) 작용기와 작은 금속-포획기가 융합된 섬유, 또는 다른 일정의 금속을 보유할 수 있는 성질을 가진 지지체로부터 선택될 수 있다. 융합된 섬유 중,

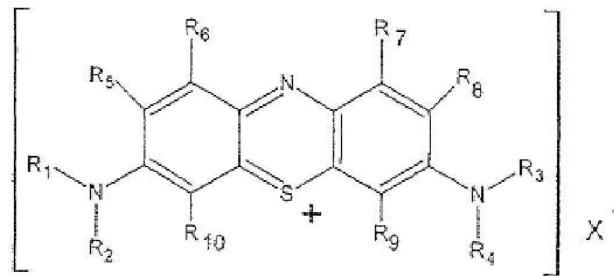
특히 상표 Smopex® 로 Johnson Matthey사에 의하여 판매되는 물질이 언급된다. 구조도 중, 상표 Clarcel®로 CECA 사에 의하여 판매되는 제품이 언급된다.

[0037] 상기 화학식 2의 화합물은 상기 화학식 1의 화합물의 산화, 및 그 이후에, R 및 Z는 상기에서처럼 동일한 정의를 가지고, Y는 선택적으로 디시클로헥실카르보다이미드(DCC) 형태의 활성제의 존재하에서의 F, Cl, I 또는 Br 과 같은 할로겐 원자, C₁-C₆ 알콕시기, -OCOR(무수물(anhydride))기, 및 히드록실기(hydroxyl group)으로부터 선택된 이탈기(leaving group)를 나타내는 적합한 보호기(protective group) R-CZ-Y를 가지는 페노티아지늄 고리(phenothiazinium ring)의 아민기의 반응에 의하여, 상기 화학식 1의 화합물로부터 시작하여 얻을 수 있다. 바람직하게는, R은 페닐기(phenyl group) 및 톨루일기(toluy group)로부터 선택된다.

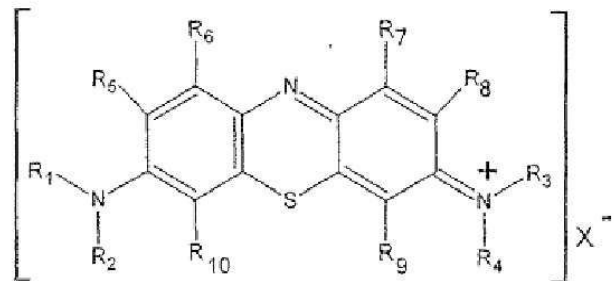
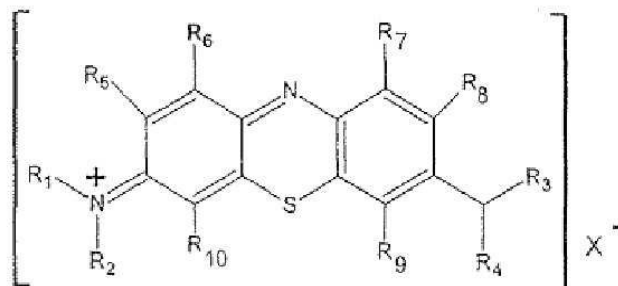
[0038] 화학식 2의 화합물이 화학식 1의 화합물로부터 시작하여 얻어지는 경우, 전체 방법은 화학식 1의 화합물의 정제이다. 그러나, 화학식 2의 화합물은 개시 물질로서 생성물 1을 사용하지 않는 다른 방법에 의하여 얻어질 수 있다.

[0039] 벤조일 류코 메틸렌 블루와 같은 화학식 2의 일정 화합물은 상업적으로 적용 가능하다.

[0040] 화학식 1에 의하여 표시되는 화합물은 수개의 등가 공명 구조에 의하여 나타내질 수 있다. 제한 없는 설명을 위하여, 하기에 화학식 1의 다른 등가 구조를 나타내었다:



[0041]



[0042]

[0043] 화학식 1 및 화학식 2에서, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 및 R₁₀는 서로 같거나 다르게 바람직하게는 할로겐 원자 및 C₁-C₄ 알킬로부터 선택된다. 바람직하게는, R₅, R₈, R₉ 및 R₁₀은 H를 나타낸다.

- [0044] 더욱 바람직하게는, 다음의 요구를 하나 이상 만족시킨다:
- [0045] - X는 Cl 또는 OH를 나타냄,
- [0046] - R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 서로 같거나 다르게 수소 원자 및 메틸로부터 선택됨,
- [0047] - R₆는 수소 원자를 나타냄,
- [0048] - R₇은 수소 원자를 나타냄, 또는
- [0049] - Z는 O를 나타냄.
- [0050] 바람직하게는, 상기 화학식 1의 화합물은 테트라메틸티오닌 클로라이드(tetramethylthionine chloride) 또는 메틸렌 블루(methylene blue)이다.
- [0051] 다른 변형에 따르면, 상기 화학식 1의 화합물은 디메틸티오닌 클로라이드(dimethylthionine chloride) 또는 아주르 A, 또는 트리메틸티오닌 클로라이드 또는 아주르 B, 또는 모노메틸클로라이드 또는 아주르 C이다.
- [0052] 본 발명에 따르면, 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법은 화학식 2의 정제를 위한 하나 이상의 단계를 포함한다: 특히, 여기의 정제는, 실리카 겔, 알루미늄 겔(중성, 염기성 또는 산성), 선택적으로 변형된 규조토(modified diatomite), 금속-포획(metal-capturing)제로 기능화된 수지(resin), 금속-포획제로 기능화된 섬유, 셀라이트(celite), 미소공성 멤브레인(microporous membrane), 또는 다른 일정의 금속을 보유할 수 있는 성질을 가진 지지체와 같은 금속 화합물을 보유할 수 있는 지지체를 통한, 화학식 2의 화합물의 여과를 위한 하나 이상의 단계를 포함한다.
- [0053] 보다 상세하게, 상기 변형에 따르면, 화학식 2의 화합물은 적절한 용매에 용해되고, 필터는 유리 컬럼(glass column), 소결된 유리 필터 또는 공업용 스핀-건조기와 같은 적합한 용기에 도입되는 여과 지지체와 함께 준비된다. 선택된 여과 지지체가 채워진 상기 용기는 함습(moistened), 바람직하게는 상기 화학식 2의 화합물이 용해되는 것과 동일한 용매로 함습된다.
- [0054] 상기 화학식 2의 화합물을 포함하는 용액이 상기 필터에 넣어지고, 상기 필터를 통하여 지나가는 용액은 회수되고, 상기 필터는 상기 화학식 2의 화합물에 사용된 것과 동일하거나 다른 용매로 수차례 행워진다. 녹여 분리된 부분은 회수되고 선택적으로 농축된다.
- [0055] 상기 화학식 2의 화합물을 용해하는데 사용가능한 용매 중, 예를 들어, 디클로로메탄(dichloromethane) 또는 클로로포름(chloroform)과 같은 염소처리된 용매, 이소프로판올, 에탄올 또는 메탄올과 같은 알콜, 또는 아세토니트릴(acetonitrile), 에틸 아세테이트(ethyl acetate) 또는 테트라히드로푸란(tetrahydrofuran), 또는 이들 용매의 혼합물이 바람직하다.
- [0056] 상기 화학식 1의 화합물 용액은 바람직하게는 1 내지 103 g/ℓ 범위의 농도를 갖는다. 더 낮은 농도는 너무 큰 용매 부피를 사용하게 되어, 안정성과 물질의 크기에 영향을 준다. 더 높은 농도는 생성물의 용해도로 인하여 생각하기 어렵다.
- [0057] 여과될 생성물 kg 당 거의 0.1 내지 10kg의 여과 지지체가 사용된다. 화학식 2의 생성물이 완전히 용리(elution)될 때까지, 화학식 2의 생성물의 kg당 0.1 내지 50 ℓ로 필터를 세척하는 것이 바람직하다. 본 발명의 방법은 화학식 2의 생성물에서 이들의 금속 불순물을 제거하는데 이점을 갖는다.
- [0058] 결정화에 의하여 화학식 2의 순도가 선택되는 경우, 용매는 에탄올과 같은 알콜 및 메틸렌 클로라이드와 같은 염소 처리된 용매가 바람직하다.
- [0059] 바람직하게는, 화학식 2의 화합물은, 바람직하게는 F, Cl, Br, I C₁-C₆ 알콕시기, -OCOR(안히드라이드)기, 및 히드록실기로부터 선택된 Y를 갖는 보호기 R-CZ-Y와 선택적으로 디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 형태의 활성화제의 존재 하에서 반응되는 화학식 1의 화합물로부터 시작되어 만들어진다.
- [0060] 상기 반응은 일반적으로 물 또는 물 및 예를 들어, 아세토니트릴(acetonitrile), 테트라히드로푸란, 디클로로메탄 또는 일정의 적절한 유기 용매와 같은 용매의 혼합물의 염기성 또는 중성의 매개물(medium)에서 이루어진다.
- [0061] 상기 반응은 발열반응이고, 상기 혼합물의 온도를 거의 주위(ambient)온도로 유지시키는 것을 가능하게 하는 냉각이 바람직하게 사용된다.

- [0062] 개시 생성물 1은 상업적으로 입수할 수 있거나, 또는 W02006/032879에 설명되어 있는 것과 같이 알려진 방법에 의하여 제조될 수 있다.
- [0063] 일반적으로, 화학식 1의 생성물은 생성물 1에서 불순물로 발견되는 금속 유도체의 사용을 요구하는 합성 방법에 의하여 제조된다. 메틸렌 블루뿐만 아니라, 아주르 A, 아주르 B 및 아주르 C의 경우가 상기와 같다.
- [0064] 화학식 1의 화합물은 직접적으로, 간단하게 및 효율적으로 금속 및 유기 불순물을 제거할 수 없다. 종래 기술의 방법은 만족할만한 수율을 갖지 못하고, 잔여 불순물의 수준의 제어가 어려운 연속적인 재결정화를 요구한다.
- [0065] 또한, 화학식 1의 생성물은 킬레이트화된 금속의 성질을 갖고, 이에 반하여 생성물 2는 킬레이트화되지 않는다. 이들의 정제는 그러므로 화학식 1의 화합물의 직접적인 정제보다 더 효율적이다.
- [0066] 본 발명의 방법의 다양한 단계에서, 외부 오염물이 도입되지 않도록, 비-금속 물질 및 금속 잔여물이 없는 반응물 및 용매의 사용에 주의가 요구된다.
- [0067] 화학식 2의 생성물이 정제된, 특히, 본 발명의 방법에 따라 여과(filtration)를 거친 이후, 바람직하게는 화학식 2의 화합물의 페노티아진 고리의 아민의 탈보호(deprotection)를 위한 단계가 수행된다. 금속 오염물의 도입을 예방하고, 화학식 1의 화합물의 분해를 방지하는 상태하에서, 상기 탈보호는 당업자에게 알려진 방법에 의하여 수행된다. R-CZ기의 탈보호를 위하여 사용되는 방법 중, 예를 들어, 2,3-디클로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(DDQ)과 같은 퀴논(quinones), HNO₃, HClO₄, I₂, HCl, H₂O₂, 및 자외선 복사를 이용한 처리가 있다. 상기 단계를 우하여는 퀴논이 바람직하게 사용되고, 더 바람직하게는 2,3-디클로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone)이 사용된다. 바람직하게는, 상기 탈보호 반응은 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 및 아세톤에서 선택된 용매에서 수행된다. 상기 용매는 상기 단계를 위한 바람직한 용매는 아세토니트릴이다.
- [0068] 바람직한 탈보호 조건은 화합물 2에 대하여 0.80 내지 1.1 몰당량, 더 바람직하게는 0.85 내지 1.05 몰당량, 바람직하게는 0.90 내지 1 몰당량의 DDQ의 사용이다. 바람직하게는 상기 탈보호는 -40 °C 내지 -5 °C 사이의 온도에서 수행된다. 비록 완벽히 차단되는 것은 아니지만, 더 낮은 온도는 반응 시간이 길어지는 단점을 갖고, 더 높은 온도는 부산물의 형성을 일으킬 수 있다.
- [0069] 사용되는 탈보호 방법에 따라, 원하는 X⁻ 음이온을 포함하는 화학식 1의 화합물을 얻기 위하여 이온 교환의 수행이 필요할 수 있다. 바람직하게는, 상기 이온 교환은 HCl, 바람직하게는 에틸아세테이트 처리에 의하여 수행된다. 다른 용매가 사용될 수 있으나, 몇몇은 부산물을 생성할 수 있다.
- [0070] 상기 개시된 화학식 2의 화합물의 탈보호를 위한 조건은 특히 상기 단계 동안 금속 불순물의 유입 없이 또는 유기 불순물의 형성 없이, 화학식 1의 화합물을 달성하는 것을 가능하게 하는 장점을 갖는다. 본 발명의 일구체에 따르면, 화학식 2의 화합물을 금속을 보유할 수 있는 지지체를 사용한 여과 이외의 방법, 예를 들어 적절한 용매로부터의 결정화에 의하여 정제하는 것을 생각할 수 있다. 상기 구체예에 따르면, 화학식 2의 화합물은 이후에 바람직하게는 상기 개시된 조건에서, 금속 화합물의 사용과 관련없는 일정의 탈보호 방법, 특히 퀴논, 특히 DDQ를 사용하여 탈보호된다.
- [0071] 본 발명의 다른 목적은 그러므로 상기 설명된, 금속 화합물의 사용과 관련없는 탈보호 방법을 사용한 화학식 2의 화합물의 페노티아진 고리의 아민의 R-CZ- 기의 탈보호를 위한 하나 이상의 방법을 포함하는, 화학식 1에 대응하는 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0072] “금속 화합물의 사용과 관련없는 탈보호 방법”이란 표현은 예를 들어 에나멜을 입힌 반응기와 같은 금속 부분을 포함하지 않는 반응기에서 비-금속 반응물, 및 금속 잔여물을 포함하지 않는(바람직하게는 <0.01 ppm) 용매의 사용을 의미하는 것이다.
- [0073] R-CZ- 기의 탈보호를 위하여 사용될 수 있는 방법 중, 퀴논, 예를 들어 2,3-디클로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone)과 같은 퀴논, HNO₃, HClO₄, I₂, HCl, H₂SO₄, H₂O₂, 및 자외선 복사를 이용한 처리가 언급된다. 바람직하게는 퀴논, 더욱 바람직하게는 2,3-디클로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone)이 상기의 단계에 사용된다. 유리하게, 상기 설명된 DDQ의 사용을 위한 조건이 사용된다.
- [0074] 화합물 1을 제공하기 위한 화합물 2의 탈보호를 위한 방법은 생성물 2와 비교하여 추가적인 금속 불순물을 포함하지 않는 화합물 1의 달성을 가능하게 한다. 또한, 상기 탈보호 조건은 유기 분해 생성물의 형성을 방지한다.

사실, 상기 화학식 1의 화합물은 제한된 안정성을 가지고, 예를 들어 분리하기 어려운 메틸렌 블루 내지 아주르 A, B, 및 C와 같은 일정 처리 조건의 사용은 분해를 일으킨다.

- [0075] 본 발명의 방법은 금속 오염물이 결여되고 높은 화학적 순도를 갖는, 말하자면 확실하고, 재생산가능하고, 산업적인 규모에 적용 가능한 화학식 1의 화합물로의 접근을 가능케 한다. 상기 특성은 약학적 특성의 화학식 1의 생성물을 제공하는 것이 가능할 수 있도록 하는데 필수적이다.
- [0076] 특히, 본 발명의 제조 방법 또는 정제 방법은 메틸렌 블루 g당 0.02 $\mu\text{g/g}$ 이하의 카드뮴 메틸렌 블루 또는 테트라메틸티오닌 클로라이드를 산업적인 양 및 재생산 가능하게 얻는 것을 가능하게 하는 유일한 방법이다. 이런 생성물은 본 발명의 다른 목적으로 간주된다.
- [0077] 본 발명의 또 다른 목적은 유럽 약전 5.4(2006년 4월 판)의 조건 하에서 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography)로 측정된 97 %를 초과하는, 바람직하게는 98%를 초과하는, 더욱 바람직하게는 99%를 초과하는 순도를 갖고, 메틸렌 블루 g 당 4.5 $\mu\text{g/g}$ 미만, 바람직하게는 3 $\mu\text{g/g}$ 미만, 더욱 바람직하게는 2.5 $\mu\text{g/g}$ 미만의 알루미늄을 갖는 메틸렌 블루 조성물 또는 테트라메틸티오닌 클로라이드 조성물이다.
- [0078] 본 발명의 방법은 또한 유럽 약전 5.4(2006년 4월 판)의 조건 하에서 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography)로 측정된 97%를 초과하는, 바람직하게는 98 %를 초과하는, 더욱 바람직하게는 99%를 초과하는 순도를 갖고, 메틸렌 블루 g 당 0.5 $\mu\text{g/g}$ 미만의 주석을 갖는 메틸렌 블루 조성물 또는 테트라메틸티오닌 클로라이드 조성물로의 접근을 가능하게 하는 유일한 방법이다.
- [0079] 본 발명의 방법은 또한 유럽 약전 5.4(2006년 4월 판)의 조건 하에서 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography)로 측정된 97%를 초과하는, 바람직하게는 98%를 초과하는, 더욱 바람직하게는 99%를 초과하는 순도를 갖고, 메틸렌 블루 g 당 0.95 $\mu\text{g/g}$ 미만의, 바람직하게는 0.90 $\mu\text{g/g}$ 미만의, 더욱 바람직하게는 0.80 g/g 미만의 크롬을 갖는 메틸렌 블루 조성물 또는 테트라메틸티오닌 클로라이드 조성물로의 접근을 가능하게 하는 유일한 방법이다.
- [0080] 본 발명에 따른 방법은, 산업적인 양으로, 유럽 약전 5.4(2006년 4월 판)의 조건 하에서 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography)로 측정된 불순물을 3% 미만, 바람직하게는 2% 미만, 더욱 바람직하게는 1% 미만이고, 20 $\mu\text{g/g}$ 미만, 바람직하게는 15 $\mu\text{g/g}$ 미만, 더욱 바람직하게는 10 $\mu\text{g/g}$ 미만의 금속 불순물 수준을 포함하는 메틸렌 블루 조성물 또는 테트라메틸티오닌 클로라이드 조성물에 접근할 수 있는 유일한 방법이다.
- [0081] 본 발명의 다른 주제는 메틸렌 블루 또는 테트라메틸티오닌 클로라이드가 제외되고, 100 $\mu\text{g/g}$ 미만, 바람직하게는 50 $\mu\text{g/g}$, 특히 바람직하게는 30 $\mu\text{g/g}$ 의 전체 금속 불순물 수준을 포함하는 화학식 1의 화합물이다. 바람직하게는, 상기 화합물은 다음의 요구를 하나 이상 만족한다:
- [0082] - 유럽 약전 5.4(2006년 4월 판)의 조건 하에서 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography)로 측정된 97%, 바람직하게는 98%, 더욱 바람직하게는 99%를 초과하는 순도,
- [0083] - 5 $\mu\text{g/g}$ 미만, 바람직하게는 4 $\mu\text{g/g}$ 미만, 더욱 바람직하게는 3 $\mu\text{g/g}$ 미만 수준의 알루미늄 수준,
- [0084] - 0.1 $\mu\text{g/g}$ 미만, 바람직하게는 0.05 $\mu\text{g/g}$ 미만, 더욱 바람직하게는 0.02 $\mu\text{g/g}$ 미만의 카드뮴 수준,
- [0085] - 0.5 $\mu\text{g/g}$ 미만, 바람직하게는 0.4 $\mu\text{g/g}$ 미만, 더욱 바람직하게는 0.3 $\mu\text{g/g}$ 미만의 주석 수준.
- [0086] 메틸렌 블루는 다양한 감염의 처리에 수십년간 사용되어 왔다. 메틸렌 블루는 소독제(antiseptic), 항감염제(anti-infective), 해독제(antidote), 및 진단제(diagnostic agent)로서 사용된다. 최근에는, 메틸렌 블루의 항바이러스 활동이 설명되어오고, 또한 감염, 특히 패혈성 쇼크(septic shock), 혈액 또는 플라즈마 내의 병원성 오염물의 존재, 확장된 혈류역학적 반응(exaggerated hemodynamic reaction), HIV 감염, 웨스트 나일 바이러스 또는 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus), 알츠하이머 병, 말라리아, 유방암 또는 조울증성 장애(manic depressive disorders)와 같은 병리학적 조건(pathological condition)에 대항하는 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0087] 마침내, 화장품(cosmetics) 또는 안과적 적용(ophthalmic application)을 위한 물품에도 사용될 수 있다.
- [0088] 상기 모든 치료상의 용도 및 특히 알츠하이머 병의 예방 및 치료라는 점에서, 고순도, 및 매우 낮은 금속 불순물을 포함하는 메틸렌 블루가 요구된다.

[0089] 적합한 약학적으로 허용가능한 담체 (carrier) 또는 지지체에 든 본 발명의 메틸렌 블루 조성물을 포함하는 약제는 본 발명의 다른 주제를 구성한다.

[0090] 상기 담체 또는 지지체 및 투여되는 메틸렌 블루 조성물의 양은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0091] 본 발명의 다른 구체예는 상기 설명된 하나 이상의 단계를 포함하고, 특히 화학식 1의 화합물을 정제하는 단계 및/또는 화합물 1에 제공하기 위하여 화합물 2의 탈보호를 위한 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 화학식 1의 화합물을 포함하는 약제를 제조하는 방법에 관한 것이다.

실시예

[0093] 상업적으로 이용 가능한 메틸렌 블루는 도 1의 방법에 따라 정제된다.

1 - 벤조일 류코 메틸렌 블루의 합성(단계 A)

[0095] 다음이 교반기(stirrer)를 갖춘, 질소 하의, 120 l의 재킷 반응기로 도입된다:

[0096] - 증류수,

[0097] - 다량의 금속 불순물(Al, Fe, Cu, Cr)을 포함하고 있는, 레퍼런스 CI 52015로 Leancare Ltd 사에 의하여 판매되는, 4.2 kg(10.7 몰)의 메틸렌 블루.

[0098] 상기 혼합물은 15분 동안 교반하도록 두고, 그 이후에 6.9 kg의 나트륨 하이드로설파이트(sodium hydrosulfite) Na₂S₂O₄가 들어있는 85%의 수용액이 첨가된다. 색이 청색에서 베이지색으로 변한다. 상기 혼합물은 45분 이상 동안 교반하도록 두고, 그 이후에 펠렛 형태의, 2.69 kg의 수산화 나트륨이 첨가된다. 반응 온도는 18 내지 20 °C 사이로 유지된다. 상기 첨가의 지속은 30분이고, 생성 혼합물은 30분 이상 교반하도록 둔다. 7.90 l의 벤조일 클로라이드는 그 이후에 적상하여 첨가된다. 상기 반응 혼합물은 녹색-베이지 색으로 변한다. 첨가의 지속은 2 시간이고, 생성 혼합물은 그 이후에 20 시간동안 교반하도록 둔다.

[0099] 처리(Treatment):

[0100] 교반이 멈추고 난 이후, 상기 혼합물은 15 분 동안 침전에 의하여 분리 되게 하고, 상청액(supernatant)을 추출한다(drawn up). 80 l의 물(25 볼륨)이 첨가되고, 교반 및 침전에 의한 분리 이후에, 상기 상청액을 다시 추출한다. 24 l의 EtOH가 첨가되고, 거의 5분 동안 교반 및 침전에 의한 분리 이후에, 16 l의 물이 첨가된다. 15 분 동안 교반된 이후에, 상기 혼합물은 리시버(receiver)를 통하여 여과된다. 상기 실시가 3번 반복된다. 건조 이후, 2.9 kg(수율: 66%)의 벤조일 류코 메틸렌 블루가 얻어진다.

[0101] 2- 정제

[0102] 30 l의 CH₂Cl₂에 가용화된, 제1단계로부터 유도된 4.25 kg의 벤조일 류코 메틸렌 블루가 사용된다. 상기 용액은 3 부분의 실리카(Merck Gerudan Si60)(11.5 kg) 및 30 리터의 CH₂Cl₂로 세척된 0.5 kg의 풍텐블로 샌드를 통하여 여과된다. 상기 CH₂Cl₂는 진공 하에서 증발에 의하여 제거된다. 6 l의 에탄올이 첨가된다. 상기 혼합물은 차가운 상태에서 교반되도록 두고, 그 이후에 리시버를 통하여 여과된다. 상기 생성물은 진공 하에서 건조된다. 3.4 kg의 정제된 벤조일 류코 메틸렌 블루가 얻어진다(수율: 80%).

[0103] 순도: +99% HPLC

[0104] 금속: 금속 함량(µg/g)은 3번의 테스트에 대하여 표 1에 나타내었다.

표 1

[0105]

테스트	테스트 1	테스트 2	테스트 3
Al	0.5	0.5	0.1
Cu	0	0	0.4
Fe	0	0	0.1
Zn	0.9	0.7	0.5
Ni	0.1	0.1	0.1
Cr	0.3	0.3	0.03
Mo	0.1	0.1	0.1
Mn	0.02	0	0

Sn	0.5	0.4	0.5
Pb	5	3.2	2.4
Cd	0.2	0.2	0.07

[0106] **3-디벤조일레이션(debenzoylation)**

[0107] 아래의 것이 주변온도로 100 ℓ의 재킷 에나멜 반응기에 도입된다:

[0108] -45 ℓ의 아세토니트릴(ACN),

[0109] -제2단계로부터 유도되고, 교반된 1.6 kg의 벤조일 류코 메틸렌 블루. 상기 혼합물은 주변 온도로 30분 동안 교반되도록하고, 그 이후에 상기 온도는 -18℃로 낮아진다. 4 ℓ의 ACN에 가용화된 950 g의 DDQ이 한 부분에 첨가된다. 상기 혼합물은 2 시간 동안 -18℃에서 교반하도록 둔다. 여과가 이루어진다. 상기 DDQ를 갖는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진 복합물(complex)이 얻어지고, 이어지는 단계에 바로 사용된다.

[0110] **4 - 염화(salification)**

[0111] 3번째 단계로부터 유도된 상기 케이크가 수개의 조각으로 재킷 에나멜 반응기로 재도입된다. 4 ℓ의 EtOAc가 첨가된다. 상기 혼합물은 주변온도로 30 분 동안 교반하도록 둔다. 상기 온도는 -18℃로 감소된다. 16 ℓ의 EtOAc(4N 용액)에 있는 2.5 kg의 HCl이 첨가된다. 상기 혼합물은 -18℃에서 2시간동안 교반된다. 상기 혼합물은 여과되고, 이후에 상기 케이크는 반응기로 재도입된다. 30 ℓ의 EtOAc는 -18℃로 첨가되고, 상기 혼합물은 다시 여과된다.

[0112] **5 - 중성화**

[0113] 30 ℓ의 아세톤이 첨가되고, 이어서 500 ml의 물에 가용화된 NaOH 200 g의 용액이 첨가된다. 상기 혼합물은 여과된다. 4번째 단계로부터 유도된 생성물은 30 ℓ의 아세톤과 반응기로 도입된다. 중간물(medium)은 주변 온도로 1시간동안 교반된다. 상기 pH는 4.0이다. 상기 중간체는 여과된다. 이것을 리시버에서 진공 상태로 둔다.

[0114] **6 - 정제 및 수화(hydration)**

[0115] 5번째 단계로부터의 생성물 1.9 kg 및 CH₂Cl₂/EtOH 50/50 혼합물 30 ℓ가 주변온도로 N₂ 하의 40 ℓ의 에나멜 반응기에 도입된다. 상기 생성 혼합물은 리플럭스된다(43℃). 이것은 고온 상태에서 마이크로하이버 필터(Whatman GF/D)로 여과된다. 상기 실시가 2번 수행된다. 상기 반응기는 탈염수(demineralized water)로 세척된다. 상기 여과액은 상기 반응기로 재도입된다. 24 리터의 용매가 진공 하에서 28 ℃로 증류된다(3 시간). 상기 중간물은 반응기로 되돌려진다. 1 ℓ의 미세여과된 물이 첨가된다. 상기 혼합물은 -18℃로 냉각된다. 40 ℓ의 EtOAc가 첨가되고, 생성 혼합물이 저온에서 밤새 교반하도록 둔다. 이것은 10 ℓ의 EtOAc 페이스트를 만든다. 삼수화물 형태의 1.4 kg의 정제된 메틸렌 블루가 얻어진다.

[0116] 금속 불순물이 표 2에 분석되고 기록되었다.

표 2

[0117]

원소	양 (µg/g)
Al	1.3
Cu	0.5
Fe	1.9
Zn	1.7
Ni	0.5
Cr	0.8
Mo	0.2
Mn	0.08
Sn	0.4
Pb	0.1
Cd	0.04

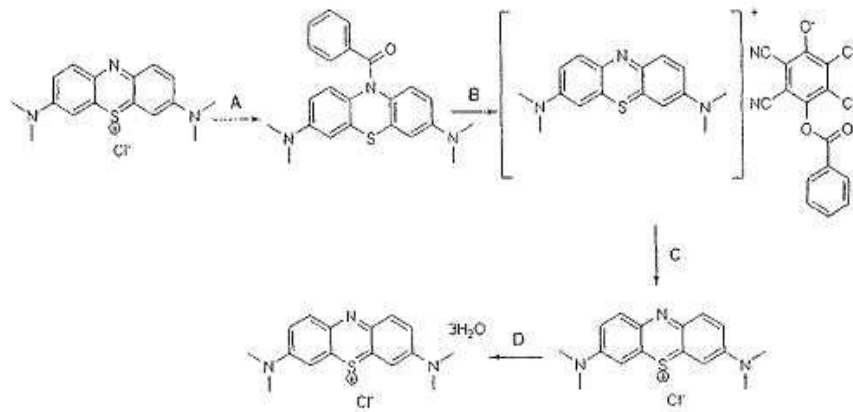
도면의 간단한 설명

[0092] 도 1은 메틸렌 블루의 화학적 개략도를 나타낸 것이다.

도면

도면1

메틸렌 블루의 화학적 개략도



- A. H₂O/Na₂SO₄, NaOH, Benzoyl chloride
- B. DDQ/CH₃CN
- C. 이온 교환 그 다음 NaOH/H₂O pH 4
- D. 수화 (H₂O)