

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 012 496**

51 Int. Cl.:

**C09B 21/00** (2006.01)

**C09B 55/00** (2006.01)

**C07D 279/20** (2006.01)

**C07D 279/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2017 PCT/EP2017/084111**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2018 WO18115292**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2017 E 17822293 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2025 EP 3559122**

54 Título: **Síntesis de un ácido tiosulfónico mediante una etapa de acoplamiento oxidativo mediado por peryodato de un ácido tiosulfónico con una anilina**

30 Prioridad:  
**21.12.2016 GB 201621817**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.04.2025**

73 Titular/es:  
**WISTA LABORATORIES LTD. (100.00%)  
25 Bukit Batok Crescent The Elitist 06-13  
Singapore 658066, SG**

72 Inventor/es:  
**SINCLAIR, JAMES PETER;  
NICOLL, SARAH LOUISE;  
STOREY, JOHN MERVYN DAVID y  
LARCH, CHRISTOPHER PAUL**

74 Agente/Representante:  
**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 3 012 496 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

Síntesis de un ácido tiosulfónico mediante una etapa de acoplamiento oxidativo mediado por peryodato de un ácido tiosulfónico con una anilina

5

**Campo técnico**

La presente invención pertenece en general al campo de la síntesis química y, más en particular, a métodos para la síntesis química de un ácido tiosulfónico de Fórmula (1) mediante una etapa de *acoplamiento oxidativo mediado por peryodato* de un ácido tiosulfónico de Fórmula (2) con una anilina de Fórmula (3), como se describe en el presente documento. La presente invención también se refiere a tales métodos que incorporan una o más etapas adicionales (posteriores y/o anteriores), por ejemplo, para preparar compuestos de Fórmula (5) a partir de compuestos de Fórmula (1); para preparar compuestos de Fórmula (6) a partir de compuestos de Fórmula (5); y para preparar compuestos de Fórmula (2) a partir de compuestos de Fórmula (4), como se describe en el presente documento.

10

15

**Antecedentes**

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

20

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

25

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

30

En el presente documento los intervalos se expresan con frecuencia como desde "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, otra realización incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular constituye otra realización.

35

La presente divulgación incluye información que puede ser útil para comprender la presente invención. No se admite que la información proporcionada en el presente documento sea técnica anterior o relevante para la invención reivindicada actualmente, o que cualquier publicación a la que se haga referencia de forma específica o implícita sea técnica anterior.

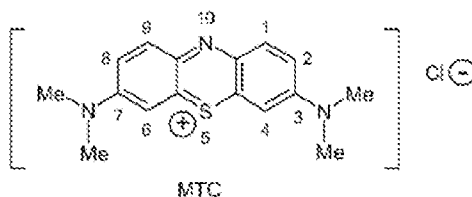
40

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

45 Cloruro de metiltioninio (MTC) (también conocido como azul de metileno)

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-ilo; C.I. Basic Blue 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 una sustancia de bajo peso molecular (319,86), soluble en agua, compuesto orgánico tricíclico de la siguiente fórmula:

50



55 Cloruro de metiltioninio (MTC) (también conocido como azul de metileno), quizás el colorante fenotiazínico 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 imágenes fotoelectrocrómicas.

Véanse, por ejemplo, Índice de colores (Vol. 4, 3ª edición, 1971) y Lillie *et al.*, 1979, y las referencias citadas en el

mismo.

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

10 El MTC se ha utilizado para tratar el paludismo, bien de forma independiente (Guttman y Ehrlich, 1891) o junto con cloroquina (Schirmer *et al.* 2003; Rengelhausen *et al.* 2004).

15 El paludismo en seres humanos está causado por una de las 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 sanguínea, trasplante de órganos, compartir agujas o de forma congénita de la madre al feto. El paludismo causa entre 300 y 500 millones de infecciones en todo el mundo y aproximadamente un millón de muertes al año. La resistencia a fármacos, sin embargo, es una preocupación importante y es mayor para *P. falciparum*, la especie responsable de casi todas las muertes relacionadas con el paludismo. Los fármacos o combinaciones de fármacos que se recomiendan actualmente para la profilaxis del paludismo incluyen cloroquina/hidrocloruro de proguanil, mefloquina, doxiciclina y primaquina.

25 El MTC (con el nombre de Virostat, de Bioenvision Inc, Nueva York) ha demostrado una potente actividad viricida *in vitro*. En concreto, Virostat es eficaz contra virus como 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 no mostrarán síntomas visibles o presentarán síntomas leves similares a los de la gripe, tales como fiebre y cefalea. Aproximadamente uno de cada 150 desarrollará síntomas graves, incluidos temblores, convulsiones, debilidad muscular, pérdida de la visión, entumecimiento, parálisis o coma. En general, el VNO se transmite por la picadura de un mosquito infectado, pero también puede propagarse a través de transfusiones de sangre, trasplantes de órganos, lactancia o durante el embarazo de madre a hijo. Virostat también se encuentra actualmente en fase de ensayo clínico para el tratamiento de la hepatitis C crónica. La hepatitis C es una infección vírica del hígado. El virus, VHC, es una de las principales causas de hepatitis aguda y enfermedad hepática crónica, incluido cirrosis y cáncer de hígado. El VHC se propaga principalmente por contacto directo con la sangre humana. Las principales causas de infección por VHC en todo el mundo son el uso de transfusiones de sangre no analizadas y la reutilización de agujas y jeringuillas que no se han esterilizado adecuadamente. La Organización Mundial de la Salud ha declarado la hepatitis C un problema sanitario mundial, con aproximadamente el 3 % de la población mundial infectada por el VHC y varía considerablemente según la región. Se calcula que la prevalencia en EE.UU. es del 1,3 % o aproximadamente 3,5 millones de personas. Egipto registra la mayor prevalencia de hepatitis C del mundo, estimada en más del 20 % de los aproximadamente 62 millones de habitantes del país.

40 El MTC, cuando se combina con luz, pueden impedir la replicación del ácido nucleico (ADN o ARN). El plasma, las plaquetas y los glóbulos rojos no contienen ADN ni ARN nucleares. Cuando se introduce MTC en los componentes sanguíneos, atraviesa las paredes celulares bacterianas o la membrana vírica y, a continuación, se desplaza al interior de la estructura del ácido nucleico. Cuando se activa con la luz, a continuación, los compuestos se unen al ácido nucleico del patógeno vírico o bacteriano, impidiendo la replicación del ADN o ARN. Dado que el MTC está diseñado para inactivar patógenos, tiene el potencial de reducir el riesgo de transmisión de agentes patógenos que no se detectarían con las pruebas.

50 Se ha descubierto que el MTC y sus derivados (por ejemplo, "compuestos de diaminofenotiazinio") son útiles en el tratamiento de las tauopatías (tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer) (véase, por ejemplo, Wischik, C.M., *et al.*, 1996, 2002).

55 En Estados Unidos se comercializan formulaciones orales y parenterales de MTC, normalmente con el nombre de Urolene Blue®. Sin embargo, estas formulaciones contienen cantidades sustanciales de impurezas metálicas. Estas impurezas son altamente no deseables, y muchos (por ejemplo, incluyendo Al, Cr, Fe, Cu) superan los límites de seguridad establecidos por las agencias sanitarias europeas.

60 En consecuencia, hay una gran necesidad de compuestos de diaminofenotiazinio de mayor pureza (por ejemplo, pureza de calidad farmacéutica, por ejemplo, una pureza segura para el consumo humano, por ejemplo, con un contenido en metales bajo o reducido), incluyendo MTC.

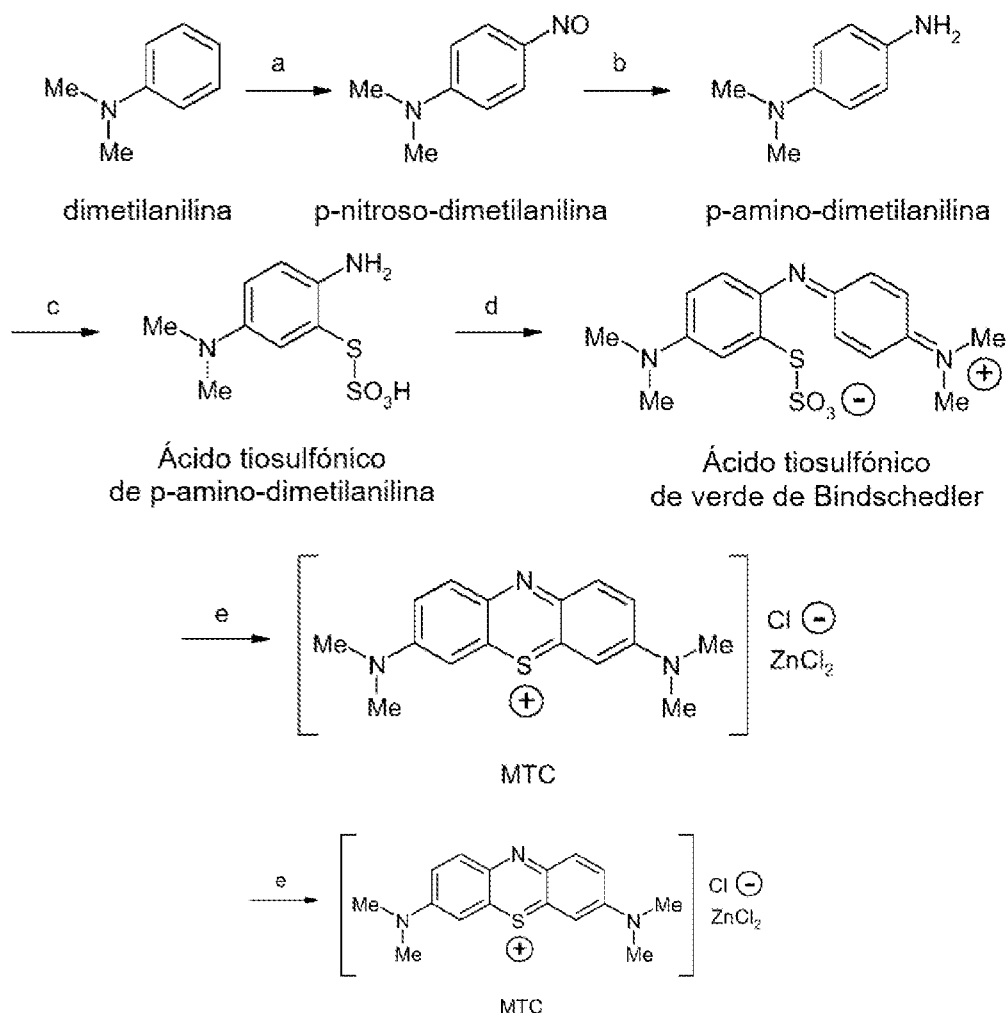
65 El MTC se describió por primera vez en una patente alemana de 1877 (Badische Anilin- und Soda-Fabrik, 1877). En esa patente, el MTC se sintetizó por nitrosilación de dimetilnilina, posterior reducción para formar N,N-dimetil-1,4-diaminobenceno y posterior acoplamiento oxidativo en presencia de sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S) y cloruro de hierro(III) (FeCl<sub>3</sub>).

El acoplamiento oxidativo basado en el hierro en la síntesis de MTC se ha considerado más recientemente en el

documento CN 105130926.

Berthsen describió estudios posteriores de MTC y métodos para su síntesis (véase Berthsen, 1885a, 1885b, 1889).

- 5 Fierz-David y Blangley, 1949, describen también métodos para la síntesis de MTC a partir de dimetilaniлина, como se ilustra en el siguiente esquema:



- 10 En la etapa (a), se prepara nitrosodimetilanilina a partir de dimetilaniлина mediante tratamiento con nitrito ( $\text{NaNO}_2$ ) en solución acuosa ácida ( $\text{HCl}$ ). En la etapa (b), el compuesto nitroso se reduce para formar *p*-aminodimetilanilina utilizando una solución acuosa de ácido ( $\text{HCl}$ ) adicional con polvo de cinc. El residuo metálico tras la etapa b) se elimina por filtración y el filtrado se oxida en presencia de ácido tiosulfónico, ácido sulfúrico y solución de cloruro de cinc no reductora, etapa (c).
- 15

- 20 La oxidación en presencia de dimetilaniлина da lugar al ácido tiosulfónico de verde de Bindschedlers, etapa (d). Esta oxidación se lleva a cabo utilizando un agente oxidante a base de dicromato,  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ . A continuación, se continúa la oxidación en el mismo recipiente de reacción para obtener MTC, etapa (e).

- Más específicamente, se acidifica una solución neutra clara de *p*-aminodimetilanilina ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), y se añade una solución no reductora de cloruro de cinc ( $\text{ZnCl}_2$  con  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ). Se añaden sulfato de aluminio acuoso ( $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ ) y tiosulfato de sodio cristalino ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ). Se añade dicromato sódico acuoso ( $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ). La mezcla se calienta con vapor seco. A continuación se añade dimetilaniлина ácida acuosa ( $\text{HCl}$ ). Se añade dicromato sódico acuoso ( $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ). La mezcla se calienta con vapor seco y adquiere un color azul verdoso oscuro debido a la formación de ácido tiosulfónico del verde de Bindschedler. Se añade una pasta acuosa de dióxido de manganeso o sulfato de cobre y se calienta la mezcla con vapor seco y el colorante precipita desde la solución concentrada de cloruro de cinc. Para recuperar el colorante de la mezcla, se enfría y se acidifica ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) para disolver las sales de aluminio, manganeso y cromo. La mezcla se enfría aún más y el colorante crudo se recoge por filtración. La purificación del agua, cloruro sódico y cloruro de cinc da la sal doble de cinc del azul de metileno en forma de cristales de color rojo bronce.
- 25
- 30

En el Índice de Colores (Vol. 4, 3ª edición, 1971), página 4470, se describen métodos de síntesis muy similares.

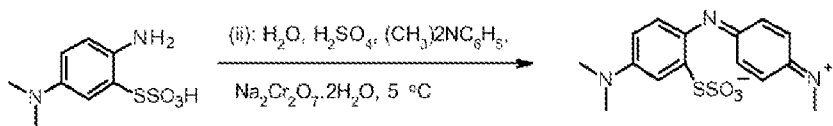
5 Los documentos US4212971 A y CN1970548 A describen la síntesis de MTC utilizando dióxido de manganeso en la formación del ácido tiosulfónico intermedio y su posterior acoplamiento oxidativo al ácido tiosulfónico del verde de Bindshedler. El dióxido de manganeso se utiliza en cantidades estequiométricas en la síntesis.

10 Masuya *et al.*, 1992, describen ciertos derivados de la fenotiazina y métodos para su preparación y uso en la terapia fotodinámica del cáncer y en inmunoensayos que utilizan quimioluminiscencia. Los compuestos se preparan por rutas similares a las consideradas anteriormente.

15 Leventis *et al.*, 1997, describen métodos para la síntesis de ciertos análogos de MTC, que emplean fenotiazina como material de partida y que añaden los 3,7-sustituyentes deseados mediante halogenación seguida de aminación. Los autores afirman que el MTC se sintetiza comercialmente por oxidación de la 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 nueva oxidación en presencia de N,N-dimetilamina.

20 Fierz-David *et al.*, 1949, describen la síntesis de la sal doble de cloruro de cinc de MTC y la eliminación del cinc por quelación con carbonato sódico seguida de filtración para generar azul de metileno libre de cinc. Sin embargo, los autores reconocen que esta técnica no puede utilizarse a gran escala, porque los rendimientos son escasos.

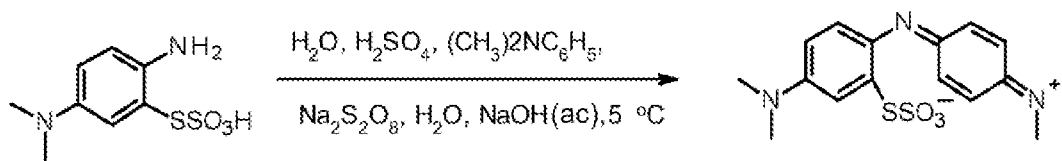
El documento WO 2006/032879 describe un método para sintetizar MTC mediante un acoplamiento oxidativo. El acoplamiento oxidativo se realiza según el esquema siguiente:



25 La etapa de acoplamiento oxidativo se lleva a cabo utilizando un agente oxidante dicromato,  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ . El acoplamiento oxidativo se considera en general en la página 23 línea 35 a la página 25 línea 28 y en los ejemplos de la página 67 a la 75, en el mismo.

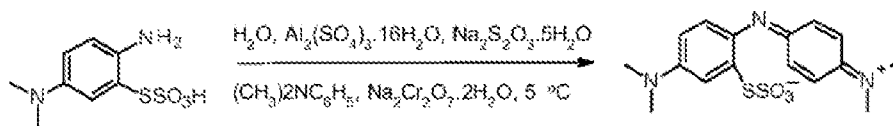
30 Los documentos EP0510668 y EP0966957 describen un método para sintetizar derivados de MTC mediante un acoplamiento oxidativo. El acoplamiento oxidativo se lleva a cabo utilizando dicromato potásico o dióxido de manganeso.

35 El documento WO2010/130977 describe un método para sintetizar MTC mediante un acoplamiento oxidativo. El acoplamiento oxidativo se realiza según el esquema siguiente:



40 La etapa de acoplamiento oxidativo se lleva a cabo utilizando un agente oxidante de persulfato,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ . Una etapa posterior de cierre del anillo se lleva a cabo utilizando sulfato de cobre para proporcionar MTC. Este método proporciona MTC en un rendimiento del 16 % calculado sobre las dos etapas (acoplamiento oxidativo y cierre del anillo) con una pureza del 85 % medida por el área del pico HPLC. El acoplamiento oxidativo se considera de forma general en las páginas 28 a 33 y en los ejemplos, véase "Síntesis 2", página 50 en el mismo.

45 El documento WO 2015/052496 también describe también un método para sintetizar MTC mediante un acoplamiento oxidativo. El acoplamiento oxidativo se realiza según el esquema siguiente:



50 El acoplamiento oxidativo se lleva a cabo utilizando un agente oxidante a base de cromo,  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ . En este método, la etapa de acoplamiento oxidativo se combina con la etapa anterior, formación de ácido tiosulfónico, en una reacción de un solo paso mediada por cromo. El acoplamiento oxidativo se considera de forma general en las páginas 21 a 33

y en los ejemplos que figuran en ellas.

Chern et al., 2001, describen el uso de anilina como agente aceptor para facilitar la detección rápida de radicales hidroxilo en productos alimenticios. Se propone que el método funcione mediante la hidroxilación de la anilina *in situ* por cualquier radical hidroxilo. En el proceso se usa anilina hidroxilada, *p*-aminofenol, acoplado oxidativo de *p*-xilenol en presencia de peryodato sódico.

Adel M. Elshohly *et al.* describe estrategias de acoplamiento oxidativo que podrían ser útiles para la modificación de proteínas.

#### Métodos perfeccionados de síntesis

En general, es deseable que los compuestos químicos destinados a ser utilizados como productos farmacéuticos se suministren en una forma suficientemente libre de impurezas no deseables. Esto es especialmente cierto en el caso de los compuestos químicos previstos para usar como parte de una terapia a largo plazo, por ejemplo, administración diaria durante un periodo de meses o años (o, de hecho, indefinidamente).

La presencia incluso de cantidades relativamente pequeñas de ciertas impurezas no deseables puede hacer que un compuesto químico sea inaceptable para usar en terapia, por ejemplo, de acuerdo con las especificaciones establecidas por los organismos reguladores nacionales (por ejemplo, la Food and Drug Administration estadounidense, la Agencia Europea de Medicamentos, etc.).

Entre las muchas impurezas no deseadas se encuentran ciertos metales, incluidos hierro (Fe), manganeso (Mn) y especialmente cromo (Cr). Por ejemplo, la Farmacopea Europea (versión 8.6) limita la cantidad de manganeso residual que puede estar presente en el MTC farmacéutico a menos de 10 ppm. A menudo resulta extremadamente difícil eliminar estas impurezas metálicas de un compuesto químico que se ha preparado mediante un método de síntesis química que las utilizaba.

Por ejemplo, un método de síntesis química que emplea, como agente oxidante, un compuesto de cromo (por ejemplo, cromato,  $\text{CrO}_4^{2-}$ ; dicromato,  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ), un compuesto de manganeso (por ejemplo, dióxido de manganeso,  $\text{MnO}_2$ ) y/o un compuesto de hierro (por ejemplo, cloruro de hierro (III),  $\text{FeCl}_3$ ) suele dar lugar a un producto con cromo, manganeso y/o hierro residual, que no pueden reducirse fácilmente (o en absoluto) a niveles aceptables.

Como se ha comentado anteriormente, las sales de alquiltioninio (tales como MTC) y sus derivados tienen utilidad en el tratamiento a largo plazo de afecciones crónicas (tal como la enfermedad de Alzheimer) y, en consecuencia, deben suministrarse en forma de con un contenido metálico extremadamente bajo (incluidos, por ejemplo, cromo, manganeso y hierro).

Tales compuestos se preparan convencionalmente por métodos de síntesis química que implican una o más etapas de oxidación que frecuentemente usan agentes oxidantes a base de cromo, manganeso y/o hierro. En consecuencia, el producto resultante debe someterse a una purificación sustancial para reducir el contenido de cromo y/o hierro a niveles aceptables.

Por consiguiente, existe la necesidad de métodos alternativos de síntesis química de dichas sales de alquiltioninio y sus derivados que eviten la necesidad de utilizar dichos agentes oxidantes basados en metales (por ejemplo, basados en cromo) y proporcionen los productos con altos rendimientos y purezas.

Los inventores han identificado tales métodos, que se describen en el presente documento. Por ejemplo, las sales de alquiltioninio de Fórmula (5) (tales como MTC) pueden prepararse por métodos descritos en el presente documento que evitan el uso de agentes oxidantes de cromo.

Más específicamente, los métodos descritos en el presente documento incluyen la etapa de preparar un ácido tiosulfónico de Fórmula (1) mediante una etapa de *acoplamiento oxidativo mediado por peryodato* de un ácido tiosulfónico de Fórmula (2). El ácido tiosulfónico de Fórmula (1) se cicla a continuación para dar el correspondiente compuesto de tioninio de Fórmula (5).

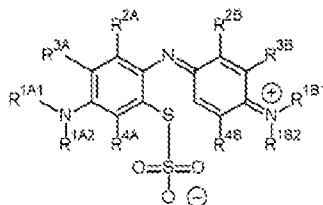
Sorprendente e inesperadamente, el *acoplamiento oxidativo mediado por peryodato* descrito en el presente documento tiene éxito y evita el uso de agentes oxidantes de cromo. Además, el acoplamiento mediado por peryodato proporciona los compuestos deseados con mayor rendimiento y pureza.

Por consiguiente (y de forma sorprendente e inesperada), los compuestos de Fórmula (5) pueden obtenerse en buen rendimiento y pureza sin utilizar agentes oxidantes del cromo y, por tanto, con menor necesidad de purificación adicional para eliminar el cromo residual.

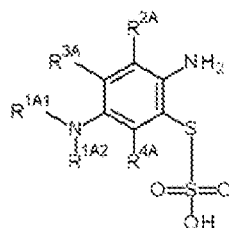
#### **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a métodos para síntesis química que incluyen la etapa de preparar un ácido tiosulfónico de Fórmula (1) mediante una etapa de *acoplamiento oxidativo mediado por peryodato* de un ácido tiosulfónico de Fórmula (2).

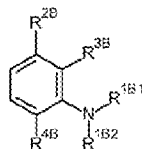
5 Por consiguiente, un aspecto de la invención es un método de síntesis química de un compuesto de Fórmula (1):



10 que comprende una etapa de *acoplamiento oxidativo mediado por peryodato*, en el que un compuesto de Fórmula (2):



15 se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (3):



20 y un agente oxidante de peryodato; para formar dicho compuesto de Fórmula (1); en donde:

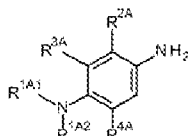
- R<sup>1A1</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alquenilo C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado;
- 25 - R<sup>1A2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alquenilo C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>1B1</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alquenilo C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>1B2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alquenilo C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado;
- 30 - aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>2A</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>2AA</sup>;
- R<sup>2AA</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alquenilo C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>2B</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>2BB</sup>;
- 35 - R<sup>2BB</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alquenilo C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>3A</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>3AA</sup>;
- R<sup>3AA</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alquenilo C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- 40 - R<sup>3B</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>3BB</sup>;
- R<sup>3BB</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alquenilo C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>4A</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>4AA</sup>;
- R<sup>4AA</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alquenilo C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado;
- 45 - aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>4B</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>4BB</sup>; y

# ES 3 012 496 T3

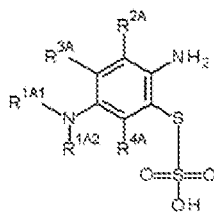
- $R^{4BB}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alqueno  $C_{2-4}$ ; alquilo  $C_{1-4}$  halogenado; arilo  $C_{5-10}$ ; arilo  $C_{5-10}$  halogenado; aril  $C_{5-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$ ; o aril  $C_{5-10}$ -alquilo  $C_{1-4}$  halogenado.

5 La presente invención también se refiere a tales métodos que incorporan una o más etapas adicionales (posteriores y/o anteriores), por ejemplo, para preparar compuestos de Fórmula (5) a partir de compuestos de Fórmula (1); para preparar compuestos de Fórmula (6) a partir de compuestos de Fórmula (5); y para preparar compuestos de Fórmula (2) a partir de compuestos de Fórmula (4), como se describe en el presente documento.

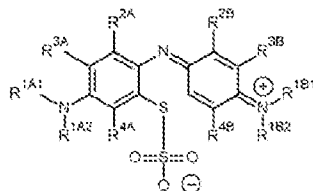
10 Por consiguiente, en una realización, el método comprende además una etapa anterior de: convertir un compuesto de Fórmula (4):



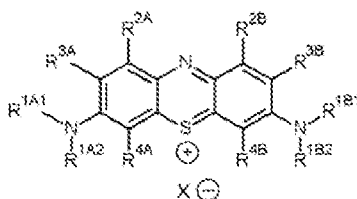
15 al correspondiente compuesto de Fórmula (2):



En una realización, el método comprende además una etapa posterior de: convertir el compuesto de Fórmula (1):

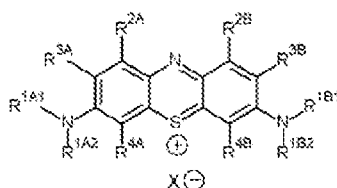


20 al correspondiente compuesto de Fórmula (5):

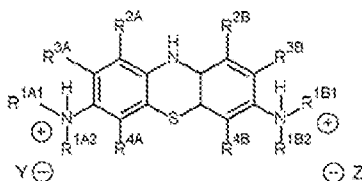


25 en donde  $X^-$  es uno o más contraiones aniónicos para lograr la neutralidad eléctrica.

30 Por consiguiente, en una realización, el método comprende además una etapa posterior de: convertir el compuesto de Fórmula (5):



al correspondiente compuesto de Fórmula (6):



en donde Y<sup>-</sup> y Z<sup>-</sup>, tomados conjuntamente, son uno o más contra-iones aniónicos para lograr la neutralidad eléctrica.

5 En el presente documento se describe, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (5) o Fórmula (6) como se describe en el presente documento, que es *obtenible* mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

10 En el presente documento se describe, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (5) o Fórmula (6) como se describe en el presente documento, que se *obtiene* mediante un método de síntesis como se describe en el presente documento o un método que comprende un método de síntesis como se describe en el presente documento.

15 En el presente documento se describe, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (5) o de Fórmula (6) como se describe en el presente documento (por ejemplo, que es *obtenible*, o que se *obtiene*, mediante un método como se describe en el presente documento), para su uso en medicina, por ejemplo, para su uso en tratamiento o profilaxis, por ejemplo, para su uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento.

20 En el presente documento se describe, por ejemplo, el uso de un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (5) o Fórmula (6) como se describe en el presente documento (por ejemplo, que es *obtenible*, o que se *obtiene*, mediante un método como se describe en el presente documento), en la fabricación de un medicamento, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento.

25 Como apreciará un experto en la materia, las características y realizaciones preferentes de un aspecto de la invención también se referirán a otros aspectos de la invención.

### Breve descripción de los dibujos

30 La figura 1 muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del éster fenílico de ácido tiosulfónico S-(2-amino-5-dimetil amino) obtenido en el método 1.

35 La figura 2 muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de una mezcla de éster fenílico del ácido tiosulfónico S-(2-amino-5-dimetil amino) obtenido en el método 1 y el compuesto de referencia ácido 3-(trimetilsilil)-1-propanosulfónico.

40 La figura 3 muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) para (4-(2-(tiosulfato)-4-(dimetilamino)-fenil-imino)-ciclohex-2,5-dieniliden)-N,N-dimetilamonio obtenido en el método 2B.

45 La figura 4 muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) para el cloruro de metiltioninio (MTC) obtenido en el método 3.

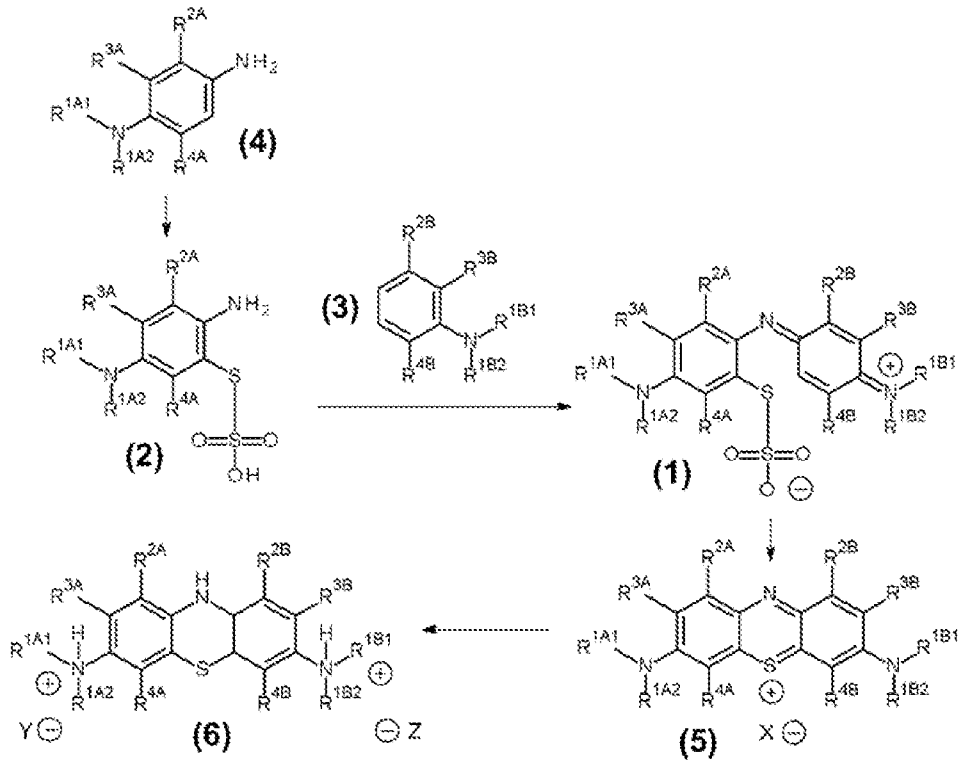
### Descripción detallada de la invención

45 La presente invención se refiere a métodos para síntesis química que incluyen la etapa de preparar un ácido tiosulfónico de Fórmula (1) mediante una etapa de *acoplamiento oxidativo mediado por peryodato* de un ácido tiosulfónico de Fórmula (2) y una anilina de Fórmula (3).

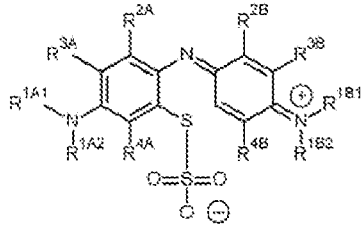
50 La presente invención también se refiere a tales métodos que incorporan una o más etapas adicionales (posteriores y/o anteriores), por ejemplo: para preparar compuestos de Fórmula (5) a partir de compuestos de Fórmula (1); para preparar compuestos de Fórmula (6) a partir de compuestos de Fórmula (5); y para preparar compuestos de Fórmula (2) a partir de compuestos de Fórmula (4).

55 Estos métodos y etapas del método, se ilustran en el esquema siguiente.

### Esquema 1

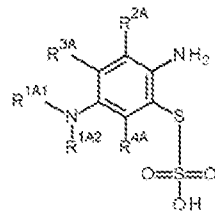


Por consiguiente, un aspecto de la invención es un método de síntesis química de un compuesto de Fórmula (1):



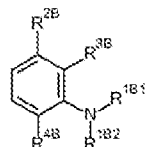
5

que comprende una etapa de *acoplamiento oxidativo mediado por peryodato*, en el que un compuesto de Fórmula (2):



10

se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (3):



15

y un agente oxidante de peryodato; para formar dicho compuesto de Fórmula (1); en donde:

- R<sup>1A1</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>1A2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>1B1</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>1B2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>2A</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>2AA</sup>;
- R<sup>2AA</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>2B</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>2BB</sup>;
- R<sup>2BB</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>3A</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>3AA</sup>;
- R<sup>3AA</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>3B</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>3BB</sup>;
- R<sup>3BB</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>4A</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>4AA</sup>;
- R<sup>4AA</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>4B</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>4BB</sup>; y
- R<sup>4BB</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2-4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado.

#### Grupos alquilo

En una realización, los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> se seleccionan entre: grupos alquilo C<sub>1-4</sub> lineales, tales como -Me, -Et, -nPr, -iPr y -nBu; grupos alquilo C<sub>3-4</sub> ramificados, tales como -iPr, -iBu, -sBu y -tBu; y grupos alquilo C<sub>3-4</sub> cíclicos, tales como -cPr y -cBu.

#### Grupos alqueno

En una realización, los grupos alqueno C<sub>2-4</sub> se seleccionan entre grupos alqueno C<sub>1-4</sub> lineales, tales como -CH=CH<sub>2</sub> (vinilo) y -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> (alilo).

#### Grupos alquilo halogenados

En una realización, los grupos alquilo C<sub>1-4</sub> halogenados se seleccionan entre: -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F y -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

#### Grupos arilo

En una realización, los grupos arilo C<sub>5-10</sub> se seleccionan entre: grupos carboarilo C<sub>6-10</sub>, tales como fenilo y naftilo; y grupos heteroarilo C<sub>5-10</sub>, tales como tienilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo y quinolinilo.

#### Grupos arilo halogenados

En una realización, los grupos arilo C<sub>5-10</sub> halogenados se seleccionan entre: grupos carboarilo C<sub>6-10</sub> halogenados, tales como 4-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo y 2-fluoro-fenilo, y grupos heteroarilo C<sub>5-10</sub> halogenados.

#### Grupos aril-alquilo

En una realización, los grupos aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> se seleccionan entre: bencilo y fenetilo.

#### Grupos aril-alquilo halogenados

En una realización, los grupos aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenados se seleccionan entre: grupos carboarilo C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenados, tales como 4-fluoro-bencilo, 3-fluoro-bencilo y 2-fluoro-bencilo, y grupos heteroaril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenados.

#### El grupo -R<sup>1A1</sup>

## ES 3 012 496 T3

En una realización,  $-R^{1A1}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alqueno  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado. En una realización,  $-R^{1A1}$  es, independientemente, -Me, -Et, -nPr, -nBu,  $-CH_2-CH=CH_2$  o  $-CF_3$ .

5 En una realización,  $-R^{1A1}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado.

En una realización,  $-R^{1A1}$  es, independientemente, -Me, -Et o  $-CF_3$ .

En una realización,  $-R^{1A1}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ .

10 En una realización,  $-R^{1A1}$  es, independientemente, -Me o -Et.

En una realización,  $-R^{1A1}$  es, independientemente, -Me.

En una realización,  $-R^{1A1}$  es, independientemente, -Et.

15 El grupo  $-R^{1A2}$

En una realización,  $-R^{1A2}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alqueno  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado. En una realización,  $-R^{1A2}$  es, independientemente, -Me, -Et, -nPr, -nBu,  $-CH_2-CH=CH_2$  o  $-CF_3$ .

20 En una realización,  $-R^{1A2}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado.

En una realización,  $-R^{1A2}$  es, independientemente, -Me, -Et o  $-CF_3$ .

25 En una realización,  $-R^{1A2}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ .

En una realización,  $-R^{1A2}$  es, independientemente, -Me o -Et.

En una realización,  $-R^{1A2}$  es, independientemente, -Me.

30 En una realización,  $-R^{1A2}$  es, independientemente, -Et.

Los grupos  $-R^{1A1}$  y  $-R^{1A2}$

35 En una realización,  $-R^{1A1}$  y  $-R^{1A2}$  son iguales.

En una realización,  $-R^{1A1}$  y  $-R^{1A2}$  son diferentes.

El grupo  $-R^{1B1}$

40 En una realización,  $-R^{1B1}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alqueno  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado. En una realización,  $-R^{1B1}$  es, independientemente, -Me, -Et, -nPr, -nBu,  $-CH_2-CH=CH_2$  o  $-CF_3$ .

45 En una realización,  $-R^{1B1}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado.

En una realización,  $-R^{1B1}$  es, independientemente, -Me, -Et o  $-CF_3$ .

En una realización,  $-R^{1B1}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ .

50 En una realización,  $-R^{1B1}$  es, independientemente, -Me o -Et.

En una realización,  $-R^{1B1}$  es, independientemente, -Me.

En una realización,  $-R^{1B1}$  es, independientemente, -Et.

55 El grupo  $-R^{1B2}$

60 En una realización,  $-R^{1B2}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alqueno  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado. En una realización,  $-R^{1B2}$  es, independientemente, -Me, -Et, -nPr, -nBu,  $-CH_2-CH=CH_2$  o  $-CF_3$ .

En una realización,  $-R^{1B2}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado.

En una realización,  $-R^{1B2}$  es, independientemente, -Me, -Et o  $-CF_3$ .

65 En una realización,  $-R^{1B2}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ .

## ES 3 012 496 T3

En una realización,  $-R^{1B2}$  es, independientemente, -Me o -Et.

En una realización,  $-R^{1B2}$  es, independientemente, -Me.

5 En una realización,  $-R^{1B2}$  es, independientemente, -Et.

Los grupos  $-R^{1B1}$  y  $-R^{1B2}$

En una realización,  $-R^{1B1}$  y  $-R^{1B2}$  son iguales.

10 En una realización,  $-R^{1B1}$  y  $-R^{1B2}$  son diferentes.

Los grupos  $-R^{1A1}$ ,  $-R^{1A2}$ ,  $R^{1B1}$  y  $-R^{1B2}$

15 En una realización,  $-R^{1A1}$ ,  $-R^{1A2}$ ,  $-R^{1B1}$  y  $-R^{1B2}$  son iguales.

El grupo  $-R^{2A}$

En una realización,  $-R^{2A}$  es, independientemente, -H.

20 En una realización,  $-R^{2A}$  es, independientemente,  $-R^{2AA}$ .

El grupo  $-R^{2AA}$

25 En una realización,  $-R^{2AA}$ , de estar presente, es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alqueno  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado.

En una realización,  $-R^{2AA}$ , de estar presente, es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado. En una realización,  $-R^{2AA}$ , de estar presente, es independientemente -Me, -Et o  $-CF_3$ .

30 En una realización,  $-R^{2AA}$ , de estar presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ .

En una realización,  $-R^{2AA}$ , de estar presente, es, independientemente, -Me o -Et.

35 En una realización,  $-R^{2AA}$ , de estar presente, es independientemente -Me.

En una realización,  $-R^{2AA}$ , de estar presente, es, independientemente, -Et.

El grupo  $-R^{2B}$

40 En una realización,  $-R^{2B}$  es, independientemente, -H.

En una realización,  $-R^{2B}$  es, independientemente,  $-R^{2BB}$ .

45 El grupo  $-R^{2BB}$

En una realización,  $-R^{2BB}$ , de estar presente, es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alqueno  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado.

50 En una realización,  $-R^{2BB}$ , de estar presente, es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado. En una realización,  $-R^{2BB}$ , de estar presente, es independientemente -Me, -Et o  $-CF_3$ .

En una realización,  $-R^{2BB}$ , de estar presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ .

55 En una realización,  $-R^{2BB}$ , de estar presente, es, independientemente, -Me o -Et.

En una realización,  $-R^{2BB}$ , de estar presente, es independientemente -Me.

En una realización,  $-R^{2BB}$ , de estar presente, es, independientemente, -Et.

60 Los grupos  $-R^{2A}$  y  $-R^{2B}$

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

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

## ES 3 012 496 T3

### El grupo -R<sup>3A</sup>

En una realización, -R<sup>3A</sup> es, independientemente, -H.

- 5 En una realización, -R<sup>3A</sup> es, independientemente, -R<sup>3AA</sup>.

### El grupo -R<sup>3AA</sup>

- 10 En una realización, -R<sup>3AA</sup>, de estar presente, es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alquenilo C<sub>2-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado.

En una realización, -R<sup>3AA</sup>, de estar presente, es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado. En una realización, -R<sup>3AA</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -Et o -CF<sub>3</sub>.

- 15 En una realización, -R<sup>3AA</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización, -R<sup>3AA</sup>, de estar presente, es, independientemente, -Me o -Et.

- 20 En una realización, -R<sup>3AA</sup>, de estar presente, es independientemente -Me.

En una realización, -R<sup>3AA</sup>, de estar presente, es, independientemente, -Et.

### El grupo -R<sup>3B</sup>

- 25 En una realización, -R<sup>3B</sup> es, independientemente, -H.

En una realización, -R<sup>3B</sup> es, independientemente, -R<sup>3BB</sup>.

### El grupo -R<sup>3BB</sup>

- 30 En una realización, -R<sup>3BB</sup>, de estar presente, es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alquenilo C<sub>2-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado.

- 35 En una realización, -R<sup>3BB</sup>, de estar presente, es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado. En una realización, -R<sup>3BB</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -Et o -CF<sub>3</sub>.

En una realización, -R<sup>3BB</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>.

- 40 En una realización, -R<sup>3BB</sup>, de estar presente, es, independientemente, -Me o -Et.

En una realización, -R<sup>3BB</sup>, de estar presente, es independientemente -Me.

En una realización, -R<sup>3BB</sup>, de estar presente, es, independientemente, -Et.

- 45 Los grupos -R<sup>3A</sup> y -R<sup>3B</sup>

En una realización, -R<sup>3A</sup> y -R<sup>3B</sup> son iguales.

- 50 En una realización, -R<sup>3A</sup> y -R<sup>3B</sup> son diferentes.

### El grupo -R<sup>4A</sup>

En una realización, -R<sup>4A</sup> es, independientemente, -H.

- 55 En una realización, -R<sup>4A</sup> es, independientemente, -R<sup>4AA</sup>.

### El grupo -R<sup>4AA</sup>

- 60 En una realización, -R<sup>4AA</sup>, de estar presente, es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alquenilo C<sub>2-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado.

En una realización, -R<sup>4AA</sup>, de estar presente, es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; o alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado. En una realización, -R<sup>4AA</sup>, de estar presente, es independientemente -Me, -Et o -CF<sub>3</sub>.

- 65 En una realización, -R<sup>4AA</sup>, de estar presente, es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub>.

En una realización,  $-R^{4AA}$ , de estar presente, es, independientemente,  $-Me$  o  $-Et$ .

En una realización,  $-R^{4AA}$ , de estar presente, es independientemente  $-Me$ .

5 En una realización,  $-R^{4AA}$ , de estar presente, es, independientemente,  $-Et$ .

El grupo  $-R^{4B}$

En una realización,  $-R^{4B}$  es, independientemente,  $-H$ .

10 En una realización,  $-R^{4B}$  es, independientemente,  $-R^{4BB}$ .

El grupo  $-R^{4BB}$

15 En una realización,  $-R^{4BB}$ , de estar presente, es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alqueno  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado.

En una realización,  $-R^{4BB}$ , de estar presente, es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado. En una realización,  $-R^{4BB}$ , de estar presente, es independientemente  $-Me$ ,  $-Et$  o  $-CF_3$ .

20 En una realización,  $-R^{4BB}$ , de estar presente, es independientemente alquilo  $C_{1-4}$ .

En una realización,  $-R^{4BB}$ , de estar presente, es, independientemente,  $-Me$  o  $-Et$ .

25 En una realización,  $-R^{4BB}$ , de estar presente, es independientemente  $-Me$ .

En una realización,  $-R^{4BB}$ , de estar presente, es, independientemente,  $-Et$ .

Los grupos  $-R^{4A}$  y  $-R^{4B}$

30 En una realización,  $-R^{4A}$  y  $-R^{4B}$  son iguales.

En una realización,  $-R^{4A}$  y  $-R^{4B}$  son diferentes.

35 Combinaciones

Se aprecia que determinadas características de la invención, que son, para mayor claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que son, por motivos de brevedad, descritas en el contexto de una sola realización, también se pueden proporcionar por separado o en cualquier combinación secundaria adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo,  $-R^{1A1}$ ,  $-R^{1A2}$ ,  $-R^{1B1}$ ,  $-R^{1B2}$ ,  $-R^{2A}$ ,  $-R^{2AA}$ ,  $-R^{2B}$ ,  $-R^{2BB}$ ,  $-R^{3A}$ ,  $-R^{3AA}$ ,  $-R^{3B}$ ,  $-R^{3BB}$ ,  $-R^{4A}$ ,  $-R^{4AA}$ ,  $-R^{4B}$ ,  $-R^{4BB}$ ,  $X$ ,  $Y$  y  $Z$ , etc.) se incluyen específicamente en la presente invención y se divulgan en el presente documento como si todas y cada una de las combinaciones se hubieran divulgado individual y explícitamente, en la medida en que tales combinaciones abarquen compuestos que son compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y probarse). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos enumerados en las realizaciones que describen tales variables también están específicamente abarcadas por la presente invención y se describen aquí como si todas y cada una de dichas subcombinaciones de grupos químicos se desvelaran individual y explícitamente en el presente documento.

Agente oxidante de peryodato

El agente oxidante de peryodato es un oxianión de yodo capaz de facilitar el acoplamiento oxidativo mediado por peryodato, específicamente, el acoplamiento de un compuesto de Fórmula (2) y un compuesto de Fórmula (3).

Los oxianiones de yodo incluyen los peróxidos de yodo, por ejemplo, ácido peryódico y sales de peryodato.

El ácido peryódico puede proporcionarse, por ejemplo, como  $HIO_4$ ,  $H_4I_2O_9$  (por ejemplo,  $2HIO_4$  más  $H_2O$ ) o  $H_5IO_6$  (por ejemplo,  $HIO_4$  más  $2H_2O$ ).

Las sales peryodato incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, tales como  $NaH_4IO_6$  (por ejemplo,  $NaIO_4$  más  $2H_2O$ ),  $Na_2H_3IO_6$  (por ejemplo,  $NaIO_4$  más  $NaOH$  más  $H_2O$ ) y  $Na_3H_2IO_6$  (por ejemplo,  $NaIO_4$  más  $2NaOH$ ); sales de potasio, tal como  $KIO_4$ ; y sales de cesio, tal como  $CsIO_4$ .

65 En una realización, el agente oxidante de peryodato es un peróxido de yodo.

En una realización, el agente oxidante de peryodato es ácido peryódico o una sal de peryodato.

En una realización, el agente oxidante de peryodato es ácido peryódico.

5 En una realización, el agente oxidante de peryodato es una sal de peryodato.

En una realización, el agente oxidante de peryodato es una sal de peryodato de metal alcalino.

10 En una realización, el agente oxidante de peryodato es una sal de peryodato sódico.

En una realización, el agente oxidante de peryodato es peryodato sódico ( $\text{NaIO}_4$ ).

La etapa de reacción del acoplamiento oxidativo mediado por peryodato

15 El acoplamiento oxidativo mediado por peryodato, específicamente, el acoplamiento de un compuesto de Fórmula (2) y un compuesto de Fórmula (3) utilizando un agente oxidante de peryodato, se realiza en condiciones adecuadas para lograr el acoplamiento para formar un compuesto de Fórmula (1).

20 En una realización, la relación A de la cantidad de compuesto de Fórmula (2), en equivalentes, a la cantidad de compuesto de Fórmula (3), en equivalentes, es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0.

En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 2,0.

25 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,5.

En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2.

En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1.

30 En una realización, la relación es de aproximadamente 1.

35 Como una ilustración, en un ejemplo de acoplamiento oxidativo mediado por peryodato, el éster fenílico del ácido tiosulfónico S-(2-amino-5-dimetil amino) (5,92 g, 248,32 g/mol, 23,8 mmol, 1,0 equivalente) (un compuesto de Fórmula (2)) se hace reaccionar con N,N-dimetilanilina ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 2,89 g, 121,18 g/mol, 23,8 mmol, 1,0 equivalente) (un compuesto de Fórmula (3)).

40 En otro ejemplo de acoplamiento oxidativo mediado por peryodato, el éster fenílico del ácido tiosulfónico S-(2-amino-5-dimetil amino) (10,0 g, 248,32 g/mol, 40,3 mmol, 1,0 equivalente) (un compuesto de Fórmula (2)) se hace reaccionar con N,N-dimetilanilina ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , 4,88 g, 121,18 g/mol, 40,3 mmol, 1,0 equivalente) (un compuesto de Fórmula (3)).

En una realización, la relación B de la cantidad de compuesto de Fórmula (2), en equivalentes, a la cantidad de compuesto de agente oxidante de peryodato, en equivalentes, es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0.

45 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0.

En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,5.

50 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1,8 a aproximadamente 2,3.

En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1,9 a aproximadamente 2,2.

En una realización, el intervalo es de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 2,2.

55 En una realización, la relación es de aproximadamente 2,1.

60 Como una ilustración, en un ejemplo de acoplamiento oxidativo mediado por peryodato, el éster fenílico del ácido tiosulfónico S-(2-amino-5-dimetil amino) (5,92 g, 248,32 g/mol, 23,8 mmol, 1,0 equivalente) (un compuesto de Fórmula (2)) se hace reaccionar con peryodato sódico ( $\text{NaIO}_4$ , 10,66 g, 213,89 g/mol, 49,8 mmol, 2,09 equivalentes) (un agente oxidante de peryodato).

65 En otro ejemplo de acoplamiento oxidativo mediado por peryodato, el éster fenílico del ácido tiosulfónico S-(2-amino-5-dimetil amino) (10,0 g, 248,32 g/mol, 40,3 mmol, 1,0 equivalente) (un compuesto de Fórmula (2)) se hace reaccionar con peryodato sódico ( $\text{NaIO}_4$ , 17,67 g, 213,89 g/mol, 82,6 mmol, 2,05 equivalentes).

En una realización, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C.

## ES 3 012 496 T3

- En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 20 °C.
- 5 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 15 °C.
- En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 10 °C.
- En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 8 °C.
- 10 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 8 °C.
- En una realización, el intervalo es de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 20 °C.
- En una realización, el intervalo es de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 15 °C.
- 15 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 10 °C.
- En una realización, el intervalo es de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C.
- 20 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 8 °C.
- En una realización, la temperatura es de aproximadamente 5 °C.
- En una realización, el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 12 horas.
- 25 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas.
- En una realización, el intervalo es de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 6 horas.
- 30 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas.
- En una realización, el intervalo es de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas.
- En una realización, el tiempo es de aproximadamente 2 horas.
- 35 En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido.
- En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido fuerte.
- 40 En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de ácido sulfúrico.
- En una realización, la reacción se lleva a cabo en presencia de ácido sulfúrico concentrado.
- En una realización, cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido, la relación C de la cantidad de compuesto de Fórmula (2), en equivalentes, a la cantidad de H<sup>+</sup> aportada por el ácido, en equivalentes, es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0.
- 45 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 2,0.
- 50 En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,5.
- En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2.
- En una realización, el intervalo es de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,1.
- 55 En una realización, la relación es de aproximadamente 1.
- En algunas realizaciones, el ácido es un ácido diprótico fuerte, por ejemplo, ácido sulfúrico, de modo que 0,5 equivalentes de ácido diprótico fuerte corresponden a 1,0 equivalentes de H<sup>+</sup>.
- 60 Como una ilustración, en un ejemplo de acoplamiento oxidativo mediado por peryodato, el éster fenílico del ácido tiosulfónico S-(2-amino-5-dimetil amino) (5,92 g, 248,32 g/mol, 23,8 mmol, 1,0 equivalente) (un compuesto de Fórmula (2)) se usa en presencia de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 98 %, 1,17 g, 98,08 g/mol, 11,9 mmol, 0,5 equivalentes de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1,0 equivalentes de H<sup>+</sup>).
- 65 En otro ejemplo de acoplamiento oxidativo mediado por peryodato, el éster fenílico del ácido tiosulfónico S-(2-amino-

5-dimetil amino) (10,0 g, 248,32 g/mol, 40,3 mmol, 1,0 equivalente) (un compuesto de Fórmula (2)) se usa en presencia de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 98 %, 1,97 g, 98,08 g/mol, 20,1 mmol, 0,5 equivalentes de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1,0 equivalentes de H<sup>+</sup>).

En una realización, la reacción se realiza habitualmente en presencia de agua.

5 En una realización, el ácido se añade al compuesto de Fórmula (3) en agua; a continuación se añade el compuesto de Fórmula (2); y a continuación se añade el agente oxidante de peryodato.

En una realización, el ácido se añade por etapas.

10 En una realización, el compuesto de Fórmula (2) se añade en una alícuota.

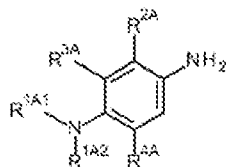
En una realización, el agente oxidante de peryodato se añade por etapas.

#### 15 Etapas adicionales

La presente invención también se refiere a tales métodos que incorporan una o más etapas adicionales (posteriores y/o anteriores), por ejemplo, para preparar compuestos de Fórmula (5) a partir de compuestos de Fórmula (1); para preparar compuestos de Fórmula (6) a partir de compuestos de Fórmula (5); y para preparar compuestos de Fórmula (2) a partir de compuestos de Fórmula (4), como se describe en el presente documento.

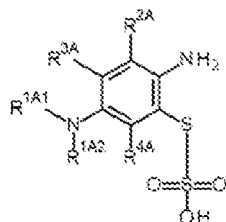
#### 20 Etapas anteriores: Formación de ácido tiosulfónico

En una realización, los métodos descritos además comprenden además una etapa precedente de: convertir un compuesto de Fórmula (4):



al correspondiente compuesto de Fórmula (2):

30



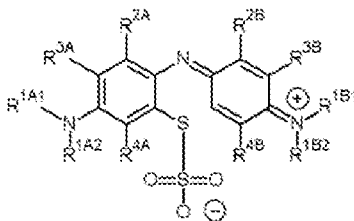
en donde cada uno de -R<sup>1A1</sup>, -R<sup>1A2</sup>, -R<sup>2A</sup>, -R<sup>3A</sup> y -R<sup>4A</sup> es tal como se define en el presente documento.

35 Los métodos, reactivos y condiciones de reacción adecuados para dicha reacción son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, el documento WO 2010/130977 A1 (WisTa Laboratories Ltd., 18 de noviembre de 2010). Concretamente, véase: Síntesis 1, ejemplos 1 a 6, páginas 55 a 59; Síntesis 4, página 61; Síntesis 5, página 62; y Síntesis 6, ejemplo 1 páginas 66-67 y ejemplo 2 página 68.

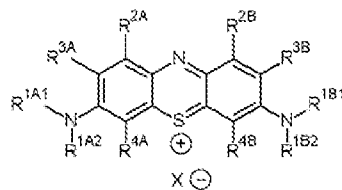
40 Por ejemplo, el compuesto de fórmula (4) puede hacerse reaccionar con sulfato de aluminio hexdecahidratado, a continuación, tiosulfato de sodio y luego persulfato de potasio, en agua, a una temperatura de aproximadamente 5-15 °C, y se agitó durante aproximadamente 2 horas; y el precipitado se recoge, se lava y se seca.

#### 45 Etapas posteriores: Ciclación

En una realización, los métodos descritos anteriormente comprenden además una etapa posterior de: convertir el compuesto de Fórmula (1):



al correspondiente compuesto de Fórmula (5):



5

en donde cada uno de -R<sup>1A1</sup>, -R<sup>1A2</sup>, -R<sup>1B1</sup>, -R<sup>1B2</sup>, -R<sup>2A</sup>, -R<sup>2B</sup>, -R<sup>3A</sup>, -R<sup>3B</sup>, -R<sup>4A</sup> y -R<sup>4B</sup> es tal como se define en el presente documento; y

en donde X<sup>-</sup> es independientemente uno o más contraiones aniónicos para lograr la neutralidad eléctrica.

10

En una realización, X<sup>-</sup> es, independientemente, un contraanión para lograr la neutralidad eléctrica. En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente un contraanión compartido con uno o más de otros cationes (por ejemplo, el catión mostrado en la Fórmula (5)) para lograr la neutralidad eléctrica.

15

En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente un anión halógeno (es decir, un haluro).

En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> o I<sup>-</sup>.

En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> o I<sup>-</sup>.

20

En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente Cl<sup>-</sup>.

En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente NO<sub>3</sub><sup>-</sup> (nitrato).

25

En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente ClO<sub>3</sub><sup>-</sup> (perclorato).

En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente S<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>-</sup> (persulfato).

30

En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente formiato, propionato o benzoato.

En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente 4-hidroxibencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato (CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-S(=O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>) o metilsulfonato (CH<sub>3</sub>S(=O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>).

35

En una realización, X<sup>-</sup> deriva de forma independiente de FeCl<sub>3</sub> o ZnCl<sub>2</sub>.

En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente SO<sub>4</sub><sup>-2</sup> (sulfato).

En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente succinato.

40

En una realización, X<sup>-</sup> es independientemente citrato (y, por ejemplo, se comparte con uno o más cationes (por ejemplo, el catión mostrado en la Fórmula (6)) para lograr la neutralidad eléctrica).

45

Los métodos, reactivos y condiciones de reacción adecuados para dicha reacción son bien conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, el documento WO 2010/130977 A1 (WisTa Laboratories Ltd., 18 de noviembre de 2010, en particular: Síntesis 3, página 60; Síntesis 5, páginas 63 a 64; Síntesis 6, página 68-69; y Síntesis 7, página 70. Véanse también, por ejemplo, el documento WO 2015/052496 A1 (WisTa Laboratories Ltd., 16 de abril de 2015), en particular véanse los ejemplos 1 a 5, páginas 47 a 57.

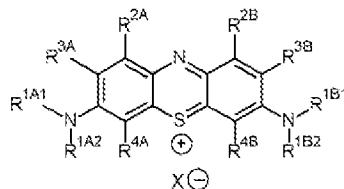
50

Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (1) puede hacerse reaccionar con sulfato de cobre (II), en agua, a una temperatura de aproximadamente 85°C durante aproximadamente 1 hora; se recoge la fase líquida y se hace reaccionar con ácido clorhídrico y se deja enfriar; y el precipitado se recoge, se lava y se seca.

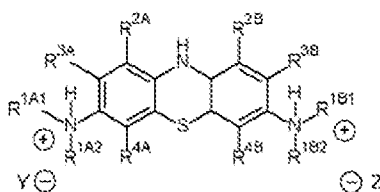
**Etapa posterior: Reducción**

En una realización, los métodos descritos anteriormente comprenden además una etapa posterior de: convertir el compuesto de Fórmula (5):

5



al correspondiente compuesto de Fórmula (6):



10

en donde cada uno de  $-R^{1A1}$ ,  $-R^{1A2}$ ,  $-R^{1B1}$ ,  $-R^{1B2}$ ,  $-R^{2A}$ ,  $-R^{2B}$ ,  $-R^{3A}$ ,  $-R^{3B}$ ,  $-R^{4A}$ ,  $-R^{4B}$  y  $X^-$  es como se define en el presente documento; y en donde  $Y^-$  y  $Z^-$ , tomados conjuntamente, son independientemente uno o más contraiones aniónicos para lograr la neutralidad eléctrica.

15

En una realización,  $Y^-$  y  $Z^-$ , tomados conjuntamente, son independientemente dos contraiones para lograr la neutralidad eléctrica.

20 En una realización,  $Y^-$  y  $Z^-$ , tomados conjuntamente, es independientemente un contraión para lograr la neutralidad eléctrica.

En una realización,  $Y^-$  y  $Z^-$ , tomados conjuntamente, es independientemente un contraión compartido con uno o más cationes (por ejemplo, el catión mostrado en la Fórmula (6)) para lograr la neutralidad eléctrica.

25

En una realización, cada uno de  $Y^-$  y  $Z^-$  es independientemente un anión halógeno (es decir, un haluro).

En una realización, cada uno de  $Y^-$  y  $Z^-$  es independientemente  $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ , o  $I^-$ .

30

En una realización, cada uno de  $Y^-$  y  $Z^-$  es independientemente  $Cl^-$ ,  $Br^-$ , o  $I^-$ .

En una realización, cada uno de  $Y^-$  y  $Z^-$  es independientemente  $Cl^-$ .

En una realización, cada uno de  $Y^-$  y  $Z^-$  es independientemente  $NO_3^-$  (nitrato).

35

En una realización, cada uno de  $Y^-$  y  $Z^-$  es independientemente  $ClO_3^-$  (perclorato).

En una realización, cada uno de  $Y^-$  y  $Z^-$  es independientemente  $S_2O_8^-$  (persulfato).

40

En una realización, cada uno de  $Y^-$  y  $Z^-$  es independientemente formiato, propionato o benzoato.

En una realización, cada uno de  $Y^-$  y  $Z^-$  es independientemente 4-hidroxibencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato ( $CH_3-C_6H_4-S(=O)_2O^-$ ), metilsulfonato ( $CH_3S(=O)_2O^-$ ).

45

En una realización,  $Y^-$  y  $Z^-$ , tomados conjuntamente, es independientemente  $SO_4^{2-}$  (sulfato).

En una realización,  $Y^-$  y  $Z^-$ , tomados conjuntamente, es independientemente succinato.

50

En una realización,  $Y^-$  y  $Z^-$ , tomados conjuntamente, es independientemente citrato (y, por ejemplo, se comparte con uno o más cationes (por ejemplo, el catión mostrado en la Fórmula (6)) para lograr la neutralidad eléctrica).

Los métodos, reactivos y condiciones de reacción adecuados para dicha reacción son bien conocidos en la técnica.

Véanse, por ejemplo el documento WO 2007/110627 A2 (WisTa Laboratories Ltd., 04 de octubre de 2007), en particular véanse las Síntesis 8 y 9, página 57; Síntesis 12 a 18 y 23, páginas 59, 63 y 65; y Síntesis 20 a 22 páginas 64 y 65. Véase también, por ejemplo, PCT/EP2016/067302, WO 2017/013137 (WisTa Laboratories Ltd., presentado el 20 de julio de 2016), en particular: Método 4, parte 3, página 97; y los Métodos 8 a 12, página 111 a 113.

5 Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (5) puede tratarse con un ácido tal como ácido clorhídrico en metanol y dejarse agitar durante 3 horas; la solución se filtra a través de Celite, se lava con metanol y se concentra para proporcionar un compuesto de Fórmula (6). Como alternativa, por ejemplo, el compuesto de Fórmula (5) puede tratarse con un ácido tal como el ácido metano sulfónico en metanol y tolueno; la mezcla se enfría posteriormente a 5 °C antes de añadir etanol de tal manera que el producto, de Fórmula (6), precipita y puede recogerse por filtración.

10 Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (5) puede tratarse con un agente acilante, tal como anhídrido acético, en condiciones básicas y se agitó durante 2 horas a aproximadamente 90 °C para acilar el nitrógeno aromático. El intermedio acilado puede tratarse a continuación con un ácido, tal como ácido clorhídrico, con calentamiento, por ejemplo a 80 °C, para obtener el producto, Fórmula (6).

#### Síntesis químicas

20 Los métodos para la síntesis química de compuestos de la presente invención se describen en el presente documento. Estos y/u otros métodos bien conocidos se pueden modificar y/o adaptar de maneras conocidas para facilitar la síntesis de compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención.

25 Las descripciones de métodos y procedimientos generales de laboratorio, útiles para la preparación de los compuestos descritos en el presente documento, se proporcionan en el libro de texto de Química Orgánica Práctica de Voegel, 5.ª edición, 1989, (Editores: Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell) (publicado por Longmann, Reino Unido).

#### Composiciones

30 En el presente documento se describe, por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (5) o Fórmula (6) como se describe en el presente documento (por ejemplo, que es *obtenible*, o que es *obtenida* mediante un método como se describe en el presente documento), y un vehículo, diluyente o excipiente.

35 En el presente documento se describe, por ejemplo, un método de preparación de una composición que comprende la mezcla de un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (5) o Fórmula (6) como se describe en el presente documento (por ejemplo, que es *obtenible*, o que es *obtenida* mediante un método como se describe en el presente documento), y un vehículo, diluyente o excipiente.

40 En el presente documento se describe, por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (5) o de Fórmula (6) como se describe en el presente documento (por ejemplo, que es *obtenible*, o que se *obtiene* mediante un método como se describe en el presente documento), y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 En el presente documento se describe, por ejemplo, un método de preparación de una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un compuesto de Fórmula (5) o de Fórmula (6) tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, que es *obtenible*, o que se *obtiene* mediante un método como se describe en el presente documento), y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### Usos

50 Los compuestos de Fórmula (5) y de Fórmula (6) como se describen en el presente documento, son útiles en medicina (por ejemplo, terapia), por ejemplo, en el tratamiento o la profilaxis.

#### Uso en métodos de terapia

55 En el presente documento se describe, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (5) o de Fórmula (6) como se describe en el presente documento (por ejemplo, que es *obtenible*, o que se *obtiene*, mediante un método como se describe en el presente documento), para su uso en medicina, por ejemplo, para su uso en tratamiento o profilaxis, por ejemplo, para su uso en el tratamiento o profilaxis de un trastorno (por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento.

#### Uso en la fabricación de medicamentos

65 En el presente documento se describe, por ejemplo, el uso de un compuesto de Fórmula (1), Fórmula (5) o Fórmula (6) como se describe en el presente documento (por ejemplo, que es *obtenible*, o que se *obtiene*, mediante un método como se describe en el presente documento), en la fabricación de un medicamento, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento o profilaxis de un trastorno

(por ejemplo, una enfermedad), como se describe en el presente documento.

Por ejemplo, el medicamento puede comprender el compuesto de Fórmula (5) o de Fórmula (6).

5 Trastornos tratados

Por ejemplo, el trastorno puede ser una enfermedad de agregación de proteínas.

Por ejemplo, el trastorno puede ser una tauopatía.

10 Por ejemplo, el trastorno puede ser la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia frontotemporal (DFT; en inglés, FTD), DFT con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (DFTP 17), síndromes de degeneración lobular frontotemporal (DLFT); complejo desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia (CDDPA), degeneración palido-ponto-nigral (DPPN), esclerosis lateral amiotrófica (ELA),  
15 síndrome de Guam-ELA, degeneración palido-nigro-luisiana (DPNL), degeneración cortico-basal (DCB), demencia con granos argirofílicos (DAg), demencia pugilística (DP) o encefalopatía traumática crónica (ETC), síndrome de Down (SD), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), panencefalitis esclerosante subaguda (PEES), MCI, enfermedad de Niemann-Pick, tipo C (NPC), síndrome de Sanfilippo de tipo B (o mucopolisacaridosis III B (MPS III B)), o distrofias miotónicas (DM), DM1 o DM2.

20 Por ejemplo, el trastorno puede ser enfermedad de Alzheimer.

Por ejemplo, el trastorno puede ser es enfermedad de Parkinson.

25 Por ejemplo, el trastorno puede ser-es PSP, ELA o DLFT.

Por ejemplo, el trastorno puede ser la enfermedad de Huntington.

30 Por ejemplo, el trastorno puede ser-es la enfermedad de Huntington u otro trastorno poliglutamínico, tal como la atrofia muscular bulbar espinal (enfermedad de Kennedy), la atrofia dentorrubropalidoluisiana o ataxias espinocerebelosas.

Por ejemplo, el trastorno puede ser cáncer de piel.

35 Por ejemplo, el trastorno puede ser un melanoma.

Por ejemplo, el trastorno puede ser una afección bacteriana, vírica o protozoaria.

Por ejemplo, el trastorno puede ser una enfermedad vírica.

40 Por ejemplo, el trastorno puede ser hepatitis C, VIH o infección por el virus del Nilo Occidental (VNO).

Por ejemplo, el trastorno puede ser una enfermedad protozoaria. Por ejemplo, el trastorno puede ser paludismo.

45 Tratamiento

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

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

60 Terapias de combinación

El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias combinados, en las que se combinan dos o más tratamientos o terapias, por ejemplo, de forma secuencial o simultánea. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también pueden utilizarse en terapias combinadas, por ejemplo, junto con otros agentes.

65 La combinación particular sería a criterio del médico que seleccionaría dosificaciones usando su conocimiento general común y regímenes de dosificación conocidos por un facultativo experto.

5 Por ejemplo, los agentes (es decir, el compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), Fórmula (5) o Fórmula (6) más uno o más agentes adicionales) pueden administrarse simultánea o secuencialmente y pueden administrarse en pautas posológicas que varían de forma individual, y a través de vías distintas.

10 Por ejemplo, los agentes (es decir, el compuesto de Fórmula (1), Fórmula (2), Fórmula (5) o Fórmula (6) más uno o más agentes adicionales) pueden formularse juntos en una forma farmacéutica única o, como alternativa, los agentes individuales pueden formularse por separado y presentarse juntos en forma de un kit, opcionalmente con instrucciones para su uso.

#### 10 Kits

15 En el presente documento se describe, por ejemplo, un kit que comprende (a) un compuesto de Fórmula (5) o de Fórmula (6) como se describe en el presente documento (por ejemplo, que es *obtenible*, o que se *obtiene* mediante un método como se describe en el presente documento) o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (5) o de Fórmula (6) como se describe en el presente documento (por ejemplo, que es *obtenible*, o que se *obtiene*, mediante un método como se describe en el presente documento), por ejemplo, proporcionado preferentemente en un recipiente adecuado y/o con un embalaje adecuado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto o la composición.

20 Las instrucciones escritas también pueden incluir un listado de indicaciones para las cuales el principio activo es un tratamiento adecuado.

#### 25 Vías de administración

25 Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (5) o de Fórmula (6) o la composición farmacéutica que comprende el compuesto, se puede administrar a un sujeto mediante cualquier vía conveniente de administración. Típicamente, el compuesto se administra por vía oral o intravenosa.

#### 30 El sujeto/paciente

35 Por ejemplo, el sujeto/paciente puede ser un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un roedor (por ejemplo, un conejillo de indias, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), un ave (por ejemplo, un pájaro), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, un simio (por ejemplo, un mono o un homínido), un mono (por ejemplo, tití, babuino), un homínido (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un ser humano. Por ejemplo, el sujeto/paciente puede ser, preferentemente, un ser humano.

#### 40 Formulaciones

45 Por ejemplo, aunque es posible administrar de forma individual un compuesto de Fórmula (5) o de Fórmula (6), puede ser preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprenda al menos un compuesto, como se describe en el presente documento, junto con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, cargas, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes de enmascaramiento, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes edulcorantes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, si se formula como unidades individuales (por ejemplo, comprimidos, etc.), cada unidad puede contener una cantidad predeterminada (dosificación) del compuesto. La formulación puede comprender además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

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

60 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos, ingrediente, materiales, composiciones, las formas farmacéuticas, etc., que son, dentro del alcance de un buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, un ser humano) sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

65 Por ejemplo, las formulaciones se pueden preparar mediante cualquier método bien conocido en el campo de la farmacia.

5 Dichos métodos incluyen la etapa de poner en asociación el compuesto con un transportador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el compuesto con transportadores (por ejemplo, vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, etc.), y luego dando forma al producto, si fuera necesario.

Por ejemplo, la formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta; inmediata, retardada, programada o sostenida; o una combinación de los mismos.

10 Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para administración oral (por ejemplo, por ingestión) incluyen líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, de aceite en agua, de agua en aceite), elixires, jarabes, electuarios, comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, obleas, píldoras, ampollas, inyecciones en embolada.

15 Por ejemplo, los comprimidos pueden fabricarse por medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el compuesto en forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con uno o más aglutinantes (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábiga, sorbitol, tragacanto, hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice); disgregantes (por ejemplo, glicolato de almidón sódico, povidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada); agentes tensioactivos o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio); conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido sórbico); saporíferos, agentes potenciadores del sabor y edulcorantes. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Por ejemplo, opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto de los mismos utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Por ejemplo, los comprimidos pueden proporcionarse opcionalmente con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar a la liberación, por ejemplo, un recubrimiento entérico, para proporcionar liberación en partes del intestino distintas del estómago.

30 Por ejemplo, las formulaciones adecuadas para administración parenteral (por ejemplo, por inyección), incluyen líquidos estériles, acuosos o no acuosos, isotónica, libre de pirógenos, líquidos estériles (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los que el compuesto se disuelve, se suspende o se proporciona de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que hacen a la formulación isotónica con respecto a la sangre (u otro líquido corporal pertinente) del receptor deseado.

40 Algunos ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Algunos ejemplos de vehículos isotónicos adecuados para su uso en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro de sodio, solución de Ringer o inyección de solución de Ringer lactado.

45 Típicamente, por ejemplo, la concentración del compuesto en el líquido es de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 µg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 10 ng/ml a aproximadamente 1 µg/ml. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado), que precisa solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso.

50 Por ejemplo, pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

### Posología

55 Por ejemplo, un experto en la materia se apreciará que las dosis apropiadas del compuesto de Fórmula (5) o Fórmula (6) y las composiciones que comprenden el compuesto pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosificación óptima implicará en general el equilibrio del nivel de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo o efecto secundario perjudicial. El nivel de dosis seleccionado dependerá de diversos factores, incluyendo la actividad del compuesto en particular, la vía de administración, el momento de la administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad del trastorno y la especie, el sexo, la edad, el peso, afección, la salud en general y los antecedentes médicos previos del paciente. Por ejemplo, la cantidad de compuesto y la vía de administración será en última instancia a discreción del médico, veterinario o profesional clínico, aunque la dosificación se seleccionará en general para lograr unas concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin causar efectos secundarios dañinos o perjudiciales considerables.

65 Por ejemplo, la administración puede realizarse en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo, en dosis

divididas a intervalos adecuados) a lo largo del transcurso del tratamiento. Por ejemplo, los métodos para determinar el medio y la dosificación de administración más eficaces son bien conocidos por los expertos en la técnica y variarán según la formulación usada para la terapia, la finalidad de la terapia, la célula o células diana que traten y el sujeto que se trate. Por ejemplo, las administraciones únicas o múltiples pueden llevarse a cabo con el nivel de dosis y el patrón a seleccionar por el médico encargado del tratamiento, veterinario o clínico.

#### Ejemplos de algunas formulaciones preferidas

Por ejemplo, una formulación preferida puede ser una unidad de dosificación (por ejemplo, un comprimido o cápsula farmacéutica) que comprende de 20 a 300 mg de un compuesto de Fórmula (5) o Fórmula (6) como se describe en el presente documento; y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Por ejemplo, la unidad de dosificación puede ser un comprimido.

Por ejemplo, la unidad de dosificación puede ser una cápsula.

Por ejemplo, dichas cápsulas pueden ser cápsulas de gelatina. Por ejemplo, dichas cápsulas pueden ser cápsulas de HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa).

Por ejemplo, la cantidad puede ser de 30 a 200 mg. Por ejemplo, la cantidad puede ser de aproximadamente 30 mg.

Por ejemplo, la cantidad puede ser de aproximadamente 60 mg.

Por ejemplo, la cantidad puede ser de aproximadamente 100 mg.

Por ejemplo, la cantidad puede ser de aproximadamente 150 mg.

Por ejemplo, la cantidad puede ser de aproximadamente 200 mg.

Por ejemplo, las cantidades de dosificación establecidas anteriormente pueden referirse a la cantidad del compuesto en sí o a la cantidad de equivalente de base libre contenida en la unidad de dosificación. Estas dos alternativas, por ejemplo, se divulgan de forma específica y explícita descrita en el presente documento.

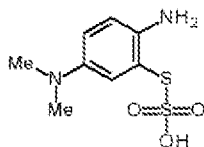
Por ejemplo, el vehículo, diluyente o excipiente puede ser o puede comprender uno o ambos de un glicérido (por ejemplo, Gelucire 44/14<sup>®</sup>; glicéridos lauroil macrogol-32 PhEur, USP) y dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil 200<sup>®</sup> al 2 %; dióxido de silicio coloidal PhEur, USP).

#### **Ejemplos**

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

#### Método 1

Se añadió éster fenílico de ácido tiosulfónico S-(2-amino-5-dimetil amino) *N,N*-dimetil-*p*-fenilendiamina (10 g, 136,2 g/mol, 73,4 mmol, 1,0 equivalente) y agua (200 ml) en un matraz de fondo redondo de varios cuellos.



La mezcla de reacción se enfrió y se mantuvo a 5 °C utilizando un baño refrigerante de hielo/agua y se agitó durante 10 minutos.

Se añadió sulfato de aluminio hexadecahidratado ( $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 16\text{H}_2\text{O}$ ) (23,14 g, 630,39 g/mol, 36,7 mmol, 0,5 equivalentes) a la mezcla de reacción en una porción.

Después de 5 minutos, una solución de tiosulfato de sodio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , 20,04 g, 248,18 g/mol, 80,7 mmol, 1,1 equivalentes, disueltos en 20 ml de agua) se añadió a la mezcla de reacción en una sola porción.

Después de otros 5 minutos, se añadió persulfato potásico ( $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ , 19,86 g, 270,32 g/mol, 73,5 mmol, 1,0 equivalentes) a la mezcla de reacción en un periodo de 10 minutos. Se observó un aumento de la temperatura de 5 °C a 11 °C.

## ES 3 012 496 T3

La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 horas, mientras se mantiene a 5 °C mediante un baño refrigerante de hielo/agua.

5 La mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 20 °C.

El producto sólido se recogió por filtración y se lavó con agua a 50 °C (3 x 20 ml).

10 A continuación se lavó la torta de filtración con acetato de etilo (20 ml) y se secó en el filtro bajo succión durante 20 minutos.

El sólido se volvió a secar en una estufa de vacío (50 °C a <0,095 MPa (950 mbar)) para conseguir un peso constante y proporcionar el producto bruto como un sólido negro/púrpura con escamas blancas (15,791 g).

15 El producto se examinó usando RMN: RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ = 7,22 (s, 1H, Ar-H), 7,07 (m, 2H, Ar-H), 3,01 (d, 6H, CH<sub>3</sub>).

20 La figura 1 muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) del éster fenílico de ácido tiosulfónico S-(2-amino-5-dimetil amino) obtenido en el método 1.

Una solución en DMSO-d<sub>6</sub> de cantidades equimolares del producto bruto y un patrón de referencia (ácido 3-(trimetilsilil)-1-propanosulfónico (97 %)) se analizó mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones (RMN <sup>1</sup>H).

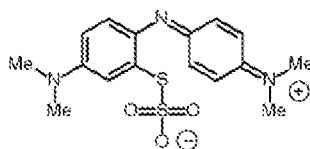
25 La figura 2 muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) de una mezcla de éster fenílico del ácido tiosulfónico S-(2-amino-5-dimetil amino) obtenido en el método 1 y el compuesto de referencia ácido 3-(trimetilsilil)-1-propanosulfónico.

30 A partir del espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 2), se calculó una pureza del 87 %. La sal inorgánica residual puede verse como escamas blancas dentro de la muestra. Se calculó que la cantidad de compuesto diana (éster fenílico S-(2-amino-5-dimetil amino de ácido tiosulfónico)) en el material bruto era de 13,74 g (rendimiento del 75 %). El material en bruto se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

### Método 2A

35

(4-(2-(Tiosulfato)-4-(dimetilamino)-fenil-imino)-ciclohex-2,5-dienilideno)-N,N-dimetil amonio



40 N,N-dimetilanilina (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2,89 g, 121,18 g/mol, 23,8 mmol, 1,0 equivalente) y agua (79 ml) se añadieron en un matraz de fondo redondo de varios cuellos.

Se añadió ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 98 %, 1,17 g, 98,08 g/mol, 11,9 mmol, 0,5 equivalentes) a la mezcla de reacción gota a gota durante 10 minutos.

45

El éster fenílico S-(2-amino-5-dimetil amino) de ácido tiosulfónico crudo (7,89 g que contiene 5,92 g, 248,32 g/mol, 23,8 mmol, 1,0 equivalente) se añadió a la mezcla de reacción en una sola alícuota para formar una suspensión.

50 La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se mantuvo a 5 °C utilizando un baño refrigerante de hielo/agua y se agitó durante alrededor de 10 minutos.

Se añadió peryodato sódico (NaIO<sub>4</sub>, 10,66 g, 213,89 g/mol, 49,8 mmol, 2,09 equivalentes) a la mezcla de reacción en alícuotas de aproximadamente 1 g durante un periodo de 40 minutos mientras se mantenía a 5 °C para formar una pasta verde.

55

La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se mantenía a 5 °C.

La mezcla de reacción se filtró y la torta sólida del filtro se lavó con agua precalentada (50 °C) (2 x 20 ml) y se secó en el filtro bajo succión durante 20 minutos.

60

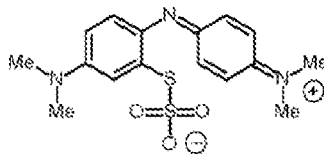
Se obtuvo una masa húmeda de 23 g de producto bruto, que se utilizó en la etapa de reacción posterior sin más

## ES 3 012 496 T3

secado ni purificación.

### Método 2B

5 (4-(2-(Tiosulfato)-4-(dimetilamino)-fenil-imino)-ciclohex-2,5-dienilideno)-N,N-dimetil amonio



10 N,N-dimetilanilina ( $C_6H_5N(CH_3)_2$ , 4,88 g, 121,18 g/mol, 40,3 mmol, 1,0 equivalente) y agua (100 ml) se añadieron en un matraz de fondo redondo de varios cuellos.

Se añadió ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ , 98 %, 1,97 g, 98,08 g/mol, 20,1 mmol, 0,5 equivalentes) a la mezcla de reacción gota a gota durante 10 minutos.

15 Se añadió éster fenílico S-(2-amino-5-dimetil amino) de ácido tiosulfónico (10,0 g, 248,32 g/mol, 40,3 mmol, 1,0 equivalente) a la mezcla de reacción en una sola alícuota para formar una suspensión.

La mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se mantuvo a 5 °C utilizando un baño refrigerante de hielo/agua y se agitó durante 10 minutos.

20 Se añadió peryodato sódico ( $NaIO_4$ , 17,67 g, 213,89 g/mol, 82,6 mmol, 2,05 equivalentes) en alícuotas de aproximadamente 1 g durante un periodo de 90 minutos mientras se mantenía a 5 °C para formar una pasta verde.

La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se mantenía a 5 °C.

25 La mezcla de reacción se filtró y la torta sólida del filtro se lavó con agua (2 x 40 ml) y se secó en el filtro bajo succión durante 20 minutos.

La torta del filtro se volvió a suspender con agua dulce (100 ml) y se agitó durante 20 minutos.

30 A continuación, se volvió a filtrar la suspensión y la torta del filtro sólida se lavó con agua (40 ml) y se secó en el filtro bajo succión durante 30 minutos.

35 El sólido se volvió a secar al vacío (< 0,09 MPa (900 mbar)) a 20 °C durante 48 horas para obtener un polvo verde (12,78 g).

El producto se caracterizó y los datos resultantes se resumen en la tabla siguiente.

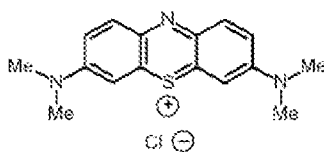
Tabla 1 Caracterización del producto del método 2B	
Pérdida de peso por desecación (Karl Fischer)	7,32 %
RMN- <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	δ = 3,34 (s, 6H), 3,45 (s, 6H), 7,13-7,37 (m, 6H), 7,95 (s, 1H)
V <sub>máx</sub> (cm <sup>-1</sup> )	1594(m), 1411(m), 1360 (m), 1331 (m), 1161 (s), 1015 (s), 869 (m), 627 (s)
MS, m/z (ES+)	Teórico: [M + Na] <sup>+</sup> 389,0844 (uma)
Masa exacta	Medida: [M + Na] <sup>+</sup> 389,0837 (uma)
HPLC (a/a)	74,74 %
Rendimiento exacto	59 %

40 La figura 3 muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) para (4-(2-(tiosulfato)-4-(dimetilamino)-fenil-imino)-ciclohex-2,5-dienilideno)-N,N-dimetilamonio obtenido en el método 2B.

### Método 3

45 Cloruro de metiltionio (MTC)

# ES 3 012 496 T3



5 (4-(2-(tiosulfato)-4-(dimetilamino)-fenil-imino)-ciclohex-2,5-dienilideno)-N,N-dimetil amonio bruto (preparado por el método 2A, aproximadamente 23 g de producto bruto), agua (100 ml) y sulfato de cobre (II) ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , 0,98 g, 249,68 g/mol, 3,93 mmol, 0,165 equivalentes en base al ácido tiosulfónico utilizado en el método 2A) se añadieron a un matraz de fondo redondo de varios cuellos formando una suspensión.

10 La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante 1 hora, tiempo durante el cual se desarrolló un color azul intenso.

A continuación se filtró la mezcla de reacción mientras estaba a 85 °C y los residuos sólidos del filtro se lavaron con agua precalentada (50 °C) (2 x 10 ml).

15 A continuación, el filtrado combinado del licor de reacción y los lavados se enfrió a 35 °C durante 30 minutos, durante el cual se burbujeó aire a través de la solución azul.

Se añadió ácido clorhídrico (HCl), 32 %, 12 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 14 horas para permitir la cristalización.

20 El producto se recogió por filtración y se lavó con agua previamente enfriada (5 °C) (2 x 10 ml), que se había acidificado con ácido clorhídrico hasta pH 1.

25 A continuación, el producto se lavó con tolueno (10 ml), se secó en el filtro con succión durante 20 minutos y después se secó en un horno asistido por ventilador a 40 °C durante 9 horas para proporcionar (agujas cristalinas verdes) (3,93 g).

El producto se caracterizó y los datos resultantes se resumen en la tabla siguiente.

Pérdida de peso por desecación (balance de humedad)	11,00 %
RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ )	$\delta = 3,03$ (d, 12H), 6,73 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 6,95 (dd, $J = 9,6$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H)
RMN $^{13}\text{C}$ (75 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ )	$\delta = 40,49$ (4C), 106,00 (2C), 118,32 (2C), 133,75 (2C), 134,00 (2C), 136,27 (2C), 1523,15 (2C)
$\nu_{\text{máx}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	3351 (b, $\text{H}_2\text{O}$ 'Solvato'), 1592(s), 1486(m), 1391(s), 1334(s), 1176(m), 1137(m), 878(s)
MS, $m/z$ (ESI)	$[\text{M}^+]$ 284
HPLC (p/p)	82,63 %
Rendimiento exacto de MTC (*)	42 %
(*) El rendimiento de MTC se indica con respecto al material de partida, <i>N,N</i> -dimetilaniлина, utilizado en el método 2A. Esto es, el rendimiento indicado es el rendimiento en dos etapas, Método 2A y Método 3. El rendimiento de MTC en tres etapas, Método 1, Método 2A y Método 3, con respecto al material de partida <i>N,N</i> -Dimetil- <i>p</i> -fenilendiamina del método 1 es del 28 %.	

30 La figura 4 muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) para el cloruro de metilitionio (MTC) obtenido en el método 3.

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

35

Compuesto	% (a/a)	% (p/p)
MTC	97,11	82,63
Azure B	2,60	2,20
Azure A	0,17	<0,05 (*)
Azure C		
MVB	<0,05 (*)	0,14

(continuación)

Compuesto	% (a/a)	% (p/p)
MVB-CH <sub>3</sub>		
sDMT	<0,05 (*)	<0,05 (*)
Otros	0,12	ND
Total	100	84,97

(\*) Las cantidades "<0,05" se ignoran en el cálculo del "total".

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

5 Como se usa en el presente documento, "HPLC % (a/a)" se refiere a "HPLC área porcentual por área" y denota la relación entre el área bajo el pico de HPLC asociado a la especie química y el área total bajo todos los picos de HPLC observados, expresado como un porcentaje. Por ejemplo, "Azure B % (a/a)" denota la relación entre el área bajo el pico de HPLC asociado con Azure B y el área total bajo todos los picos de HPLC observados, multiplicada por 100.

10 De manera similar, como se usa en el presente documento, "HPLC % (p/p)" se denomina "porcentaje HPLC en peso", y denota la relación del área bajo el pico HPLC comparada con el área bajo el pico HPLC de un patrón de referencia, expresado como un porcentaje. Por ejemplo, "Azure B % (p/p)" denota la relación del área bajo el pico de Azure B comparada con el área bajo el pico de un patrón de referencia de Azure B de concentración conocida, multiplicada por 100.

Sistema HPLC	Agilent 1200 con DAD y capacidad de tratamiento de datos
Columna	Agilent Eclipse XDB-Phenyl, 150 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3,5 µm
Temperatura de la columna	50 °C
Temperatura del automuestreador	5 °C
Fase móvil	A: 0,1 % v/v de ácido trifluoroacético B: Acetonitrilo
Caudal	1,5 ml/min
Volumen de inyección	50 µl
Tiempo de parada	25,0 min
Longitud de onda	284 nm, anchura de la ranura 4 nm

Tiempo, min	A, %	B, %	Flujo, ml/min
0	90	10	1,5
1	90	10	1,5
13	75	25	1,5
18	40	60	1,5
20	40	60	1,5
20,1	90	10	1,5
25	90	10	1,5

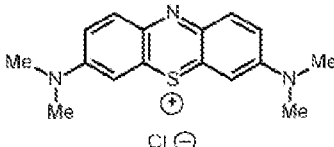
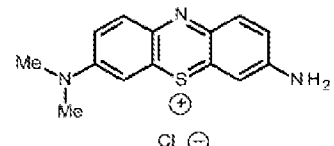
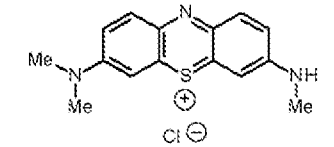
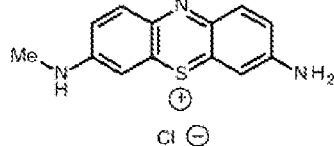
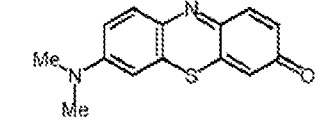
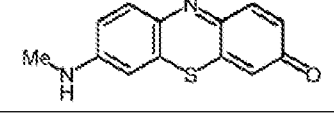
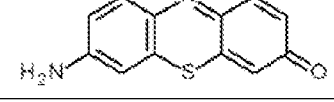
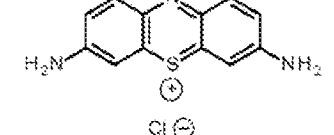
Los patrones y las muestras para HPLC se prepararon del siguiente modo:

- 20 • Material de referencia de MTC fresco utilizado siempre que se preparan patrones de reserva de MTC y de límite inferior de cuantificación (LLOQ). Se usaron patrones de reserva y LLOQ para determinar el tiempo de retención y la cuantificación.
- Matraces aforados de vidrio ámbar de 25 y 100 ml utilizados para preparar patrones y muestras.
- 25 • Se prepararon soluciones concentradas utilizando 34-38 mg de muestra. La muestra se disolvió en 50 ml de diluyente (90:10, 0,1 % de TFA: acetonitrilo), se sonicó durante 5 minutos y a continuación se diluyó con diluyente hasta la marca de graduación. A continuación, se dejaron reposar las soluciones durante 1 hora antes de realizar una dilución 1:10.
- Para las carreras, se usaron 2 l de TFA al 0,1 % y 1 l de acetonitrilo para los eluyentes.

30

Compuesto	Tiempo de retención (minutos)
Tionina	8,66
MVB-CH <sub>3</sub>	10,19
Azure C	10,92
MVB	11,72
Azure A	13,22
sDMT	13,50
Azure B	15,59
MTC	16,58

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

Cloruro de metiltioninio (MTC)	
Azure A	
Azure B	
Azure C	
Violeta de metileno Bernthsen (MVB)	
7-(metilamino)-3H-fenotiazina-3-ona (MVB-CH <sub>3</sub> )	
7-amino-3H-fenotiazina-3-ona (MVB-2CH <sub>3</sub> )	
Tionina	

(continuación)

Tabla 7	
Estructuras químicas de MTC e impurezas relacionadas	
Dimetiltionina simétrica (sDMT)	

### Referencias bibliográficas

- 5 Se citan en el presente documento varias publicaciones con el fin de describir y divulgar más completamente la invención y el estado de la técnica a la que pertenece la invención. Las citas completas para estas referencias se proporcionan a continuación.
- 10 Adel M. Elsohly *et al.*, "Development of Oxidative Coupling Strategies for Site-Selective Protein Modification", *Accounts of Chemical Research.*, vol. 48, n.º 7, 9 de junio de 2015, páginas 1971-1978.
- Badische Anilin- und Soda-Fabrik, 1877, "Verfahren Zur Darstellung Blauer Farbstoffe Aus Dimethyl-Anilin Und Anderen Tertiären Aromatischen Monaminen", Patente alemana n.º 1886, publicada el 15 de diciembre de 1877.
- Bernthsen, Agosto, 1885a, "Studien in der Methylenblaugruppe", *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, Tomo 230, pág. 73-136.
- 15 Bernthsen, Agosto, 1885b, "Studien in der Methylenblaugruppe", *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, Tomo 230, pág. 137-211.
- Bernthsen, agosto, 1889, "Studien in der Methylenblaugruppe", *Justus Liebig's Annalen der Chemie*, Tomo 251, pág. 1-96.
- Burkett *et al.*, "*in vivo* stain composition, process of manufacture, and methods of use to identify dysplastic tissue", publicación de patente europea N.º EP 0 966 957 A2, publicado el 29 de diciembre de 1999.
- 20 Chern *et al.*, "Periodontal-Catalizada Oxidative Coupling of Anilina-Derive p-aminopropil tití p-xilenol as a Detectora Metalo for Hidroxilasa Radicas", *anticalina letrozol*, vol. 34, n.º 14, 30 de noviembre de 2001, páginas 2477-2484. Índice de colores, Vol. 4 (3ª edición, 1971), pág. 4470, Número de entrada 52015.
- Fierz-David y Blangley, 1949, "F. Oxazine and Thiazine Dyes", en: *Fundamental Processes of Dye Chemistry*, publicada por Interscience (Londres, Reino Unido), pág. 308-314.
- 25 Guttman y Ehrlich, 1891, "Über die wirkung des methylenblau bei malaria", *Berl. Klin. Woschenr.*, Vol. 28, pág. 953-956.
- Larch *et al.*, 2010, "Methods of chemical synthesis diaminophenothiazinium compounds involving the use of persulfate oxidants", número de publicación de patente internacional (PCT) WO 2010/130977 A1 publicada el 18 de noviembre de 2010.
- 30 Leventis, N., *et al.*, 1997, "Synthesis of Substituted Phenothiazines Analogous to Methylene Blue by Electrophilic and Nucleophilic Aromatic Substitutions in Tandem. A Mechanistic Perspective", *Tetrahedron*, Vol. 53, N.º 29, pág. 10083-10092.
- Lillie, R.D., *et al.*, 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.º 1, pág. 33-39.
- 35 Masuya, Hiroto, 1992, "Phenothiazine Derivatives, Their Production and Use", publicación de patente europea N.º EP 0 510 668 A2, publicada el 28 de octubre de 1992.
- Randvere *et al.*, 1980, "Process for preparing methylene blue", publicación de patente de Estados Unidos (EE.UU.) número US4212971 A, publicada el 15 de julio de 1980.
- 40 Rengelshausen *et al.*, 2004, "Pharmacokinetic interaction of chloroquine and methylene blue combination against malaria", *European Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 60, pág. 709-715.
- Rongxian *et al.*, 2015, "Preparation method of methylene blue", Número de publicación de la patente china (CN) CN105130926, publicada el 09 de diciembre de 2015.
- Schirmer *et al.*, 2003, "Methylene blue as an antimalarial agent", *Redox Report*, Vol. 8, pág. 272-275.
- 45 Sinclair *et al.*, 2015, "Methods of chemical synthesis of diaminophenothiazinium compounds including methylthionium chloride (MTC)", número de publicación de patente internacional (PCT) WO 2015/052496 A1 publicada el 16 de abril de 2015.
- Storey *et al.*, 2006, "Methods of chemical synthesis and purification of diaminophenothiazinium compounds including methylthionium chloride (MTC)", número de publicación internacional (PCT) WO 2006/032879 A2, publicada el 20 de marzo de 2006.
- 50 Wischik *et al.*, 1988a, *PNAS USA*, Vol. 85, pág. 4506-4510.
- Wischik *et al.*, 1988b, *PNAS USA*, Vol. 85, pág. 4884-4888.
- Wischik *et al.*, 1996a, *PNAS USA*, Vol. 93, pág. 11213-11218.
- Wischik *et al.*, 1996b, "Inhibition of Tau-Tau-Association", número de publicación de patente internacional (PCT) WO 96/30766 A1, publicada el 03 de octubre de 1996.
- 55 Wischik *et al.*, 1997, en "Brain microtubule-associated proteins: modifications in disease", Eds. Avila, J., Brandt, R. y Kosik, K. S. (Harwood Academic Publishers, Amsterdam) pág. 185-241.

Wischik *et al.*, 2001, en "Neurobiology of Alzheimer's Disease", 2ª edición, 2001, Eds. Dawbarn, D. y Allen, S.J., The Molecular and Cellular Neurobiology Series, Bios Scientific Publishers, Oxford).

Wischik *et al.*, 2002, "Materials and Methods Relating to Protein Aggregation in Neurodegenerative Disease", número de publicación de patente internacional (PCT) WO 02/055720 A2, publicada el 18 de julio de 2002.

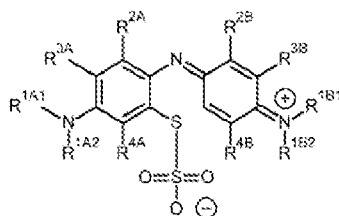
5 Wischik *et al.*, 2007, "3,6-Diamino-10H-phenothiazine Salts and Their Use", número de publicación de patente internacional (PCT) WO 2007/110627 A2 publicada el 04 de octubre de 2007.

Wischik *et al.*, 2007, "Thioninium Compounds and Their Use", número de publicación de patente internacional (PCT) WO 2007/110630 A1, publicada el 04 de octubre de 2007.

10 Zhou *et al.*, 2006, "Medicinal methylene blue synthesis method", Número de publicación de la patente china (CN) CN1970548, publicada el 30 de mayo de 2007.

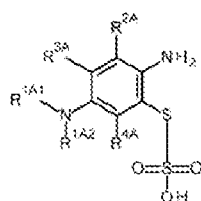
REIVINDICACIONES

1. Un método de síntesis química de un compuesto de Fórmula (1):



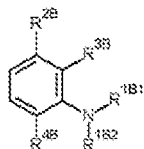
5

que comprende una etapa de acoplamiento oxidativo mediado por peryodato, en el que un compuesto de Fórmula (2):



10

se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (3):



15

y un agente oxidante de peryodato; para formar dicho compuesto de Fórmula (1); en donde:

- 20 - R<sup>1A1</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2,4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>1A2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2,4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- 25 - R<sup>1B1</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2,4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>1B2</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2,4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>2A</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>2AA</sup>;
- R<sup>2AA</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2,4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- 30 - R<sup>2B</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>2BB</sup>;
- R<sup>2BB</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2,4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>3A</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>3AA</sup>;
- 35 - R<sup>3AA</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2,4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>3B</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>3BB</sup>;
- R<sup>3BB</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2,4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- 40 - R<sup>4A</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>4AA</sup>;
- R<sup>4AA</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2,4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado;
- R<sup>4B</sup> es, independientemente, -H o -R<sup>4BB</sup>; y
- 45 - R<sup>4BB</sup> es, independientemente, alquilo C<sub>1-4</sub>; alqueno C<sub>2,4</sub>; alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado; arilo C<sub>5-10</sub>; arilo C<sub>5-10</sub> halogenado; aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>; o aril C<sub>5-10</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $-R^{1A1}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alquenilo  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado, preferentemente  $-R^{1A1}$  es, independientemente, -Me o -Et.
- 5 3. Un método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde  $-R^{1A2}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alquenilo  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado, preferentemente  $-R^{1A2}$  es, independientemente, -Me o -Et.
4. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $-R^{1B1}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alquenilo  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado, preferentemente  $-R^{1B1}$  es, independientemente, -Me o -Et.
- 10 5. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $-R^{1B2}$  es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alquenilo  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado, preferentemente  $-R^{1B2}$  es, independientemente, -Me o -Et.
6. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde  $-R^{2A}$  es, independientemente, -H o en donde  $-R^{2A}$  es, independientemente,  $-R^{2AA}$ , opcionalmente en donde  $-R^{2AA}$ , de estar presente, es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alquenilo  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado, preferentemente  $-R^{2AA}$ , de estar presente, es, independientemente, -Me o -Et.
- 15 7. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde  $-R^{2B}$  es, independientemente, -H o en donde  $-R^{2B}$  es, independientemente,  $-R^{2BB}$ , opcionalmente en donde  $-R^{2BB}$ , de estar presente, es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alquenilo  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado, preferentemente en donde  $-R^{2BB}$ , de estar presente, es, independientemente, -Me o -Et.
- 20 8. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde  $-R^{3A}$  es, independientemente, -H o en donde  $-R^{3A}$  es, independientemente,  $-R^{3AA}$ , opcionalmente en donde  $-R^{3AA}$ , de estar presente, es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alquenilo  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado, preferentemente en donde  $-R^{3AA}$ , de estar presente, es, independientemente, -Me o -Et.
- 25 9. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde  $-R^{3B}$  es, independientemente, -H o en donde  $-R^{3B}$  es, independientemente,  $-R^{3BB}$ , opcionalmente en donde  $-R^{3BB}$ , de estar presente, es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alquenilo  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado, preferentemente en donde  $-R^{3BB}$ , de estar presente, es, independientemente, -Me o -Et.
- 30 10. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde  $-R^{4A}$  es, independientemente, -H o en donde  $-R^{4A}$  es, independientemente,  $-R^{4AA}$ , opcionalmente en donde  $-R^{4AA}$ , de estar presente, es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alquenilo  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado, preferentemente en donde  $-R^{4AA}$ , de estar presente, es, independientemente, -Me o -Et.
- 35 11. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde  $-R^{4B}$  es, independientemente, -H o en donde  $-R^{4B}$  es, independientemente,  $-R^{4BB}$ , opcionalmente en donde  $-R^{4BB}$ , de estar presente, es, independientemente, alquilo  $C_{1-4}$ ; alquenilo  $C_{2-4}$ ; o alquilo  $C_{1-4}$  halogenado, preferentemente en donde  $-R^{4BB}$ , de estar presente, es, independientemente, -Me o -Et.
- 40 12. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el agente oxidante de peryodato es un peróxido de yodo; el agente oxidante de peryodato es ácido peryódico o una sal de peryodato; el agente oxidante de peryodato es ácido peryódico; el agente oxidante de peryodato es una sal de peryodato; el agente oxidante de peryodato es una sal de peryodato de metal alcalino; el agente oxidante de peryodato es una sal de peryodato sódico; o el agente oxidante de peryodato es peryodato sódico ( $NaIO_4$ ).
- 45 13. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la relación A de la cantidad de compuesto de Fórmula (2), en equivalentes, a la cantidad de compuesto de Fórmula (3), en equivalentes, es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0, opcionalmente la relación A es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 2,0, preferentemente en donde la relación A es aproximadamente 1.
- 50 14. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde la relación B de la cantidad de compuesto de Fórmula (2), en equivalentes, a la cantidad de compuesto de agente oxidante de peryodato, en equivalentes, es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0 opcionalmente la relación B es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 preferentemente la relación B es aproximadamente 2,1.
- 55 15. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C, opcionalmente la temperatura es de aproximadamente 1 °C a aproximadamente 20 °C preferentemente la temperatura es de aproximadamente 5 °C.
- 60 16. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el tiempo de reacción es de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 12 horas, opcionalmente el tiempo de reacción es de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, preferentemente el tiempo de reacción es de aproximadamente 2 horas.
- 65

17. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido o en presencia de un ácido fuerte o en presencia de ácido sulfúrico o en presencia de ácido sulfúrico concentrado.

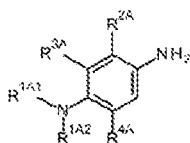
5 18. Un método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la relación C de la cantidad de compuesto de Fórmula (2), en equivalentes, a la cantidad de H<sup>+</sup> aportada por el ácido, en equivalentes, es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,0, opcionalmente la relación C es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 2,0, preferentemente la relación C es aproximadamente 1.

10 19. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de agua.

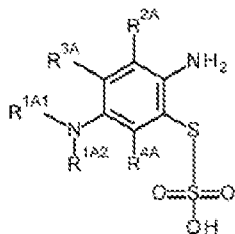
15 20. Un método según la reivindicación 17 o la reivindicación 18, en donde el ácido se añade al compuesto de Fórmula (3) en agua; a continuación se añade el compuesto de Fórmula (2); y a continuación se añade el agente oxidante de peryodato, opcionalmente en donde el ácido se añade por etapas, el compuesto de Fórmula (2) se añade en una alícuota o el agente oxidante de peryodato se añade por etapas.

20 21. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el método comprende además la etapa anterior de:

convertir un compuesto de Fórmula (4):

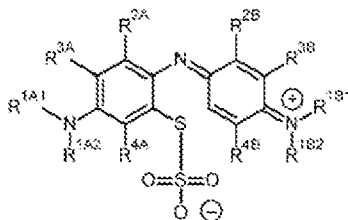


25 al correspondiente compuesto de Fórmula (2):

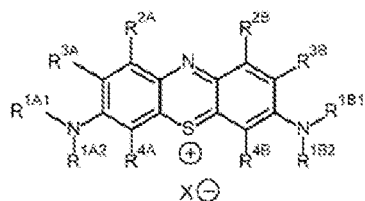


30 22. Un método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde el método comprende además una etapa posterior de:

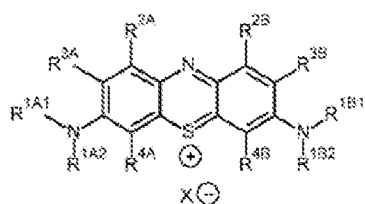
convertir el compuesto de Fórmula (1):



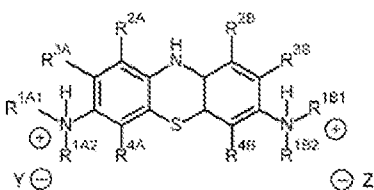
35 al correspondiente compuesto de Fórmula (5):



- 5 en donde X<sup>-</sup> es uno o más contraiones aniónicos para lograr neutralidad eléctrica preferentemente X<sup>-</sup> es independientemente un haluro tal como Cl<sup>-</sup>, opcionalmente en donde el método comprende además una etapa posterior de:  
convertir el compuesto de Fórmula (5):



- 10 al correspondiente compuesto de Fórmula (6):



- 15 en donde Y<sup>-</sup> y Z<sup>-</sup>, tomados conjuntamente, son uno o más contraiones aniónicos para conseguir la neutralidad eléctrica, opcionalmente en donde cada uno de Y<sup>-</sup> y Z<sup>-</sup> es, independientemente, un haluro tal como Cl<sup>-</sup>.

FIGURA 1

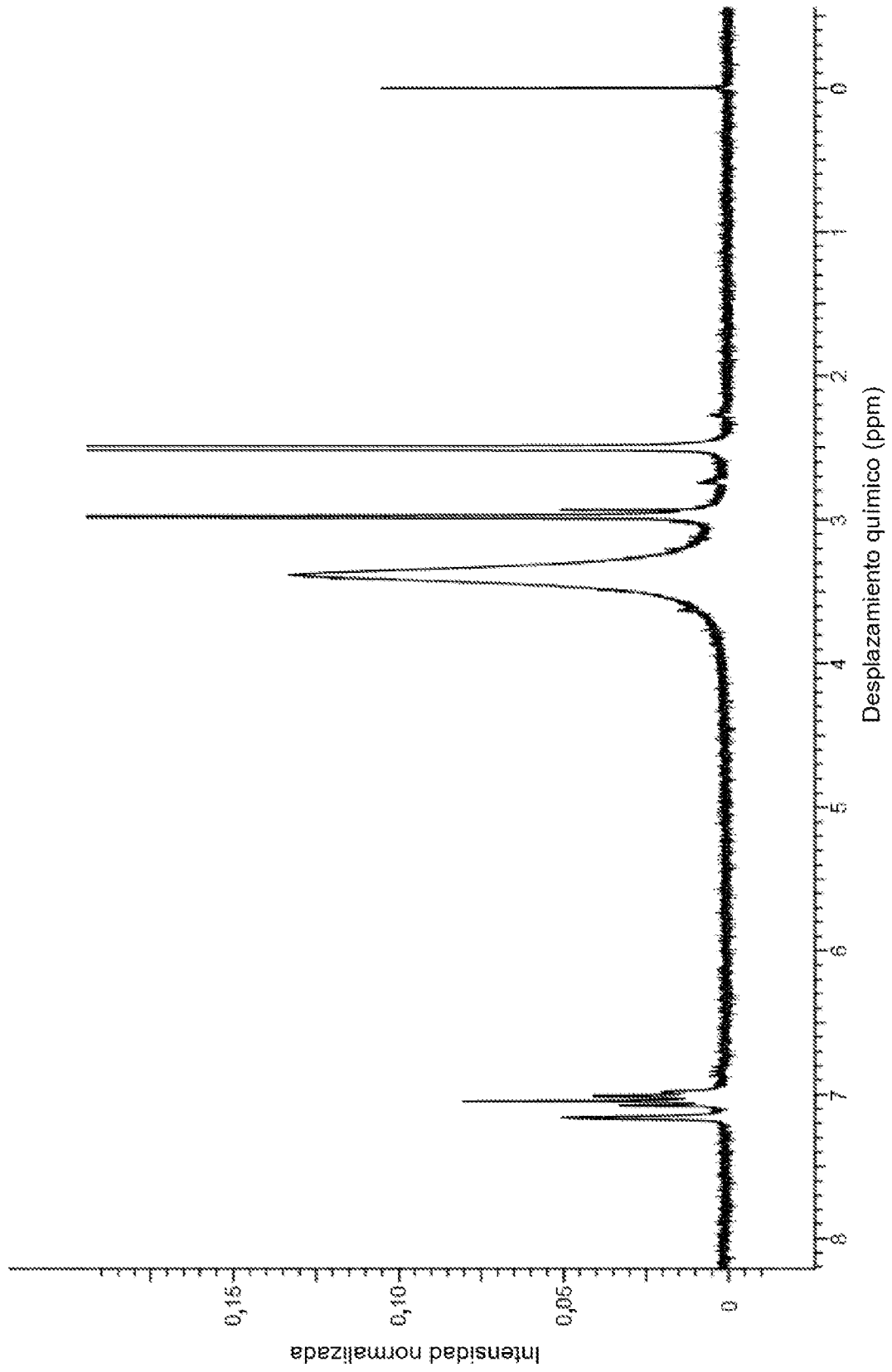


FIGURA 2

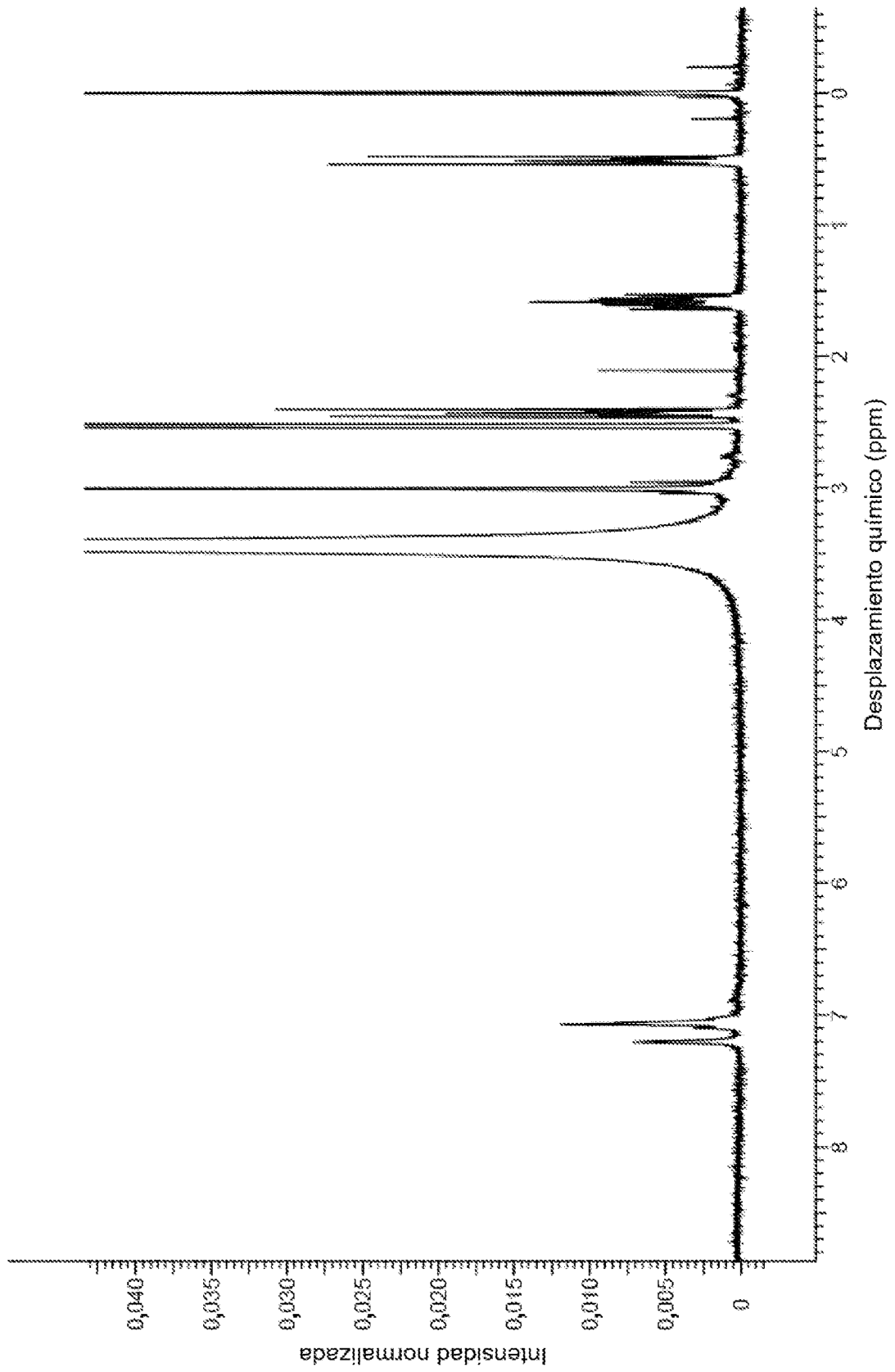


FIGURA 3

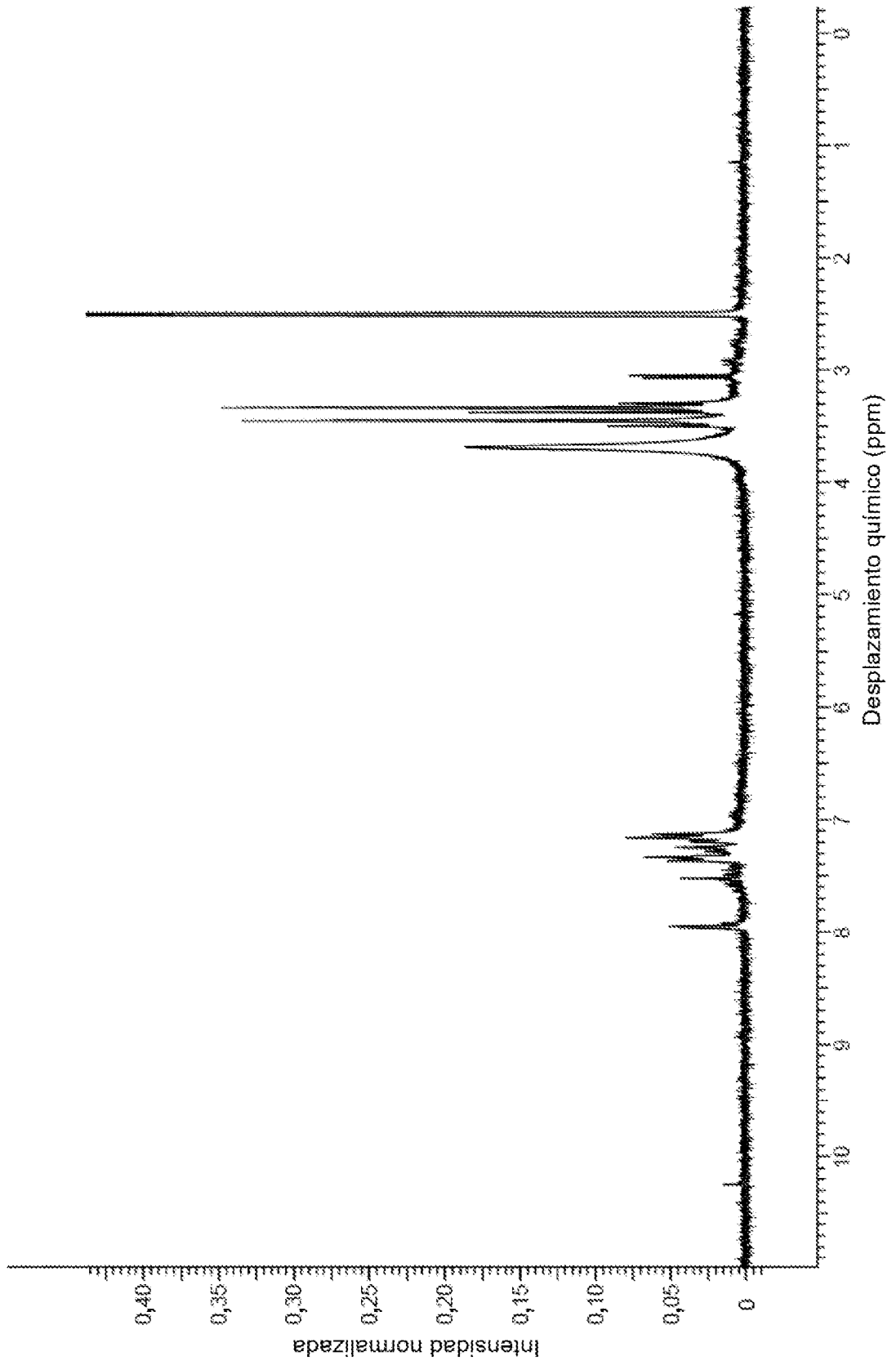


FIGURA 4

