

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

<p>(22) Data de pedido: 2005.09.21</p> <p>(30) Prioridade(s): 2004.09.23 GB 0421234 2005.02.17 GB 0503343 2005.09.07 WO PCT/GB2005/003441</p> <p>(43) Data de publicação do pedido: 2007.06.27</p> <p>(45) Data e BPI da concessão: 2013.04.17 128/2013</p>	<p>(73) Titular(es): WISTA LABORATORIES LTD. 51 AYER RAJAH CRESCENT NO. 07-01/02 SINGAPORE 139948 SG</p> <p>(72) Inventor(es): JAMES PETER SINCLAIR GB JOHN MERVYN DAVID STOREY GB COLIN MARSHALL GB HAN WAN TAN SG CLAUDE MICHEL WISCHIK GB</p> <p>(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT</p>
---	---

(54) Epígrafe: **MÉTODOS DE SÍNTESE QUÍMICA E PURIFICAÇÃO DE COMPOSTOS DE DIAMINOFENOTIAZÍNIO INCLUINDO CLORETO DE METILTIONÍNIO (MTC)**

(57) Resumo:

ESTE INVENTO REFERE-SE GERALMENTE AO CAMPO DA SÍNTESE QUÍMICA E PURIFICAÇÃO, E MAIS ESPECIFICAMENTE A MÉTODOS DE SÍNTESE E PURIFICAÇÃO DE CERTOS COMPOSTOS DE 3,7-DIAMINOFENOTIAZIN-5-IO (AQUI REFERIDOS COMO COMPOSTOS DE DIAMINOFENOTIAZÍNIO) INCLUINDO CLORETO DE METILTIONÍNIO (MTC) (TAMBÉM CONHECIDO COMO AZUL-DE-METILENO). NUMA CONCRETIZAÇÃO, O MÉTODO COMPREENDE OS PASSOS DE, POR ESTA ORDEM: NITROSILAÇÃO (NOS); REDUÇÃO DE NITROSILO (NR); FORMAÇÃO DE ÁCIDO TIOSSULFÓNICO (TSAF); ACOPLAMENTO OXIDATIVO (OC); REDUÇÃO DE CR(VI) (CR); ISOLAMENTO E PURIFICAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO ZWITTERIÓNICO (IAPOZI); FECHO DE ANEL (RC); FORMAÇÃO DE SAL DE CLORETO (CSF); UM DE: TRATAMENTO DE SULFURETO (ST); TRATAMENTO DE DIMETILDITIOCARBAMATO (DT); TRATAMENTO DE CARBONATO (CT); TRATAMENTO DE ÁCIDO ETILENODIAMINOTETRA-ACÉTICO (EDTAT); EXTRACÇÃO ORGÂNICA (OE); E RECRISTALIZAÇÃO (RX). O PRESENTE INVENTO REFERE-SE TAMBÉM AOS COMPOSTOS RESULTANTES (DE ELEVADA PUREZA), A COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO OS MESMOS (E.G., COMPRIMIDOS, CÁPSULAS), E À SUA UTILIZAÇÃO EM MÉTODOS DE INACTIVAÇÃO DE PATOGÉNIOS E EM MÉTODOS DE TRATAMENTO MÉDICO E DIAGNÓSTICO, ETC., POR EXEMPLO, PARA TAUOPATIAS, DOENÇA DE ALZHEIMER (AD), CANCRO DA PELE, MELANOMA, DOENÇAS VIRAIS, DOENÇAS BACTERIANAS OU DOENÇAS PROTOZOÁRIAS. ONDE: CADA UM DE R1 E R9 É SELECIONADO INDEPENDENTEMENTE ENTRE: - H; C1-4ALQUILO; C2-4ALCENILO; E C1-4ALQUILO HALOGENADO; CADA UM DE R3NA E R3NB É SELECIONADO INDEPENDENTEMENTE ENTRE: C1- 4ALQUILO; C2-4ALCENILO; E C1-4ALQUILO HALOGENADO; CADA UM DE R7NA E R7NB É SELECIONADO INDEPENDENTEMENTE ENTRE: C1- 4ALQUILO; C2-4ALCENILO; E C1-4ALQUILO HALOGENADO; E X É UM OU MAIS CONTRA-IÕES ANIÓNICOS PARA CONSEGUIR NEUTRALIDADE ELÉCTRICA.

RESUMO**“Métodos de síntese química e purificação de compostos de diaminofenotiazínio incluindo cloreto de metiltionínio (MTC)”**

Este invento refere-se geralmente ao campo da síntese química e purificação, e mais especificamente a métodos de síntese e purificação de certos compostos de 3,7-diaminofenotiazin-5-íolo (aqui referidos como “compostos de diaminofenotiazínio”) incluindo cloreto de metiltionínio (MTC) (também conhecido como azul-de-metileno). Numa concretização, o método compreende os passos de, por esta ordem: nitrosilação (NOS); redução de nitrosilo (NR); formação de ácido tiosulfónico (TSAF); acoplamento oxidativo (OC); redução de Cr(VI) (CR); isolamento e purificação do intermediário zwitteriónico (IAPOZI); fecho de anel (RC); formação de sal de cloreto (CSF); um de: tratamento de sulfureto (ST); tratamento de dimetilditiocarbamato (DT); tratamento de carbonato (CT); tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTAT); extracção orgânica (OE); e recristalização (RX). O presente invento refere-se também aos compostos resultantes (de elevada pureza), a composições compreendendo os mesmos (e.g., comprimidos, cápsulas), e à sua utilização em métodos de inactivação de patogénios e em métodos de tratamento médico e diagnóstico, etc., por exemplo, para tauopatias, doença de Alzheimer (AD), cancro da pele, melanoma, doenças virais, doenças bacterianas ou doenças protozoárias. Onde: cada um de R^1 e R^9 é seleccionado independentemente entre: - H; C_{1-4} alquilo; C_{2-4} alcenilo; e C_{1-4} alquilo halogenado; cada um de R^{3NA} e R^{3NB} é seleccionado independentemente entre: C_{1-4} alquilo; C_{2-4} alcenilo; e C_{1-4} alquilo halogenado; cada um de R^{7NA} e R^{7NB} é seleccionado independentemente entre: C_{1-4} alquilo; C_{2-4} alcenilo; e C_{1-4} alquilo halogenado; e X é um ou mais contra-íões aniónicos para conseguir neutralidade eléctrica.

DESCRIÇÃO

"Métodos de síntese química e purificação de compostos de diaminofenotiazínio incluindo cloreto de metiltionínio (MTC)"

CAMPO TÉCNICO

Este invento refere-se geralmente ao campo da síntese química e purificação, e mais especificamente a métodos de síntese e purificação de certos compostos de 3,7-diaminofenotiazin-5-íolo (aqui referidos como "compostos de diaminofenotiazínio") incluindo cloreto de metiltionínio (MTC) (também conhecido como azul-de-metileno). O presente invento refere-se também aos compostos resultantes (de elevada pureza), a composições compreendendo os mesmos (e.g., comprimidos, cápsulas), e à sua utilização em métodos de inactivação de patogénios e em métodos de tratamento médico e diagnóstico, etc., por exemplo, para tauopatias, doença de Alzheimer (AD), cancro da pele, melanoma, doenças virais, doenças bacterianas e doenças protozoárias.

ANTECEDENTES

Ao longo deste fascículo, incluindo quaisquer reivindicações que se seguem, a não ser que o contexto imponha o contrário, a palavra "compreender" e variações tais como "compreende" e "compreendendo" serão entendidas como implicando a inclusão de um inteiro ou passo ou grupo de inteiros ou passos declarados, mas não a exclusão de qualquer outro inteiro ou passo ou grupo de inteiros ou passos.

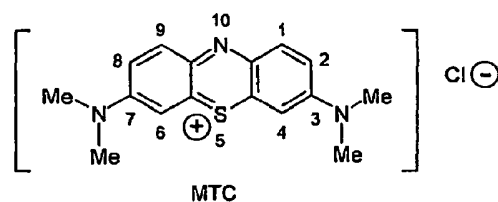
Será de notar que, como utilizado no fascículo e em quaisquer reivindicações apensas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem referências plurais a não ser que o contexto claramente dite o contrário. Assim, por exemplo, referência a "um transportador farmacêutico" inclui misturas de dois ou mais destes transportadores, e similares.

Os intervalos são muitas vezes aqui expressos como desde "cerca de" um valor particular e/ou até "cerca de" outro valor particular. Quando um tal intervalo é expresso, outra

concretização inclui desde aquele valor particular e/ou até ao outro valor particular. Similarmente, quando valores são expressos como aproximações, pela utilização do antecedente "cerca de", deverá ser entendido que o valor particular forma outra concretização.

Cloreto de metiltionínio (MTC) (também conhecido como azul-de-metileno)

O cloreto de metiltionínio (MTC) (também conhecido como azul-de-metileno (MB); cloreto de metiltionina; cloreto de tetrametiltionina; cloreto de 3,7-bis(dimetilamino)fenotiazin-5-íó; C.I. Basic Blue 9; cloreto de tetrametiltionina; cloreto de 3,7-bis(dimetilamino)fenazatióíó; Swiss blue; C.I. 52015; C.I. Solvent Blue 8; anilina violeta; e Urolene Blue®) é um composto orgânico tricíclico de baixo peso molecular (319,86), solúvel em água, da fórmula seguinte:



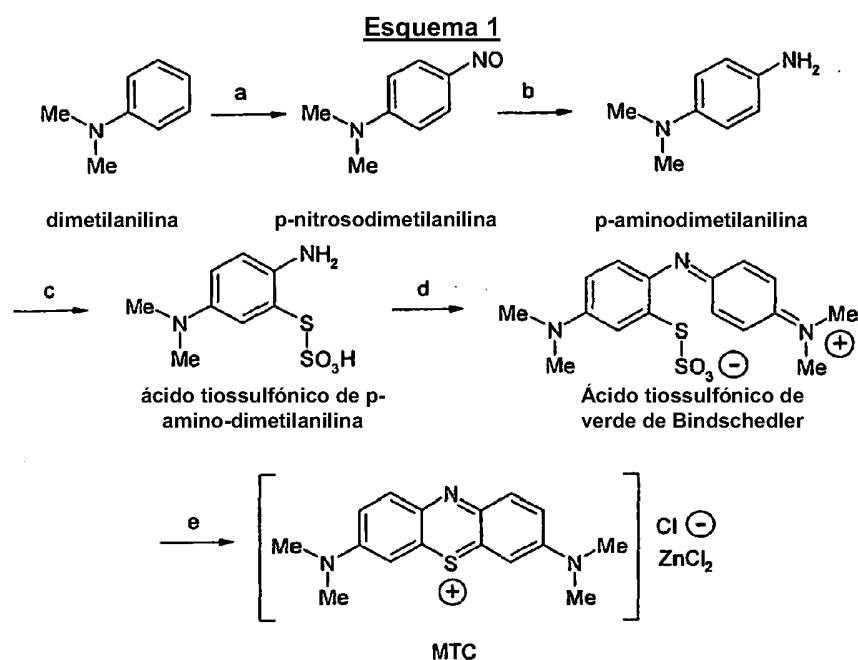
O cloreto de metiltionínio (MTC) (também conhecido como azul-de-metileno), talvez o pigmento de fenotiazina e o indicador redox mais conhecido, tem também sido utilizado como uma sonda óptica de sistemas biofísicos, como um intercalador em materiais nanoporosos, como um mediador redox e em imagiologia fotoelectroquímica.

Ver, por exemplo, Colour Index (Vol. 4, 3.^a edição, 1971) e Lillie *et al.*, 1979, e referências aí citadas.

O MTC foi primeiro descrito numa patente alemã em 1877 (Badische Anilin- und Soda-Fabrik, 1877). Nessa patente, o MTC foi sintetizado por nitrosilação de dimetil-anilina, redução subsequente para formar N,N-dimetil-1,4-diaminobenzeno, e acoplamento oxidativo subsequente na presença de sulfureto de hidrogénio (H₂S) e cloreto de ferro (III) (FeCl₃).

Bernthsen descreveu estudos subsequentes de MTC e métodos para a sua síntese (ver Bernthsen, 1885a, 1885b, 1889).

Fierz-David e Blangley, 1949, descrevem também métodos para a síntese de MTC a partir de dimetilanilina, como ilustrado no esquema seguinte



No passo (a), a nitrosodimetilanilina é preparada a partir de dimetilanilina por tratamento com nitrito (NaNO_2) em solução ácida (HCl) aquosa. No passo (b), o composto nitroso é reduzido para formar p-aminodimetilanilina em solução ácida (HCl) aquosa utilizando solução de pó de zinco. Nos passos (c), (d) e (e), a p-aminodimetilanilina é oxidada em solução ácida aquosa com outra molécula de dimetilanilina, e simultaneamente é introduzido um grupo ácido tiosulfônico; o anel é depois fechado utilizando dióxido de manganês ou sulfato de cobre. Mais especificamente, acidifica-se (H_2SO_4) uma solução neutra clara de p-aminodimetilanilina, e adiciona-se uma solução de cloreto de zinco não redutora (ZnCl_2 com $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). Adicionam-se tiosulfato de alumínio ($\text{Al}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_3$) e tiosulfato de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Adiciona-se dicromato de sódio ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). Aquece-se a mistura e areja-se. Adiciona-se dimetilanilina. Adiciona-se dicromato de sódio ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). Aquece-se a

mistura, e esta a esta adquire uma cor azul-esverdeado escuro devido à formação do ácido tiosulfônico de verde de Bindschedler. Adiciona-se dióxido de manganês ou sulfato de cobre, e aquece-se a mistura, e o pigmento precipita a partir da solução concentrada de cloreto de zinco.

Métodos de síntese muito similares são descritos no Colour Index (Vol. 4, 3.^a edição, 1971), p. 4470.

Masuya *et al.*, 1992, descrevem certos derivados de fenotiazina, e métodos para a sua preparação e sua utilização em terapia fotodinâmica de cancro e em imunoenaios utilizando quimiluminescência. Os compostos são preparados por vias similares às descritas acima.

Leventis *et al.*, 1997, descrevem métodos para a síntese de certos análogos de MTC, que utilizam fenotiazina como um material de partida e que adicionam os substituintes 3,7 desejados por halogenação seguida de aminação. Os autores afirmam que o MTC é sintetizado comercialmente por oxidação de N,N-dimetil-p-fenilenodiamina com $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ na presença de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, seguida por oxidação adicional na presença de N,N-dimetilamina.

Marshall e Lewis, 1975a, descrevem a purificação de MTC comercial e de Azure B por extracção com solvente e cristalização. Eles afirmam que misturas aquosas de MTC/Azure B a um pH tamponado de 9,5 podem ser separadas por extracção com tetracloreto de carbono. O tetracloreto de carbono remove o Azure B deixando o MTC na fase aquosa. Afirmam ainda que cristalização a baixa temperatura de MTC com ácido clorídrico numa concentração de 0,25 N remove contaminantes de metal. No entanto, a análise da pureza orgânica aí reportada é baseada em cromatografia de camada fina, que não é adequada para quantificação. Também, a microanálise de cinza sulfatada não indica uma amostra isenta de metal. (A técnica preferida em 1975 era absorção atômica.)

Marshall e Lewis, 1975b, descrevem a análise de contaminantes de metal em pigmentos de tiazina comerciais por espectrofotometria de absorção atômica. Estes relatam 38

amostras com concentrações de metal que variam grandemente entre 0,02% e 25,35% das amostras individuais; os metais examinados foram ferro, potássio, sódio e zinco. Relatam também que podem estar presentes outros metais que não foram analisados. Alumínio, crómio, manganês e cobre, estão todos envolvidos em procedimentos de síntese para MTC e é quase certo que estarão presentes. Importantemente, eles relatam grandes variações no teor em metais de amostras de MTC comerciais.

Lohr *et al.*, 1975, descrevem a purificação de Azure B por cromatografia de coluna, especificamente por separação para isolar o produto desejado, seguida por permuta iónica de volta ao cloreto. Afirmam que outros corantes catiónicos tais como MTC podem ser purificados por este método. No entanto, a cromatografia de coluna não é um método adequado para a purificação de MTC em grande escala.

Fierz-David *et al.*, 1949, descrevem a síntese do duplo sal de cloreto de zinco de MTC e a remoção de zinco por quelação com carbonato de sódio seguida por filtração para gerar azul-de-metileno isento de zinco. No entanto, os autores reconhecem que esta técnica não pode ser utilizada em grande escala, porque os rendimentos são pobres.

O MTC é actualmente utilizado para tratar metemoglobinemia (uma condição que ocorre quando o sangue não pode entregar oxigénio onde é necessário no corpo). O MTC é também utilizado como um pigmento médico (por exemplo, para corar certas partes do corpo antes ou durante cirurgia); como um agente de diagnóstico (por exemplo, como um pigmento indicador para detectar certos compostos presentes na urina); como um anti-séptico urinário moderado; como um estimulante para superfícies mucosas; como um tratamento e agente preventivo para pedras do rim; e no diagnóstico e tratamento de melanoma.

O MTC tem sido utilizado para tratar malária quer individualmente (Guttman & Ehrlich, 1891) quer em combinação com cloroquina (Schirmer *et al.* 2003; Rengelhausen *et al.* 2004). A malária em humanos é causada por uma de quatro espécies de protozoário do género

Plasmodium: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae*. Todas as espécies são transmitidas pela picada de um mosquito *Anopheles* fêmea infectado. Ocasionalmente, a transmissão ocorre por transfusão de sangue, transplante de órgãos, partilha de seringa ou congenitamente da mãe para o feto. A malária causa 300-500 milhões de infecções em todo o mundo e aproximadamente 1 milhão de mortes anualmente. A resistência a fármacos, porém, é uma preocupação importante e é mais elevada para *P. falciparum*, a espécie que contribui para quase todas as mortes relacionadas com a malária. Fármacos ou combinações de fármacos que estão actualmente recomendados para profilaxia da malária incluem cloroquina/cloridrato de proguanil, mefloquina, doxiciclina e primaquina.

O MTC (com o nome de Virostat, da Bioenvision Inc., New York) mostrou ter potente actividade viricida *in vitro*. Especificamente, o Virostat é eficaz contra vírus tais como HIV e Vírus do Nilo Ocidental em testes de laboratório. O Vírus do Nilo Ocidental (WNV) é uma doença potencialmente grave afectando o sistema nervoso central. A grande maioria das pessoas infectadas não mostrará quaisquer sintomas visíveis ou mostrará sintomas do tipo gripal moderados tais como febre e dor de cabeça. Cerca de uma em 150 pessoas desenvolverá sintomas severos incluindo tremores, convulsões, fraqueza muscular, perda de visão, entorpecimento, paralisia ou coma. Geralmente, o WNV é propagado pela picada de um mosquito infectado, mas pode também ser propagado através de transfusões de sangue, transplantes de órgãos, amamentação ou durante a gravidez da mãe para a criança. O Virostat está também actualmente em ensaios clínicos para o tratamento de Hepatite C crónica. A Hepatite C é uma infecção viral do fígado. O vírus, HCV, é uma causa principal de hepatite aguda e de doença hepática crónica, incluindo cirrose e cancro do fígado. O HCV é propagado principalmente por contacto directo com sangue humano. As causas principais de infecção por HCV em todo o mundo são a utilização de transfusões de sangue não analisado, e a reutilização de agulhas e seringas que não foram adequadamente esterilizadas. A Organização Mundial de Saúde declarou a Hepatite C um problema de saúde global, com aproximadamente 3% da população mundial infectada com HCV e

isto varia consideravelmente com a região. A prevalência nos E.U.A. é estimada em 1,3% ou aproximadamente 3,5 milhões de pessoas. O Egito tem uma população de aproximadamente 62 milhões e contém a prevalência mais elevada de Hepatite C no mundo, estimada em mais 20% da população do país aproximadamente 62 milhões de pessoas.

Quando combinado com luz, o MTC pode prevenir a replicação de ácido nucleico (ADN ou ARN). Plasma, plaquetas e glóbulos vermelhos não contêm ARN ou ADN nuclear. Quando se introduz MTC nos componentes de sangue, este atravessa as paredes celulares bacterianas ou a membrana viral e depois move-se para o interior da estrutura de ácido nucleico. Quando activados com luz, os compostos ligam-se então ao ácido nucleico do patogénio viral ou bacteriano, impedindo a replicação do ADN ou do ARN. Porque o MTC está concebido para inactivar patogénios, tem o potencial para reduzir o risco de transmissão de patogénios que permaneceriam não detectados nos ensaios.

Constatou-se que MTC e seus derivados (e.g., "compostos de diaminofenotiazínio") são uteis no tratamento de tauopatias (tais como, por exemplo, doença de Alzheimer) (ver, por exemplo, Wischik, C.M., *et al.*, 1996, 2002).

Formulações orais e parentéricas de MTC estão disponíveis comercialmente nos E.U.A., usualmente com o nome de Urolene Blue®. No entanto, estas formulações contêm quantidades substanciais de impurezas metálicas. Estas impurezas são altamente indesejáveis, e muitas (e.g., incluindo Al, Cr, Fe, Cu) excedem os limites de segurança estabelecidos pelas agências de saúde europeias.

Consequentemente, existe uma grande necessidade para compostos de diaminofenotiazínio, incluindo MTC, de pureza mais elevada (e.g., grau de pureza farmacêutico, e.g., uma pureza segura para consumo humano, e.g., com um teor em metal baixo ou reduzido).

Os inventores desenvolveram métodos para a síntese de compostos de diaminofenotiazínio (incluindo MTC), que produzem produtos com pureza extremamente elevada e, em

particular, produtos com níveis extremamente baixos de impurezas indesejadas (tanto orgânicas como metálicas) que satisfazem (e muitas vezes satisfazem em excesso) os limites de segurança estabelecidos pelas agências de saúde europeias (e.g., a Farmacopeia Europeia).

Sem exagero, o MTC preparado pelos métodos aqui descritos é o mais puro disponível no mundo.

A GB 2 373 787 descreve a preparação de derivados de fenotiazínio e a sua utilização para reduzir contaminantes patogénicos, especialmente no sangue.

Kuban *et al.*, 1985, *Chemické Listy*, Vol. 79, págs. 1200-1205 descrevem estudos comparando a eficiência de vários métodos de purificação de azul-de-metileno. É proposto um método muito eficiente baseado na extracção de uma solução aquosa a pH 10 com clorofórmio e subsequente congelação de uma solução aquosa de pigmento a pH 1.

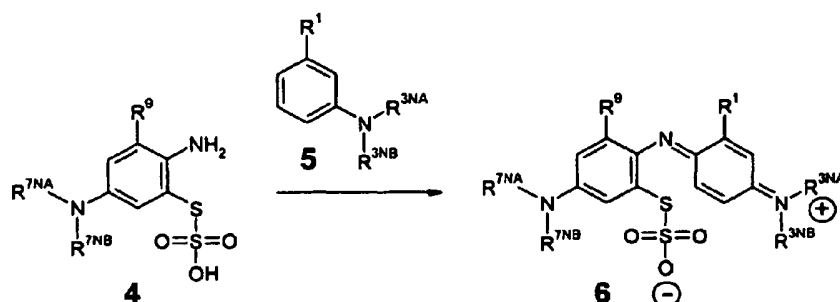
Bonneau *et al.*, 1967, *Talanta*, Vol. 14, págs. 121-122 descrevem a separação de certas tioninas N-metiladas a partir de tionina, azul-de-metileno e umas das outras por extracção com solvente em tetracloreto de carbono a partir de uma solução aquosa tamponada ao pH apropriado para cada composto.

Braswell *et al.*, 1968, *J. Phys. Chem.*, Vol. 72, N.º 7, págs. 2477-2483 descrevem estudos dos espectros de absorção de soluções aquosas de azul-de-metileno. O azul-de-metileno utilizado nos estudos foi purificado como aí descrito na página 2479. A análise elementar do pigmento purificado "produziu resultados que eram baixos e eram de 82 a 85% do teórico".

SUMÁRIO DO INVENTO

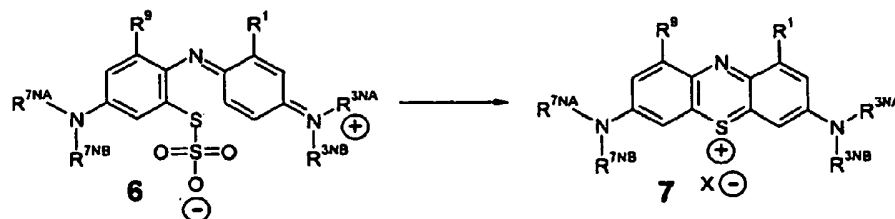
O presente invento é um método de síntese compreendendo os passos de, por esta ordem: acoplamento oxidativo (OC), no qual um éster de S-{2-(amino)-3-(opcionalmente substituído)-5-(amino dissustituído)-fenilo} de ácido tiosulfúrico, **4**, é acoplado oxidativamente a uma N,N-dissustituída-3-

opcionalmente substituída-anilina, **5**, utilizando um agente oxidante que é ou compreende Cr(VI), para dar um [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino dissustituído)-6-(opcionalmente substituído)-fenil-imino}-3-(opcionalmente substituído)-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dissustituído-amónio, **6**:



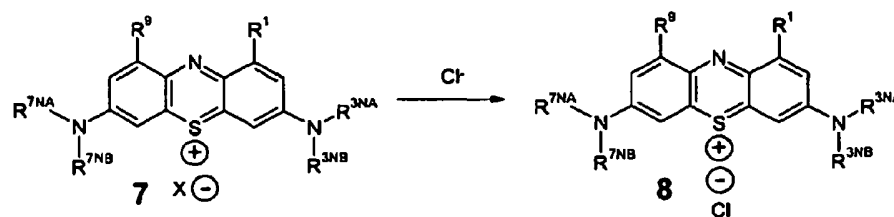
isolamento e purificação do intermediário zwitteriónico (IAPOZI), no qual o referido [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino dissustituído)-6-(opcionalmente substituído)-fenil-imino}-3-(opcionalmente substituído)-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dissustituído-amónio, **6**, é isolado e purificado;

fecho de anel (RC), no qual o referido [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino dissustituído)-6-(opcionalmente substituído)-fenil-imino}-3-(opcionalmente substituído)-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dissustituído-amónio, **6**, isolado e purificado é submetido a fecho de anel para dar um sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-íon, **7**:



compreendendo adicionalmente, após o referido passo de fecho de anel (RC), o passo adicional de:

formação de sal de cloreto (CSF), no qual o referido sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-íon, **7**, é feito reagir com cloreto, para dar um sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-íon, **8**:



compreendendo adicionalmente, após o referido passo de formação de sal de cloreto (CSF), o passo adicional de:

tratamento de sulfureto (ST), no qual o referido sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**, é tratado com um sulfureto;

compreendendo ainda o passo adicional subsequente de:

extracção orgânica (OE), na qual o referido sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**, em solução ou suspensão aquosa, é tratado com (e.g., lavado com) um solvente orgânico;

onde o referido solvente orgânico utilizado na referida extracção orgânica (OE) é diclorometano (CH_2Cl_2 , DCM);

onde:

cada um de R^1 e R^9 é seleccionado independentemente entre: - H; C_{1-4} alquilo; C_{2-4} alcenilo; e C_{1-4} alquilo halogenado;
 cada um de $\text{R}^{3\text{NA}}$ e $\text{R}^{3\text{NB}}$ é seleccionado independentemente entre: C_{1-4} alquilo; C_{2-4} alcenilo; e C_{1-4} alquilo halogenado;
 cada um de $\text{R}^{7\text{NA}}$ e $\text{R}^{7\text{NB}}$ é seleccionado independentemente entre: C_{1-4} alquilo; C_{2-4} alcenilo; e C_{1-4} alquilo halogenado; e
 X é um ou mais contra-íões aniónicos para conseguir neutralidade eléctrica.

DESCRIÇÃO DETALHADA

É aqui descrito um método de síntese de compostos de diaminofenotiazínio, incluindo compostos de diaminofenotiazínio de elevada pureza.

É também aqui descrito um método de purificação de compostos de diaminofenotiazínio.

É também aqui descrito um composto de diaminofenotiazínio de elevada pureza que é *obtido por*, ou *obtenível por*, um método como aqui descrito.

É também aqui descrita uma composição (*e.g.*, uma composição farmacêutica, *e.g.*, um comprimido, uma cápsula) compreendendo um composto de diaminofenotiazínio de elevada pureza como aqui descrito.

É também aqui descrito um composto de diaminofenotiazínio de elevada pureza como aqui descrito para utilização num método de tratamento do corpo humano ou animal por terapia, por exemplo em relação a qualquer das doenças ou indicações aqui descritas.

É também aqui descrito um composto de diaminofenotiazínio de elevada pureza como aqui descrito para utilização num método de inactivação de patogénios.

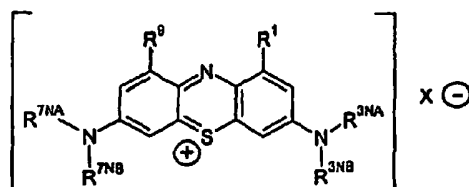
É também aqui descrita a utilização de um composto de diaminofenotiazínio de elevada pureza como aqui descrito para o fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de, *e.g.*, uma tauopatia (*e.g.*, doença de Alzheimer).

É também aqui descrita a utilização de um método de síntese de um composto de diaminofenotiazínio de elevada pureza, como aqui descrito, como parte de um método de fabricação de um medicamento para utilização no tratamento de, *e.g.*, a tauopatia (*e.g.*, doença de Alzheimer).

É também aqui descrito um método de tratamento de, *e.g.*, uma tauopatia (*e.g.*, doença de Alzheimer) num paciente, compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de diaminofenotiazínio de elevada pureza, como aqui descrito.

Os compostos

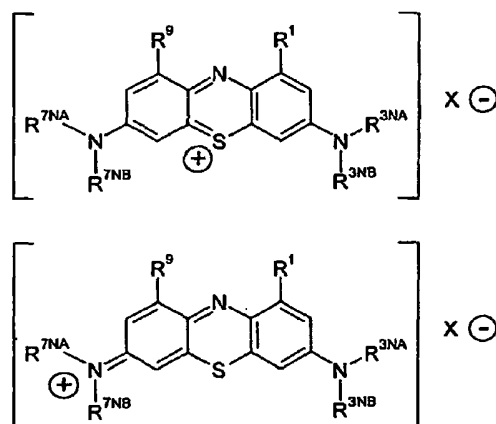
Em geral, o presente invento refere-se a métodos para a preparação de certos compostos de 3,7-diamino-fenotiazin-5-io da fórmula seguinte, colectivamente aqui referidos como "compostos de diaminofenotiazínio":

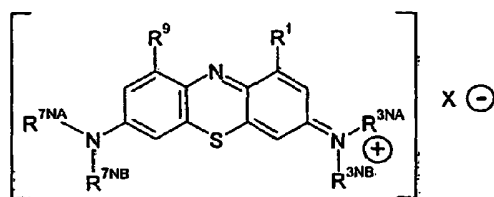


onde:

cada um de R¹ e R⁹ é seleccionado independentemente entre: - H; C₁₋₄alquilo; C₂₋₄alcenilo; e C₁₋₄alquilo halogenado;
 cada um de R^{3NA} e R^{3NB} é seleccionado independentemente entre: C₁₋₄alquilo; C₂₋₄alcenilo; e C₁₋₄alquilo halogenado;
 cada um de R^{7NA} e R^{7NB} é seleccionado independentemente entre: C₁₋₄alquilo; C₂₋₄alcenilo; e C₁₋₄alquilo halogenado; e
 X é um ou mais contra-íões aniónicos para conseguir neutralidade eléctrica.

A estrutura acima é apenas uma de muitas estruturas de ressonância equivalentes, algumas das quais são mostradas a seguir, e que se pretende que estejam todas abrangidas pela estrutura acima:





Numa concretização, os grupos C₁₋₄alquilo são seleccionados entre: grupos C₁₋₄alquilo lineares, tais como -Me, -Et, -nPr, -iPr e -nBu; grupos C₃₋₄alquilo ramificados, tais como -iPr, -iBu, -sBu e -tBu; e grupos C₃₋₄alquilo cíclicos, tais como -cPr e -cBu.

Numa concretização, os grupos C₂₋₄alcenilo são seleccionados entre grupos C₂₋₄alcenilo lineares, tais como -CH=CH₂ (vinilo) e -CH₂-CH=CH₂ (alilo).

Numa concretização, os grupos C₁₋₄alquilo halogenados são seleccionados entre: -CF₃, -CH₂CF₃ e -CF₂CF₃.

Numa concretização, cada um de R¹ e R⁹ é independentemente -H, -Me, -Et ou -CF₃.

Numa concretização, cada um de R¹ e R⁹ é independentemente -H, -Me ou -Et.

Numa concretização, cada um de R¹ e R⁹ é independentemente -H.

Numa concretização, cada um de R¹ e R⁹ é independentemente -Me.

Numa concretização, cada um de R¹ e R⁹ é independentemente -Et.

Numa concretização, R¹ e R⁹ são o mesmo.

Numa concretização, R¹ e R⁹ são diferentes.

Numa concretização, cada um de R^{3NA} e R^{3NB} é independentemente -Me, -Et, -nPr, -nBu, -CH₂-CH=CH₂ ou -CF₃.

Numa concretização, cada um de R^{3NA} e R^{3NB} é independentemente -Me ou -Et.

Numa concretização, cada um de R^{3NA} e R^{3NB} é independentemente -Me.

Numa concretização, cada um de R^{3NA} e R^{3NB} é independentemente -Et.

Numa concretização, R^{3NA} e R^{3NB} são o mesmo.

Numa concretização, R^{3NA} e R^{3NB} são diferentes

Numa concretização, cada um de R^{7NA} e R^{7NB} é independentemente -Me, -Et, -nPr, -nBu, $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ou $-\text{CF}_3$.

Numa concretização, cada um de R^{7NA} e R^{7NB} é independentemente -Me ou -Et.

Numa concretização, cada um de R^{7NA} e R^{7NB} é independentemente -Me.

Numa concretização, cada um de R^{7NA} e R^{7NB} é independentemente -Et.

Numa concretização, R^{7NA} e R^{7NB} são o mesmo.

Numa concretização, R^{7NA} e R^{7NB} são diferentes.

Numa concretização, R^{3NA} e R^{3NB} e R^{7NA} e R^{7NB} são o mesmo.

Numa concretização, os grupos $-\text{N}(\text{R}^{3NA})(\text{R}^{3NB})$ e $-\text{N}(\text{R}^{7NA})(\text{R}^{7NB})$ são o mesmo.

Numa concretização, os grupos $-\text{N}(\text{R}^{3NA})(\text{R}^{3NB})$ e $-\text{N}(\text{R}^{7NA})(\text{R}^{7NB})$ são o mesmo, e são seleccionados entre: $-\text{NMe}_2$, $-\text{NEt}_2$, $-\text{N}(\text{nPr})_2$, $-\text{N}(\text{Bu})_2$, $-\text{NMeEt}$, $-\text{NMe}(\text{nPr})$ e $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH=CH}_2)_2$.

Numa concretização, os grupos $-\text{N}(\text{R}^{3NA})(\text{R}^{3NB})$ e $-\text{N}(\text{R}^{7NA})(\text{R}^{7NB})$ são o mesmo, e são seleccionados entre: $-\text{NMe}_2$ e $-\text{NEt}_2$.

Numa concretização, os grupos $-\text{N}(\text{R}^{3NA})(\text{R}^{3NB})$ e $-\text{N}(\text{R}^{7NA})(\text{R}^{7NB})$ são *outro que não* $-\text{NMe}_2$.

Numa concretização, um ou mais dos átomos de carbono é ^{11}C ou ^{13}C .

Numa concretização, um ou mais dos átomos de carbono é ^{11}C .

Numa concretização, um ou mais dos átomos de carbono é ^{13}C .

Numa concretização, um ou mais dos átomos de azoto é ^{15}N .

Numa concretização, um ou mais ou a totalidade dos átomos de carbono de um ou mais ou da totalidade dos grupos $\text{R}^{3\text{NA}}$, $\text{R}^{3\text{NB}}$, $\text{R}^{7\text{NA}}$ e $\text{R}^{7\text{NB}}$ é ^{13}C .

Numa concretização, cada um dos grupos $-\text{N}(\text{R}^{3\text{NA}})(\text{R}^{3\text{NB}})$ e $-\text{N}(\text{R}^{7\text{NA}})(\text{R}^{7\text{NB}})$ é $-\text{N}(^{13}\text{CH}_3)_2$.

Numa concretização, cada um de R^1 e R^9 é $-\text{H}$, e cada um dos grupos $-\text{N}(\text{R}^{3\text{NA}})(\text{R}^{3\text{NB}})$ e $-\text{N}(\text{R}^{7\text{NA}})(\text{R}^{7\text{NB}})$ é $-\text{N}(^{13}\text{CH}_3)_2$.

Numa concretização, cada um de R^1 e R^9 é $-\text{H}$; cada um dos grupos $-\text{N}(\text{R}^{3\text{NA}})(\text{R}^{3\text{NB}})$ e $-\text{N}(\text{R}^{7\text{NA}})(\text{R}^{7\text{NB}})$ é $-\text{N}(^{13}\text{CH}_3)_2$; e X^- é Cl^- .

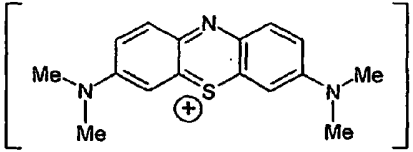
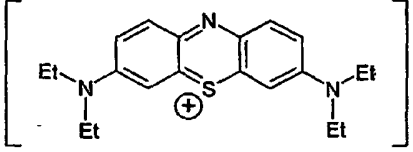
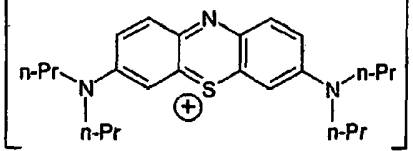
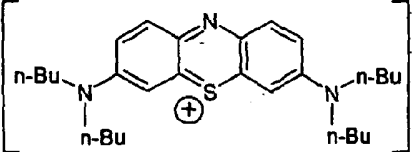
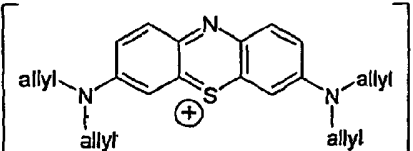
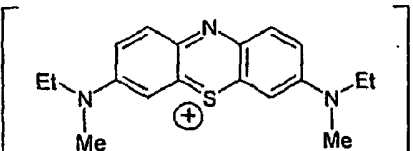
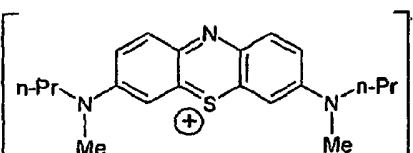
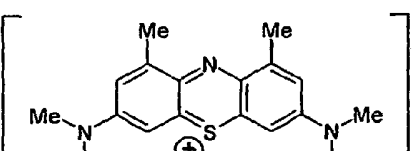
Numa concretização, X^- é independentemente um anião halogéneo (*i.e.*, halogeneto).

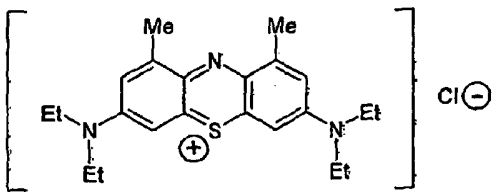
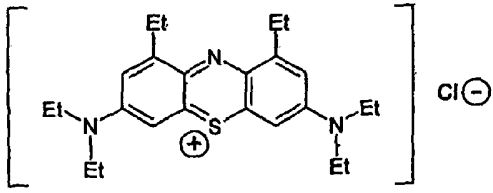
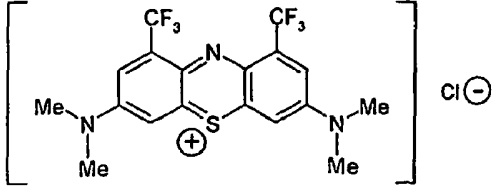
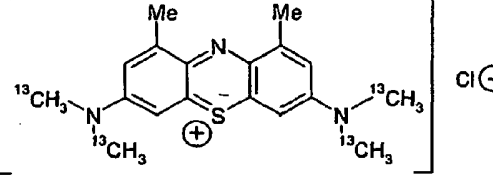
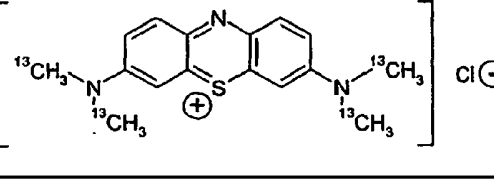
Numa concretização, X^- é independentemente Cl^- , Br^- ou I^- .

Numa concretização, X^- é independentemente Cl^- .

Numa concretização, o composto está na forma de um sal misto, por exemplo, um sal misto de ZnCl_2 .

Exemplos destes compostos incluem os seguintes:

 Cl^-	MTC (azul-de-metileno)
 Cl^-	ETC
 Cl^-	PTC
 Cl^-	BTC
 Cl^-	ATC
 Cl^-	EMTC
 Cl^-	PMTC
 Cl^-	1,9-DMMTC

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

Método de síntese A

Uma diferença importante entre métodos conhecidos e o Método A presentemente reivindicado é o passo de isolamento e purificação do intermediário zwitteriónico, **6** (IAPOZI). Este passo de isolamento e purificação dá origem a rendimento melhorado no passo de fecho de anel subsequente (devido, *inter alia*, a estabilidade melhorada do intermediário zwitteriónico e a reacções secundárias reduzidas), bem como pureza melhorada do composto final de diaminofenotiazínio. Em métodos convencionais, o intermediário zwitteriónico não é isolado, e a mistura reaccional é utilizada, inalterada, no passo subsequente.

Outra diferença importante entre métodos conhecidos e o Método A presentemente reivindicado é o passo de redução de Cr(VI). O Cr(VI) é utilizado (pelo menos) no passo de acoplamento oxidativo. O Cr(VI) residual apresenta vários problemas graves. Em primeiro lugar, níveis elevados de contaminantes altamente tóxicos tais como Cr(VI) residual são inaceitáveis em produtos destinados para utilização em farmácia. Por redução do Cr(VI) residual em Cr(III), que é uma forma muito menos tóxica, os padrões farmacêuticos podem ser facilmente satisfeitos. Em segundo lugar, o Cr(VI) residual desestabiliza o intermediário zwitteriónico e impede o passo de fecho de anel (RC) subsequente, e assim reduz o rendimento do composto final de diaminofenotiazínio. Por redução do Cr(VI) residual em Cr(III), o rendimento do composto final de diaminofenotiazínio é grandemente aumentado.

Além disso, o crómio pode ser mais facilmente removido quando na forma de Cr(III) do que quando na forma de Cr(VI). Por redução do Cr(VI) residual em Cr(III), é possível obter um produto com níveis muito baixos de crómio residual.

Outra diferença importante entre métodos conhecidos e o Método A presentemente reivindicado é o passo de tratamento, isto é, tratamento do sal de cloreto com um ou mais de sulfureto (ST), dimetilditiocarbamato (DT), carbonato (CT), ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTAT), ou um solvente orgânico (OE). Este passo adicional (ou estes passos adicionais) melhora grandemente a pureza do composto de diaminofenotiazínio.

Numa concretização, o método de síntese compreende os passos de, por esta ordem:

- acoplamento oxidativo (OC);
- isolamento e purificação do intermediário zwitteriónico (IAPOZI);
- fecho de anel (RC).

Numa concretização, o método de síntese compreende os passos de, por esta ordem:

- acoplamento oxidativo (OC);
- redução de Cr(VI) (CR);

isolamento e purificação do intermediário zwitteriónico (IAPOZI);
fecho de anel (RC).

Numa concretização, o método de síntese compreende adicionalmente o passo inicial de:
formação de ácido tiosulfónico (TSAF).

Numa concretização, o método de síntese compreende adicionalmente os passos iniciais de:
redução de nitrosilo (NR);
formação de ácido tiosulfónico (TSAF);

Numa concretização, o método de síntese compreende adicionalmente os passos iniciais de:
nitrosilação (NOS);
redução de nitrosilo (NR);
formação de ácido tiosulfónico (TSAF);

Numa concretização, o método de síntese compreende adicionalmente o passo subsequente de:
formação de sal de cloreto (CSF).

Numa concretização, o método de síntese compreende adicionalmente um passo subsequente seleccionado entre:
tratamento de sulfureto (ST);
tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);
tratamento de carbonato (CT); e
tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTAT).

Numa concretização, o método de síntese compreende adicionalmente um passo subsequente seleccionado entre:
tratamento de sulfureto (ST);
tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);
tratamento de carbonato (CT);
tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTAT); e
extracção orgânica (OE).

Numa concretização, o método de síntese compreende adicionalmente um passo subsequente seleccionado entre:

tratamento de sulfureto (ST);
tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);
tratamento de carbonato (CT); e
tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético
(EDTAT);
seguido pelo passo subsequente de:
extracção orgânica (OE).

Numa concretização, o método de síntese compreende
adicionalmente um passo subsequente seleccionado entre:
tratamento de sulfureto (ST);
seguido pelo passo subsequente de:
extracção orgânica (OE).

Numa concretização, o método de síntese compreende
adicionalmente o passo subsequente de:
extracção orgânica (OE).

Numa concretização, o método de síntese compreende
adicionalmente o passo subsequente de:
recristalização (RX).

Assim, numa concretização, o método de síntese
compreende os passos de, por esta ordem:
nitrosilação (NOS);
redução de nitrosilo (NR);
formação de ácido tiosulfónico (TSAF);
acoplamento oxidativo (OC);
redução de Cr(VI) (CR);
isolamento e purificação do intermediário zwitteriónico
(IAPOZI);
fecho de anel (RC);
formação de sal de cloreto (CSF);
um ou mais de:
tratamento de sulfureto (ST);
tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);
tratamento de carbonato (CT); e
tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético
(EDTAT);
extracção orgânica (OE);
recristalização (RX).

Numa concretização, o método de síntese é um método em 2 vasos.

Numa concretização, o método de síntese é um método em 3 vasos.

Estes métodos estão bem adequados para a síntese de compostos de diaminofenotiazínio onde R^1 e R^9 são -H.

Estes métodos estão especialmente bem adequados para a síntese de cloreto de metiltionínio (MTC) (também conhecido como azul-de-metileno).

Métodos de purificação

São também aqui descritos métodos de purificação de certos compostos de 3,7-diaminofenotiazin-5-io, especificamente, os "compostos de diaminofenotiazínio" descritos acima sob o título "Os compostos".

Numa concretização, o método de purificação é um método de purificação de MTC.

Numa concretização, o método de purificação é aplicado a um composto de diaminofenotiazínio (e.g., MTC) *em geral*, isto é, que pode ter sido ou não preparado por um método de síntese como aqui descrito.

Por exemplo, o método de purificação pode ser aplicado a um composto de diaminofenotiazínio (e.g., MTC) disponível comercialmente, e.g., que está relativamente impuro ou que contém níveis indesejáveis ou inaceitavelmente elevados de certas impurezas (e.g., impurezas orgânicas, metais, etc.).

Por exemplo, numa concretização o método de purificação é aplicado a Medex™ disponível comercialmente (e.g., a MTC inicialmente fornecido pela Medex Medical Export Co. Ltd.).

Por exemplo, numa concretização o método de purificação é aplicado a Urolene Blue® disponível comercialmente (e.g., a MTC fornecido inicialmente como Urolene Blue®).

Numa concretização, o método de purificação é aplicado a um composto de diaminofenotiazínio (e.g., MTC) que foi preparado por um método de síntese como aqui descrito (e.g., a MTC inicialmente fornecido como o produto de um método de síntese como aqui descrito).

Numa concretização, o método de purificação compreende um ou mais passos, por esta ordem, seleccionados entre:

recristalização (RX);

extracção orgânica (OE);

recristalização (RX);

um passo de tratamento, seleccionado entre:

tratamento de sulfureto (ST);

tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);

tratamento de carbonato (CT); e

tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTAT);

recristalização (RX);

extracção orgânica (OE); e

recristalização (RX).

Numa concretização, o método de purificação compreende um passo de:

um passo de tratamento, seleccionado entre:

tratamento de sulfureto (ST);

tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);

tratamento de carbonato (CT); e

tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTAT).

Numa concretização, o método de purificação compreende *adicionalmente* um passo de:

um passo de tratamento, seleccionado entre:

tratamento de sulfureto (ST);

tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);

tratamento de carbonato (CT); e

tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTAT).

Numa concretização, o método de purificação compreende um passo de:

tratamento de sulfureto (ST).

Numa concretização, o método de purificação compreende *adicionalmente* um passo de:

tratamento de sulfureto (ST).

Numa concretização, o método de purificação compreende um passo de:

extracção orgânica (OE).

Numa concretização, o método de purificação compreende *adicionalmente* um passo de:

extracção orgânica (OE).

Numa concretização, o método de purificação compreende um passo de:

recristalização (RX).

Numa concretização, o método de purificação compreende *adicionalmente* um passo de:

recristalização (RX).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

um passo de tratamento, seleccionado entre:

tratamento de sulfureto (ST);

tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);

tratamento de carbonato (CT); e

tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTAT); e

extracção orgânica (OE).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

tratamento de sulfureto (ST); e

extracção orgânica (OE).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

um passo de tratamento, seleccionado entre:

tratamento de sulfureto (ST);

tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);

tratamento de carbonato (CT); e

tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTAT); e
recristalização (RX).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

tratamento de sulfureto (ST); e
recristalização (RX).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

extracção orgânica (OE); e
recristalização (RX).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

um passo de tratamento, seleccionado entre:
tratamento de sulfureto (ST);
tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);
tratamento de carbonato (CT); e
tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTAT);
extracção orgânica (OE); e
recristalização (RX).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

tratamento de sulfureto (ST);
extracção orgânica (OE); e
recristalização (RX).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

recristalização (RX); e
um passo de tratamento, seleccionado entre:
tratamento de sulfureto (ST);
tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);
tratamento de carbonato (CT); e
tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTAT).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

recristalização (RX); e
tratamento de sulfureto (ST).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

recristalização (RX); e
extracção orgânica (OE).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

recristalização (RX);
um passo de tratamento, seleccionado entre:
tratamento de sulfureto (ST);
tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);
tratamento de carbonato (CT); e
tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA); e
extracção orgânica (OE).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

recristalização (RX);
tratamento de sulfureto (ST); e
extracção orgânica (OE).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

um passo de tratamento, seleccionado entre:
tratamento de sulfureto (ST);
tratamento de dimetilditiocarbamato (DT);
tratamento de carbonato (CT); e
tratamento de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTAT);
recristalização (RX); e
extracção orgânica (OE).

Numa concretização, o método de purificação compreende os passos de, por esta ordem:

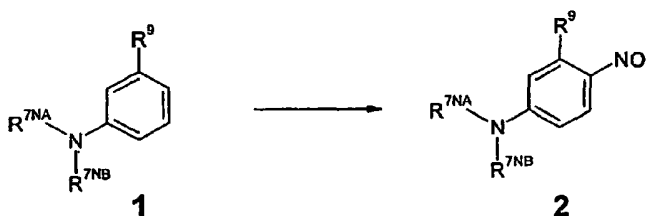
tratamento de sulfureto (ST);
recristalização (RX); e
extracção orgânica (OE).

Numa concretização, a extracção orgânica (OE) emprega diclorometano (DCM, CH_2Cl_2).

Numa concretização, o passo de recristalização (RX) é um passo de recristalização ácida a frio (RX-CAR).

Nitrosilação (NOS)

Neste passo, uma N,N-dissubstituída-3-opsionalmente substituída-anilina, **1**, é 4-nitrosilada para dar uma N,N-dissubstituída-3-opsionalmente substituída-4-nitrosil-anilina, **2**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, uma N,N-dimetilanilina, **1'**, é 4-nitrosilada para dar uma N,N-dimetil-4-nitrosil-anilina, **2'**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, a nitrosilação é realizada utilizando um nitrito.

Numa concretização, o nitrito é ou compreende NO_2^- .

Numa concretização, o nitrito é ou compreende nitrito de metal alcalino.

Numa concretização, o nitrito é ou compreende nitrito de sódio ou nitrito de potássio.

Numa concretização, o nitrito é nitrito de sódio (NaNO_2).

Numa concretização, a razão molar de nitrito para anilina, **1**, é 0,8 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é 1,0 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é 1,1 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é 1,1 a 1,3.

Numa concretização, a nitrosilação é realizada sob condições ácidas.

Numa concretização, a nitrosilação é realizada a um pH de 1 ou menos.

Numa concretização, a nitrosilação é realizada a um pH de 1 a -1.

Numa concretização, a nitrosilação é realizada a um pH de 1 a 0.

(A não ser que especificado de outro modo, todos os valores de pH são medidos à temperatura ambiente.)

Numa concretização, as condições ácidas são obtidas utilizando um ácido forte.

Numa concretização, as condições ácidas são obtidas utilizando HCl (que possui um protão ácido forte).

Numa concretização, a razão molar de protões ácidos para anilina, **1**, é 1 a 4.

Numa concretização, o intervalo é 2 a 4.

Numa concretização, o intervalo é 3 a 4.

Numa concretização, a razão é cerca de 3,2.

Numa concretização, o intervalo é 2 a 3.

Numa concretização, o intervalo é 2,25 a 2,75.

Numa concretização, a razão é cerca de 2,5.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 25°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 15°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 10°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é cerca de 5°C.

Numa concretização, o tempo de reacção é 10 a 240 minutos.

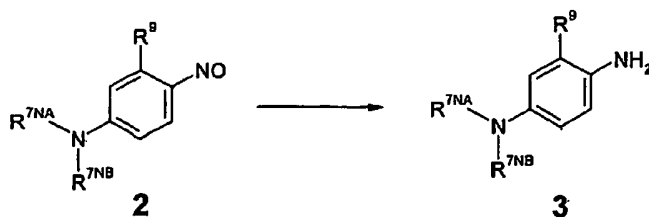
Numa concretização, o tempo de reacção é 30 a 120 minutos.

Numa concretização, o tempo de reacção é cerca de 60 minutos.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Redução de nitrosilo (NR)

Neste passo, uma N,N-dissubstituída-3-opsionalmente substituída-4-nitrosil-anilina, **2**, é reduzida para formar um N,N-dissubstituído-1,4-diamino-5-opsionalmente substituído-benzeno, **3**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, uma N,N-dimetil-4-nitrosil-anilina, **2'**, é reduzida para formar um N,N-dimetil-1,4-diamino-

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 a -1.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 a 0.

Numa concretização, as condições ácidas são obtidas utilizando um ácido forte.

Numa concretização, as condições ácidas são obtidas utilizando HCl (que possui um protão ácido forte).

Numa concretização, a razão molar de protões ácidos para anilina, **1**, é 1 a 4.

Numa concretização, o intervalo é 2 a 4.

Numa concretização, o intervalo é 3 a 4.

Numa concretização, a razão é cerca de 3,2.

Numa concretização, o intervalo é 2 a 3.

Numa concretização, o intervalo é 2,25 a 2,75.

Numa concretização, a razão é cerca de 2,5

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a reacção é realizada a uma temperatura de 2 a 35°C.

Numa concretização, a reacção é realizada a uma temperatura de 10 a 30°C.

Numa concretização, a reacção é realizada a uma temperatura de cerca de 10°C.

Numa concretização, a reacção é realizada durante um tempo de 10 a 240 minutos.

Numa concretização, a reacção é realizada durante um tempo de 30 a 180 minutos.

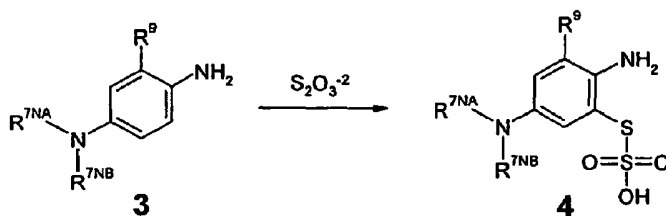
Numa concretização, a reacção é realizada durante um tempo de cerca de 120 minutos.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

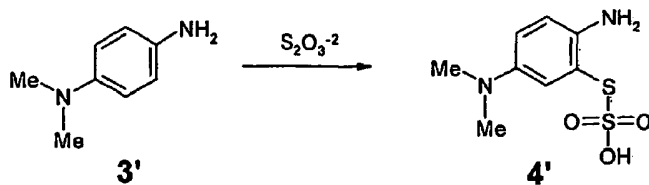
Numa concretização, quando o agente redutor é ferro metálico, o ferro metálico em excesso é removido da mistura reaccional após a reacção estar completa, por exemplo, por filtração.

Formação de ácido tiosulfónico (TSAF)

Neste passo, um N,N-dissubstituído-1,4-diamino-5- opcionalmente substituído-benzeno, **3**, é oxidado na presença de um tiosulfato para dar um éster de S-{2-(amino)-3-(opcionalmente substituído)-5-(amino dissubstituído)-fenilo} de ácido tiosulfúrico, **4**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, um N,N-dimetil-1,4-diamino-benzeno, **3'**, é oxidado na presença de um tiosulfato para dar um éster de S-{2-(amino)-5-(dimetilamino)-fenilo} de ácido tiosulfúrico **4'**, como ilustrado no esquema seguinte:



O tiosulfato é ou compreende $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$.

Numa concretização, o tiosulfato é ou compreende $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

Numa concretização, o tiosulfato é $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ou um seu hidrato.

O $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ pode ser obtido comercialmente, por exemplo, como o sal anidro ou como o penta-hidrato.

Numa concretização, a razão molar de tiosulfato para diamina, **3**, é 0,8 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é 1,0 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é 1,1 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é 1,1 a 1,3.

Numa concretização, a oxidação é por reacção com um agente oxidante.

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende Cr(VI).

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$.

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

Numa concretização, o agente oxidante é $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ou um seu hidrato.

O $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ pode ser obtido comercialmente, por exemplo, como um di-hidrato.

Numa concretização, a razão molar de Cr(VI) para diamina, **3**, é 0,2 a 2,0.

Numa concretização, a razão molar é 0,2 a 1,0.

Numa concretização, a razão molar é 0,2 a 0,8.

Numa concretização, a razão molar é 0,3 a 0,7.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 25°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 15°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 10°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é cerca de 5°C.

Numa concretização, o tempo de reacção é 10 a 240 minutos.

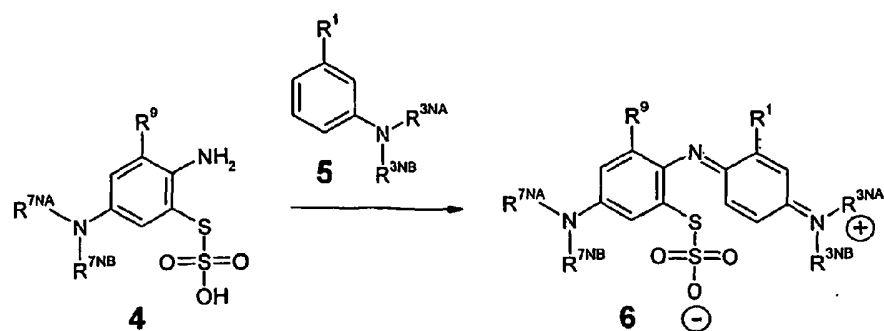
Numa concretização, o tempo de reacção é 30 a 120 minutos.

Numa concretização, o tempo de reacção é cerca de 60 minutos.

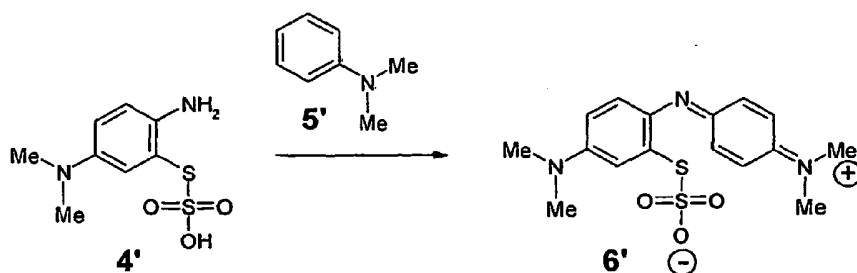
Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Acoplamento oxidativo (OC)

Neste passo, um éster de S-{2-(amino)-3-(opcionalmente substituído)-5-(amino dissustituído)-fenilo} de ácido tiosulfúrico, **4**, é acoplado oxidativamente a uma N,N-dissustituída-3-opcionalmente substituída-anilina, **5**, utilizando um agente oxidante que é ou compreende Cr(VI), para dar um [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino dissustituído)-6-(opcionalmente substituído)-fenil-imino}-3-(opcionalmente substituído)-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dissustituído-amónio, **6**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, um éster de S-{2-(amino)-5-(dimetilamino)-fenilo} de ácido tiosulfúrico, **4'**, é acoplado oxidativamente a uma N,N-dimetilanilina, **5'**, utilizando um agente oxidante que é ou compreende Cr(VI), para dar um [4-{2-(tiosulfato)-4-(dimetilamino)-fenil-imino}-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dimetilamónio, **6'**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, o éster, **4**, é adicionado primeiro, antes de se adicionar a anilina, **5**.

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$.

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

Numa concretização, o agente oxidante é $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

Numa concretização, a razão molar de éster, **4**, para anilina, **5**, é 0,5 a 1,5.

Numa concretização, o intervalo é 0,8 a 1,2.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 1,0.

Numa concretização, a razão molar de Cr(VI) para anilina, **5**, é 1,0 a 4,0.

Numa concretização, o intervalo é 1,6 a 3,0.

Numa concretização, o intervalo é 2,0 a 3,0.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 2,2.

Numa concretização, a reacção é realizada sob condições ácidas.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 ou menos.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 a -1.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 a 0.

Numa concretização, o pH no final do passo de reacção é 2 a 6.

Numa concretização, o pH no final do passo de reacção é 3 a 5.

Numa concretização, o pH no final do passo de reacção é cerca de 4.

Numa concretização, o pH no final do passo de reacção é cerca de 3,94.

Numa concretização, as condições ácidas são obtidas utilizando um ácido forte.

Numa concretização, as condições ácidas são obtidas utilizando H_2SO_4 (que possui dois protões ácidos fortes).

Numa concretização, a razão molar de protões ácidos para anilina, **5**, é 1,0 a 4,0.

Numa concretização, o intervalo é 1,5 a 2,5.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 2,0.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 20°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 15°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é cerca de 5°C.

Numa concretização, o tempo de reacção é 10 minutos a 12 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é 30 minutos a 4 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é cerca de 2 horas.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Numa concretização, a anilina **5** é a mesma anilina **1**.

Redução de Cr(VI) (CR)

Neste passo, o produto do passo de acoplamento oxidativo (OC) é tratado para converter Cr(VI) residual em Cr(III).

Numa concretização, pelo menos 25% do Cr(VI) residual são convertidos em Cr(III).

Numa concretização, o intervalo é pelo menos 35% (*i.e.*, 35 a 100%).

Numa concretização, o intervalo é pelo menos 50% (*i.e.*, 50 a 100%).

Numa concretização, o intervalo é pelo menos 60% (*i.e.*, 60 a 100%).

Numa concretização, o intervalo é pelo menos 70% (*i.e.*, 70 a 100%).

Numa concretização, o intervalo é pelo menos 80% (*i.e.*, 80 a 100%).

Numa concretização, o intervalo é pelo menos 90% (*i.e.*, 90 a 100%).

Numa concretização, o intervalo é pelo menos 95% (*i.e.*, 95 a 100%).

Numa concretização, substancialmente todo o Cr(VI) residual é convertido em Cr(III).

O tempo de reacção é seleccionado de modo a conseguir a conversão de uma proporção adequada de Cr(VI) em Cr(III).

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, o tratamento é tratamento com um agente redutor.

Hidrossulfito:

Numa concretização, o agente redutor é um hidrossulfito (também conhecido como ditionito).

O hidrossulfito é ou compreende $S_2O_4^{2-}$.

Numa concretização, o hidrossulfito é um hidrossulfito de metal.

Numa concretização, o hidrossulfito é um hidrossulfito de metal alcalino.

Numa concretização, o hidrossulfito é ou compreende $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (também conhecido como hidrossulfito de sódio e ditonito de sódio).

Numa concretização, o hidrossulfito é $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ou um seu hidrato.

Sem pretender estar limitado por uma qualquer teoria particular, crê-se que Cr(VI) reage com hidrossulfito para formar Cr(III) e sulfato de sódio (e.g., $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 + \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \rightarrow \text{Cr}_2\text{O}_3 + 2 \text{Na}_2\text{SO}_4$).

Numa concretização, a quantidade molar de hidrossulfito é de 0,02 a 1,0 vezes a quantidade molar total de Cr(VI) que foi utilizada no passo de formação de ácido tiossulfónico (TSAF) (se realizado, e se realizado utilizando Cr(VI)) e no passo de acoplamento oxidativo (OC).

Numa concretização, o intervalo é 0,03 a 0,7.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,5.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,3.

Numa concretização, o intervalo é 0,1 a 0,2.

Numa concretização, a quantidade molar é cerca de 0,16 vezes.

Numa concretização, o hidrossulfito é hidrossulfito aquoso.

Numa concretização, o tempo de reacção é 1 minuto a 6 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é 2 minutos a 1 hora.

Numa concretização, o tempo de reacção é cerca de 10 minutos.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 50°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 5 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 10 a 25°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é a temperatura ambiente.

Alcanol:

Numa concretização, o agente redutor é um alcanol.

Numa concretização, o alcanol é ou compreende um C₁₋₆alcanol.

Numa concretização, o C₁₋₆alcanol é um C₁₋₆alcanol saturado alifático.

Numa concretização, o C₁₋₆alcanol é etanol.

Sem pretender estar limitado por uma qualquer teoria particular, crê-se que o Cr(VI) reage com alcanol (e.g., etanol) para formar Cr(III) e o aldeído correspondente, i.e., alcanal (e.g., etanal), que pode ser facilmente removido por evaporação.

Numa concretização, a quantidade molar de alcanol (e.g., etanol) é de 0,02 a 1,0 vezes a quantidade molar total de Cr(VI) que foi utilizada no passo de formação de ácido tiosulfónico (TSAF) (se realizado, e se realizado utilizando Cr(VI)) e no passo de acoplamento oxidativo (OC).

Numa concretização, o intervalo é 0,03 a 0,7.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,5.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,3.

Numa concretização, o intervalo é 0,1 a 0,2.

Numa concretização, a quantidade molar é cerca de 0,12 vezes.

Numa concretização, o tempo de reacção é 1 hora a 48 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é 2 horas a 24 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é cerca de 16 horas.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 50°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 5 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 10 a 25°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é a temperatura ambiente.

Iodeto:

Numa concretização, o agente redutor é um iodeto.

Sem pretender estar limitado por uma qualquer teoria particular, crê-se que Cr(VI) reage com iodeto para formar Cr(III) e iodo.

Numa concretização, o iodeto é ou compreende iodeto de metal alcalino.

Numa concretização, o iodeto é ou compreende iodeto de sódio ou iodeto de potássio.

Numa concretização, o iodeto é ou compreende iodeto de potássio.

Numa concretização, o iodeto é iodeto de potássio.

Numa concretização, a quantidade molar de iodeto é de 0,02 a 1,0 vezes a quantidade molar total de Cr(VI) que foi

utilizada no passo de formação de ácido tiosulfónico (TSAF) (se realizado, e se realizado utilizando Cr(VI)) e no passo de acoplamento oxidativo (OC).

Numa concretização, o intervalo é 0,03 a 0,7.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,5.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,3.

Numa concretização, o intervalo é 0,1 a 0,3.

Numa concretização, a quantidade molar é cerca de 0,18 vezes.

Numa concretização, o iodeto é iodeto aquoso (e.g., iodeto de sódio aquoso).

Numa concretização, o tempo de reacção é 1 hora a 24 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é 2 horas a 18 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é cerca de 12 horas.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 50°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 5 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 10 a 25°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 25°C ou menos.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 15°C ou menos.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 25°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 15°C.

Ajustamento de pH:

Numa concretização, o tratamento é tratamento com um ácido ou uma base (e.g., um ácido forte ou uma base forte) para conseguir um pH de 5,70 a 6,35 (medido à temperatura ambiente).

Sem pretender estar limitado por uma qualquer teoria particular, crê-se que, a um pH neste intervalo, o Cr(VI) reage para formar Cr(III).

Numa concretização, o intervalo de pH é 5,80 a 6,25.

Numa concretização, o intervalo de pH é 5,90 a 6,15.

Numa concretização, o intervalo de pH é 5,95 a 6,10.

Numa concretização, o pH é cerca de 6,02.

Numa concretização, o tratamento é com ácido forte ou base forte.

Numa concretização, o tratamento é com base forte.

Numa concretização, o tratamento é com NaOH aquoso (e.g., 10%).

Numa concretização, o tempo de reacção é 1 hora a 48 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é 2 horas a 24 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é cerca de 16 horas.

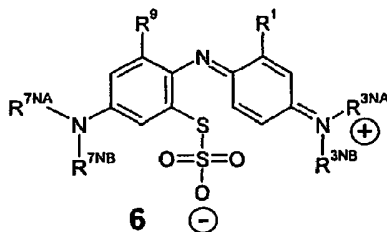
Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 25°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 15°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 5 a 10°C.

Isolamento e purificação do intermediário zwitteriónico (IAPOZI)

Neste passo, o intermediário zwitteriónico, **6**, é isolado e purificado.



Numa concretização, o isolamento e purificação é por filtração.

Numa concretização, o isolamento e purificação é por filtração seguida por lavagem.

Numa concretização, a lavagem é lavagem com H₂O.

Numa concretização, a lavagem é lavagem com H₂O e tetra-hidrofurano (THF).

Numa concretização, a razão em volume de H₂O para THF é 1:1 a 10:1, preferivelmente 4:1.

Numa concretização, o isolamento e purificação é por filtração seguida por lavagem e secagem.

Numa concretização, a secagem é secagem ao ar.

Numa concretização, a secagem é secagem ao ar durante 2 a 72 horas.

Numa concretização, a secagem é secagem ao ar durante 2 a 48 horas.

Numa concretização, a secagem é secagem ao ar durante 2 a 24 horas.

Numa concretização, a secagem é secagem em estufa.

Numa concretização, a secagem é secagem em estufa durante 2 a 72 horas.

Numa concretização, a secagem é secagem em estufa durante 2 a 48 horas.

Numa concretização, a secagem é secagem em estufa durante 2 a 24 horas.

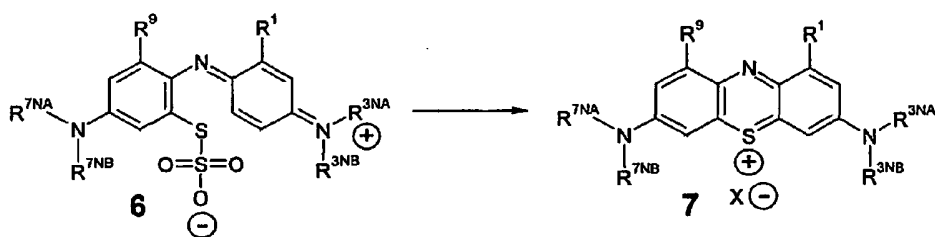
Numa concretização, a secagem é secagem em estufa a 30 a 60°C durante 2 a 48 horas.

Por exemplo, numa concretização, a mistura reaccional é filtrada, e o resíduo (e.g., ~100 mmol de produto em bruto) é lavado com H₂O (e.g., 4 x 250 cm³) e THF (e.g., 100 cm³), e depois seco ao ar de um dia para o outro.

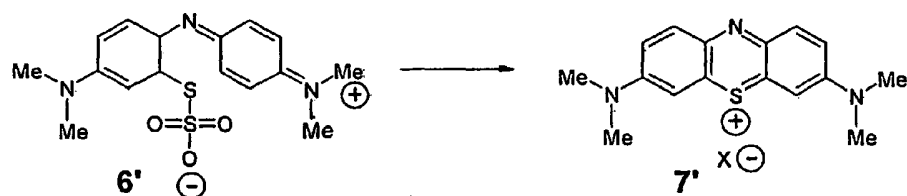
Por exemplo, numa concretização, filtra-se a mistura reaccional (e.g., através de um filtro de Büchner sob vácuo), remove-se o sólido, adiciona-se a outro vaso com água fresca, agita-se a mistura vigorosamente, e filtra-se outra vez. O processo de "filtração-recuperação-ressuspensão" pode ser repetido várias vezes. O sólido finalmente obtido pode ser utilizado em passos subsequentes.

Fecho de anel (RC)

Neste passo, um [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino dissustituído)-6-(opcionalmente substituído)-fenil-imino}-3-(opcionalmente substituído)-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dissustituído-amónio, **6**, é submetido a fecho de anel para dar um sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **7**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, um [{2-(tiosulfato)-4-(dimetilamino)-fenil-imino}-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dimetilamónio, **6'**, é submetido a fecho de anel para dar um sal de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-íó, **7'**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, o fecho de anel é conseguido por tratamento com um agente oxidante.

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende Cu(II).

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende sulfato de Cu(II).

Numa concretização, o agente oxidante é sulfato de Cu(II) ou um seu hidrato.

O sulfato de Cu(II) pode ser obtido comercialmente, por exemplo, como um penta-hidrato.

Sem pretender estar limitado por uma qualquer teoria particular, crê-se que o Cu(II) é convertido em Cu(I) na reacção, e precipita como Cu₂O insolúvel.

Numa concretização, o fecho de anel é realizado sob condições ácidas.

Numa concretização, o fecho de anel é realizado a um pH de 1 a 5.

Numa concretização, o fecho de anel é realizado a um pH de 2 a 5.

Numa concretização, o fecho de anel é realizado a um pH de 3 a 4,5.

Numa concretização, o fecho de anel é realizado a um pH de 3,5 a 4,1.

Numa concretização, o fecho de anel é realizado a um pH de cerca de 3,8.

Numa concretização, o pH desejado é obtido pela adição de ácido forte.

Numa concretização, o pH desejado é obtido pela adição de HCl.

Numa concretização, a razão molar de Cu(II) para amónio, **6**, é 0,02 a 0,10.

Numa concretização, o intervalo é 0,03 a 0,07.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 0,05.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 30 a 95°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 50 a 90°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 60 a 90°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é cerca de 85°C.

Numa concretização, o tempo de reacção é 10 a 120 minutos.

Numa concretização, o tempo de reacção é 20 a 90 minutos.

Numa concretização, o tempo de reacção é cerca de 60 minutos.

Numa concretização, a reacção é realizada até a mistura reaccional mudar de cor, e.g., adquirir uma cor azul-escura.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

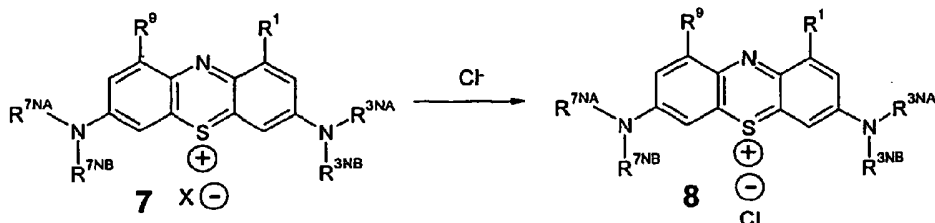
Numa concretização, após a reacção, a mistura reaccional é filtrada e o filtrado recolhido. (O filtrado contém o produto desejado em solução.)

Numa concretização, a filtração é realizada a uma temperatura próxima da temperatura de reacção, para dar um filtrado "quente".

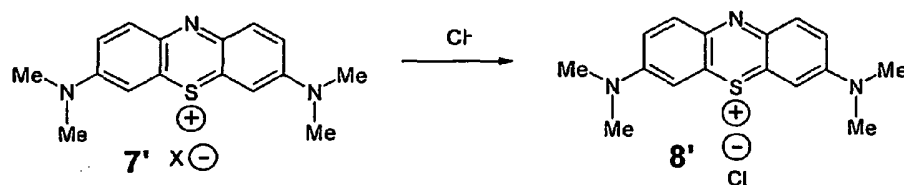
Numa concretização, a mistura reaccional é primeiro arrefecida, e a filtração é realizada aproximadamente à temperatura ambiente, para dar um filtrado "frio".

Formação de sal de cloreto (CSF)

Neste passo, um sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **7**, é feito reagir com cloreto, para dar um sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, um sal de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io, **7'**, é feito reagir com cloreto, para dar um sal de cloreto de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io, **8'** (i.e., MTC), como ilustrado no esquema seguinte:



Tratamento com ácido clorídrico como fonte de cloreto:

Numa concretização, o cloreto é ácido clorídrico.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH relativamente baixo.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é -1 a 3.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é 0 a 3.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é 0 a 2.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é cerca de 1.

Numa concretização, o pH é ajustado ao pH relativamente baixo lentamente.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de 5 a 120 minutos.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de 5 a 60 minutos.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de 5 a 30 minutos.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de cerca de 10 minutos.

Numa concretização, a reacção é realizada a uma temperatura relativamente fria.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 2 a 40°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 2 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 5 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 10 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 15 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 20 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é cerca de 25°C.

Numa concretização, a reacção é realizada até a mistura reaccional (inicialmente, e.g., uma cor azul-escura) se tornar azul-clara a incolor.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Tratamento com um sal de cloreto como fonte de cloreto:

Numa concretização, o cloreto é sal de cloreto.

Numa concretização, o cloreto é cloreto de metal alcalino.

Numa concretização, o cloreto é cloreto de sódio.

Numa concretização, existe um grande excesso molar de cloreto (de sódio).

Numa concretização, a razão molar de cloreto para sal, **7**, é 5 a 100.

Numa concretização, a razão molar é 10 a 80.

Numa concretização, a razão molar é 10 a 50.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 20.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 20 a 95°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 30 a 95°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 50 a 80°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é cerca de 65°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é próxima da temperatura ambiente.

Numa concretização, o tempo de reacção é 10 a 30 minutos.

Numa concretização, a reacção é realizada até a mistura reaccional (inicialmente, e.g., uma cor azul-escura) se tornar azul-clara a incolor.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Numa concretização, deixa-se a mistura reaccional arrefecer após adição do cloreto, para dar o produto como um precipitado.

Tratamento adicional

Após o passo de formação de sal de cloreto (CSF), podem ser realizados um ou mais passos de tratamento adicionais (i.e., ST, DT, CT, EDTAT, OE), como a seguir descrito. Se

são realizados dois ou mais destes passos de tratamento, estes podem ser realizados por qualquer ordem. Estes passos de tratamento dão origem a pureza melhorada, especialmente teor reduzido em metal e teor reduzido em impurezas orgânicas.

Numa concretização, são realizados um ou mais passos de tratamento adicionais seleccionados entre ST, DT, CT e EDTAT, seguidos por OE.

Tratamento de sulfureto (ST)

Neste passo, um sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **7**, ou um sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**, é tratado com um sulfureto.

Numa concretização, o sal, **7**, é tratado com um sulfureto.

Numa concretização, o sal de cloreto, **8**, é tratado com um sulfureto.

O sulfureto é ou compreende S^{2-} .

Numa concretização, o sulfureto é um sulfureto de metal.

Numa concretização, o sulfureto é um de sulfureto de metal alcalino.

Numa concretização, o sulfureto é ou compreende Na_2S .

Numa concretização, o sulfureto é Na_2S .

Numa concretização, o sulfureto é um sulfureto de metal de transição.

Numa concretização, o sulfureto é ou compreende ZnS .

Numa concretização, o sulfureto é ZnS .

Numa concretização, a quantidade de sulfureto é 0,01 a 0,20 equivalentes.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,15 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade é cerca de 0,1 equivalentes.

Numa concretização, a concentração (inicial) de sal **7** ou **8** é 0,005 a 0,25 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,02 a 0,30 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,20 M.

Numa concretização, a concentração (inicial) é cerca de 0,10 M.

Numa concretização, o tratamento é tratamento com um sulfureto e um cloreto.

Numa concretização, o cloreto é ou compreende NaCl.

Numa concretização, o cloreto é NaCl.

Numa concretização, existe um excesso molar de cloreto.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é 5 a 300 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é 5 a 40 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é 5 a 30 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é cerca de 20 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é cerca de 200 equivalentes.

Numa concretização, o tratamento é realizado a uma temperatura de 2 a 20°C.

Numa concretização, o intervalo de temperatura é 2 a 15°C.

Numa concretização, o intervalo de temperatura é 5 a 15°C.

Numa concretização, a temperatura é cerca de 10°C (e.g., $10 \pm 2^\circ\text{C}$).

Numa concretização, o tratamento é realizado num meio aquoso.

Numa concretização, o tratamento é realizado sob condições básicas.

Numa concretização, o tratamento é realizado a um pH de 9 a 12.

Numa concretização, o tratamento é realizado a um pH de 10 a 11.

Numa concretização, o tratamento é realizado a um pH de cerca de 10,5.

Numa concretização, o tratamento é realizado tal que o pH da mistura reaccional atinge pelo menos 9 a 12.

Numa concretização, o tratamento é realizado tal que o pH da mistura reaccional atinge pelo menos 10 a 11.

Numa concretização, o tratamento é realizado tal que o pH da mistura reaccional atinge pelo menos cerca de 10,5.

Numa concretização, o tratamento é realizado a uma temperatura de cerca de 10°C (e.g., $10 \pm 2^\circ\text{C}$) e a um pH de cerca de 10,5, ou é realizado tal que o pH da mistura reaccional atinge pelo menos cerca de 10,5.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Por exemplo, numa concretização, o produto de MTC em bruto é completamente dissolvido em água a uma concentração de cerca de 0,1 M a uma temperatura de cerca de 65°C. A solução é arrefecida. A solução arrefecida é opcionalmente filtrada. A solução é tratada com cerca de 0,1 equivalentes de sulfureto de sódio aquoso, ou uma quantidade suficiente para conseguir um pH de cerca de 10,5 (e.g., $10,5 \pm 0,5$). Agita-se a mistura resultante (e.g., durante cerca de 10 minutos), filtra-se e recolhe-se o filtrado. Numa concretização, adiciona-se ao filtrado um grande excesso de cloreto de sódio (e.g., cerca de 23 equivalentes) com agitação, e recolhe-se o precipitado resultante. Alternativamente, noutra concretização ajusta-se o pH da solução fria (e.g., cerca de 20°C) a cerca de pH 1 utilizando HCl, e recolhe-se o precipitado resultante.

Numa concretização, após tratamento com sulfureto (e.g., e antes do tratamento com cloreto), o produto (e.g., em solução) é adicionalmente lavado com um solvente orgânico.

Numa concretização, o solvente orgânico é seleccionado entre diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, acetato de etilo, dietiléter, clorobenzeno, éter de petróleo (e.g., 40:60), benzeno, tolueno e acetato de metilo. Numa concretização, o solvente orgânico é diclorometano.

Numa concretização, e.g., após lavagem com um solvente orgânico, o pH da solução do produto lavado é ajustado a de cerca de 4,5 a cerca de 5,5, ou cerca de 5,0. Numa concretização, a solução é (e.g., é adicionalmente) aquecida/arrefecida a aproximadamente 20°C e depois submetida a recristalização ácida a frio (e.g., pH ajustado a cerca de 1 utilizando HCl, e recolhe-se o precipitado resultante). Numa concretização alternativa, a solução é (e.g., é adicionalmente) aquecida a aproximadamente 65°C e submetida a precipitação com sal a quente.

Por exemplo, numa concretização, produto de MTC em bruto é completamente dissolvido em água a uma concentração de

cerca de 0,06 M a uma temperatura de cerca de 60°C. A solução é arrefecida. A solução arrefecida é opcionalmente filtrada. A solução é tratada com cerca de 0,07 equivalentes de sulfureto de sódio aquoso. Agita-se a mistura resultante (e.g., durante cerca de 15 minutos), filtra-se e recolhe-se o filtrado. O filtrado é lavado com diclorometano (e.g., várias vezes). Numa concretização, aquece-se o filtrado lavado a cerca de 60°C, e adiciona-se ao filtrado (quente) um grande excesso de cloreto de sódio (e.g., cerca de 260 equivalentes) com agitação. Deixa-se a solução quente arrefecer muito lentamente, e recolhe-se o precipitado (altamente cristalino) (e.g., "precipitação com sal a quente"). Alternativamente, noutra concretização o pH do filtrado lavado frio (e.g., cerca de 20°C) é ajustado a cerca de pH 1 utilizando HCl, e recolhe-se o precipitado resultante.

Tratamento de dimetilditiocarbamato (DT)

Neste passo, um sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **7**, ou um sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**, é tratado com um dimetilditiocarbamato.

Numa concretização, o sal, **7**, é tratado com um dimetilditiocarbamato.

Numa concretização, o sal de cloreto, **8**, é tratado com um dimetilditiocarbamato.

O dimetilditiocarbamato é ou compreende $(\text{CH}_3)_2\text{NCS}_2^-$.

Numa concretização, o dimetilditiocarbamato é ou compreende $(\text{CH}_3)_2\text{NCS}_2\text{Na}$.

Numa concretização, o dimetilditiocarbamato é $(\text{CH}_3)_2\text{NCS}_2\text{Na}$.

Numa concretização, a quantidade de dimetilditiocarbamato é 0,01 a 0,20 equivalentes.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,15 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade é cerca de 0,1 equivalentes.

Numa concretização, a concentração (inicial) de sal **7** ou **8** é 0,005 a 0,25 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,02 a 0,30 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,20 M.

Numa concretização, a concentração (inicial) é cerca de 0,10 M.

Numa concretização, o tratamento é tratamento com um dimetilditiocarbamato e um cloreto.

Numa concretização, o cloreto é ou compreende NaCl.

Numa concretização, o cloreto é NaCl.

Numa concretização, existe um excesso molar de cloreto.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é 5 a 40 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é 5 a 30 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é cerca de 20 equivalentes.

Numa concretização, o tratamento é realizado num meio aquoso.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Por exemplo, numa concretização, o produto de MTC em bruto é completamente dissolvido em água a uma concentração

de cerca de 0,1 M a uma temperatura de cerca de 65°C. A solução é arrefecida. A solução arrefecida é opcionalmente filtrada. A solução é tratada com cerca de 0,1 equivalentes de ácido dimetilditiocarbâmico aquoso, sal de sódio. Agita-se a mistura resultante (e.g., durante cerca de 10 minutos), filtra-se e recolhe-se o filtrado. Adiciona-se ao filtrado um grande excesso de cloreto de sódio (e.g., cerca de 23 equivalentes) com agitação, e recolhe-se o precipitado resultante.

Numa concretização, após tratamento com dimetilditiocarbamato (e.g., e antes do tratamento com cloreto), o produto (e.g., em solução) é adicionalmente lavado com um solvente orgânico, como descrito acima para o tratamento de sulfureto.

Numa concretização, e.g., após lavagem com um solvente orgânico, o pH da solução do produto lavado é ajustado a de cerca de 4,5 a cerca de 5,5, ou cerca de 5,0, como descrito acima para o tratamento de sulfureto.

Tratamento de carbonato (CT)

Neste passo, um sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **7**, ou um sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**, é tratado com um carbonato.

Numa concretização, o sal, **7**, é tratado com um carbonato.

Numa concretização, o sal de cloreto, **8**, é tratado com um carbonato.

O carbonato é ou compreende CO_3^{2-} .

Numa concretização, o carbonato é ou compreende carbonato de metal alcalino.

Numa concretização, o carbonato é ou compreende carbonato de sódio.

Numa concretização, o carbonato é carbonato de sódio.

Numa concretização, a quantidade de carbonato de sódio é 0,01 a 0,20 equivalentes.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,15 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade é cerca de 0,1 equivalentes.

Numa concretização, a concentração (inicial) de sal **7** ou **8** é 0,005 a 0,25 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,02 a 0,30 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,20 M.

Numa concretização, a concentração (inicial) é cerca de 0,10 M.

Numa concretização, o tratamento é tratamento com um carbonato e um cloreto.

Numa concretização, o cloreto é ou compreende NaCl.

Numa concretização, o cloreto é NaCl.

Numa concretização, existe um excesso molar de cloreto.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é 5 a 40 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é 5 a 30 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é cerca de 20 equivalentes.

Numa concretização, o tratamento é realizado num meio aquoso.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Por exemplo, numa concretização, o produto de MTC em bruto é completamente dissolvido em água a uma concentração de cerca de 0,1 M a uma temperatura de cerca de 65°C. A solução é arrefecida. A solução arrefecida é opcionalmente filtrada. A solução é tratada com cerca de 0,1 equivalentes de carbonato de sódio aquoso. Agita-se a mistura resultante (e.g., durante cerca de 10 minutos), filtra-se e recolhe-se o filtrado. Adiciona-se ao filtrado um grande excesso de cloreto de sódio (e.g., cerca de 23 equivalentes) com agitação, e recolhe-se o precipitado resultante.

Numa concretização, após tratamento com carbonato (e.g., e antes do tratamento com cloreto), o produto (e.g., em solução) é adicionalmente lavado com um solvente orgânico, como descrito acima para o tratamento de sulfureto.

Numa concretização, e.g., após lavagem com um solvente orgânico, o pH da solução do produto lavado é ajustado a de cerca de 4,5 a cerca de 5,5, ou cerca de 5,0, como descrito acima para o tratamento de sulfureto.

Tratamento de ácido de etilenodiaminotetra-acético (EDTAT)

Neste passo, um sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **7**, ou um sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**, é tratado com ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA) ou um sal de EDTA.

Numa concretização, o sal, **7**, é tratado com EDTA ou um sal de EDTA.

Numa concretização, o sal de cloreto, **8**, é tratado com EDTA ou um sal de EDTA.

Numa concretização, o sal de EDTA é ou compreende sal de metal alcalino de EDTA.

Numa concretização, o sal de EDTA é ou compreende sal dissódico de EDTA.

Numa concretização, o sal de EDTA é sal dissódico de EDTA.

Numa concretização, a quantidade de EDTA é 0,01 a 0,20 equivalentes.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,15 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade é cerca de 0,1 equivalentes.

Numa concretização, a concentração (inicial) de sal **7** ou **8** é 0,005 a 0,25 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,02 a 0,30 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,20 M.

Numa concretização, a concentração (inicial) é cerca de 0,10 M.

Numa concretização, o tratamento é tratamento com EDTA ou um sal de EDTA e um cloreto. Numa concretização, o cloreto é ou compreende NaCl.

Numa concretização, o cloreto é NaCl.

Numa concretização, existe um excesso molar de cloreto.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é 5 a 40 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é 5 a 30 equivalentes.

Numa concretização, a quantidade de cloreto é cerca de 10 equivalentes.

Numa concretização, o tratamento é realizado num meio aquoso.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Por exemplo, numa concretização, o produto de MTC em bruto é completamente dissolvido em água a uma concentração de cerca de 0,1 M a uma temperatura de cerca de 65°C. A solução é arrefecida à temperatura ambiente, e depois a solução é tratada com cerca de 0,1 equivalentes de sal dissódico de EDTA aquoso. Agita-se a mistura resultante (e.g., durante cerca de 1 hora), filtra-se e recolhe-se o filtrado. Adiciona-se ao filtrado um grande excesso de cloreto de sódio (e.g., cerca de 10 equivalentes) com agitação, e recolhe-se o precipitado resultante.

Numa concretização, após tratamento com EDTA (e.g., e antes do tratamento com cloreto), o produto (e.g., em solução) é adicionalmente lavado com um solvente orgânico, como descrito acima para o tratamento de sulfureto.

Numa concretização, e.g., após lavagem com um solvente orgânico, o pH da solução do produto lavado é ajustado a de cerca de 4,5 a cerca de 5,5, ou cerca de 5,0, como descrito acima para o tratamento de sulfureto.

Extracção orgânica (OE)

Neste passo, um sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **7**, ou um sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**, em solução ou suspensão aquosa, é tratado com (e.g., lavado com) um solvente orgânico.

Numa concretização, o sal, **7**, em solução ou suspensão aquosa, é tratado com (e.g., lavado com) um solvente orgânico.

Numa concretização, o sal de cloreto, **8**, em solução ou suspensão aquosa, é tratado com (e.g., lavado com) um solvente orgânico.

Numa concretização, o solvente orgânico é diclorometano (CH_2Cl_2 , DCM).

O DCM é um produto químico de "classe 2", com uma exposição diária permitida (PDE) de 6 mg/dia.

Numa concretização, a razão em volume de solução aquosa ou suspensão de sal, **7** ou **8**, para solvente orgânico (e.g., DCM) é 0,1 a 10.

Numa concretização, a razão é 0,5 a 5.

Numa concretização, a razão é 0,5 a 2.

Numa concretização, o tratamento (e.g., lavagem) é realizado iterativamente utilizando uma pluralidade de alíquotas do solvente orgânico (e.g., DCM).

Por exemplo, numa concretização, 250 mL de solução aquosa do sal, **7** ou **8**, são lavados com 50 mL de DCM, cinco vezes, para um volume total de 250 mL de DCM, e uma razão em volume de 1.

Numa concretização, a solução ou suspensão aquosa de sal, **7** ou **8**, tem um pH de 8 a 12. Numa concretização, o intervalo de pH é 9 a 12.

Numa concretização, o intervalo de pH é 9 a 11.

Numa concretização, o pH é cerca de 10,8.

Numa concretização, o tratamento (e.g., lavagem) é realizado a uma temperatura de 2 a 20°C.

Numa concretização, o intervalo de temperatura é 2 a 15°C.

Numa concretização, a temperatura é cerca de 10°C.

O tratamento (e.g., lavagem) pode ser realizado, por exemplo, utilizando um vaso reaccional equipado com um agitador mecânico suspenso ligado a um eixo com uma pá bem

como com uma torneira de escoamento no fundo do balão. Coloca-se a solução ou suspensão aquosa de sal, **7** ou **8**, no vaso, e adiciona-se uma alíquota de solvente orgânico (e.g., DCM) e agita-se a mistura heterogênea durante um período adequado. Deixam-se as fases separar, e rejeita-se a fase inferior (solvente orgânico) através da torneira de escoamento. Adiciona-se outra alíquota de solvente orgânico (e.g., DCM) e repete-se o processo, e.g., várias vezes.

A extracção orgânica (OE) é particularmente eficaz em reduzir grandemente os níveis de impurezas orgânicas do produto sólido (e.g., cristalino) finalmente obtido.

Numa concretização, um ou mais passos de tratamento adicionais seleccionados entre ST, DT, CT e EDTAT são realizados em primeiro lugar, seguidos da extracção orgânica (OE).

Recristalização (RX)

Neste passo, recristaliza-se um sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **7**, ou um sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**.

Numa concretização, recristaliza-se o sal, **7**.

Numa concretização, recristaliza-se o sal de cloreto, **8**.

O passo de recristalização melhora adicionalmente a pureza e proporciona também um produto com um tamanho de partícula adequado, e.g., um tamanho de partícula adequado para utilização em formulação farmacêutica subsequente.

Para que não restem dúvidas, é de notar que "cristalização" e "recristalização" são aqui utilizados intermutavelmente para significar a formação de um precipitado sólido (e.g., cristais) a partir de uma solução ou suspensão, e que "re-" no termo "recristalização" não requer que o produto recentemente cristalizado estivesse anteriormente numa forma sólida ou cristalina.

Recristalização ácida a frio (RX-CAR):

Numa concretização, a recristalização é recristalização a partir de água (e.g., a partir de uma solução aquosa ou suspensão aquosa) a uma temperatura relativamente fria por ajustamento do pH a um pH relativamente baixo (e.g., "cristalização ácida a frio").

Numa concretização, o pH é ajustado utilizando HCl.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 2 a 40°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 2 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 5 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 10 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 15 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 20 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é cerca de 25°C.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é -1 a 3.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é 0 a 3.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é 0 a 2.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é cerca de 1.

Numa concretização, o pH é ajustado ao pH relativamente baixo lentamente.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de 5 a 120 minutos.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de 5 a 60 minutos.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de 5 a 30 minutos.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de cerca de 10 minutos.

A recristalização ácida a frio (RX-CAR) é particularmente eficaz em reduzir grandemente o teor em metal do produto sólido (e.g., cristalino) resultante.

Precipitação com sal a quente (RX-HSO):

Numa concretização, a recristalização é recristalização a partir de água (e.g., a partir de uma solução aquosa ou suspensão aquosa) a uma temperatura inicial elevada, na presença de um cloreto, tal como cloreto de sódio (e.g., "precipitação com sal a quente").

Numa concretização, a concentração (inicial) de sal **7** ou **8** é 0,002 a 0,05 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,005 a 0,04 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,01 a 0,04 M.

Numa concretização, a concentração (inicial) é cerca de 0,03 M.

Numa concretização, a temperatura inicial elevada é 30 a 90°C.

Numa concretização, o intervalo é 40 a 80°C.

Numa concretização, o intervalo é 50 a 80°C.

Numa concretização, a temperatura inicial elevada é cerca de 65°C.

Numa concretização, a concentração (inicial) de cloreto (de sódio) é 0,1 a 3,0 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,5 a 2,5 M.

Numa concretização, o intervalo é 1,0 a 2,2 M.

Numa concretização, a concentração (inicial) é cerca de 2,0 M.

Numa concretização, existe um grande excesso molar de cloreto (de sódio).

Numa concretização, a razão molar de cloreto (de sódio) para sal, **7** ou **8**, é 5 a 100.

Numa concretização, a razão molar é 20 a 80.

Numa concretização, a razão molar é 50 a 80.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 65.

Numa concretização, a recristalização inclui secagem subsequente do precipitado recristalizado (altamente cristalino), por exemplo, numa estufa a uma temperatura adequada (e.g., 50 a 120°C) durante um tempo adequado (e.g., 1 a 24 horas).

Por exemplo, numa concretização, o produto de MTC em bruto ou o produto de MTC em bruto tratado é dissolvido em H₂O a uma concentração de cerca de 0,03 M, e a aproximadamente 65°C. Opcionalmente, a solução é filtrada. Adiciona-se cloreto de sódio. Deixa-se a mistura arrefecer, por exemplo, até aproximadamente à temperatura ambiente, lentamente, por exemplo, durante 1 a 10 horas. Recolhe-se o precipitado resultante (altamente cristalino), e opcionalmente seca-se, por exemplo, numa estufa (e.g., a cerca de 75°C) durante um tempo apropriado (e.g., cerca de 16 horas).

Trituração (RX-TRIT):

Numa concretização, a recristalização é recristalização a partir de água (e.g., a partir de uma solução aquosa ou suspensão aquosa) a uma temperatura inicial elevada, na presença de tetra-hidrofurano (THF) (e.g., trituração).

Numa concretização, a concentração (inicial) de sal **7** ou **8** é 0,002 a 0,20 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,01 a 0,20 M.

Numa concretização, o intervalo é 0,05 a 0,15 M.

Numa concretização, a concentração (inicial) é cerca de 0,13 M.

Numa concretização, a temperatura inicial elevada é 30 a 90°C.

Numa concretização, o intervalo é 40 a 80°C.

Numa concretização, o intervalo é 50 a 80°C.

Numa concretização, a temperatura inicial elevada é cerca de 65°C.

Numa concretização, a razão de água para THF é 20:1 a 2:1, em volume.

Numa concretização, o intervalo é 10:1 a 2:1.

Numa concretização, o intervalo é 7:1 a 3:1.

Numa concretização, a razão é cerca de 5:1.

Numa concretização, a recristalização inclui secagem subsequente do precipitado recristalizado (altamente cristalino), por exemplo, numa estufa a uma temperatura adequada (e.g., 50 a 120°C) durante um tempo adequado (e.g., 1 a 24 horas).

Por exemplo, numa concretização, o produto de MTC em bruto ou o produto de MTC em bruto tratado é dissolvido em água a uma concentração de cerca de 0,13 M, e a aproximadamente 65°C. Opcionalmente, a solução é filtrada. Deixa-se a mistura arrefecer lentamente, e adiciona-se THF quando a temperatura atinge cerca de 25°C, para uma razão em volume de água:THF de cerca de 5:1. Deixa-se a mistura arrefecer outra vez, por exemplo, até cerca de 5°C, lentamente, por exemplo, durante 1 a 10 horas. Recolhe-se o precipitado resultante (altamente cristalino), e opcionalmente seca-se, por exemplo, numa estufa (e.g., a cerca de 100°C) durante um tempo apropriado (e.g., cerca de 2 horas).

Método de síntese B

Uma diferença importante entre os métodos conhecidos e o Método B é a utilização de sulfureto de sódio (Na_2S) em vez de outros sulfuretos, tais como sulfureto de hidrogénio (H_2S), no passo de fusão de anel (RF-2). Ver, por exemplo, Michaelis *et al.*, 1940. No entanto, o sulfureto de hidrogénio é extremamente perigoso e não só é difícil mas também é dispendioso de utilizar num processo industrial. Por utilização de sulfureto de sódio, estas desvantagens são ultrapassadas. Para além disso, o sulfureto de sódio é um sólido, é mais fácil de manusear, e pode ser pesado mais facilmente e com mais exactidão; isto permite um melhor controlo da reacção.

Numa concretização, o método compreende o passo de:
fusão de anel (RF-2).

Numa concretização, o método compreende adicionalmente o passo subsequente de:
formação de sal de cloreto (CSF-2).

Numa concretização, o método compreende adicionalmente o passo inicial de:
redução de nitrosilo (NR-2).

Numa concretização, o método compreende adicionalmente os passos iniciais de:

- nitrosilação (NOS-2);
- redução de nitrosilo (NR-2).

Numa concretização, o método compreende adicionalmente os passos iniciais de:

- N,N-dissubstituição (NNDS-2);
- nitrosilação (NOS-2);
- redução de nitrosilo (NR-2).

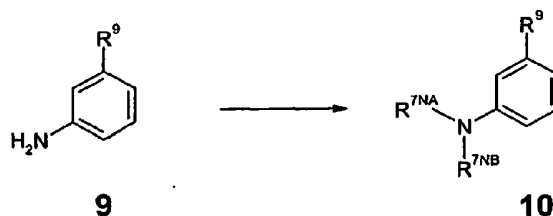
Assim, numa concretização, o método compreende os passos de, por esta ordem:

- N,N-dissubstituição (NNDS-2);
- nitrosilação (NOS-2);
- redução de nitrosilo (NR-2);
- fusão de anel (RF-2);
- formação de sal de cloreto (CSF-2).

Este método está particularmente bem adaptado para a síntese de compostos de diaminofenotiazínio onde R¹ e R⁹ são outros que não -H, tal como, por exemplo, no cloreto de 1,9-dietilmetiltionínio (DEMTC).

N,N-Dissubstituição (NNDS-2)

Neste passo, uma 3-opcionalmente substituída-anilina, **9**, é N,N-dissubstituída utilizando um halogeneto de alquilo, um halogeneto de alcenilo ou um halogeneto de haloalquilo, para dar uma N,N-dissubstituída-3-opcionalmente substituída-anilina, **10**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, uma 3-etil-anilina, **9'**, é N,N-dimetilada utilizando um halogeneto de metilo, para dar uma N,N-dimetil-3-etil-anilina, **10'**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, a reacção utiliza um halogeneto de alquilo.

Numa concretização, a reacção utiliza um halogeneto de alcenilo.

Numa concretização, a reacção utiliza um halogeneto de haloalquilo.

Numa concretização, o halogeneto é um cloreto, brometo ou iodeto.

Numa concretização, o halogeneto é um brometo ou iodeto.

Numa concretização, o halogeneto é um iodeto.

Numa concretização, a reacção utiliza iodeto de metilo.

Numa concretização, a razão molar de halogeneto de alquilo, halogeneto de alcenilo ou halogeneto de haloalquilo, para anilina, **9**, é 2,0 a 4,0. Numa concretização, a razão molar é 2,5 a 3,5.

Numa concretização, a reacção é realizada sob condições básicas.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 8 ou mais.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 8 a 14.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 8 a 12.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 8 a 10.

Numa concretização, as condições básicas são obtidas utilizando carbonato de sódio.

Numa concretização, a razão molar de halogeneto de alquilo, halogeneto de alcenilo ou halogeneto de haloalquilo para base (e.g., carbonato de sódio) é cerca de 2,0.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 25 a 65°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 35 a 55°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é cerca de 45°C.

Numa concretização, o tempo de reacção é 1 a 24 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é 2 a 18 horas.

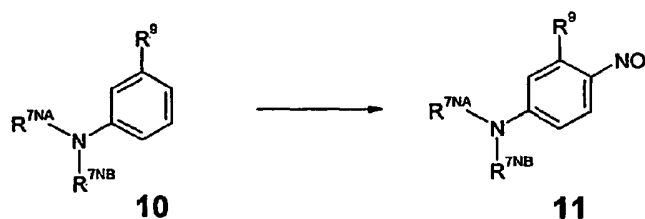
Numa concretização, o tempo de reacção é cerca de 10 horas.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

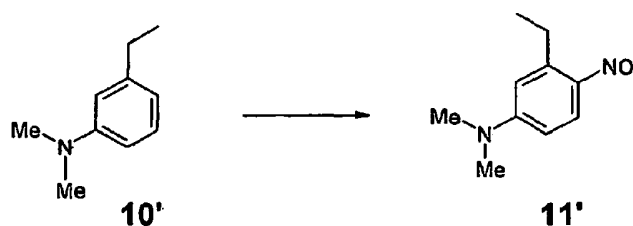
Numa concretização, a reacção é terminada pela adição de água.

Nitrosilação (NOS-2)

Neste passo, uma N,N-dissubstituída-3-opcionalmente substituída-anilina, **10**, é 4-nitrosilada para dar a N,N-dissubstituída-3-opcionalmente substituída-4-nitrosil-anilina correspondente, **11**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, uma N,N-dimetil-3-etil-anilina, **10'**, é 4-nitrosilada para formar a N,N-dimetil-3-etil-4-nitrosil-anilina correspondente, **11'**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, a nitrosilação é realizada utilizando um nitrito.

Numa concretização, o nitrito é ou compreende NO_2^- .

Numa concretização, o nitrito é ou compreende nitrito de metal alcalino.

Numa concretização, o nitrito é ou compreende nitrito de sódio ou nitrito de potássio.

Numa concretização, o nitrito é ou compreende nitrito de sódio.

Numa concretização, o nitrito é nitrito de sódio.

Numa concretização, a razão molar de nitrito para anilina, **9**, é 0,8 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é 1,0 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é 1,0 a 1,3.

Numa concretização, a razão molar é 1,0 a 1,1.

Numa concretização, a razão molar é 1,1 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é 1,1 a 1,3.

Numa concretização, a reacção é realizada sob condições ácidas.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 ou menos.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 a -1.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 a 0.

Numa concretização, as condições ácidas são obtidas utilizando um ácido forte.

Numa concretização, as condições ácidas são obtidas utilizando HCl (que possui um protão ácido forte).

Numa concretização, a razão molar de protões ácidos para anilina, **9**, é 1 a 4.

Numa concretização, o intervalo é 2 a 4.

Numa concretização, o intervalo é 3 a 4.

Numa concretização, a razão é cerca de 3,2.

Numa concretização, o intervalo é 2 a 3.

Numa concretização, o intervalo é 2,25 a 2,75.

Numa concretização, a razão é cerca de 2,5.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 25°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 15°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 10°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é cerca de 5°C.

Numa concretização, o tempo de reacção é 10 a 240 minutos.

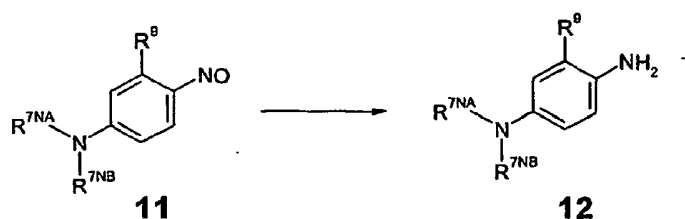
Numa concretização, o tempo de reacção é 30 a 120 minutos.

Numa concretização, o tempo de reacção é cerca de 60 minutos.

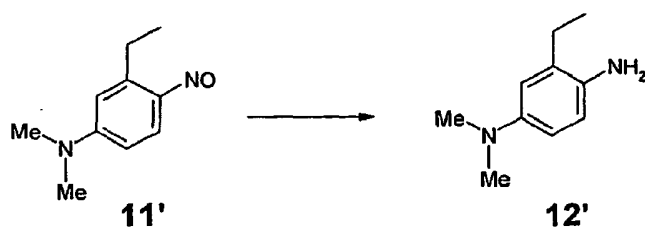
Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Redução de nitrosilo (NR-2)

Neste passo, uma N,N-dissubstituída-3-opcionalmente substituída-4-nitrosil-anilina, **11**, é reduzida para dar um N,N-dissubstituído-1,4-diamino-5-opcionalmente substituído-benzeno, **12**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, uma N,N-dimetil-3-etil-4-nitrosil-anilina, **11'**, é reduzida para dar um N,N-dimetil-1,4-diamino-3-etil-benzeno, **12'**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, a redução é por reacção com um agente redutor.

Numa concretização, o agente redutor é ou compreende Fe(0).

Numa concretização, o agente redutor é ou compreende ferro metálico.

Numa concretização, o agente redutor é ferro metálico.

O ferro metálico pode ser obtido comercialmente, por exemplo, como limalha.

Numa concretização, a razão molar de Fe(0) para anilina, **9**, é 1,0 a 4,0.

Numa concretização, a razão molar é 1,5 a 4,0.

Numa concretização, a razão molar é 1,5 a 3,0.

Numa concretização, a razão molar é 1,5 a 2,5.

Numa concretização, a reacção é realizada sob condições ácidas.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 ou menos.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 a -1.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 a 0.

Numa concretização, as condições ácidas são obtidas utilizando um ácido forte.

Numa concretização, as condições ácidas são obtidas utilizando HCl (que possui um protão ácido forte).

Numa concretização, a razão molar de protões ácidos para anilina, **9**, é 1 a 4.

Numa concretização, o intervalo é 2 a 4.

Numa concretização, o intervalo é 3 a 4.

Numa concretização, a razão é cerca de 3,2.

Numa concretização, o intervalo é 2 a 3.

Numa concretização, o intervalo é 2,25 a 2,75.

Numa concretização, a razão é cerca de 2,5.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a reacção é realizada a uma temperatura de 2 a 35°C.

Numa concretização, a reacção é realizada a uma temperatura de 10 a 30°C.

Numa concretização, a reacção é realizada durante um tempo de 10 minutos a 12 horas.

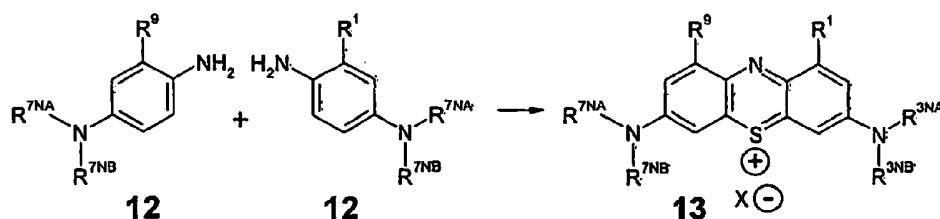
Numa concretização, a reacção é realizada durante um tempo de 30 minutos a 6 horas.

Numa concretização, a reacção é realizada durante um tempo de cerca de 3 horas.

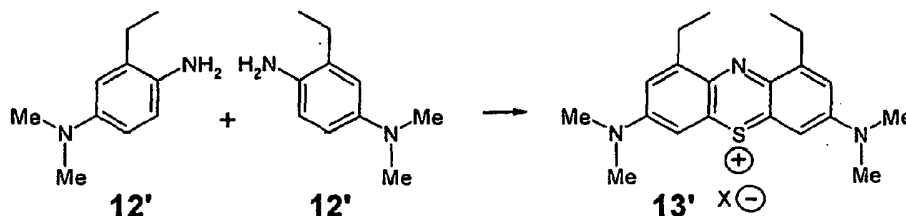
Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Fusão de anel (RF-2)

Neste passo, duas moléculas de N,N-dissubstituído-1,4-diamino-5-opcionalmente substituído-benzeno, **12**, são fundidas na presença de sulfureto de metal alcalino e ferro (III), a um pH de 0,6 a 2,6, para dar um sal de 3,7-bis(amino dissubstituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **13**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, duas moléculas de N,N-dimetil-1,4-diamino-5-etil-benzeno, **12'**, são fundidas na presença de sulfureto de metal alcalino e ferro (III) a um pH de 0,6 a 2,6, para dar um sal de 3,7-bis(dimetilamino)-1,9-(dietil)-fenotiazin-5-io, **13'**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, o sulfureto de metal alcalino é ou compreende sulfureto de sódio ou sulfureto de potássio.

Numa concretização, o sulfureto de metal alcalino é ou compreende sulfureto de sódio.

Numa concretização, o sulfureto de metal alcalino é sulfureto de sódio.

Numa concretização, o ferro (III) é ou compreende halogeneto de ferro (III).

Numa concretização, o ferro (III) é ou compreende cloreto de ferro (III).

Numa concretização, o ferro (III) é cloreto de ferro (III) ou um seu hidrato.

O cloreto de ferro (III) pode ser obtido comercialmente, por exemplo, como o sal anidro ou como o hexa-hidrato.

Numa concretização, a reacção é realizada sob condições ácidas.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 0,8 a 2,4.

Numa concretização, o intervalo é 1,0 a 2,2.

Numa concretização, o intervalo é 1,2 a 2,0.

Numa concretização, o intervalo é 1,4 a 1,8.

Numa concretização, o pH é cerca de 1,6.

Numa concretização, a razão molar de sulfureto para anilina, **12**, é 0,5 a 2,0.

Numa concretização, a razão molar é 0,8 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 1,0.

Numa concretização, a razão molar de Fe(III) para anilina, **12**, é 2,0 a 6,0.

Numa concretização, a razão molar é 2,6 a 4,0.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 3,0.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, o reagente de Fe(III) é adicionado numa pluralidade de porções aproximadamente iguais.

Numa concretização, o reagente de Fe(III) é adicionado em duas porções aproximadamente iguais.

Numa concretização, ajusta-se o pH ao valor desejado (e.g., pela adição de ácido forte ou base forte), adiciona-se o sulfureto de metal alcalino, e adiciona-se metade do reagente de Fe(III). A mistura é depois arejada (por exemplo, durante 1 hora), e depois adiciona-se o restante do reagente de Fe(III).

Numa concretização, a reacção é realizada a uma temperatura de 2 a 35°C.

Numa concretização, a reacção é realizada a uma temperatura de 10 a 30°C.

Numa concretização, a reacção é realizada durante um tempo de 10 minutos a 12 horas.

Numa concretização, a reacção é realizada durante um tempo de 30 minutos a 6 horas.

Numa concretização, a reacção é realizada durante um tempo de cerca de 3 horas.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Numa concretização, após reacção, filtra-se a mistura reaccional e recolhe-se o filtrado.

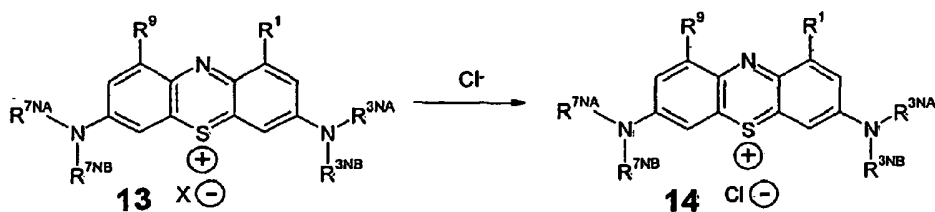
Numa concretização, a filtração é realizada a uma temperatura próxima da temperatura de reacção, para dar um filtrado "quente".

Numa concretização, a mistura reaccional é primeiro arrefecida, e a filtração é realizada aproximadamente à temperatura ambiente, para dar um filtrado "frio".

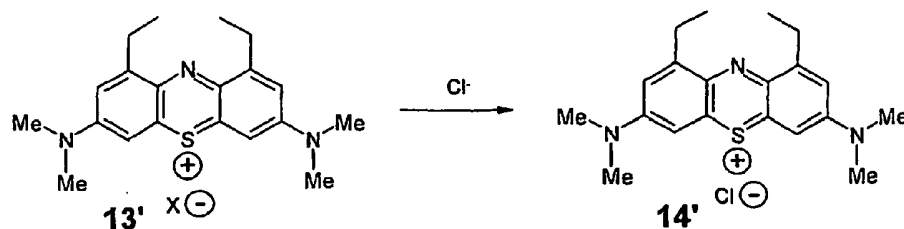
Formação de sal de cloreto (CSF-2)

Neste passo, um sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **13**, é feito reagir com cloreto para dar um sal de cloreto de 3,7-

bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **13**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, um sal de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io, **13'**, é feito reagir com cloreto, para dar um sal de cloreto de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io, **14'** (*i.e.*, - DEMTC), como ilustrado no esquema seguinte:



Tratamento com ácido clorídrico como fonte de cloreto:

Numa concretização, o cloreto é ácido clorídrico.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH relativamente baixo.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é -1 a 3.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é 0 a 3.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é 0 a 2.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é cerca de 1.

Numa concretização, o pH é ajustado ao pH relativamente baixo lentamente.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de 5 a 120 minutos.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de 5 a 60 minutos.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de 5 a 30 minutos.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de cerca de 10 minutos.

Numa concretização, a reacção é realizada a uma temperatura relativamente fria.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 2 a 40°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 2 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 5 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 10 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 15 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 20 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é cerca de 25°C.

Numa concretização, a reacção é realizada até a mistura reaccional (inicialmente, e.g., uma cor azul-escura) se tornar azul-clara a incolor.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Tratamento com um sal de cloreto como uma fonte de cloreto:

Numa concretização, o cloreto é sal de cloreto.

Numa concretização, o cloreto é cloreto de metal alcalino.

Numa concretização, o cloreto é cloreto de sódio.

Numa concretização, existe um grande excesso molar de cloreto (de sódio).

Numa concretização, a razão molar de cloreto para sal, **13**, é 5 a 100.

Numa concretização, a razão molar é 10 a 80.

Numa concretização, a razão molar é 10 a 50.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 20.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 20°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é cerca de 5°C.

Numa concretização, o tempo de reacção é 5 a 30 minutos.

Numa concretização, a reacção é realizada até a mistura reaccional mudar de cor, e.g., torna-se vermelha/púrpura à medida que o produto precipita.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Se desejado, podem-se realizar adicionalmente um ou mais dos passos de tratamento (ST, DT, CT, EDTAT, OE) descritos acima.

Se desejado pode-se realizar adicionalmente, um passo de recristalização (RX), descrito acima.

Método de síntese C

Este método está particularmente bem adaptado para a síntese de compostos de diaminofenotiazínio onde os grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ e $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ são outros que não $-N(CH_3)_2$, por exemplo, onde os grupos $-N(R^{3NA})(R^{3NB})$ e $-N(R^{7NA})(R^{7NB})$ são o mesmo e são $-N(CH_3CH_2)_2$.

Numa concretização, o método compreende os passos de, por esta ordem:

- formação de ácido tiosulfónico (TSAF-3);
- acoplamento oxidativo (OC-3);
- fecho de anel (RC-3).

Numa concretização, o método compreende adicionalmente o passo subsequente de:

- formação de sal de cloreto (CSF-3).

Assim, numa concretização, o método compreende os passos de, por esta ordem:

- formação de ácido tiosulfónico (TSAF-3);
- acoplamento oxidativo (OC-3);
- fecho de anel (RC-3);
- formação de sal de cloreto (CSF-3).

Formação de ácido tiosulfónico (TSAF-3)

Neste passo, um N,N-dietil-1,4-diamino-benzeno, **15**, é oxidado na presença de um tiosulfato para dar um éster de S-(2-amino-5-dietilamino-fenilo) de ácido tiosulfúrico, **16**, como ilustrado no esquema seguinte:



O tiosulfato é ou compreende $S_2O_3^{2-}$.

Numa concretização, o tiosulfato é ou compreende $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

Numa concretização, o tiosulfato é $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

O $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ pode ser obtido comercialmente, por exemplo, como o sal anidro ou como o penta-hidrato.

Numa concretização, a razão molar de tiosulfato para diamina, **15**, é 0,8 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é 1,0 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é 1,1 a 1,5.

Numa concretização, a razão molar é 1,1 a 1,3.

Numa concretização, a oxidação é por reacção com um agente oxidante.

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende Cr(VI).

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$.

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

Numa concretização, o agente oxidante é $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

Numa concretização, a razão molar de Cr(VI) para diamina, **15**, é 0,2 a 2,0.

Numa concretização, a razão molar é 0,2 a 1,0.

Numa concretização, a razão molar é 0,2 a 0,8.

Numa concretização, a razão molar é 0,3 a 0,7.

Numa concretização, o agente oxidante compreende adicionalmente Al(III).

Numa concretização, o agente oxidante compreende adicionalmente $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$.

Numa concretização, a razão molar de Al(III) para diamina, **15**, é 0,2 a 2,0.

Numa concretização, a razão molar é 0,2 a 1,0.

Numa concretização, a razão molar é 0,2 a 0,8.

Numa concretização, a razão molar é 0,3 a 0,7.

Numa concretização, o agente oxidante compreende adicionalmente a ácido forte.

Numa concretização, o agente oxidante compreende adicionalmente ácido sulfúrico (H_2SO_4) (que possui dois protões ácidos fortes).

Numa concretização, a razão molar de protões ácidos para diamina, **15**, é 1,0 a 4,0.

Numa concretização, o intervalo é 1,5 a 2,5.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 2,0.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a reacção é realizada a uma temperatura de 15 a 50°C.

Numa concretização, a reacção é realizada durante um tempo de 10 minutos a 2 horas.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

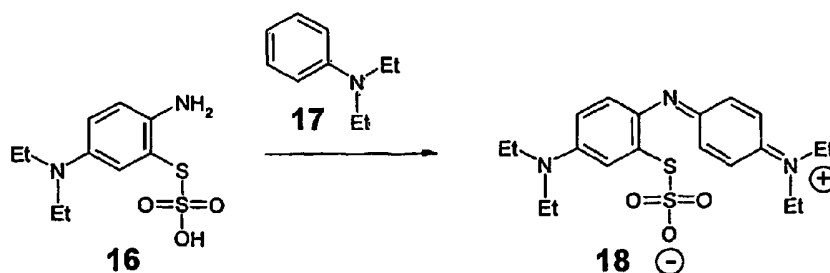
Numa concretização, após reacção, filtra-se a mistura reaccional e recolhe-se o filtrado.

Numa concretização, a filtração é realizada a uma temperatura próxima da temperatura de reacção.

Numa concretização, a mistura reaccional é primeiro arrefecida, e a filtração é realizada aproximadamente à temperatura ambiente.

Acoplamento oxidativo (OC-3)

Neste passo, um éster de S-(2-amino-5-dietilamino-fenilo) de ácido tiosulfúrico, **16**, é acoplado oxidativamente a uma N,N-dietil-anilina, **17**, para dar um [4-{2-(tiosulfato)-4-(dietilamino)-fenil-imino}-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dietil-amónio, **18**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, a oxidação é realizada utilizando um agente oxidante.

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende Cr(VI).

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$.

Numa concretização, o agente oxidante é ou compreende $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

Numa concretização, o agente oxidante é $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

Numa concretização, a razão molar de éster, **16**, para anilina, **17**, é 0,5 a 1,5.

Numa concretização, o intervalo é 0,8 a 1,2.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 1,0.

Numa concretização, a razão molar de Cr(VI) para anilina, **17**, é 1,0 a 4,0.

Numa concretização, o intervalo é 1,6 a 3,0.

Numa concretização, o intervalo é 2,0 a 3,0.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 2,2.

Numa concretização, a reacção é realizada sob condições ácidas.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 ou menos.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 a -1.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH de 1 a 0.

Numa concretização, as condições ácidas são obtidas utilizando um ácido forte.

Numa concretização, as condições ácidas são obtidas utilizando HCl (que possui um protão ácido forte).

Numa concretização, a razão molar de protões ácidos para anilina, **17**, é 1,0 a 4,0.

Numa concretização, o intervalo é 1,5 a 2,5.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 2,0.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 20 a 95°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 30 a 80°C.

Numa concretização, o tempo de reacção é 10 minutos a 12 horas.

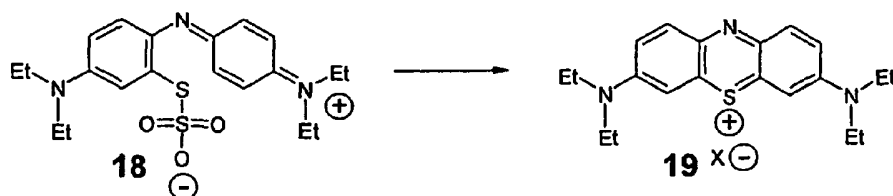
Numa concretização, o tempo de reacção é 10 minutos a 4 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é cerca de 30 minutos.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Fecho de anel (RC-3)

Neste passo, um [4-{2-(tiosulfato)-4-(dietilamino)-fenil-imino}-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dietil-amónio, **18**, é feito reagir com dióxido de manganês activado (MnO₂) para conseguir o fecho de anel para dar um sal de 3,7-bis(dietilamino)-fenotiazin-5-io, **19**, como ilustrado no esquema seguinte:



Numa concretização, a razão molar de MnO₂ para amónio, **18**, é 1,0 a 3,0.

Numa concretização, a razão molar é 1,5 a 2,5.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 2,0.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 30 a 95°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 60 a 90°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é cerca de 85°C.

Numa concretização, o tempo de reacção é 10 minutos a 12 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é 10 minutos a 4 horas.

Numa concretização, o tempo de reacção é cerca de 30 minutos.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Numa concretização, após a reacção estar completa (observa-se uma solução azul com precipitado), adiciona-se ácido forte (e.g., H₂SO₄ concentrado).

Sem pretender estar limitado por uma qualquer teoria particular, crê-se que o ácido forte dissolve os sais de manganês e óxido de crómio (e outros sais, se presentes).

Numa concretização, após reacção, filtra-se a mistura reaccional e recolhe-se o filtrado.

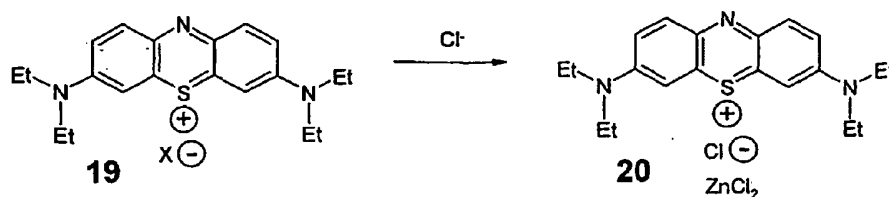
Numa concretização, a filtração é realizada a uma temperatura próxima da temperatura de reacção, para dar um filtrado "quente".

Numa concretização, a mistura reaccional é primeiro arrefecida, e a filtração é realizada aproximadamente à temperatura ambiente, para dar um filtrado "frio".

Formação de sal de cloreto (CSF-3)

Neste passo, um sal de 3,7-bis(diethylamino)-fenotiazin-5-io, **19**, é feito reagir com cloreto, para dar um sal misto

de cloreto de zinco cloreto de 3,7-bis(diethylamino)-fenotiazin-5-íó, **20**, como ilustrado no esquema seguinte:



Tratamento com ácido clorídrico como fonte de cloreto:

Numa concretização, o cloreto é ácido clorídrico.

Numa concretização, a reacção é realizada a um pH relativamente baixo.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é -1 a 3.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é 0 a 3.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é 0 a 2.

Numa concretização, o pH relativamente baixo é cerca de 1.

Numa concretização, o pH é ajustado ao pH relativamente baixo lentamente.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de 5 a 120 minutos.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de 5 a 60 minutos.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de 5 a 30 minutos.

Numa concretização, o pH é ajustado durante um período de cerca de 10 minutos.

Numa concretização, a reacção é realizada a uma temperatura relativamente fria.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 2 a 40°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 2 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 5 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 10 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 15 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é 20 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura relativamente fria é cerca de 25°C.

Numa concretização, a reacção é realizada até a mistura reaccional (inicialmente, e.g., uma cor azul-escura) se tornar azul-clara a incolor.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Tratamento com um sal de cloreto como fonte de cloreto:

Numa concretização, o cloreto é sal de cloreto.

Numa concretização, o cloreto é cloreto de metal alcalino.

Numa concretização, o cloreto é cloreto de sódio.

Numa concretização, o cloreto é cloreto de metal alcalino e cloreto de zinco.

Numa concretização, o cloreto é cloreto de sódio e cloreto de zinco.

Numa concretização, existe um grande excesso molar de cloreto (de sódio e zinco).

Numa concretização, a razão molar de cloreto para sal, **19**, é 5 a 100.

Numa concretização, a razão molar é 10 a 80.

Numa concretização, a razão molar é 10 a 50.

Numa concretização, a razão molar é cerca de 20.

Numa concretização, a reacção é realizada num meio aquoso.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 30°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é 2 a 20°C.

Numa concretização, a temperatura de reacção é cerca de 5°C.

Numa concretização, o tempo de reacção é 30 minutos a 24 horas.

Numa concretização, a mistura reaccional é agitada durante o passo de reacção.

Se desejado, podem-se realizar adicionalmente um ou mais dos passos de tratamento (ST, DT, CT, EDTAT, OE) descritos acima.

Se desejado pode-se realizar adicionalmente, um passo de recristalização (RX), descrito acima.

Compostos

Os métodos aqui descritos produzem compostos de diaminofenotiazínio com uma pureza que, até agora, tem estado indisponível no mundo.

Por exemplo, muitos dos métodos aqui descritos produzem MTC de pureza muito elevada com níveis extremamente baixos não só de impurezas orgânicas (e.g., de Azure B e Methylene Violet Bemthsen (MVB)) mas também de impurezas metálicas (e.g., satisfazendo ou satisfazendo em excesso os limites da Farmacopeia Europeia).

Assim, um aspecto do presente invento refere-se a um composto de diaminofenotiazínio como aqui descrito, *obtido por*, ou *obtenível por*, um método como aqui descrito.

É também aqui descrito MTC *obtido por*, ou *obtenível por*, um método como aqui descrito.

Numa concretização, o composto (e.g., MTC) tem uma pureza superior a 98%.

Numa concretização, o composto (e.g., MTC) tem uma pureza superior a 97%.

Numa concretização, o composto (e.g., MTC) tem uma pureza superior a 96%.

Numa concretização, o composto (e.g., MTC) tem uma pureza superior a 95%.

Numa concretização, o composto (e.g., MTC) tem uma pureza superior a 94%.

Numa concretização, o composto tem menos de 2% de Azure B como impureza.

Numa concretização, o composto tem menos de 3% de Azure B como impureza.

Numa concretização, o composto tem menos de 4% de Azure B como impureza.

Numa concretização, o composto tem menos de 0,13% de MVB como impureza.

Numa concretização, o composto tem menos de 0,14% de MVB como impureza.

Numa concretização, o composto tem menos de 0,15% de MVB como impureza.

(Todas as percentagens de impurezas aqui enunciadas são em peso a não ser que especificado de outro modo.)

Numa concretização, o composto (e.g., MTC) tem uma pureza de elementos (e.g., para Al, Cr, Zn, Cu, Fe, Mn, Ni, Mo, Cd, Sn e Pb) que é melhor do que os limites da Farmacopeia Europeia (EP).

O termo "pureza de elementos" aqui referido refere-se às quantidades dos onze (11) metais especificados pela Farmacopeia Europeia: Al, Cr, Zn, Cu, Fe, Mn, Ni, Mo, Cd, Sn e Pb.

Os limites da Farmacopeia Europeia aqui referidos estão indicados na tabela abaixo:

Tabela 1	
Limites da Farmacopeia Europeia (µg/g)	
Alumínio (Al)	100
Crómio (Cr)	10
Zinco (Zn)	10
Cobre (Cu)	10
Ferro (Fe)	100
Manganês (Mn)	10
Níquel (Ni)	10
Molibdénio (Mo)	10
Cádmio (Cd)	1
Estanho (Sn)	1
Chumbo (Pb)	10

Numa concretização, o composto (e.g., MTC) tem uma pureza de elementos que é melhor do que 0,9 vezes os limites da Farmacopeia Europeia (EP).

Numa concretização, o composto (e.g., MTC) tem uma pureza de elementos que é melhor do que 0,5 vezes os limites da Farmacopeia Europeia (EP).

Numa concretização, o composto (e.g., MTC) tem uma pureza de elementos que é melhor do que 0,2 vezes os limites da Farmacopeia Europeia (EP).

Numa concretização, o composto (*e.g.*, MTC) tem uma pureza de elementos que é melhor do que 0,1 vezes os limites da Farmacopeia Europeia (EP).

(Por exemplo, 0,5 vezes os limites da Farmacopeia Europeia (EP) são 50 µg/g de Al, 5 µg/g de Cr, 5 µg/g de Zn, etc.)

Todas as combinações plausíveis e compatíveis dos graus de pureza acima são aqui reveladas como se cada combinação individual fosse especificamente e explicitamente enunciada.

Composições

São também aqui descritas composições compreendendo um composto de diaminofenotiazínio, como aqui descrito.

São também aqui descritas composições compreendendo um composto de diaminofenotiazínio que é *obtido por*, ou é *obtenível por*, um método como aqui descrito.

Numa concretização, a composição compreende adicionalmente um transportador, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitável.

Métodos de inativação de patógenos

É também aqui descrita a utilização de um composto de diaminofenotiazínio, como aqui descrito, num método de inativação de um patógeno numa amostra (por exemplo uma amostra de sangue ou plasma) o método compreendendo introdução do composto na amostra, e exposição da amostra a luz.

É também aqui descrita a utilização de um composto de diaminofenotiazínio, que é *obtido por*, ou é *obtenível por*, um método como aqui descrito, num método de inativação de um patógeno numa amostra (por exemplo uma amostra de sangue ou de plasma) o método compreendendo introdução do composto na amostra, e exposição da amostra a luz.

Métodos de tratamento médico

É também aqui descrito um composto de diaminofenotiazínio, como aqui descrito, para utilização num método de tratamento (e.g., de uma condição de doença) do corpo humano ou animal por terapia.

É também aqui descrito um composto de diaminofenotiazínio, que é *obtido por*, ou é *obtenível por*, um método como aqui descrito, para utilização num método de tratamento (e.g., de uma condição de doença) do corpo humano ou animal por terapia.

É também aqui descrita a utilização de um composto de diaminofenotiazínio, como aqui descrito, para o fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de uma condição de doença.

É também aqui descrita a utilização de um composto de diaminofenotiazínio, que é *obtido por*, ou é *obtenível por*, um método como aqui descrito, para o fabrico de um medicamento para utilização no tratamento de uma condição de doença.

É também aqui descrito um método de tratamento de uma condição de doença num paciente, compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de diaminofenotiazínio, como aqui descrito.

É também aqui descrito um método de tratamento de uma condição de doença num paciente, compreendendo administrar ao referido paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de diaminofenotiazínio, que é *obtido por*, ou é *obtenível por*, um método como aqui descrito.

Condições de doença

Numa concretização, a condição de doença é uma tauopatia.

Uma "tauopatia" é uma condição na qual a proteína tau (e a sua função ou processamento aberrantes) desempenha um

papel. A Doença de Alzheimer é um exemplo de uma tauopatia. A patogénese de perturbações neurodegenerativas tais como doença de Pick e Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) parece estar correlacionada com uma acumulação de agregados patológicos de tau truncada nas células do giro denteado e piramidais estreladas do neocórtex, respectivamente. Outras demências incluem demência frontotemporal (FTD); parkinsonismo ligado ao cromossoma 17 (FTDP-17); complexo desinibição-demência-parkinsonismo-amiotrofia (DDPAC); degeneração pálido-ponto-nigral (PPND); síndrome Guam-ALS; degeneração pálido-nigro-luisiana (PNLD); degeneração corticobasal (CBD) e outras (ver, *e.g.*, Wischik *et al.*, 2000, especialmente na sua Tabela 5.1). Cada uma destas doenças, que é caracterizada principalmente ou parcialmente por agregação anómala de tau, é aqui referida como uma "tauopatia".

Numa concretização, a condição de doença é Doença de Alzheimer (AD).

Numa concretização, a condição de doença é cancro da pele.

Numa concretização, a condição de doença é melanoma.

Numa concretização, a condição de doença é viral, bacteriana ou protozoária.

Numa concretização, a condição de doença protozoária é malária. Nesta concretização o tratamento pode ser em combinação com outro agente antimicrobiano *e.g.* em combinação com cloroquina ou atovaquona.

Numa concretização, a condição de doença viral é causada por vírus de Hepatite C, HIV ou vírus do Nilo Ocidental.

Tratamento

O termo "tratamento" como aqui utilizado no contexto de tratamento de uma condição, refere-se geralmente a tratamento e terapia, seja de um humano ou de um animal (*e.g.*, em aplicações veterinárias), no qual é conseguido

algum efeito terapêutico desejado, por exemplo, a inibição da progressão da condição, e inclui uma redução na velocidade de progressão, uma paragem na velocidade de progressão, regressão da condição, melhoria da condição, e cura da condição. Inclui-se também o tratamento como uma medida profiláctica (*i.e.*, profilaxia, prevenção).

O termo "quantidade terapêuticamente eficaz", como aqui utilizado, refere-se aquela quantidade de um composto activo, ou de um material, composição ou forma de dosagem compreendendo um composto activo, que é eficaz para produzir algum efeito terapêutico desejado, comensurado com uma relação benefício/risco razoável, quando administrada de acordo com um regime de tratamento desejado.

O termo "tratamento" inclui tratamentos e terapias de combinação, nos quais são combinados dois ou mais tratamentos ou terapias, por exemplo, sequencialmente ou simultaneamente. Exemplos de tratamentos e terapias incluem, mas não estão limitados a, quimioterapia (a administração de agentes activos, incluindo, *e.g.*, fármacos, anticorpos (*e.g.*, como em imunoterapia), pró-fármacos (*e.g.*, como em terapia fotodinâmica, GDEPT, ADEPT, etc.)); cirurgia; terapia de radiação; e terapia génica.

Vias de administração

O composto diaminofenotiazínio, ou composição farmacêutica compreendendo o mesmo, pode ser administrado a um sujeito/paciente por qualquer via de administração conveniente, quer sistemicamente/periféricamente quer topicamente (*i.e.*, no local de acção desejado).

Vias de administração incluem, mas não estão limitadas a, oral (*e.g.*, por ingestão); bucal; sublingual; transdérmica (incluindo, *e.g.*, por um penso, emplastro, etc.); transmucosa (incluindo, *e.g.*, por um penso, emplastro, etc.); intranasal (*e.g.*, por pulverização nasal); ocular (*e.g.*, por gotas oculares); pulmonar (*e.g.*, por terapia de inalação ou insuflação utilizando, *e.g.*, através de um aerossol, *e.g.*, através da boca ou nariz); rectal (*e.g.*, por supositório ou enema); vaginal (*e.g.*, por

pessário); parentérica, por exemplo, por injeção, incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intra-arterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intra-articular, subaracnóide e intraesternal (incluindo, e.g., injeção intracateter no cérebro); por implante de um *depot* ou reservatório, por exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente.

O sujeito/paciente

O sujeito/paciente pode ser um animal, mamífero, um mamífero placentário, um marsupial (e.g., canguru, *wombat*), um monotremato (e.g., ornitorrinco nadador), um roedor (e.g., um porquinho-da-índia, um hamster, um rato, um ratinho), murino (e.g., um ratinho), um lagomorfo (e.g., um coelho), ave (e.g., um pássaro), canídeo (e.g., um cão), felino (e.g., um gato), equídeo (e.g., um cavalo), suíno (e.g., um porco), ovino (e.g., uma ovelha), bovino (e.g., uma vaca), um primata, símio (e.g., um mono ou macaco), um mono (e.g., sagui, babuíno), um macaco (e.g., gorila, chimpanzé, orangotango, gibão), ou um humano.

Além disso, o sujeito/paciente pode estar em qualquer uma das suas formas de desenvolvimento, por exemplo, um feto.

Numa concretização preferida, o sujeito/paciente é um humano.

Formulações

Embora seja possível utilizar (e.g., administrar) o composto de diaminofenotiazínio sozinho, é muitas vezes preferível apresentá-lo como uma composição ou formulação.

Numa concretização, a composição é uma composição farmacêutica (e.g., formulação, preparação, medicamento) compreendendo um composto de diaminofenotiazínio, como aqui descrito, e um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Numa concretização, a composição é uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um composto de diaminofenotiazínio, como aqui descrito, em conjunto com um ou mais outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos dos peritos na especialidade, incluindo, mas não limitados a, transportadores, diluentes, excipientes, adjuvantes, cargas, tampões, conservantes, antioxidantes, lubrificantes, estabilizantes, solubilizantes, tensioactivos (e.g., agentes molhantes), agentes mascarantes, agentes corantes, agentes aromatizantes e agentes edulcorantes farmacêuticamente aceitáveis.

Numa concretização, a composição compreende adicionalmente outros agentes activos, por exemplo, outros agentes terapêuticos ou profilácticos.

Transportadores, diluentes, excipientes, etc. podem ser encontrados em textos farmacêuticos padrão. Ver, por exemplo, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2.^a Edição (eds. M. Ash e I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, E.U.A.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20.^a edição, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; e Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2.^a edição, 1994.

São também aqui descritas métodos de preparação de uma composição farmacêutica compreendendo misturar pelo menos um composto [¹¹C]-radiomarcado de fenotiazina ou tipo fenotiazina, como aqui definido, em conjunto com um ou mais outros ingredientes farmacêuticamente aceitável bem conhecidos dos peritos na especialidade, e.g., transportadores, diluentes, excipientes, etc. Se formuladas como unidades discretas (e.g., comprimidos, etc.), cada unidade contém uma quantidade predeterminada (dosagem) do composto activo.

O termo "farmacêuticamente aceitável", como aqui utilizado, refere-se a compostos, ingredientes, materiais, composições, formas de dosagem, etc., que são, dentro do discernimento médico, adequados para utilização em contacto com os tecidos do sujeito em questão (e.g., humano) sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica, ou outro

problema ou complicação, comensurado com uma relação benefício/risco razoável. Cada transportador, diluente, excipiente, etc. tem de ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação.

As formulações podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na especialidade da farmácia. Estes métodos incluem o passo de colocar em associação o composto activo com um transportador que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas colocando uniformemente e intimamente o composto activo em associação com transportadores (e.g., transportadores líquidos, transportadores sólidos finamente divididos, etc.), e depois modelando o produto, se necessário.

A formulação pode ser preparada para proporcionar libertação rápida ou lenta; libertação imediata, retardada, temporizada ou prolongada; ou uma sua combinação.

Formulações adequadas para administração parentérica (e.g., por injeção), incluem líquidos aquosos ou não aquosos, isotónicos, isentos de pirogénio, estéreis (e.g., soluções, suspensões), nos quais o ingrediente activo está dissolvido, suspenso ou é fornecido de outro modo (e.g., num lipossoma ou outras micropartículas). Estes líquidos podem conter adicionalmente outros ingredientes farmacologicamente aceitáveis, tais como antioxidantes, tampões, conservantes, estabilizantes, bacteriostáticos, agentes de suspensão, agentes espessantes e solutos que tornam a formulação isotónica com o sangue (ou outro fluido corporalmente relevante) do recipiente pretendido. Exemplos de excipientes incluem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol, óleos vegetais e outros. Exemplos de transportadores isotónicos adequados para utilização nestas formulações incluem injeção de cloreto de sódio, solução de Ringer ou injeção de lactato de Ringer. Tipicamente, a concentração do ingrediente activo no líquido é de cerca de 1 ng/ml a cerca de 10 µg/ml, por exemplo de cerca de 10 ng/ml a cerca de 1 µg/ml. As formulações podem ser apresentadas em recipientes fechados de dose unitária ou multidoses, por exemplo, ampolas e frascos para injectáveis, e podem ser

armazenadas num estado seco por congelação (liofilizado) requerendo apenas a adição do transportador líquido estéril, por exemplo água para injeção, imediatamente antes do uso. Soluções e suspensões extemporâneas para injeção podem ser preparadas a partir de produtos estéreis, grânulos e comprimidos.

Exemplos formulações preferidas

É também aqui descrita uma unidade de dosagem (e.g., um comprimido ou cápsula farmacêutica) compreendendo 20 a 300 mg de um composto de diaminofenotiazínio como aqui descrito (e.g., obtido por, ou obtível por, um método como aqui descrito; possuindo uma pureza como aqui descrita; etc.), e um transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável.

Numa concretização, a unidade de dosagem é um comprimido.

Numa concretização, a unidade de dosagem é uma cápsula.

Numa concretização, a quantidade é 30 a 200 mg.

Numa concretização, a quantidade é cerca de 30 mg.

Numa concretização, a quantidade é cerca de 60 mg.

Numa concretização, a quantidade é cerca de 100 mg.

Numa concretização, a quantidade é cerca de 150 mg.

Numa concretização, a quantidade é cerca de 200 mg.

Numa concretização, o transportador, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável é ou compreende um ou ambos de um glicérido (e.g., Gelucire 44/14 ®; glicéridos de lauroilo macrogol-32 PhEur, USP) e dióxido de silício coloidal (e.g., 2% Aerosil 200 ®; dióxido de silício coloidal PhEur, USP).

Dosagem

Será reconhecido por um técnico competente na especialidade que as dosagens apropriadas do composto de diaminofenotiazínio, e de composições compreendendo o composto de diaminofenotiazínio, podem variar de paciente para paciente. A determinação da dosagem óptima envolverá geralmente o balanceamento do nível de benefício terapêutico face a qualquer risco ou efeitos secundários prejudiciais. O nível de dosagem seleccionado dependerá de uma variedade de factores incluindo mas não limitados à actividade do composto particular, a via de administração, o tempo de administração, a taxa de excreção do composto, a duração do tratamento, outros fármacos, compostos e/ou materiais utilizados em combinação, a gravidade da condição, e da espécie, sexo, idade, peso, condição, saúde geral e história médica anterior do paciente. A quantidade de composto e a via de administração estarão em última instância à discrição do médico, veterinário ou clínico, embora em geral a dosagem seja seleccionada para conseguir concentrações locais no local de acção que conseguem o efeito desejado sem causar efeitos secundários substanciais nocivos ou perniciosos.

A administração pode ser efectuada numa dose, continuamente ou intermitentemente (e.g., em doses divididas a intervalos apropriados) ao longo do decurso do tratamento. Métodos de determinação dos meios e dosagem de administração mais eficazes são bem conhecidos dos peritos na especialidade e variarão com a formulação utilizada para terapia, o propósito da terapia, a(s) célula(s) alvo a ser tratada(s), e o sujeito a ser tratado. Podem ser realizadas administrações simples ou múltiplas com o nível e padrão de dose sendo seleccionados pelo médico assistente, veterinário ou clínico.

Em geral, uma dose adequada do composto activo está no intervalo de cerca de 100 ng a cerca de 25 mg (mais tipicamente de cerca de 1 µg a cerca de 10 mg) por quilograma de peso corporal do sujeito por dia. Quando o composto activo é um sal, um éster, uma amida, um pró-fármaco, ou outro, a quantidade administrada é calculada com base no composto de origem e assim o peso real a utilizar é aumentado proporcionalmente.

Numa concretização, o composto activo (e.g., MTC) é administrado a um paciente humano de acordo com o regime de dosagem seguinte: cerca de 100 mg, 3 vezes ao dia.

Numa concretização, o composto activo (e.g., MTC) é administrado a um paciente humano de acordo com o regime de dosagem seguinte: cerca de 150 mg, 2 vezes ao dia.

Numa concretização, o composto activo (e.g., MTC) é administrado a um paciente humano de acordo com o regime de dosagem seguinte: cerca de 200 mg, 2 vezes ao dia.

EXEMPLOS

Os exemplos seguintes são fornecidos somente para ilustrar os métodos aqui descritos.

Exemplo 1

Cloreto de metiltionínio (MTC)

Síntese em 3 vasos utilizando hidrossulfito com isolamento de intermediário

A um balão de fundo redondo (RBF) adicionaram-se *N,N*-dimetilaniлина ($C_6H_5N(CH_3)_2$, MW 121,2, 20 g, 0,165 mol), água (100 cm³) e HCl (37%, 44 cm³). Arrefeceu-se a mistura a ~5°C. A esta mistura adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de nitrito de sódio (NaNO₂, MW 69,0, 12,6 g, 0,183 mol) em água (100 cm³). Agitou-se a suspensão resultante a uma temperatura baixa (5-10°C) durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura a aproximadamente 5°C. Adicionaram-se limalha de ferro (Fe, MW 55,85, 22,0 g, 0,40 mol) e HCl (37%, 44 cm³) em porções de uma alíquota. Agitou-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura abaixo de 30°C. Filtrou-se a mistura e recolheu-se o filtrado.

Arrefeceu-se o filtrado a aproximadamente 5°C. Tratou-se o filtrado com uma solução de tiosulfato de sódio penta-hidrato (Na₂S₂O₃·5H₂O, MW 248,2, 45,0 g, 0,181 mol) em água (50 cm³). Adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato (Na₂Cr₂O₇·2H₂O, MW 298,0, 20,0 g, 67,1

mmol) em água (40 cm³) durante um período de 40 minutos. Agitou-se depois a solução a temperatura baixa (cerca de 5°C) durante 1 hora. À solução arrefecida adicionou-se depois uma solução homogênea de *N,N*-dimetilaniлина (C₆H₅N(CH₃)₂, MW 121,2, 20 g, 0,165 mol), água (20 cm³) e H₂SO₄ (98%, 16 g). Depois, adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, MW 298,0, 52,0 g, 0,174 mmol) em água (140 cm³) durante um período de 90 minutos. Agitou-se a mistura a aproximadamente 5°C durante 2 horas. Adicionou-se à mistura uma solução de hidrossulfito de sódio (Na₂S₂O₄, MW 174,1, 15,2 g, 87,2 mmol) em H₂O (20 cm³). Agitou-se a mistura durante outros 10 minutos (a cerca de 5°C). Filtrou-se a suspensão verde-acastanhada resultante. Lavou-se o resíduo com água (4 x 250 cm³) e tetra-hidrofurano (THF) (200 cm³) para proporcionar um sólido verde. Secou-se o sólido ao ar de um dia para o outro.

Adicionou-se o sólido a uma solução aquosa de HCl (900 cm³, pH 2) de sulfato de cobre (II) penta-hidrato (CuSO₄•5H₂O, MW 249,7, 2,06 g, 8,25 mmol). Aumentou-se a temperatura até 85°C. Agitou-se a mistura a esta temperatura durante 1 hora. Formou-se uma cor azul-escura. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura. Lavou-se o resíduo com água (4 x 200 cm³). Recolheu-se o filtrado. Tratou-se o filtrado com cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 200 g, 3,45 mol). Agitou-se a mistura até a cor azul-escura desaparecer. Filtrou-se a mistura para proporcionar cloreto de metiltionínio (MTC) em bruto como um sólido (18,1 g, 35%).

O produto em bruto foi opcionalmente submetido a tratamento adicional (e.g., com sulfureto de sódio, etc.), como descrito nos Exemplos 9 a 13, e depois opcionalmente (adicionalmente) purificado por recristalização, como descrito nos Exemplos 14 e 15.

Exemplo 2

Cloreto de metiltionínio (MTC)

Síntese em 3 vasos utilizando etanol com isolamento de intermediário

A um balão de fundo redondo (RBF) adicionaram-se *N,N*-dimetilanilina ($C_6H_5N(CH_3)_2$, MW 121,2, 10 g, 82,15 mmol), água (100 cm³) e HCl (37%, 22 cm³). Arrefeceu-se a mistura a ~5°C. A esta mistura adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de nitrito de sódio ($NaNO_2$, MW 69,0, 6,3 g, 90,8 mmol) em água (50 cm³). Agitou-se a suspensão resultante a uma temperatura baixa (cerca de 5°C) durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura a aproximadamente 5°C. Adicionaram-se limalha de ferro (Fe, MW 55,85, 11,0 g, 197 mmol) e HCl (37%, 22 cm³) em porções de uma alíquota. Agitou-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura abaixo de 30°C. Filtrou-se a mistura e recolheu-se o filtrado.

Arrefeceu-se o filtrado a aproximadamente 5°C. Tratou-se o filtrado com uma solução de tiosulfato de sódio pentahidrato ($Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$, MW 248,2, 22,52 g, 90,75 mmol) em água (25 cm³). Adicionou-se uma solução de dicromato de sódio dihidrato ($Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$, MW 298,0, 10,0 g, 33,6 mmol) em água (20 cm³) gota a gota durante um período de 20 minutos. Agitou-se depois a solução a temperatura baixa (cerca de 5°C) durante 1 hora. À solução arrefecida adicionou-se depois uma solução homogênea de *N,N*-dimetilanilina ($C_6H_5N(CH_3)_2$, MW 121,2, 10 g, 82,15 mmol), água (10 cm³) e H_2SO_4 (98%, 8 g). Depois, adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio dihidrato ($Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$, MW 298,0, 26,15 g, 87,7 mmol) em água (35 cm³) durante um período de 25 minutos. Agitou-se a mistura a aproximadamente 5°C durante 2 horas. Adicionou-se à mistura etanol (C_2H_5OH , MW 46,07, 1 cm³, 2,4 g, 52 mmol). Agitou-se a mistura durante outras 16 horas (a 5-10°C). Filtrou-se a suspensão verde-acastanhada resultante. Lavou-se o resíduo com água (4 x 250 cm³) e tetra-hidrofurano (THF) (100 cm³) para proporcionar um sólido verde. Secou-se o sólido ao ar de um dia para o outro.

Adicionou-se o sólido a uma solução aquosa de HCl (450 cm³, pH 2) de sulfato de cobre (II) pentahidrato ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$, MW 249,7, 2,06 g, 8,25 mmol). Aumentou-se a temperatura até 85°C. Agitou-se a mistura a esta temperatura durante 1 hora. Formou-se uma cor azul-escura. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura. Lavou-se o resíduo com água (4 x 100 cm³). Recolheu-se o

filtrado. Tratou-se o filtrado com cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 100 g, 1,73 mol). Agitou-se a mistura até a cor azul-escura desaparecer. Filtrou-se a mistura para proporcionar cloreto de metiltionínio (MTC) em bruto as a sólido.

O produto em bruto foi opcionalmente submetido a tratamento adicional (e.g., com sulfureto de sódio, etc.), como descrito nos Exemplos 9 a 13, e depois opcionalmente (adicionalmente) purificado por recristalização, como descrito nos Exemplos 14 e 15.

Exemplo 3

Cloreto de metiltionínio (MTC)

Síntese em 3 vasos utilizando iodeto com isolamento de intermediário

A um balão de fundo redondo (RBF) adicionaram-se *N,N*-dimetilanilina ($C_6H_5N(CH_3)_2$, MW 121,2, 10 g, 82,15 mmol), água (100 cm³) e HCl (37%, 22 cm³). Arrefeceu-se a mistura a ~5°C. A esta mistura adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de nitrito de sódio (NaNO₂, MW 69,0, 6,3 g, 90,8 mmol) em água (50 cm³). Agitou-se a suspensão resultante a uma temperatura baixa (cerca de 5-10°C) durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura a aproximadamente 5°C. Adicionaram-se limalha de ferro (Fe, MW 55,85, 11,0 g, 197 mmol) e HCl (37%, 22 cm³) em porções de uma alíquota. Agitou-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura abaixo de 30°C. Filtrou-se a mistura e recolheu-se o filtrado.

Arrefeceu-se o filtrado a aproximadamente 5°C. Tratou-se o filtrado com uma solução de tiosulfato de sódio pentahidrato (Na₂S₂O₃·5H₂O, MW 248,2, 22,52 g, 90,75 mmol) em água (25 cm³). Adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato (Na₂Cr₂O₇·2H₂O, MW 298,0, 10,0 g, 33,6 mmol) em água (20 cm³) durante um período de 20 minutos. Agitou-se depois a solução a temperatura baixa (cerca de 5°C) durante 1 hora. À solução arrefecida adicionou-se depois uma solução homogênea de *N,N*-dimetilanilina ($C_6H_5N(CH_3)_2$, MW 121,2, 10 g, 82,15 mmol), água (10 cm³) e H₂SO₄ (98%, 8 g). Depois, adicionou-se gota a gota uma

solução de dicromato de sódio di-hidrato ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MW 298,0, 26,15 g, 87,7 mmol) em água (25 cm^3) durante um período de 25 minutos. Agitou-se a mistura a aproximadamente 5°C durante 2 horas. Adicionou-se à mistura uma solução de iodeto de potássio (KI, MW 166,01, 7,3 g, 43,6 mmol) em H_2O (10 cm^3). Agitou-se a mistura durante outras 12 horas (à temperatura ambiente). Filtrou-se a suspensão verde-acastanhada resultante. Lavou-se o resíduo com água (4 x 250 cm^3) e tetra-hidrofurano (THF) (100 cm^3) para proporcionar um sólido verde. Secou-se o sólido ao ar de um dia para o outro.

Adicionou-se o sólido a uma solução aquosa de HCl (450 cm^3 , pH 2) de sulfato de cobre (II) penta-hidrato ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, MW 249,7, 2,06 g, 8,25 mmol). Aumentou-se a temperatura até 85°C. Agitou-se a mistura a esta temperatura durante 1 hora. Formou-se uma cor azul-escura. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura. Lavou-se o resíduo com água (4 x 100 cm^3). Recolheu-se o filtrado. Tratou-se o filtrado com cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 100 g, 1,73 mol). Agitou-se a mistura até a cor azul-escura desaparecer. Filtrou-se a mistura para proporcionar cloreto de metiltionínio (MTC) em bruto como um sólido (9,1 g).

O produto em bruto foi opcionalmente submetido a tratamento adicional (e.g., com sulfureto de sódio, etc.), como descrito nos Exemplos 9 a 13, e depois purificado (adicionalmente) por recristalização, como descrito nos Exemplos 14 e 15.

Exemplo 4

Cloreto de metiltionínio (MTC)

Síntese em 3 vasos utilizando ajustamento de pH com isolamento de intermediário

A um balão de fundo redondo (RBF) adicionaram-se *N,N*-dimetilaniлина ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, MW 121,2, 10 g, 82,15 mmol), água (100 cm^3) e HCl (37%, 22 cm^3). Arrefeceu-se a mistura a ~5°C. A esta mistura adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de nitrito de sódio (NaNO_2 , MW 69,0, 6.3 g, 90,8 mmol) em

água (50 cm³). Agitou-se a suspensão resultante a uma temperatura baixa (cerca de 5-10°C) durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura a aproximadamente 5°C. Adicionaram-se limalha de ferro (Fe, MW 55,85, 11,0 g, 197 mmol) e HCl (37%, 22 cm³) em porções de uma alíquota. Agitou-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura abaixo de 30°C. Filtrou-se a mistura e recolheu-se o filtrado.

Arrefeceu-se o filtrado a aproximadamente 5°C. Tratou-se o filtrado com uma solução de tiosulfato de sódio penta-hidrato (Na₂S₂O₃•5H₂O, MW 248,2, 22,52 g, 90,75 mmol) em água (25 cm³). Adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, MW 298,0, 10,0 g, 33,6 mmol) em água (20 cm³) durante um período de 20 minutos. Agitou-se depois a solução a temperatura baixa (cerca de 5°C) durante 1 hora. À solução arrefecida adicionou-se depois uma solução homogénea de *N,N*-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, MW 121,2, 10 g, 82,15 mmol), água (10 cm³) e H₂SO₄ (98%, 8 g). Depois, adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, MW 298,0, 26,15 g, 87,7 mmol) em água (25 cm³) durante um período de 25 minutos. Agitou-se a mistura a aproximadamente 5°C durante 2 horas (pH final 4,02 a 18°C). Ajustou-se o pH da mistura reaccional a 6,0 a 8,6°C com NaOH aquoso (10%) mantendo a temperatura abaixo de 10°C. Agitou-se a mistura durante outras 16 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se a suspensão verde-acastanhada resultante. Lavou-se o resíduo com água (4 x 250 cm³) e tetra-hidrofurano (THF) (100 cm³) para proporcionar um sólido verde. Secou-se o sólido ao ar de um dia para o outro.

Adicionou-se o sólido a uma solução aquosa de HCl (450 cm³, pH 2) e sulfato de cobre (II) penta-hidrato (CuSO₄•5H₂O, MW 249,7, 2,06 g, 8,25 mmol). Aumentou-se a temperatura até 85°C. Agitou-se a mistura a esta temperatura durante 1 hora. Formou-se uma cor azul-escura. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura. Lavou-se o resíduo com água (4 x 100 cm³). Recolheu-se o filtrado. Tratou-se o filtrado com cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 100 g, 1,73 mol). Agitou-se a mistura até a cor azul-escura desaparecer. Filtrou-se a mistura para proporcionar cloreto de metiltionínio (MTC) em bruto como um sólido (30%).

O produto em bruto foi opcionalmente submetido a tratamento adicional (e.g., com sulfureto de sódio, etc.), como descrito nos Exemplos 9 a 13, e depois opcionalmente (adicionalmente) purificado por recristalização, como descrito nos Exemplos 14 e 15.

Exemplo 5

Cloreto de metiltionínio (MTC)

Síntese em 2 vasos utilizando ajustamento de pH sem isolamento de intermediário

A um balão de fundo redondo (RBF) adicionaram-se *N,N*-dimetilanilina ($C_6H_5N(CH_3)_2$, MW 121,2, 10 g, 82,15 mmol), água (100 cm³) e HCl (37%, 22 cm³). Arrefeceu-se a mistura a ~5°C. A esta mistura adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de nitrito de sódio ($NaNO_2$, MW 69,0, 6,3 g, 90,8 mmol) em água (50 cm³). Agitou-se a suspensão resultante a uma temperatura baixa (5-10°C) durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura a aproximadamente 5°C. Adicionaram-se limalha de ferro (Fe, MW 55,85, 11,0 g, 197 mmol) e HCl (37%, 22 cm³) em porções de uma alíquota. Agitou-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura abaixo de 30°C. Filtrou-se a mistura e recolheu-se o filtrado.

Arrefeceu-se o filtrado a aproximadamente 5°C. Tratou-se o filtrado com uma solução de tiosulfato de sódio pentahidrato ($Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$, MW 248,2, 22,52 g, 90,75 mmol) em água (25 cm³). Adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato ($Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$, MW 298,0, 10,0 g, 33,6 mmol) em água (20 cm³) durante um período de 20 minutos. Agitou-se depois a solução a temperatura baixa (5°C) durante 1 hora. À solução arrefecida adicionou-se depois uma solução homogénea de *N,N*-dimetilanilina ($C_6H_5N(CH_3)_2$, MW 121,2, 10 g, 82,15 mmol), água (10 cm³) e H_2SO_4 (98%, 8 g). Depois, adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato ($Na_2Cr_2O_7 \cdot 2H_2O$, MW 298,0, 26,15 g, 87,7 mmol) em água (25 cm³) durante um período de 25 minutos. Agitou-se a mistura a aproximadamente 5°C durante 1 hora (pH final 4,51). Ajustou-se o pH da mistura reaccional a 6,02 a 8,6 com NaOH aquoso (10%) mantendo a temperatura abaixo de 10°C.

Agitou-se a mistura durante outros 10 minutos a esta temperatura (8,6°C), antes de reajustar o pH a 3,80 com HCl aquoso a 10%. Adicionou-se sulfato de cobre (II) pentahidrato ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, MW 249,7, 2,06 g, 8,25 mmol). Aumentou-se a temperatura até 85°C. Agitou-se a mistura a esta temperatura durante 1 hora. Formou-se uma cor azul-escura. Arrefeceu-se a mistura a 65°C. Filtrou-se a mistura. Lavou-se o resíduo com água (4 x 100 cm³). Recolheu-se o filtrado. Tratou-se o filtrado com cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 120 g, 2,07 mol). Agitou-se a mistura até a cor azul-escura desaparecer. Filtrou-se a mistura para proporcionar cloreto de metiltionínio (MTC) em bruto como um sólido (7,48 g, 29%).

O produto em bruto foi opcionalmente submetido a tratamento adicional (e.g., com sulfureto de sódio, etc.), como descrito nos Exemplos 9 a 13, e depois opcionalmente (adicionalmente) purificado por recristalização, como descrito nos Exemplos 14 e 15.

Exemplo 6

Cloreto de metiltionínio (MTC)

Síntese em dois vasos utilizando hidrossulfito de sódio sem isolamento de intermediário

A um balão de fundo redondo (RBF) adicionaram-se *N,N*-dimetilanilina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, MW 121,2, 10 g, 82,15 mmol), água (100 cm³) e HCl (37%, 22 cm³). Arrefeceu-se a mistura a ~5°C. A esta mistura adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de nitrito de sódio (NaNO_2 , MW 69,0, 6,3 g, 90,8 mmol) em água (50 cm³). Agitou-se a suspensão resultante a uma temperatura baixa (5-10°C) durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura a aproximadamente 5°C. Adicionaram-se limalha de ferro (Fe, MW 55,85, 11,0 g, 197 mmol) e HCl (37%, 22 cm³) em porções de uma alíquota. Agitou-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura abaixo de 30°C. Filtrou-se a mistura e recolheu-se o filtrado.

Arrefeceu-se o filtrado a aproximadamente 5°C. Tratou-se o filtrado com uma solução de tiosulfato de sódio pentahidrato ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, MW 248,2, 22,52 g, 90,75 mmol) em água

(25 cm³). Adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, MW 298,0, 10,0 g, 33,6 mmol) em água (20 cm³) durante um período de 20 minutos. Agitou-se depois a solução a temperatura baixa (5°C) durante 1 hora. À solução arrefecida adicionou-se depois uma solução homogénea de *N,N*-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, MW 121,2, 10 g, 82,15 mmol), água (10 cm³) e H₂SO₄ (98%, 8 g). Depois adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, MW 298,0, 26,15 g, 87,7 mmol) em água (25 cm³) durante um período de 25 minutos. Agitou-se a mistura a aproximadamente 5°C durante 1 hora. Tratou-se o filtrado com hidrossulfito de sódio (Na₂S₂O₄, MW 174,11, ~83%, 9,2 g, 43,9 mmol) em água (10 cm³). Agitou-se a mistura durante 10 minutos a ~5°C (pH final = 3,05). Ajustou-se o pH a 3,85 utilizando hidróxido de sódio aquoso (NaOH, 10%). Adicionou-se sulfato de cobre (II) penta-hidrato (CuSO₄•5H₂O, MW 249,7, 2,06 g, 8,25 mmol). Aumentou-se a temperatura até 85°C. Agitou-se a mistura a esta temperatura durante 1 hora. Formou-se uma cor azul-escura. Arrefeceu-se a mistura a 65°C. Filtrou-se a mistura. Lavou-se o resíduo com água (4 x 100 cm³). Recolheu-se o filtrado. Tratou-se o filtrado com cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 120 g, 2,07 mol). Agitou-se a mistura até a cor azul-escura desaparecer. Filtrou-se a mistura para proporcionar cloreto de metiltionínio (MTC) em bruto como um sólido (7,48 g, 29%).

O produto em bruto foi opcionalmente submetido a tratamento adicional (e.g., com sulfureto de sódio, etc.), como descrito nos Exemplos 9 a 13, e depois opcionalmente (adicionalmente) purificado por recristalização, como descrito nos Exemplos 14 e 15.

Exemplo 7

Cloreto de metiltionínio (MTC)

Síntese em 3 vasos utilizando hidrossulfito com isolamento de intermediário

A um balão de fundo redondo (RBF) adicionaram-se *N,N*-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, MW 121,2, 20 g, 0,165 mol) e água (200 cm³) para formar uma mistura homogénea. Arrefeceu-se a mistura a ~5°C. À mistura arrefecida adicionou-se HCl (37%,

44 cm³) durante um período de 10-15 minutos. A esta mistura adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de nitrito de sódio (NaNO₂, MW 69,0, 12,6 g, 0,183 mol) em água (100 cm³) durante um período de 20-30 minutos. Agitou-se a suspensão resultante a uma temperatura baixa (~5°C) durante 1 hora. Manteve-se a mistura a ~5°C e adicionou-se HCl (37%, 44 cm³) durante um período de 5-10 minutos. Após 5 minutos de agitação adicionais, adicionou-se limalha de ferro (Fe, MW 55,85, 22,0 g, 0,40 mol) durante um período de 15-20 minutos, de modo a manter a temperatura da reacção abaixo de 30°C durante a adição. Agitou-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura de ~10°C. Filtrou-se a mistura. Lavou-se o resíduo sólido com água (20 cm³) e recolheu-se o filtrado.

Arrefeceu-se o filtrado a aproximadamente 5°C durante um período de 10-15 minutos. Tratou-se o filtrado com uma solução de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃•5H₂O, MW 248,2, 45,0 g, 0,181 mol) em água (50 cm³) como uma alíquota numa adição rápida. Adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, MW 298,0, 20,0 g, 67,1 mmol) em água (80 cm³) durante um período de 40 minutos. Agitou-se depois a solução a temperatura baixa (cerca de 5°C) durante 1 hora. À mistura reaccional arrefecida adicionou-se depois uma solução homogénea arrefecida (~5°C) de *N,N*-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, MW 121,2, 20 g, 0,165 mol), água (20 cm³) e H₂SO₄ (98%, 16 g) como uma alíquota, de uma vez. (Preparação da solução antes da adição: arrefeceram-se *N,N*-dimetilanilina e água num banho de gelo a aproximadamente 5°C, e depois adicionou-se lentamente ácido sulfúrico concentrado durante um período de 15-25 minutos de modo a prevenir a fuga de calor da reacção exotérmica.) Depois, adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato (Na₂Cr₂O₇•2H₂O, MW 298,0, 52,0 g, 0,174 mmol) em água (140 cm³) durante um período de 90 minutos. Agitou-se a mistura reaccional a aproximadamente 5°C durante 2 horas. Adicionou-se à mistura uma solução de hidrossulfito de sódio (Na₂S₂O₄, MW 174,1, 15,2 g, 87,2 mmol) em H₂O (20 cm³) como uma alíquota numa adição rápida. Agitou-se a mistura durante outros 10 minutos (a cerca de 5°C). Filtrou-se a suspensão verde-acastanhada resultante. Lavou-se o resíduo com água (2 x 250 cm³) para proporcionar um sólido verde. Secou-se o sólido ao ar de um dia para o outro.

Adicionou-se o sólido a uma solução aquosa de HCl (900 cm³, pH 2) para formar uma suspensão. Adicionou-se sulfato de cobre (II) penta-hidrato (CuSO₄•5H₂O, MW 249,7, 4,12 g, 16,5 mmol) como uma alíquota numa adição rápida. Aumentou-se a temperatura até 85°C durante um período de 15-20 minutos. Agitou-se a mistura a esta temperatura durante 1 hora. Formou-se uma cor azul-escura. Arrefeceu-se uma mistura à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos, e filtrou-se a mistura. (Num exemplo alternativo, filtrou-se a mistura a cerca de 60°C; no entanto, o filtrado pode ser seco com um vácuo reduzido.) Lavou-se o resíduo com água (2 x 200 cm³). Recolheu-se o filtrado. Aqueceu-se o filtrado a 65°C durante um período de 25-30 minutos. Tratou-se o filtrado (quente) com cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 200 g, 3,45 mol), e deixou-se arrefecer a 22°C durante um período de 3,5 horas. O produto cristalino foi primeiro observado após cerca de 2,5 horas e a cerca de 40°C. Filtrou-se a mistura para proporcionar cloreto de metiltiónio (MTC) em bruto como um sólido (A esta escala: 18-24 g ou 35%; numa escala de 5 L: 60-65 g ou >30%).

O produto em bruto foi opcionalmente submetido a tratamento adicional (e.g., com sulfureto de sódio, etc.), como descrito nos Exemplos 9 a 13, e depois opcionalmente (adicionalmente) purificado por recristalização, como descrito nos Exemplos 14 e 15.

Exemplo 8

Cloreto de metiltionínio (MTC)

Síntese em 3 vasos com isolamento de intermediário

A um balão de fundo redondo (RBF) adicionaram-se *N,N*-dimetilanilina (C₆H₅N(CH₃)₂, MW 121,2, 10 g, 82,15 mmol), água (100 cm³) e HCl (37%, 22 cm³). Arrefeceu-se a mistura a ~5°C. A esta mistura adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de nitrito de sódio (NaNO₂, MW 69,0, 6,3 g, 90,8 mmol) em água (50 cm³). Agitou-se a suspensão resultante a uma temperatura baixa (5-10°C) durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura a aproximadamente 5°C. Adicionaram-se limalha de ferro (Fe, MW 55,85, 11,0 g, 197 mmol) e HCl (37%, 22 cm³) em

porções de uma alíquota. Agitou-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura abaixo de 30°C. Filtrou-se a mistura e recolheu-se o filtrado.

Arrefeceu-se o filtrado a aproximadamente 5°C. Tratou-se o filtrado com uma solução de tiosulfato de sódio penta-hidrato ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, MW 248,2, 22,52 g, 90,75 mmol) em água (25 cm³). Adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MW 298,0, 10,0 g, 33,6 mmol) em água (20 cm³) durante um período de 20 minutos. Agitou-se depois a solução a temperatura baixa (cerca de 5°C) durante 1 hora. À solução arrefecida adicionou-se depois uma solução homogênea de *N,N*-dimetilanilina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2$, MW 121,2, 10 g, 82,15 mmol), água (10 cm³) e H_2SO_4 (98%, 8 g). Depois, adicionou-se gota a gota uma solução de dicromato de sódio di-hidrato ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MW 298,0, 26,15 g, 87,7 mmol) em água (35 cm³) durante um período de 25 minutos. Agitou-se a mistura a aproximadamente 5°C durante 2 horas. Filtrou-se a suspensão verde-acastanhada resultante. Lavou-se o resíduo com água (4 x 250 cm³) e tetra-hidrofurano (THF) (100 cm³) para proporcionar um sólido verde. Secou-se o sólido ao ar de um dia para o outro.

Adicionou-se o sólido a uma solução aquosa de HCl (455 cm³, pH 2) e sulfato de cobre (II) penta-hidrato ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, MW 249,7, 2,06 g, 8,25 mmol). Aumentou-se a temperatura até 85°C. Agitou-se a mistura a esta temperatura durante 1 hora. Formou-se uma cor azul-escura. Arrefeceu-se a mistura à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura. Lavou-se o resíduo com água (4 x 100 cm³). Recolheu-se o filtrado. Tratou-se o filtrado com cloreto de sódio (NaCl , MW 57,96, 100 g, 1,73 mol). Agitou-se a mistura até a cor azul-escura desaparecer. Filtrou-se a mistura para proporcionar cloreto de metiltionínio (MTC) em bruto como um sólido (15,3 g, 58%).

O produto em bruto foi opcionalmente submetido a tratamento adicional (e.g., com sulfureto de sódio, etc.), como descrito nos Exemplos 9 a 13, e depois opcionalmente (adicionalmente) purificado por recristalização, como descrito nos Exemplos 14 e 15.

Exemplo 9Tratamento de produto em bruto com sulfureto de sódio

O produto de MTC em bruto (MW 373,90, 4,5 g, ~12,0 mmol) foi completamente dissolvido em H₂O (125 cm³) a 65°C. Arrefeceu-se a solução à temperatura ambiente. A solução arrefecida foi clarificada por filtração para assegurar a dissolução completa. Tratou-se a solução com uma solução de sulfureto de sódio (Na₂S, MW 78,04, >60%, 200 mg, 1,54 mmol, 0,1 equivalente) em H₂O (10 cm³). Agitou-se a mistura resultante durante 10 minutos. Filtrou-se a mistura por filtração com vácuo. Recolheu-se o filtrado. Adicionou-se cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 16 g, 0,276 mol) ao filtrado enquanto se agitava. Recolheu-se o precipitado resultante por filtração com vácuo.

Exemplo 10Tratamento de produto em bruto com sulfureto de sódio

O produto de MTC em bruto (MW 373,90, 5 g, ~13,3 mmol) foi completamente dissolvido em H₂O (230 cm³) a 60°C. Arrefeceu-se a solução à temperatura ambiente. Tratou-se a solução com uma solução de sulfureto de sódio (Na₂S, MW 78,04, >60%, 135 mg, ~1,0 mmol, ~0,07 equivalente) em H₂O (20 cm³). Agitou-se a mistura resultante durante 15 minutos. Filtrou-se a mistura por filtração com vácuo. Recolheu-se o filtrado. O pH do filtrado era 10,5 ± 0,5. Lavou-se o filtrado com diclorometano (DCM) (5 x 100 cm³). O pH do filtrado lavado foi ajustado de ~9,5-10,2 a 5,0. Aqueceu-se depois a solução a 60°C. À solução (quente) adicionou-se lentamente cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 200 g, 3,5 mol). (Tem de se ter cuidado porque o DCM residual pode fazer com que a solução espirre.) O arrefecimento lento (durante mais de 3,5 horas) fez com que o cloreto de metiltionínio (MTC) precipitasse numa forma altamente cristalina. Recolheu-se o precipitado por filtração com vácuo e secou-se numa estufa a 60°C.

Exemplo 11Tratamento de produto em bruto com sal de sódio de ácido dimetilditiocarbâmico

O produto de MTC em bruto (MW 373,90, 4,5 g, ~12,0 mmol) foi completamente dissolvido em H₂O (125 cm³) a 65°C. Arrefeceu-se a solução à temperatura ambiente. A solução arrefecida foi clarificada por filtração para assegurar a dissolução completa. Tratou-se a solução com uma solução de ácido dimetilditiocarbâmico, sal de sódio ((CH₃)₂NCS₂Na, MW 143,21, 550 mg, 3,84 mmol, 0,1 equivalente) em H₂O (10 cm³). Agitou-se a mistura resultante durante 10 minutos. Filtrou-se a mistura por filtração com vácuo. Recolheu-se o filtrado. Adicionou-se cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 16 g, 0,276 mol) ao filtrado enquanto se agitava. Recolheu-se o precipitado resultante por filtração com vácuo.

Exemplo 12

Tratamento de produto em bruto com carbonato de sódio

O produto de MTC em bruto (MW 373,90, 4,5 g, ~12,0 mmol) foi completamente dissolvido em H₂O (125 cm³) a 65°C. Arrefeceu-se a solução à temperatura ambiente. A solução arrefecida foi clarificada por filtração para assegurar a dissolução completa. Tratou-se a solução com uma solução de carbonato de sódio (Na₂CO₃, MW 105,9, 163 mg, 0,154 mmol, 0,1 equivalente) em H₂O (10 cm³). Agitou-se a mistura resultante durante 10 minutos. Filtrou-se a mistura por filtração com vácuo. Recolheu-se o filtrado. Adicionou-se cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 16 g, 0,276 mol) ao filtrado enquanto se agitava. Recolheu-se o precipitado resultante por filtração com vácuo.

Exemplo 13

Tratamento de produto em bruto com sal dissódico de EDTA

Produto de MTC em bruto (MW 373,90, 10,0 g, ~26,7 mmol) foi completamente dissolvido em H₂O (270 cm³). Adicionou-se sal dissódico de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA) di-hidrato (MW 372,24, 1 g, 2,68 mmol, 0,1 equivalentes). Agitou-se a mistura a 65°C durante aproximadamente 1 hora. Filtrou-se a mistura por filtração com vácuo. Recolheu-se o filtrado. Adicionou-se cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 16 g, 0,276 mol, 10 equivalentes) ao filtrado enquanto se agitava. Recolheu-se o precipitado resultante por filtração com vácuo.

Exemplo 14Recristalização por recristalização ácida a frio

Produto de MTC em bruto ou produto de MTC em bruto tratado (MW 373,90, 20 g, ~53,4 mmol) foi dissolvido em H₂O (1700 cm³) a 65°C. Deixou-se a mistura arrefecer a 22°C. Ajustou-se o pH a pH 1 utilizando HCl aquoso, gerando uma suspensão que podia ser filtrada. Recolheu-se o produto altamente cristalino resultante por filtração com vácuo, e secou-se numa estufa a 75°C durante 16 horas.

Exemplo 15Recristalização por precipitação com sal a quente

Produto de MTC em bruto ou produto de MTC em bruto tratado (MW 373,90, 20 g, ~53,4 mmol) foi dissolvido em H₂O (1700 cm³) a 65°C. Adicionou-se cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 200 g, 3,45 mol). Deixou-se a mistura arrefecer lentamente a 22°C durante 3,5 horas. Recolheu-se o produto altamente cristalino resultante por filtração com vácuo, e secou-se numa estufa a 75°C durante 16 horas.

Exemplo 16Recristalização utilizando THF/H₂O

Produto de MTC em bruto ou produto de MTC em bruto tratado (MW 373,90, 10 g, ~26,7 mmol) foi dissolvido em H₂O (200 cm³) a 65°C. Arrefeceu-se a solução a aproximadamente 22°C. Adicionou-se tetra-hidrofurano (THF) (40 cm³). Deixou-se a solução arrefecer lentamente a aproximadamente 5°C num banho de gelo durante várias horas. Recolheu-se o produto altamente cristalino resultante por filtração com vácuo, e secou-se numa estufa a 100°C durante 2 horas.

Exemplo 17Cloreto de metiltionínio (MTC)A síntese, tratamento e recristalização de MTC

Colocou-se *N,N*-dimetilanilina (20,0 g, 165 mmol) num vaso reaccional [V1] e agitou-se. A este vaso adicionou-se

H₂O (200 cm³) numa alíquota durante 1 minuto, e arrefeceu-se a mistura heterogénea a 5°C (± 2°C) durante um período de 15 minutos (± 5 minutos) utilizando um banho de gelo/água. Adicionou-se ácido clorídrico a 37% (44 cm³) durante um período de 5 minutos (± 2 minutos) com uma subida de temperatura observável de 4°C para 8°C (± 2°C). (Cuidado: reacção exotérmica.) Manteve-se o vaso reaccional a 5°C (± 2°C) durante um período adicional de 5 minutos (± 2 minutos) para assegurar uma mistura homogénea completa. A agitação foi contínua ao longo deste processo.

Preparou-se separadamente a solução de NaNO₂. Adicionou-se NaNO₂ (12,6 g, 182,6 mmol) rapidamente durante 1 minuto a um balão separado contendo H₂O agitada (100 cm³). O processo de dissolução resultante é endotérmico e observou-se uma queda de temperatura de 20°C para 17°C (± 2°C). A dissolução completa demorou 5 minutos (± 2 minutos). Resultou um volume global de aproximadamente 110 cm³.

Adicionou-se a solução de nitrito de sódio lentamente gota a gota ao vaso reaccional [V1] durante um período de 20 minutos (± 5 minutos) e durante a adição observou-se uma elevação na temperatura de reacção de 5°C para 9°C. (Cuidado: reacção exotérmica.) Uma vez iniciada a adição observou-se uma cor cor-de-laranja. Agitou-se a mistura reaccional durante 60 minutos adicionais (± 5 minutos) enquanto se mantinha a temperatura a 5°C (± 2°C) utilizando o banho de água/gelo. Nesta etapa na reacção, observou-se uma solução cor-de-laranja com um precipitado colorido mais claro. Formou-se também uma pequena quantidade de espuma.

Adicionou-se ácido clorídrico a 37% (44 cm³) à mistura reaccional [V1] durante um período de 5 minutos (± 2 minutos) com uma elevação observável da temperatura de reacção de 5°C para 8°C. (Cuidado: reacção exotérmica.) Após a adição estar completa, agitou-se a mistura reaccional durante outros 5 minutos (± 2 minutos). Adicionou-se limalha de ferro (22,0 g, 0,394 mol) ao vaso reaccional em alíquotas de aproximadamente 2 g durante um período de 15 minutos (± 5 minutos). Durante a adição de ferro, observou-se uma elevação de temperatura de 8°C para 12°C. (Cuidado: reacção exotérmica.) (Cuidado: formam-se fumos cor-de-laranja;

liberta-se gás.) Agitou-se a mistura reaccional durante 120 minutos adicionais (± 10 minutos), enquanto se mantinha a temperatura de reacção de aproximadamente 10°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$) utilizando o banho de água/gelo.

Recolheu-se a limalha de ferro em excesso por filtração com vácuo sobre Celite® durante um período de 5 minutos (± 2 minutos), e lavou-se o sólido restante no funil de filtração com H_2O (20 cm^3).

Reteve-se o filtrado (um líquido castanho-claro) e este continha o sal de dicloridrato de *N,N*-dimetil-*p*-fenilenodiamina. O volume total de filtrado era aproximadamente 400 cm^3 . Nesta etapa o pH da solução era 2,59 a 20°C . Ao longo da reacção monitorizou-se a solução utilizando espectrofotometria de ultravioleta de modo a confirmar a completude da reacção e a calcular a concentração final da *N,N*-dimetil-*p*-fenilenodiamina. A conversão típica era $82\% \pm 2\%$.

Colocou-se o filtrado noutro vaso reaccional [V2] e arrefeceu-se a 5°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$) durante um período de 15 minutos (± 5 minutos) utilizando um banho de gelo/água.

Preparou-se separadamente uma solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Adicionou-se $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (45,0 g, 181,4 mmol) numa alíquota a H_2O agitada (50 cm^3) durante um minuto. A dissolução resultante era endotérmica e observou-se uma queda de temperatura de 22°C para 10°C . Agitou-se depois esta mistura durante 15 minutos (± 5 minutos) para assegurar a dissolução completa. Resultou um volume global de 76 cm^3 .

Adicionou-se a solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ à mistura reaccional em [V2], numa alíquota durante um período de 1 minuto. Agitou-se a mistura reaccional durante 5 minutos (± 2 minutos) adicionais enquanto se mantinha a temperatura da reacção a 5°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$).

Preparou-se separadamente uma solução de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Adicionou-se $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (20,0 g, 67,2 mmol) a H_2O (80 cm^3) agitada durante um minuto como uma alíquota. A dissolução resultante era endotérmica e a temperatura caiu de 22°C para

15°C. Agitou-se depois a mistura durante 15 minutos (± 5 minutos) para assegurar a dissolução completa. Adicionou-se a solução de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ lentamente à mistura reaccional em [V2] durante um período de 30 minutos (± 5 minutos), de modo a manter a temperatura de reacção de 5°C a 8°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). (Cuidado: reacção exotérmica.) Agitou-se depois a mistura reaccional durante 60 minutos enquanto se mantinha a temperatura de reacção a 5°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) utilizando um banho de gelo/água.

Preparou-se separadamente uma solução de *N,N*-dimetilanilina. Adicionou-se *N,N*-dimetilanilina (20,0 g, 165 mmol) numa alíquota durante 1 minuto a um balão contendo H_2O (20 cm^3) agitada. Arrefeceu-se a mistura heterogénea a 5°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) durante 15 minutos (± 5 minutos) utilizando um banho de gelo/água, a adicionou-se lentamente ácido sulfúrico concentrado (98%) (16,0 g) durante um período de 25 minutos (± 5 minutos) para impedir uma rápida elevação de temperatura. Observou-se uma elevação de temperatura de 3°C para 21°C. (Cuidado: reacção exotérmica.) Após a adição de ácido estar completa, agitou-se a mistura durante mais de 10 minutos (± 5 minutos) para assegurar uma mistura homogénea completa. Manteve-se esta mistura a 5°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) até adição ao vaso reaccional principal [V2]. O volume global era aproximadamente 48 cm^3 .

Adicionou-se a mistura aquosa acidificada arrefecida de *N,N*-dimetilanilina a 5°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) à mistura reaccional em [V2] como uma alíquota durante um período de 1 minuto. Agitou-se depois a mistura reaccional durante outros 5 minutos (± 2 minutos) enquanto era mantida a 5°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). Não se observaram quaisquer alterações de temperatura com esta adição à mistura reaccional principal.

Preparou-se separadamente uma solução de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Adicionou-se $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (52,0 g, 174,4 mmol) a um balão contendo H_2O (140 cm^3) agitada durante um período de 1 minuto.

Adicionou-se gota a gota a solução de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ à mistura reaccional em [V2] durante um período de 90 minutos (± 2 minutos), resultando numa elevação de temperatura na

reação de 5°C para 10°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). (Cuidado: reação exotérmica.) Por adição da solução de $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ formou-se um precipitado verde. Agitou-se a mistura reaccional durante 120 minutos enquanto se mantinha a 5°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). A mistura reaccional assemelhava-se agora a uma lama verde-escura. O ácido tiosulfónico de Verde de Bindschedler é o precipitado verde na solução nesta etapa. Monitorou-se o efluente residual (filtrado) neste ponto para determinar os níveis de crómio (VI). Por titulação com sulfato de amónio e ferro (II) (0,1 M) na presença de ácido perclórico e ácido sulfúrico, podem-se calcular os níveis de Cr(VI) tal que o efluente pode ser tratado apropriadamente.

Preparou-se separadamente uma solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Adicionou-se $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (15,2 g, 87,2 mmol) a um balão contendo H_2O (20 cm^3) agitada numa alíquota durante um período de 1 minuto. Agitou-se esta mistura durante 30 minutos (± 5 minutos) adicionais para assegurar a dissolução completa.

Adicionou-se a solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ à mistura reaccional [V2] como uma alíquota durante um período de 1 minuto, durante o qual não se observaram quaisquer alterações de temperatura. Após esta adição estar completa, deixou-se a mistura reaccional agitar durante mais 5 minutos (± 2 minutos).

Filtrou-se depois a mistura reaccional em [V2] através de um funil de Büchner com vácuo durante um período de 30 minutos (± 5 minutos). Removeu-se o sólido do funil de filtração e colocou-se num novo vaso com adição de água fresca (250 cm^3). Agitou-se vigorosamente esta mistura durante 15 minutos e filtrou-se. Removeu-se outra vez o sólido do funil de filtração, colocou-se num vaso separado com água fresca (250 cm^3), agitou-se e filtrou-se. Todas as lavagens foram rejeitadas.

O ácido tiosulfónico de Verde de Bindschedler sólido recolhido no funil de filtração foi quebrado em pequenos pedaços e colocado num novo vaso reaccional limpo [V3].

Separadamente ajustou-se o pH de H_2O (900 cm^3) a pH 2,0 ($\pm 0,2$) utilizando 5 cm^3 ($\pm 1 \text{ cm}^3$) de ácido clorídrico 5 M.

Adicionou-se depois esta água acidificada ao vaso reaccional contendo o ácido tiosulfónico de Verde de Bindschedler em [V3] durante um período de 1 minuto. Agitou-se depois o conteúdo deste vaso [V3]. Suspendeu-se o ácido tiosulfónico de Verde de Bindschedler na água acidificada [V3]. A esta suspensão [V3] adicionou-se $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4,0 g, 16,0 mmol) numa alíquota durante um período de 1 minuto. Não se observou a esta escala qualquer reacção exotérmica. Aqueceu-se depois o vaso reaccional [V3] a 85°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) durante um período de 25 minutos (± 5 minutos). Observou-se primeiro uma cor azul a 40°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). Uma vez atingidos os 85°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) no vaso reaccional [V3], continuou-se a agitação a esta temperatura durante 60 minutos. Arrefeceu-se depois o vaso [V3] durante um período de 20 minutos (± 5 minutos) a 60°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) e filtraram-se os conteúdos através de um funil de Büchner com vácuo durante um período de 20 minutos (± 5 minutos). Lavou-se depois o sólido com água fresca (200 cm^3). O sólido residual foi rejeitado em segurança. Porque se observaram aproximadamente 68 g de sólido residual (peso seco de resíduo sólido) a uma escala de 10 g, foram previstos aproximadamente 146 g de sólido residual. Combinaram-se a água de lavagem e o filtrado e estavam prontos para purificação. O filtrado e a lavagem contêm o MTC desejado em solução.

O filtrado aquoso azul-escuro contendo o MTC foi aquecido a 65°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) durante um período de 25 minutos (± 5 minutos) e adicionou-se cloreto de sódio (200 g, 342 mmol) durante um período de 10 minutos (± 2 minutos). Arrefeceu-se a solução a 25°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) durante um período de 360 minutos (± 5 minutos) para proporcionar o produto como um sólido azul-esverdeado. (Massa em bruto total de 24,1 g, aproximadamente 40%.)

Alternativamente: Adicionou-se ácido clorídrico (15 cm^3 , 5 M) ao filtrado aquoso azul-escuro contendo o MTC, correntemente a 25°C , durante um período de 10 minutos (± 2 minutos) de modo a atingir pH 1; isto gerou uma suspensão. Aqueceu-se a suspensão a 65°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) durante um período de 25 minutos (± 5 minutos) e arrefeceu-se a 20°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) durante um período de 360 minutos (± 5 minutos) para proporcionar o produto como um sólido azul-esverdeado.

(Massa total em bruto de 24,1 g, aproximadamente 40%.) Mesmo este produto relativamente em bruto tem usualmente um teor em metal inferior, e é mais puro do que o MTC disponível comercialmente.

Alternativamente: O MTC foi depois cristalizado a partir da solução pela adição lenta de ácido clorídrico (1 M) para atingir pH 1. Recolheu-se por filtração o MTC sólido. Qualquer MTC residual no filtrado pode ser recuperado com a adição de NaCl.

O produto foi depois submetido a tratamento e extracção orgânica.

Colocou-se MTC (5 g, obtido a partir do procedimento descrito acima) num vaso, contendo água (230 cm³), e aqueceu-se a 65°C (± 5°C) durante um período de 20 minutos (± 5 minutos) com agitação. Continuou-se a agitação a esta temperatura durante 1 hora (± 10 minutos) adicional, e arrefeceu-se depois a mistura reaccional a 10°C (± 2°C) durante um período de 30 minutos (± 5 minutos).

Preparou-se separadamente uma solução de Na₂S. Dissolveu-se totalmente sulfureto de sódio (135 mg) em água (20 cm³) durante um período de 10 minutos (± 5 minutos) enquanto se agitava. (O sulfureto de sódio tem um cheiro repugnante forte.)

Tratou-se a solução de MTC arrefecida a 10°C (± 2°C) com a solução de sulfureto de sódio preparada numa alíquota, de imediato. Agitaram-se as soluções combinadas durante 15 minutos (± 5 minutos) enquanto se mantinha uma temperatura de 10°C (± 2°C) e depois removeu-se por filtração o precipitado resultante. (Isto remove os metais complexados.) O MTC isento de metal está agora presente em solução no licor filtrado.

O pH do filtrado de MTC era aproximadamente 10,8, e caso contrário, foi ajustado para se ter um pH de aproximadamente 10,8 utilizando solução aquosa de Na₂S. Colocou-se a solução de MTC fria a 10°C (± 2°C) num vaso reaccional equipado com um agitador mecânico suspenso ligado a um eixo com uma pá

bem como com uma torneira de escoamento no fundo do balão. Após a solução de MTC (licor filtrado) estar no vaso, adicionou-se também diclorometano (50 cm³) (Cuidado: Inflamável, volátil) ao mesmo vaso e agitou-se a mistura heterogénea durante 10 minutos. (O diclorometano é imiscível em água e forma uma fase separada abaixo da fase aquosa contendo o MTC.) Uma vez separada da fase aquosa de MTC, a fase inferior de diclorometano foi escoada. (A interface é impossível de ver; no entanto, a fase de DCM é púrpura e uma vez separada da fase aquosa, pode-se observar uma distinção nítida entre essa e a fase de MTC aquosa azul-escura/preta.) Repetiu-se mais quatro vezes esta adição de diclorometano, agitação de 10 minutos e escoamento da fase inferior, e manteve-se esta temperatura a 10°C (± 2°C) ao longo deste processo de extracção. (O Azure B é removido com o DCM.) O volume total de diclorometano foi 250 cm³.

Ajustou-se então o pH da fase aquosa de MTC de topo azul-escura de 9,9 para 5,0 utilizando ácido clorídrico a 10%. Aqueceu-se depois a solução de MTC a 65°C (± 5°C) durante um período de 20 minutos (± 5 minutos), enquanto se agitava. Adicionou-se cloreto de sódio (42 g) à solução de MTC, seguido imediatamente por arrefecimento a 25°C (± 2°C) durante um período de 360 minutos (± 5 minutos). O MTC altamente puro isento de metal precipitou a partir da solução e foi recuperado por filtração para dar um sólido azul-esverdeado (4,7-4,9 g, 96% ± 2%).

Alternativamente: Adicionou-se ácido clorídrico (15 cm³, 5 M) à fase aquosa de MTC de topo azul-escura durante um período de 10 minutos (± 2 minutos) de modo a atingir pH 1; isto gerou uma suspensão. Aqueceu-se a suspensão a 65°C (± 2°C) durante um período de 25 minutos (± 5 minutos) e arrefeceu-se a 20°C (± 2°C) durante um período de 360 minutos (± 5 minutos) para proporcionar MTC altamente puro isento de metal como um sólido azul-esverdeado.

Alternativamente: Ajustou-se o pH da fase aquosa de MTC de topo azul-escura a um pH entre 3,5-4,5 e deixou-se a temperatura subir até 25°C. Cristalizou-se depois o MTC a partir da solução por adição lenta de ácido clorídrico (1 M) até se atingir pH 1. O MTC sólido foi recolhido por

filtração para proporcionar MTC altamente puro isento de metal como um sólido azul-esverdeado. Qualquer MTC residual no filtrado pode ser recuperado com a adição de NaCl.

Preparou-se uma amostra de MTC utilizando o método descrito no Exemplo 1. O produto em bruto (CM-pd-378) foi então cristalizado utilizando recristalização ácida a frio como descrito no Exemplo 17. O material foi então adicionalmente purificado por extracção orgânica e recristalizado utilizando HCl a 25°C, também como descrito no Exemplo 17. Isto proporcionou MTC altamente puro com uma pureza orgânica de 98,53% com base em análises de HPLC. Os dados de pureza estão resumidos na Tabela seguinte.

Tabela 2				
Pureza orgânica de MTC sintetizado e purificado conforme determinada por análise de HPLC				
Fonte de MTC	MTC %	Azure B %	MVB %	Outros %
Medex™	94,22	5,24	0,10	0,44
CM-pd-378	96,60	2,89	0,33	0,06
CM-pd-378b	98,53	1,29	0,14	0,04

Notas:

Medex™: obtido na Medex Medical Export Co. Ltd. para efeitos de comparação.

CM-pd-378: MTC em bruto preparado de acordo com o Exemplo 1, e depois precipitado a partir de H₂O/HCl (pH 1); T = 25°C.

CM-pd-378b: MTC puro preparado a partir de MTC em bruto (CM-pd-378 tratado com Na₂S e tratado/lavado/extraído com DCM a 10°C e depois MTC recristalizado a partir da fase aquosa utilizando HCl (pH 1); T = 10-25°C).

Exemplo 18

Cloreto de etiltionínio (ETC)

Síntese utilizando sulfureto de sódio e cloreto de ferro (III)

N,N-dietil-*p*-fenilenodiamina (H₂NC₆H₄N(CH₂CH₃)₂, MW 164,25, 40 g, 244 mmol) foi dissolvida em dietiléter (200 cm³). Adicionou-se ácido clorídrico (40 cm³, 37%). Concentrou-se a solução resultante por evaporação rotativa para dar dicloridrato de *N,N*-dietil-*p*-fenilenodiamina como um sólido castanho-claro (57,76 g, 100%), δ_H (250 MHz; D₂O): 7,68 (2H, m, ArH), 3,45 (4H, q, 7,25, NCH₂), 1,19 (6H, t, 7,25, CH₃).

O dicloridrato de *N,N*-dietil-*p*-fenilenodiamina ($\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\cdot 2\text{HCl}$, MW 237,17, 57,76 g, 244 mmol) foi dissolvido em água (1200 cm^3). Ajustou-se o pH a pH 1,6 utilizando HCl aquoso a 10%. Formou-se uma coloração cor-de-rosa. Adicionou-se sulfureto de sódio (Na_2S , MW 78,04, 32 g, >60%, 244 mmol). Formou-se uma solução amarelo-clara com um precipitado verde. Adicionou-se à mistura uma solução aquosa de cloreto de ferro (III) hexa-hidrato ($\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, MW 270,30, 98,75 g, 365 mmol) em água (400 cm^3). Ocorreu uma alteração imediata da cor para azul. A mistura foi depois arejada durante 1 hora. Adicionou-se à mistura uma segunda solução aquosa de cloreto de ferro (III) hexa-hidrato ($\text{FeCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, MW 270,30, 98,75 g, 365 mmol) em água (400 cm^3). Arrefeceu-se a solução a 5°C. Filtrou-se a mistura. Lavou-se o resíduo com água. Recolheu-se o filtrado. Adicionou-se cloreto de sódio (NaCl , MW 57,96, 400 g, 6.9 mol) ao filtrado. Agitou-se a mistura durante 10 minutos. A cor alterou-se para vermelho/púrpura à medida que se formava um precipitado. Filtrou-se a mistura e recolheu-se o resíduo sólido. Dissolveu-se o sólido em diclorometano (CH_2Cl_2 , 1000 cm^3) e metanol (CH_3OH , 100 cm^3) e secou-se sobre sulfato de magnésio (MgSO_4). Filtrou-se a mistura, e concentrou-se o filtrado para dar o produto, cloreto de etiltionínio (ETC) (MW 375,96, 4,28 g, 11,4 mmol, 9,3%) como um sólido verde. δ_{H} (250 MHz; D_2O): 7,35 (2H, d, ArH), 7,04 (2H, d, ArH), 6,86 (2H, s, ArH), 3,45 (8H, q, 7,25, NCH_2), 1,19 (12H, t, 7,25, CH_3).

Pode-se realizar cromatografia de coluna *flash* de modo a remover cloreto de ferro residual, utilizando, por exemplo, um eluente de 10% de metanol: 90% de diclorometano com sílica 40-63 μm , 60Å.

Exemplo 19

Cloreto de 1,9-dietilmetiltionínio (DEMTC)

Síntese utilizando sulfureto de sódio e cloreto de ferro (III)

A um balão de fundo redondo de 100 cm^3 adicionaram-se 3-etilanilina ($\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$, MW 121,18, 10 g, 82,5 mmol), etanol (15 cm^3) e carbonato de sódio (Na_2CO_3 , MW 105,99, 11,81 g, 111,4 mmol). Adicionou-se gota a gota iodeto de metilo (CH_3I , MW 141,94, 31,63 g, 222 mmol). Aqueceu-se

depois a mistura a 45°C durante 10 horas. Arrefeceu-se depois a mistura até à temperatura ambiente. Adicionou-se água (100 cm³). Extraíu-se a mistura em dietiléter (3 x 100 cm³) e secaram-se os extractos sobre sulfato de magnésio (MgSO₄). Filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado para dar o produto, *N,N*-dimetil-*m*-etilanilina ((CH₃)₂NC₆H₄CH₂CH₃, MW 149,23, 4,68 g, 31,3 mmol, 38%) como um óleo amarelo-claro. δ_{H} (250 MHz; CDCl₃): 7,22 (1H, t, 7,75, ArH), 6,63 (3H, m, ArH), 2,97 (6H, s, NCH₃), 2,63 (2H, q, 7,5, CH₂), 1,27 (3H, t, 7,5, CH₃); δ_{C} (62,9 MHz; CDCl₃): 15,8 (CH₃), 29,5 (NCH₂), 40,8 (NCH₃), 110,3 (ArC), 112,4 (ArC), 116,5 (ArC), 129,1 (ArC), 145,3 (ArC), 150,9 (ArC).

A um balão de fundo redondo de 250 cm³ adicionaram-se *N,N*-dimetil-*m*-etilanilina ((CH₃)₂NC₆H₄CH₂CH₃, MW 149,23, 4,68 g, 31,3 mmol), água (100 cm³) e ácido clorídrico (HCl, 8,5 cm³, 37%). Arrefeceu-se a solução a 5°C. Adicionou-se depois gota a gota uma solução de nitrito de sódio (NaNO₂, MW 69,0, 2,46 g, 35,7 mmol) em água (80 cm³). Agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionaram-se limalha de ferro (Fe, MW 55,85, 5,24 g, 94 mmol) e ácido clorídrico (HCl, 8,5 cm³, 37%). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas. Filtrou-se a mistura e recolheu-se o filtrado. Ajustou-se o pH do filtrado a pH 7 utilizando solução de bicarbonato de sódio (NaHCO₃), e extraíu-se para acetato de etilo (3 x 50 cm³). Secaram-se os extractos combinados sobre sulfato de magnésio (MgSO₄). Filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado para dar um óleo castanho. Dissolveu-se o óleo em dietiléter/etanol (1:1) (175 cm³). Adicionou-se ácido clorídrico (HCl, 5 cm³, 37%). Filtrou-se a solução para dar o produto, dicloridrato de *N,N*-dimetil-*m*-etil-*p*-fenilenodiamina ((CH₃)₂NC₆H₄(CH₂CH₃)NH₂•2HCl, MW 237,17, 4,44 g, 1,87 mmol, 60%) como um sólido castanho-claro. δ_{H} (250 MHz; D₂O): 7,66 (1H, s, ArH), 7,56 (2H, s, ArH), 3,29 (6H, s, NCH₃), 2,74 (2H, q, 7,5, CH₂), 1,25 (3H, t, 7,5, CH₃); δ_{C} (62,9 MHz; CDCl₃): 15,5 (CH₃), 25,6 (NCH₂), 48,9 (NCH₃), 122,1 (ArC), 124,6 (ArC), 128,1 (ArC), 132,6 (ArC), 143,3 (ArC), 144,9 (ArC).

Dissolveu-se dicloridrato de *N,N*-dimetil-*m*-etil-*p*-fenilenodiamina ((CH₃)₂NC₆H₄(CH₂CH₃)NH₂•2HCl, MW 237,17, 1,3 g,

5,5 mmol) em água (50 cm³). Ajustou-se o pH a pH 1,6 utilizando HCl aquoso a 10%. Formou-se uma coloração cor-de-rosa. Adicionou-se sulfureto em porções (Na₂S, MW 78,04, 0,71 g, >60%, 5.5 mmol). Adicionou-se à mistura uma solução aquosa de cloreto de ferro (III) hexa-hidrato (FeCl₃·6H₂O, MW 270,30, 2,23 g, 8,2 mmol) em água (50 cm³). Ocorreu uma alteração imediata de cor para púrpura. A mistura foi depois arejada durante 1 hora. Adicionou-se à mistura uma segunda solução aquosa de cloreto de ferro (III) hexa-hidrato (FeCl₃·6H₂O, MW 270,30, 2,23 g, 8,2 mmol) em água (50 cm³). Arrefeceu-se a solução a 5°C. Filtrou-se a mistura. Lavou-se o resíduo com água. Recolheu-se o filtrado. Adicionou-se cloreto de sódio (NaCl, MW 57,96, 50 g, 0,86 mol) ao filtrado. Agitou-se a mistura durante 10 minutos. A cor alterou-se para vermelho/púrpura à medida que se formava um precipitado. Filtrou-se a mistura e recolheu-se o resíduo sólido. Dissolveu-se o sólido em diclorometano (CH₂CH₂, 100 cm³) e metanol (CH₃OH, 10 cm³) e secou-se sobre sulfato de magnésio (MgSO₄). Filtrou-se a mistura, e concentrou-se o filtrado para dar o produto, cloreto de 1,9-dietilmetiltionínio (DEMTc) (MW 375,96, 0,15 g, 0,40 mmol, 15%) como um sólido verde. δ_H (250 MHz; D₂O): 6,55 (2H, s, ArH), 6,23 (2H, s, ArH), 2,92 (12H, s, NCH₃), 2,56 (4H, q, 7,5, CH₂), 0,99 (6H, t, 7,5, CH₃).

Pode-se realizar cromatografia de coluna *flash* de modo a remover cloreto de ferro residual, utilizando, por exemplo, um eluente de 10% de metanol: 90% de diclorometano com sílica 40-63 μm , 60Å.

Exemplo 20

Cloreto de etiltionínio (ETC) cloreto de zinco (sal duplo)

Síntese utilizando dióxido de manganês

Tratou-se uma mistura agitada de *N,N*-dietil-*p*-fenilenodiamina ((CH₃CH₂)NC₆H₄NH₂, MW 164,25, 5,0 g, 30,4 mmol) em H₂O (100 cm³) e ácido sulfúrico (H₂SO₄, concentrado, "98%", 1 cm³) com solução de cloreto de zinco não redutor (ZnCl₂, MW 136,29, 7,60 g, 55 mmol, em 15 cm³ de H₂O com Na₂Cr₂O₇·2H₂O, MW 298,00, 100 mg, 0,3 mmol) para produzir uma mistura reaccional avermelhada.

Adições de uma solução de $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 16\text{H}_2\text{O}$ (5,80 g, 9,2 mmol) em H_2O (10 cm^3); uma solução de tiosulfato de sódio penta-hidrato ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, MW 248,18, 8,0 g, 32,2 mmol) em H_2O (10 cm^3); e um terço de uma solução de dicromato de sódio di-hidrato ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, MW 298,00, 8,7 g, 29,2 mmol) em H_2O (15 cm^3) foram seguidas por uma subida rápida de temperatura até 40°C .

Adicionou-se uma solução de *N,N*-dietilanilina ($(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{NC}_6\text{H}_5$, MW 149,24, 3,0 g, 20,1 mmol) em HCl concentrado (4 cm^3), seguida pela adição da restante solução de dicromato de sódio di-hidrato. Formou-se um precipitado verde-escuro. A temperatura foi aumentada rapidamente para 75°C . Adicionou-se uma suspensão de dióxido de manganês activado (MnO_2 , MW 86,94, 3,80 g, 43,7 mmol) em H_2O (5 cm^3). Aumentou-se a temperatura até 85°C . Agitou-se a mistura a essa temperatura durante 30 minutos. Observou-se uma solução azul com precipitado.

Arrefeceu-se a mistura a 50°C e adicionou-se lentamente ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4 , 11 cm^3). Arrefeceu-se a mistura a 20°C . Filtrou-se a mistura com vácuo. Recolheu-se o resíduo, e lavou-se com salmoura (cloreto de sódio, NaCl, aquoso saturado). Redissolveu-se o resíduo preto em H_2O (250 cm^3) a 100°C , arrefeceu-se até à temperatura ambiente e filtrou-se com vácuo para remover os insolúveis. Tratou-se o filtrado com cloreto de zinco (ZnCl_2 , MW 136,28, 4 g, 29 mmol) e cloreto de sódio (NaCl, MW 58,44, 23 g, 0,4 mol) e deixou-se em repouso num frigorífico durante 16 horas. Recuperou-se o precipitado resultante por filtração com vácuo, lavou-se com salmoura (cloreto de sódio, NaCl, aquoso saturado, 30 cm^3) e secou-se numa estufa de vácuo durante 3 horas para dar o produto, cloreto de etiltionínio (ETC) cloreto de zinco (sal duplo) (MW 547,70, 5,7 g, 10 mmol, 71%) como um pó vermelho-tijolo. δ_{H} (250 MHz, D_2O): 1,20 (12H, t largo, CH_3), 3,50 (8H, q largo, CH_2), 6,80 (2H, s, Ph), 7,05 (2H, d largo, Ph) e 7,30 (2H, d largo, Ph).

Exemplo 21Análise quantitativa de metaisComparação do produto obtido com Urolene Blue®

Realizou-se a análise quantitativa numa amostra de Urolene Blue® obtida comercialmente bem como numa amostra do produto de MTC de elevada pureza obtido utilizando os métodos aqui descritos. O MTC ("Produto obtido") foi obtido por nitrosilação de *N,N*-dimetilnilina, seguida por redução de nitrosilo, formação de ácido tiosulfónico, acoplamento oxidativo, redução de Cr(VI) utilizando hidrossulfito, fecho de anel, e formação de sal de cloreto utilizando NaCl frio. Isto deu MTC em bruto, que foi adicionalmente purificado por tratamento com sulfureto de sódio, seguido por formação de sal de cloreto utilizando NaCl frio. A análise foi realizada utilizando espectrometria de massa com fonte de plasma indutivamente acoplado (ICP-MS, *inductively coupled plasma-mass spectrometry*) (utilizando um equipamento Agilent 7500®, com e sem modo de célula reaccional (H₂)). As amostras foram preparadas de acordo com o protocolo padrão de preparação de amostras. Utilizaram-se 10 ppb de ródio como um padrão interno. Os resultados estão resumidos na tabela seguinte.

Tabela 3				
Metal	Limite de deteção (µg/g)	Urolene Blue® (µg/g)	Produto obtido (µg/g)	Limites de segurança europeus (µg/g)
Mg	0,85	585	3,5	-
Al	0,98	1939	5,0	100
Ti	0,13	1331	4,2	-
V	0,08	0,5	<0,08	-
Cr	0,59	10,2	2,6	10
Mn	0,06	5,2	<0,06	10
Fe	0,41	132	6,8	100
Cu	0,47	34,4	4,4	10
Zn	0,35	0,9	4,6	10
As	0,22	0,9	<0,22	-
Sr	0,72	104	<0,72	-
Sn	0,68	<0,68	<0,68	1
Pb	0,07	0,3	2,4	10
U	0,01	0,5	<0,01	-

Adicionalmente, os elementos seguintes foram também detectados em Urolene Blue®, mas não foram detectados no produto MTC de elevada pureza obtido utilizando os métodos aqui descritos: escândio, bromo, ítrio, nióbio, paládio, lantânio, neodímio, samário, gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio, itérbio, lutécio, háfnio, tântalo, tório.

Como se pode observar a partir destes resultados, o Urolene Blue® excede (e em alguns casos, excede grandemente) os limites de segurança europeus para vários metais, incluindo Al, Cr, Fe, Cu, enquanto o produto MTC de elevada pureza obtido utilizando os métodos aqui descritos não apenas cumpre estas normas, mas tem substancialmente níveis inferiores destes e de outros metais.

Exemplo 22

Análise de MTC sintetizado e purificado

O MTC foi sintetizado e purificado de acordo com os métodos aqui descritos. O produto resultante foi analisado no que se refere à pureza não só orgânica mas também em termos de metais. Os resultados estão resumidos nas tabelas seguintes.

Tabela 4 Pureza orgânica de MTC sintetizado e purificado determinada por análise de HPLC					
Fonte de MTC	Recristalização	MTC %	Azure B %	MVB %	Outros %
Medex™	n/a	94,22	5,20	0,11	0,47
Urolene Blue®	n/a	94,27	5,23	0,09	0,41
NTP	n/a	94,33	5,13	0,13	0,41
DJPS12a	H ₂ O/HCl, pH 1	96,37	3,07	0,15	0,07
DJPS13a	H ₂ O/HCl, pH 1	96,85	2,73	0,15	0,27

Notas:

- (1) Medex™ foi obtido na Medex Medical Export Co. Ltd.
- (2) Urolene Blue® (MTC formulado como comprimidos revestidos com açúcar) foi obtido na Star Pharmaceuticals, Florida, E.U.A..
- (3) NTP é uma amostra de MTC do National Toxicology Program.
- (4) DJPS12a & DJPS13a são MTC obtido por nitrosilação de *N,N*-dimetilanilina, seguida por redução de nitrosilo, formação de ácido tiosulfónico, acoplamento oxidativo, redução de Cr(VI) utilizando hidrossulfito, fecho de anel, e formação de sal de cloreto utilizando NaCl quente. Isto deu o MTC em bruto, que foi adicionalmente purificado por tratamento com sulfureto sódico a frio, seguido por lavagem com DCM e depois recristalização ácida a frio. Não ocorreu qualquer MTC residual precipitado por NaCl para as amostras DJPS12a e DJPS13a.

Tabela 5							
Análise ICP-MS de contaminantes metálicos de amostras de MTC a partir de fontes comerciais							
		Limites da Farmacopeia Europeia (µg/g)					
		Ni	Mo	Cd	Sn	Pb	
		10	10	1	1	10	
#	Fonte de MTC	Teor em metal (µg/g)					
1	Medex™	<0,65	<0,47	<0,12	<0,90	1,0	
2	Urolene Blue®	1,0	0,30	<0,03	<0,68	0,3	
3	NTP	<0,71	<0,30	<0,06	<0,37	0,6	
5	DJPS12a	<0,80	<0,21	<0,12	<0,39	<0,23	
6	DJPS13a	<0,80	<0,21	<0,12	<0,39	<0,23	
		Limites da Farmacopeia Europeia (µg/g)					
		Al	Cr	Zn	Cu	Fe	Mn
		100	10	10	10	100	10
#	Fonte de MTC	Teor em metal (µg/g)					
1	Medex™	8,0	125	<1,25	269	92,2	<0,17
2	Urolene Blue®	1939	10,2	0,9	34,4	132	5,2
3	NTP	3,4	30,1	<1,0	202	58,7	0,8
5	DJPS12a	<0,75	1,5	<1,05	2,5	16,8	<0,07
6	DJPS13a	<0,75	1,4	<1,05	<0,68	<0,32	<0,07

Note-se que "<" indica o limite de detecção do equipamento no dia em que a análise foi efectuada.

Ao contrário dos produtos comerciais, é de notar que o MTC sintetizado e purificado de acordo com os métodos aqui descritos tinha níveis de impurezas orgânicas substancialmente reduzidos, e tinha níveis de metais que são inferiores aos limites da Farmacopeia Europeia para cada um dos 11 metais da Farmacopeia Europeia.

Exemplo 23

Análise de produtos de MTC disponíveis comercialmente

Nas tabelas seguintes mostram-se dados de pureza para diversos produtos de MTC obtidos a partir de fontes comerciais. Mesmo a Substância Química de Referência, ainda que relativamente pura organicamente, é relativamente impura no que se refere a metais, e não consegue satisfazer os padrões da Farmacopeia Europeia (EP) para cobre e cromo.

#	Fonte de MTC	MTC %	Azure B %	MVB %	Outros %
1	Medex™	94,22	5,20	0,11	0,47
2	Urolene Blue®	94,27	5,23	0,09	0,41
3	NTP	94,33	5,13	0,13	0,41
4	Simpson	95,22	4,38	0,15	0,06
5	Martindale	93,34	5,91	0,16	0,09
6	Garuda	93,72	5,74	0,12	0,09
7	Tianjin	91,15	7,52	0,21	0,28
8	Jonas	94,16	4,65	0,92	0,06
9	Amresco	94,69	4,73	0,10	0,11
10	MTC CRS	96,06	3,59	0,09	0,08
11	Aldrich	94,26	5,20	0,10	0,11

		Limites da Farmacopeia Europeia (µg/g)					
		Ni	Mo	Cd	Sn	Pb	
		10	10	1	1	10	
#	Fonte de MTC	Teor em metal (µg/g)					
1	Medex™	<0,65	<0,47	<0,12	<0,90	1,0	
2	Urolene Blue®	1,0	0,30	<0,03	<0,68	0,3	
3	NTP	<0,71	<0,30	<0,06	<0,37	0,6	
4	Simpson	<4,58	<0,56	<0,49	<3,5	<2,05	
5	Martindale	18,9	0,4	<0,03	<0,20	455,4	
6	Garuda	<4,58	<0,56	<0,49	<3,5	<2,05	
7	Tianjin	<4,58	<0,56	<0,49	<3,5	<2,05	
8	Jonas	<4,58	<0,56	<0,49	<3,5	<2,05	
9	Amresco	<4,58	<0,56	<0,49	5,1	<2,05	
10	MTC CRS	<0,35	0,50	0,27	<0,54	1,2	
11	Aldrich	<4,58	<0,56	<0,49	<3,5	<2,05	
		Limites da Farmacopeia Europeia (µg/g)					
		Al	Cr	Zn	Cu	Fe	Mn
		100	10	10	10	100	10
#	Fonte de MTC	Teor em metal (µg/g)					
1	Medex™	8,0	125	<1,25	269	92,2	<0,17
2	Urolene Blue®	1939	10,2	0,9	34,4	132	5,2
3	NTP	3,4	30,1	<1,0	202	58,7	0,8
4	Simpson	<24,9	82,2	<6,93	228,1	62,8	7,2

5	Martindale	161,0	175,1	76,4	1541	309,1	5,7
6	Garuda	<24,9	85,2	<6,93	263,5	101,6	6,5
7	Tianjin	<24,9	259,6	198,8	64,3	1,8 mg	11,2
8	Jonas	<24,9	3,0	204,2	70,5	27,2	6,1
9	Amresco	27,2	1,0 mg	<6,93	276,1	96,1	6,0
10	MTC CRS	1,3	31,4	2,6	61,1	38,6	0,6
11	Aldrich	<24,9	53,5	<6,93	208,7	62,4	6,5

Note-se que "<" indica o limite de detecção do equipamento no dia em que a análise foi efectuada.

Note-se todos os produtos comerciais não conseguiram satisfazer os limites da Farmacopeia Europeia (EP) para o cobre. A maioria não consegue para o crómio. Muitos não conseguem para alumínio, zinco e ferro. Vários não conseguem para outros metais, tais como níquel, estanho e chumbo. Muitos apenas satisfazem os limites da EP para ferro e manganês. O Urolene Blue® não conseguiu satisfazer os limites da EP para cada um de cobre, crómio, alumínio e ferro.

Note-se que, adicionalmente, o Medex™ continha iodo e bromo ambos acima dos limites de detecção; e que o Urolene Blue® continha também níveis elevados de magnésio, titânio e estrôncio, e níveis acima do limite de detecção para urânio, escândio, bromo, ítrio, nióbio, paládio, iodo, céσιο, lantânio, cério, neodímio, samário, európio, gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, túlio, itérbio, lutécio, háfnio, tântalo, tungsténio e tório.

Detalhes referentes às amostras de MTC a partir de fontes comerciais são apresentadas na tabela seguinte.

#	Produto	Grau; Lote	Fonte
1	Medex™	Azul-de-metileno USP24; Lote N.º 030928	Medex Medical Export Co., Naseby, Northants, Reino Unido
2	Urolene Blue®	Formulação da Star Pharmaceuticals; NDC 0076-0501-03; Lote 033797	Star Pharmaceuticals Inc., Pompano Beach, Florida, USA

Tabela 8			
Fontes de amostras de MTC comerciais			
#	Produto	Grau; Lote	Fonte
3	NTP	Azul-de-metileno, tri-hidrato, Amostra do National Toxicology Program (NTP); Sigma Lote N.º 68H3728	RTI International, Research Triangle Park, North Carolina, E.U.A
4	Simpson	Azul-de-metileno BP73; Lote N.º 092002	Simpsons UK Ltd., Caldicot, Gwent, Reino Unido
5	Martindale	Formulação injectável USP (1% p/v) ; Lote 507565	Martindale Pharmaceuticals, Romford, Essex, Reino Unido
6	Garuda	Azul-de-metileno (Tabela XX); Lote N.º 021222	Garuda Chemicals, Andheri (East), Mumbai, India
7	Tianjin	Azul-de-metileno, isento de zinco	Tianjin Sanhuan Chemical Co, Ltd., Tianjin, China
8	Jonas	Azul-de-metileno, isento de zinco; Lote N.º 17040	Jonas Chemical Corp., Brooklyn, NY, E.U.A.
9	Amresco	Azul-de-metileno, Grau de reagente; Código 0722; Lote N.º 0972B70	Amresco Inc., Ohio, USA
10	MTC CRS-EP	Cloreto de metiltionínio Ph. Eur. CRS; Cat. M1800900; Lote 1 (Substância Química de Referência)	"European Directorate for the Quality of Medicines", (EDQM) Estrasburgo, França
11	Aldrich	Azul-de-metileno, tri-hidrato. Cat. M44907; Lote N.º KU05126C	Sigma-Aldrich Chemical Co., Poole, Dorset, Reino Unido

Exemplo 24

Preparação de Cápsulas

Prepararam-se cápsulas de gelatina compreendendo MTC e adequadas para utilização farmacêutica.

O produto farmacêutico era constituído de cápsulas de gelatina azul/azul tamanho 1 contendo um material ceroso azul-esverdeado, que é uma mistura da substância activa, cloreto de metiltionínio (MTC) numa suspensão cerosa com Gelucire 44/14 ® (glicéridos de lauroilo macrogol-32 PhEur, USP) como o veículo de suspensão e Aerosil 200 ® a 2% (dióxido de silício coloidal PhEur, USP) como um agente de suspensão tixotrópico.

São fabricadas três dosagens de cápsulas com dosagens nominais de 30, 60 e 100 mg. Preparou-se uma mistura em

massa de 25% de MTC (numa base anidra), 73% de Gelucire e 2% de Aerosil 200 e a dose foi controlada fazendo variar o peso utilizado no enchimento sendo a composição da formulação constante para cada dose.

Tabela 9 - Conteúdo da cápsula						
Nome do ingrediente	Função	Referência	Quantidade (por cápsula)			
			30 mg	60 mg	100 mg	Placebo
MTC	Activo	USP	30	60	100	0
Gelucire 44/14 ®	Carga	PhEur USP	117 mg*	234mg*	390mg*	300 mg
Aerosil 200 ®	Agente de suspensão	PhEur USP	3 mg*	6 mg*	10mg*	0

* Nominalmente.

As cápsulas foram fabricadas para cGMP por MW Encap Ltd (também conhecido como Encap Drug Delivery), West Lothian, Reino Unido. Na tabela seguinte apresenta-se a fórmula de um lote típico.

Tabela 10 - Fórmula de um lote típico	
<i>Matéria-prima</i>	<i>Quantidade no lote</i>
MTC	1,25 kg
Gelucire 44/14 ®	5,00 kg
Aerosil 200 ®	100 g
Cápsulas opacas azul-escuras Tamanho 1	Mínimo 20000
Gelatina	1 kg (excesso)
Água purificada	3 litros (excesso)

Derreteu-se o Gelucire a aproximadamente 65°C e manteve-se a aproximadamente 65°C no vaso de mistura. Adicionaram-se o MTC (peneirado através de um peneiro de 600 µm) e Aerosil 200 ® e mexeu-se até a mistura estar homogénea. Desgaseificou-se a mistura por aplicação de um vácuo durante aproximadamente 15 minutos e depois transferiu-se para a tremonha (regulada a uma temperatura de aproximadamente 55°C) de uma máquina de enchimento de cápsulas. Encheram-se cápsulas de gelatina dura (da Capsugel) e controlou-se o peso de enchimento pretendido a intervalos frequentes (intervalos de aproximadamente 30 minutos). As cápsulas foram depois transferidas para uma máquina de revestimento (*banding*). Preparou-se uma solução de revestimento de

gelatina (gelatina em água purificada). As cápsulas foram revestidas na máquina de revestimento com inspecção em linha no que se refere a bolhas e a vedações incompletas. Fizeram-se depois passar as cápsulas através de uma estufa de secagem a 25 a 30°C.

REFERÊNCIAS

Várias patentes e publicações são citadas acima de modo a descrever e revelar mais detalhadamente o invento e o estado da técnica à qual o invento pertence. As citações completas destas referências são fornecidas abaixo.

Badische Anilin- und Soda-Fabrik, 1877, "Verfahren Zur Darstellung Blauer Farbstoffe Aus Dimethyl-Anilin Und Anderen Tertiären Aromatischen Monaminen", Patente Alemã N.º 1886, publicada em 15 de Dezembro de 1877.

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

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

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

Colour Index, Vol. 4 (3.ª Edição, 1971), p. 4470, Entrada Número 52015.

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

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

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, págs. 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, págs. 33-39.

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

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

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

Masuya, Hiroto, 1992, "Phenothiazine Derivatives, Their Production and Use", *Patente Europeia Publicação N.º 0 510 668 A2*, publicado em 28 de Outubro de 1992.

Michaelis, L., et al. 1940, "Semiquinone Radicals of the Thiazines", *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 62, págs. 204-211.

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

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

Wischik, C.M., et al., 1996, "Inhibition of Tau-Tau-Association", pedido de patente internacional (PCT) publicado número de publicação WO 96/30766, publicado em 3 de Outubro de 1996.

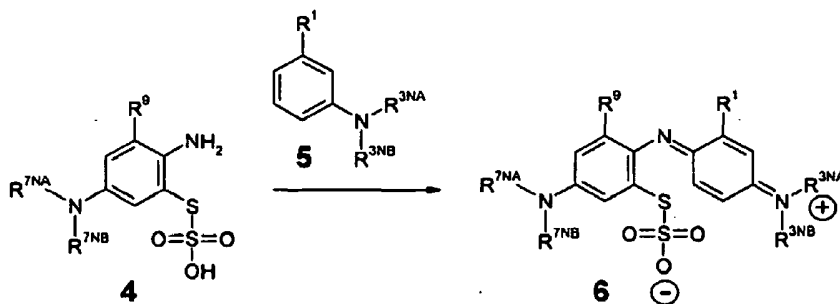
Wischik, C.M., et al., 2002, "Materials and Methods Relating to Protein Aggregation in Neurodegenerative Disease", pedido de patente internacional (PCT) publicado número de publicação WO 02/055720 publicado em 18 de Julho de 2002.

Lisboa, 2013-06-28

REIVINDICAÇÕES

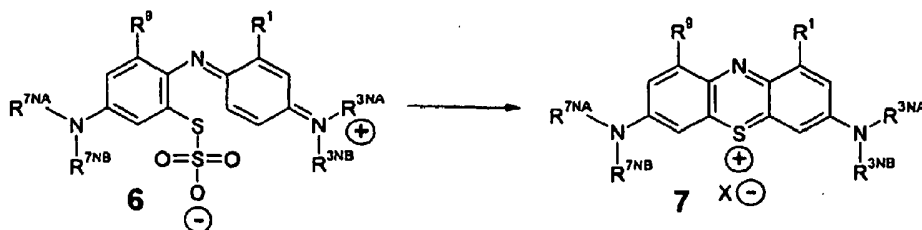
1. Método de síntese compreendendo os passos de, por esta ordem:

acoplamento oxidativo (OC), no qual um éster de S-{2-(amino)-3-(opcionalmente substituído)-5-(amino dissustituído)-fenilo} de ácido tiosulfúrico, **4**, é acoplado oxidativamente a uma N,N-dissustituída-3-opcionalmente substituída-anilina, **5**, utilizando um agente oxidante que é ou compreende Cr(VI), para dar um [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino dissustituído)-6-(opcionalmente substituído)-fenil-imino}-3-(opcionalmente substituído)-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dissustituído-amónio, **6**:



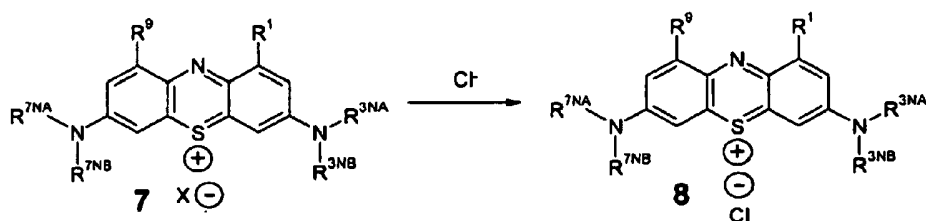
isolamento e purificação do intermediário zwitteriónico (IAPOZI), no qual o referido [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino dissustituído)-6-(opcionalmente substituído)-fenil-imino}-3-(opcionalmente substituído)-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dissustituído-amónio, **6**, é isolado e purificado;

fecho de anel (RC), no qual o referido [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino dissustituído)-6-(opcionalmente substituído)-fenil-imino}-3-(opcionalmente substituído)-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dissustituído-amónio, **6**, isolado e purificado é submetido a fecho de anel para dar um sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **7**:



compreendendo adicionalmente, após o referido passo de fecho de anel (RC), o passo adicional de:

formação de sal de cloreto (CSF), no qual o referido sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-íon, **7**, é feito reagir com cloreto, para dar um sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-íon, **8**:



compreendendo adicionalmente, após o referido passo de formação de sal de cloreto (CSF), o passo adicional de:

tratamento de sulfureto (ST), no qual o referido sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-íon, **8**, é tratado com um sulfureto;

compreendendo ainda o passo adicional subsequente de:

extracção orgânica (OE), na qual o referido sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-íon, **8**, em solução ou suspensão aquosa, é tratado com (e.g., lavado com) um solvente orgânico;

onde o referido solvente orgânico utilizado na referida extracção orgânica (OE) é diclorometano (CH₂Cl₂, DCM);

onde:

cada um de R¹ e R⁹ é seleccionado independentemente entre: -H; C₁₋₄alquilo; C₂₋₄alcenilo; e C₁₋₄alquilo halogenado;
 cada um de R^{3NA} e R^{3NB} é seleccionado independentemente entre: C₁₋₄alquilo; C₂₋₄alcenilo; e C₁₋₄alquilo halogenado;
 cada um de R^{7NA} e R^{7NB} é seleccionado independentemente entre: C₁₋₄alquilo; C₂₋₄alcenilo; e C₁₋₄alquilo halogenado; e

X é um ou mais contra-íons aniónicos para conseguir neutralidade eléctrica.

2. Método de síntese de acordo com a reivindicação 1, onde o referido agente oxidante para o referido passo de acoplamento oxidativo (OC) é $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

3. Método de síntese de acordo com a reivindicação 1 ou 2, onde o referido passo de acoplamento oxidativo (OC) é realizado sob condições ácidas.

4. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, onde o referido isolamento e purificação é por filtração.

5. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, onde o referido isolamento e purificação é por filtração seguida por lavagem.

6. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, onde o referido isolamento e purificação é por filtração seguida por lavagem e secagem.

7. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 6, onde o referido passo de fecho de anel (RC) é conseguido por tratamento com sulfato de Cu(II) .

8. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, onde o referido passo de fecho de anel (RC) é realizado sob condições ácidas.

9. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 8, compreendendo adicionalmente, após o referido passo de acoplamento oxidativo (OC), e precedendo o referido passo de isolamento e purificação do intermediário zwitteriónico (IAPOZI), o passo adicional de:

Redução de Cr(VI) (CR), no qual o produto do passo de acoplamento oxidativo (OC) é tratado para converter Cr(VI) residual em Cr(III) .

10. Método de síntese de acordo com a reivindicação 9, onde o referido tratamento para converter Cr(VI) residual em Cr(III) é tratamento com um agente redutor.

11. Método de síntese de acordo com a reivindicação 9, onde o referido tratamento para converter Cr(VI) residual em Cr(III) é tratamento com um hidrossulfito.

12. Método de síntese de acordo com a reivindicação 9, onde o referido tratamento para converter Cr(VI) residual em Cr(III) é tratamento com hidrossulfito de sódio.

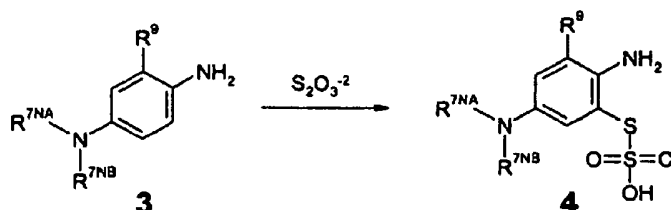
13. Método de síntese de acordo com a reivindicação 9, onde o referido tratamento para converter Cr(VI) residual em Cr(III) é tratamento com um álcool.

14. Método de síntese de acordo com a reivindicação 9, onde o referido tratamento para converter Cr(VI) residual em Cr(III) é tratamento com um iodeto.

15. Método de síntese de acordo com a reivindicação 9, onde o referido tratamento para converter Cr(VI) residual em Cr(III) é tratamento com um ácido ou uma base para conseguir um pH de 5,70 a 6,35.

16. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 15, compreendendo adicionalmente, antes do referido passo de acoplamento oxidativo (OC), o passo adicional de:

formação de ácido tiosulfónico (TSAF), na qual um N,N-dissubstituído-1,4-diamino-5- opcionalmente substituído-benzeno, **3**, é oxidado na presença de um tiosulfato para dar o referido éster de S-{2-(amino)-3-(opcionalmente substituído)-5-(amino dissusstituído)-fenilo} de ácido tiosulfúrico, **4**:



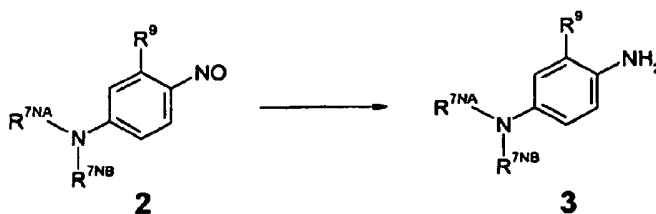
17. Método de síntese de acordo com a reivindicação 16, onde o referido tiosulfato é ou compreende $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

18. Método de síntese de acordo com a reivindicação 16 ou 17, onde a referida oxidação no referido passo de formação de ácido tiosulfônico (TSAF) é por reacção com um agente oxidante que é ou compreende Cr(VI) .

19. Método de síntese de acordo com a reivindicação 16 ou 17, onde a referida oxidação no referido passo de formação de ácido tiosulfônico (TSAF) é por reacção com um agente oxidante que é ou compreende $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

20. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 16 a 19, compreendendo adicionalmente, antes do referido passo de formação de ácido tiosulfônico (TSAF), o passo adicional de:

redução de nitrosilo (NR), na qual uma N,N-dissubstituída-3-opsionalmente substituída-4-nitrosil-anilina, **2**, é reduzida para formar o referido N,N-dissubstituído-1,4-diamino-5-opsionalmente substituído-benzeno, **3**:



21. Método de síntese de acordo com a reivindicação 20, onde a referida redução no referido passo de redução de nitrosilo (NR) é por reacção com um agente redutor que é ou compreende Fe(0) .

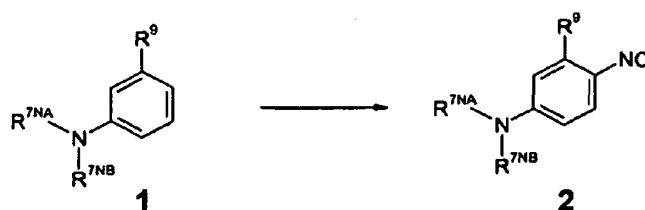
22. Método de síntese de acordo com a reivindicação 20, onde a referida redução no referido passo de redução de nitrosilo (NR) é por reacção com um agente redutor que é ou compreende ferro metálico.

23. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 20 a 22, onde a referida redução no referido

passo de redução de nitrosilo (NR) é realizada sob condições ácidas.

24. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 20 a 23, compreendendo adicionalmente, antes do referido passo de redução de nitrosilo (NR), o passo adicional de:

nitrosilação (NOS), no qual uma N,N-dissubstituída-3- opcionalmente substituída-anilina, **1**, é 4-nitrosilada para dar a referida N,N-dissubstituída-3- opcionalmente substituída-4-nitrosil-anilina, **2**:



25. Método de síntese de acordo com a reivindicação 24, onde a referida nitrosilação é realizada utilizando um nitrito.

26. Método de síntese de acordo com a reivindicação 24, onde a referida nitrosilação é realizada utilizando nitrito de sódio.

27. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 24 a 26, onde a referida nitrosilação é realizada sob condições ácidas.

28. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 27, onde o cloreto utilizado na referida formação de sal de cloreto (CSF) é ácido clorídrico.

29. Método de síntese de acordo com a reivindicação 28, onde a formação de sal de cloreto (CSF) é realizada a um pH relativamente baixo de 0 a 2.

30. Método de síntese de acordo com a reivindicação 28 ou 29, onde a formação de sal de cloreto (CSF) é realizada a uma temperatura relativamente fria de 20 a 30°C.

31. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 27, onde o referido cloreto utilizado na referida formação de sal de cloreto (CSF) é cloreto de sódio.

32. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 31, onde o referido sulfureto utilizado no referido tratamento de sulfureto (ST) é um sulfureto de metal.

33. Método de síntese de acordo com a reivindicação 32, onde o referido sulfureto utilizado no referido tratamento de sulfureto (ST) é sulfureto de sódio.

34. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 33, onde o tratamento de sulfureto (ST) é realizado a uma temperatura de 5 a 15°C.

35. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 34, onde o tratamento de sulfureto (ST) é realizada a um pH de 9 a 12.

36. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 35, onde o tratamento com um solvente orgânico na referida extracção orgânica (OE) é realizado iterativamente utilizando uma pluralidade de alíquotas do solvente orgânico.

37. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 36, onde, na referida extracção orgânica (OE), a solução ou suspensão aquosa de sal, **8**, tem um pH de 9 a 12.

38. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 37, onde, na referida extracção orgânica (OE), o tratamento com um solvente orgânico é realizado a uma temperatura de 5 a 15°C.

39. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 38, compreendendo adicionalmente o passo final adicional de:

recristalização (RX), no qual o referido sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**, é recristalizado.

40. Método de síntese de acordo com a reivindicação 39, onde a referida recristalização é recristalização a partir de água a uma temperatura relativamente fria de 2 a 40°C por ajustamento do pH a um pH relativamente baixo de -1 a 3.

41. Método de síntese de acordo com a reivindicação 40, onde a temperatura relativamente fria é 10 a 30°C.

42. Método de síntese de acordo com a reivindicação 40, onde a temperatura relativamente fria é cerca de 25°C.

43. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 40 a 42, onde o pH relativamente baixo é 0 a 2.

44. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 40 a 42, onde o pH relativamente baixo é cerca de 1.

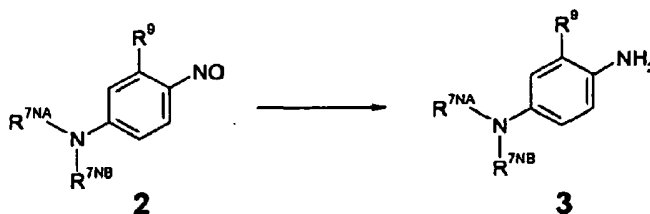
45. Método de síntese de acordo com a reivindicação 39, onde a referida recristalização é recristalização a partir de água a uma temperatura inicial elevada, na presença de um cloreto.

46. Método de síntese de acordo com a reivindicação 1, compreendendo os passos de, por esta ordem:

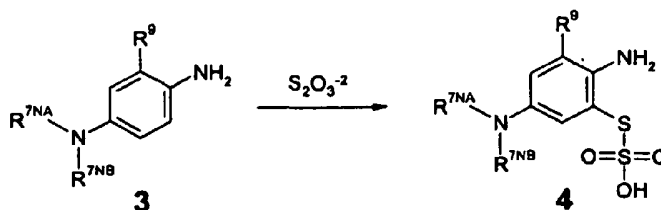
nitrosilação (NOS), na qual uma N,N-dissustituída-3- opcionalmente substituída-anilina, **1**, é 4-nitrosilada para dar a referida N,N-dissustituída-3- opcionalmente substituída-4-nitrosil-anilina, **2**:



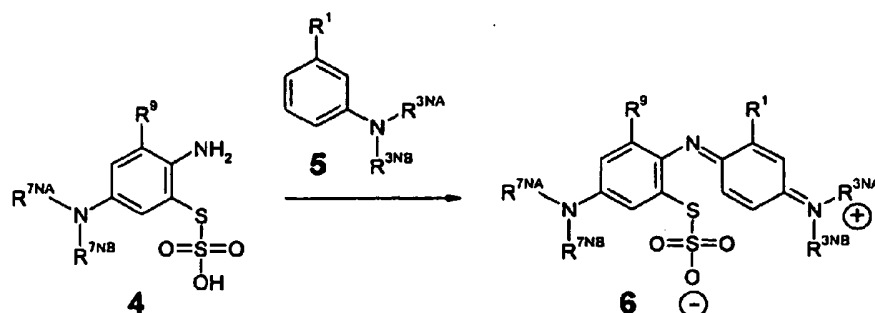
redução de nitrosilo (NR), na qual uma N,N-dissubstituída-3-
opcionalmente substituída-4-nitrosil-anilina, **2**, é reduzida
para formar o referido N,N-dissubstituído-1,4-diamino-5-
opcionalmente substituído-benzeno, **3**:



formação de ácido tiosulfónico (TSAF), na qual um N,N-
dissubstituído-1,4-diamino-5-opcionalmente substituído-
benzeno, **3**, é oxidado na presença de um tiosulfato para dar
o referido éster de S-{2-(amino)-3-(opcionalmente
substituído)-5-(amino dissubstituído)-fenilo} de ácido
tiosulfúrico, **4**:



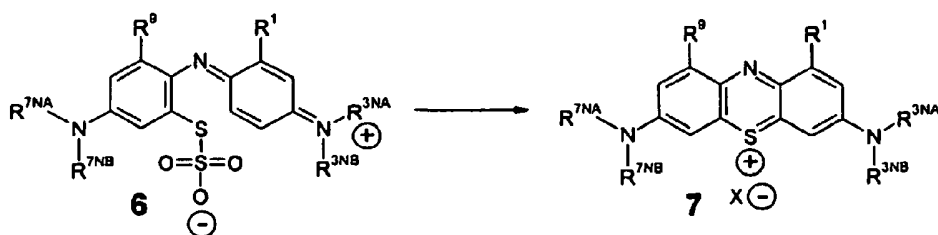
acoplamento oxidativo (OC), no qual um éster de S-{2-
(amino)-3-(opcionalmente substituído)-5-(amino
dissubstituído)-fenilo} de ácido tiosulfúrico, **4**, é
acoplado oxidativamente a uma N,N-dissubstituída-3-
opcionalmente substituída-anilina, **5**, utilizando um agente
oxidante que é ou compreende Cr(VI), para dar um [4-{2-
(tiosulfato)-4-(amino dissubstituído)-6-(opcionalmente
substituído)-fenil-imino}-3-(opcionalmente substituído)-
ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dissubstituído-amónio, **6**:



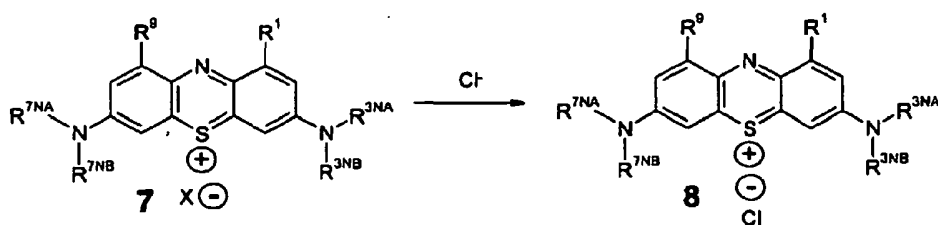
redução de Cr(VI) (CR), na qual o produto do passo de acoplamento oxidativo (OC) é tratado para converter Cr(VI) residual em Cr(III);

isolamento e purificação do intermediário zwitteriônico (IAPOZI), no qual o referido [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino dissustituído)-6-(opcionalmente substituído)-fenil-imino}-3-(opcionalmente substituído)-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dissustituído-amónio, **6**, é isolado e purificado;

fecho de anel (RC), no qual o referido [4-{2-(tiosulfato)-4-(amino dissustituído)-6-(opcionalmente substituído)-fenil-imino}-3-(opcionalmente substituído)-ciclo-hexa-2,5-dienilideno]-N,N-dissustituído-amónio, **6**, isolado e purificado é submetido a fecho de anel para dar um sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **7**:



formação de sal de cloreto (CSF), na qual o referido sal de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **7**, é feito reagir com cloreto, para dar um sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**:



tratamento de sulfureto (ST), no qual o referido sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**, é tratado com um sulfureto;

extracção orgânica (OE), na qual o referido sal de cloreto

de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**, em solução ou suspensão aquosa, é tratado com (e.g., lavado com) um solvente orgânico, onde o referido solvente orgânico é diclorometano (CH_2Cl_2 , DCM);

recristalização (RX), na qual o referido sal de cloreto de 3,7-bis(amino dissustituído)-1,9-(opcionalmente substituído)-fenotiazin-5-io, **8**, é recristalizado;

onde:

cada um de R^1 e R^9 é seleccionado independentemente entre: -H; C_{1-4} alquilo; C_{2-4} alcenilo; e C_{1-4} alquilo halogenado;
cada um de $\text{R}^{3\text{NA}}$ e $\text{R}^{3\text{NB}}$ é seleccionado independentemente entre: C_{1-4} alquilo; C_{2-4} alcenilo; e C_{1-4} alquilo halogenado;
cada um de $\text{R}^{7\text{NA}}$ e $\text{R}^{7\text{NB}}$ é seleccionado independentemente entre: C_{1-4} alquilo; C_{2-4} alcenilo; e C_{1-4} alquilo halogenado; e
X é um ou mais contra-íões aniónicos para conseguir neutralidade eléctrica.

47. Método de síntese de acordo com a reivindicação 46, onde a referida recristalização é recristalização a partir de água a uma temperatura relativamente fria de 10 a 30°C por ajustamento do pH a um pH relativamente baixo de 0 a 2.

48. Método de síntese de acordo com qualquer das reivindicações 39 a 47, onde a referida recristalização inclui secagem subsequente do precipitado recristalizado.

Lisboa, 2013-06-28