



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0125366
(43) 공개일자 2019년11월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 279/18 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 279/18 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7028165
(22) 출원일자(국제) 2018년02월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년09월25일
(86) 국제출원번호 PCT/FR2018/050372
(87) 국제공개번호 WO 2018/158520
국제공개일자 2018년09월07일
(30) 우선권주장
1751700 2017년03월02일 프랑스(FR)

(71) 출원인
프로베팜 라이프 솔루션즈
프랑스, 13013 마르세유, 레 바로니, 뤼 마르 도
나디유 22
(72) 발명자
페라우드, 미첼
프랑스, 13013 마르세유, 루 마르크 도나딜레 레
바로니스 22, 프로베팜 라이프 솔루션스
사야, 바박
프랑스, 13013 마르세유, 루 마르크 도나딜레 레
바로니스 22, 프로베팜 라이프 솔루션스
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
청운특허법인

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이드를 제조하기 위한 방법**

(57) 요약

3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이드를 제조하는 방법, 상기 방법은 실시하기에 매우 간단하면서 높은 수율을 생성함과 동시에 높은 순도를 초래한다. 상기 방법은 페노티아진을 출발 물질로 사용하며 다음의 단계: a) 페노티아진을 디요오드로 처리하는 단계, b) 단계 a)로부터 직접 얻어진 반응 매질을 디메틸아민으로 처리하는 단계를 포함한다.

(72) 발명자

퀘루, 스테판

프랑스, 13013 마르세유, 루 마르크 도나딜레 레
마로니스 22, 프로베팜 라이프 솔루션스

로렌트, 마리나

프랑스, 13013 마르세유, 루 마르크 도나딜레 레
마로니스 22, 프로베팜 라이프 솔루션스

명세서

청구범위

청구항 1

3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하기 위한 공정으로서, 상기 공정은 출발 생성물로서 페노티아진을 사용하고 다음의 단계:

- a) 디요오드로 페노티아진을 처리하는 단계,
- b) 단계 a)로부터 직접 생성된 반응 매질을 디메틸아민으로 처리하는 단계를 포함하는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하기 위한 공정.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 디요오드로의 처리 단계는 상기 페노티아진에 대해 2.5 몰 당량 내지 3.5 몰 당량의 양의 디요오드로 수행되는 것을 특징으로 하는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하기 위한 공정.

청구항 3

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 b) 이전에, 단계 a)로부터 생성된 반응 매질은 5 °C 내지 50 °C, 바람직하게는 10 °C 내지 45 °C, 보다 바람직하게는 20 °C 내지 35 °C 범위의 온도에서 조절되는 것을 특징으로 하는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하기 위한 공정.

청구항 4

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 디메틸아민으로의 처리 단계는 상기 페노티아진에 대해 적어도 7 몰 당량의 디메틸아민으로 수행되는 것을 특징으로 하는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하기 위한 공정.

청구항 5

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 a)에서, 상기 용매는: 방향족 용매 또는 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물, 바람직하게는 톨루엔 또는 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하기 위한 공정.

청구항 6

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 b)에서, 상기 디메틸아민이 수중(in water)의 용액의 형태로 상기 반응 매질 내로 도입되는 것을 특징으로 하는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하기 위한 공정.

청구항 7

전술한 청구항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 b)의 처리의 결과로서 침전물이 형성되고, 상기 침전물은 여과에 의해 회수되는 것을 특징으로 하는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하기 위한 공정.

청구항 8

3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 포함하는 조성물을 제조하기 위한 전술한 청구항 중 어느 한 항의 공정의 사용 방법으로서,

상기 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드는 상기 조성물의 적어도 95%를 나타내며, 상기 %는 246 nm에서의 검출로 HPLC에 의해 측정되는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 포함하는 조성물을 제조하기 위한 공정의 사용 방법.

청구항 9

3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드를 제조하기 위한 공정으로서, 상기 공정은:

- a) 청구항 1 내지 7 중 어느 한 항의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하는 단계,
- b) 상기 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드로 전환하는 단계를 포함하는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드를 제조하기 위한 공정.

청구항 10

3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드를 포함하는 약제를 제조하기 위한 공정으로서, 상기 공정은 청구항 9의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드의 제조, 및 약학적으로 허용되는 매질에 대한 이들의 도입을 포함하는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드를 포함하는 약제를 제조하기 위한 공정.

청구항 11

청구항 10에 있어서,
상기 공정은:

타우병증(tauopathy), 타우 단백질 응집 질환, 피크병(Pick's disease), 진행성 핵상 마비(PSP), 전두 측두엽 치매(FTD), 염색체 17에 연결된 FTD 및 파킨슨병(FTDP-17), 탈억제-치매-파킨슨병-근위축증 복합증(DDPAC), PPND(pallido-ponto-nigral degeneration), 광-ALS 증후군, PNLN(pallido-nigro-luysian degeneration), 피질 기저핵 변성(CBD), 경미한 인지기능장애(MCI), 피부암, 흑색종, 메트헤모글로빈혈증, 바이러스성 감염, 세균 감염증, 원충 감염증, 기생충 감염, 말라리아, 내장 리슈만편모충증(visceral leishmaniasis), 아프리카수면병, 톡소플라즈마증, 편모충증(giardiasis), 샤가스병(Chagas disease), C형 간염 바이러스(HCV) 감염, 인체 면역결핍 바이러스(HIV) 감염, 웨스트 나일 바이러스(WNV) 감염, 시누클레인병증(synucleinopathy), 파킨슨병(PD), 루이 소체 치매(Lewy body dementia, DLB), 다계통 위축(MSA), 약물-유발성 파킨슨병, 순수 자율신경계 부전(pure autonomic failure, PAF), 패혈성 쇼크, 과도한 혈액학적 반응, 유방암, 조울증, 알츠하이머병(AD)으로부터 선택되는 병리학적 상태의 예방 또는 치료 및 보다 일반적으로 중추 신경계의 퇴행성 질환의 치료를 위해 의도되는 약제를 제조하기 위한 공정인 것을 특징으로 하는 약제를 제조하기 위한 공정.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하기 위한 신규한 공정에 관한 것으로, 상기 방법은 고순도를 갖는 생성물을 얻을 수 있게 하는 동시에 수행하기에 매우 간단하며 높은 수율을 제공한다. 이 방법은 몇 가지 단계로 다른 할로젠화물, 특히 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드를 얻을 수 있게 한다. 따라서, 이 공정은 고품질이고 좋은 수율을 갖는 메틸렌 블루를 얻기 위한 경로의 제1 단계를 구성한다.

배경 기술

[0002] 위치3 및 위치 7에서 동일하거나 상이할 수 있는 기로 치환된 페노티아진 유도체를 합성하기 위한 다양한 공정은 선행 기술로부터 공지되어 있다. 모든 이들 공정에서의 공통 요소는 이들이 여러 단계로 수행된다는 것이다.

[0003] 문헌 “A synthetic Route to 3-(Dialkylamino)phenothiazin-5-ium Salts and 3,7-Disubstituted Derivatives Containing Two Different Amino Groups” (L. Strekowski, D. F. Hou 및 R. L. Wydra; Journal of Heterocyclic Chemistry; 1993; 30; 1693-1695)는 위치 3 및 7에서 별개의 기로 치환된 페노티아진 유도체의 제조를 여러 단계로 기술한다. 이 공정의 제1 단계는 페노티아진을 정제되고 분리된, 페노티아진-5-일류 테트라

요오다이드로도 알려진 과요오드 화합물로 전환하는 단계로 이루어진다. 이 공정의 제2 단계는 위치 3에서 디알킬아민으로 치환된 페노티아진 유도체를 얻기 위해, 2몰 당량의 디알킬아민을 상기 과요오드 화합물에 첨가하는 단계로 이루어진다. 적어도 4 몰 당량의 또 다른 디알킬아민으로의 처리는 위치 3 및 7에서 치환된 비대칭 페노티아진 유도체를 얻는 것을 가능하게 한다. 이 공정은 K.J. Mellish 등의 Photochemistry and Photobiology, 2002, 75(4); 392-397에 의해 C₂ 내지 C₆ 알킬로의 3,7-비스(디알킬아미노)페노티아진-5-일립 요오다이드의 합성에 적용되었다. 이 공정은 클로로포름과 같은 용매의 사용을 요구하며, 이의 산업적-규모의 사용은 별로 바람직하지 않다. 또한 수율은 최대 55%이다.

[0004] 문헌 “A novel set of symmetric methylene blue derivative exhibits effective bacteria photokilling - a structure - response study” (Anita Gollmer 등, Photochem. Photobiol. Sci.; vol.14, n° 2, 1 January 2015, p.335-351)는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일립 과요오드 화합물을 통한 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일립 클로라이드의 다단계 제조를 설명하는 유일한 것이다. 이 공정의 제1 단계는 페노티아진을 정제되고 분리되는 과요오드 화합물로 전환하는 단계로 이루어진다. 제2 단계는 메탄올과 디클로로메탄의 혼합물에 용해된 디메틸아민으로 과요오드 화합물을 처리하는 단계로 이루어진다. 이온 교환은 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일립 클로라이드를 얻는 것을 가능하게 한다. 정확하고 재현 가능한 절차는 개시되어 있지 않다. 이 공정은 디클로로메탄과 같은 용매의 사용을 요구하며, 이의 산업적-규모의 사용은 별로 바람직하지 않다. 이 공정을 재현하기 위한 시도를 할 때, 낮은 수율(42.7%) 및 85.36%의 순도를 갖는 생성물(HPLC)이 얻어졌다.

[0005] N. Leventis 등의 문헌 Tetrahedron 1997 vol. 53, N° 29, 10083-10092, 1997은 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일립 브로마이드의 2-단계 합성: 먼저, 3,7-비스(디브로모)페노티아진-5-일립 브로마이드의 형성을 가능하게 하는 아세트산 내에서의 과량의 브롬으로의 처리, 이후 디메틸아민으로의 처리를 기술한다. 이 공정의 제1 단계는 과량(20 당량)의 산소가 제거된 브롬 및 아세트산의 사용, 및 제어하기 어려운 브롬화 반응의 순간적인 특성과 같은 많은 단점을 가지며, 이는 산업 규모의 적용(application)과 호환되지 않는다. 이 공정의 제2 단계는 클로로포름과 같은 용매의 사용을 요구하며, 이의 산업적-규모의 사용은 별로 바람직하지 않다. 제품은 실리카 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제되어야 하며, 이 방법은 제품의 대량 생산에는 별로 적합하지 않다.

[0006] 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일립 클로라이드는 산화 환원 지표 및 염료, 생물 물리학 시스템에서의 광학적 노출제, 나노 다공성 물질에서 분리 물질로서, 및 광전자 화학적 이미징에서 오랫동안 사용되어 온 화합물이다. 이는 또한 소독제, 및 항감염제로서, 해독제 및 진단제로서의 이의 적용으로 알려져 있다. 이는 특히 부인과 의학(gynecology), 신생아학, 암학, 종양학, 비뇨기과학, 안과학 및 위장병학, 및 혈액 내 병원성 오염 물질 감소에서의 사용을 갖는다(GB 2 373 787). 과도한 혈액학적 반응의 예방 또는 억제(WO 03/082296), 알츠하이머 병의 치료 및 보다 일반적으로 중추 신경계의 퇴행성 질환의 치료(WO 2008/007074)와 같은 치료분야에서의 새로운 용도가 개발 중에 있다.

[0007] 이들 적용을 위해, 유기 및 금속 불순물이 거의 없는 메틸렌 블루 조성물을 갖는 것이 필요하다.

[0008] 메틸렌 블루를 제조하기 위한 몇몇 공지된 공정은 금속 시약의 사용(WO 2005/054217; WO 2006/032879)을 요구하고, 대량의 금속 잔류물로 오염된 생성물을 초래한다. 이들 불순물의 양의 감소는 세심한 정제 단계를 요구한다.

[0009] 이는 3,7-비스(디메틸아미노)-페노티아진-5-일립 분자의 금속-복합 특성에 의해 제한된다.

[0010] 메틸렌 블루 및 이의 유기 불순물: 아주르(azure) A, 아주르 B 및 아주르 C는 매우 근접한 구조를 가지며, 이는 이들이 통상적인 분리 기술을 사용하여 분리되기 어렵게 만든다.

[0011] 메틸렌 블루로부터 금속 및 유기 오염 물질을 제거하기 위한 메틸렌 블루를 정제하는 방법이 기술되어 있다(WO 2008/007074; WO 2008/006979). 그러나, 이러한 정제 방법이 적용되는 미가공 메틸렌 블루의 합성은 크롬 유도체와 같은 독성 시약의 사용을 포함한다.

[0012] 결과적으로, 만족스러운 수율로 고순도의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일립 할라이드를 직접 얻을 수 있게 하는 공정에 대한 필요성이 남아 있으며, 이 공정은 산화 크롬과 같은 매우 독성인 시약을 요구하지 않는다.

[0013] 높은 수율 및 높은 순도로 수행하기 간단한 공정의 장점에 의해 치료 분야에서의 사용을 위한 메틸렌 블루를 제조할 수 있게 하는 공정에 대한 필요가 특히 존재한다.

[0014] 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드는 다양한 전환 방법에 의해 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드를 쉽게 얻을 수 있게 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명의 목적은 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하는 신규한 공정을 개발하는 것이었다. 이러한 공정은 간단한 이온 교환 또는 아래에 기술될 다른 공지된 방법에 의해 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드 또는 메틸렌 블루를 얻는 것을 가능하게 한다.

[0016] 본 출원인은 3,7-비스(디메틸아미노)-페노티아진-5-일류 요오다이드를 합성하는 공정을 개발하고자 하며, 이는 빠르고, 저렴하며, 높은 수율 및 순도를 가지며, 산업적 규모로 쉽게 추정될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0017] 본 발명은 3,7-비스(디메틸아미노)-페노티아진-5-일류를 제조하는 공정에 관한 것이며, 이 공정은 출발 물질로 페노티아진을 사용하며 다음의 단계를 포함한다:

[0018] 페노티아진을 디요오드로 처리하는 단계,

[0019] 단계 a)로부터 직접 생성되는 반응 매질을 디메틸아민으로 처리하는 단계.

[0020] 하나의 바람직한 구체예에 따르면, 디요오드로의 처리는 페노티아진에 대해 2.5 몰 당량 내지 3.5 몰 당량의 범위의 양의 디요오드로 수행된다.

[0021] 보다 유리하게는, 상기 디요오드로의 처리는 페노티아진에 대해 2.9 몰 당량 내지 3.3 몰 당량의 범위의 양의 디요오드로 수행된다.

[0022] 하나의 바람직한 구체예에 따르면, 단계 b) 전에, 단계 a)로부터 생성된 반응 매질은 5 °C 내지 50 °C, 바람직하게는 10 °C 내지 45 °C, 보다 바람직하게는 20 °C 내지 35 °C의 온도 범위에서 조절된다.

[0023] 하나의 바람직한 구체예에 따르면, 디메틸아민으로의 처리는 페노티아진에 대해 적어도 7 몰 당량의 디메틸아민으로 수행된다.

[0024] 하나의 바람직한 구체예에 따르면, 단계 a)에서, 상기 용매는: 방향족 용매 또는 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물, 바람직하게는 톨루엔 또는 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다.

[0025] 하나의 바람직한 구체예에 따르면, 단계 b)에서, 상기 디메틸아민은 수중(in water)의 용액의 형태로 상기 반응 매질 내로 도입된다.

[0026] 하나의 바람직한 구체예에 따르면, 단계 b)의 처리의 결과로서 침전물이 형성되고, 상기 침전물은 여과에 의해 회수된다.

[0027] 본 발명은 또한 아래에서 보다 상세히 설명되는 바와 같이, 3,7-비스(디알킬아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 포함하는 조성물을 제조하기 위한 전술한 공정의 사용에 관한 것으로, 여기서 상기 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드는 상기 조성물의 적어도 95%를 나타내며, 상기 %는 246 nm에서의 검출로 HPLC에 의해 측정된다.

[0028] 본 발명은 또한 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드를 제조하기 위한 공정에 관한 것으로, 이 공정은 다음을 포함한다:

[0029] i) 전술되고 아래에서 상세히 기술되는 공정에 따른 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하는 단계,

[0030] ii) 상기 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드로 전환하는 단계.

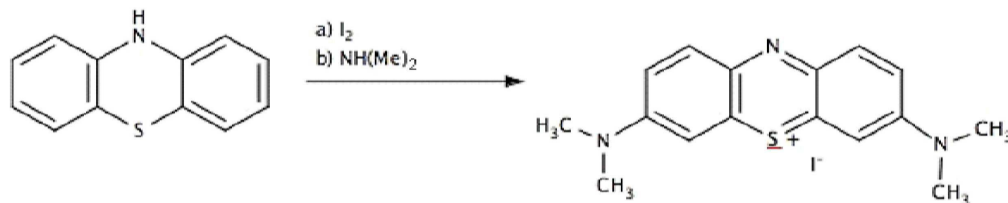
[0031] 본 발명은 또한 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드를 포함하는 약제를 제조하기 위한 공정에 관한 것이며, 상기 공정은 전술되고 아래에서 상세히 기술되는 공정에 따른 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드의 제조, 및 약학적으로 허용되는 매질에 대한 이들의 도입을 포함한다.

[0032] 하나의 바람직한 구체예에 따르면, 약제를 제조하기 위한 공정은 타우병증(tauopathy), 타우 단백질 응집 질환, 피크병(Pick's disease), 진행성 핵상 마비(PSP), 전두 측두엽 치매(FTD), 염색체 17에 연결된 FTD 및 파킨슨 병(FTDP-17), 탈억제-치매-파킨슨병-근위축증 복합증(DDPAC), PPND(pallido-ponto-nigral degeneration), 광-ALS 증후군, PNLD(pallido-nigro-luysian degeneration), 피질기저핵 변성(CBD), 경미한 인지기능장애(MCI), 피부암, 흑색종, 메트헤모글로빈혈증, 바이러스성 감염, 세균 감염증, 원충 감염증, 기생충 감염, 말라리아, 내장 리슈만편모충증(visceral leishmaniasis), 아프리카수면병, 독소플라즈마증, 편모충증(giardiasis), 샤가스 병(Chagas disease), C형 간염 바이러스(HCV) 감염, 인체 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염, 웨스트 나일 바이러스(WNV) 감염, 시누클레인병증(synucleinopathy), 파킨슨병(PD), 루이 소체 치매(Lewy body dementia, DLB), 다계통 위축(MSA), 약물-유발성 파킨슨병, 순수 자율신경계 부전(pure autonomic failure, PAF), 패혈성 쇼크, 과도한 혈액학적 반응, 유방암, 조울증, 알츠하이머병(AD)으로부터 선택되는 병리학적 상태의 예방 또는 치료 및 보다 일반적으로 중추 신경계의 퇴행성 질환의 치료를 위해 의도되는 약제의 제조에 관한 것이다.

[0033] 일 이상의 성질에 뒤따르는 표현 "필수적으로 이루어지는"은 본 발명의 특성 및 성질을 크게 변화시키지 않는 성분 또는 단계가 명시적으로 열거된 성분 또는 단계 외에 본 발명의 공정 또는 물질에 포함될 수 있음을 의미한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 발명은 하나 및 동일한 반응 매질에서 수행되는 페노티아진을 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이드로 전환시키는 2-단계 공정에 관한 것이다. 이 전환 공정은: a) 페노티아진을 디요오드로 처리하는 단계; b) 단계 a)로부터 직접 생성된 반응 매질을 디알킬아민으로 처리하는 단계를 포함한다.



[0035]

[0036] 반응식 1: 페노티아진의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이드로의 1-포트(one-pot) 전환.

[0037] 이 제조 공정은 높은 순도로 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이드를 얻는 것을 가능하게 하는 동시에 수행하기 매우 간단하며 높은 수율을 제공한다.

[0038] 페노티아진에 대한 디요오드의 첨가는 산화 반응을 생성한다는 것이 선행 기술로부터 알려져 있다.

[0039] 페노티아진의 요오드로의 산화는 반응의 중간 생성물인 과요오드 화합물을 형성하는 것을 가능하게 하며, 이는 이전 공정에서 정제 및 분리된다.

[0040] 본 발명은 과요오드 화합물의 분리 및 정제를 요구하지 않는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오드 의 제조를 위한 공정에 관한 것이다.

[0041] 실제로, 추가적인 단계에서의 과요오드 화합물의 분리 및 정제는 디메틸아민으로의 처리 후 상대적으로 불만족스러운 품질의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이드에서 초래되며, 이러한 공정은 낮은 수율을 제공한다.

[0042] 본 발명의 공정은 2개의 필수적인 단계가 동일한 반응 매질에서 수행되는 것으로 특징지어진다. 이러한 공정은 일반적으로 "1-포트", 문자 그대로 "1 반응기"라고도 하는데, 이는 단계 b)의 관여 전에 단계 a)의 생성물의 완전 또는 부분적 분리 또는 정제없이 반응의 연속이 수행됨을 의미한다. 반응 매질의 조성은 시간에 따라 변화하나, 중간 생성물은 분리 및/또는 정제되지 않으며, 최종 생성물만이 반응 매질로부터 분리된다. 본 발명의 공정에서, 적어도 두 개의 연속적인 반응이 일어나고, 반응 매질의 조성은 시간에 따라 변화하나, 페노티아진 과요오드 화합물은 분리 및/또는 정제되지 않고, 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이 드만이 반응 매질로부터 분리된다.

[0043] 이러한 공정은 수행하기 쉽고 적은 조작을 요구한다는 이점을 갖는다. 일반적으로, 1-포트 공정은 중간체의 분리 및 정제로 수행되는 것보다 덜 순수한 혼합물을 생성하는 것으로 유명하다. 그러나, 현재의 경우, 놀랍게도

하나의 동일한 반응 매질에서 수행되는 두 단계 a) 및 b)의 공정은 페노티아진 과요오드 화합물의 분리 및 정제 로 수행되는 유사한 공정보다 높은 순도의 생성물을 생성한다는 점에 주목해야 한다.

- [0044] 페노티아진:
- [0045] 출발 제품은 시판 제품인 페노티아진이다.
- [0046] 바람직하게는, 출발 제품으로서 사용되는 페노티아진은 246 nm에서 검출되는 고성능 액체 크로마토그래피에 의 해 측정된 98% 이상(면적의 %)의 유기 순도를 갖는 출발 제품으로서 사용된다.
- [0047] 유리하게는, 금속 불순물을 거의 포함하지 않거나 전혀 포함하지 않는 페노티아진이 사용된다. 바람직하게는, 200 ppm 미만의 금속 오염 물질, 유리하게는 100 ppm 미만의 금속 오염 물질, 보다 유리하게는 50 ppm 미만의 금속 오염 물질, 및 보다 유리하게는 20 ppm 미만의 금속 오염 물질을 포함하는 페노티아진이 사용된다.
- [0048] 용어 "금속 오염 물질"은 주기율표의 원소의 모든 금속 및 특히: Cd, Cr, Hg, Mn, Ni, Sn, Pb, Al, Fe, Cu, Zn, As, Mo, Mg, Ti, V, U, Co를 의미하는 것으로 의도된다. 보다 구체적으로, 용어 "금속 오염 물질"은 "무거운" 금속 및 특히: Al, Cd, Cr, Cu, Sn, Mn, Hg, Mo, Ni, Pb, Zn을 의미하는 것으로 의도된다..
- [0049] 단계 a): 페노티아진의 디요오드로의 처리
- [0050] 본 발명에 따르면, 단계 a) 및 b)는 용매 또는 용매의 혼합물에서 수행된다.
- [0051] 단계 a)에서, 단일 용매 또는 용매의 혼합물이 사용될 수 있다. 단계 b)에서, 디메틸아민은 단계 a)의 용매와 동일하거나 상이할 수 있는 용매 중 용액의 형태로 반응 매질 내에 도입된다.
- [0052] 페노티아진은 디요오드로 처리된 후, 용매 또는 용매의 혼합물 내에서 디메틸아민으로 처리되며, 이는 특히 페 노티아진 및 디요오드를 용해시키는 능력으로 선택된다.
- [0053] 본 발명의 공정에 사용될 수 있는 용매 중에서, 언급은 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올; 테트라하이드로퓨란; 톨루엔, 크실렌 및 에틸벤젠과 같은 방향족 용매; 아세토니트릴; 이들 용매의 혼합물에 대 해 이루어질 수 있다.
- [0054] 바람직하게는, 페노티아진의 디요오드로의 처리는 방향족 용매 및 아세토니트릴로부터 선택된 용매에서 수행된 다.
- [0055] 유리하게는, 상기 용매는 톨루엔 및 아세토니트릴로부터 선택된다.
- [0056] 유리하게는, 페노티아진의 디요오드로의 처리는 페노티아진에 대해 적어도 2.5 몰 당량 및 최대 3.5 몰 당량의 디요오드로 수행된다. 이 값 범위를 벗어나면, 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이드 수율이 크 게 감소한 것으로 나타났다. 바람직하게는, 페노티아진의 디요오드로의 처리는 페노티아진에 대해 적어도 2.7 몰 당량 및 최대 3.3 몰 당량의 디요오드, 바람직하게는 페노티아진에 대해 적어도 2.8 몰 당량 및 최대 3.2 몰 당량의 디요오드로 수행된다.
- [0057] 바람직하게는, 페노티아진의 디요오드로의 처리는 페노티아진에 대해 대략 3 몰 당량의 디요오드로 수행된다.
- [0058] 제1 바람직한 구체예에 따르면, 단계 a)는 페노티아진에 대해 적어도 2.5 몰 당량 및 최대 3.5 몰 당량의 디요 오드의 존재 하에 톨루엔에서 수행된다.
- [0059] 바람직하게는, 단계 a)는 페노티아진에 대해 적어도 2.7 몰 당량 및 최대 3.3 몰 당량의 디요오드, 보다 바람직 하게는 페노티아진에 대해 적어도 2.8 몰 당량 및 최대 3.2 몰 당량의 디요오드의 존재 하에 톨루엔에서 수행된 다.
- [0060] 제2 바람직한 구체예에 따르면, 단계 a)는 페노티아진에 대해 적어도 2.5 몰 당량 및 최대 3.5 몰 당량의 디요 오드의 존재 하에 아세토니트릴에서 수행된다.
- [0061] 바람직하게는, 단계 a)는 페노티아진에 대해 적어도 2.7 몰 당량 및 최대 3.3 몰 당량의 디요오드, 보다 바람직 하게는 페노티아진에 대해 적어도 2.8 몰 당량 및 최대 3.2 몰 당량의 디요오드의 존재 하에 아세토니트릴에서 수행된다.
- [0062] 바람직하게는, 단계 a)는 주위 온도(ambient temperature) 내지 100 °C 범위의 온도에서의 교반과 함께 수행된 다. 이 단계는 발열성이 아니므로, 시약 및 용매(들)는 반응기에 도입된 후 선택된 온도에서 조절된다.

- [0063] 유리하계는, 페노티아진의 디요오드로의 처리는 30 °C 내지 90 °C, 유리하계는 40 °C 내지 80 °C, 보다 바람직 하계는 50 °C 내지 70 °C 범위의 온도에서 수행된다.
- [0064] 바람직하계는, 페노티아진의 디요오드로의 처리의 총 소요 시간은 15분 내지 6시간, 유리하계는 30분 내지 4시간, 보다 바람직하계는 1시간 내지 3시간이다.
- [0065] 박막 크로마토그래피 또는 HPLC(고성능 액체 크로마토그래피)에 의한 반응의 진행을 모니터링하는 것이 가능하다.
- [0066] 유리하계는, 페노티아진의 디요오드로의 처리는:
- [0067] · 15분 내지 6시간의 기간 동안 30 °C 내지 90 °C 범위의 온도에서,
 - [0068] · 바람직하계는 30분 내지 4시간의 기간 동안 30 °C 내지 90 °C 범위의 온도에서,
 - [0069] · 유리하계는 1시간 내지 3시간의 기간 동안 40 °C 내지 80 °C의 온도에서 수행된다.
- [0070] 종래 기술과 달리, 이 반응의 결과에서 얻어진 반응 매질은 중간 생성물을 부분적 또는 완전히 분리 및/또는 정제함 없이 직접 디메틸아민으로의 처리에 도입된다.
- [0071] 단계 b) 반응 매질의 디메틸아민으로의 처리
- [0072] 유리하계는 용매 내의 용액의 형태로 도입되는 디메틸아민 $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 는 단계 a)의 결과에서 반응 매질에 첨가된다.
- [0073] 디메틸아민 용액은 물, 테트라하이드로퓨란, 메탄올, 에탄올, 이들 용매의 혼합물로부터 선택되는 용매 또는 용매의 혼합물 내에 있을 수 있다.
- [0074] 바람직하계는, 디메틸아민은 물 또는 테트라하이드로퓨란 또는 이들 용매의 혼합물 내의 용액의 형태로 반응 매질 내로 도입된다.
- [0075] 보다 바람직하계는, 디메틸아민은 수중의 용액의 형태로 반응 매질 내로 도입된다.
- [0076] 제1 바람직한 구체예에 따르면, 디메틸아민의 도입 후의 반응 매질은 99/1 내지 50/50, 유리하계는 95/5 내지 60/40, 보다 바람직하계는 90/10 내지 70/30 범위의 부피 비로 톨루엔 및 물의 혼합물을 포함한다.
- [0077] 제2 바람직한 구체예에 따르면, 디메틸아민의 도입 후의 반응 매질은 99/1 내지 50/50, 유리하계는 95/5 내지 60/40, 보다 바람직하계는 90/10 내지 70/30 범위의 부피 비로 아세토니트릴 및 물의 혼합물을 포함한다.
- [0078] 바람직하계는, 디메틸아민으로의 처리는 페노티아진에 대해 적어도 6 몰 당량의 디메틸아민, 바람직하계는 페노티아진에 대해 적어도 7 몰 당량의 디메틸아민, 보다 유리하계는 페노티아진에 대해 적어도 8 몰 당량의 디메틸아민으로 수행된다.
- [0079] 바람직하계는, 디메틸아민으로의 처리는 페노티아진에 대해 6 내지 15 몰 당량의 디메틸아민, 바람직하계는 페노티아진에 대해 7 내지 12 몰 당량의 디메틸아민, 보다 유리하계는 페노티아진에 대해 8 내지 12 몰 당량의 디메틸아민으로 수행된다.
- [0080] 디메틸아민의 첨가는 발열 반응을 초래한다.
- [0081] 유리하계는, 반응 매질의 온도는 디메틸아민의 도입 전에 조절된다. 바람직하계는, 반응 매질의 온도는 디메틸아민이 도입되는 시점에서 1 °C 내지 50 °C, 바람직하계는 2 °C 내지 40 °C, 보다 바람직하계는 5 °C 내지 30 °C이다.
- [0082] 반응의 발열은 디메틸아민의 도입의 소요 기간 동안의 반응 매질의 온도 증가를 초래한다. 모든 디메틸아민이 반응 매질 내로 부어진 후, 온도는 안정화된다. 유리하계는 반응 매질의 온도는 이후 조절되고 20 내지 25 °C에서 유지된다.
- [0083] 바람직하계는, 반응 매질은 이후 교반되면서 20분 내지 6시간, 바람직하계는 1시간 내지 5시간, 보다 바람직하계는 2시간 내지 4시간 동안 20 내지 25 °C 범위의 온도로 유지된다.
- [0084] 디메틸아민의 반응 매질에 대한 첨가는 이 매질의 색상 변화를 초래하며, 이는 갈색으로부터 진한 청색으로 변한다.
- [0085] 본 발명에 따르면, 이 기간 후, 반응 매질 내의 고체의 형성이 관측된다. HPLC에 의해 반응의 진행을 모니터링

하는 것이 가능하다.

- [0086] 디메틸아민과의 반응 후, 3,7-비스(디알킬아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드의 침전을 촉진시키기 위해, 불용성이거나 난용성인 또 다른 용매의 첨가에 의해 반응 매질을 처리하는 것이 가능하다. 반응이 수행된 용매의 선택에 따라, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 에탄올, 아세톤, 물 또는 이들 용매의 혼합물의 선택을 사용하는 것이 가능하다.
- [0087] 제1 바람직한 구체예에 따르면, 반응 매질은 톨루엔을 포함하고, 단계 b)의 결과에서, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 아세톤, 에탄올, 물 또는 이들 용매의 혼합물 중에서 선택된 용매가 첨가된다.
- [0088] 제2 바람직한 구체예에 따르면, 반응 매질은 아세토니트릴을 포함하고, 단계 b)의 결과에서, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 아세톤, 에탄올, 물 또는 이들 용매의 혼합물 중에서 선택된 용매가 첨가된다.
- [0089] 3,7-비스(디알킬아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드는 이후 예를 들어 소결된 유리 깔때기 또는 여과포(filtering cloth)일 수 있는 적합한 여과 지지체 상의 여과에 의해 반응 매질로부터 분리된다.
- [0090] 필터에 의해 유지되는 분획은 3,7-비스(디알킬아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 포함하는 조성물이다.
- [0091] 여과액은 제거되며, 침전물은 용매로 1회 이상 세척된다.
- [0092] 바람직하게는, 여과 후에 상기 고체의 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토니트릴, 아세톤, 에탄올, 디클로로메탄, 물 또는 이들 용매의 혼합물로부터 선택될 수 있는 용매로의 세척 단계가 뒤따른다.
- [0093] 본 발명의 또 다른 주제는 신뢰할 수 있고, 재현 가능하며 산업적 규모에 적용 가능한 진술한 공정의 양호한 화학적 순도의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 제조하기 위한 사용이다.
- [0094] 본 발명의 공정은 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드에 대한 European Pharmacopeia 8.6 (2015년 공개)에 기술된 방법에 따른 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에서 측정된 면적의 %로서 85% 이상, 바람직하게는 90% 이상, 보다 바람직하게는 95% 이상, 및 유리하게는 98% 이상의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드 함량을 갖는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 포함하는 조성물에 대한 접근을 제공한다.
- [0095] 본 발명의 공정은 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드에 대한 European Pharmacopeia 8.6 (2015년 공개)에 기술된 방법에 따른 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에서 측정된 면적의 %로서 3% 이하, 바람직하게는 2% 이하, 보다 바람직하게는 1% 이하의 3-(디메틸아미노)-7-(메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 갖는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드를 포함하는 조성물에 대한 접근을 제공한다.
- [0096] 따라서 본 발명의 공정은 고순도 및 만족스러운 수율의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드에 대한 접근을 제공한다.
- [0097] 본 발명의 공정은 특히 위험하지 않은 출발 물질 및 용매를 사용한다. 이는 보다 큰 규모로 쉽게 추정될 수 있는 단계를 요구한다. 결과적으로 이 공정은 제품의 안전성, 수율 또는 품질과 관련된 어려움 없이 산업화될 수 있다.
- [0098] 이들 품질은 메틸렌블루로도 알려진 3,7-비스(디메틸아미노)-페노티아진-5-일류 클로라이드를 만족시키는 품질 및 높은 수율을 얻는데 필수적이다.
- [0099] 이 공정은 빠르며, 저렴하고 비-독성인 출발 물질을 요구하며, 결과적으로 이의 산업적 규모로의 적용은 메틸렌블루를 제조하기 위한 현재 공정을 대체하는 것을 가능하게 할 수 있다.
- [0100] 본 발명의 주제는 또한 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드를 제조하기 위한 공정이다. 이 공정은 진술한 공정에 따른 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드의 제조 및 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드로의 전환의 추가적인 단계를 포함한다.
- [0101] 제1 구체예에 따르면, 요오다이드의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드로의 전환은 이온 교환에 의해 수행된다. 요오다이드 이온의 클로라이드 이온으로의 교환은 예를 들어, Amberlite® 수지, 특히 Amberlite® IRA958 수지와 같은 이온 교환 수지에 의해 수행된다. 이러한 단계는 당업자에게 잘 알려져 있으며; 참조는 특히 작동 조건의 세부 사항에 대해 Anita Gollmer 등의 Photochem. Photobiol. Sci.; vol.14, n° 2, 1 January 2015, p.335-351에 대해 만들어질 수 있다.

- [0102] 제2 구체예에 따르면, 요오다이드의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드로의 전환은 출원 WO 2008/006979, 특히 실험 섹션에 기술된 공정을 구현함으로써 수행된다.
- [0103] 간략하게, 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드는 3,7-비스(디메틸아미노)-10-벤조일페노티아진으로 전환된다. 이는 이후에 실리카 상의 여과 및 디클로로메탄으로 세척에 의해 정제된다. 정제된 생성물은 퀴논, 예를 들어, 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(DDQ)으로의 처리에 의해 탈벤조일화되고 산화된다. 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진은 이후 HCl로 염화, 중화되고 선택적으로 재결정화된다.
- [0104] 따라서, 고순도의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드가 얻어지고, 이는 시판 제품인 페노티아진을 출발 물질로서 사용하였으며, 이의 합성은 미가공(crude)-품질 메틸렌블루의 제조를 위해 일반적으로 사용되는 크롬 유도체와 같은 매우 독성인 시약의 사용을 요구하지 않는다.
- [0105] 또한, 벤조일화 반응 동안, 3,7-비스(디메틸아미노)-페노티아진-5-일류 요오다이드가 우선적으로 벤조일화되는 반면, 3-디메틸아미노-7-메틸아미노페노티아진 -5-일류 요오다이드, 3,7-비스(메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드 및 3-메틸아미노페노티아진-5-일류 요오다이드는 매우 약하게 벤조일화된다. 또한, 이들이 벤조일화된 경우, 3-디메틸아미노-7-메틸아미노페노티아진-5-일류 요오다이드, 3,7-비스(메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드 및 3-메틸아미노페노티아진 -5-일류 요오다이드 또한 소량 폴리벤조일화된다. 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드의 가장 빈번한 오염 물질의 이러한 특정 특성은 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드의 벤조일화된 형태의 정제 동안 이들 오염 물질의 제거를 용이하게 한다. 따라서, 선택적으로 출원 WO 2008/006979에 기술된 방법에 뒤따르는 본 발명의 공정은 그의 일반적인 오염물: 아주르 B, 아주르 A 및 아주르 C가 실질적으로 없는 메틸렌 블루에 대한 접근을 제공한다.
- [0106] 제3 구체예에 따르면, 요오다이드의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드로의 전환은 출원 WO 2008/007074, 특히 실험 섹션에 기재된 방법을 구현함으로써 수행된다.
- [0107] 이 공정은 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드의 아세틸 화를 포함하여 N-3,7-비스(디메틸아미노)-10-아세틸페노티아진을 제공한다. 이는 이후 에탄올로부터의 재결정화에 의해 정제된다. 정제된 생성물은 FeCl₃로의 처리에 의해 탈아세틸화되고 산화된다. 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진 클로라이드는 선택적으로 산 pH에서 물로부터 재결정화된다.
- [0108] 본 발명의 공정은 European Pharmacopeia 8.6 (2012년 1월판)의 방법에 따른 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 면적의 %로서, 97% 이상, 바람직하게는 98% 이상의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드 함량을 갖는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드(메틸렌 블루)를 포함하는 조성물에 대한 접근을 제공한다.
- [0109] 본 발명의 공정은 European Pharmacopeia 8.6 (2015년 공개)의 방법에 따른 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 측정된 면적의 %로서, 2% 이하, 바람직하게는 1% 이하의 3-디메틸아미노-7-메틸아미노페노티아진-5-일류 클로라이드(아주르 B) 함량을 갖는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드를 포함하는 조성물에 대한 접근을 제공한다.
- [0110] 본 발명의 공정은 또한 금속 불순물을 거의 포함하지 않거나 전혀 포함하지 않는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드를 포함하는 조성물에 대한 접근을 제공한다. 본 발명의 공정은 특히 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드 및 200 ppm 미만의 금속 오염 물질, 유리하게는 100 ppm 미만의 금속 오염 물질, 보다 바람직하게는 50 ppm 미만의 금속 오염 물질, 및 보다 유리하게는 20 ppm 미만의 금속 오염 물질을 포함하는 조성물에 대한 접근을 제공한다. 금속 함량은 European Pharmacopeia 8.6 (2015년 공개)의 방법에 따라 측정된다.
- [0111] 용어 "금속 오염 물질"은 원소의 주기율표의 모든 금속 및 특히: Cd, Cr, Hg, Mn, Ni, Sn, Pb, Al, Fe, Cu, Zn, As, Mo, Mg, Ti, V, U, Co를 의미하는 것으로 의도된다. 보다 구체적으로, 용어 "금속 오염 물질"은 "무거운" 금속 및 특히: Al, Cd, Cr, Cu, Sn, Mn, Hg, Mo, Ni, Pb, Zn를 의미하는 것으로 의도된다.
- [0112] 본 발명의 방법은 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드가 실질적으로 없는 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드를 포함하는 조성물을 얻는 것을 가능하게 한다.
- [0113] 메틸렌 블루로도 알려진 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드는 다양한 감염의 치료에 수십 년 동안 사용되어 왔다. 이는 소독제, 항감염제, 메트헤모글로빈혈증의 치료제 및 진단제로서 사용된다.

- [0114] 이의 항바이러스 활성은 최근 입증되었으며, 이는 타우병증(tauopathy), 타우 단백질 응집 질환, 피크병(Pick's disease), 진행성 핵상 마비(PSP), 전두 측두엽 치매(FTD), 염색체 17에 연결된 FTD 및 파킨슨병(FTDP-17), 탈억제-치매-파킨슨병-근위축증 복합증(DDPAC), PPND(pallido-ponto-nigral degeneration), 꺾ALS 증후군, PNLD(pallido-nigro-luysian degeneration), 피질기저핵 변성(CBD), 경미한 인지기능장애(MCI), 피부암, 흑색종, 메트헤모글로빈혈증, 바이러스성 감염, 세균 감염증, 원충 감염증, 기생충 감염, 말라리아, 내장 리슈만편모충증(visceral leishmaniasis), 아프리카수면병, 독소플라즈마증, 편모충증(giardiasis), 샤가스병(Chagas disease), C형 간염 바이러스(HCV) 감염, 인체 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염, 웨스트 나일 바이러스(WNV) 감염, 시누클레인병증(synucleinopathy), 파킨슨병(PD), 루이 소체 치매(Lewy body dementia, DLB), 다계통 위축(MSA), 약물-유발성 파킨슨병, 순수 자율신경계 부진(pure autonomic failure, PAF), 패혈성 쇼크, 과도한 혈액학적 반응, 유방암, 조울증, 알츠하이머병(AD)의 치료 및 보다 일반적으로 중추 신경계의 퇴행성 질환의 치료에 대한 사용을 위해 의도되는 약제의 제조를 위해 사용될 수 있다.
- [0115] 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류프 클로라이드는 또한 화장품 또는 안과적 적용을 위해 의도되는 제품에 사용될 수 있다.
- [0116] 이러한 모든 치료적 적용, 특히 장기간 동안의 메틸렌 블루의 재투여를 요구하는 알츠하이머병의 예방 및 치료, 보다 일반적으로 중추 신경계의 퇴행성 질환의 치료와 관련하여, 높은 순도를 갖고 금속 불순물이 거의 없는 메틸렌 블루를 가질 필요가 있다.
- [0117] 본 발명의 주제는 또한 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류프 클로라이드의 제조 및 제약 상 허용되는 이에 대한 도입을 포함하는 약제의 제조 공정이다.
- [0118] 상기 약제는 이들 적용에서 이의 사용을 위해 적합한 임의의 형태일 수 있다.
- [0119] 구체적으로, 언급은: 1 내지 500 mg의 메틸렌 블루를 포함하는 알약 또는 젤 캡슐 형태; g/l로서 0.05% 내지 2% 범위의 농도의 메틸렌 블루를 포함하는 수성 용액의 형태에 대해 만들어질 수 있다.
- [0120] 이러한 조성은 메틸렌 블루 외에, 예를 들어, 시트르산 및/또는 시트레이트, 포스페이트 완충제, 중합체, 셀룰로오스 유도체, 지질과 같은 본 기술 분야의 기술자에게 잘 알려진 부형제(excipient)를 포함한다.
- [0121] 의료 용도에서, 본 발명의 공정에 의해 얻어진 메틸렌 블루는 고순도의 이점을 가지며, 이는 적용에 필요하지 않은 신체 물질로의 도입을 회피한다.
- [0122] 본 발명의 공정의 효율은 비용이 저렴하고, 쉽게 재현할 수 있으며 산업 규모에 적용 가능한 제품에 접근하는 것을 가능하게 한다.
- [0123] 실험 섹션:
- [0124] I- 물질 및 방법:
- [0125] 1) 출발 물질 및 장비:
- [0126] 디요오드는 TCI 사로부터 구매되었다.
- [0127] 페노티아진은 ALFA AESAR, ACROS ORGANICS 사로부터 구매되었다.
- [0128] 디메틸아민은:
- [0129] · 수중의 40%wt 디메틸아민 트레이드 레퍼런스(trade reference) 하의 ACROS ORGANICS 사로부터
 - [0130] · THF 내의 디메틸아민 2M 용액의 트레이드 레퍼런스 하의 ACROS ORGANICS 사로부터
 - [0131] · MeOH 내의 디메틸아민 2M 용액의 트레이드 레퍼런스 하의 TCI 사로부터 구매되었다.
- [0132] 2) 분석 방법
- [0133] HPLC/MS
- [0134] 방법: 2015년 공개된 Pharmacopeia EP 8.6
- [0135] 장치: HPLC Agilent 1260 + MS Agilent 6120
- [0136] 컬럼: Waters XBridge Phenyl 100×4.6-3.5μm

- [0137] 검출: 246 nm
- [0138] 샘플 농도: 1000 ppm
- [0139] 샘플 용해 용매: TFA 0.1% aq./ACN (70/30)
- [0140] 용리(elution) 용매: 수중 아세트니트릴/0.1%(v/v) 트리플루오로아세트산
- [0141] MS에 대한 이온화 소스: Electrospray (ESI)
- [0142] MS에 대한 분석기: 간단한 사중 극자(quadrupole)
- [0143] MS에 대한 검출기: 전자 멀티플라이어(multiplier)
- [0144] 데이터 처리를 위한 컴퓨터 시스템: Agilent Chemstation Open Lab
- [0145] II. 프로토콜
- [0146] 실시예 1(비교): 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드의 2-단계 합성(Anita Gollmer 등, Photochem. Photobiol. Sci. ; 2014 ; DOI : 10.1039/C4PP00309H ; p.1-47에 따른):
- [0147] 1) 페노티아진-5-일류 테트라요오다이드의 합성(1294-X15)
- [0148] 10 g의 페노티아진(50 mmol, 1.0 당량) 및 200 ml의 디클로로메탄이 500 ml 3구 플라스크 내로 도입된다. 혼합물은 주위 온도에서 교반된다.
- [0149] 38.3 g의 디요오드(150 mmol, 3.0 당량)는 이후 주위 온도에서 교반과 함께 추가된다.
- [0150] 반응 매질은 이후 2시간 동안 주위 온도에서 계속 교반된다.
- [0151] 반응 매질은 이후 프릿, 포어(pore) 3에서 여과된다.
- [0152] 침전물은 20 ml의 디클로로메탄으로 세척된 후, 프릿, 포어 3에서 여과된다.
- [0153] 고체는 40 °C에서 오븐 내에서 건조된다.
- [0154] 31.6 g의 흑색, 미가공 페노티아진 테트라요오다이드가 얻어진다. 수율은 89.5%이다.
- [0155] 2) 페노티아진 테트라요오다이드의 3,7-비스(디메틸아미노)-페노티아진-5-일류 요오다이드로의 전환(1294-Y19)
- [0156] 4.5 g의 페노티아진 과요오드 화합물(7.1 mmol, 1.0 당량)은 500 ml 3구 플라스크 내로 도입되고 교반과 함께 주위 온도에서 메탄올(180 ml) 및 디클로로메탄(22.5 ml)에서 용해된다.
- [0157] 35.5 ml의 메탄올 내 2N 디메틸아민 용액(71.0 mmol, 10.0 당량)은 50분의 코스 동안 20 °C 내지 25 °C의 온도에서 조절되고 교반과 함께 운전된다.
- [0158] 반응 매질은 22 °C에서 6시간 동안 주위 온도에서 계속 교반된다.
- [0159] 반응 매질은 이후 프릿, 포어 4에서 여과된다.
- [0160] 생성물은 분말의 형태로 얻어지며 40 °C의 환기된 오븐에서 건조된다.
- [0161] 1.39 g의 흑색 고체가 얻어지며, 반응 수율은 47.7%이며, 이는 공정에 사용되는 페노티아진의 총량에 대해 42.7%에 대응한다.
- [0162] 생성물은 전술한 HPLC/MS 방법에 의해 분석된다.
- [0163] 얻어진 고체 내 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드 함량은 85.4%이다. 불순물 중, 11.11%의 양의 페노티아진 이량체가 확인되었다.
- [0164] 실시예 2: 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드의 1-단계 합성(1294-AD2):
- [0165] 88 g의 디요오드(346.2 mmol, 3.0 당량) 및 1.15 l의 톨루엔이 2 l 3구 플라스크에서 혼합된다. 23 g의 페노티아진(115.4 mmol, 1.0 당량)이 첨가되며, 주위 온도에서 교반된다.
- [0166] 반응 매질은 3시간 동안 주위 온도에서 계속 교반된다.
- [0167] 575 ml의 에탄올 내 2N 디메틸아민 용액(1154 mmol, 10.0 당량)은 이후 교반과 함께 20 내지 25 °C의 온도에서

조절된 반응 매질에 빠르게(1분 미만) 첨가된다.

- [0168] 반응 매질은 이후 2시간 30 동안 주위 온도에서 계속 교반된다.
- [0169] 반응 매질은 이후 프릿, 포어 3에서 여과된다.
- [0170] 침전물은 일단 톨루엔으로 세척된 이후, 프릿, 포어 3에서 여과된다.
- [0171] 고체는 40 °C에서 Rotavapor® 내에서 건조된다.
- [0172] 40.9 g의 흑색 생성물이 얻어지고; 얻어진 수율은 86%이다.
- [0173] 생성물은 전술한 HPLC/MS 방법에 의해 분석된다.
- [0174] 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이드 함량은 85%이다.
- [0175] 실시예 3: 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이드의 1-단계 합성(1294-AD68):
- [0176] 5 g의 페노티아진(25.1 mmol, 1.0 당량) 및 100 ml의 아세트니트릴은 250 ml 3구 플라스크에 첨가된다. 반응 매질은 40 °C로 가열된다.
- [0177] 19.7 g의 디요오드(77.8 mmol, 3.1 당량)가 첨가되며 가열은 2시간 동안 계속된다.
- [0178] 반응 매질은 25 °C로 냉각된다.
- [0179] H₂O 내의 40 wt% 용액 형태의 31.8 ml의 디메틸아민(250.9 mmol, 10.0 당량)은 반응 매질을 25 내지 30 °C로 유지하는 동안 도입된다.
- [0180] 매질은 25 °C에서 2시간 동안 교반된다.
- [0181] 매질은 100 ml의 아세톤으로 희석되고 25 °C에서 30분 동안 교반된다.
- [0182] 반응 매질은 프릿, 포어 3에서 여과된다.
- [0183] 침전물은 20 ml의 아세톤으로 4회 세척된다.
- [0184] 고체는 40 °C에서 환기된 오븐 내에서 하룻밤 동안 건조된다.
- [0185] 6.9 g의 흑색 생성물이 얻어지며; 얻어진 수율은 67%이다.
- [0186] 생성물은 전술한 방법에 따른 HPLC/MS에 의해 분석되며; 순도는 94.4%이다.
- [0187] 실시예 4: 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이드의 1-단계 합성(AD97)
- [0188] 상기 공정은 실시예 3에서와 같이 수행되며, 다음의 차이가 있다: 디메틸아민은 반응 매질이 10 내지 15 °C로 유지되는 동안 도입됨.
- [0189] 4.28 g의 흑색 생성물이 얻어지며; 얻어진 수율은 41%이다.
- [0190] 생성물은 전술한 방법에 따른 HPLC/MS에 의해 분석되며; 순도는 98.3%이다.
- [0191] 실시예 5: 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이드의 1-단계 합성(AD98)
- [0192] 상기 공정은 실시예 3에서와 같이 수행되며, 다음의 차이가 있다: 디메틸아민은 반응 매질이 35 내지 40 °C로 유지되는 동안 도입됨.
- [0193] 6.21 g의 흑색 생성물이 얻어지며; 얻어진 수율은 60%이다.
- [0194] 생성물은 전술한 방법에 따른 HPLC/MS에 의해 분석되며; 순도는 88.1%이다.
- [0195] 실시예 6: 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일륨 요오다이드의 1-단계 합성(AD99)
- [0196] 상기 공정은 실시예 3에서와 같이 수행되며, 다음의 차이가 있다: 디메틸아민은 반응 매질이 60 내지 70 °C로 유지되는 동안 도입됨.
- [0197] 4.82 g의 흑색 생성물이 얻어지며; 얻어진 수율은 47%이다.
- [0198] 생성물은 전술한 방법에 따른 HPLC/MS에 의해 분석되며; 순도는 73.3%이다.

- [0199] 실시예 7: 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드의 1-단계 합성(AD55)
- [0200] 5 g의 페노티아진(25.1 mmol, 1.0 당량) 및 100 ml의 아세토니트릴이 500 ml 3구 플라스틱 내로 도입된다. 반응 매질은 40 °C로 가열된다.
- [0201] 19.1 g의 디요오드(75.3 mmol, 3.0 당량)이 첨가되며 가열은 2시간 동안 계속된다.
- [0202] 반응 매질은 18 °C로 냉각된다.
- [0203] H₂O 내의 40 wt% 용액 형태의 31.8 ml의 디메틸아민(250.9 mmol, 10.0 당량)은 5분의 코스 동안 도입된다. 반응은 발열성이며 첨가의 종료 시, 24 °C의 반응 매질 온도가 관측된다.
- [0204] 매질은 주위 온도에서 2시간 동안 교반된다.
- [0205] 매질은 100 ml의 아세톤으로 희석되고 30분 동안 주위 온도에서 교반된다.
- [0206] 침전물은 프릿, 포어 3에서 여과되며 아세톤으로 세척된다.
- [0207] 고체는 40 °C에서 Rotavapor®에서 건조된다.
- [0208] 6.2 g의 흑색 생성물이 얻어지며; 얻어진 수율은 60%이다.
- [0209] 생성물은 전술한 방법에 따른 HPLC/MS에 의해 분석되며; 순도는 96.2%이다.
- [0210] 실시예 8: 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드의 1-단계 합성(AD62)
- [0211] 5 g의 페노티아진(25.1 mmol, 1.0 당량) 및 100 ml의 아세토니트릴이 500 ml 3구 플라스틱 내로 도입된다. 반응 매질은 40 °C로 가열된다.
- [0212] 25.5 g의 디요오드(100.4 mmol, 4.0 당량)이 첨가되며 가열은 2시간 동안 계속된다.
- [0213] 반응 매질은 20 내지 25 °C로 냉각된다.
- [0214] H₂O 내의 40 wt% 용액 형태의 31.8 ml의 디메틸아민(250.9 mmol, 10.0 당량)은 5분의 코스 동안 도입된다. 반응은 발열성이며 첨가의 종료 시, 반응 매질 온도 T < 30 °C가 관측된다.
- [0215] 매질은 주위 온도에서 2시간 동안 교반된다.
- [0216] 매질은 100 ml의 아세톤으로 희석되며 주위 온도에서 30분 동안 교반된다.
- [0217] 침전물은 프릿, 포어 3에서 여과되며 아세톤으로 세척된다.
- [0218] 고체는 40 °C에서 Rotavapor®에서 건조된다.
- [0219] 4.0 g의 흑색 생성물이 얻어지며; 얻어진 수율은 39%이다.
- [0220] 생성물은 전술한 방법에 따른 HPLC/MS에 의해 분석되며; 순도는 98.1%이다.
- [0221] 실시예 9: 3,7-비스(디메틸아미노)-10-벤조일페노티아진의 합성(1294-AD86)
- [0222] 100 g의 페노티아진(502 mmol, 1.0 당량), 394.8 g의 디요오드(1555 mmol, 3.1 당량) 및 2 l의 아세토니트릴이 6-리터 반응기에 도입된다.
- [0223] 반응 매질은 2시간 동안 40 °C에서 가열된다.
- [0224] 반응 매질은 25 °C로 냉각된다.
- [0225] H₂O 내의 40 wt% 용액 형태의 633 ml의 디메틸아민(5020 mmol, 10.0 당량)은 반응 매질이 25 내지 30 °C로 유지되는 동안 도입된다.
- [0226] 매질은 25 °C에서 2시간 동안 교반된다.
- [0227] 매질은 2 l의 아세톤으로 희석되며 25 °C에서 30분 동안 교반된다.
- [0228] 얻어진 침전물은 프릿, 포어 3에서 여과되며 이후 400 ml의 아세톤으로 4회 세척된다.
- [0229] 고체는 40 °C에서 환기된 오븐 내에서 하룻밤 동안 건조된다.

- [0230] 128.4 g의 흑색 생성물이 얻어지며; 얻어진 수율은 62.2%이다.
- [0231] 생성물은 전술한 방법에 따른 HPLC/MS에 의해 분석되며; 순도는 95.5%이다.
- [0232] 실시예 10: 3,7-비스(디메틸아미노)-10-벤조일페노티아진의 합성(1294-Z18)
- [0233] 실시예 9에서 제조된 30g의 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 요오다이드(72.9 mmol, 1.0 당량)이 2 l 3구 플라스크 내에서 600 ml의 물에 도입된다. 혼합물은 완전한 용해가 일어질 때까지 N₂ 스트림 하에서 교반되며, 이후 12 °C로 냉각된다. 44.8 g의 85% 차아황산(218.7 mmol, 3.0 당량)은 이후 교반과 함께 5분의 코스 동안 용액에 첨가된다.
- [0234] 반응 매질은 30분 동안 12 °C에서 교반된다. 58.32 g의 수성 30% 수산화 나트륨 용액(437.4 mmol, 6.0 당량)은 이후 10분의 코스 동안 첨가된다. 50.8 ml의 벤조일 클로라이드(437.4 mmol, 6.0 당량)는 25분의 코스 동안 반응 매질에 첨가된다.
- [0235] 반응 매질은 이후 12 °C에서 2시간 동안 교반된다. 600 ml의 디클로로메탄이 첨가되며, 상기 반응 매질은 수 분 동안 교반된 후, 150 ml의 수성 30% 수산화 나트륨 용액이 첨가되고 생성되는 혼합물은 12 °C에서 1시간 동안 교반된다.
- [0236] 반응 매질은 N₂ 하에서 2 l 분리 깔때기에서 추출된다. 수성 상은 300 ml의 디클로로메탄으로 2회 추출된다. 유기 상은 수성 1 N 수산화 나트륨 용액으로 2회 세척되고, 실리카를 지나며, 이후 진공에서 증발된다. 고체는 300 ml의 에탄올에 용해되고 용액은 45분 동안 -20 °C에 놓인다. 침전물은 프릿, 포어 3에서 여과되고 매우 잔 에탄올로 세척되며 이후 40 °C에서 환기된 오븐 내에서 하룻밤 동안 건조된다.
- [0237] 요오드의 정량적 결정은 ICP/MS에 의해 수행된다. 얻어진 생성물은 1203 ppm의 잔류 요오드를 함유한다.
- [0238] 금속 불순물은 충돌 셀(CCT 모드)이 제공하는 유도 결합 플라즈마 질량 분석법(inductively coupled plasma mass spectrometry)에 의해 분석된다. 인듐이 내부 표준으로 사용된다. 금은 수은 안정제로 사용된다. 샘플의 광물화는 실험실 마이크로웨이브 오븐으로 고압 하에서 수행된다. 사용된 방법은 계량된-첨가 방법이다.
- [0239] 결과는 아래 표에 보고된다.

파라미터	결과
루테튬	< 0.03 ppm
토륨	< 0.03 ppm
카드뮴	< 0.03 ppm
이리듐	< 0.03 ppm
주은	< 0.03 ppm
크롬	1.0 ppm
망간	< 0.15 ppm
니켈	< 0.15 ppm
주석	< 0.15 ppm
납	< 0.15 ppm
알루미늄	<1.2 ppm
철	<1.2 ppm
구리	<0.6
아연	<0.6
비소	<0.15
플리브덴	<0.15

- [0240]
- [0241] 실시예 11: 3,7-비스(디메틸아미노)페노티아진-5-일류 클로라이드의 합성(1294-AG10)
- [0242] 탈벤조일화:
- [0243] 500 ml 3구 플라스크에서, 실시예 10에서 얻어진 5 g의 3,7-비스(디메틸아미노)-10-벤조페노티아진(12.8 mmol, 1.0 당량)은 200 ml의 아세트니트릴에 도입된다. 반응 매질은 -20 °C으로 냉각된다. 13.4 ml의 아세트니트릴 내 2.97 g의 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논(DDQ)의 용액(13.1 mmol, 1.02 당량)이 제조되며 -20 °C에서 조절된다.
- [0244] 이후 DDQ의 차가운 용액은 3구 플라스크에 부어지고 -20 °C에서 3시간 동안 교반된다. 50 ml의 에틸 아세테이트

(EA)가 첨가되고 생성되는 혼합물은 -20 °C에서 30분 동안 교반된다. 반응 매질은 프리트, 포어 3에서 여과된 후 10 ml의 에틸 아세테이트로 2회 세척된다. 얻어진 침전물은 50 ml의 EA/THF 혼합물(25/75)로 세척되고, 배출된다.

[0245] 염화:

[0246] 얻어진 고체는 40 ml의 EA에 용해된다. 혼합물은 -20 °C로 냉각되고 39 ml의 에틸 아세테이트/HCl(4.3 M)(165.12 mmol, 12.9 당량)이 빠르게 첨가된다. 반응 매질은 -20 °C에서 3시간 동안 교반된다. 얻어진 침전물은 프리트, 포어 3에서 여과된다. 얻어진 고체는 75 ml의 에틸 아세테이트에 용해된다. 혼합물은 -20 °C에서 30분 동안 교반된 후 프리트, 포어 3에서 여과된다.

[0247] 중화:

[0248] pH의 측정은 20 ml의 물 내의 100 mg의 침전물에 대해 수행된 후, pH는 200 μ l의 0.2M NaOH로 3.8로 조정된다. 얻어진 생성물은 이후 50 ml의 아세톤에 용해되고, 이후 -15 °C로 냉각된다. 2.3 ml의 2M NaOH, 미리 결정된 부피가 첨가되며 이후 생성되는 혼합물은 -15 °C에서 2시간 동안 교반된다. 얻어진 침전물은 프리트, 포어 3에서 여과된다. 고체는 20 ml의 아세톤에 용해된다. 매질은 -15 °C에서 30분 동안 교반되고, 프리트, 포어 3에서 여과되며, 이후 pH의 측정은 전술한 바와 동일한 조건 하에서 수행된다. 침전물은 40 °C에서 환기된 오븐 내에서 하룻밤 동안 건조된다.

[0249] 정제 및 수화:

[0250] 100 ml의 3구 플라스크에서, 2.67 g의 염화된 메틸렌 블루는 43 ml의 DCM/EtOH 혼합물(50/50)에 도입된다. 매질은 교반과 함께 43 °C으로 가열되며 이후 프리트, 포어 3에서 고온-여과된다. 1.33 ml의 물이 여과액에 첨가되며 이후 디클로로메탄은 진공 하에서 증발된다. 75 ml의 에틸 아세테이트가 -20 °C으로 냉각된 매질에 첨가되며, 이후 하룻밤 동안 교반된다. 얻어진 침전물은 프리트, 포어 3에서 여과되며, 이후 40 ml의 THF/EA 용액(75/25)에서 재슬러리화된다. 40 °C의 오븐 내에서의 2일 간의 여과 및 건조 후, 1.45 g의 메틸렌 블루가 얻어진다.

[0251] 요오드의 정량적 결정은 이온-교환 크로마토그래피에 의해 수행된다. 얻어진 생성물은 0.015 ppm 미만의 잔류 요오드를 함유한다.