

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intellectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
18 de Diciembre de 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/104237 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 487/22, 403/04, A61K 31/4164, 49/10

22-24, E-08033 Barcelona (ES). **TEIXIDÓ CLOSA, Jordi** [ES/ES]; Pizarro 27, E-08302 Mataró (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES03/00267

(74) Mandatarios: **CURELL SUÑOL, Marcelino** etc.; Dr. Ing. M. Curell Suñol I.I.S.L., Passeig de Gràcia 65 bis, E-08008 Barcelona (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:
3 de Junio de 2003 (03.06.2003)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200201331 11 de Junio de 2002 (11.06.2002) ES

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo US*):
INSTITUT QUIMIC DE SARRIA CETS [ES/ES]; Vía Augusta 390, E-08017 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*): **BORRELL BILBAO, José, Ignacio** [ES/ES]; Vilapicina 8, E-08031 Barcelona (ES). **BORRÓS GÓMEZ, Salvador** [ES/ES]; Carrasco i Formiguera 26-30, E-08190 Sant Cugat del Vallés (ES). **COLOMINAS GUARDIA, Carles** [ES/ES]; Viladecans 2-6, E-08014 Barcelona (ES). **NONELL MARRUGAT, Santiago** [ES/ES]; Canovas del Castillo 27, E-08190 Sant Cugat del Vallés (ES). **SÁNCHEZ GARCÍA, David** [ES/ES]; Turó de la Trinitat

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

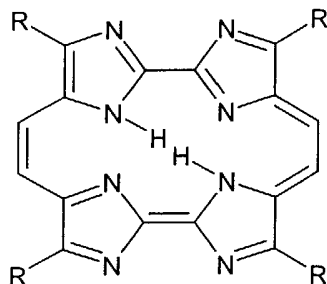
Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: 2,7,12,17 ALKENYL, ARYL AND HETEROARYL DERIVED FROM 3,6,13,16-TETRAAZAPORPHYCENE, METHOD, INTERMEDIATE COMPOUND AND CORRESPONDING UTILIZATIONS

(54) Título: 2,7,12,17 ALQUENIL, ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS DEL 3,6,13,16-TETRAAZAPORFICENO, Y PROCEDIMIENTO, COMPUESTO INTERMEDIO Y UTILIZACIONES CORRESPONDIENTES



(57) Abstract: The invention relates to a novel synthesis of new 3,6,13,16-tetraazaporphycenic systems of general formula (1), wherein R can be an alkenyl (vinyl or styryl) group or aryl group that may be unsubstituted or substituted by one or several C₁₋₆ alkyl groups, C₁₋₆ alkoxyl groups, amino, mono- or dialkylamine or hydroxycarbonyl, or an aryl group substituted by *p*-CH₃(OCH₂CH₂)_nOCH₂-, wherein n is a whole number from 1 to 6 or a heteroaryl (thienyl or pyridyl) group which may be unsubstituted or substituted by one or several C₁₋₆ alkyl groups. The invention also relates to a novel intermediate product.

(57) Resumen: La presente invención desarrolla la síntesis novedosa de nuevos sistemas 3,6,13,16-tetraazaporfínicos de fórmula general (1) donde R puede ser un grupo alquenilo (vinilo o estirilo), o un grupo arilo el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o varios grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, amino, mono- o dialquilamino o hidroxycarbonilo, o un grupo arilo sustituido por *p*-CH₃(OCH₂CH₂)_nOCH₂-, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6, o un grupo heteroarilo (tienilo o piridilo) el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆, incluyendo un nuevo producto intermedio.

WO 03/104237 A1

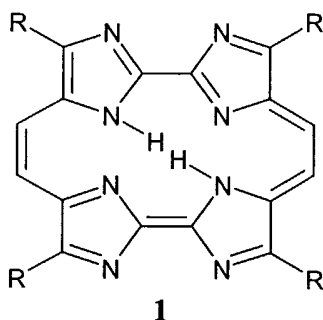
"2,7,12,17 ALQUENIL, ARIL Y HETEROARIL DERIVADOS DEL 3,6,13,16-TETRAAZAPORFICENO, Y PROCEDIMIENTO, COMPUESTO INTERMEDIO Y UTILIZACIONES CORRESPONDIENTES"

5

DESCRIPCION

Campo de la invención

La presente invención se refiere a los nuevos 3,6,13,16-tetraazaporfícenos sustituidos en las posiciones 2,7,12,17 (**1**) y un procedimiento para su obtención:



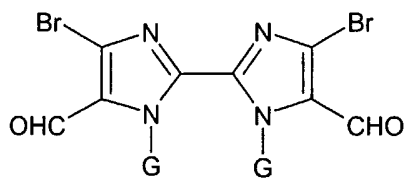
donde R puede ser preferentemente un grupo alquenilo (preferentemente vinilo o estirilo), o un grupo arilo el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o varios grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, amino, mono- o dialquilamino o hidroxicarbonilo, o un grupo arilo sustituido por *p*-CH₃(OCH₂CH₂)_nOCH₂-, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6 (preferentemente n es 3), o un grupo heteroarilo (preferentemente tienilo o piridilo) el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆.

En la presente descripción y reivindicaciones se ha denominado por arilo cualquier radical derivado de un areno, siendo un areno cualquier hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico, tanto si presenta sustituyentes como si no.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (**4**)

25

2



4

donde G es un grupo protector, y a una utilización preferente de un compuesto de fórmula (4).

- 5 La invención se refiere asimismo a unas utilizaciones preferentes de los nuevos 3,6,13,16-tetraazaporficenos sustituidos en las posiciones 2,7,12,17 (1).

Estado de la técnica

- 10 Actualmente, en la lucha contra el cáncer se dispone, principalmente, de tres tipos de tratamiento: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. A pesar de sus éxitos parciales presentan grandes inconvenientes como el trauma post-operatorio, la inmunodepresión o la toxicidad producida por la poca selectividad de los fármacos. Con el fin de mejorar y/o complementar dichas terapias convencionales, en los últimos años, han surgido nuevas formas de
15 tratamiento como la Terapia Fotodinámica del Cáncer (Photodynamic Therapy, PDT)

- La PDT consiste en administrar por vía tópica o sistémica un fármaco fotosensibilizador, el cual una vez acumulado en el tejido neoplásico, debido a que los tumores tienen una mayor vascularización, pero un pobre drenaje linfático, se irradia con el haz de un láser. La acción de la luz sobre el fotosensibilizador produce el efecto fotodinámico, esto es, la generación de especies
20 oxidantes tóxicas, principalmente oxígeno singlete, produciendo la apoptosis o la necrosis celular. Así pues, es una técnica doblemente selectiva. El efecto fotodinámico también se ha aplicado en dermatología, y en la inactivación de virus y bacterias como el HIV.

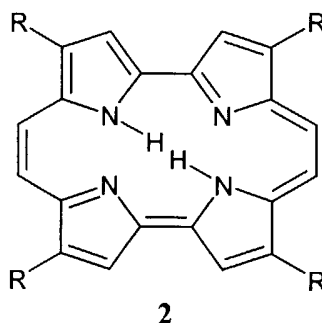
- Actualmente, la terapia se aplica haciendo uso de un fotosensibilizador de origen natural llamado Photofrin® II. No obstante, presenta diversos inconvenientes. En primer lugar, el fármaco
25 es, químicamente, una mezcla compleja de oligómeros de hematoporfirina lo cual provoca una baja reproducibilidad en los tratamientos. En segundo lugar, su máximo de absorción se halla muy por debajo del margen de longitudes de onda en el que la piel es transparente. Además presenta una gran fototoxicidad debido a la lentitud con la que se elimina del organismo. Estos hechos limitan la técnica.

Así pues, un fotosensibilizador ideal debería poseer las siguientes características:

- Estabilidad química y fotoquímica.
- Estructura perfectamente determinada.
- 5 • Coeficiente de absorción lo más elevado posible entre 650 y 800 nm.
- Elevado rendimiento cuántico de triplete o de formación de especies activas de oxígeno.
- Localización en tumores.
- Mínima toxicidad en ausencia de luz.
- Facilidad de eliminación del organismo.

10

Con el fin de mejorar las propiedades del Photofrin® II han aparecido fotosensibilizadores de segunda generación. Entre estos cabe destacar las porfirinas, clorinas, bacterioclorinas, azaporfirinas, purpurinas, M(II)-texafirinas, ftalocianinas, naftalocianinas y los porfícenos (2).



15

En efecto, el porfíceno (2, R=H), descubierto por E. Vogel en 1986 (E. Vogel, M. Köcher, H. Schmickler, J. Lex *Angew.Chem.Int.Ed.Engl.* 1986, 25, 257-259), puede considerarse un isómero estructural de la porfina el cual presenta un máximo de absorción a 630nm (G. Jori, E. Vogel, A. D. Cross, Cytopharm, Inc., U.S. 4,913,907).

20

El 2,7,12,17-tetrafenil-porfíceno (2, R=Ph) descrito por un grupo que comprende algunos de los inventores de la presente invención (S. Nonell *et al. Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 3405-3408), presenta un desplazamiento batocrómico de 30 nm respecto al porfíceno no sustituido. Las propiedades fotofísicas del derivado R=Ph y su complejo con Pd han sido estudiadas y lo convierten en un firme candidato para la terapia fotodinámica del cáncer (M. Cañete *et al. Anti-Cancer Drug Design.*, 1987, 12, 543-554; M. Cañete *et al. Anti-Cancer Drug Design.*, 2000, 15, 143-150).

25

No obstante, los porfíricos se sintetizan mediante una síntesis lineal de ocho pasos que incorpora los sustituyentes R desde el inicio. Este hecho dificulta, o incluso puede llegar a imposibilitar, la generación de derivados capaces de modelar las propiedades del fotosensibilizador.

5 Así pues, cabe considerar el diseño de fotosensibilizadores que por una parte posean un máximo de absorción desplazado hacia el rojo y que por otra parte, se obtengan por un itinerario sintético que permita un enfoque combinatorio con el fin de incorporar sustituyentes para mejorar propiedades como la selectividad o la solubilidad.

10 Por lo que respecta a la absorción de luz, es conocido que la incorporación de átomos de nitrógeno en un macrociclo conjugado produce un desplazamiento batocrómico e hipercrómico de la banda Q respecto a los productos que no presentan nitrógeno (T. Nußbaumer, C. Krieger, R. Neidlein *Eur. J. Org. Chem.* 2000, 2449-2457). Por tanto, resulta de interés sustituir las unidades de 2,2'-bipirrol del porfírico (2) por las de 2,2'-biimidazol.

15 El 2,2'-biimidazol fue descubierto en 1858 por Debus (H. Debus *Liebigs Ann. Chem.* 1858, 107, 199) por condensación entre glioxal y amoníaco. Posteriormente, la preparación de este heterociclo fue revisada y mejorada por Khun y Blau (R. Kuhn, W. Blau *Liebigs Ann. Chem.* 1957, 605, 32-35) llegándose a un rendimiento del 25%. Más recientemente, en 1986 Matthews (D. P. Matthews, J. R. McCarthy, J. P. Whitten *Synthesis* 1986, 4, 336-337) describe una síntesis en cuatro pasos que proporciona el 2,2'-biimidazol de forma cómoda desde el punto de vista
20 experimental. No obstante, las síntesis existentes hasta el momento no permiten la obtención de sistemas 2,2'-biimidazólicos libremente substituidos.

En este punto, con el fin de acceder a los fotosensibilizadores tetraazaporfíricos (1) basados en un esqueleto 2,2'-biimidazólico caben dos estrategias sintéticas: dimerizar el correspondiente imidazol ya substituido o substituir el sistema biimidazólico directamente.

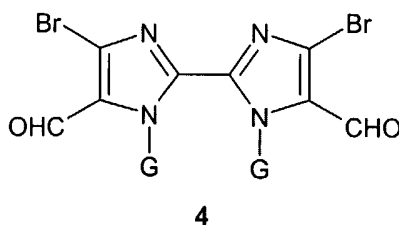
25 En este sentido, A. L. Sargent comunica la obtención del 3,6,13,16-tetraazaporfírico no substituido 1, R=H (222nd ACS National Meeting, Chicago, IL, 26 – 30 de agosto de 2002, Abstract nº 224). No obstante, la síntesis de dicho compuesto no ha sido publicada. En cualquier caso, de un trabajo anterior del citado autor (Allen *et al Chem. Eur. J.* 2001, 7(3), 721-729) se puede inferir que la construcción del sistema 2,2'-biimidazólico sigue la primera de las estrategias
30 más arriba señalada, es decir, la dimerización de un sistema imidazólico convenientemente funcionalizado, lo que implicaría que la introducción de posibles restos alquílicos se realizaría al inicio del itinerario sintético por lo que sería necesario repetirlo desde el comienzo para cada nuevo derivado biimidazólico diferente.

Desde el punto de vista sintético resulta mucho más atractiva la segunda estrategia consistente en introducir los sustituyentes en las posiciones 4, 4' de un sistema 2,2'-biimidazólico preformado.

Así pues, recientemente los autores de la presente invención han descrito la preparación del tetrabromobiimidazol (3) (Sánchez-García *et al J. Heterocycl. Chem.* 2002, 39(4), que se incorpora en la presente por referencia). Este compuesto es susceptible de funcionalizarse mediante reacciones de Suzuki (Shapiro, G., Gómez-Lor, B. *J. Org. Chem.* 1994, 59(19), 5524-5526, que se incorpora en la presente por referencia) o Stille (Keenan, R. M., *et al. J. Med. Chem.* 1992, 35, 3858-3872, que se incorpora en la presente por referencia). Ello permite que sea usado como producto de partida para la obtención de 3,6,13,16-tetraazaporfícenos 2,7,12,17-tetrasustituidos por grupos alquenilo, arilo y heteroarilo.

Objeto de la invención

Los autores de la presente invención han diseñado un procedimiento o itinerario sintético nuevo que permite, mediante un intermedio común, a partir de un tetrabromobiimidazol 3 la obtención de los nuevos 3,6,13,16-tetraazaporfícenos sustituidos en las posiciones 2,7,12,17 por grupos alquenilo, arilo o heteroarilo. La invención tiene por objeto, por tanto, tanto los nuevos 3,6,13,16-tetraazaporfícenos sustituidos en las posiciones 2,7,12,17 por grupos alquenilo, arilo o heteroarilo (1) como el nuevo procedimiento para su obtención. La invención tiene asimismo por objeto la utilización preferente de dichos nuevos compuestos como fármacos fotosensibilizadores, por ejemplo como fármacos para la preparación de medicamentos para la terapia fotodinámica del cáncer (Photodynamic Therapy, PDT), para tratamientos en dermatología, y/o para la inactivación de virus o bacterias. La invención también tiene por objeto de un compuesto de fórmula (4)



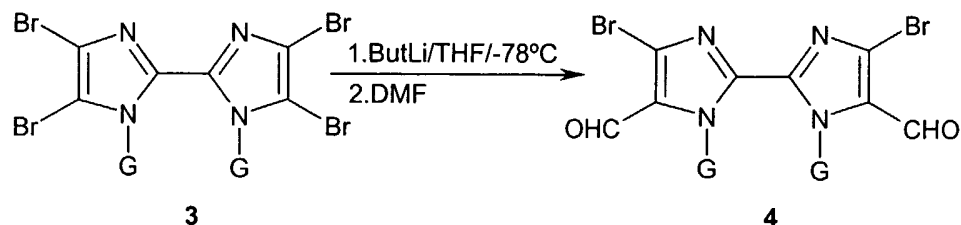
donde G es un grupo protector, y una utilización preferente de dicho compuesto, como intermedio para la obtención de los nuevos 3,6,13,16-tetraazaporfícenos sustituidos en las posiciones 2,7,12,17 por grupos alquénilo, arilo o heteroarilo.

En los nuevos 3,6,13,16-tetraazaporfícenos sustituidos en las posiciones 2,7,12,17, el
5 radical R puede ser preferentemente un grupo alquénilo (muy preferentemente vinilo o estirilo), o R puede ser preferentemente un grupo arilo el cual puede estar no sustituido o puede estar ventajosamente sustituido por uno o varios grupos alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , amino, mono- o dialquilamino o hidroxicarbonilo, o R puede ser preferentemente un grupo arilo sustituido por p - $CH_3(OCH_2CH_2)_nOCH_2-$, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6 (siendo estos
10 compuestos por lo menos parcialmente solubles en agua, lo que tiene ventajas de cara a su posterior administración, siendo preferentemente n igual a 3), o R puede ser preferentemente un grupo heteroarilo (muy preferentemente tienilo o piridilo) el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} .

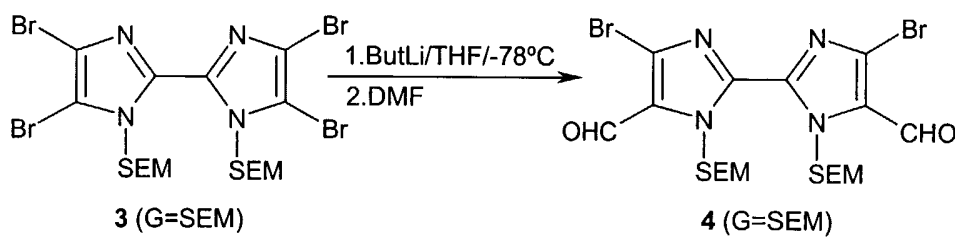
Los tetraazaporfícenos sustituidos (1) objeto de la presente invención se caracterizan por
15 ser compuestos que se obtienen fácilmente por oxidación de los correspondientes [20]-anulenos sustituidos (8), ya sea por oxidación directa con oxígeno molecular o mediante la participación de un agente oxidante típico empleado en este tipo de aromatizaciones. Este hecho contrasta con las dificultades comunicadas por A. L. Sargent con el [20]-anuleno sin sustituir 8 ($R=H$). Además, en relación con su aplicación como fotosensibilizadores, el itinerario sintético objeto de la invención
20 posibilita la obtención de forma rápida y eficaz de derivados sustituidos que deben permitir modular propiedades como la solubilidad en el medio fisiológico, el carácter catiónico o la longitud de absorción máxima, entre otras.

25 Descripción detallada de una forma de realización de la invención

El procedimiento de obtención de los 2,7,12,17 derivados del 3,6,13,16-tetraazaporfícenos se inicia con la formilación de un tetrabromobiimidazol 3, protegido con un grupo protector G, por litación de (3) con butil litio (ButLi) a $-78^\circ C$ y posterior tratamiento con dimetilformamida
30 (DMF) para rendir el dibromo diformil-2,2'-biimidazol 4.



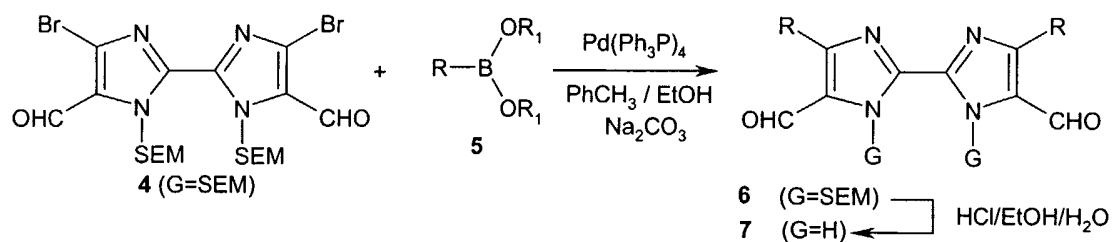
El grupo protector G es preferentemente el grupo trimetilsililetoximetil (abreviado como SEM), obtenido tal como han descrito los autores de la presente invención (Sánchez-García *et al J. Heterocycl. Chem.* 2002, 39(4)), de manera que la formulación anterior queda de la siguiente manera:



El dialdehído 4 es el intermedio común a partir del cual se obtienen los dialdehídos disustituídos 6 protegidos (donde G es preferentemente SEM), que posteriormente se desprotegen. Alternativamente es posible realizar la etapa de desprotección en primer lugar y la etapa de sustitución (específicamente la disustitución) posteriormente.

La disustitución puede hacerse mediante reacción de Suzuki en un sistema tolueno/etanol/agua o DMF/agua y en presencia de un catalizador de paladio (0) o paladio(II), tales como el complejo tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) o el dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), y de una base, tal como carbonato sódico o hidróxido sódico, con un derivado borónico 5, donde R_1 puede ser hidrógeno (ácido borónico) o ambos R_1 formar parte de una misma cadena hidrocarbonada (éster borónico del propilenglicol o del pinacol) y R puede ser un grupo alquénico (preferentemente vinilo o estirilo), o un grupo arilo el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o varios grupos alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , amino, mono- o dialquilamino o hidroxicarbonilo, o un grupo arilo sustituido por $p\text{-CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{-}$, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6 (preferentemente

n es 3), o un grupo heteroarilo (el cual preferentemente es tienilo o piridilo) el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆.



5

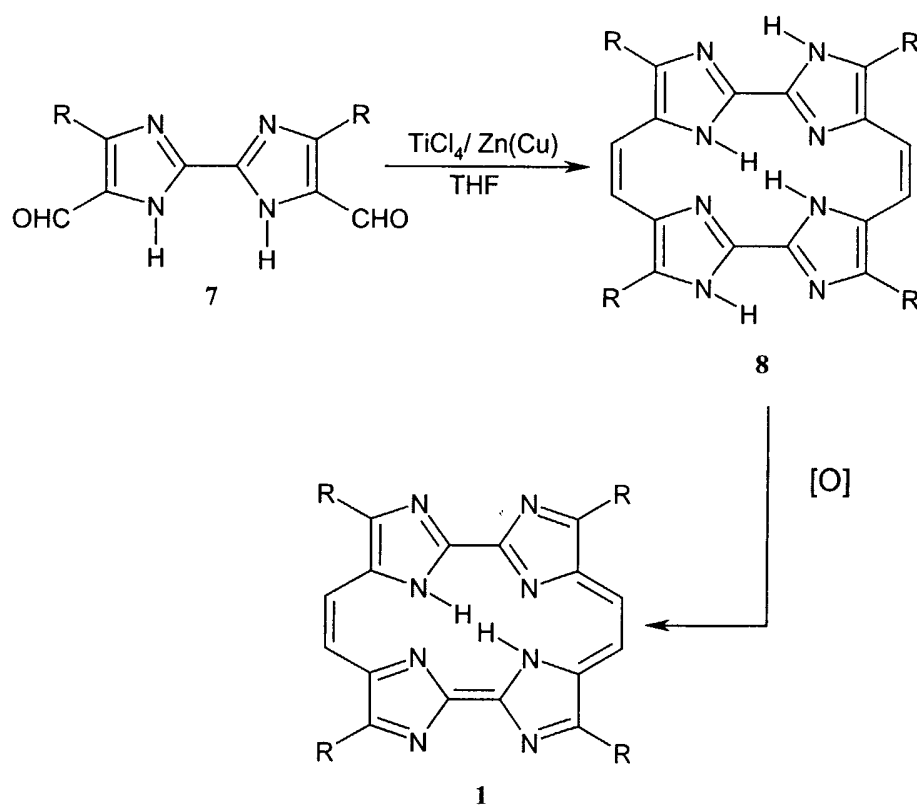
Como ya se ha indicado anteriormente, el grupo protector es preferentemente SEM, si bien no lo es necesariamente ya que puede ser empleado cualquier grupo protector que sea compatible con la invención.

Asimismo, es posible sustituir, de forma análoga, las posiciones bromadas siguiendo el protocolo de Stille sometiendo el derivado halogenado a calefacción en tolueno junto con el derivado alquilestánnico correspondiente RSn(R')₃, donde R'= alquilo y R puede ser un grupo alquenoilo (preferentemente vinilo o estirilo), o un grupo arilo el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o varios grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, amino, mono- o dialquilamino o hidroxicarbonilo, o un grupo arilo sustituido por *p*-CH₃(OCH₂CH₂)_nOCH₂-, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6 (preferentemente n es 3), o un grupo heteroarilo (preferentemente tienilo o piridilo) el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆.

Seguidamente, los compuestos 6 se liberan del grupo protector. Si el grupo protector es trimetilsililetoximetil (SEM), se puede hacer por tratamiento ácido, por ejemplo con ácido clorhídrico etanólico, o mediante la acción del fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, Bu₄NF) en tetrahidrofurano (THF). Como se ha indicado anteriormente, la etapa de desprotección puede realizarse asimismo antes de la etapa de sustitución.

Los aldehidos desprotegidos 7 se someten a dimerización reductiva mediante el reactivo de McMurry (titanio de valencia baja) rindiendo los correspondientes 1,8,11,18-tetraaza[20]anulenos (8) donde R puede ser un grupo alquenoilo (vinilo o estirilo), o un grupo arilo el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o varios grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, amino, mono- o dialquilamino o hidroxicarbonilo, o un grupo arilo sustituido por *p*-CH₃(OCH₂CH₂)_nOCH₂-, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6 (preferentemente n es 3), o un grupo heteroarilo (tienilo o piridilo) el cual puede estar no sustituido o sustituido por

uno o más grupos alquilo C_{1-6} . Por último, los compuestos **8** se oxidan por acción del oxígeno molecular a los correspondientes 3,6,13,16-tetraazaporfícenos (**1**), nuevos compuestos objeto de la presente invención, con rendimientos que varían en función del sustituyente R, donde R puede ser un grupo alquénilo (vinilo o estirilo), o un grupo arilo el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o varios grupos alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , amino, mono- o dialquilamino o hidroxicarbonilo, o un grupo arilo sustituido por $p\text{-CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{-}$, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6 (preferentemente n es 3), o un grupo heteroarilo (tienilo o piridilo) el cual puede estar no sustituido o sustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} . El proceso puede acelerarse por medio de yodo vapor o 5,6-diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona (DDQ).



Los nuevos 3,6,13,16-tetraazaporfícenos (**1**) absorben por encima de 700nm, muestran fluorescencia en el infrarrojo cercano, forman eficientemente el estado triplete y oxígeno singlete y además son considerablemente fotoestables. Estas condiciones hacen que los tetraazaporfícenos **1** sean especialmente adecuados para aplicaciones en fotoquimioterapia de variadas condiciones clínicas.

A continuación, para una mejor comprensión de la presente invención, sin que deba ser interpretado como limitaciones a la misma, se exponen los siguientes

Ejemplos.

5

Ejemplo 1

Obtención de **4** (G=SEM) 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-dibromo-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol

10

Se añaden 5.3 mL (8.6 mmol) de ButLi (1.6 M en hexano), gota a gota, a una solución de 2.8 g (3.9 mmol) del tetrabromo biimidazol **3** (G=SEM) en 120 mL de THF enfriado a -78°C. Después de agitarse durante 30 min a -78°C, a la solución resultante se le añade 1 mL de DMF y se agita a la misma temperatura durante 2h. La mezcla se deja que alcance la temperatura ambiente durante 15 12h. A continuación el crudo se vierte sobre de una solución de saturada de NH₄Cl (200 mL). La mezcla resultante se extrae con AcOEt, se seca sobre MgSO₄, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se cromatografía usando una mezcla de acetato de etilo/hexano como eluyente. Se obtienen 1.7 g (2.8 mmol, 71%) de **4** (G=SEM) como agujas débilmente amarillentas (recristalizado en hexano).

20

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9.89 (s, 1H, CHO), 6.27 (s, 2H, N-CH₂), 3.57 (t, 2H, J=8.4Hz, O-CH₂), 0.87 (t, 2H, J=8.4 Hz, Si-CH₂), -0.06 (s, 9H, Si-(CH₃)₃);

¹³C RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ: 179.4, 140.3, 130.1, 127.7, 74.3, 66.8, 17.8, -1.5;

25

IR (KBr): 3038, 2996, 2954, 2894, 2835, 1673, 1450, 1385, 1322, 1097, 864, 834, 771, 731 cm⁻¹;

Análisis Elemental (AE): calculado: C, 39.48; H, 5.30; N, 9.21, obtenido: C 39.53; H, 5.32; N, 9.16.

30

Ejemplo 2.1

Obtención de **6** (R=ButPh) 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-bis(*p*-butilfenil)-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol

5

Se disuelven 1.7 g (2.8 mmol) del 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-dibromo-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol **4** (G=SEM) en 15 mL de tolueno. A continuación, se añade 1.0 g (5.6 mmol) de ácido *p*-butilfenilborónico **5** (R= *p*-ButPh, R₁=H) y 15 mL de solución 2M de Na₂CO₃. La mezcla se desgasifica durante 10 minutos con una corriente de nitrógeno. Inmediatamente, se adicionan 10 0.3 g de Pd(PPh₃)₄ y se lleva a reflujo, bajo atmósfera de argón durante 7 h. Se deja enfriar y el crudo se diluye con AcOEt. Se seca sobre MgSO₄, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se cromatografía usando una mezcla de acetato de etilo/hexano como eluyente. Se obtienen 1.1 g (1.54 mmol, 55%) de **6** (R=*p*-ButPh) como agujas incoloras (recristalizado en hexano).

15 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 10.01 (s, 1H, CHO), 7.64 (d, 2H, *J*=8.1Hz, Ph), 7.32 (d, 2H, *J*=8.1Hz, Ph), 6.45 (s, 2H, N-CH₂), 3.61 (t, 2H, *J*=8.4Hz, O-CH₂), 2.69 (t, 2H, *J*=7.8Hz, CH₂) 1.66 (q, 2H, *J*=7.8Hz, CH₂) 1.39 (sext, 2H, *J*=7.8Hz, CH₂), 0.96 (t, 2H, *J*=7.8Hz, CH₃), 0.87 (t, 2H, *J*=8.4Hz, Si-CH₂), -0.11 (s, 9H, Si-(CH₃)₃),

20 ¹³C RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ: 181.1, 154.5, 144.7, 141.2, 129.3, 129.2, 128.9, 128.7, 127.2, 74.5, 66.4, 35.5, 33.5, 22.3, 17.9, 13.9, -1.5;

IR (KBr): 3081, 2954, 2924, 2872, 2856, 1665, 1489, 1339, 1250, 1087, 861, 833, 767, 730cm⁻¹;

25 Análisis Elemental: calculado: C, 67.19; H, 8.18; N, 7.83, obtenido: C 67.19; H, 8.14; N, 7.79.

Ejemplo 2.2

Obtención de **6** (R=Ph) 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-difenil-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol

- 5 Se procede como en el caso anterior pero utilizando 0.23 g (0.41 mmol) del 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-dibromo-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol **4** (G=SEM) en 5 mL de tolueno, 0.1 g (0.85 mmol) de ácido fenil borónico **5** (R=Ph, R₁=H) y 50 mg de Pd(PPh₃)₄. Se obtienen 0.17 g (0.29 mmol, 72 %) de **6** (R=Ph), un sólido blanco (recristalizado en hexano).
- 10 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 10.02 (s, 1H, CHO), 7.75 (m, 2H, Ph), 7.53 (m, 3H, Ph), 6.46 (s, 2H, N-CH₂), 3.62 (t, 2H, J=8.4Hz, O-CH₂), 0.87 (t, 2H, J=8.4Hz, Si-CH₂), -0.11 (s, 9H, Si-(CH₃)₃);

Ejemplo 2.3

15

Obtención de **6** (R=Me₂NPh) 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-bis(*p*-dimetilaminofenil)-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol

- Se disuelven 0.45 g (0.82 mmol) del 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-dibromo-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol **4** (R= Me₂NPh) en 15mL de DMF-agua (4:1). A continuación, se añade 0.2 g de ácido *p*-dimetilaminofenil-borónico **5** (R=Me₂NPh, R₁=H) y 4 mL de solución 2M de Na₂CO₃. La mezcla se desgasifica durante 10 minutos con una corriente de nitrógeno. Inmediatamente, se adicionan 0.3 g de (dppf)PdCl₂ y se lleva a reflujo, bajo atmósfera de argón durante 12 h. Se elimina el disolvente y el residuo se cromatografía usando una mezcla de acetato de etilo/hexano
- 20 como eluyente. Se obtienen 0.34 g (0.49 mmol, 60%) de **6** (R=Me₂NPh) como un sólido amarillo.

- ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 10.00 (s, 1H, CHO), 7.65 (d, 2H, J=8.1Hz, Ph), 7.79 (d, 2H, J=8.1Hz, Ph), 6.43 (s, 2H, N-CH₂), 3.60 (t, 2H, J=8.4Hz, O-CH₂), 3.05 (s, 6H, N-(CH₃)₂), 0.87 (t, 2H, J=8.4Hz, Si-CH₂), -0.10 (s, 9H, Si-(CH₃)₃):
- 30

Ejemplo 2.4

Obtención de **6** (G=SEM, R=3-py) 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-di(3-piridil)-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol

Se procede como en el caso anterior pero utilizando 0.45 g (0.82 mmol) del 1,1'-
5 bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-dibromo-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol **4** (G=SEM) en 15mL de DMF-agua (4:1), 0.1 g (0.85 mmol) de ácido 3-piridil borónico **5** (R=3-py, R₁=H) y 0.3g de (dppf)PdCl₂. Se obtienen 0.25 g (0.41 mmol, 50%) de **6** (R=3-py) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 10.05 (s, 1H, CHO), 9.01 (dd, 1H, J=0.8Hz, J=2.3Hz, H₂-py),
10 8.74 (dd, 1H, J=2.0Hz, J=5.0Hz, H₆-py), 8.11 (dd, 1H, J=2Hz, J=2.3Hz, J=8.1Hz, H₄-py), 7.47 (ddd, 1H, J=0.8Hz, J=5.0Hz, J=8.1Hz, H₅-py), 6.45 (s, 2H, N-CH₂), 3.61 (t, 2H, J=8.4Hz, O-CH₂), 0.87 (t, 2H, J=8.4Hz, Si-CH₂), -0.10 (s, 9H, Si-(CH₃)₃);

Ejemplo 2.5

15 Obtención de **6** (R=p-EPh, E=-CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₃) 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-bis(4-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil}-fenil)-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol

Se disuelven 0.43 g (0.7 mmol) del 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-dibromo-5,5'-diformal-
20 2,2'-biimidazol (**4**, G=SEM) en 30 mL de DMF. A continuación, se añaden 0.48 g (1.4 mmol) de ácido 4-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil}-fenilborónico (**5**, R= p-EPh y R₁=H) (preparado por tratamiento del 1-bromo-4-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil}-benceno con BuLi y exposición de B(OMe) e hidrolisis empleando un procedimiento análogo al que describen Li, Y., Vamvounis, G., Holdcroft, S., *Macromolecules* **2002**, 35, 6900-6906) y 4 mL de solución
25 2M de Na₂CO₃. La mezcla se desgasifica durante 10 minutos con una corriente de nitrógeno. Inmediatamente, se adicionan 180 mg de bis(difenilfosfinoferroceno) de paladio (II) (Pd(dppf)₂) y se calienta a 100°C, bajo atmósfera de argón durante 4 h. Se deja enfriar y el crudo se diluye con AcOEt. Se seca sobre MgSO₄, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se cromatografía usando una mezcla de acetato de etilo/hexano como eluyente. Se obtienen 0.57 g (0.6 mmol,
30 85%) de (**6**, R=p-EPh) como un aceite viscoso.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 10.01 (s, 2H, CHO), 7.71 (d, 4H, $J = 8.1\text{Hz}$, Ph), 7.49 (d, 4H, $J = 8.1\text{Hz}$, Ph), 6.45 (s, 4H, N- CH_2), 4.66 (s, 4H, O- CH_2Ph), 3.69 (m, 28H, O- CH_2), 3.38 (s, 6H, CH_3), 0.88 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, Si- CH_2 -), -0.11 (s, 18H, Si-(CH_3)₃)

5 ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 180.7, 153.9, 141.0, 139.8, 130.9, 129.3, 127.8, 127.2, 74.5, 72.7, 71.9, 70.6, 70.5, 69.7, 66.4, 59.0, 17.9, -1.4

IR (KBr): 2950, 2892, 1669, 1434, 1343, 1249, 1097, 859, 836, 695 cm^{-1}

10 HRMS Calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{74}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{Si}_2+\text{H}$: 955.4855; Obtenido: 955.4920

Ejemplo 3.1

Obtención de 7 (R= *p*-ButPh) 4,4'-*p*-butilfenil-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol

15

Se suspenden 1.96 g (2.7 mmol) del 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-bis(*p*-butilfenil)-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol 6 (R=*p*-ButPh) en 30mL de una mezcla 1:1 EtOH/HCl 10%. La suspensión se lleva a reflujo, bajo atmósfera de Ar, durante 1h. A continuación se deja enfriar el crudo y se neutraliza cuidadosamente con disolución de Na_2CO_3 al 10%. El sólido resultante se
20 filtra y se lava con hexano. Se obtienen 0.95 g (2.1 mmol, 76%) de 7 (R=*p*-ButPh) como un polvo blanco (recristalizado en hexano/diclorometano).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9.92 (s, 1H, CHO), 7.59 (d, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, Ph), 7.30 (d, 2H, $J=7.88\text{Hz}$, Ph),), 2.68 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_2) 1.64 (q, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_2) 1.37 (sext, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_2), 0.95 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, CH_3);
25

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ : 182.7, 145.3, 139.8, 129.2, 129.0, 128.5, 128.3, 124.6, 35.4, 33.3, 22.3, 13.8;

30 IR (KBr): 3250, 3030, 2956, 2926, 2871, 2856, 1677, 1649, 1506, 1463, 1324, 1157, 938, 836, 775, 738 cm^{-1} ;

HRMS (High Resolution Mass Spectrometry – Espectrometría de Masas de Alta Resolución):
 $C_{28}H_{30}N_4O_2$: calculado: 454.2369; obtenido: 454.2363

Ejemplo 3.2

5

Obtención de **7** (R=Ph) 4,4'-difenil-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol

Se procede como en el ejemplo anterior utilizando 0.1 g (0.17 mmol) de 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-difenil-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol **6** (R=Ph). Se obtienen 0.047 g (0.14 mmol, 80%) de **7** (R=Ph) como un sólido blanco.

10

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 9.97 (s, 1H, CHO), 7.75 (m, 2H, Ph), 7.53 (m, 3H, Ph);

Ejemplo 3.3

15

Obtención de **7** (R=Me₂NPh) 4,4'-bis(*p*-dimetilaminofenil)-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol

Se procede como en el ejemplo anterior utilizando 0.2 g (0.29 mmol) de **6** (R=Me₂NPh). 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-bis(*p*-dimetilaminofenil)-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol. Se obtienen 0.1 g (0.24 mmol, 82%) de **7** (R=Me₂NPh) como un sólido amarillo.

20

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 9.89 (s, 1H, CHO), 7.53 (m, 2H, Ph), 6.72 (m, 2H, Ph), 3.02 (s, 6H, N-(CH₃)₂).

Ejemplo 3.4

25

Obtención de **7** (R=3-py) 4,4'-di(3-piridil)-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol

Se procede como en el ejemplo anterior utilizando 0.2 g (0.33 mmol) de **6** (G=SEM, R=3-py). 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-di(3-piridil)-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol. Se obtienen 0.08 g (0.23 mmol, 71 %) de **7** (R=3-py) como un sólido blanco.

30

1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ : 9.96 (s, 1H, CHO), 9.18 (dd, 1H, $J=0.8$ Hz, $J=2.3$ Hz, H₂-py), 8.73 (dd, 1H, $J=2.0$ Hz, $J=5.0$ Hz, H₆-py), 8.44 (dd, 1H, $J=2$ Hz, $J=2.3$ Hz, $J=8.1$ Hz, H₄-py), 7.65 (ddd, 1H, $J=0.8$ Hz, $J=5.0$ Hz, $J=8.1$ Hz, H₅-py);

Ejemplo 3.5

Obtención de **7** (R=*p*-EPh, E=-CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₃) 4,4'-bis(4-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil})-fenil-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol

Se suspenden 2.0 g (2.1 mmol) de 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-bis(4-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil})-fenil-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol (**6**, R=*p*-EPh) en 30 mL de una mezcla 10 mL de HCl (c) en 200 mL de EtOH. La suspensión se lleva a reflujo, bajo atmósfera de Ar, durante 1 h. A continuación se deja enfriar el crudo y se neutraliza cuidadosamente con disolución de Na₂CO₃ al 10%. La disolución resultante se extrae con CH₂Cl₂ (3x50 mL). Los extractos orgánicos se lavan con agua (2x50 mL), se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. Se obtienen 1.46 g (2.1 mmol, 100%) de **7** (R=*p*-EPh) como un aceite viscoso.

15

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.92 (s, 2H, CHO), 7.69 (d, 4H, *J* = 7.2Hz, Ph), 7.46 (d, 4H, *J* = 7.2Hz, Ph), 4.63 (s, 4H, O-CH₂Ph), 3.67 (m, 20H, O-CH₂), 3.54 (m, 4H, O-CH₂), 3.38 (s, 6H, CH₃)

¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 181.3, 140.6.9, 139.7, 128.6, 128.1, 128.0, 127.8, 124.8, 72.6, 71.8, 70.6, 70.5, 69.7, 59.0

IR (KBr): 3045, 2870, 1662, 1599, 1504, 1468, 1421, 1350, 1300, 1199, 1102, 1030, 828 cm⁻¹

HRMS Calculado para C₃₆H₄₆N₄O₁₀+H: 695.3296; Obtenido: 695.3292

Ejemplo 4.1

Obtención de **8** (R=*p*-ButPh) 2,7,12,17-tetra(*p*-butilfenil)-3,20:6,9:10,13:16,19-tetraimino-1,8,11,18-tetraaza[20]anuleno

A una suspensión de 2.7 g de par Zn/Cu (41 mmol) en THF seco (500mL) se le añaden, gota a gota, 2.3 mL (19mmol) de TiCl₄ a 0°C. A continuación, se añade 1 mL de piridina seca y se lleva

la suspensión a reflujo durante 2h. Una vez formada una suspensión negra se adiciona, gota a gota, una solución de 0.95 g (2.1 mmol) del dialdehído 4,4'-bis(*p*-butilfenil)-5,5'-difórmil-2,2'-biimidazol (**7**, R=*p*-ButPh) en 250 mL de THF seco. Una vez añadido el dialdehído se mantiene a reflujo durante 1h y se deja enfriar. El crudo se filtra sobre Celite™. El filtrado se hidroliza con disolución de amoníaco al 10% y el líquido resultante se extrae con AcOEt (500mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice y una mezcla de hexano/acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 0.06g (71mmol, 7%) de **8** (R=*p*-ButPh) como un polvo amarillo (recristalizado en éter etílico/diclorometano).

10

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7.31 (d, 2H, *J*=7.8Hz, Ph), 7.15 (d, 2H, *J*=7.8Hz, Ph), 6.28 (s, 1H, H_{9,10,19,20}), 2.63 (t, 2H, *J*=7.5Hz, CH₂), 1.63 (q, 2H, *J*=7.5Hz, CH₂), 1.38 (sext, 2H, *J*=7.5Hz, CH₂), 0.96 (t, 2H, *J*=7.5Hz, CH₃);

15

¹³C RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ: 142.3, 136.7, 131.5, 128.6, 128.5, 127.6, 127.5, 115.4, 35.5, 33.6, 22.5, 14.1;

IR (KBr): 3437, 2954, 2926, 2856, 2532, 1796, 1614, 1505, 1453, 1415, 1219, 1115, 961, 835, 696 cm⁻¹;

20

HRMS: C₅₆H₆₀N₈+H: calculado: 845.5019; obtenido: 854.5003

Ejemplo 4.2

25

Obtención de **8** (R=*p*-EPh, E=-CH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₃) 2,7,12,17-tetra(4-(2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil)-fenil)-3,20:6,9:10,13:16,19-tetraimino-1,8,11,18-tetraaza[20]anuleno

30

A una suspensión de 1.4 g de par Zn/Cu (21 mmol) en THF seco (150 mL) se le añaden, gota a gota, 1.1 mL (9.1 mmol) de TiCl₄ a 0°C. A continuación, se añade 0.5 mL de piridina seca y se lleva la suspensión a reflujo durante 2 h. Una vez formada una suspensión negra se adiciona, gota a gota, una solución de 0.7 g (1 mmol) del dialdehído 4,4'-bis(4-(2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil)-fenil)-5,5'-difórmil-2,2'-biimidazol (**7**, R=*p*-EPh) en 350 mL de THF seco. Una vez añadido el dialdehído se mantiene a reflujo durante 1 h y se deja enfriar. El crudo se filtra sobre

Celite™. El filtrado se hidroliza con disolución de amoníaco al 10% y el líquido resultante se extrae con AcOEt (300 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna de gel de sílice y una mezcla de hexano/acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 0.065 g (0.05 mmol, 10%) de **8**
 5 (R=*p*-EPh) como un polvo amarillo (éter etílico/diclorometano).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.51 (d, 8H, *J*=8.1Hz, Ph), 7.41 (d, 8H, *J*=8.1Hz, Ph), 6.36 (s, 4H), 4.61 (s, 8H, O-CH₂Ph), 3.65 (m, 40H, O-CH₂), 3.55 (m, 8H, O-CH₂), 3.38 (s, 12H, CH₃)

10 ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ: 138.6, 134.7, 131.6, 128.6, 128.5, 127.9, 127.6, 115.9, 72.7, 71.9, 70.7, 70.5, 69.7, 59.0

IR (KBr): 3133, 2921, 2866, 2660, 1612, 1504, 1450, 1366, 1201, 1102, 957, 848, 826, 696 cm⁻¹

15 HRMS Calculado para C₇₂H₉₂N₈O₁₆+H: 1325.6750; Obtenido: 1325.6710

Ejemplo 5.1

Obtención de **1** (R=*p*-ButPh) 2,7,12,17-tetra(*p*-butilfenil)-3,6,13,16-tetraazaporfíceno

20

Una solución de 0.06 g (71 mmol) 2,7,12,17-tetra(*p*-butilfenil)-3,20:6,9:10,13:16,19-tetraimino-1,8,11,18-tetraaza[20]anuleno **8** (R=*p*-ButPh) en 10 mL de THF se agita en un recipiente cerrado saturado de vapor de I₂ durante 48h. La disolución verde intensa que se obtiene se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de hexano/acetato de etilo como
 25 eluyente. Se obtienen 0.04g (43mmol, 60 %) de 2,7,12,17-tetra(*p*-butilfenil)-3,6,13,16-tetraazaporfíceno **1** (R=*p*-ButPh) como un sólido verde esmeralda oscuro.

IR (KBr): 3131, 2955, 2927, 2856, 1609, 1487, 1465, 1414, 1249, 1133, 992, 945, 838 cm⁻¹

30 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9.62 (s, 1H, H-9,10,18,19), 7.53 (d, 2H, *J*=7.5Hz, Ph), 7.57 (d, 2H, *J*=7.5Hz, Ph), 2.89 (t, 2H, *J*=7.8Hz, CH₂) 1.85 (q, 2H, *J*=7.8Hz, CH₂) 1.55 (sext, 2H, *J*=7.8Hz, CH₂), 1.09 (t, 2H, *J*=7.8Hz, CH₃);

^{13}C RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ : 166.2, 145.2, 140.9, 138.6, 131.9, 131.2, 129.0, 116.7, 35.9, 33.7, 22.8, 14.2

UV-vis (λ/cm^{-1} , $\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, tolueno): 388 ($3.44 \cdot 10^4$), 425 ($3.31 \cdot 10^4$), 698 ($3.86 \cdot 10^4$), 760 ($2.37 \cdot 10^4$)

5

HRMS: $\text{C}_{56}\text{H}_{58}\text{N}_8+\text{H}$: calculado: 843.4863; obtenido: 843.4843

Ejemplo 5.2

- 10 Obtención de **1** ($\text{R}=\text{p-EPh}$, $\text{E}=-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_3$) 2,7,12,17-tetra(4-({2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil})-fenil)-3,6,13,16-tetraazaporficeno

Se añaden 12 mg (0.051 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) a una solución de 0.065 g (0.05mmol) de 2,7,12,17-tetra(4-({2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil})-fenil)-3,20:6,9:10,13:16,19-tetraimino-1,8,11,18 tetraaza[20] anuleno (**8**, $\text{R}=\text{p-EPh}$) en 10 mL de THF a -20°C . Se deja que la solución alcance la temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. La solución se diluye con CH_2Cl_2 (20 mL), se lava con disolución al 10% de NaHCO_3 (3x10 mL) y con agua (3x10 mL). El extracto orgánico se seca sobre MgSO_4 , se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. La disolución verde intensa que se obtiene se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una mezcla de hexano/acetato de etilo como eluyente. Se obtienen 0.04g (0.03 mmol, 62%) de 2,7,12,17-tetra(4-({2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoximetil})-fenil)-3,6,13,16-tetraazaporficeno (**1**, $\text{R}=\text{p-EPh}$) como un sólido verde esmeralda oscuro.

- 25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.90 (s, 4H), 8.72 (d, 8H, $J = 8.1\text{Hz}$, Ph), 7.84 (d, 8H, $J = 8.1\text{Hz}$, Ph), 4.87 (s, 8H, $\text{O-CH}_2\text{Ph}$), 3.71 (m, 40H, O-CH_2), 3.60 (m, 8H, O-CH_2), 3.40 (s, 12H, CH_3)

^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 166.4, 141.2, 140.6, 138.9, 132.8, 131.9, 128.0, 116.9, 72.9, 71.9, 70.8, 70.7, 70.6, 69.9, 59.1

30

IR (KBr): 2921, 2869, 1612, 1487, 1466, 1351, 1250, 1103, 992, 831, 675 cm^{-1}

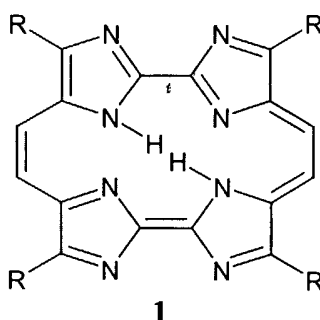
UV-vis (λ/cm^{-1} , $\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, tolueno): 388 ($3.70 \cdot 10^4$), 419 ($3.30 \cdot 10^4$), 697 ($2.80 \cdot 10^4$), 758 ($1.70 \cdot 10^4$)

HRMS Calculado para $C_{72}H_{90}N_8O_{16}+H$: 1323.6596; Obtenido: 1323.6553

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de fórmula (1):

5



donde R es un radical del grupo formado por alquenilo, arilo, y heteroarilo.

2.- Compuesto según la reivindicación 1 caracterizado porque dicho grupo alquenilo es vinilo o estirilo.

3.- Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho grupo heteroarilo es tienilo o piridilo.

4.- Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho grupo arilo está substituido por uno o varios grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, amino, mono- o dialquilamino o hidroxicarbonilo.

5.- Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho grupo arilo está substituido por *p*-CH₃(OCH₂CH₂)_nOCH₂-, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6.

6.- Compuesto según la reivindicación 5, caracterizado porque n es 3

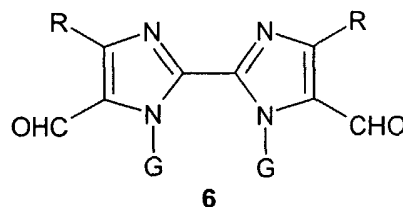
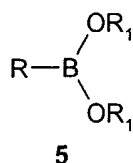
7.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 ó 3, caracterizado porque dicho grupo heteroarilo está substituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆.

d) Oxidar el 1,8,11,18-tetraaza[20]anuleno (8) para rendir un 3,6,13,16-tetraazaporfícano 2,7,12,17-tetrasustituido (1) donde R es un radical del grupo formado por alquenilo, arilo, y heteroarilo.

5 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque dicha etapa b) comprende una etapa de sustitución de dichos 4,4' dibromo por dichos radicales R.

10 10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque dicha etapa de sustitución incluye acoplar el 1,1'-bis(G)-4,4'-dibromo-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol (4) con un derivado borónico (5), donde R₁ puede ser hidrógeno o ambos R₁ formar parte de una misma cadena hidrocarbonada, preferentemente éster borónico del propilenglicol o del pinacol, y R es un radical del grupo formado por alquenilo, arilo, y heteroarilo, para rendir un 1,1'-bis(G)-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol (6) 4,4'-disustituido donde R es un radical del grupo formado por alquenilo, arilo, y heteroarilo.

15



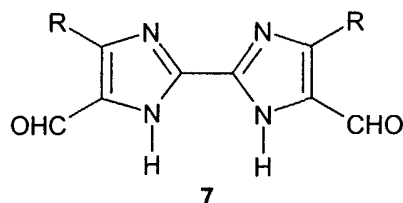
20 11.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque dicha etapa de sustitución incluye someter el derivado halogenado a calefacción en tolueno junto con el derivado alquilestánnico correspondiente RSn(R')₃, donde R'= alquilo.

12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 8 ó 9, caracterizado porque dicha etapa b) comprende una etapa de desprotección.

25 13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque dicha etapa de desprotección es posterior a dicha etapa de sustitución.

14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 12 o 13, caracterizado porque dicha etapa de desprotección comprende desproteger el 1,1'-bis(G)-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol 6 para rendir

un 5,5'-diformil-2,2'-biimidazol (7) 4,4'-disustituido donde R es un radical del grupo formado por alqueno, arilo, y heteroarilo.

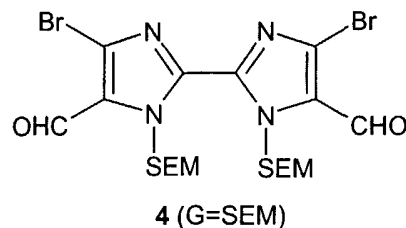
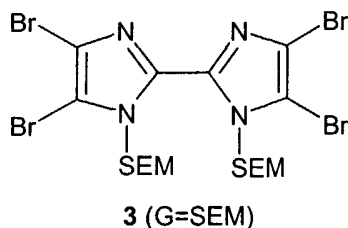


- 5 15.- Procedimiento según por lo menos una de las reivindicaciones 8 a 14, caracterizado porque dicho grupo protector G es trimetilsililetoximetil (SEM).

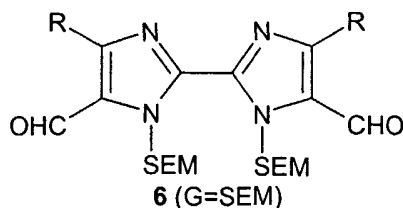
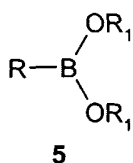
16.- Procedimiento según por lo menos una de las reivindicaciones 8 a 15, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

10

- a) Formular 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4',5,5'-tetrabromo-2,2'-biimidazol **3** (G=SEM) para rendir 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-dibromo-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol **4** (G=SEM).

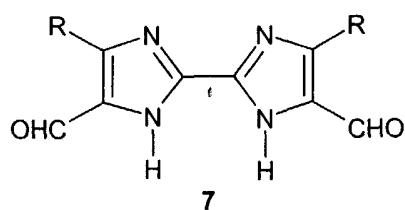


- 15 b) Acoplar el 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-4,4'-ditrabromo-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol **4** (G=SEM) con un derivado borónico (5), donde R₁ puede ser hidrógeno o ambos R₁ formar parte de una misma cadena hidrocarbonada, preferentemente éster borónico del propilenglicol o del pinacol, y R es un radical del grupo formado por alqueno, arilo, y heteroarilo, para rendir un 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-5,5'-diformil-2,2'-biimidazol **6** (G=SEM) 4,4'-disustituido donde R
- 20 es un radical del grupo formado por alqueno, arilo, y heteroarilo

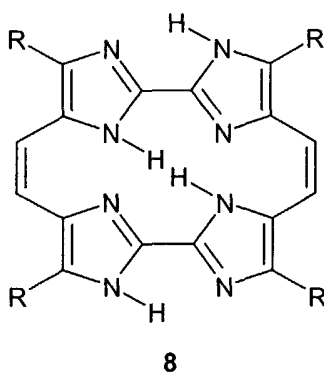


c) Desproteger el 1,1'-bis(trimetilsililetoximetil)-5,5'-diformal-2,2'-biimidazol **6** (G=SEM) para rendir un 5,5'-diformal-2,2'-biimidazol (**7**) 4,4'-disustituido donde R es un radical del grupo formado por alquenilo, arilo, y heteroarilo

5



d) Dimerizar el 5,5'-diformal-2,2'-biimidazol (**7**) 4,4'-disustituido para rendir un 1,8,11,18-tetraaza[20]anuleno (**8**) donde R es un radical del grupo formado por alquenilo, arilo, y heteroarilo



10

e) Oxidar el 1,8,11,18-tetraaza[20]anuleno (**8**) para rendir un 3,6,13,16-tetraazaporficeno 2,7,12,17-tetrasustituido (**1**) donde R es un radical del grupo formado por alquenilo, arilo, y heteroarilo.

15 17.- Procedimiento según por lo menos una de las reivindicaciones 8 a 16, caracterizado porque dicho grupo alquenilo es vinilo o estirilo.

18.- Procedimiento según por lo menos una de las reivindicaciones 8 a 16, caracterizado porque dicho grupo heteroarilo es tienilo o piridilo.

20

19.- Procedimiento según por lo menos una de las reivindicaciones 8 a 16, caracterizado porque dicho grupo arilo está sustituido por uno o varios grupos alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, amino, mono- o dialquilamino o hidroxicarbonilo.

20.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16, caracterizado porque
 Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho grupo arilo está substituido por
 $p\text{-CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_2\text{-}$, donde n es un número entero comprendido entre 1 y 6.

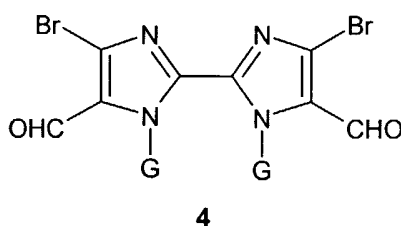
5

21.- Procedimiento según la reivindicación 20, caracterizado porque n es 3.

22.- Procedimiento según por lo menos una de las reivindicaciones 8 a 16 ó 18, caracterizado
 porque dicho grupo heteroarilo está substituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} .

10

23.- Compuesto de fórmula (4)



15 donde G es un grupo protector.

24.- Compuesto según la reivindicación 23, caracterizado porque dicho grupo protector G es
 trimetilsililetoximetil (SEM).

20 25.- Utilización de un compuesto de fórmula (1) según por lo menos una de las reivindicaciones 1
 a 7 como fármaco fotosensibilizador.

26.- Utilización según la reivindicación 25, caracterizada porque se emplea para la preparación de
 un medicamento para la terapia fotodinámica del cáncer (Photodynamic Therapy, PDT).

25

27.- Utilización según la reivindicación 25, caracterizada porque se emplea para la preparación de
 un medicamento para tratamientos en dermatología.

28.- Utilización según la reivindicación 25, caracterizada porque se emplea para la preparación de un medicamento para la inactivación de virus o bacterias.

29.- Utilización de un compuesto de fórmula (4) según una de las reivindicaciones 23 ó 24 como
5 intermedio para la obtención de un compuesto de fórmula (1).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 03/00267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D 487/22, 403/04, A61K 31/4164, 49/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92/12636 A (CYTOPHARM), 6.08.1992. the whole document.	1-29
A	WO 93/00087 A (CYTOPHARM), 7.01.1993. the whole document.	1-29
P,A	WO 02/096417 A (MIRAVANT PHARMACEUTICALS), 05.12.2002. the whole document.	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 September 2003 (10.09.2003)

Date of mailing of the international search report

25 sep 2003 (25.09.03)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 03/00267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 92/12636 A	06.08.1992	US 5244671 A EP 569507 A JP 6505475 T	14.09.1993 18.11.1993 23.06.1994
----- WO 93/00087 A	07.01.1993	US 5179120 A AU 2187092 A US 5262401 A FI 9305878 A EP 591355 A NO 9304837 A JP 6508834 T US 5409900 A DE 69230755 E ES 2146213 T	----- 12.01.1993 25.01.1993 16.11.1993 27.12.1993 13.04.1994 24.02.1994 06.10.1994 25.04.1995 13.04.2000 01.08.2000
----- WO 02096417 A	05.12.2002	US 2003100752 A	----- 29.05.2003

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 03/00267

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07D 487/22, 403/04, A61K 31/4164, 49/10

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

CIP⁷ C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WO 92/12636 A (CYTOPHARM), 6.08.1992. Todo el documento.	1-29
A	WO 93/00087 A (CYTOPHARM), 7.01.1993. Todo el documento.	1-29
P,A	WO 02/096417 A (MIRAVANT PHARMACEUTICALS), 05.12.2002. Todo el documento.	1-29

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

10 Septiembre 2003 (10.09.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

25 SEP 2003 25 09 03

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Nº de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado

P. Fernández Fernández

Nº de teléfono + 34 91 3495352

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ ES 03/00267

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 92/12636 A	06.08.1992	US 5244671 A EP 569507 A JP 6505475 T	14.09.1993 18.11.1993 23.06.1994
WO 93/00087 A	07.01.1993	US 5179120 A AU 2187092 A US 5262401 A FI 9305878 A EP 591355 A NO 9304837 A JP 6508834 T US 5409900 A DE 69230755 E ES 2146213 T	12.01.1993 25.01.1993 16.11.1993 27.12.1993 13.04.1994 24.02.1994 06.10.1994 25.04.1995 13.04.2000 01.08.2000
WO 02096417 A	05.12.2002	US 2003100752 A	29.05.2003