



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 383**

51 Int. Cl.:

A61K 31/355 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 41/00 (2006.01)

C07D 487/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98115036 .0**

96 Fecha de presentación : **11.08.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **0906758**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.1999**

54

Título: **Ftalocianinas de cinc y conjugados correspondientes, sus preparaciones y uso en terapia fotodinámica y como agentes de diagnóstico.**

30

Prioridad: **14.08.1997 IT MI97A1940**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.10.2011

73

Titular/es: **L. MOLTENI & C. DEI FRATELLI ALITTI
SOCIETA DI ESERCIZIO S.p.A.
Strada Statale 67, Localita Granatieri
50018 Scandicci, Firenze, IT**

72

Inventor/es: **Roncucci, Gabrio;
Dei, Donata;
De Filippis, Maria Paola;
Fantetti, Lia;
Masini, Ilaria;
Cosimelli, Barbara y
Jori, Giulio**

74

Agente: **Ruo Null, Alessandro**

ES 2 365 383 T3

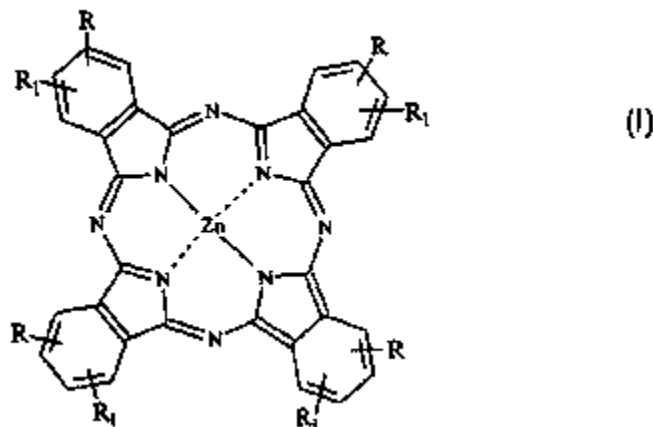
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

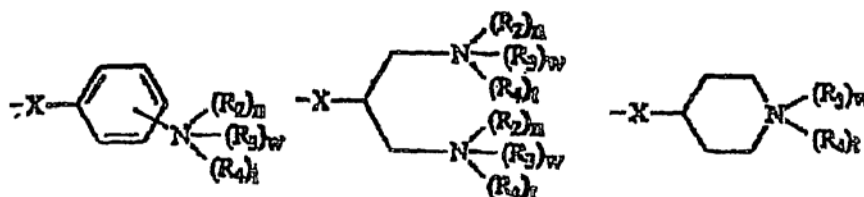
Ftalocianinas de cinc y conjugados correspondientes, sus preparaciones y uso en terapia fotodinámica y como agentes de diagnóstico

Alcance de la invención

[0001] La presente invención se refiere a ftalocianinas de cinc de la fórmula general (I)



en la que:
R y R₁- representan H o el grupo



en el que:

X se escoge entre el grupo que consiste en -CH₂-, O, N, S, C=O y en el que:

R₂ se escoge entre el grupo que consiste en H, alquilo-C₁₋₁₂, CH₂CH₂NH₂, arilo y éter corona, o forma junto con el átomo de N al que está unido, un heterociclo saturado o insaturado, posiblemente sustituido, que puede contener hasta dos heteroátomos escogidos entre N, O y S;

R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, se escogen entre el grupo que consiste en H, CH₃, C₂H₅, alquilo-C₃₋₁₂;

n, w, t (independientemente de los otros) son 0 ó 1;

con la condición de que al menos uno de R y R₁ sea siempre distinto de H.

[0002] Estos productos muestran propiedades fotodinámicas elevadas y una absorción marcada en la región roja del espectro visible. Estos compuestos son útiles tanto por sí mismos como en la forma de conjugados con vehículos macromoleculares, en el tratamiento de enfermedades infecciosas y enfermedades caracterizadas por hiperproliferación celular y en particular tumores, psoriasis, ateromas, hiperplasia de la íntima, hiperplasia prostática benigna o también con fines de diagnóstico.

Estado de la técnica

[0003] Se conoce que, una vez que las moléculas orgánicas que contienen el macrociclo de cromofluoróforo de la ftalocianina se fotoactivan mediante radiación con luz visible, los mismos son capaces de generar derivados hiperreactivos de oxígeno, sobre todo singletes de oxígeno o radicales, que se caracterizan por un elevado grado de citotoxicidad y, por lo tanto, son potencialmente interesantes para aplicaciones terapéuticas, tales como terapia fotodinámica (PDT) y/o aplicaciones de diagnóstico (E. Ben-Hur e I. Rosenthal, Int. J. Radiat. Biol., 47 145-147 (1985)).

[0004] La aplicación terapéutica de moléculas fotosensibilizantes, estudiada principalmente con relación a su actividad anticancerosa, se basa en el uso de agentes fotosensibilizantes de una naturaleza de porfirina (Gomer C.J., Seminars in Hematology, Vol. 26, págs. 27-34, 1989) que, aunque proporcionan resultados prometedores en el

tratamiento curativo o paliativo de diversas neoplasias, están limitados de forma marcada por la baja eficacia de fotosensibilización, selectividad mala y persistencia prolongada en la piel, lo cual puede con frecuencia provocar fenómenos de fotosensibilidad generalizada (Jori G., J. Photochem. Photobiol., B: Biol., Vol. 36, págs. 87-93, 1996).

5 **[0005]** Para que los agentes fotosensibilizantes se empleen de forma útil con fines terapéuticos y/o de diagnóstico *in vivo*, son indispensables las siguientes propiedades:

- 10 i) toxicidad en oscuridad baja con una producción elevada de derivados hiperactivos de oxígeno, sobre todo singletes de oxígeno o radicales, o que tengan un rendimiento cuántico de fluorescencia elevado;
- ii) acumulación selectiva por las células que son responsables de un proceso patológico determinado y eliminación rápida de los tejidos que no están afectados por dicho proceso patológico;
- 15 iii) capacidad de activarse mediante radiación de longitud de onda elevada que es capaz de penetrar más profundamente en los tejidos en comparación con radiación de longitud de onda más corta;
- iv) posibilidad de conjugarse con vehículos macromoleculares, aunque manteniendo las características de eficacia de fotosensibilización.

20 **[0006]** Por tanto es evidente qué tan importante es, para los propósitos terapéuticos y/o de diagnóstico, ser capaces de desarrollar compuestos que, aunque mantengan las propiedades biocidas específicas necesarias, tengan las características especificadas anteriormente.

25 **[0007]** A pesar de las ventajas que se pueden prever para las moléculas que pertenecen a la clase de ftalocianinas y conteniendo su estructura química básica, únicamente unas pocas de estas moléculas se han realmente evaluado como agentes potenciales para terapia fotodinámica tanto en líneas celulares como *in vivo* en un nivel preclínico. Los derivados que pueden caer dentro de la estructura (I) que presentan sustituyentes de hidroxilo, amina o amonio cuaternario de hecho se han descrito para la fotosensibilización de células cancerosas por Leznoff C.C. et al. en "Synthesis and photocytotoxicity of some new substituted phthalocyanines", Photochemistry and Photobiology, Vol. 49, No. 3 págs. 279-284 (1989), por Wohrle D. et al. en "Synthesis of positively charged phthalocyanines and their activity in the photodynamic therapy of cancer cells", Photochemistry and Photobiology, Vol. 51, N° 3, págs. 351-356 (1990), de nuevo por Wohrle D. et al. en "Efficient synthesis of phthalocyanines and related macrocyclic compounds in the presence of organic base", Dyes and Pigments, Vol. 18, págs. 91-102 (1992), y por Dummin H. en "Selective photosensitization of mitochondria in HeLa cells by cationic Zn(II) phthalocyanines with lipophilic side-chains", J. Photochem. Photobiol., 37(3) 219-229 (1997).

35 **[0008]** Se han informado experimentos de fototerapia de cáncer con ftalocianinas en animales de laboratorio por Barr H. et al. en "Photodynamic Therapy for Colorectal Cancer: a quantitative pilot study", Br. J. Surg., Vol. 77, págs. 93-96, 1990, por Schieweck K. et al. en "Liposome-delivered Zn-phthalocyanine as a phototherapeutic agent for tumors", Proc. SPIE, Vol. 2078, págs. 107-118, 1994, Ometto C. et al. en "Tumour-localizing and photosensitizing properties of a novel phthalocyanine", Br. J. Cancer, Vol. 74, págs. 1891-1899, 1996, y por Rousseau J. et al. en "Synthesis tumour uptake and biodistribution of C14-labeled di- and trisulfonated gallium phthalocyanine", J. Photochem. Photobiol., B: Biol., Vol. 6, págs. 121-132, 1990.

45 **[0009]** Minnoch et al. (J. Photochem. and Photobiol., Vol. 32, N° 3, págs. 159-164, 1996) y Brown S. et al. (Photochem. and Photobiol. 65(3) págs., 1967) han descrito la actividad *in vitro* de cuatro derivados de ftalocianina tanto en microorganismos como en líneas celulares. Sin embargo, el compuesto de amonio cuaternario que se reporta como que es el único activo en la serie de moléculas sintetizadas y evaluadas frente a bacterias Gram-negativas y Gram-positivas, consiste en una mezcla de compuestos que tienen diferente número de sustituyentes en la cadena de ftalocianina y, por lo tanto, no es un compuesto definido por una identidad estructural precisa (Griffith J. et al., Dyes & Pigments, 33(1) 65 (1997)) a diferencia de los productos descritos en la presente invención.

Descripción detallada de la invención

55 **[0010]** La presente invención hace posible satisfacer los requerimientos mencionados anteriormente por medio de cinc- ftalocianinas de fórmula general (I) como se ha definido previamente.

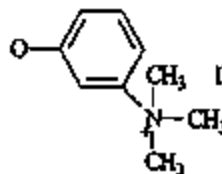
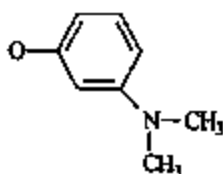
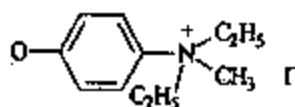
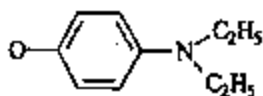
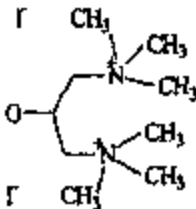
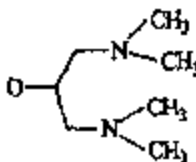
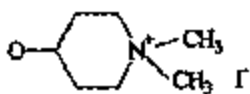
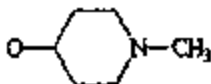
60 **[0011]** Estos compuestos presentan una actividad fotosensibilizante considerable que les permite usarse en PDT de formas tumorales y otras enfermedades caracterizadas por hiperproliferación celular, pero también frente a enfermedades virales, fúngicas o bacterianas; adicionalmente, en la medida en que sean fluoróforos, los mismos se pueden usar como agentes de diagnóstico para la identificación de áreas que están afectadas patológicamente.

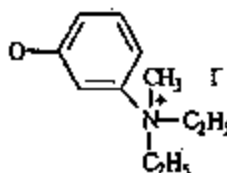
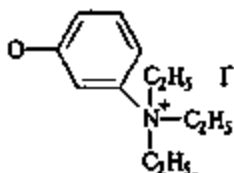
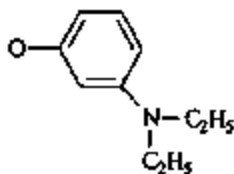
65 **[0012]** La presencia de los sustituyentes indicados, preferentemente de una naturaleza hidrófila, y/o la conjugación a vehículos hidrófilos, puede, entre otras cosas, acelerar el metabolismo de la molécula, posibilitando una eliminación *in vivo* rápida del cromóforo y evitando de este modo la aparición de fototoxicidad cutánea. De acuerdo con la invención, el grupo C₁₋₁₀-alquilo significa lo siguiente: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo,

hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

[0013] Por heterociclo saturado o insaturado, posiblemente sustituido, como se ha definido en la fórmula general, preferiblemente los que se indican a continuación: morfolina, piperidina, piridina, pirimidina, piperazina, pirrolidina y pirrolina.

[0014] De acuerdo con la invención, los productos preferidos son aquellos en los que R y R., se escogen entre el grupo que consiste en H,





[0015] En particular, se prefieren los productos en los que el grupo R y R₁, como se ha especificado anteriormente, contienen sustituyentes que portan nitrógeno terciario o cuaternario.

[0016] Los nuevos productos sintetizados tienen altos coeficientes de extinción molar, una característica que permite la posibilidad de una respuesta terapéutica eficaz en dosis bajas del principio activo y muestra unos valores altos inusuales de los rendimientos cuánticos de oxígeno singlete.

[0017] Estos productos pueden activarse por radiación que penetra en el tejido que tiene una longitud de onda por encima de 650 nm, y por lo tanto es adecuada para la PDT de diversas enfermedades, tanto dermatológicas como internas.

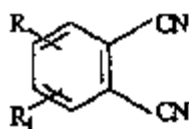
[0018] Normalmente, los compuestos de la presente invención son hidrófilo, si no lo son, pueden transformarse fácilmente en derivados hidrófilos por conjugación con vehículos macromoleculares hidrófilos y no se unen en solución de agua. Los productos formados por fotoblanqueo de esos compuestos no son tóxicos. Este descubrimiento refuerza su utilidad como agente terapéutico puesto que después de que ha aprovechado su acción los compuestos se inactivan mediante la luz y después no tiene más potencial de toxicidad *in vivo*.

[0019] Debe recordarse que la actividad fotodinámica en algunos casos y para algunos sustituyentes se ejerce incluso en concentraciones de oxígeno bajas, este descubrimiento posibilita el uso de dichos derivados para el tratamiento específico de microorganismos anaeróbicos o el tratamiento de enfermedades tumorales conocidas por caracterizarse por un ambiente hipóxico.

[0020] La actividad como fotosensibilizadores, la absorción de longitud de onda desplazada hacia el rojo y su fluorescencia, hace estas moléculas particularmente interesantes para su uso en terapia fotodinámica y como indicadores para diagnósticos *in vivo*.

[0021] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse, en la fase homogénea, de acuerdo con esquemas de reacción que se conocen en química orgánica.

[0022] La preparación de ftalocianinas se realizó mediante tetramerización (véase Esquema 3) del ftalonitrilo correspondiente de fórmula (II)



(II)

en la que los sustituyentes R y R₁ son como se han definido anteriormente, usando procedimientos que se conocen en la bibliografía (Phthalocyanines - Properties and Applications, Vol. 1-4, C.C. Leznoff and A.B.P. Lever VCH Ed.).

[0023] Se describen en la bibliografía reacciones de síntesis de ftalocianinas que tienen un sustituyente diferente de los otros tres, partiendo de una unión dinitrilo a la fase sólida con un dinitrilo sustituido de manera diferente, después de la transformación anterior en derivados de diaminoisoidolilo [Tetrahedron Letters, 23(30) 3023-3026 (1982); J. Org. Chem., 56, 82-90 (1991)].

[0024] Los inventores han descubierto sorprendentemente que, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo

5, también pueden obtenerse ftalocianinas de fórmula (I) que tienen cuatro sustituyentes idénticos en fase heterogénea usando matrices basadas en poliestireno. La condensación entre sí de los dinitrilos unidos a la resina también tiene lugar en presencia de un exceso considerable del dinitrilo, diversamente sustituido, en la solución, a diferencia de lo que se indica en la bibliografía.

[0025] Los esquemas 1-3 ilustran, como ejemplos no limitantes, tres procedimientos diferentes que hacen posible obtener ftalonitrilos 3-, 4-, 4,5 y 3,6- sustituidos, respectivamente.

[0026] El Esquema 1 se refiere al caso particular en el que:

$R_1 = H$
 $R = \text{como se define con } X = O$

[0027] Los esquemas 2 y 3 se refieren al caso en el que:

$R = R_1 = \text{como se define con } X = O$

[0028] Como puede verse en dichos esquemas, los ftalonitrilos 3- y 4- sustituidos se prepararon partiendo de nitroftalonitrilos que se hicieron reaccionar con un alcohol adecuado en DMSO, en presencia de carbonato potásico, durante 2-72 horas.

[0029] Los ftalonitrilos 4,5- disustituidos se obtienen partiendo de 4,5- dicloro ftalonitrilo de una manera similar.

[0030] Los ftalonitrilos 3,6 disustituidos se obtienen por reacción de las 2,3-dicianohidroquinonas correspondientes con un derivado de cloro-, bromo-, tosil- o mesil-, en presencia de una base, disolventes y temperaturas adecuadas de acuerdo con el caso particular.

[0031] La presente invención también contiene productos de la fórmula (I) como se ha definido anteriormente, conjugados con un vehículo macromolecular para mejorar las características farmacológicas del último.

[0032] El vehículo se escoge normalmente entre el grupo que consiste en aminoácidos, polipéptidos, proteínas polisacáridos.

[0033] La unión de ftalocianina (I)/vehículo puede suceder entre los grupos carboxilo o amina correspondientes o aprovechando otros grupos funcionales y reactivos conocidos, como bifuncionales homo- o hetero-.

[0034] A fin de proporcionar una mejor ilustración de la invención, se dan una serie de ejemplos específicos de la síntesis de productos de la fórmula (I) y la fórmula (II).

[0035] En las fórmulas siguientes, las definiciones de a1, a2, a3 y a4 son como se indican a continuación:

a1: Zn-ftalocianina tetrasustituida en 2(3), 9(10), 16(17), 23(24);
 a2: Zn-ftalocianina tetrasustituida en 1 (4), 8(11), 15(18), 22(25);
 a3: Zn-ftalocianina octasustituida en 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25;
 a4: Zn-ftalocianina octasustituida en 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24,

EJEMPLO 1

Síntesis del compuesto (II) en el que $R_1 = H$, $R = 1$ -metilpiperidinil-4-oxi (véase Esquema 1)

[0036] Se disuelven 0,173 g de 3-nitroftalonitrilo (1 mmol) en 2 ml de DMSO; a la solución se le añaden 0,173 g de 4-hidroxi-*N*-metil piperidina (1,5 mmol) y 1,24 g de K_2CO_3 . El producto se hace reaccionar con agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. La solución se filtra, el disolvente se retira y el producto de reacción en bruto se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo (6)/metanol (1)/triethylamina (10), rendimiento, 50%; MW: 241,31.

EJEMPLO 2

Síntesis del compuesto (I) a2 en que $R = 1$ -metilpiperidinil-4-oxi: $R_1 = H$ (Compuesto 1)

[0037] Se disuelven 0,060 g del compuesto (II), preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 (0,25 mmol), en 3 ml de *n*-pentanol en presencia de litio en exceso. La mezcla se calienta mientras se agita en una atmósfera de gas inerte hasta 150 °C durante 15 minutos. La ftalocianina de litio resultante se transforma en el compuesto libre de metal correspondiente por tratamiento con ácidos (AcOH: pH de 4-5). Después, el sólido de color verde se agita con $Zn(OAc)_2$ en DMF a 80°C durante 20 horas. Fórmula: $C_{56}H_{60}N_{12}O_4Zn$; sólido de color azul claro; MW, 1030,56; UV-vis $\lambda_{\text{máx}}$ (DMF) 701, 632, 380 nm.

EJEMPLO 3

Síntesis del compuesto (II) en el que R = 2-(piperidin-1-il)etoxi (véase Esquema 1)

[0038] El procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 1, empieza a partir de 0,089 g de 4-nitroftalonnitrilo (0,51 mmol), 0,1 g de N-(2-hidroxietil)-piperidina (0,77 mmol) y 0,515 g de K_2CO_3 (3,69 mmol). La reacción se detiene después de 24 horas añadiendo agua y extrayendo el producto con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 , se evapora para obtener un sólido, que se purifica por cromatografía en columna (Gel de Sílice; acetato de etilo 4/metanol 1). De esta manera, se obtienen 0,1 g de un producto sólido de color amarillento (rendimiento 78%).

EJEMPLO 4

Síntesis del compuesto (I) a1 en el que R = 2-(piperidin-1-il)etoxi; $R_1 = H$ (Compuesto 2)

[0039] Se hacen reaccionar 0,228 g del compuesto (II), preparado de acuerdo con el Ejemplo 3 (0,89 mmol), con $Zn(OAc)_2$ en presencia de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) en una atmósfera de gas inerte a 160 °C durante 4 horas. El producto de reacción en bruto se purifica por extracción con disolventes (agua/distribución de cloroformo) y por cromatografía (rendimiento del 70%). Fórmula: $C_{60}H_{68}N_{12}O_4Zn$; sólido de color verde; UV-vis $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (THF) (e) 679 (140320), 612, 354 nm; EAS m/z 1085,6 (M+H)⁺.

[0040] Siguiendo un procedimiento similar se obtuvieron los siguientes productos:

Producto (I) a1 en el que R = 2-(morfolin-4-il)etoxi; $R_1 = H$ (Compuesto 3)

Fórmula: $C_{56}H_{60}N_{12}O_8Zn$; sólido de color azul-verde; UV-vis $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (DMF) 680, 612, 354 nm;

UV-vis $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (THF) (e) 675 (159410); EAS m/z 1093,8 (M+H)⁺.

Producto (I) a2 en que R = 2-(piperidin-1-il)etoxi; $R_1 = H$ (Compuesto 4)

Fórmula: $C_{60}H_{68}N_{12}O_4Zn$; sólido de color azul-verde; UV-vis $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (DMF) (e) 760, 699 (80500), 629, 391 nm;

EAS m/z 1085,6 (M+H)⁺.

Producto (I) a3 en el que R = $R_1 = 2$ -(morfolin-4-il)etoxi (Compuesto 5)

Fórmula: $C_{80}H_{104}N_{16}O_{16}Zn$; sólido de color parduzco-verde; UV-vis $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (DMF) 736, 661, 349 nm.

Producto (I) a3 en el que R = $R_1 = 3$ -(piperidin-1-il)propoxi (Compuesto 6)

Fórmula: $C_{96}H_{138}N_{16}O_8Zn$; sólido de color verde; UV-vis $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (DMF) 818, 742, 666, 350 nm.

Producto (I) a2 en el que R = 2-(morfolin-4-il)etoxi; $R_1 = H$ (Compuesto 7)

Fórmula: $C_{56}H_{60}N_{12}O_8Zn$; sólido de color verde; UV-vis $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (DMF) (e) 698 (125910), 628,322 nm; EAS m/z 1094,1 (M+H)⁺.

Producto (I) a1 en el que R = 1-metilpiperidinil-4-oxi; $R_1 = H$ (Compuesto 8)

Fórmula: $C_{56}H_{60}N_{12}O_4Zn$; sólido de color azul; UV-vis $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (DMF) 681, 613, 354 nm.

Producto (I) a2 en el que R = (1-metilpiperidin-2-il)metoxi; $R_1 = H$ (Compuesto 9) Fórmula: $C_{60}H_{68}N_{12}O_4Zn$;

sólido de color parduzco-verde; UV-vis $\lambda_{m\acute{a}x.}$ (DMF) 715, 642, 318 nm.

Producto de la fórmula (I) a1 en el que R = 1,3-bis-(dimetilamino)propil-2-oxi; $R_1 = H$

(Compuesto 10) Fórmula: $C_{60}H_{80}N_{16}O_4Zn$; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a1 en el que R = pirimidinil-2-oxi; $R_1 = H$ (Compuesto 11)

Fórmula: $C_{48}H_{24}N_{16}O_4Zn$; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a1 en el que R = piridinil-2-oxi; $R_1 = H$ (Compuesto 12)

Fórmula: $C_{52}H_{28}N_{12}O_4Zn$; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a1 en el que R = 3-(dimetilamino)fenoxi; $R_1 = H$ (Compuesto 13)

Fórmula: $C_{64}H_{52}N_{12}O_4Zn$; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a1 en el que R = piridinil-4-oxi; $R_1 = H$ (Compuesto 14)

Fórmula: $C_{52}H_{28}N_{12}O_4Zn$; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a1 en el que R = (piridin-4-il)metoxi; $R_1 = H$ (Compuesto 15)

Fórmula: $C_{56}H_{36}N_{12}O_4Zn$; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a3 en el que R = $R_1 = 4$ -(dietilamino)fenoxi (Compuesto 16)

Fórmula: $C_{112}H_{120}N_{16}O_8Zn$; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a1 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi; $R_1 = H$ (Compuesto 17)

Fórmula: $C_{72}H_{68}N_{12}O_4Zn$; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a4 en el que R = $R_1 = 3$ -(dietilamino)fenoxi (Compuesto 18)

Fórmula: $C_{96}H_{88}N_{16}O_8Zn$; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a2 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi; $R_1 = H$ (Compuesto 19)

Fórmula: $C_{64}H_{52}N_{12}O_4Zn$; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a2 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi; $R_1 = H$ (Compuesto 20)

Fórmula: $C_{72}H_{68}N_{12}O_4Zn$; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a4 en el que R = $R_1 = 3$ -(dietilamino)fenoxi (Compuesto 21)

Fórmula: $C_{112}H_{120}N_{16}O_8Zn$; sólido de color azul-verde.

EJEMPLO 5

Síntesis del compuesto (I) a1 en el que R= 4-oxitrifluoro acetato de N-(2-aminoetil)benzamidoilo: R₁ = H (Compuesto 22)

a) Funcionalización de la resina basada en poliestireno del ftalodinitrilo

[0041] Se hinchan 0,159 g (0,078 mmol) de diaminoetano-resina de tritilo (0,49 mmol/g) en 12,5 ml de DMF. A esta suspensión se le añaden 0,282 g (0,78 mmol) del éster de succinimida del compuesto (II) en el que R₅ = 4-carboxifenilo y el producto se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La fase líquida se retira de la resina por filtración al vacío y la resina se lava varias veces con pequeños volúmenes de DMF, CH₂Cl₂ y MeOH.

b) Reacción de condensación en fase sólida

[0042] La resina funcionalizada obtenida (0,078 mmol) se hincha en 2 ml de DMF durante una hora a 50 °C. Se añaden 0,080 g (0,43 mmol) de acetato de cinc (II) y se añaden 0,322 ml (2,15 mmol) de DBU y la suspensión se calienta hasta 160 °C durante 4 horas, en agitación y nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, las dos fases se separan por filtración al vacío y la fase sólida se lava con MeOH y DMF.

c) Separación de la Zn-ftalocianina de la resina

[0043] La resina de color azul se suspende en una solución de ácido trifluoroacético (TFA) (5%) y tri-isopropil silano (TIS) (5%) en CH₂Cl₂ y se mantiene en esta solución durante 1,5 horas. Después, las dos fases se separan por filtración al vacío y la resina se lava con CH₂Cl₂. La fase sólida se trata alternativamente con pequeños volúmenes de DMF y MeOH hasta que la solución es incolora. El producto se obtiene por concentración del filtrado con un rendimiento del 60%. Fórmula: C₆₈H₅₆N₁₆O₈Zn (CF₃COOH)₄; UV-vis λ_{máx.} (DMF) 676, 609, 349 nm.

[0044] Usando procedimientos conocidos en la bibliografía se obtuvieron los siguientes productos:

Producto (I) a1 en el que R = 2-(morfolin-4-il)etoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H (Compuesto 23) Fórmula: C₆₀H₇₂I₄N₁₂O₈Zn; sólido de color azul-verde; UV-vis λ_{máx.} (DMF) (ε) 677 (167330).

Producto (I) a1 en el que R = 2-(piperidin-1-il)etoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H (Compuesto 24) Fórmula: C₆₄H₈₀I₄N₁₂O₄Zn; sólido de color azul; UV-vis λ_{máx.} (DMF) (ε) 678 (144840), 611, 353 nm.

Producto (I) a2 en el que R = 2-(piperidin-1-il)etoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H (Compuesto 25) Fórmula: C₆₄H₈₀I₄N₁₂O₄Zn, sólido de color verde; UV-vis λ_{máx.} (DMF) 753, 701, 731 nm.

Producto (I) a2 en el que R = 2-(morfolin-4-il)etoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H (Compuesto 26) Fórmula: C₆₀H₇₂I₄N₁₂O₈Zn; sólido de color verde.

Producto (I) a3 en el que R = R₁ = 2-(morfolin-4-il)etoxi yoduro de metilamonio (Compuesto 27) Fórmula: C₈₈H₁₂₈I₈N₁₆O₁₆Zn; sólido de color verde

Producto (I) a1 en el que R = 1-metilpiperidinil-4-oxi yoduro de metilamonio; R₁ = H (Compuesto 28) Fórmula: C₆₀H₇₂I₄N₁₂O₄Zn; sólido de color verde.

Producto (I) a3 en el que R = R₁ = 3-(piperidin-1-il)propoxi yoduro de metilamonio (Compuesto 29) Fórmula: C₁₀₀H₁₅₂I₈N₁₆O₈Zn; sólido de color verde.

Producto (I) a1 en el que R = 1,3-bis-(dimetilamino)propil-2-oxi yoduro de dimetilamonio; R₁ = H (Compuesto 30) Fórmula: C₆₈H₁₀₄I₈N₁₆O₄Zn; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a1 en el que R = piridinil-2-oxi yoduro de metilamonio; R₁ = H (Compuesto 31) Fórmula: C₅₆H₄₀I₄N₁₂O₄Zn; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a1 en el que R = 3-(dimetilamino)fenoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H (Compuesto 32) Fórmula: C₆₈H₆₄I₄N₁₂O₄Zn; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a1 en el que R = piridinil-4-oxi yoduro de metilamonio; R₁ = H (Compuesto 33) Fórmula: C₅₆H₄₀I₄N₁₂O₄Zn; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a1 en el que R = (piridin-4-il)metoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H (Compuesto 34) Fórmula: C₆₀H₄₈I₄N₁₂O₄Zn; sólido de color azul-verde.

Producto (I) a3 en el que R = R₁ = 4-(dietilamino)fenoxi yoduro de metilamonio (Compuesto 35) Fórmula: C₁₂₀H₁₄₄I₈N₁₆O₈Zn; sólido de color verde.

Producto (I) a1 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H (Compuesto 36) Fórmula: C₇₆H₈₀I₄N₁₂O₄Zn; sólido de color verde.

Producto (I) a4 en el que R = R₁ = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de metilamonio (Compuesto 37) Fórmula: C₁₀₄H₁₁₄I₈N₁₆O₈Zn; sólido de color verde.

Producto (I) a4 en el que R = R₁ = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de metilamonio (Compuesto 38) Fórmula: C₁₂₀H₁₄₄I₈N₁₆O₈Zn; sólido de color verde

Producto (I) a4 en el que R = R₁ = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de etilamonio (Compuesto 39) Fórmula:

C₁₂₈H₁₆₀I₈N₁₆O₈Zn; sólido de color verde.

Producto (I) a2 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H (Compuesto 40) Fórmula:

$C_{76}H_{80}I_4N_{12}O_4Zn$; sólido de color verde.

Producto (I) a1 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de etilamonio; $R_1 = H$ (Compuesto 41) Fórmula:

$C_{80}H_{88}I_4N_{12}O_4Zn$; sólido de color verde.

Producto (I) a2 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de etilamonio; $R_1 = H$ (Compuesto 42) Fórmula:

$C_{80}H_{88}I_4N_{12}O_4Zn$; sólido de color verde.

Producto (I) a2 en el que R = 3-(dimetilamino)fenoxi yoduro de metilamonio; $R_1 = H$ (Compuesto 43) Fórmula:

$C_{68}H_{64}I_4N_{12}O_4Zn$; sólido de color verde.

EJEMPLO 6

Síntesis general de gmina o derivado carboxílico de fórmula (I) unido a polipéptidos

[0045] Se incuban 200 μ l de una solución 5 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA) en PBS (pH: 8,5) que contiene 25 equiv. de I añadidos en forma de una solución en DMSO, durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añaden lentamente 25 equiv. de una carbodiimida soluble en agua a la muestra enfriada a 4 °C y la mezcla de reacción se agita cuidadosamente durante 30 minutos, mientras la temperatura alcanza la temperatura ambiente.

[0046] El producto de conjugación se purifica por filtración en gel (Sephadex G25) eluyendo con PBS pH: 7,2, y recogiendo las fracciones que contienen el conjugado, que pertenecen visiblemente al color verde-azul, y de las que se obtiene el producto sólido por liofilización.

[0047] La concentración de proteína y el número de moles del Compuesto (I) que se introduce por mol de BSA (proporción de marcado) puede determinarse de manera espectrofotométrica y se descubrió que varía entre 3,5 y 10 moles de ftalocianina por mol de BSA.

Formulaciones farmacéuticas

[0048] Las composiciones terapéuticas que contienen los compuestos de la presente invención incluyen liposomas o microcápsulas, dispersiones, soluciones para inyección parenteral, preparaciones para aplicación tópica, etc.

[0049] Las formulaciones tópicas de acuerdo con la invención son, por ejemplo, lociones, cremas, ungüentos o geles.

[0050] Son particularmente preferidos DMSO o soluciones acuosas de Azona, hasta el 50% p.

[0051] Los compuestos de la presente invención que tienen características lipófilas se pueden incorporar en liposomas o microcápsulas y usarse en esta forma para ambos tipos de aplicación mencionados anteriormente.

[0052] La terapia fotodinámica que usa los compuestos de la presente invención provee numerosas ventajas.

[0053] Los mismos no son tóxicos en la ausencia de luz y por lo tanto en el estado no excitado. Cada molécula se puede excitar de forma repetida, con la producción consiguiente de singletes de oxígeno u otras especies reactivas, lo cual implica efectos letales para las células. Debido a su tiempo de vida promedio corto los mismos atacan a la célula diana sin posibilidad de afectar a las células vecinas.

[0054] La terapia fotodinámica que usan los presentes compuestos por lo tanto es selectiva y no tóxica, en el sentido de que el singlete de oxígeno producido que no reacciona con dianas biológicas experimenta una descomposición rápida; de hecho, la producción de oxígeno tiene lugar inmediatamente después de la radiación y se detiene tan pronto como se interrumpe la radiación.

[0055] Las dosis normalmente varían de 0,1 a 20 mg de compuesto de fórmula (I) por kilogramo de peso corporal, preferentemente de 0,2-5 mg/kg de peso corporal.

[0056] Las fuentes de luz apropiadas necesarias para llevar a cabo PDT se conocen bien en la técnica y pueden, por ejemplo, ser luz blanca asociada con filtros adecuados o luz láser que tiene la longitud de onda específica necesaria, con longitudes de onda entre 600 y 950 nm. Preferentemente 650-750 nm.

[0057] La cantidad aplicada total de radiación varía de acuerdo con el tratamiento y el emplazamiento de los tejidos que se tienen que tratar.

[0058] En general, la cantidad de radiación está entre 50-1000 J/cm², preferentemente entre 100 y 350 J/cm².

ACTIVIDAD BIOCIDA

[0059] Los compuestos sintetizados se han ensayado para determinar su actividad antifúngica y antibacteriana (Gram-positiva y Gram-negativa). Para los experimentos se usaron los siguientes microorganismos: *Candida*

albicans (levadura), *Staphylococcus aureus* (Gram-positivo) y *Pseudomonas aeruginosa*, así como *E. coli*, *Porphyromonas gingivalis*, *Branhamella catarrhalis* (Gram-negativo).

[0060] Todos los microorganismos se usaron en los experimentos en un estado estacionario de crecimiento. El protocolo experimental fue el siguiente:

Dilución de la suspensión celular en el intervalo de $10^6 \div 10^9$ UFC/ml en el medio apropiado. Adición de una alícuota de solución madre del compuesto que se tiene que ensayar a la suspensión celular hasta las concentraciones finales pretendidas. Incubación en oscuridad a 37°C (5 min a 1 hora). Radiación ($625 \leq \lambda \leq 850$ nm; $10 \div 100$ mW/cm²; $1 \div 30$ min) de suspensión celular para cada dilución de agente fotosensibilizante. Toma de las muestras expuestas en los intervalos de tiempo dados en las tablas, siembra en placas e incubación a 37°C en el medio de cultivo apropiado para el microorganismo específico, para que las colonias se puedan contar.

[0061] Como un ejemplo, la fotoinactivación de algunos microorganismos Gram-positivos y negativos mediante el uso de algunos compuestos de la presente invención se proporcione en la TABLA A.

[0062] El Diagrama 1 muestra la variación de unidades formadoras de colonias (UCF) como una función de dosis de luz administrada, mientras que el Diagrama 2 muestra la supervivencia celular (en %) como una función de la concentración de fotosensibilizador.

[0063] Como un ejemplo la utilidad de los derivados (I) en el tratamiento de hiperproliferación celular y psoriasis se demuestra en las Tablas B y C en las que se muestra el efecto de eritema *in vivo* producido por los compuestos 8 y 32 y la recuperación de la piel después del tratamiento en 10 días. Por tanto, este hallazgo apoya la posibilidad de uso de tales compuestos para la eliminación de células epidérmicas responsables de la aparición de las patologías mencionadas anteriormente.

[0064] La farmacocinética del Compuesto 8 registrada en la Tabla D, aún como un ejemplo, demuestra la captación de fotosensibilizador selectiva mediante las células epidérmicas y ni la absorción sistémica apreciable ni la localización en tejidos diferentes a la piel. Los compuestos se eliminan casi totalmente del sitio de aplicación dentro de 3 horas. Finalmente, la Tabla E proporciona la diferencia en la supervivencia de *E. coli* como tiempos después de la radiación mediante el uso del compuesto 30 en comparación con un derivado de ftalocianina descrito previamente, mientras que la Tabla F representa la afinidad elevada de compuestos 30 y 32 en *Staphylococcus aureus*, *E. coli* y *Branhamella catarrhalis*, evaluada como un porcentaje de compuesto unido después de la incubación seguido por hasta tres etapas de lavado.

TABLA A

Fotoinactivación de microorganismos			
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538P)			
Compuesto	Concentración (μM)	mW/cm ² (min)	Mortalidad celular
3	0,6	15 (30)	99,00
2	0,5	15 (30)	99,99
ZnPC	1	15 (30)	99,99
30	1	100 (1)	99,999
32	1	100 (1)	99,9998
ZnPC (Zn-Ftalocianina comercial)			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 9027)			
Compuesto	Concentración (μM)	mW/cm ² (min)	Mortalidad celular
23	28	18 (30)	37
24	8	18 (30)	21
<i>E. coli</i> (cepa 04)			
Compuesto	Concentración (μM)	mW/cm ² (min)	Mortalidad celular
30	1	100 (1)	99,9999
ZnPC se encontró no activo			
<i>Branhamella catarrhalis</i>			

Compuesto	Concentración (μM)	mW/cm ² (min)	Mortalidad celular
30	1	100 (1)	99,9999
32	1	100 (1)	99,98
30	0,5	100 (1)	99,99
32	0,5	100 (1)	99,75
ZnPC se encontró no activo			

TABLA B

Radiación láser después de aplicación tópica de Compuesto 8 (agua/DMSO al 5%)					
Horas después de radiación	I	II	III	IV	V
24 h	+++ y edema en toda el área	+++ y edema en toda el área	+++ y edema en toda el área	+++ y edema en toda el área	+++ y edema en toda el área
48 h	*+++	*+++	*+++	*+++	*+++
73 h	*+++	*+++	*+++	*+++	*+++
4 días	+++	+++	+++	+++	+++
5 días	++	+++	+++	++	+++
7 días	++	++	++	+	++
10 días	+	+	++	+	+

TABLA C

Radiación láser después de aplicación tópica de Compuesto 32 (agua/DMSO al 5%)					
Horas después de radiación	I	II	III	IV	V
24 h	++	++	++	+++	++
48 h	+++	+++	+++ y edema en toda el área circundante	+++	+++
73 h	+++	+++	+++ y edema en toda el área circundante	+++	+++
4 días	+++	+++	+++ y edema en toda el área circundante	+++	+++
5 días	+++	++	+++	+++	++
6 días	++	+	+++	+++	+
7 días	+/-	+/-	+++	++	+/-
8 días	+	0	++	++	0
10 días	+/-		+/-	+	0

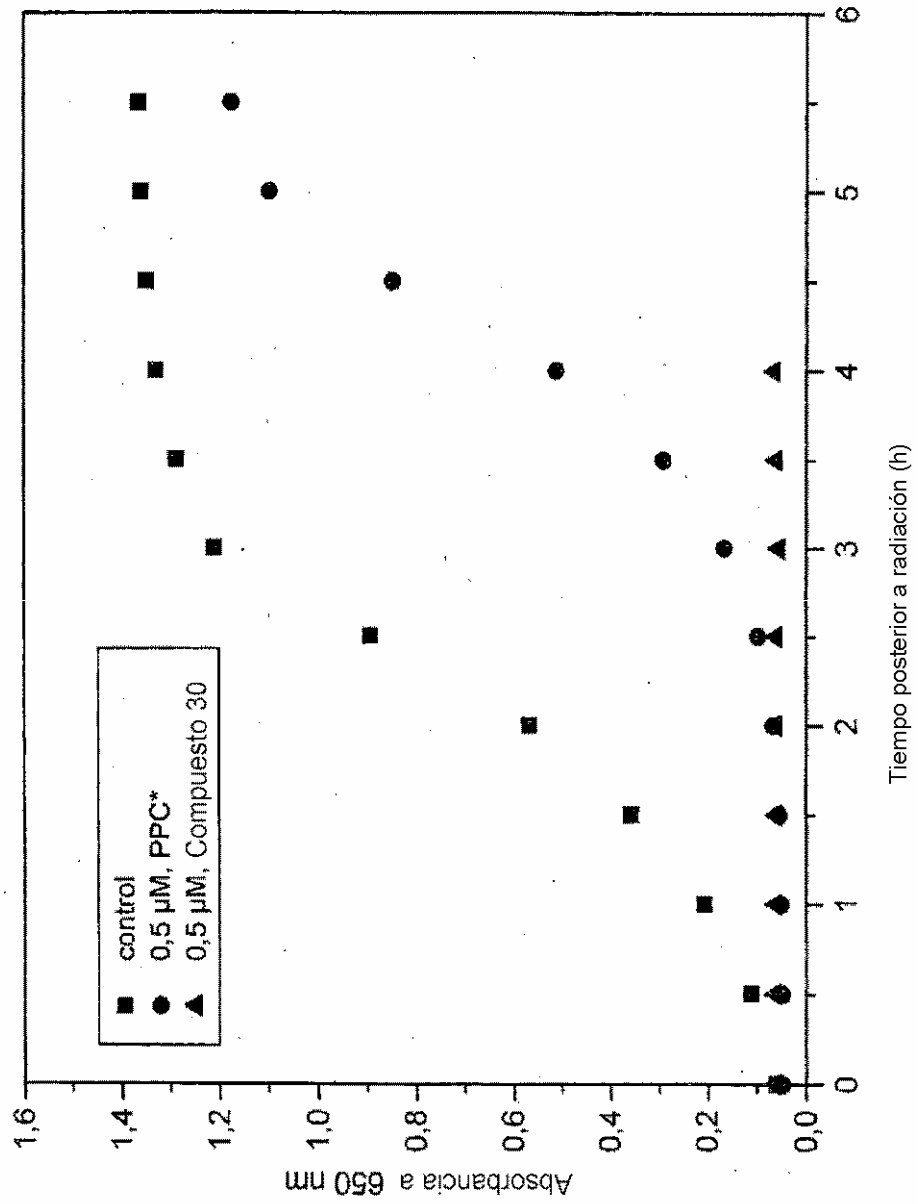
I, II, III, IV, V indican el número de experimentos.
 Condiciones experimentales: índice de fluencia 150 mW/cm² durante 13,3 min (Energía total 120 J). En el día 10 los animales se sacrificaron.
 Legenda:
 - sin respuesta
 0 respuesta débil (eritema y/o edema)
 +/- escara superficial en parte de área tratada
 + escara superficial en toda el área
 ++ escara profunda en parte del área
 +++ escara profunda que cubre toda el área
 *+++ escara muy profunda

TABLA D

Farmacocinética del Compuesto 8 administrado por vía tópica (20 µg/cm ² , agua/DMSO al 5%)				
	I	II	III	Acumulación promedio (%)
Suero 1 h	0	0	0	0
Piel 1 h	1547,64 ng/cm ²	2278,60 ng/cm ²	2330,00 ng/cm ²	10,23
Hígado 1 h	0	0	0	0
Suero 3 h	0	0	0	0
Piel 3 h	593 ng/cm ²	690 ng/cm ²	562 ng/cm ²	0,03
Hígado 3 h	0	0	0	0
I, II, III indican el número de experimentos.				

TABLA E

Supervivencia de *Escherichia coli* (cepa 04) sometida a radiación durante 1 min a un índice de fluencia de 100 mW/cm² con un diodo láser (675 nm) después de incubación de 1 min con diferentes fotosensibilizantes



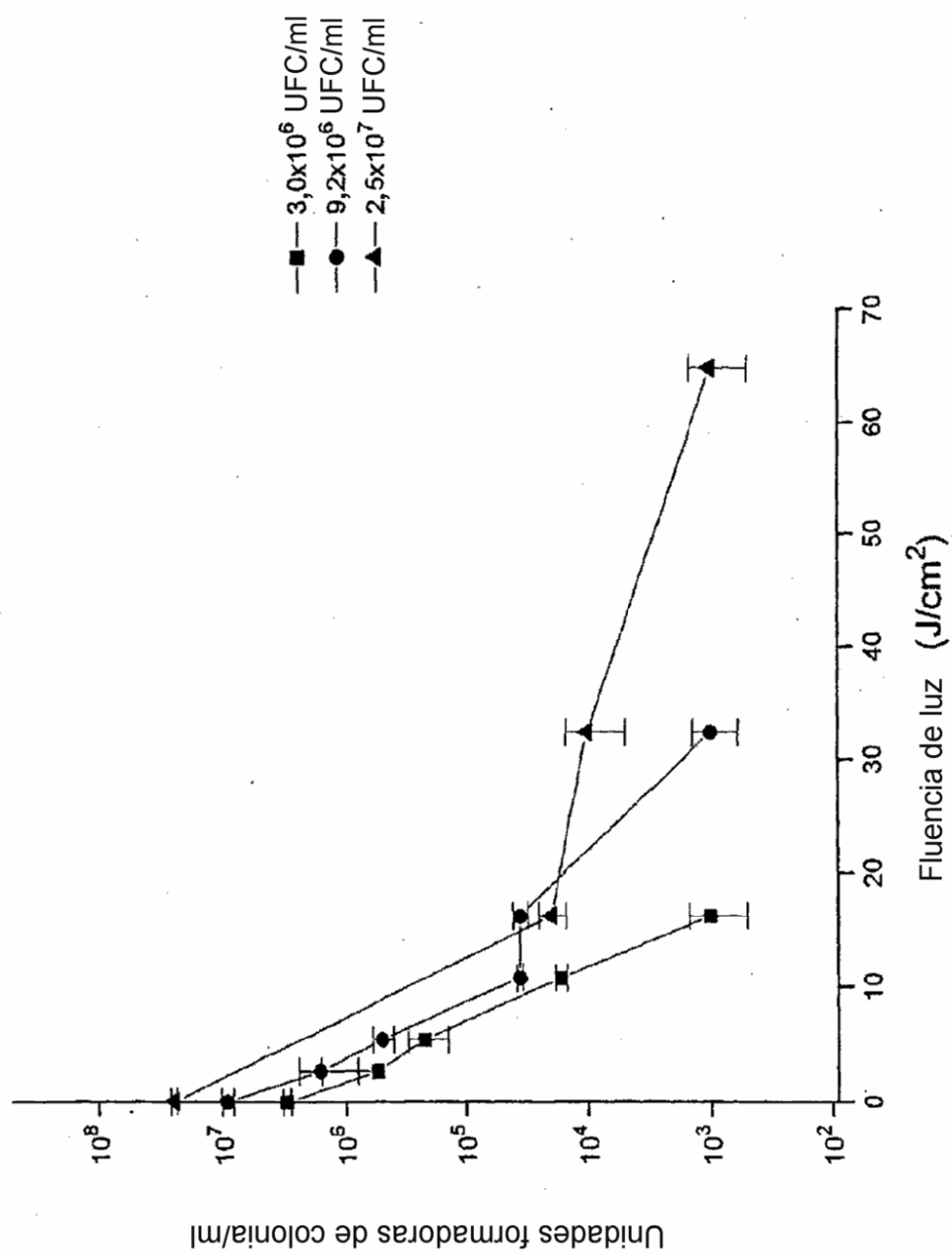
* PPC: informado por A. Minnock et al. J. Photochem. Photobiol. 32: 159-164, 1996)

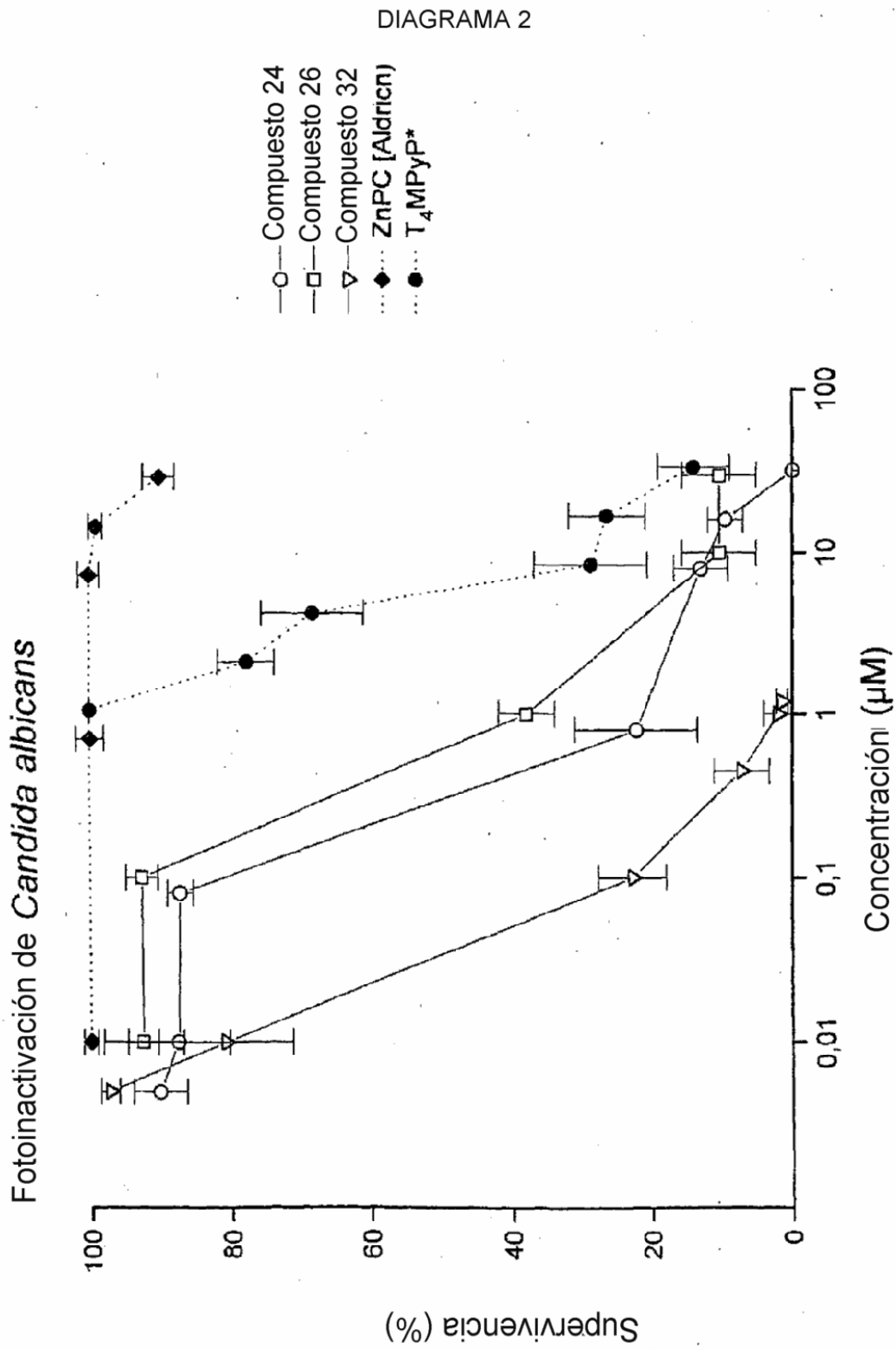
TABLA F

Recuperación de Compuesto 30 y Compuesto 32 (nmoles/mg de proteína celular) unido a <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Branhamella catarralis</i> después de 5 min de incubación y lavado.				
Microorganismo	Nº de Compuesto (conc. μM)	Recuperación de ftalocianina (nmoles/mg de proteína celular) después de las siguientes etapas de lavado		
		0	1	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 (5 μM)	100%	82%	56%
	32 (5 μM)	100%	100%	84%
<i>Escherichia coli</i>	30 (10 μM)	100%	56%	32,4%
	32 (10 μM)	100%	72%	52%
<i>Branhamella catarralis</i>	30 (5 μM)	100%	70%	67%
	32 (5 μM)	100%	92%	90%

Curvas de supervivencia de *Candida albicans* incubada con Compuesto 32 ($1\mu\text{M}$)

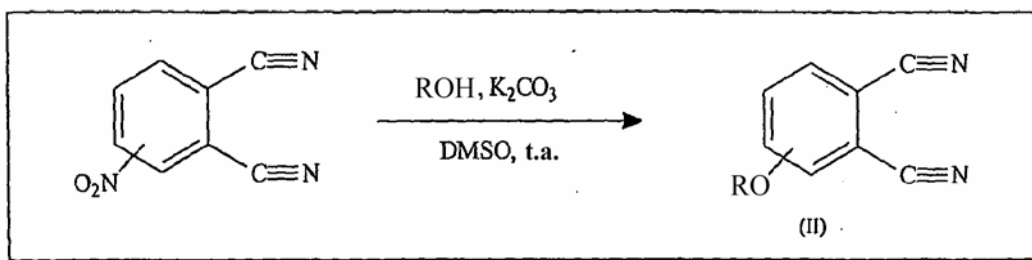
DIAGRAMA 1



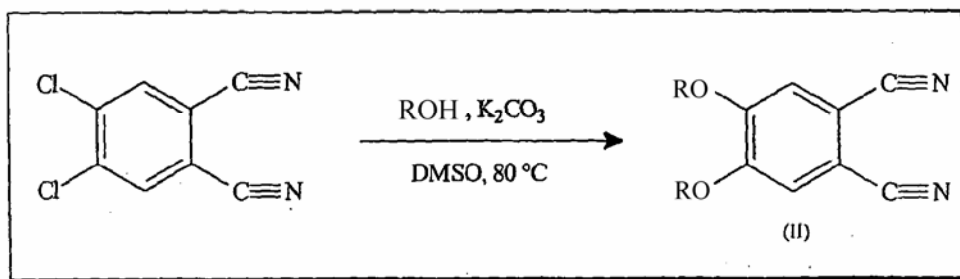


* T₄MPyP: informado por M. Merchat et al. J. Photochem. Photobiol. 32: 153-157, (1996).

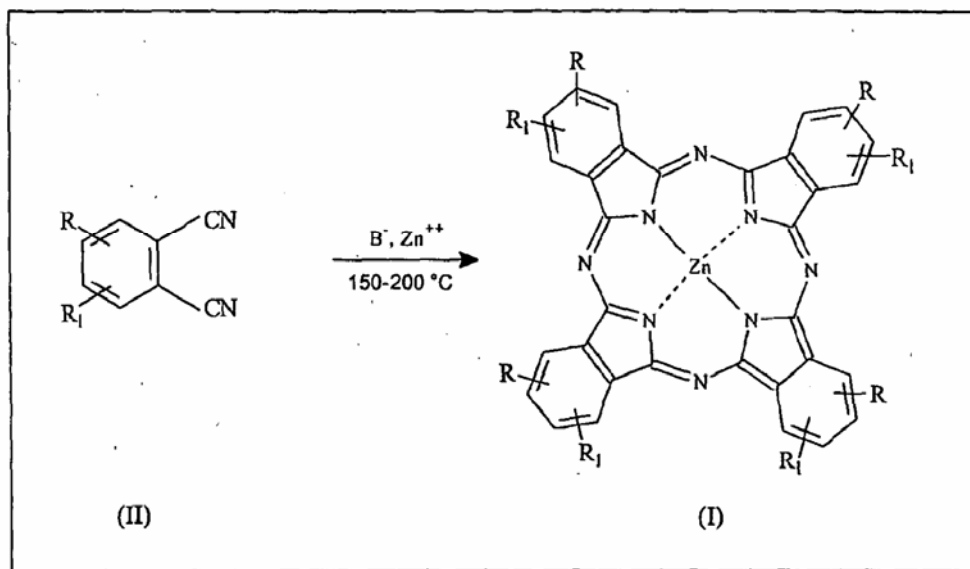
ESQUEMA 1



ESQUEMA 2

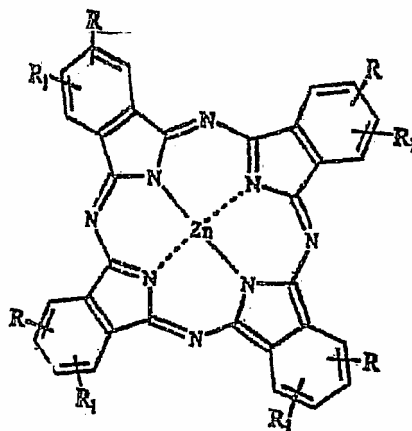


ESQUEMA 3

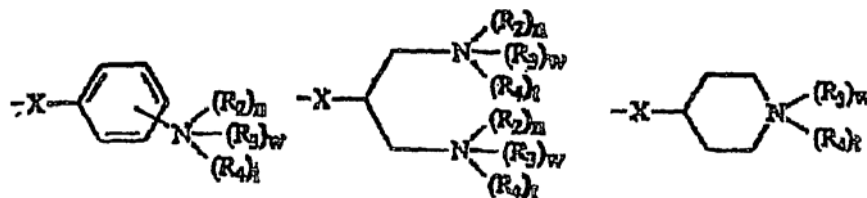


REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



5 en la que:
R y R₁ representan H o el grupo



en el que:

10 X es se escoge entre el grupo que consiste en -CH₂-, O, N, S, C=O y en el que:

R₂ se escoge en el grupo que consiste en H, alquilo-C₂₋₁₂, CH₂CH₂NH₂, arilo y éster corona, o forma junto con el átomo de N al que está unido, un heterociclo saturado o insaturado, posiblemente sustituido, que puede contener hasta dos heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

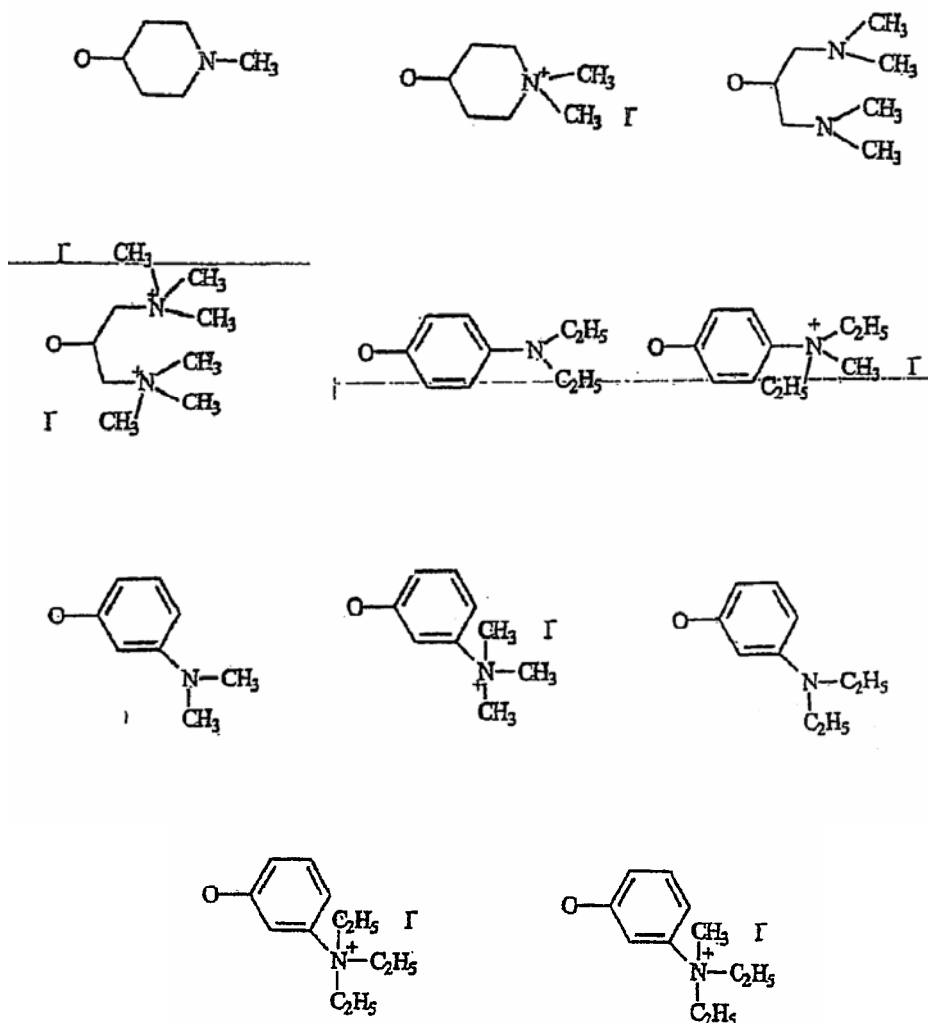
15 R₃ y R₄, que pueden ser iguales o diferentes entre sí, se escogen entre el grupo que consiste en H, CH₃, C₂H₅, alquilo-C₃₋₁₂;

n, w, t (independientemente entre sí) son 0 ó 1;

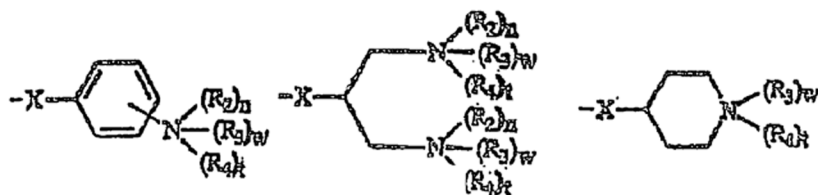
con la condición de que al menos uno de R y R₁ sea siempre distinto de H.

20 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el heterociclo saturado o insaturado, posiblemente sustituido se escoge en el grupo que consiste en morfolina, piperidina, piridina, pirimidina, piperazina, pirrolidina y pirrolina.

25 3. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en los que R y R₁ se escogen en el grupo que consiste en H,



4. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 en los que los que el grupo



5

contiene nitrógeno terciario o cuaternario.

5. Compuestos de la fórmula general (I), de acuerdo con la reivindicación 1 en el que los productos se definen por las siguientes fórmulas:

10

(I) a2 en el que R ==1-metilpiperdinil-4-oxi; R₁=H

(I) a1 en el que R = 1-metilpiperidinil-4-oxi; R₁ = H

(I) a1 en el que R = 1,3-bis-(dimetilamino)propil-2-oxi; R₁ = H

(I) a1 en el que R = 3-(dimetilamino)fenoxi; R₁ = H

15

(I) a3 en el que $R = R_1 = 4$ -(dietilamino)fenoxi

(I) a1 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi; R₁ = H

(I) a4 en el que $R = R_1 = 3\text{-(dimetilamino)fenoxi}$

(I) a2 en el que R = 3-(dimetilamino)fenoxi; R₁ = H

(I) a2 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi; R₁ = H

20

(I) a4 en el que $R = R_1 = 3\text{-(dietilamino)fenoxi}$

(I) a1 en el que R = 1-metilpiperidinil-4-oxi yoduro de metilamonio; R₁ = H

(I) a1 en el que R = 1,3-bis-(dimetilamino)propil-2-oxi yoduro de dimetilamonio; R₁ = H

- (I) a1 en el que R = 3-(dimetilamino)fenoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H
 (I) a3 en el que R = R₁ = 4-(dietilamino)fenoxi yoduro de metilamonio
 (I) a1 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H
 (I) a4 en el que R = R₁ = 3-(dimetilamino)fenoxi yoduro metilamonio (I) a4 en el que R = R₁ = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de metilamonio (I) a4 en el que R = R₁ = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de metilamonio
 (I) a2 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H (I) a1 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de etilamonio: R₁ = H (I) a2 en el que R = 3-(dietilamino)fenoxi yoduro de etilamonio; R₁ = H
 (I) a2 en el que R = 3-(dimetilamino)fenoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H

en las que:

- a1: Zn-ftalocianina tetrasustituida en 2(3), 9(10), 16(17), 23(24);
 a2: Zn-ftalocianina tetrasustituida en 1(4), 8(11), 15(18), 22(25);
 a3: Zn-ftalocianina octasustituida en 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25;
 a4: Zn-ftalocianina octasustituida en 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24,

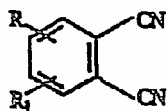
6. Compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 definidos por las siguientes fórmulas:

- (I) a1 en el que R = 2-(piperidin-1-il)etoxi; R₁ = H
 (I) a1 en el que R = 2-(morfolin-4-il)etoxi; R₁ = H
 (I) a2 en el que R = 2-(piperidin-1-il)etoxi; R₁ = H
 (I) a3 en el que R = R₁ = 2-(morfolin-4-il)-etoxi
 (I) a3 en el que R = R₁ = 3-(piperidin-1-il)-propoxi
 (I) a2 en el que R = 2-(morfolin-4-il)etoxi; R₁ = H
 (I) a2 en el que R = (1-metilpiperidin-2-il)metoxi; R₁ = H
 (I) a1 en el que R = pirimidinil-2-oxi; R₁ = H
 (I) a1 en el que R = piridinil-2-oxi; R₁ = H
 (I) a1 en el que R = piridinil-4-oxi; R₁ = H
 (I) a1 en el que R = (piridin-4-il)metoxi; R₁ = H
 (I) a1 en el que R = 4-oxi-trifluoroacetato de N-(2-aminoetil)benzamidoilo; R₁ = H
 (I) a1 en el que R = 2-(morfolin-4-il)etoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H
 (I) a1 en el que R = 2-(piperidin-1-il)etoxi yoduro de metilamonio R₁ = H
 (I) a2 en el que R = 2-(piperidin-1-il)etoxi yoduro de metilamonio, R₁ = H
 (I) a2 en el que R = 2-(morfolin-4-il)etoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H
 (I) a3 en el que R = R₁ = 2-(morfolin-4-il)etoxi yoduro de metilamonio
 (I) a3 en el que R = R₁ = 3-(piperidin-1-il)propoxi yoduro de metilamonio
 (I) a1 en el que R = piridinil-2-oxi yoduro de metilamonio; R₁ = H
 (I) a1 en el que R = piridinil-4-oxi yoduro de metilamonio, R₁ = H
 (I) a1 en el que R = (piridin-4-il)metoxi yoduro de metilamonio; R₁ = H

en las que:

- a1: Zn-ftalocianina tetrasustituida en 2(3), 9(10), 16(17), 23(24);
 a2: Zn-ftalocianina tetrasustituida en 1(4), 8(11), 15(18), 22(25);
 a3: Zn-ftalocianina octasustituida en 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25;

7. Compuestos de fórmula (II)

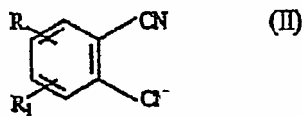


(II)

en la que R y R₁ son como se han definido en la reivindicación 1.

8. Conjugados que consisten en un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y de una macromolécula escogida en el grupo que consiste en polipéptidos, proteínas y polisacáridos.

9. Proceso para la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 por tetramerización en fase homogénea de los ftalonitrilos correspondientes de la fórmula (II)



en la que los sustituyentes R y R₁ son como se han definido anteriormente, de acuerdo con procedimientos conocidos.

- 5 10. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un conjugado de acuerdo con la reivindicación 8 o mezclas de los mismos, posiblemente en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades infecciosas y enfermedades **caracterizadas por** hiperproliferación celular.
- 10 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento de psoriasis.
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento de hiperplasia de la íntima, hiperplasia prostática benigna.
- 15 13. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento de ateromas.
14. Uso de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento de procesos patológicos, virales, fúngicos o bacterianos.
- 20 15. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o de un conjugado de acuerdo con la reivindicación 8 o de mezclas de los mismos, posiblemente en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de formulaciones de farmacéuticas como agentes de diagnóstico.
- 25 16. Formulación farmacéutica para el tratamiento de enfermedades infecciosas y enfermedades **caracterizadas por** hiperproliferación celular que contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un conjugado de acuerdo con la reivindicación 8 como principio activo, posiblemente en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 17. Agentes de diagnóstico que contienen como principio activo un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, posiblemente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35

40

45

50

55

60

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes no citados en la descripción

- **E. Ben-Hur ; I. Rosenthal.** Int. J. Radiat. Biol., 1985, vol. 47, 145-147 **[0003]**
- 10 • **Gomer C.J.** Seminars in Hematology, 1989, vol. 26, 27-34 **[0004]**
- **Jori G. J.** Photochem. Photobiol., B: Biol., 1996, vol.36, 87-93 **[0004]**
- **Leznoff C.C. et al.** Synthesis and photocytotoxicity of some new substituted phthalocyanines. Photochemistry and Photobiology, 1989, vol. 49 (3), 279-284 **[0007]**
- 15 • **Wohrle D. et al.** Synthesis of positively charged phthalocyanines and their activity in the photodynamic therapy of cancer cells. Photochemistry and Photobiology, 1990, vol. 51 (3), 351-356 **[0007]**
- **Wohrle D. et al.** Efficient synthesis of phthalocyanines and related macrocyclic compounds in the presence of organic base. Dyes and Pigments, 1992, vol. 18, 91-102 **[0007]**
- **Dummin H.** Selective photosensitization of mitochondria in HeLa cells by cationic Zn(II) phthalocyanines with lipophilic side-chains. J. Photochem. Photobiol., 1997, vol. 37 (3), 219-229 **[0007]**
- 20 • **Barr H. et al.** Photodynamic Therapy for Colorectal Cancer: a quantitative pilot study. Br. J. Surg., 1990, vol. 77, 93-96 **[0008]**
- **Schieweck K. et al.** Liposome-delivered Zn-phthalocyanine as a phototherapeutic agent for tumours. Proc. SPIE, 1994, vol. 2078, 107-118 **[0008]**
- **Ometto C. et al.** Tumour-localizing and photosensitizing properties of a novel phthalocyanine. Br. J. Cancer, 1996, vol. 74, 1891-1899 **[0008]**
- 25 • **Rousseau J. et al.** Synthesis, tumour uptake and biodistribution of C14-labeled di- and trisulfonated gallium phthalocyanine. J. Photochem. Photobiol., B: Biol., 1990, vol. 6, 121-132 **[0008]**
- **Minnoch et al.** J. Photochem. and Photobiol., 1996, vol. 32 (3), 159-164 **[0009]**
- **Brown S. et al.** Photochem. and Photobiol., vol. 65 (3), 1967 **[0009]**
- 30 • **Griffith J et al.** Dyes & Pigments, 1997, vol. 33 (1), 65 **[0009]**
- **C.C. Leznoff ; A.B.P. Lever.** Phthalocyanines - Properties and Applications. VCH, vol. 1-4 **[0022]**
- Tetrahedron Letters, 1982, vol. 23 (30), 3023-3026 **[0023]**
- J. Org. Chem., 1991, vol. 56, 82-90 **[0023]**