



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 371**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/409** (2006.01)

**A61K 33/08** (2006.01)

**A61K 33/24** (2006.01)

**A61K 33/30** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06777523 .9**

96 Fecha de presentación : **29.06.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1904060**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54

Título: **Uso de derivados de ftalocianina para el tratamiento no fotodinámico de enfermedades.**

30

Prioridad: **29.06.2005 US 695752 P**  
**04.04.2006 IT FI06A0090**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.11.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.11.2011**

73

Titular/es: **L. Molteni & C. dei Fratelli Alitti Societa' di Esercizio Societa' per Azioni Strada Statale, 67 Tosco Romagnola, Località Granatieri 50018 Scandicci, Florencia, IT**

72

Inventor/es: **Roncucci, Gabrio; Fantetti, Lia; Chiti, Giacomo; Dei, Donata; Alongi, Carmela y Cocchi, Annalisa**

74

Agente: **Ruo Null, Alessandro**

ES 2 367 371 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

Uso de derivados de ftalocianina para el tratamiento no fotodinámico de enfermedades.

### 5 **Campo de la invención**

10 [0001] La invención se refiere al campo de derivados de ftalocianina y en particular al uso novedoso de derivados de ftalocianina de fórmula general (1), dado en lo sucesivo en este documento, para la preparación de composiciones farmacéuticas útiles en el diagnóstico y tratamiento no fotodinámico de infecciones y diversos orígenes y enfermedades caracterizadas por la hiperproliferación celular.

### **Estado de la técnica**

15 [0002] Desde hace tiempo se ha sabido producir moléculas que contienen el macrociclo cromofluoróforo de ftalocianina mediante interacción con luz visible, especies de oxígeno reactivo, tales como radicales u singletes de oxígeno, que son citotóxicos para los virus, bacterias, hongos y células eucariotas.

20 [0003] Por lo tanto, dada también su agilidad para situarse de forma preferente en las áreas afectadas patológicamente, los compuestos de ftalocianina se han usado durante algún tiempo en la denominada terapia fotodinámica, comúnmente conocida como terapia "PDT". La terapia PDT consiste en la administración de dichos compuestos, permitiéndolos situarse en el área que se va a tratar y después irradiar dicha área con luz en la región visible del espectro. Ejemplos de compuestos usados en la terapia PDT se describen por Ben-Hur E. et al. en Int. J Radiat. Biol., Vol. 47, págs. 145-147, 1985. Otros agentes fotosensibles útiles en PDT son complejos de cinc-ftalocianina y sus conjugados descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 5.965.598, a nombre del Solicitante. Se ha demostrado que estos compuestos con agentes fotosensibles eficaces en el tratamiento PDT para tanto tumores como diversas infecciones. Sin embargo, en muchos casos las partes afectadas patológicamente implican órganos internos, o en ningún caso son fácilmente accesibles con luz.

30 [0004] Los documentos EP 1 164 135 y EP 0 906 758 describen compuestos que están dentro del alcance de la presente fórmula general para su uso como en sensibilizador en PDT y diagnóstico.

[0005] El documento EP 1 356 813 describe un efecto sinérgico fotodinámico entre las ftalocianinas y los compuestos quelantes como EDTA.

35 [0006] El documento JP 09 059279 describe que una familia de ftalocianinas cargadas positivamente que contienen grupos de amonio cuaternario tiene propiedades antimicrobianas que no están asociadas con la activación fotodinámica. El metal central es hierro, cobalto, níquel o cobre.

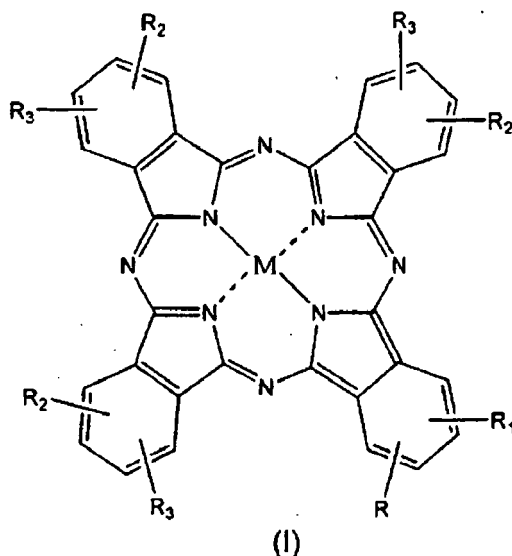
40 [0007] El documento US 5 281 616 describe la actividad antimicrobiana de una ftalocianina neutra quelada con SiCl<sub>2</sub>.

[0008] A partir de esto surge la necesidad de identificar compuestos capaces de manifestar su acción citotóxica en la oscuridad sin tener que irradiar el área afectada con luz.

### 45 **Sumario de la invención**

50 [0009] A diferencia de los conocimientos adquiridos hasta la fecha en el estado de la técnica y que se ha ilustrado anteriormente con respecto a las aplicaciones terapéuticas de las ftalocianinas, ahora, el Solicitante ha descubierto que los derivados de ftalocianina de fórmula (I) dados en lo sucesivo en este documento, son también activos en la oscuridad. Obviamente, esto abre posibilidades antes inconcebibles con respecto al uso diagnóstico y terapéutico de dichos compuestos, que también podrían usarse en las regiones internas del cuerpo humano que son inaccesibles para la luz.

55 [0010] Por lo tanto, la presente invención proporciona el uso de los derivados de ftalocianina de fórmula general (1)



en la que M se selecciona entre 2H y a metal seleccionado entre el grupo que consiste en Zn, Si(OR')<sub>2</sub>, Ge(OR')<sub>2</sub> y AlOR', en la que R' se selecciona entre H y grupos alquilo que tienen de 1 a 15 átomos de carbono, R se selecciona entre H, grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos adecuados para su conjugación con vehículos específicos,

R<sub>1</sub>, igual o diferente de R, se selecciona entre H, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario,

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan entre H, grupos alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, grupos tioalcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario, con la condición de que:

a) al menos uno entre R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sea un grupo que comprenda al menos un sustituyente amino alifático o un grupo que comprenda al menos un sustituyente de amonio cuaternario y, cuando R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sean grupos que comprendan al menos un sustituyente amino alifático o grupos que contengan al menos un sustituyente de amonio cuaternario, o R y R<sub>2</sub> sean grupos que comprendan al menos un sustituyente amino alifático o grupos que contengan al menos un sustituyente de amonio cuaternario y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> sean H, comprendiendo dichos grupos al menos un sustituyente amino alifático o comprendiendo dichos grupos al menos un sustituyente de amonio cuaternario, sean los mismos;

b) cuando R y R<sub>1</sub> sean ambos diferentes de H, estén en las posiciones 1,4 ó 2,3, mientras que cuando únicamente uno entre R y R<sub>1</sub> sea diferente de H, esté en la posición 1 ó 2;

c) cuando R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sean diferentes de H, estén en las posiciones 8, 11, 15, 18, 22, 25 ó 9, 10, 16, 17, 23, 24 mientras que cuando únicamente uno entre R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sea diferente de H, esté en las posiciones 8(11), 15(18), 22(25) o en las posiciones 9(10), 16(17), 23(24);

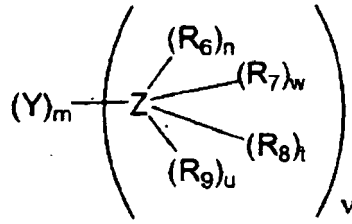
y sus sales farmacéuticamente aceptables,

para la preparación de composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento no fotodinámico de infecciones microbianas y el diagnóstico y tratamiento de enfermedades caracterizadas por hiperproliferación celular.

**[0011]** Las características y ventajas de la invención se ilustran en más detalle en la siguiente descripción.

#### Descripción detallada de la invención

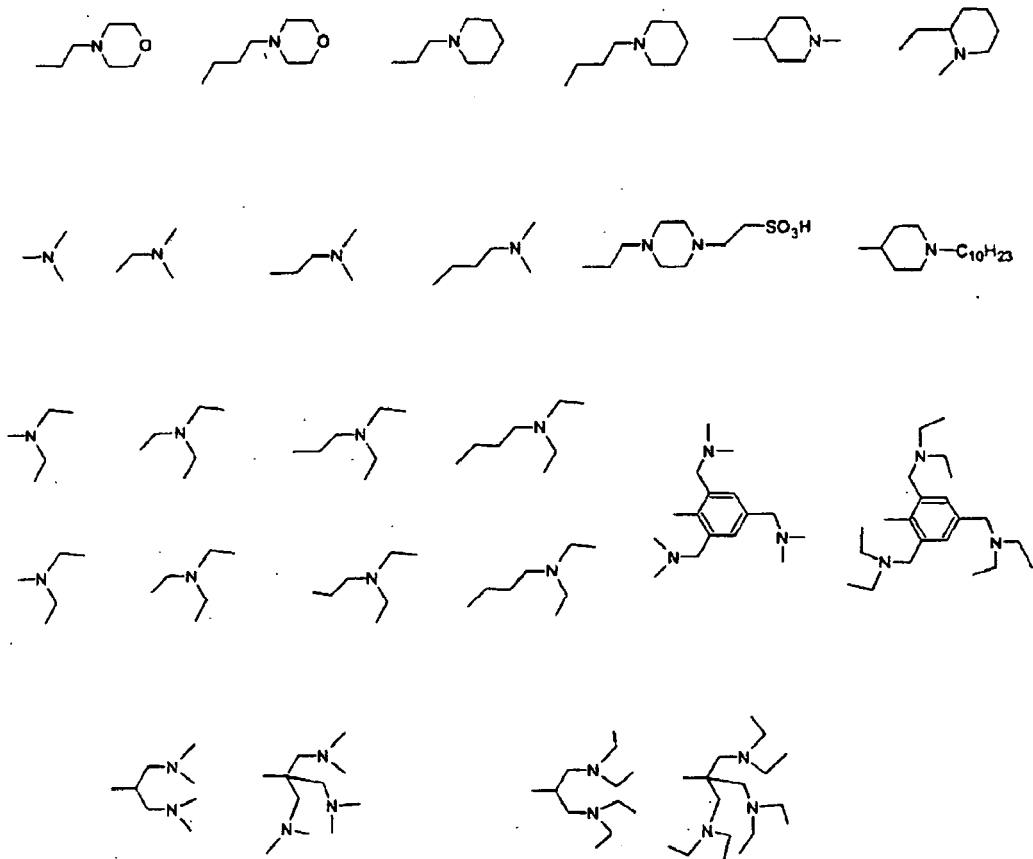
**[0012]** De acuerdo con la invención, la expresión "grupo que comprende al menos un sustituyente de amonio cuaternario o un sustituyente amino alifático" se refiere preferiblemente a un grupo (X)<sub>p</sub>R<sub>4</sub>, en el que X se selecciona entre el grupo que consiste en O, -CH<sub>2</sub>-, CO, S, SO y -NR<sub>5</sub>, en el que R<sub>5</sub> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>; y R<sub>4</sub> es

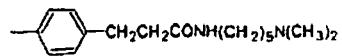
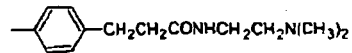
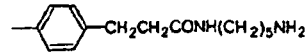
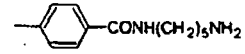
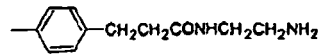


en la que

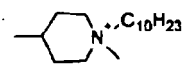
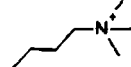
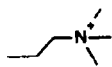
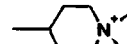
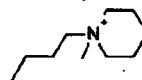
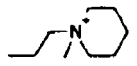
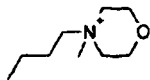
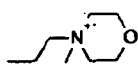
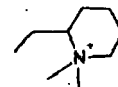
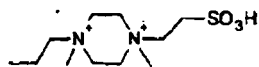
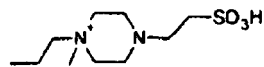
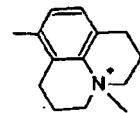
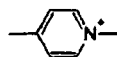
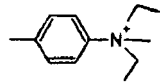
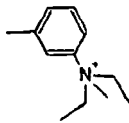
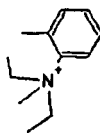
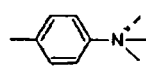
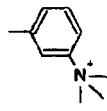
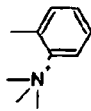
- 5 Y se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y fenilo, posiblemente sustituido, o Y forma con el grupo Z, al que está unido, un heterociclo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que puede comprender hasta 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S;
- 10 Z se selecciona entre el grupo que consiste en -N-, -CH<sub>2</sub>N y -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N;
- R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> y fenilo o forman con el grupo Z, al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que puede comprender hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S; R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> y grupo R<sub>10</sub>COOEt o R<sub>10</sub>COOMe en los que R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>;
- 15 m, n, p, w, t y u, independientemente entre sí, son 0 ó 1; y v es un número entero entre 1 y 3, con la condición de que únicamente uno entre n, w, t y u sea simultáneamente 0.

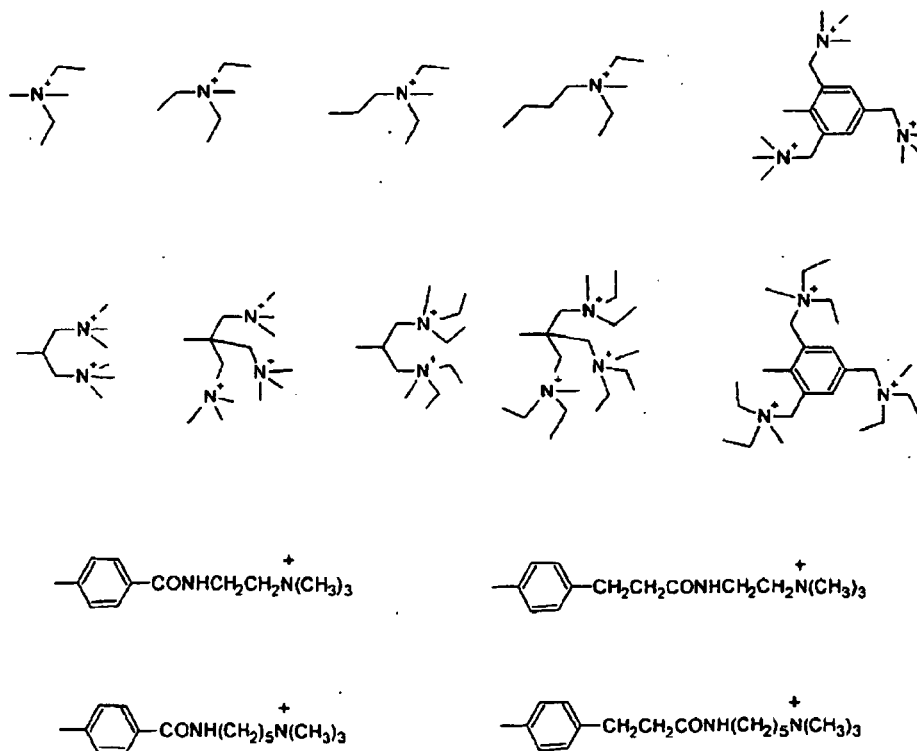
**[0013]** De acuerdo con la invención, de los grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático, se prefieren grupos seleccionados entre los que se indican a continuación:



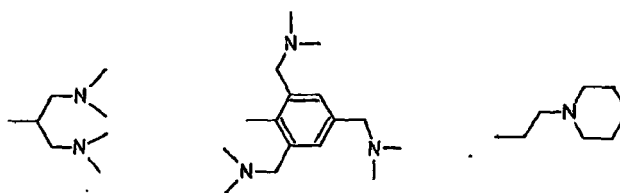


**[0014]** De acuerdo con la invención, de los grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario, se prefieren grupos seleccionados entre los que se indican a continuación:

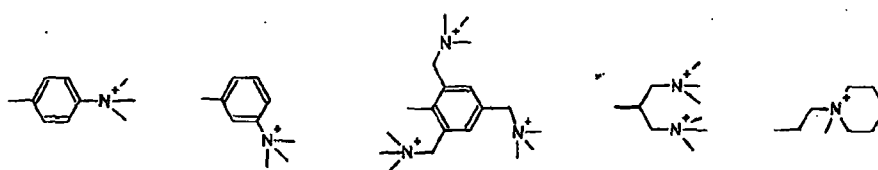




**[0015]** Como los grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático, se prefieren particularmente los siguientes grupos:



5 **[0016]** Como los grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario, se prefieren particularmente los siguientes grupos:



**[0017]** De acuerdo con una realización preferida de la invención, M es Zn.

10 **[0018]** La expresión "heterociclo saturado o insaturado" se refiere preferiblemente a un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en morfolina, piperidina, piridina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolina, imidazol, anilina y julolidina.

15 **[0019]** La expresión "grupo adecuado para su conjugación con vehículos específicos" se refiere a cualquier grupo adecuado para unirse covalentemente a vehículos bio-orgánicos elegidos del grupo que comprende aminoácidos, polipéptidos, proteínas, anticuerpos, polisacáridos y aptámeros; capaces de facilitar el transporte de ftalocianinas a dianas particulares; la expresión que se ha citado anteriormente indica preferiblemente un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Br}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Cl}$ , maleimida, hidrazina, fenol, imidato, biotina, opcionalmente unido al núcleo de la ftalocianina a través de un separador adecuado  $(\text{X})_p-\text{W}$ , en el que X y p se definen como anteriormente y W se selecciona entre alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ , arilo y arilaquilo  $\text{C}_1-\text{C}_5$ .

20 **[0020]** Cuando R es un grupo adecuado para su conjugación con vehículos específicos, como se ha definido anteriormente,  $\text{R}_1$  es preferiblemente igual a H y  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  se seleccionan entre H, grupos que comprenden al menos

un sustituyente amino alifático y grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario, con la condición de que al menos uno de  $R_2$  y  $R_3$  sea diferente de H.

5 **[0021]** Los derivados de ftalocianina de fórmula (I) pueden prepararse partiendo de los derivados amino correspondientes, que a su vez pueden prepararse a partir de productos disponibles en el mercado mediante procedimientos conocidos, tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.965.598, en la Patente Europea N° 1164 135 y en la Patente Europea N° 1381 611, todas a nombre del Solicitante.

10 **[0022]** Se prefieren:

- compuestos di- y mono-sustituídos de fórmula (I), es decir compuestos en los que: R se selecciona entre grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario y grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático, como se ha definido anteriormente,  $R_1 = R$  o  $R_1$  es H y  $R_2 = R_3 = H$ ;

15 - los compuestos de fórmula (I) tetra-sustituídos con los mismos sustituyentes, es decir los compuestos en los que los sustituyentes R y  $R_2$  son iguales y se seleccionan entre los grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario y grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático definidos como anteriormente, y  $R_1 = R_3 = H$ ; y

20 - los compuestos tetra-sustituídos de fórmula (I) adecuados para su conjugación, en los que R se selecciona entre los grupos adecuados para su conjugación con vehículos específicos, como se ha definido anteriormente,  $R_2$  se selecciona entre grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario y grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático, y  $R_1 = R_3 = H$ .

25 **[0023]** Se han observado resultados óptimos en cuanto a la actividad no fotodinámica para los compuestos de fórmula (I) tetra-sustituídos que se han citado anteriormente con los mismos sustituyentes, y para los compuestos di- y mono-sustituídos, pero en particular para los compuestos di- y mono-sustituídos.

30 **[0024]** Para los propósitos de la presente invención, la expresión "actividad no fotodinámica" se refiere a la actividad citotóxica en ausencia de radiación de luz, es decir en la oscuridad; mientras que la expresión "enfermedades caracterizadas por hiperproliferación celular" se refiere, por ejemplo, a tumores y patologías precancerosas y proliferativas, tales como soriasis, queratosis actínica, ateroma, hiperplasia endoarterial e hiperplasia prostática.

35 **[0025]** Se ha demostrado que los compuestos de fórmula (I) son particularmente útiles en el tratamiento de infecciones microbianas provocadas por bacterias Gram- y Gram+, y hongos, y preferiblemente bacterias Gram+ y hongos.

40 **[0026]** Los mejores resultados se han observado con infecciones fúngicas.

45 **[0027]** De acuerdo con la invención, los presentes compuestos de fórmula (I) se usan para la preparación de composiciones farmacéuticas como los únicos principios activos o junto con uno o más principios activos adicionales y/o junto con un agente quelante metálico; dichas composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

50 **[0028]** Se prefieren particularmente las composiciones farmacéuticas de la invención que comprenden, además de un compuesto de fórmula (I), un agente quelante metálico seleccionado preferiblemente entre agentes quelantes metálicos que tienen especificidad para iones de  $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$ , tales como ácido 1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N'-tetraacético (CDTA), ácido dietileno-triaminapentaacético (DTPA), ácido etilendiamina-N,N,N',N'-tetraacético (EDTA), ácido cítrico y sus sales. Se prefieren particularmente las composiciones que comprenden EDTA.

55 **[0029]** Las presentes composiciones se formulan preferiblemente en forma de soluciones acuosas, cremas, geles, pomadas, formulaciones liposomales, comprimidos, cápsulas, suspensiones, etc., aunque pueden considerarse incluidas dentro del alcance de la invención formulaciones distintas de las que se han indicado anteriormente. La administración tópica es la vía preferida, pero las presentes composiciones también pueden usarse para administración por vía parenteral, oral, nasal, etc.

60 **[0030]** En dicha composición farmacéutica, las dosis de los principios activos pueden variar, por ejemplo, entre 0,1 y 20 mg del producto de fórmula (I) por Kg de peso corporal, preferiblemente varían entre 0,2 y 5 mg por Kg de peso corporal.

**[0031]** Los siguientes ejemplos de la presente invención se dan a modo de ilustración.

**Ejemplo 1**

Preparación del compuesto de fórmula (I) en la que M es Zn R1 = R2 = R3 = H y R = dicloruro de {2-(trimetilamonio)-1-[(trimetilamonio)metil]etoxi} en la posición 2 [Compuesto 1]

a) Síntesis de ftalocianinato de 2-{2-dimetilamino-1-metil}etoxi}cinc

**[0032]** En una atmósfera de nitrógeno se disuelven 48 g de 4-{2-(dimetilamino)-1-[(dimetilamino)metil]etoxi}ftalonitrilo (0,18 mol) y 68 g de 1,2-dicianobenceno (0,53 mol) en 420 ml de DMF.

**[0033]** Se añaden 32,4 g de Zn(AcO)<sub>2</sub> (0,18 mol) y 136 ml de DBU (0,90 mol) y la mezcla de reacción se lleva a 130 °C y después se mantiene a esta temperatura durante 20 horas, protegiéndola de la luz, en una atmósfera de nitrógeno y con agitación vigorosa.

**[0034]** Después, la mezcla de reacción se enfría a aproximadamente 50 °C y se trata con 800 ml de H<sub>2</sub>O desionizada; la suspensión obtenida de esta manera se filtra y el sólido recuperado se lava en porciones con H<sub>2</sub>O (2 x 400 ml) y con 8/2 de acetona/éter etílico (2 x 500 ml).

**[0035]** El producto se somete purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 9/1 de THF/DMF) seguido de precipitación de nuevo en DMF (400 ml)/Et<sub>2</sub>O (1,6 l)/n-hexano (12 l) para obtener 35,6 g del producto (rendimiento = 27%).

**[0036]** <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,28-9,25 (m, 6H), 9,14 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,87 (s, 1H), 8,21-8,19 (m, 6H), 7,79 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,17 (t, 1H, J = 5 Hz) 2,86 (d, 4H, J = 5 Hz), 2,5 (s, 12H) ppm.

**[0037]** ESI-MS: m/z 721 [(M+H)<sup>+</sup>].

b) Síntesis de Diyoduro de ftalocianinato de 2-{2-(trimetilamonio)-1-[(trimetilamonio)metil]etoxi}cinc

**[0038]** Se disuelven 30,2 g (0,042 mol) de ftalocianinato de 2-{2-(dimetilamino)-1-[(dimetilamino)metil]etoxi}cinc, obtenido como se ha descrito anteriormente en el punto a), en 900 ml de NMP. Se añaden 60 ml de MeI (1 mol) y la solución se mantiene a temperatura ambiente durante 72 horas, protegida de la luz, en una atmósfera de nitrógeno y en agitación vigorosa. La mezcla de reacción se diluye con 1,4 l de MeOH y después se trata con 5,5 l de éter etílico. La suspensión obtenida de esta manera se deja en agitación durante 30 minutos, se deja en reposo durante 1 hora y después se filtra. El sólido recuperado se lava con éter etílico (4 x 0,5 l) para obtener finalmente 47 g del producto húmedo, que se descubre que es diyoduro de ftalocianinato de 2-{2-(trimetilamonio) [(trimetilamonio)metil]etoxi}cinc.

**[0039]** <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,46-9,43 (m, 7 H), 9,19 (s a = 1H), 8,29-8,27 (m, 6H), 8,17 (d, 1H, J = 10 Hz), 6,20-6,10 (m, 1H), 4,22-4,04 (m = 4H), 3,41 (s, 18H) ppm.

c) Síntesis de dicloruro de ftalocianinato de 2-{2-(trimetilamonio)-1-[(trimetilamonio)metil]etoxi}cinc

**[0040]** Se disuelven 10,1 g de este producto en 250 ml de una mezcla 4/1 de MeOH/DMF. La solución se pasa a través de una columna de cromatografía que tiene 500 g de resina Amberlite® IRA 400 (Cl) como la fase estacionaria, previamente lavada con un solución acuosa hecha ácida con HCl 0,5 M y acondicionada con 4/1 de MeOH/DMF. Se añade éter etílico (2 l) al eluato (aproximadamente 500 ml) mientras se mantiene en agitación, la suspensión obtenida se deja en reposo durante 1 hora a 4 °C y después se filtra; el sólido recuperado se lava con éter etílico (4 x 500 ml) para obtener, después del secado, 6,9 g del producto del título.

**[0041]** <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9,43-9,40 (m, 7 H), 9,19 (s a = 1H), 8,26-8,22 (m, 6H), 8,17 (d, 1H, J = 10 Hz), 6,20-6,18 (m, 1H), 4,19-4,17 (m = 4H), 3,42 (s, 18H) ppm.

**[0042]** <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 156,20, 154,40, 154,17, 153,95, 153,63, 153,08, 141,07, 139,09, 138,93, 134,42, 130,18, 124,72, 123,15, 120,31, 111,04, 69,36, 67,42, 54,57 ppm.

**[0043]** UV-vis (DMF) λ<sub>máx</sub>(%): 672 (100), 606 (9), 341(11).

**[0044]** ESI-MS: m/z 375 [(M-2Cl)<sup>2+</sup>]

**[0045]** Usando el procedimiento que se ha descrito previamente en el ejemplo 1, también se prepararon los siguiente derivados de ftalocianina de fórmula (I):



**Ejemplo 2**

[0046] Compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = {2-(dimetilamino)-1-[(dimetilamino)metil]etoxi} en la posición 2 [Compuesto 2]

**Ejemplo 3**

[0047] Compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = diyoduro de {2-(trimetilamonio)-1-[(trimetilamonio)metil]etoxi} en la posición 1 [Compuesto 3]

**Ejemplo 4**

[0048] Compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = yoduro de [2-(N-metil-1-piperidinio)etoxi] en la posición 1 [Compuesto 4]

**Ejemplo 5**

[0049] Compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = yoduro de [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi] en la posición 2 [Compuesto 5]

**Ejemplo 6**

[0050] Compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = yoduro de [4-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi] en la posición 1 [Compuesto 6]

**Ejemplo 7**

[0051] Compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = yoduro de (N-metilpiridinio-3-oxi) en la posición 1 [Compuesto 7]

**Ejemplo 8**

[0052] Compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = {2,4,6-tris-[(N,N-dimetilamino)metil]fenoxi} en la posición 2 [Compuesto 8]

**Ejemplo 9**

[0053] Compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = tricloruro de (2,4,6-tris-[(N,N,N-trimetilamonio)metil]fenoxi) en la posición 2 [Compuesto 9]

**Ejemplo 10**

Preparación del compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_2 = R_3 = H$ , R =  $R_1 = \{[3-(dimetilamino)fenil]tio\}$ , con R y  $R_1$  en las posiciones 2 y 3 [Compuesto 10]

**a) Síntesis de ftalcianinato de 2,3-bis{[3-(dimetilamino)fenil]tio}cinc**

[0054] Se añadió DBU (1,22 g, 7 mmol) a una solución de 4,5-bis{[3-(dimetilamino)fenil]tio}ftalonitrilo (107 mg, 0,2 mmol), 1,2-dicianobenceno (77 mg, 0,6 mmol) y Zn(OAc)<sub>2</sub> (183 mg, 0,8 mmol) en DMF anhidra (6 ml). La mezcla obtenida de esta manera se calentó a 120 °C y se mantuvo en agitación durante 3 horas en una atmósfera inerte y protegida de la luz, se devolvió a temperatura ambiente y después se vertió en 50 ml de agua desionizada. El precipitado de color azul obtenido de esta memoria se separó por centrifugación y después se sometió a dos pasos cromatográficos sobre gel de sílice (ultrarrápida (THF) y MPLC (3/2 de n-hexano/THF)) para dar 33 mg del producto deseado (rendimiento = 19%).

[0055] <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,98-8,96 y 8,81-8,73 (8H, dos m), 8,12-8,07 (6H, m), 7,46 (1H, dd, J<sub>1</sub> = J<sub>2</sub> = 8,4 Hz), 7,06-7,04 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,99 (12H, s).

[0056] UV-vis (DMF): nm (%)685 (100), 345 (28,1), 613 (17,3).

[0057] FAB+-MS: m/z 880 [(C<sub>48</sub>H<sub>34</sub>N<sub>10</sub>S<sub>2</sub>Zn)+H]<sup>+</sup>

b) Síntesis de yoduro de ftalocianinato de 2,3-bis{[3-(trimetilamonio)fenil]tio}cinc

[0058] Se añadió 1 ml de yodometano a una solución de 2,3-bis{[3-(dimetilamino)fenil]tio}-ftalocianinato de cinc (50 mg, 0,06 mmol) en 3 ml de NMP anhidro. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 8 horas, en agitación, se protegió de la luz y después se trató con éter etílico. El precipitado de color azul obtenido de esta manera separó de las aguas madre, se disolvió de nuevo en metanol y se volvió a precipitar en éter etílico. Se obtuvieron 44 mg del producto deseado (rendimiento = 85%).

[0059]  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  ppm. 9,45-9,41 (4H, m); 9,34 (2H, s), 9,25-9,22 (2H, m), 8,46 (2H, s a), 8,35-8,27 (6H, m), 8,13-8,09 (1H, m), 7,88-7,74 (6H, m), 3,35 (18H, s).

[0060]  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154,40, 154,04, 152,78, 150,22, 149,10, 138,58, 138,38, 138,27, 138,81, 136,32, 132,23, 131,95, 130,53, 130,29, 130,20, 126,85, 123,27, 123,12, 122,82, 120,38, 57,26. UV-vis (DMF): nm (%) 690 (100), 334 (34,6), 613 (17,0),  $\lambda_{690} = 126000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1\text{b}}$ .

[0061] ESI-MS:  $m/z$  454  $[(\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{N}_{10}\text{S}_2\text{Zn})\text{-}2\text{I}+2\text{H}]^{2+}$

[0062] Usando el procedimiento que se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 10, también se preparó el siguiente compuesto:

**Ejemplo 11**

[0063] Compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_2 = R_3 = \text{H}$ ,  $R = R_1 =$  yoduro de {3-(*N,N,N*-trimetilamonio)fenoxi}, con R y  $R_1$  en las posiciones 2 y 3 [Compuesto 11]

**Ejemplo 12**

Preparación del compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_3 = \text{H}$ ,  $R = R_2 =$  tetrayoduro de (3-(*N,N,N*-trimetilamonio)fenoxilo, con R y  $R_2$  en las posiciones 2,9(10),16(17), 23(24) [Compuesto 12]

a) Síntesis de 2,9(10),16(17),23(24)-ftalocianinato de tetra[3-(*N,N*-dimetilamino)fenoxil cinc

[0064] Se añadieron DBU (29 ml -194 mmol) y  $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  anhidro (3,48 g-19 mmol) a 3-(*N,N*-dimetilamino)fenoxilftalonitrilo (10 g - 38 mmol); la mezcla obtenida de esta manera se llevó a 160 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas, en agitación, en una atmósfera inerte y protegida de la luz. Después de haber devuelto la mezcla a temperatura ambiente, se trató con 200 ml de agua desionizada, el sólido obtenido se separó y se lavó con agua y metanol. Después, el producto en bruto se sometió a purificación por cromatografía (gel de sílice, 98/2 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  v/v). El eluato que contenía el compuesto deseado en forma de una mezcla de isómeros posicionales se concentró disuelta en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se volvió a precipitar en *n*-hexano para dar 7,62 g de una mezcla isomérica pura (rendimiento = 72%). UV-Vis (DMF)  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm) 681 ( $\epsilon = 70300 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) 612, 356

[0065]  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,01-8,90 (m, 4H), 8,51-8,45 (m, 4H), 7,82-7,73 (m, 4H), 7,49-7,36 (m, 4H), 6,85-6,73(m, 12H), 3,05-3,02 (m, 24H).

[0066]  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 159,71, 159,47, 158,33, 158,21, 153,06, 152,53, 152,23, 152,03, 151,77, 151,36, 139,91, 132,89, 131,16, 131,02, 124,23, 120,32, 110,76, 109,17, 107,97, 107,83, 104,59

[0067] FAB-MS  $m/z$  1117  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

b) Síntesis de 2,9(10),16(17),23(24)-tetrayoduro de ftalocianinato de tetra[3-(*N,N,N*-metilamonio)fenoxi]cinc

[0068] Se añadió un exceso de yodometano (16 ml) a una solución de 2,9(10),16(17),23(24)-ftalocianinato de tetra[3-(*N,N,N*-dimetilamino)fenoxi]cinc (6,32 g-5,65 mmol) en NMP (158 ml) y la mezcla se mantuvo en agitación durante 120 horas, a temperatura ambiente y protegida de la luz, después se diluyó con metanol (320 ml) y se trató con éter etílico (1,3 l) para dar un precipitado de color verde que correspondía con el producto deseado en forma de una mezcla isomérica (9 g, rendimiento del 95%).

[0069] UV-Vis (DMF)  $\lambda_{\text{máx}}$ (nm) 677 ( $\epsilon = 161000 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ), 609, 353;

[0070]  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,55-9,43 (m, 4H), 9,09-9,02 (m, 4H), 8,22-8,15 (m, 4H), 8,07-7,76 (m, 12H), 7,62-7,52 (m, 4H) 3,77 y 3,75 (2s, 36H)

[0071]  $^{13}\text{C}$  RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 157,84, 157,67, 152,50 (m), 148,85, 140,00 (m), 134,00, 131,77, 124,70, 121,30 (m), 120,18, 119,89, 115,99, 115,80, 112,70, 112,42, 56,60

[0072] ESI-MS m/z 388 [M -41-CH3]<sup>3+</sup>, 573 [M -41-2CH3]<sup>2+</sup> 1132 [M -41-3CH3]<sup>+</sup>.

[0073] Usando el procedimiento que se ha descrito previamente en el Ejemplo 12 y en el Ejemplo 1c), también se prepararon los siguientes derivados de ftalocianina de fórmula (I):

#### Ejemplo 13

[0074] Compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H, R = R<sub>2</sub> = cloruro de [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi], con R y R<sub>2</sub> en las posiciones 1, 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 13]

#### Ejemplo 14

[0075] Compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn, R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H, R = R<sub>2</sub> = cloruro de [4-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi], con R y R<sub>2</sub> en las posiciones 1, 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 14]

#### Ejemplo 15

[0076] Compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn, R = R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = cloruro de [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi], con R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> en las posiciones 2,3,9,10,16,17,23,24 [Compuesto 15]

#### Ejemplo 16

##### Evaluación de la actividad antimicrobiana en la oscuridad

##### a) Experimentos *in vitro*

[0077] Se realizó una evaluación de la actividad antimicrobiana no fotodinámica *in vitro* para los Compuestos 1-12 preparados como se ha descrito anteriormente usando el siguiente procedimiento.

[0078] Se cultivaron células de *Candida albicans* (ATCC 10231) en medio Sabouraud líquido (Difco Laboratories, Detroit, MI) a 37 °C en condiciones aeróbicas. Se recolectaron células en la fase de crecimiento estacionaria (3,000 g, 15 min), se lavaron con solución salina en tampón fosfato (PBS) y se diluyeron para dar una concentración final de 1 x 10<sup>6</sup> células/ml, correspondiente a una absorbancia de 0,12 a 630 nm.

[0079] Las muestras (1 ml) se prepararon añadiendo al PBS volúmenes adecuados de las soluciones madre de ftalocianina en DMSO (las concentraciones finales de las ftalocianinas ensayadas varió de 1 a 50 μM) a fin de que la cantidad final de DMSO en la muestra fuera del 5% v/v. Después, las muestras se incubaron a 37 °C durante 1 h. La supervivencia celular se determinó mediante dilución seriada de 10 veces en PBS de las alícuotas de muestra (10 μl) y después se colocaron en placas por triplicado sobre agar dextrosa Sabouraud (Difco). Después de la incubación de las placas a 37 °C durante 24 h, se contaron las unidades formadoras de colonias (CFU/ml) y se determinó la concentración bactericida mínima (MBC), correspondiente a la concentración del principio activo que provoca un ≥4 log<sub>10</sub> de reducción de CFU/ml).

[0080] Los experimentos de control se realizaron en ausencia del derivado de ftalocianina. Todos los experimentos se repitieron tres veces.

[0081] Los valores de MBC de los compuestos ensayados, así como los descubiertos con el mismo protocolo para dos antibióticos conocidos, nistatina y amfotericina, se indican en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto	MBC ( $\mu\text{m}$ )
1	5
2	5
3	1
4	10
5	10
6	10
7	10
8	10
9	10
10	5
11	10
12	10
Nistatina	10
Amfotericina	10

5 [0082] A partir de los resultados de la Tabla 1 anterior, es evidente que los presentes derivados de ftalocianina tienen una actividad antimicrobiana no fotodinámica equivalente a la de los dos antibióticos tomados como referencia, que son la antibióticos antifúngicos más usados debido a su destacada actividad fúngica. Los Compuestos 1-3 y 10 han mostrado valores de MBC incluso más altos que los de la nistatina y la amfotericina.

10 b) Experimentos *in vivo*

[0083] Se usó un modelo animal de infección (infección de herida *S. aureus* en cobaya) para evaluar la actividad *in vivo* de los Compuestos 1, 9, 13, 14 y 15 preparados como se ha descrito anteriormente, en comparación con un régimen de antibiótico clásico para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram+, que consiste en la administración de Imipenem, el agente antimicrobiano más usado y eficaz para este tipo de infecciones.

15 [0084] A continuación, se indica el protocolo experimental.

[0085] Animales: Se usaron cobayas Dunkin-Hartley (peso: de 450 a 500 g) a lo largo de todo el estudio.

20 [0086] Bacterias: Se usó *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538). Se recolectaron colonias bacterianas después de crecer durante una noche en TSA (Agar Trypticasa Soja) y se suspendieron en solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH = 7,4) para conseguir una turbidez convencional (lectura  $A_{600}$  de 0,4). Se realizaron diluciones seriadas 10 veces y 2 veces para preparar una serie de inóculos. El inóculo de  $2 \times 10^7$  células/ml se mezcló en una proporción 1:1 (vol/vol) con microperlas de dextrano (Cytodex, Sigma Chemicals Co., St. Louis, Mo) y se usó en estos experimentos. Se determinaron los recuentos por triplicado y promedio para determinar el tamaño preciso del inóculo bacteriano.

25 [0087] Modelo de cobaya: El pelo dorsal de los animales se retiró y se dibujó una malla designando 8 áreas para inoculación intermuscular. Cada sitio de 2 cobayas para los grupos de tratamiento se inoculó con 0,2 ml de las suspensiones con lecho bacteriano. Las cobayas de control recibieron PBS (vehículo). Después de la inoculación, las cobayas se devolvieron a sus jaulas. Después de un día, se administraron 0,1 ml de soluciones en PBS de dichos Compuestos de la invención que se han seleccionado anteriormente, o de Imipenem en cada absceso.

30 [0088] Un día después, las cobayas se sacrificaron; usando una técnica estéril se retiraron los abscesos, se pesaron y se homogeneizaron en 3 ml de solución salina durante 2 min (Ultraturax). Los homogenados se diluyeron y se colocaron en placas sobre agar sangre. Las placas se incubaron a 37 °C durante 24 h y el número de unidades formadoras de colonias (CFU/ml) se registró. Las medias del conteo bacteriano de los grupos tratados con el compuesto se compararon con el grupo tratado con vehículo para dar el porcentaje de inhibición del desarrollo de los abscesos. Las medias en peso de los abscesos de los grupos tratados con el compuesto se compararon con el grupo tratado con vehículo para dar el porcentaje de reducción de los abscesos. Todos los experimentos se repitieron dos veces en días diferentes.

35 [0089] Los resultados obtenidos se resumen en las siguientes Tablas 2-7, con relación a los Compuestos 1, 9, 13, 14, 15 y a imipenem, respectivamente.

45

Tabla 2 - Compuesto 1

Concentración ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	% de inhibición de CFU	% de reducción de abscesos
0,08	0	0
0,16	48,2 $\pm$ 2,4	11,6 $\pm$ 0,5
0,8	54,7 $\pm$ 8,1	11,5 $\pm$ 1,9
1,6	69,0 $\pm$ 6,7	23,0 $\pm$ 3,9
16	71,5 $\pm$ 7,7	20,1 $\pm$ 5,2
160	89,4 $\pm$ 3,8	25,6 $\pm$ 4,3

Tabla 3 - Compuesto 9

Concentración ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	% de inhibición de CFU	% de reducción de abscesos
0,002	0	0
0,1	4,8 $\pm$ 3,0	0
0,2	45,3 $\pm$ 1,2	10,6 $\pm$ 0,8
1	55,1 $\pm$ 6,6	9,9 $\pm$ 2,4
2	55,9 $\pm$ 7,2	11,7 $\pm$ 1,3
20	80,0 $\pm$ 8,1	30,6 $\pm$ 12,0 -
200	94,5 $\pm$ 5,2	30,9 $\pm$ 5,7

Tabla 4 - Compuesto 13

Concentración ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	% de inhibición de CFU	% de reducción de abscesos
0,044	0,0	0,0
0,22	56,4 $\pm$ 7,3	16,6 $\pm$ 3,8
0,44	57,8 $\pm$ 9,6	16,8 $\pm$ 6,3
4,4	73,2 $\pm$ 9,8	20,3 $\pm$ 5,5
44	64,6 $\pm$ 11	20,1 $\pm$ 6,2
440	80,4 $\pm$ 9,4	25,3 $\pm$ 8,7

Tabla 5 - Compuesto 14

Concentración ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	% de inhibición de CFU	% de reducción de abscesos
0,44	39,7 $\pm$ 8,1	9,5 $\pm$ 4,3
4,4	10,0 $\pm$ 5,5	1,5 $\pm$ 1,0
44	57,9 $\pm$ 8,1	9,8 $\pm$ 4,1
440	80,0 $\pm$ 9,5	22,8 $\pm$ 4,2

Tabla 6 - Compuesto 15

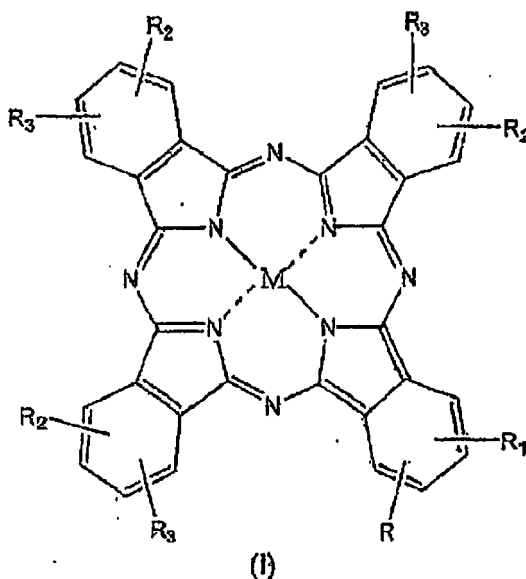
Concentración ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	% de inhibición de CFU	% de reducción de abscesos
0,41	5,7 $\pm$ 1,5	0
2,05	5,5 $\pm$ 3,1	0
4,1	38,8 $\pm$ 1,9	1,9 $\pm$ 0,5
41	59,4 $\pm$ 9,6	20,6 $\pm$ 7,2
410	62,2 $\pm$ 9,0	21,8 $\pm$ 6,2

Tabla 7 – Imipenem

Concentración ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	% de inhibición de CFU	% de reducción de abscesos
83200	77,0113,5	3,6 $\pm$ 1,0
Dosis total de 1152 mg/kg en 3 días* (384 mg/kg/día)	64,4 $\pm$ 7,4	n.d.
*Régimen clásico para administración parenteral		

## REIVINDICACIONES

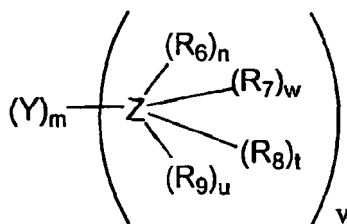
## 1. Uso de derivados de ftalocianinas de fórmula general (I)



5 en la que M es Zn,  
 R se selecciona entre H, grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos adecuados para la unión covalente a vehículos bio-orgánicos elegidos del grupo que consiste en aminoácidos, polipéptidos, proteínas, anticuerpos, polisacáridos y aptámeros,  
 10 R<sub>1</sub>, igual o diferente de R se selecciona entre H, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario,  
 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan entre H, grupos alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, grupos tioalcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario, con la condición de que:

- 15 a) al menos uno entre R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sea un grupo que comprenda al menos un sustituyente amino alifático o un grupo que comprenda al menos un sustituyente de amonio cuaternario y, cuando R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sean grupos que comprendan al menos un sustituyente amino alifático o grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario, o R y R<sub>2</sub> sean grupos que comprendan al menos un sustituyente amino alifático o grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> sean H, comprendiendo dichos grupos al menos un sustituyente amino alifático o conteniendo dichos grupos al menos un sustituyente de amonio cuaternario, sean los mismos;
- 20 b) cuando R y R<sub>1</sub> sean ambos diferentes de H, estén en las posiciones 1,4 o 2,3, mientras cuando únicamente uno entre R y R<sub>1</sub> sea diferente de H, esté en la posición 1 ó 2;
- 25 c) cuando R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sean ambos diferentes de H, estén en las posiciones 8, 11, 15, 18, 22, 25 ó 9, 10, 16, 17, 23, 24 mientras que cuando únicamente uno entre R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sea diferente de H, esté en las posiciones 8(11), 15(18), 22(25) o en las posiciones 9(10), 16(17), 23(24); y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- 30 para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento no fotodinámico de infecciones microbianas y el tratamiento de enfermedades **caracterizadas por** hiperproliferación celular.

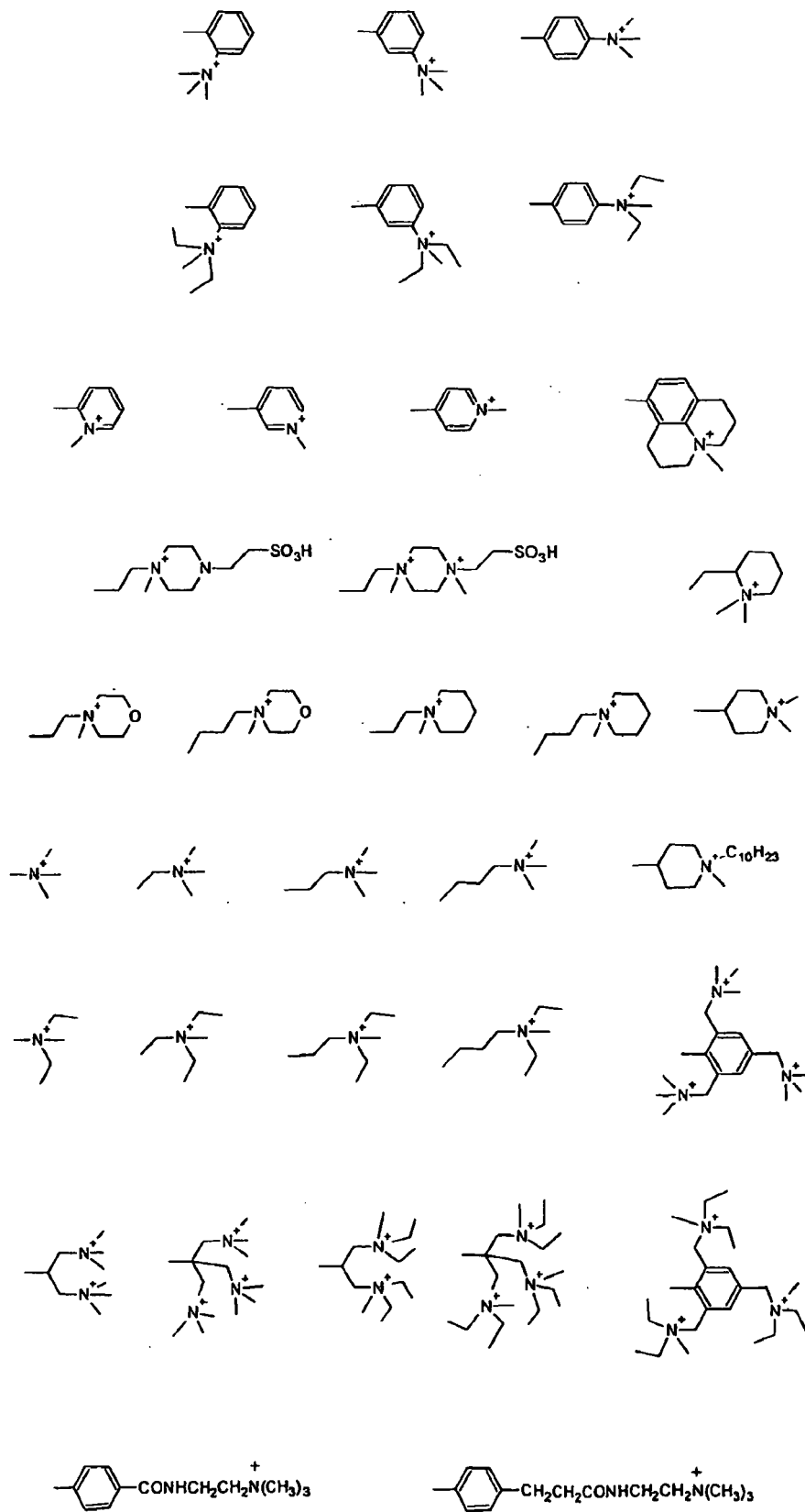
35 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho grupo que comprende al menos un sustituyente de amonio cuaternario o un sustituyente amino alifático es un grupo (X)<sub>p</sub>R<sub>4</sub> en el que X se selecciona entre el grupo que consiste en O, -CH<sub>2</sub>-, CO, S, SO y -NR<sub>5</sub>, en el que R<sub>5</sub> se elige entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>; y R<sub>4</sub> es



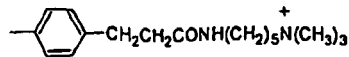
en la que

- 5 Y se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y fenilo, posiblemente sustituido, o Y forma con el grupo Z, al que está unido, un heterociclo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que puede comprender hasta 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S;
- Z se selecciona entre el grupo que consiste en -N, -CH<sub>2</sub>N y -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N;
- 10 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> alquilo y fenilo, o forman con el grupo Z, al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que puede comprender hasta dos heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S;
- R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub>, iguales o diferentes entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> y grupos R<sub>10</sub>COOEt o R<sub>10</sub>COOMe, en los que R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>;
- 15 m, n, p, w, t y u, independientemente entre sí, son 0 ó 1; y
- v es un número entero entre 1 y 3,  
con la condición de que únicamente uno entre n, w, t y u sea simultáneamente 0.

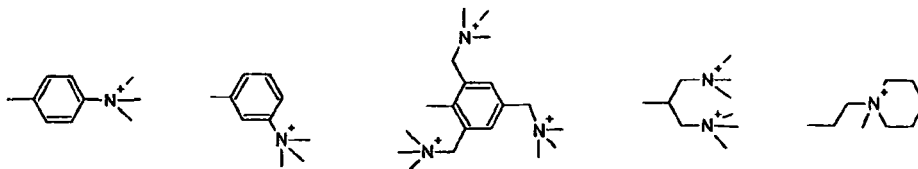
**3.** Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho grupo que comprende al menos un sustituyente de amonio cuaternario se selecciona entre los siguientes grupos:



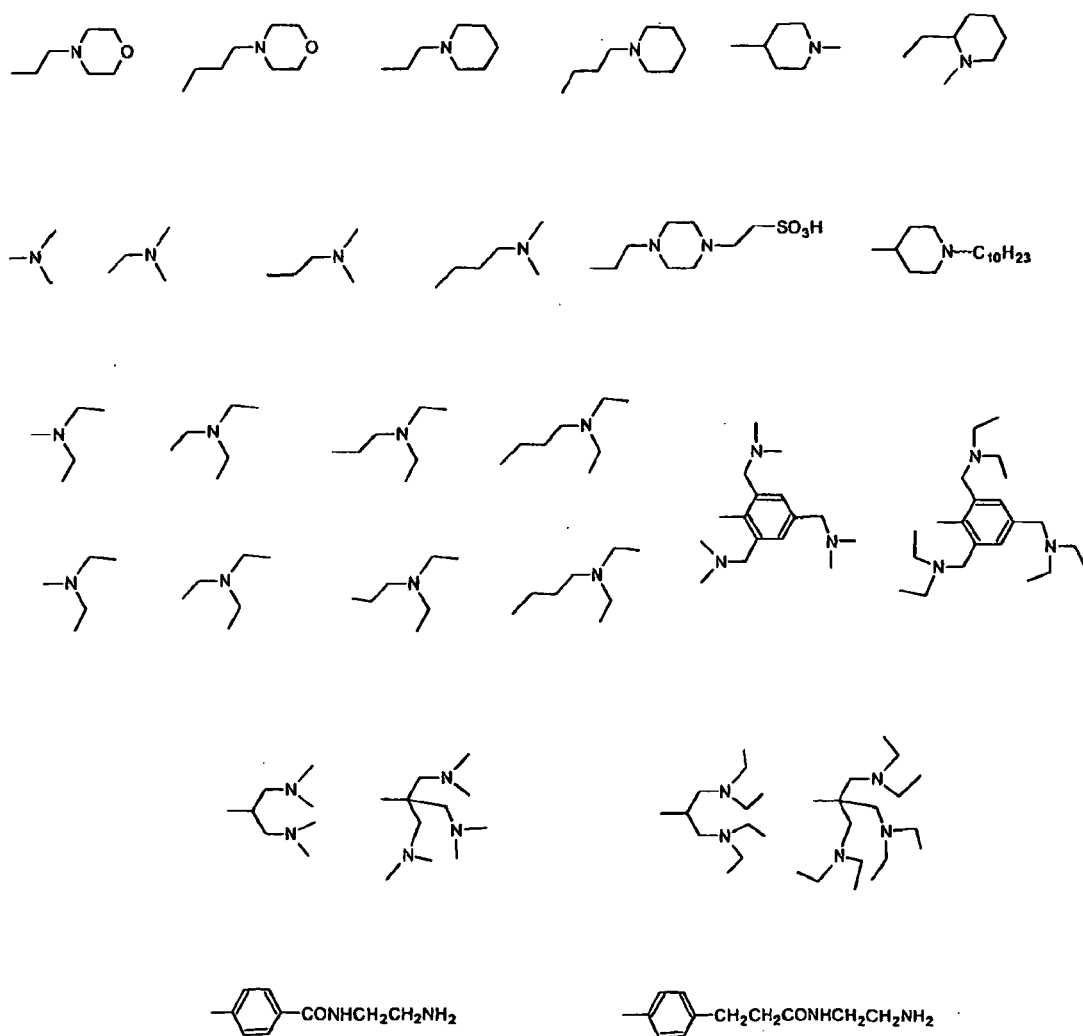


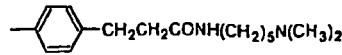
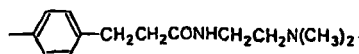
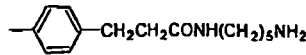
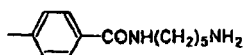


4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho grupo que comprende al menos un sustituyente de amonio cuaternario se selecciona entre los siguientes grupos:

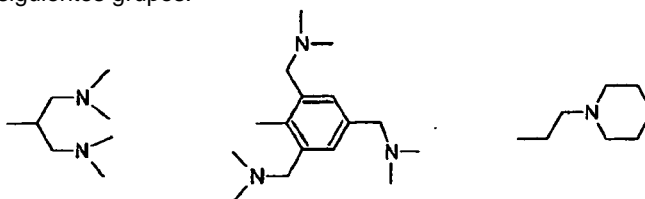


5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho grupo que comprende al menos un sustituyente amino alifático se selecciona entre los siguientes grupos:





6. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho grupo que comprende al menos un sustituyente amino alifático se selecciona entre los siguientes grupos:



5 7. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en dichos compuestos de fórmula (I) M es Zn.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho heterociclo saturado o insaturado se selecciona entre el grupo que consiste en morfolina, piperidina, piridina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolina, imidazol, anilina y julolidina.

10 9. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho grupo adecuado para su conjugación con vehículos específicos es un grupo adecuado para la unión covalente a aminoácidos, polipéptidos, proteínas, anticuerpos, polisacáridos y aptámeros.

15 10. Uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho grupo adecuado para su conjugación con vehículos específicos es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en -COOH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -CO-CH<sub>2</sub>-Br, -SO<sub>2</sub>Cl, maleimida, hidrazina, fenol, imidato, biotina, posiblemente unidos al núcleo de la ftalocianina a través de un separador adecuado (X)<sub>p</sub>-W, en el que X y p son como se han definido en la reivindicación 1 y W se elige entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo y arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>.

20 11. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es un grupo adecuado para su conjugación con vehículos específicos, R<sub>1</sub> es igual a H y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan entre H, grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático y grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario, con la condición de que al menos uno de R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> sea diferente de H.

25 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre:

30 compuestos tetra-sustituídos con los mismos sustituyentes, es decir compuestos en los que los sustituyentes R y R<sub>2</sub> son los mismos y se seleccionan entre los grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario y grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático, como se ha definido en las reivindicaciones anteriores, y R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H;

35 los compuestos tetra-sustituídos de fórmula (I) adecuados para su conjugación, en los que R se selecciona entre grupos adecuados para su conjugación con vehículos específicos, como se ha definido en las reivindicaciones anteriores, R<sub>2</sub> se selecciona entre grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario y grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático, como se ha definido en las reivindicaciones anteriores, y R<sub>1</sub> = R<sub>3</sub> = H; y

40 compuestos di- y mono-sustituídos, es decir, compuestos en los que: R se selecciona entre grupos que contienen al menos un sustituyente de amonio cuaternario y grupos que comprenden al menos un sustituyente amino alifático, como se ha definido en las reivindicaciones anteriores, R<sub>1</sub> = R o R<sub>1</sub> es H, y R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dichos compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre compuestos tetra-sustituídos con los mismos sustituyentes, y compuestos di- y mono-sustituídos como se ha definido en la reivindicación 12.

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dichos compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre compuestos di- y mono-sustituídos como se ha definido en la reivindicación 12.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichos compuestos de fórmula (I) se seleccionan entre los siguientes compuestos:

- Compuesto de fórmula (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = dicloruro de {2-(trimetilamonio)-1-[(trimetilamonio)metil]etoxi} en la posición 2 [Compuesto 1],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = {2-(dimetilamino)-1-[(dimetilamino)metil]etoxi} en la posición 2 [Compuesto 2],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = diyoduro de {2-(trimetilamonio)-1-[(trimetilamonio)metil]etoxi} en la posición 1 [Compuesto 3],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = yoduro de [2-(N-metil-1-piperidinio)etoxi] en la posición 1 [Compuesto 4],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = yoduro de [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi] en la posición 2 [Compuesto 5],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = yoduro de [4-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi] en la posición 1 [Compuesto 6],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = yoduro de (N-metilpiridinio-3-oxi) en la posición 1 [Compuesto 7],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = {2,4,6-tris-[(N,N-dimetilamino)metil]fenoxi} en la posición 2 [Compuesto 8],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_2 = R_3 = H$  y R = tricloruro de {2,4,6-tris-[(N,N,N-trimetilamonio)metil]fenoxi} en la posición 2 [Compuesto 9],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_2 = R_3 = H$ ,  $R = R_1 = \{[3-(dimetilamino)fenil]tio\}$ , con R y  $R_1$  en las posiciones 2 y 3 [Compuesto 10],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_2 = R_3 = H$ ,  $R = R_1 =$  yoduro de {3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi}, con R y  $R_1$  en las posiciones 2 y 3 [Compuesto 11],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_3 = H$ ,  $R = R_2 =$  cloruro de [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi], con R y  $R_2$  en las posiciones 2,9(10), 16(17), 23(24) [Compuesto 12],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_3 = H$ ,  $R = R_2 =$  cloruro de [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi], con R y  $R_2$  en las posiciones 1, 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 13],
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R_1 = R_3 = H$ ,  $R = R_2 =$  cloruro de [4-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi], con R y  $R_2$  en las posiciones 1, 8(11), 15(18), 22(25) [Compuesto 14], y
- compuesto de fórmula general (I) en el que M es Zn,  $R = R_1 = R_2 = R_3 =$  cloruro de [3-(N,N,N-trimetilamonio)fenoxi], con R,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  en las posiciones 2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24 [Compuesto 15]

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichas enfermedades **caracterizadas por** hiperproliferación celular se seleccionan entre tumores, soriasis, queratosis actínica, ateroma, hiperplasia endoarterial e hiperplasia prostática.

17. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichas composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de infecciones microbianas causadas por bacterias Gram-, bacterias Gram+ y hongos.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichas composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de infecciones microbianas causadas por bacterias Gram+ y hongos.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichas composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de infecciones microbianas causadas por hongos.

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dichas composiciones farmacéuticas comprenden, además de los compuestos de fórmula (I), uno o más principios activos diferentes y/o un agente quelante metálico, opcionalmente junto con uno o más excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

21. Uso de acuerdo con la reivindicación 20, en el que dicho agente quelante metálico se selecciona entre el grupo que consiste en ácido 1,2-diaminociclohexano-N,N,N',N'-tetraacético (CDTA), ácido dietilenotriaminapentaacético (DTPA), ácido etilendiamina-N,N,N',N'-tetraacético (EDTA), ácido cítrico y sus sales.

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que dicho agente quelante metálico es ácido etilendiamina-N,N,N',N'-tetraacético (EDTA).

**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.

**5 Documentos de patentes citados en la descripción**

- US 5965598 A [0003] [0021]
- EP 1164135 A [0004] [0021]
- EP 0906758 A [0004]
- EP 1356813 A [0005]
- JP 9059279 A [0006]
- US 5281616 A [0007]
- EP 1381611 A [0021]

**Documentos de patentes no citados en la descripción**

- Ben-Hur E. et al. *Int. J Radiat. Biol.*, 1985, vol. 47, 145-147 [0003]