

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 486**

51 Int. Cl.:
C07D 487/02 (2006.01)
C09B 47/00 (2006.01)
A61K 51/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05014279 .3**
96 Fecha de presentación: **25.01.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1616869**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

54 Título: **Porfirinas sustituidas y su uso terapéutico**

30 Prioridad:
25.01.1999 US 117010 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.07.2012

73 Titular/es:
**National Jewish Health
1400 Jackson Street
Denver, CO 80206, US;
Aeolus Sciences, Inc. y
Duke University**

72 Inventor/es:
**Crapo, James D.;
Day, Brian J.;
Trova, Michael P.;
Gauunm, Polivini Jolicia F.;
Kitchen, Douglas B.;
Fridovich, Irwin y
Batinic-Haberle, Ines**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 385 486 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

Porfirinas sustituidas y su uso terapéutico.

Campo técnico

5 Se describe un método para modular procesos patológicos y fisiológicos y, en particular, un método para modular concentraciones celulares de agentes oxidantes y, de este modo, procesos en los que participan tales agentes oxidantes. La invención también se refiere a compuestos y composiciones adecuadas para usar y para usar en tales métodos.

Antecedentes

10 Los agentes oxidantes se producen como parte del metabolismo normal de todas las células pero también son importantes componentes de la patogénesis de muchos procesos de enfermedades. Por ejemplo, las especies oxigenadas reactivas son elementos críticos de la patogénesis de enfermedades del pulmón, el sistema cardiovascular, el sistema gastrointestinal, el sistema nervioso central y el músculo esquelético. Los radicales libres de oxígeno también juegan un papel en la modulación de los efectos del óxido nítrico (NO[•]). En este contexto, contribuyen a la patogénesis de trastornos vasculares, de enfermedades inflamatorias y al proceso de envejecimiento.

15 Para mantener las funciones normales de los órganos y de las células se requiere un equilibrio crítico de enzimas defensivas contra los agentes oxidantes. Las superóxido dismutasas (SODs) son una familia de metaloenzimas que catalizan la conversión intra y extracelular de O₂⁻ en H₂O₂ más O₂ y representan la primera línea de defensa contra los efectos dañinos de los radicales superóxido. Los mamíferos producen tres SODs distintas. Una es una enzima dímera que contiene cobre y cinc (CuZn SOD) encontrada en el citosol de todas las células. Una segunda es una SOD tetrámera que contiene manganeso (Mn SOD) encontrada dentro de las mitocondrias, y la tercera es una enzima tetrámera glicosilada que contiene cobre y cinc (EC-SOD) encontrada en los fluidos extracelulares y enlazada a la matriz extracelular. Se sabe que existen varias otras enzimas antioxidantes importantes dentro de las células, incluyendo la catalasa y la glutatión peroxidasa. Aunque los fluidos extracelulares y la matriz extracelular sólo contienen pequeñas cantidades de estas enzimas, también se sabe que están presentes otros agentes antioxidantes extracelulares, que incluyen agentes eliminadores de radicales y agentes inhibidores de la peroxidación de los lípidos, tales como el ácido ascórbico, el ácido úrico y el α -tocoferol (Halliwell et al., Arch. Biochem. Biophys. 280:1 (1990)).

20 Hunt et al., Chemistry & Biology, vol. 4, n^o 11, Noviembre 1997, pp 845-858, describen catalizadores anfífilicos para la descomposición del peroxinitrito en ensamblajes liposomales.

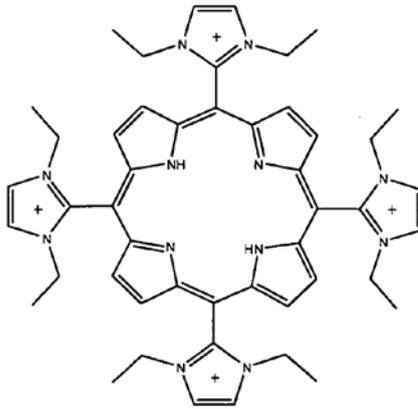
25 Lee et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 7, n^o 22, Noviembre 1997, pp 2913-2918, describen la rápida descomposición de peroxinitrito por pares redox porfirina manganeso-agentes antioxidantes.

30 La presente invención se refiere, en general, a compuestos de porfirina de bajo peso molecular adecuados para usar en procesos de modulación intra y extracelulares en los que participan radicales superóxido u otros agentes oxidantes tales como el peróxido de hidrógeno o el peroxinitrito. Los compuestos y métodos de la invención de la invención encuentran aplicación en varios procesos fisiológicos y patológicos en los que juega un papel el estrés oxidante.

Sumario de la invención

35 Se describe un método para modular concentraciones intra y extracelulares de agentes oxidantes tales como radicales superóxido, peróxido de hidrógeno, peroxinitrito, peróxidos lipídicos, radicales hidroxilo y radicales tiilo. Más particularmente, se describe un método para modular procesos normales o patológicos que involucran a radicales superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico o peroxinitrito, que usa agentes antioxidantes de bajo peso molecular, y porfirinas sustituidas en el grupo metino (es decir, meso) adecuadas para usar en tal método.

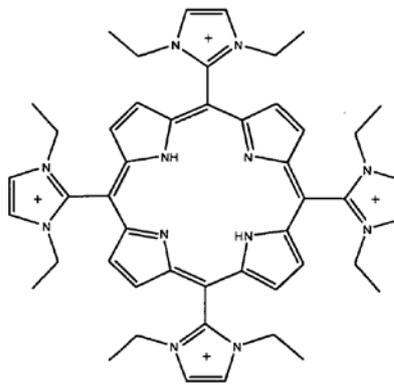
La presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



o uno de sus compuestos enlazado a un metal.

5 La presente invención también proporciona un método para proteger células de la toxicidad inducida por agentes oxidantes, que comprende poner en contacto dichas células ex vivo con una cantidad protectora del compuesto anteriormente mencionado para que esa protección se efectúe.

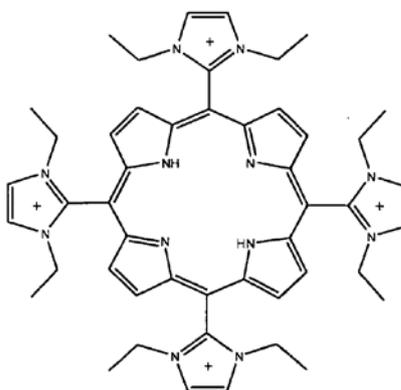
La presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



o uno de sus compuestos enlazado a un metal, para usar en:

- 10
- (a) Tratar a un paciente que padece de una afección que procede de, o que es exacerbada por, la toxicidad inducida por agentes oxidantes;
 - (b) Tratar una afección patológica de un paciente que procede de la degradación de NO o de una de sus formas biológicamente activas;
 - (c) Tratar a un paciente de una enfermedad inflamatoria; o
 - (d) Tratar a un paciente de una lesión por reperfusión isquémica.

15 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula:



o uno de sus compuestos enlazado a un metal, en la fabricación de un medicamento para:

- (a) Tratar a un paciente que padece de una afección que procede de, o que es exacerbada por, la toxicidad inducida por agentes oxidantes;
- 5 (b) Tratar una afección patológica de un paciente que procede de la degradación de NO o de una de sus formas biológicamente activas;
- (c) Tratar a un paciente de una enfermedad inflamatoria; o
- (d) Tratar a un paciente de una lesión por reperusión isquémica.

Los objetos y las ventajas de la presente invención quedarán claras por la descripción que sigue.

10 Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A-C muestran las estructuras de ciertos compuestos de la invención. Los valores de actividad de las SOD se determinaron usando el método de McCord y Fridovich, *J. Biol. Chem.* 244:6049 (1969). Los valores de la catalasa se determinaron usando el método de Day et al., *Arch. Biochem. Biophys.* 347:256 (1997). Los valores de las TBARS se obtuvieron como sigue:

15 Homogeneizados

Se homogeneizaron cerebros e hígados congelados de ratas Sprague-Dawley adultas y pulmones de ratón congelados (Pel-Freez Rogers, AR) con un politrón (Turrax T25, Alemania) en 5 volúmenes de disolución acuosa de fosfato de potasio 50 mM a pH 7,4 enfriada en hielo. La concentración de proteínas en el homogeneizado se determinó con el ensayo de proteínas Coomassie Plus (Pierce, Rockford, IL) usando albúmina de suero bovino como patrón. El volumen de homogeneizado se ajustó con una disolución amortiguadora del pH para dar una concentración final de proteínas de 10 mg/mL y se congeló a -80°C dividiéndolo en partes alícuotas.

Oxidación de los homogeneizados

Se incubaron a 37°C durante 15 minutos tubos de microfugas (1,5 mL) que contenían 0,2 mL de homogeneizado (0,2 mg de proteína) y varias concentraciones de agente antioxidante. La oxidación del homogeneizado de cerebros de ratas se inició por adición de 0,1 mL de una disolución madre anaerobia recientemente preparada que contenía cloruro ferroso (0,25 mM) y ascorbato (1 mM). Las muestras se colocaron en un baño de agua agitado por sacudidas a 37°C durante 30 minutos (volumen final 1 mL). Las reacciones se pararon mediante la adición de 0,1 µL de una disolución madre de hidroxitolueno butilado (60 mM) en etanol.

Medida de la peroxidación de lípidos

Como índice de la peroxidación de lípidos se usó la concentración de especies reactivas con el ácido tiobarbitúrico (TBARS) en homogeneizados de cerebros de rata. Los patrones de malondialdehído se obtuvieron añadiendo 8,2 µL de 1,1,3,3-tetrametoxipropano en 10 mL de HCl 0,01 N y mezclando durante 10 minutos a temperatura ambiente. Esta disolución madre se diluyó más en agua para dar patrones cuya concentración varió de 0,25 a 25 µM. Las muestras o los patrones (200 µL) se acidificaron con 200 µL de una disolución madre de ácido fosfórico 0,2 M en tubos de microfugas cerrados de 1,5 mL. La reacción de formación de color se inició mediante la adición de 25 µL de una disolución madre de ácido tiobarbitúrico (0,11 M) que se mezcló y a continuación se colocó en un bloque de calentamiento a 90°C durante 30 minutos. Las TBARS se extrajeron con 0,5 mL de n-butanol agitando hasta formar un vórtice durante 3 minutos y enfriando con hielo durante 1 minuto. A continuación, las muestras se centrifugaron a 12.000 x g durante 3 minutos y una parte alícuota de 150 µL de fase de n-butanol se colocó en cada pocillo de una placa de 96 pocillos y se leyó a 535 nm en un equipo lector de placas Thermomax (Molecular Devices, Sunnydale,

CA) a 25°C. Las absorbancias de las muestras se convirtieron en equivalencia de MDA (μM) por extrapolación de la curva patrón de MDA. A las concentraciones empleadas en estos estudios, ninguno de los agentes antioxidantes afectó a la reacción de los patrones de MDA con el ácido tiobarbitúrico.

Análisis estadístico

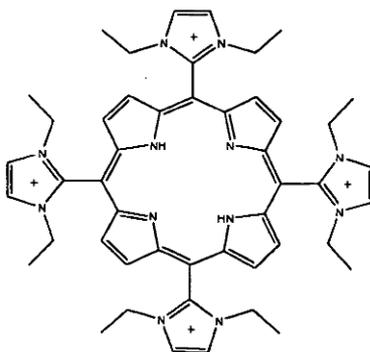
- 5 Los datos se presentaron como sus medias \pm DS. La concentración inhibidora de agentes antioxidantes que disminuyó el grado de peroxidación de lípidos en un 50% (IC_{50}) y los respectivos intervalos del 95% de confianza (IC) se determinaron ajustando a los datos una curva sigmoideal de pendiente variable (Prizm, GraphPad, San Diego, CA). (Véase también Braugher et al., J. Biol. Chem. 262:10438 (1987); Kikugawa et al., Anal. Biochem. 202:249 (1992)).
- 10 La figura 2 muestra los datos obtenidos a partir de un estudio que supone el tratamiento de la displasia broncopulmonar usando Aeol-V.

Descripción detallada de la invención

- 15 Se describen métodos de protección contra los efectos dañinos de agentes oxidantes, particularmente de radicales superóxido, peróxido de hidrógeno y peroxinitrito, y métodos para prevenir y tratar enfermedades y trastornos que involucran al o se producen por estrés oxidante. La invención también describe la modulación de procesos biológicos que involucran a agentes oxidantes, que incluyen radicales superóxido, peróxido de hidrógeno, óxido nítrico y peroxinitrito. La invención se refiere a compuestos y composiciones, que incluyen agentes antioxidantes de bajo peso molecular (por ejemplo, compuestos miméticos de agentes eliminadores de especies oxigenadas reactivas, incluyendo los agentes miméticos de SODs, catalasas y peroxidasas) y sus formulaciones, adecuadas para usar en tales métodos.

- 20 Los compuestos miméticos de los agentes eliminadores de especies oxigenadas reactivas, apropiados para usar en la presente invención incluyen porfirinas sustituidas en el grupo metino (es decir, meso), o sus sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de cloruro o bromuro). La invención incluye tanto porfirinas exentas de metales como enlazadas a metales. En el caso de porfirinas enlazadas a metales se prefieren los derivados mangánicos de porfirinas sustituidas en el grupo metino (meso); sin embargo, también pueden usarse metales diferentes al manganeso tales como hierro (II o III), cobre (I o II), cobalto (II o III), o níquel (I o II). Se apreciará que el metal seleccionado puede tener varios estados de valencia, por ejemplo puede usarse manganeso II, III o V. También puede usarse Zn (II) incluso aunque no sufra un cambio de valencia y, por lo tanto, no elimine directamente el ion superóxido. La selección del metal puede afectar a la selectividad de las especies oxigenadas que se eliminan. Por ejemplo, las porfirinas enlazadas con el hierro pueden usarse para eliminar NO^{\cdot} , mientras que las porfirinas enlazadas con el manganeso eliminan peor el radical NO^{\cdot} .

Los compuestos miméticos de la presente invención son de la fórmula I:



- 35 Ejemplos específicos que incluyen compuestos miméticos de la invención se muestran en la figura 1, junto con los datos de actividad.

Quando son posibles isómeros, todos tales isómeros de los compuestos miméticos descritos en la presente memoria están dentro del alcance de la invención.

- 40 Los compuestos miméticos para usar en los métodos presentes pueden seleccionarse ensayándolos con respecto a la actividad de las SODs, la catalasa y/o la peroxidasa. Los compuestos miméticos también pueden seleccionarse por su capacidad de inhibir la peroxidación de los lípidos o la eliminación de ONOO^{\cdot} (que se determina por el método de Szabo et al., FEBS Lett. 381:82 (1996)).

La actividad de las SODs puede monitorizarse en presencia y ausencia de EDTA usando el método de McCord y Fridovich (J. Biol. Chem. 244:6049 (1969)). La eficacia de un compuesto mimético también puede determinarse

mediendo el efecto del compuesto mimético sobre el crecimiento aerobio de una cepa de *E. coli* exenta de SODs frente a una cepa madre. Específicamente, la *E. coli* parental (AB1157) y la *E. coli* exenta de SODs (JII32) pueden hacerse crecer en medio M9 que contenga ácidos casamino al 0,2% y glucosa al 0,2% a pH 7,0 y 37°C; el crecimiento puede monitorizarse en términos de turbidez seguida a 700 nm. Este ensayo puede hacerse más selectivo para los compuestos miméticos de las SODs omitiendo del medio (medio mínimo en glucosa (M9), más 5 aminoácidos esenciales) los aminoácidos de cadena ramificada, aromáticos y que contengan azufre.

La eficacia de los compuestos miméticos activos también puede evaluarse determinando su capacidad de proteger a las células de los mamíferos contra la toxicidad inducida por el metilviológeno (paraquat). Específicamente, pueden preincubarse células L2 de rata hechas crecer como se describe más adelante y sembradas en discos de 24 pocillos, con varias concentraciones del compuesto mimético de la SOD y a continuación incubarse con una concentración de metilviológeno que previamente se mostrado que produce un LC₇₅ en células L2 testigo. La eficacia del compuesto mimético puede correlacionarse con una disminución de la liberación de LDH inducida por el metilviológeno (St. Clair et al., FEBS Lett. 293:199 (1991)).

La eficacia de los compuestos miméticos de las SODs puede ensayarse *in vivo* con modelos de ratones y/o ratas usando tanto la administración mediante aerosoles como la administración por inyección parenteral. Por ejemplo, ratones macho Balb/c pueden dividirse aleatoriamente en 4 grupos de 8 ratones cada uno para formar un modelo estadístico de contingencia estándar 2X2. Los animales pueden tratarse con paraquat (40 mg/kg, inyección parenteral) o con una disolución salina y tratarse con un compuesto mimético de las SODs o un vehículo testigo.

Las lesiones de los pulmones pueden evaluarse 48 horas después del tratamiento con paraquat por análisis de los parámetros (LDH, proteína y % de PMN) que dañan al fluido de lavado broncoalveolar (BALF) como se ha descrito previamente (Hampson et al., Tox. Appl. Pharm. 98:206 (1989); Day et al., Pharm. Methods 24:1 (1990)). Los pulmones de 2 ratones de cada grupo pueden fijarse por instilación con paraformaldehído al 4% y procesarse por histopatología al nivel de microscópico óptico.

La actividad de la catalasa puede monitorizarse midiendo la absorbancia a 240 nm en presencia de peróxido de hidrógeno (véase Beers y Sizer, J. Biol. Chem. 195:133 (1952)) o midiendo la evolución de oxígeno con un electrodo de oxígeno Clark (Del Río et al., Anal. Biochem. 80:409 (1977)).

La actividad de la peroxidasa puede medirse espectrofotométricamente como describieron previamente Putter y Becker: Peroxidases: En: Methods of Enzymatic Analysis, H.U. Bergmeyer (ed.), Verlag Chemie, Weinheim, pp. 286-292 (1983). La actividad de la aconitasa puede medirse como describieron Gardner y Fridovich (J. Biol. Chem. 266:19328 (1991)). La desactivación, selectiva, reversible y sensible a las SOD, de la aconitasa mediante generadores conocidos de O₂ puede usarse como un marcador de la generación intracelular de O₂. Así, pueden seleccionarse compuestos miméticos adecuados evaluando la capacidad de proteger la actividad de la aconitasa.

La capacidad de los compuestos miméticos de inhibir la peroxidación de los lípidos puede evaluarse como describieron Ohkawa et al. (Anal. Biochem. 95:351 (1979)) y Yue et al. (J. Pharmacol. Exp. Ther. 263:92 (1992)). Para iniciar la peroxidación de los lípidos en homogeneizados de tejidos y la formación de especies medidas reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) pueden usarse hierro y ascorbato.

Los compuestos miméticos activos pueden ensayarse respecto a su toxicidad en cultivos de células de mamíferos midiendo la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH). Específicamente, las células L2 de ratas (una célula de los pulmones semejante al tipo II (Kaighn y Douglas, J. Cell Biol. 59:160a (1973)) pueden hacerse crecer en medio F-12 de Ham con suplemento de suero de ternero fetal al 10% a pH 7,4 y 37°C; las células pueden sembrarse a densidades iguales en discos de cultivo de 24 pocillos y hacerse crecer hasta una confluencia de aproximadamente el 90%; los compuestos miméticos de las SODs pueden añadirse a las células en dosis logarítmicas (por ejemplo dosis micromolares en medio esencial mínimo (MEM)) e incubarse durante 24 horas. La toxicidad puede evaluarse por morfología y midiendo la liberación del marcador de la lesión citosólica, LDH (por ejemplo, sobre un lector termocinético de placas), como describieron Vassault (en: Methods of Enzymatic Analysis, Bergmeyer (ed) pp. 118-26 (1983); la oxidación de NADH se mide a 340 nm).

Los compuestos miméticos de la presente invención son adecuados para usar en una variedad de métodos. Los compuestos de fórmula I, particularmente las formas enlazadas a metales (ventajosamente, las formas enlazadas a manganeso), se caracterizan por la capacidad de inhibir la peroxidación de los lípidos. Por consiguiente, estos compuestos son los preferidos para usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con niveles elevados de peroxidación de lípidos. Los compuestos son además los preferidos para usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por estrés oxidante. Son ejemplos las enfermedades inflamatorias, que incluyen el asma, la enfermedad inflamatoria de los intestinos, la artritis y la vasculitis.

Los compuestos de la invención (ventajosamente, sus formas enlazadas a metales) también pueden usarse en métodos diseñados para regular las concentraciones de NO[•] dirigiendo las porfirinas anteriormente descritas a localizaciones estratégicas. El NO[•] es una señal intercelular y, como tal, el NO[•] tiene que atravesar la matriz extracelular para ejercer sus efectos. Sin embargo, el NO[•] es muy sensible a la desactivación mediada por el O₂[•]

presente en los espacios extracelulares. Las porfirinas de la invención sustituidas en el grupo metino (meso) pueden aumentar la biodisponibilidad del NO^- impidiendo su degradación por el O_2^- .

Se describe un método para inhibir la producción de radicales superóxido. Los compuestos miméticos de la invención (particularmente sus formas enlazadas a metales) se usan para inhibir a las oxidasas, tales como la xantina oxidasa, que son responsables de la producción de radicales superóxido. La capacidad de un compuesto mimético de proteger a las células de mamíferos de las lesiones inducidas por la xantina/xantina oxidasa puede evaluarse, por ejemplo, haciendo crecer células L2 de ratas en placas de 24 pocillos. Las células pueden preincubarse con varias concentraciones de un compuesto mimético y a continuación puede añadir xantina oxidasa (XO) al cultivo junto con xantina (X). La cantidad apropiada de XO/X usada en el estudio puede predeterminarse para cada linaje celular realizando una curva dosis-respuesta respecto a la lesión. El par X/XO puede usarse en una cantidad que produzca aproximadamente un LC_{75} en el cultivo. La eficacia del compuesto mimético puede correlacionarse con una disminución de la liberación de LDH inducida por el par XO/X.

Los compuestos miméticos de la invención (particularmente, sus formas enlazadas a metales) también pueden usarse como agentes catalíticos de eliminación de especies oxigenadas reactivas para proteger contra las lesiones isquémicas debidas a la reperfusión asociadas con el infarto de miocardio, la cirugía del baipás coronario, la apoplejía, el trauma agudo de cabeza, la reperfusión tras el trasplante de órganos, la isquemia de los intestinos, la conmoción hemorrágica, el infarto pulmonar, la oclusión quirúrgica del flujo sanguíneo y las lesiones de los tejidos blandos. Los compuestos miméticos (particularmente, las formas enlazadas a metales) pueden además usarse para proteger contra las lesiones de los músculos esqueléticos debidas a la reperfusión. Los compuestos miméticos (particularmente, las formas enlazadas a metales) también pueden usarse contra el daño a los ojos (y a la piel) debido a la luz solar así como contra el glaucoma, las cataratas y la degeneración macular de los ojos. Los compuestos miméticos (particularmente, las formas enlazadas a metales) también pueden usarse para tratar quemaduras y enfermedades de la piel, tales como la dermatitis, la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias de la piel. Las enfermedades de los huesos también son susceptibles al tratamiento con los compuestos miméticos. Además, puede esperarse que los trastornos de los tejidos conjuntivos asociados con defectos en la síntesis o la degradación del colágeno sean susceptibles al tratamiento con los presentes compuestos miméticos (particularmente, las formas enlazadas a metales), así como las carencias generalizadas por la edad. La cirrosis hepática y las enfermedades renales (que incluyen la nefritis glomerular, la necrosis tabular aguda, la nefroderosis y las complicaciones inducidas por la diálisis) también son susceptibles al tratamiento con los presentes compuestos miméticos (particularmente, sus formas enlazadas a metales).

Los compuestos miméticos de la invención (particularmente, las formas enlazadas a metales) también pueden usarse como agentes catalíticos eliminadores de especies oxigenadas reactivas para aumentar la muy limitada viabilidad de almacenamiento de corazones, hígados, pulmones, riñones, piel y otros órganos y tejidos transplantados. La descripción también proporciona métodos de inhibir el daño debido a la auto-oxidación de sustancias que dan lugar a la formación de O_2^- , que incluyen productos alimentarios, compuestos farmacéuticos, sangre almacenada, etc. Para efectuar este fin, los compuestos miméticos de la invención se añaden a los productos alimentarios, compuestos farmacéuticos, sangre almacenada, y semejantes, en una cantidad suficiente para inhibir o impedir el daño por oxidación y, de este modo, inhibir o impedir la degradación asociada con las reacciones de auto-oxidación. (Para otros usos de los compuestos miméticos de la invención, véase el documento USP 5.227.405). La cantidad de compuesto mimético a utilizar en un tratamiento particular o a asociar con una sustancia particular puede ser determinada por un experto en la técnica.

Los compuestos miméticos (particularmente, las formas enlazadas a metales) de la invención pueden además usarse para eliminar peróxido de hidrógeno y así proteger contra la formación del radical hidroxilo muy reactivo interfiriendo con la química de Fenton (Aruoma y Halliwell, *Biochem. J.* 241:273 (1987); Mello Filho et al., *Biochem. J.* 218:273 (1984); Rush y Bielski, *J. Phys. Chem.* 89:5062 (1985)). Los compuestos miméticos (particularmente, las formas enlazadas a metales) de la invención también pueden usarse para eliminar peroxinitrito, como se demostró indirectamente mediante la inhibición de la oxidación de dihidrorrodamina 123 a rodamina 123 y directamente acelerando la degradación de peroxinitrito por análisis en flujo parado.

Otros ejemplos de enfermedades/trastornos específicos apropiados para el tratamiento usando los compuestos miméticos de la presente invención, ventajosamente las formas enlazadas a metales, incluyen enfermedades del sistema cardiovascular (que incluyen la cardiomiopatía, la isquemia y la enfermedad vascular aterosclerótica coronaria), del sistema nervioso central (que incluyen la demencia por SIDA, la apoplejía, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington) y las enfermedades de la musculatura (que incluyen las enfermedades del diafragma (por ejemplo, la fatiga respiratoria en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fatiga cardíaca del fallo congestivo del corazón, síndromes de debilidad muscular asociados con miopatías, ALS y esclerosis múltiple). Muchos trastornos neurológicos (que incluyen la epilepsia, la apoplejía, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, ALS, la demencia por enfermedad de Alzheimer y la demencia por SIDA) están asociadas con una sobre-estimulación del subtipo principal del receptor glutamato, el subtipo NMDA (o N-metil-D-aspartato). Tras la estimulación del receptor NMDA, las concentraciones excesivas de calcio neuronal contribuyen a una serie de sucesos citoplasmáticos y en la membrana que conducen a la producción de radicales libres de oxígeno y óxido nítrico (NO^-). Se ha demostrado que las interacciones entre los radicales libres de oxígeno y de óxido nítrico (NO^-) contribuyen a la muerte celular neuronal. Se han desarrollado

modelos de cultivos corticales neuronales bien establecidos de toxicidad de NMDA y se han usado como base para el desarrollo de fármacos. En estos mismos sistemas, los compuestos miméticos de la presente invención inhiben las lesiones inducidas por NMDA. La formación de radicales O_2^- es una etapa obligada en los sucesos intracelulares que culminan en la muerte excitotóxica de las neuronas corticales y además demuestra que los compuestos miméticos de la invención pueden usarse para eliminar radicales O_2^- y, de este modo, sirven como agentes protectores contra las lesiones excitotóxicas.

Se describen métodos para tratar el SIDA. El virus HIV usa al promotor Nf Kappa B para su replicación. Este promotor es sensible a los pares redox; por lo tanto, un agente oxidante puede regular este proceso. Esto se ha mostrado previamente para dos metaloporfirinas distintas de las de la presente invención (Song et al., *Antiviral Chem. and Chemother.* 8:85 (1997)). También se describen métodos para tratar la hipertensión sistémica, la aterosclerosis, el edema, la conmoción séptica, la hipertensión pulmonar, incluyendo la hipertensión pulmonar primaria, la impotencia, la infertilidad, la endometriosis, las contracciones uterinas prematuras, las infecciones microbianas, la gota y en el tratamiento de la diabetes mellitus de Tipo I o Tipo II. Los compuestos miméticos de la invención (particularmente, las formas enlazadas a metales) pueden usarse para mejorar los efectos tóxicos asociados con la endotoxinas, por ejemplo, conservando el tono vascular e impidiendo el daño al sistema de múltiples órganos.

Como se indicó anteriormente, las inflamaciones, particularmente las inflamaciones de los pulmones, son susceptibles de tratamiento usando los presentes compuestos miméticos (particularmente, las formas enlazadas a metales) (particularmente, los trastornos de base inflamatoria de enfisema, asma, ARDS que incluye la toxicidad del oxígeno, la neumonía (especialmente, la neumonía relacionada con el SIDA), la fibrosis cística, la sinusitis crónica, la artritis y las enfermedades autoinmunes (tales como el lupus o la artritis reumatoide)). La fibrosis pulmonar y las reacciones inflamatorias de los músculos, tendones y ligamentos pueden tratarse usando los presentes compuestos miméticos (particularmente, sus formas enlazadas a metales). La EC-SOD está localizada en los espacios intersticiales que rodean a las vías respiratorias y a las células de los músculos lisos de la vasculatura. EC-SOD y los radicales O_2^- median el equilibrio antiinflamatorio-proinflamatorio en el septum alveolar. La liberación de radicales NO^- por las células septales alveolares actúa para suprimir la inflamación a menos que reaccionen con radicales O_2^- para formar $ONOO^-$. Eliminado los radicales O_2^- , EC-SOD inclina el equilibrio en el septum alveolar contra la inflamación. Sólo se formarán cantidades significativas de $ONOO^-$ cuando EC-SOD sea deficiente o cuando haya una liberación de radicales O_2^- muy acrecentada. Los compuestos miméticos descritos en la presente memoria pueden usarse para proteger contra la destrucción provocada por hiperoxia.

Se describen métodos para tratar los trastornos de la memoria. Se cree que el óxido nítrico es un neurotransmisor involucrado en la potenciación de la memoria de largo plazo. Usado un modelo de ratones con EC-SOD anulada (Carlsson et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:6264 (1995)), puede mostrarse que el deterioro del aprendizaje se correlaciona con la eliminación reducida del radical superóxido en espacios extracelulares del cerebro. La eliminación reducida da lugar a concentraciones extracelulares de O_2^- mayores. Se cree que el radical O_2^- reacciona con óxido nítrico impidiendo o inhibiendo de este modo la neurotransmisión mediada por el óxido nítrico y, así, la potenciación de la memoria de largo plazo. Los compuestos miméticos de la invención, particularmente las formas enlazadas a metales, pueden usarse para tratar las demencias y los trastornos de la memoria/aprendizaje.

La disponibilidad de los compuestos miméticos de la invención también hace posible estudios de procesos mediados por O_2^- , peróxido de hidrógeno, óxido de nítrico y peroxinitrito.

Los compuestos miméticos anteriormente descritos, las formas enlazadas a metales y exentas de metales, pueden formularse en composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en los métodos descritos. Tales composiciones incluyen el agente activo (compuesto mimético) junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición puede estar presente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo comprimidos, cápsulas o supositorios. La composición también puede estar en forma de una disolución estéril adecuada para administrar por inyección o nebulización. Las composiciones también pueden estar en una forma adecuada para uso oftálmico. La descripción también incluye composiciones formuladas para administración tópica, tomado tales composiciones la forma de, por ejemplo, una loción, crema, gel o ungüento. La concentración de ingrediente activo a incluir en la composición puede seleccionarse sobre la base de la naturaleza del agente, el régimen de dosificación y el resultado buscado.

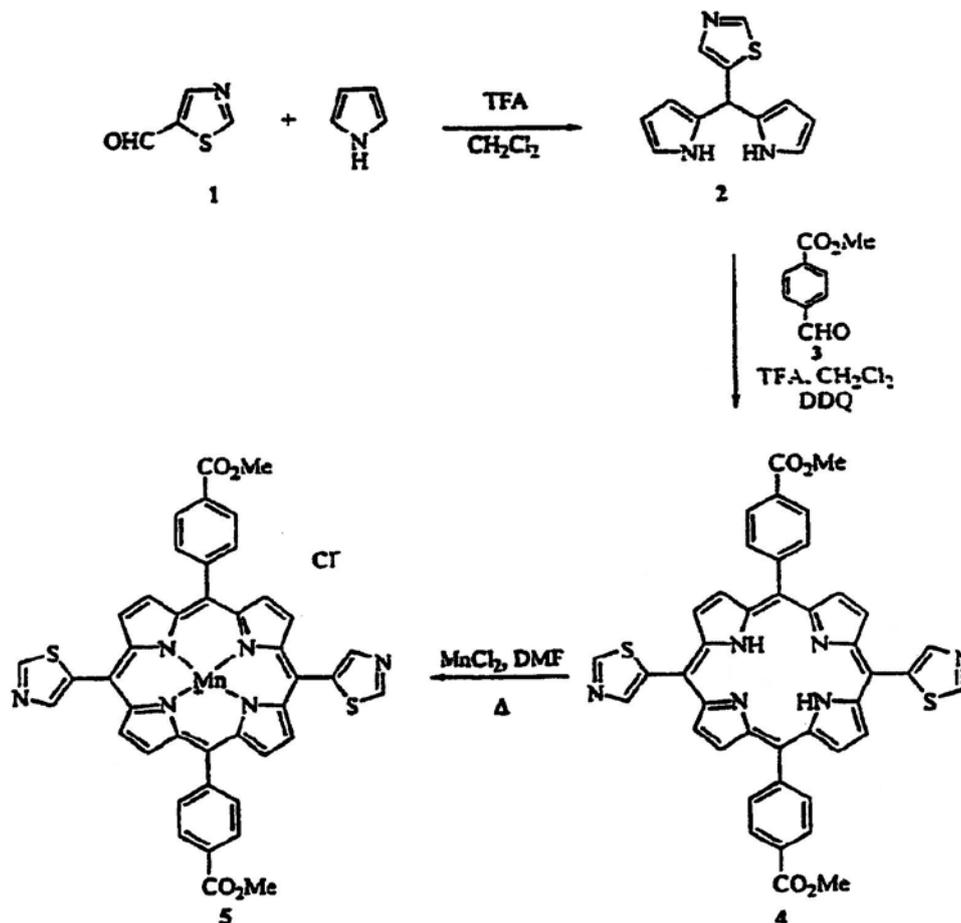
La dosificación de la composición a administrar puede determinarse sin experimentación excesiva y dependerá de varios factores que incluyen la naturaleza del agente activo (incluyendo el enlazado a un metal o el exento de metales), la ruta de administración, el paciente, y el resultado buscado. Puede esperarse que una dosis adecuada de compuesto mimético a administrar intravenosa o tópicamente esté en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg/día, preferiblemente 0,1 a 10 mg/kg/día. Para la administración en forma de aerosol, es de esperar que las dosis estén en el intervalo de 0,001 a 5,0 mg/kg/día, preferiblemente 0,01 a 1 mg/kg/día. Las dosis adecuadas de compuestos miméticos variarán, por ejemplo, con el compuesto mimético y con el resultado buscado.

En los ejemplos que siguen la numeración de los compuestos del ejemplo I es solamente para los fines de ese ejemplo.

Ejemplo 1

Síntesis

I. Cloruro de [5,15-bis(4-carbometoxifenil)-10,20-(tiazol-5-il)porfirinato]manganeso (III) (5) (no de la invención reivindicada)



5 1. meso(Tiazol-5-il)dipirrometano (2)

En un matraz de tres bocas de 250 mL cubierto con una fina lámina metálica, equipado con un agitador magnético y una entrada de N₂, se colocó 5-tiazolcarboxaldehído (1, 0,88 g, 7,81 mmoles) (Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini P. *Synthesis* **1987**, 998-1001), CH₂Cl₂ (30 mL), y pirrol (6 mL, 87 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, a continuación se añadió TFA (0,25 mL, 3,2 mmoles). Después de un período de agitación de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), H₂O (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL) y se adsorbió sobre gel de sílice (3 g). La purificación por cromatografía en columna (elución en gradiente 33-67% EtOAc/hexanos) dio el dipirrometano 2 (0,95 g, 52%) como un sólido gris: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,74 (s, 1H), 6,02 (m, 2H), 6,17 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,19 (br s, 2H), 8,68 (s, 1H).

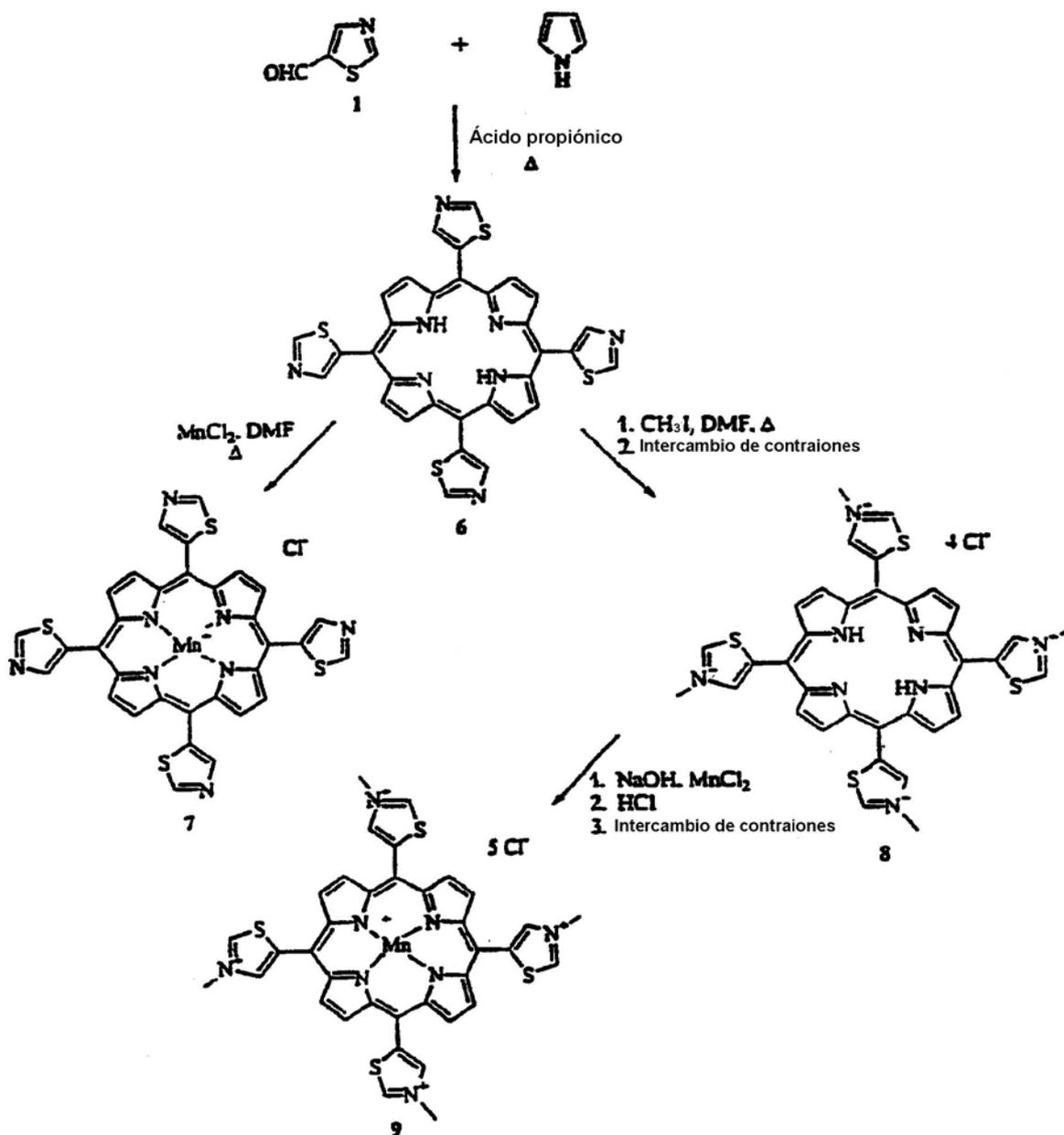
2. 5,15-Bis(4-carbometoxifenil)-10,20-(tiazol-5-il)-porfirina (4)

En un matraz de tres bocas de fondo redondo de 250 mL cubierto con una fina lámina metálica, equipado con un agitador magnético y una salida de N₂, se añadió 4-formilbenzoato de metilo (3, 180 mg, 1,09 mmoles), el dipirrometano 2 (249 mg, 1,09 mmoles) y CH₂Cl₂ (110 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y a continuación se añadió TFA (0,25 mL, 3,25 mmoles). Después de un período de agitación de 2,5 h a temperatura ambiente, se añadió DDQ (372 mg, 1,64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y el disolvente se separó a vacío. El residuo bruto se adsorbió sobre gel de sílice (3 g) y a continuación se purificó por cromatografía en columna (elución en gradiente MeOH 0-1,5%/CH₂Cl₂) para dar la porfirina 4 (80 mg, rendimiento 10%) como un sólido púrpura: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -2,75 (s, 2H), 4,11 (s, 6H), 8,28 (d, 4H), 8,47 (d, 4H), 8,65 (s, 2H), 8,82 (d, 4H), 8,99 (d, 4H), 9,33 (s, 2H).

3. Cloruro de [5,15-bis(4-carbometoxifenil)-10,20-(tiazol-5-il)porfirinato]manganeso (III) (5)

Se calentó a 125°C durante 14,5 h una disolución de la porfirina **4** (75 mg, 0,101 mmoles) y MnCl₂ (129 mg, 1,03 mmoles) en DMF (15 mL). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente mientras se exponía a una corriente de aire, y a continuación se concentró a vacío. La purificación cromatográfica repetida del producto (elución en gradiente MeOH 5-10%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **5** (7 mg, 8%) como un sólido verde oscuro: p.f. > 300°C; UV-vis $\lambda_{\text{max}} = 466,0 \text{ nm}$, $\epsilon = 1,34 \times 10^5 \text{ L/cm-mol}$; API MS $m/z = 797 [\text{C}_{42}\text{H}_{26}\text{MnN}_6\text{O}_4\text{S}_2]^+$.

II. Cloruro de [5,10,15,20-tetrakis(tiazol-5-il)porfirinato]manganeso (III) (7) y pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(3-metiltiazolio-5-il)porfirinato]manganeso (III) (9) (no de la invención reivindicada)



1. 5,10,15,20-Tetrakis(tiazol-5-il)porfirina (6)

Se calentó a reflujo un matraz de tres bocas de 250 mL equipado con un condensador y cargado con ácido propiónico (60 mL). Se añadieron 5-tiazolcarboxaldehído (1, 373 mg, 3,30 mmoles), pirrol (230 μL , 3,32 mmoles), y 5 mL adicionales de ácido propiónico. Después de 3,5 h a reflujo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente mientras se exponía a una corriente de aire. El disolvente se separó a vacío, el residuo se redisolvió en CHCl₃/MeOH/NH₄OH concentrado (6:3:1, 100 mL), y el disolvente se separó a vacío. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice (3 g) y se purificó por cromatografía en columna (elución en gradiente, MeOH 1-2%/CH₂Cl₂)

para dar la porfirina **6** (123 mg, 14%) como un sólido: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -2,70 (s, 2H), 8,67 (s, 4H), 9,02 (s, 8H), 9,38 (s, 4H).

2. Cloruro de [5,10,15,20-Tetrakis(tiazol-5-il)porfirinato]manganeso (III) (**7**)

Se calentó a 125°C durante 7,5 h una disolución de la porfirina **6** (61 mg, 0,115 mmoles) y MnCl_2 (144 mg, 1,14 mmoles) en DMF (15 mL). Se introdujo una corriente de aire y la mezcla de reacción se calentó a 130°C. Después de un período de agitación de 1,5 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se adsorbió en gel de sílice (2 g). La purificación por cromatografía en columna (elución en gradiente, MeOH 10-20%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **7** (36 mg, 43%) como un sólido verde oscuro: pf > 300°C; UV-vis λ_{max} = 466,5 nm, ϵ = 3,55 x 10⁴ L/cm-mol; FAB MS m/z = 695 [C₃₂H₁₆MnN₈S₄].

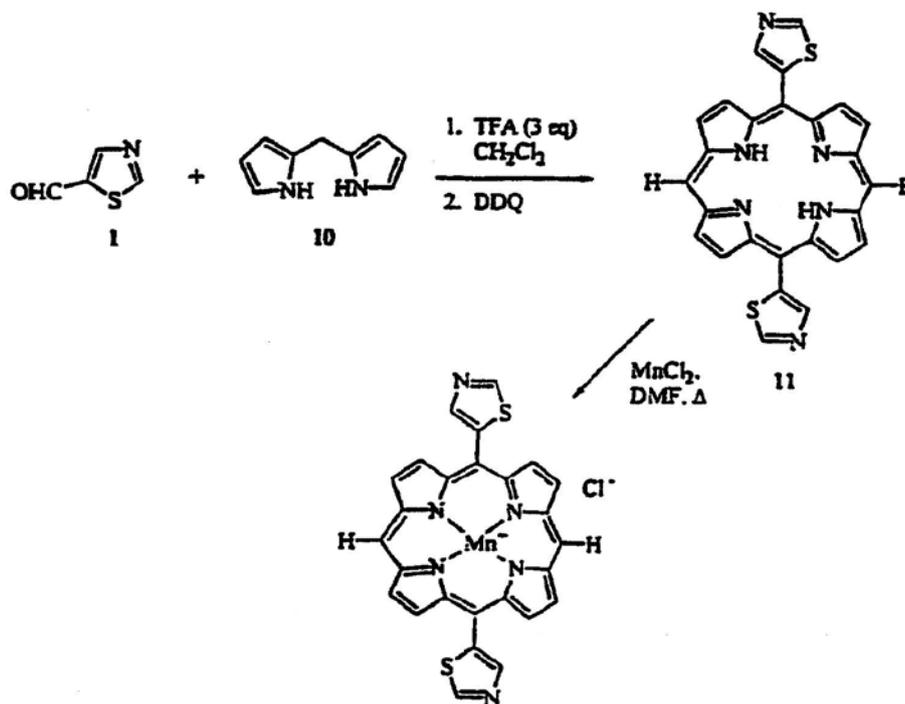
3. Tetracloruro de 5,10,15,20-tetrakis(3-metiltiazolio-5-il)porfirina (**8**)

Se calentó a 100°C durante 24 h una disolución de **6** (123 mg, 0,19 mmoles), CH₃I (5 mL) y DMF (5 mL) en un tubo sellado. La sal bruta de yoduro de porfirina que se separó por precipitación de la mezcla de reacción se filtró, se lavó alternativamente con CH₂Cl₂ y éter, y se secó a vacío a temperatura ambiente. El yoduro de disolvió en agua, se separó por precipitación como la sal de hexafluorofosfato (por adición gota a gota de una disolución acuosa de NH₄⁺PF₆⁻; 1 g/10 mL), se filtró, se lavó con agua e isopropanol y se secó a vacío a temperatura ambiente. La sal de hexafluorofosfato se disolvió en acetona y a continuación se filtró (para separar los sólidos insolubles). El producto se separó del filtrado por precipitación como la sal de cloruro por adición gota a gota de una disolución de Bu₄NH₄⁺Cl⁻ en acetona (1 g/10 mL), se filtró, se lavó con cantidades copiosas de acetona, y se secó a vacío a temperatura ambiente, para dar la porfirina **8** (66 mg, 41%): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d₆) -3,1 (s, 2H), 4,6 (s, 12H), 9,49 (s, 4H), 9,58 (s, 8H), 10,85 (s, 4H).

4. Pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(3-metiltiazolio-5-il)porfirinato]-manganeso (III) (**9**)

Se disolvió en agua (15 mL) la porfirina **8** (60 mg, mmoles) y el pH de la disolución se ajustó a pH = 12 por adición gota a gota de NaOH 6N. Se añadió MnCl₂ (147 mg) a la mezcla de reacción (pH resultante = 8,7). Después de un período de agitación de 30-60 min, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo fritado revestido con un papel de filtro. El pH del filtrado se ajustó a pH = 4-5 (HCl 1N) y a continuación la disolución se filtró. La purificación por el método de doble precipitación (que se describió para la preparación de **8**) dio la porfirina **9** (6 mg, 8,2%) como un sólido marrón oscuro: p.f. > 300°C; UV-vis λ_{max} = 460,0 nm, ϵ = 1,25 x 10⁵ L/cm-mol.

III. Cloruro de [5,15-bis(tiazol-5-il)porfirinato]manganeso (III) (**12**) (no de la invención reivindicada)



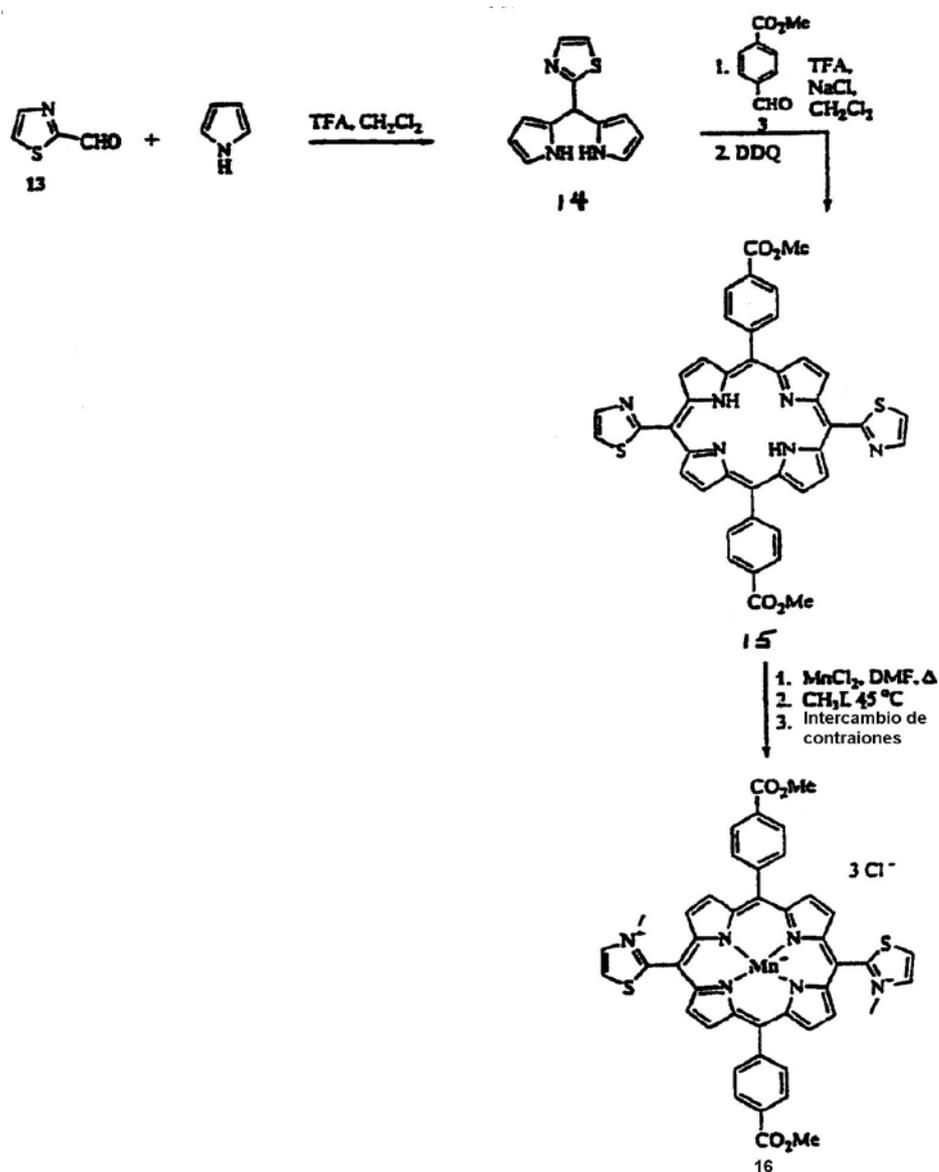
1. 5,15-Bis(tiazol-5-il)porfirina (11)

En un matraz de tres bocas, de fondo redondo y 500 mL cubierto con una fina lámina metálica, equipado con un agitador magnético y una entrada de N_2 , se añadió EL dipirrometano **10** (288 mg, 1,97 mmoles) (Chong, R.; Cjezy, P.S.; Liepa, A.J.; Nichol, A.W. *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 229), 5-tiazolcarboxaldehído (**1**, 223 mg, 1,97 mmoles), CH_2Cl_2 (198 mL), y cloruro de sodio (13 mg, 0,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 10 min, a continuación se añadió TFA (0,46 mL, 5,97 mmoles). Después de un período de agitación de 40 min se añadió DDQ (671 mg, 2,96 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h adicionales. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se adsorbió sobre gel de sílice (3 g). La purificación cromatográfica repetida (elución en gradiente MeOH 0,5-2%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **11** (28 mg, 6%) como un sólido: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -3,07 (s, 2H), 8,69 (s, 2H), 9,21 (d, 4H), 9,39 (s, 2H), 9,43 (d, 4H), 10,35 (s, 2H).

2. Cloruro de [5,15-bis(tiazol-5-il)porfirinato]manganeso (III) (12)

Se calentó a 125°C durante 15 h una disolución de la porfirina **11** (28 mg, 0,0587 mmoles) y MnCl₂ (85 mg, 0,675 mmoles) en DMF (8 mL). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente mientras se exponía a una corriente de aire, y el disolvente se separó por destilación en rotavapor. El residuo se disolvió en MeOH 10%/CH₂Cl₂ (50 mL) y se adsorbió sobre gel de sílice (500 mg). La purificación por cromatografía en columna (elución en gradiente MeOH 5-10%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **12** (29 mg, 86%) como un sólido marrón oscuro: p.f. > 300°C; UV-vis $\lambda_{max} = 457,5$ nm, $\epsilon = 3,75 \times 10^4$ L/cm·mol; API MS $m/z = 529$ [C₂₆H₁₄MnN₆S₂]⁺.

IV. Tricloruro de [5,15-bis(4-carbometoxifenil)-10,20-bis(3-metiltiazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (16) (no de la invención reivindicada)



1. *meso*(Tiazol-2-il)dipirrometano (14)

En un matraz de tres bocas de 250 mL cubierto con una fina lámina metálica, equipado con un agitador magnético y una entrada de N₂, se colocó 2-tiazolcarboxaldehído (**13**, 0,97 g, 8,6 mmoles) (Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini P. *Synthesis* **1987**, 998-1001), CH₂Cl₂ (35 mL), y pirrol (72 mL, 104 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, a continuación se añadió TFA (0,26 mL, 3,4 mmoles). Después de un período de agitación de 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL), H₂O (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL) y se adsorbió sobre gel de sílice (3 g). La purificación por cromatografía en columna (éter/hexanos 1:1) dio el dipirrometano **14** (1,22 g, 62%) como un sólido: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,78 (s, 1H), 6,04 (s, 2H), 6,15 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,81 (br s, 1H).

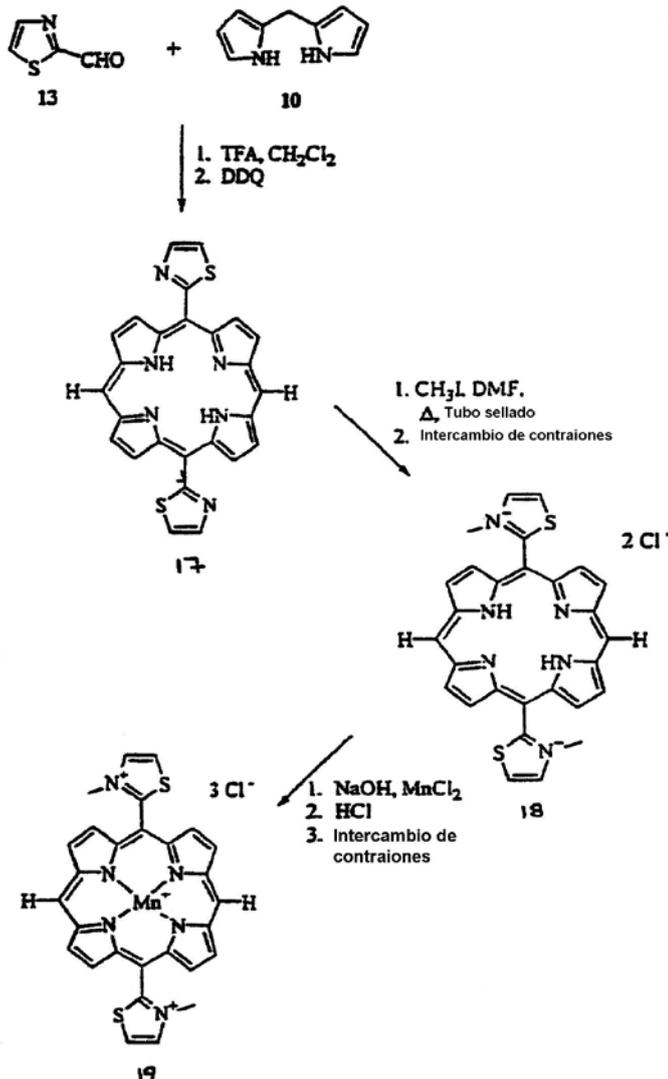
2. *5,15-Bis(4-carbometoxifenil)-10,20-(tiazol-2-il)-porfirina* (15)

En un matraz de tres bocas de fondo redondo de 500 mL cubierto con una fina lámina metálica, equipado con un agitador magnético y una salida de N₂, se añadió el dipirrometano **14** (771 mg, 3,39 mmoles), 4-formilbenzoato de metilo (**3**, 0,557 g, 3,36 mmoles), y CH₂Cl₂ (350 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y a continuación se añadió TFA (0,8 mL, 10,4 mmoles). Después de un período de agitación de 3 h a temperatura ambiente, se añadió DDQ (1,16 g, 1,64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días y a continuación el disolvente se separó a vacío. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice (4 g) y se purificó por cromatografía en columna (elución en gradiente MeOH 0-1,5%/CH₂Cl₂) para dar la porfirina **15** (140 mg, 11%) como un sólido púrpura: (300 MHz, CDCl₃) δ -2,29 (s, 2H), 4,12 (s, 6H), 8,02 (d, 2H), 8,30 (d, 4H), 8,44 (d, 2H), 8,47 (d, 4H), 8,84 (d, 4H), 9,05 (d, 4H).

3. *Tricloruro de [5,15-bis(4-carbometoxifenil)-10,20-bis(3-metiltiazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III)* (16)

Se calentó a 135°C durante toda la noche una disolución de la porfirina **15** (26 mg, 0,054 mmoles) y MnCl₂ (40 mg, 0,40 mmoles) en DMF (20 mL). La mezcla se enfrió a 45°C mientras y se añadió CH₃I (0,8 mL, 11,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 36 h a 45°C y la DMF se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (elución en gradiente con EtOAc, CHCl₃, MeOH, NH₄OH concentrado) para dar el producto contaminado con impurezas. Tras una segunda purificación por cromatografía en columna (CHCl₃/MeOH/NH₄OH concentrado 6:3:1) se recogieron fracciones no polares que dejaron la masa de producto en la parte superior de la columna. El gel de sílice de la parte superior que contenía el producto se recogió y se lavó con CHCl₃/MeOH/HCl 1N (6:4:1). La evaporación de la disolución ácida dio el producto que contenía exceso de sales inorgánicas. La purificación por el método de doble precipitación y el secado a vacío a 35°C durante 2 días dio la porfirina **16** (9 mg, 28%) como un sólido negro: p.f. > 300°C; UV-vis λ_{max} = 459,0 nm, ε = 1,36 x 10⁵ L/cm-mol; API MS *m/z* = 886 [C₄₄H₃₂MnN₈O₄S₂+CH₃CO₂]²⁻.

V. Tricloruro de [5,15-bis(3-metiltiazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (19) (no de la invención reivindicada)



1. 5,15-Bis(tiazol-2-il)porfirina (17)

En un matraz de tres bocas, de fondo redondo y 500 mL cubierto con una fina lámina metálica, equipado con un agitador magnético y una entrada de N₂, se añadió el dipirrometano **10** (677 mg, 4,6 mmoles) y CH₂Cl₂ (450 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, a continuación se añadió TFA (1 mL, 16,9 mmoles). Después de un período de agitación de 1 h, se añadió DDQ (1,58 g, 7 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se adsorbió sobre gel de sílice (3 g). La purificación repetida por cromatografía en columna (elución en gradiente MeOH 1-2%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **17** (51 mg, 4,62%) como un sólido púrpura: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -3,05 (s, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,51 (d, 2H), 9,35 (d, 4H), 9,45 (d, 4H), 10,40 (s, 2H).

2. Dicloruro de 5,15-bis(3-metiltiazolio-2-il)porfirina (18)

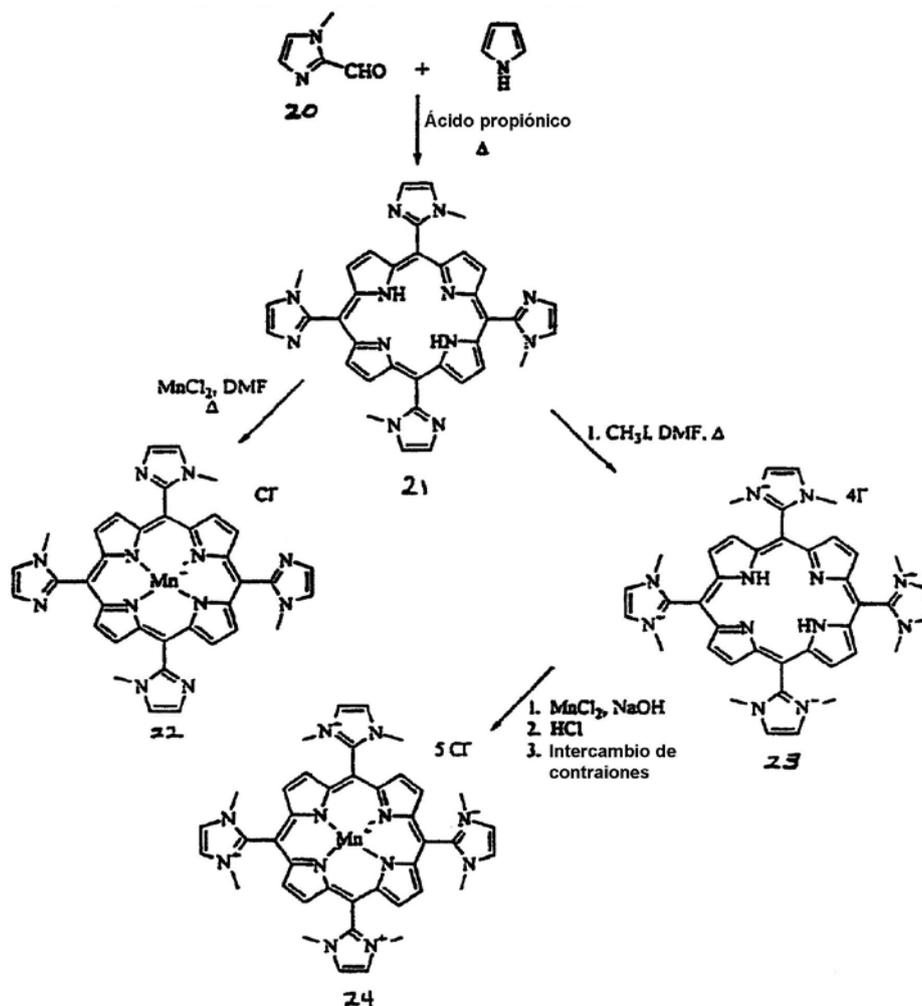
Se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 48 h una disolución de la porfirina **17** (140 mg, 0,29 mmoles), CH₃I (4 mL) y DMF (20 mL). El precipitado que se formó durante la reacción se filtró y se lavó con éter. La purificación del precipitado sólido por el método de doble precipitación dio la porfirina **18** (120 mg, 71%) como un sólido púrpura: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ -3,4 (s, 2H), 4,09, 4,06 (2s, 6H, atropisómero N-CH₃), 9,07 (d, 2H), 9,2 (d, 2H), 9,4 (d, 4H), 9,9 (d, 4H), 10,96 (s, 2H).

3. Tricloruro de [5,15-bis(3-metiltiazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (19)

Se disolvió en agua (25 mL) la porfirina **18** (120 mg, 0,21 mmoles) y el pH de la disolución se ajustó a pH = 12 por adición gota a gota de NaOH 6N. Se añadió MnCl₂ sólido (147 mg) (pH resultante = 8,7) y la mezcla de reacción se agitó durante 30-60 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo fritado revestido con

un papel de filtro. El pH del filtrado se ajustó a pH = 4-5 (HCl 1N) y la disolución se filtró. El filtrado se sometió al método de doble precipitación para dar una mezcla de las porfirinas **18** y **19**. La mezcla resultante se separó por cromatografía en columna (CH₃CN/agua/KNO₃ saturado 9:0,5:0,5) para dar la porfirina **19** (25 mg, 18%) como un sólido oscuro: p.f. > 300°C; UV-vis λ_{\max} = 450,5 nm, ϵ = 5,99 x 10⁴ L/cm-mol.

- 5 VI. Cloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1-metilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (**22**) y pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,3-dimetilimidazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (**24**) (no de la invención reivindicada)



1. 5,10,15,20-Tetrakis(1-metilimidazol-2-il)porfirina (**21**)

10 En un matraz de tres bocas de 1 L cubierto con una fina lámina metálica y equipado con un agitador magnético, un termómetro y un condensador se colocó el aldehído **20** (2,0 g, 18,2 mmoles) y ácido propiónico (400 mL). La mezcla de reacción se calentó a 120°C, en cuyo momento se añadió pirrol (1,26 mL, 18,2 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4,5 h adicionales y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El ácido propiónico se separó a vacío, el residuo oscuro se disolvió en una disolución de MeOH 5%/CH₂Cl₂ y se adsorbió sobre gel de sílice (18 g). La purificación cromatográfica repetida en columna dio la porfirina **21** (280 mg, 10%) como un sólido púrpura: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -2,94, -2,90, -2,84 (3s, atropisómero NH), 3,39-3,58 (múltiple s, 12H, atropisómero N-CH₃), 7,50 (d, 4H), 7,71 (d, 4H), 8,92 (m, 8H).

15

2. Cloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1-metilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (**22**)

20 Se calentó a 120°C durante 14 h una disolución de porfirina **21** (29,9 mg, 0,047 mmoles) y MnCl₂ (61 mg, 0,48 mmoles) en DMF (12 mL). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente mientras se exponía a una corriente de aire, y se concentró por evaporación en rotavapor. La purificación por cromatografía en columna (CHCl₃/MeOH/NH₄OH concentrado/EtOAc) dio la porfirina **22** (12,5 mg, 37%) como un sólido negro: pf > 300°C; UV-vis λ_{\max} = 463,0 nm, ϵ = 9,35 x 10⁴ L/cm-mol; API MS m/z = 683 [C₃₆H₂₈MnN₁₂].

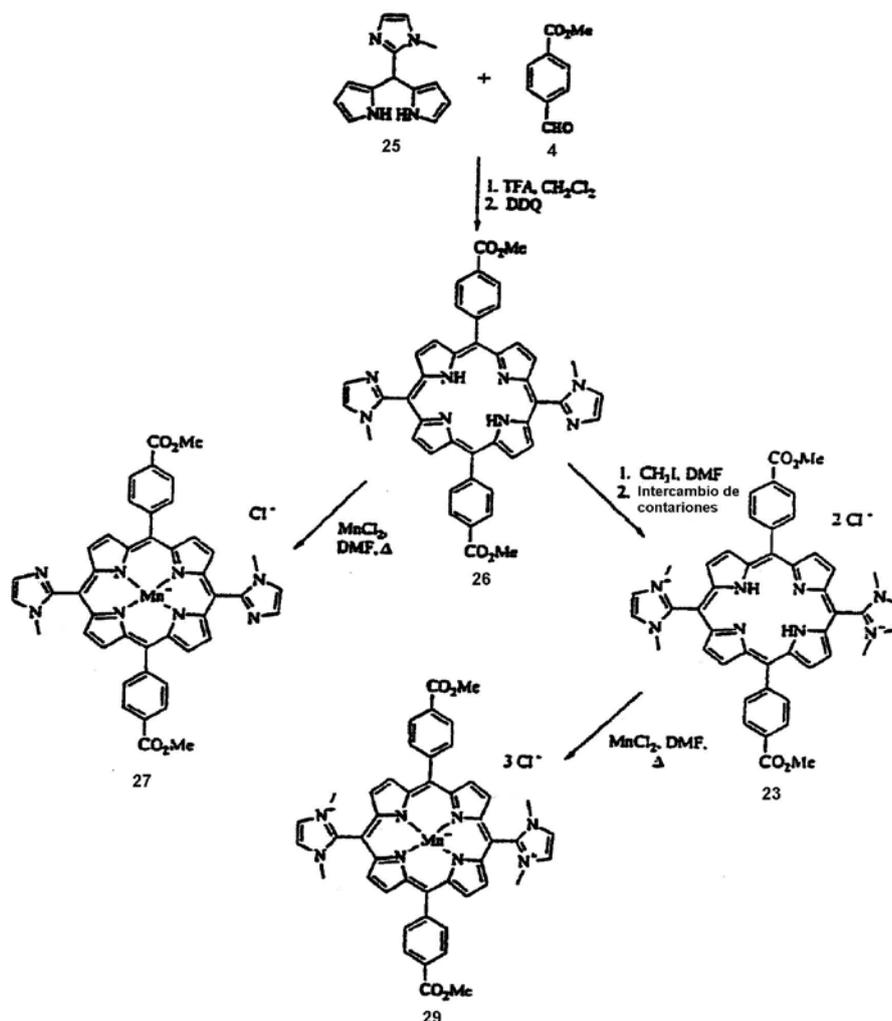
3. Tetracloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,3-dimetilimidazolio-2-il)porfirina] (23)

Se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 14 h una disolución de la porfirina **21** (589 mg, 0,934 mmoles) y CH₃I (3 mL, 48 mmoles) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (200 mL) provocando que la porfirina **23** precipitara como la sal de yoduro. La disolución se filtró y el sólido marrón se lavó con EtOAc y éter. El producto se purificó por cromatografía en columna (CH₃CN/agua/KNO₃ saturado) y se sometió al método de doble precipitación para dar la porfirina **23** (540 mg, 69%) como un sólido púrpura: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ -3,22 (s, 2H), 3,78 (s, 24H), 8,60 (s, 8H), 9,44 (s, 8H).

4. Pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,3-dimetilimidazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (24)

Se disolvió en MeOH (550 mL) la porfirina **23** (1,0 g, 0,83 mmoles) y a continuación se añadió MnCl₂ (1,57 g, 12,5 mmoles). El pH de la disolución se ajustó a pH = 7,3 con NaOH 6N mientras que por la mezcla de reacción se borboteaba una corriente de aire. El pH de la disolución se mantuvo a pH > 7,3 durante 1 h y a continuación se ajustó a pH = 4,5 con HCl 1N. La disolución se filtró y el precipitado se sometió al método de doble de precipitación y se secó para dar la porfirina **24** (0,570 g, 74%) como un sólido: p.f. > 300°C; UV-vis λ_{max} = 460,5 nm, ε = 8,38 x 10⁴ L/cm·mol: FAB MS m/z = 778 [C₄₀H₄₀MnN₁₂]⁴⁺.

VII. Cloruro de [5,15-bis(4-carbometoxifenil)-10,20-bis(1-metilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (27) y tricloruro de [5,15-bis(4-carbometoxifenil)-10,20-bis(1,3-dimetilimidazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (29) (no de la invención reivindicada)



1. 5,15-Bis(4-carbometoxifenil)-10,20-bis(1-metilimidazol-2-il)porfirina (26)

En un matraz de tres bocas de 500 mL cubierto con una fina lámina metálica, equipado con un agitador magnético y un entrada de N₂ se colocó el dipirrometano **25** (0,71 g, 3,09 mmoles), CH₂Cl₂ (310 mL), el aldehído **4** (50 mg, 3,09 mmoles) y NaCl (22,4 mg, 0,35 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10

min y a continuación se añadió TFA (1,48 mL, 19,2 mmoles). Después de un período de agitación de 4 h a temperatura ambiente, se añadió DDQ (1,05 g, 4,65 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y el disolvente se separó a vacío. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice (10 g) y a continuación se purificó por cromatografía en columna (elución en gradiente EtOAc 2-4%/hexanos) para dar la porfirina **26** (220 g, 24%) como un sólido púrpura: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -2,85 (s, 2H), 3,43, 3,49 (2s, 6H, atropisómero N- CH_3), 4,14 (s, 6H), 7,49 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 8,30 (d, 4H), 8,48 (d, 4H), 8,87 (m, 8H).

2. Cloruro de [5,15-bis(4-carbometoxifenil)-10,20-bis(1-metilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (**27**)

Se calentó a 120°C durante 14 h una disolución de la porfirina **26** (50,7 mg, 0,071 mmoles) y MnCl_2 (88,6 mg, 0,70 mmoles) en DMF (20 mL). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente mientras se exponía a una corriente de aire y a continuación se concentró por evaporación en rotavapor. La purificación por cromatografía en columna (elución en gradiente MeOH 5-10%/CH₂H₂) dio la porfirina **27** (25 mg, 42%) como un sólido negro: $\text{pf} > 300^\circ\text{C}$; UV-vis $\lambda_{\text{max}} = 463,0 \text{ nm}$, $\epsilon = 6,70 \times 10^4 \text{ L/cm-mol}$; FAB MS $m/z = 791 [\text{C}_{44}\text{H}_{32}\text{MnN}_8\text{O}_4]^-$.

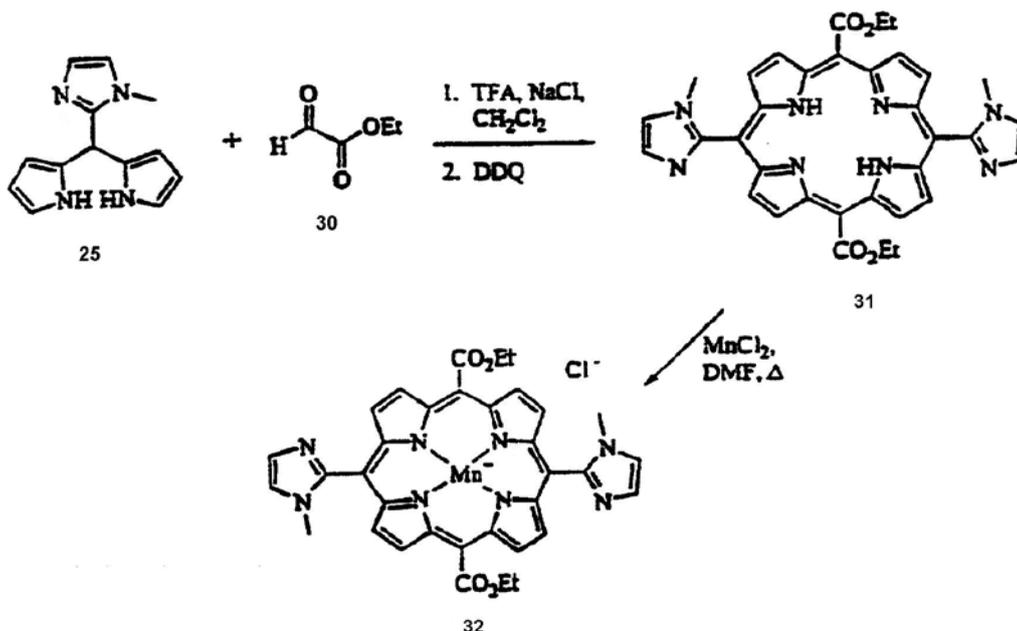
3. Dicloruro de [5,15-bis(4-carbometoxifenil)-10,20-bis(1,3-dimetilimidazol-2-il)porfirina (**28**)

Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h una disolución de la porfirina **26** (80 mg, 0,11 mmoles), DMF (7 mL) y CH_3I (0,150 mL). El disolvente se separó por evaporación en rotavapor para dar un residuo coloreado de oscuro. El residuo se purificó por cromatografía en columna ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ concentrado/EtOAc) para dar la porfirina **28** (21 mg, 18%) como un sólido púrpura: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ -3,02 (s, 2H), 3,73 (s, 12H), 4,08 (s, 6H), 8,45 (q, 8H), 8,56 (s, 4H), 9,13 (s, 8H); API MS $m/z = 384 [\text{C}_{46}\text{H}_{40}\text{MnN}_8\text{O}_4]^2$.

4. Tricloruro de [5,15-bis(4-carbometoxifenil)-10,20-bis(1,3-dimetilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (**29**)

Se calentó a 120°C durante 14 h una disolución de la porfirina **28** (19,5 mg, 0,022 mmoles) y MnCl_2 (22,4 mg, 0,18 mmoles) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente mientras se exponía a una corriente de aire y a continuación se concentró por evaporación en rotavapor. La purificación por cromatografía en columna ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ concentrado/EtOAc) dio la porfirina bruta **29**. La purificación por el método de doble precipitación y el secado dio la porfirina **29** (6,5 mg, 37%) como un sólido: $\text{pf} > 300^\circ\text{C}$; UV-vis $\lambda_{\text{max}} = 447,5 \text{ nm}$, $\epsilon = 1,27 \times 10^5 \text{ L/cm-mol}$; FAB MS $m/z = 856 [\text{C}_{46}\text{H}_{38}\text{MnN}_8\text{O}_4]^2$.

VIII. Cloruro de [5,15-bis(4-carboetoxi)-10,20-bis(1-metilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (**32**) (no de la invención reivindicada)



1. 5,15-Bis(carboetoxi)-10,20-bis(1-metilimidazol-2-il)porfirina (**31**)

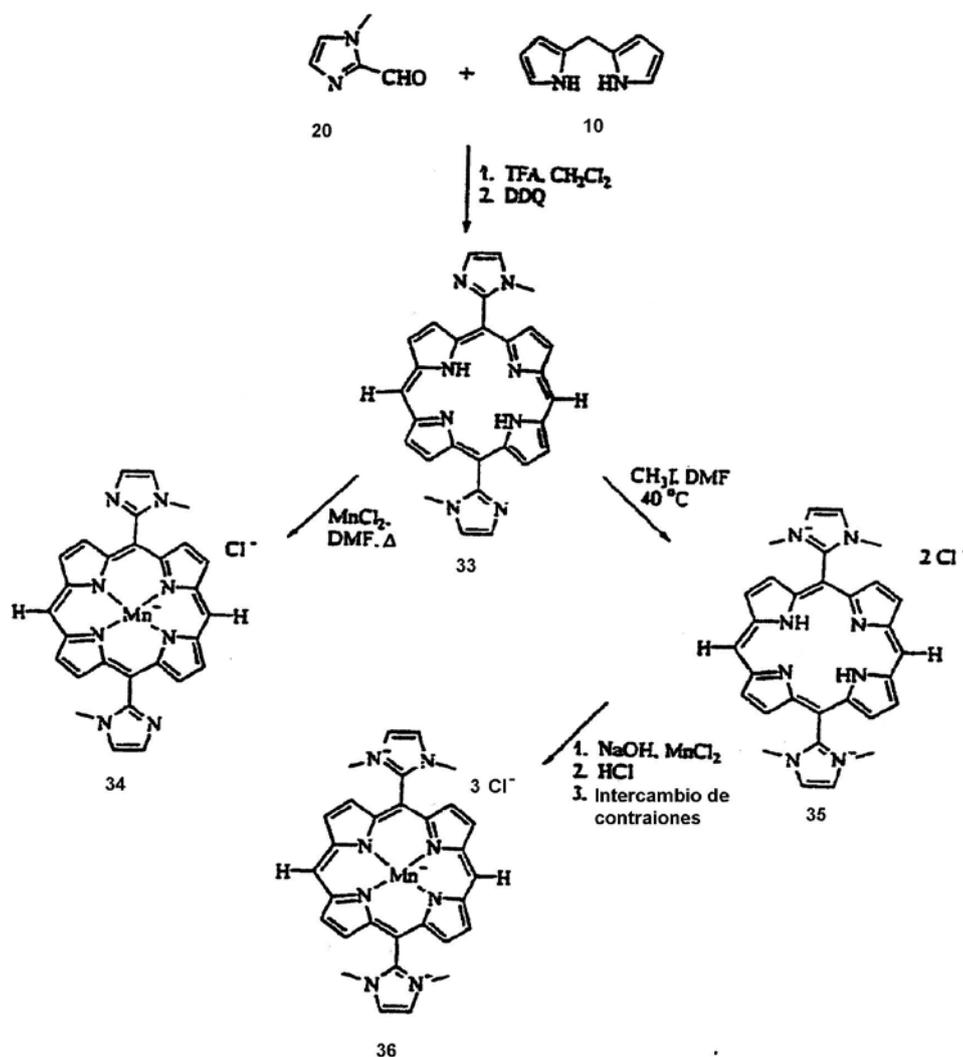
En un matraz de tres bocas de 500 mL cubierto con una fina lámina metálica, equipado con un agitador magnético y una entrada de N_2 , se colocó el dipirrometano **25** (0,5 g, 2,2 mmoles), CH_2Cl_2 (220 mL) y el aldehído **30** (225 mg, 2,2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y a continuación se añadió TFA (1,0 mL, 12,9 mmoles). Después de un período de agitación de 2 h a temperatura ambiente, se añadió DDQ (750 mg, 3,3 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió trietilamina (2,0

mL), el disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se adsorbió sobre gel de sílice (10 g). La purificación por cromatografía en columna (EtOH 5%/CHCl₃) dio la porfirina **31** (86 mg, 13%) como un sólido púrpura: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -3,08, -3,06 (s, 2H, atropisómero NH), 1,82 (t, 6H), 3,40, 3,49 (2s, 6H, atropisómero N-CH₃), 5,11 (q, 4H), 7,53 (d, 2H), 7,72 (d, 2H), 8,94 (m, 4H), 9,50 (d, 4H).

5 **2. Cloruro de [5,15-bis(4-carboetoxi)-10,20-bis(1-metilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (32)**

Se calentó a 120°C durante 14 h una disolución de la porfirina **31** (27,7 mg, 0,045 mmoles) y MnCl₂ (59,1 mg, 0,47 mmoles) en DMF (12,5 mL). Se añadió MnCl₂ adicional (29 mg, 0,23 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente mientras se exponía a una corriente de aire y a continuación se concentró por evaporación en rotavapor. Se borboteó aire por la disolución del producto disuelto en etanol con dos gotas de HCl 1N. El disolvente se evaporó a vacío para dar un residuo oscuro coloreado. La purificación por cromatografía en columna (elución en gradiente EtOH 10-30%/CHCl₃) dio la porfirina **32** (6,5 mg, 35%) como un sólido negro: pf > 300°C; UV-vis λ_{max} = 458,5 nm, ε = 6,01 x 10⁴ L/cm-mol; API MS m/z = 667 [C₃₄H₂₈MnN₈O₄].

15 **IX. Cloruro de [5,15-Bis(1-metilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (34) y tricloruro de [5,15-bis(1,3-dimetilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (36) (no de la invención reivindicada)**



1. **5,15-Bis(1-metilimidazol-2-il)porfirina (33)**

20 En un matraz de tres bocas de 1 L cubierto con una fina lámina metálica, equipado con un agitador magnético y una entrada de N₂ se colocó el dipirrometano **10** (1,0 g, 6,84 mmoles), CH₂Cl₂ (680 mL) y el aldehído **20** (753 mg, 6,84 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, y a continuación se añadió TFA (3,1 mL, 40,2 mmoles). Después de un período de agitación de 2 h a temperatura ambiente se añadió DDQ (2,3 g, 10,1 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió trietilamina (5,75 mL) a la mezcla de reacción, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se adsorbió sobre gel de sílice (15 g). La purificación por cromatografía en columna (MeOH 6%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **33** (0,120 g, 7%) como un sólido púrpura: ¹H-RMN

(300 MHz, CDCl₃) δ -3,28 (3s, 2H), 3,45, 3,52 (2s, 6H, atropisómero N-CH₃), 7,53 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 9,07 (m, 4H), 9,46 (d, 4H), 10,37 (s, 2H).

2. Cloruro de [5,15-bis(1-metilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (34)

5 Se calentó a 120°C durante 14 h una disolución de la porfirina **33** (50 mg, 0,106 mmoles) y MnCl₂ (180 mg, 1,4 mmoles) en DMF (20 mL). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente mientras se exponía a una corriente de aire y a continuación se concentró por evaporación en rotavapor. La purificación por cromatografía en columna (MeOH 33%/CHCl₃) dio la porfirina **34** (32 mg, 53%) como un sólido oscuro: pf > 300°C; UV-vis λ_{max} = 454,5 nm, ε = 4,98 x 10⁴ L/cm-mol; API MS m/z = 523 [C₂₈H₂₀MnN₈].

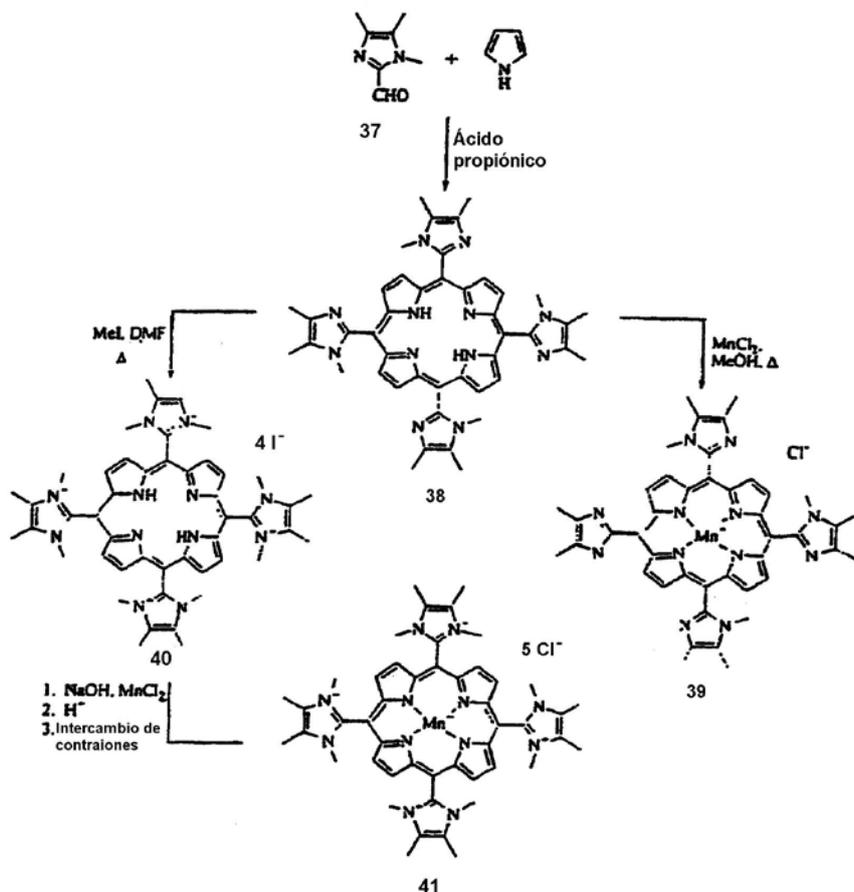
3. Dicloruro de 5,15-bis(1,3-dimetilimidazolio-2-il)porfirina (35)

10 Se disolvió la porfirina **33** (95 mg, 0,20 mmoles) en DMF (15 mL), se añadió CH₃I (0,5 mL, 8,03 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h. La DMF se evaporó a vacío y el residuo oscuro coloreado se purificó por cromatografía en columna (elución en gradiente MeOH 30%/CH₂Cl₂ a CHCl₃/MeOH/HCl 1N 6:4:1 para dar la porfirina **35** (150 mg, 99%) como un sólido púrpura: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ -3,54 (s, 2H), 3,79 (s, 12H), 8,55 (s, 4H), 9,28 (d, 4H), 11,0 (s, 2H).

15 4. Tricloruro de [5,15-bis(1,3-dimetilimidazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (36)

20 Se disolvió en agua (50 mL) la porfirina **35** (150 mg, 0,198 mmoles) y el pH de la disolución se ajustó a pH = 12 con NaOH 6N. Se añadió cloruro de manganeso (375 mg, 2,98 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La disolución se filtró por un embudo con un filtro fritado fino, el pH del filtrado se ajustó a pH = 4 (HCl 1N) y la disolución se filtró. La purificación de la torta sólida del filtro mediante el método de doble precipitación y el secado dieron la porfirina **36** (25,5 mg, 20%) como un sólido: p.f. > 300°C; UV-vis λ_{max} = 447,5 nm, ε = 8,66 x 10⁴ L/cm-mol; API MS m/z = 554 [C₃₀H₂₆N₈ + H]²⁺.

X. Cloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,4,5-trimetilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (39) y pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,3,4,5-tetrametilimidazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (41) (no de la invención reivindicada)



1. [5,10,15,20-Tetrakis(1,4,5-trimetilimidazol-2-il)porfirina (38)

25 En un matraz de tres bocas y fondo redondo de 250 mL equipado con un termómetro y un condensador se disolvió en ácido propiónico (120 mL) 1,4,5-trimetilimidazol-2-carboxaldehído (**37**, 750 mg, 5,42 mmoles)

preparado según un procedimiento de la bibliografía (Alcalde, E. et al., Tetrahedron 52:15171-15188 (1996)). La disolución se calentó a reflujo y a continuación se añadió pirrol (0,38 mL, 5,42 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h adicionales, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente mientras se exponía a aire durante toda la noche. El ácido propiónico se separó por destilación a vacío dando un residuo sólido oscuro que se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna (elución en gradiente MeOH 5-10%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **38** como una mezcla de atropisómeros (108 mg, 10,7%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -2,90, -2,85, -2,78 (3s, 2H, atropisómero NH), 2,50 (s, 12H), 2,57 (s, 12H), 3,15-3,42 (múltiple s, 12H, atropisómero N-CH₃), 8,91 (múltiple s, 8H, atropisómero).

2. Cloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,4,5-trimetilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (39)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL equipado con un condensador se disolvió en MeOH (7 mL) la porfirina **38** (40 mg, 0,05 mmoles). Se añadió cloruro de manganeso (II) (101 mg, 0,81 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Se borboteó aire por la mezcla de reacción durante 20 min y a continuación el metanol se evaporó a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna dio la porfirina **39** (12 mg, 27%) como un sólido negro: pf > 300°C; UV-vis λ_{max} = 474,5 nm, ε = 9,74 x 10⁴ L/cm·mol; API MS m/z = 795 [C₄₄H₄₄MnN₁₂].

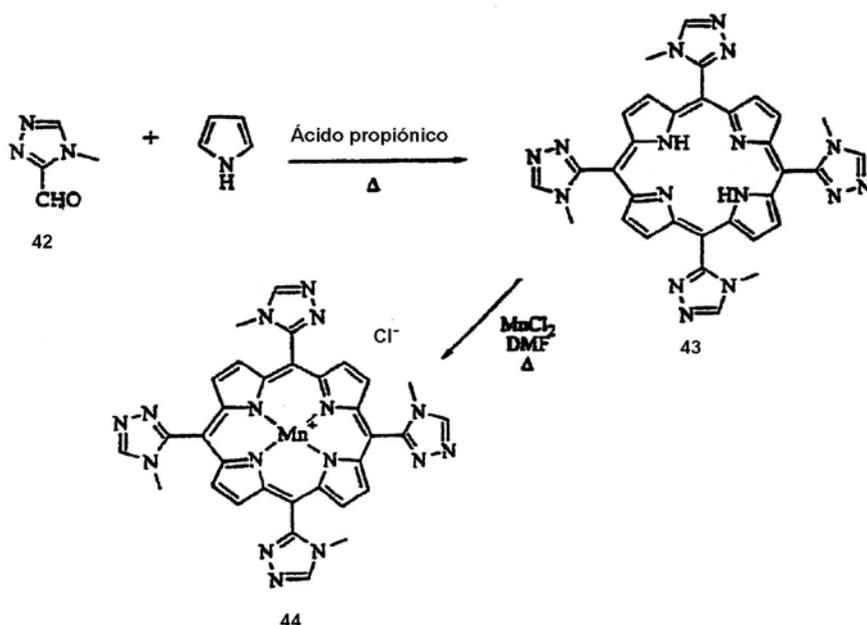
3. Trayoduro de [5,10,15,20-tetrakis(1,3,4,5-tetrametilimidazolio-2-il)porfirina] (40)

Se disolvió en DMF (5 mL) la porfirina **38** (40 mg, 0,05 mmoles) en un reactor tipo tubo sellado. Se añadió yoduro de metilo (1 mL, 16 mmoles) y el tubo sellado se calentó a 60°C durante toda la noche. La dilución de la mezcla de reacción con EtOAc (100 mL) dio lugar a la precipitación del producto bruto **40** que se recogió por filtración a vacío y a continuación se purificó por cromatografía en columna para dar la porfirina **40** (25 mg, 35%) como un sólido púrpura oscuro: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ -3,20 (s, 2H), 2,72 (s, 24H), 3,58 (s, 24H), 9,40 (s, 8H).

4. Pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,3,4,5-tetrametilimidazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (41)

Se disolvió en metanol (7 mL) la porfirina **40** (25 mg, 0,02 mmoles) en un matraz de fondo redondo (25 mL). Se añadió cloruro de manganeso (II) (50 mg, 0,4 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 h. Se añadió NaOH (2N, 2 gotas) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH. El análisis del filtrado por espectroscopia UV-vis indicó que la reacción estaba incompleta. El disolvente se separó por evaporación y el residuo se redisolvió en MeOH (7 mL) y a continuación se añadió MnCl₂ (50 mg, 0,4 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h. Se borboteó aire por la mezcla de reacción durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con MeOH. La evaporación de los disolventes a vacío dio un residuo marrón. La purificación del producto por el método de doble precipitación dio la porfirina **41** (10 mg, 51%) como un sólido marrón: p.f. > 300°C; UV-vis λ_{max} = 451,5 nm, ε = 9,29 x 10⁴ L/cm·mol.

XI. Cloruro de [5,10,15,20-tetrakis(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)porfirinato]manganeso (III) (44) (no de la invención reivindicada)



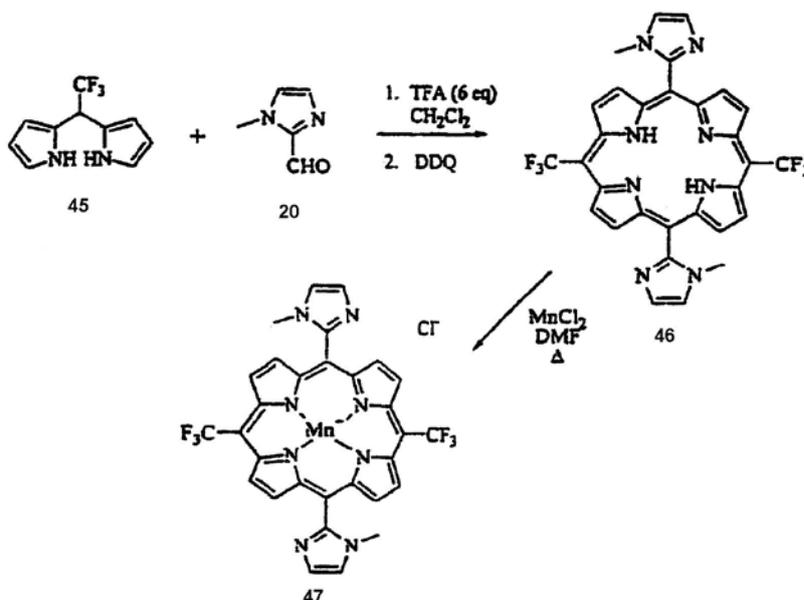
1. 5,10,15,20-Tetrakis(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)porfirina (43)

En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL cubierto con una fina lámina metálica y equipado con un condensador se disolvió en ácido propiónico (180 mL) 4-metil-1,2,4-triazol-2-carboxaldehído (**42**, 1,06 g, 9,5 mmoles) preparado según un procedimiento de la bibliografía (Moderhack, D.; Hoppe-Tichy, T. *J. Prakt. Chem/Chem-Ztg.* 1996, 338(2), 169-171). La disolución se calentó a reflujo y a continuación se añadió pirrol (0,66 mL, 9,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2,5 h adicionales. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente mientras se exponía a aire durante 2 días. La evaporación del ácido propiónico a presión reducida dio un residuo oscuro que se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación repetida por cromatografía en columna (elución en gradiente, CHCl₃, MeOH, NH₄OH concentrado, EtOAc) dio la porfirina **43** (219 mg, 14,6%) como una mezcla de atropisómeros). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ -3,36, -3,13, -3,09 (3s, 2H, atropisómero NH), 3,43-3,64 (múltiple s, 12H, atropisómero N-CH₃), 9,03 (s ancho, 8H), 9,20 (s, 4H).

2. Cloruro de [5,10,15,20-tetrakis(4-metil-1,2,4-triazol-3-il)porfirinato]manganeso (III) (44)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un condensador se disolvió en DMF (30 mL) la porfirina **43** (77 mg, 0,12 mmoles). Se añadió cloruro de manganeso (II) (156 mg, 1,24 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 130°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se expuso a una corriente de aire conforme se enfriaba a temperatura ambiente. La porfirina se separó por precipitación tras la adición de CH₂Cl₂ (5-10 mL). Los sólidos se filtraron y lavaron con EtOH y CH₂Cl₂ para dar la porfirina **44** (45 mg, 51%) como un sólido marrón: pf > 300°C; UV-vis λ_{max} = 452,5 nm, ε = 8,10 x 10⁴ L/cm-mol; FAB-MS m/z = 787 [C₃₂H₂₄MnN₁₆].

XII. Cloruro de [5,15-bis(trifluorometil)-10,20-bis(imidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (47) (no de la invención reivindicada)



1. 5,15-Bis(trifluorometil)-10,20-bis(imidazol-2-il)porfirina (46)

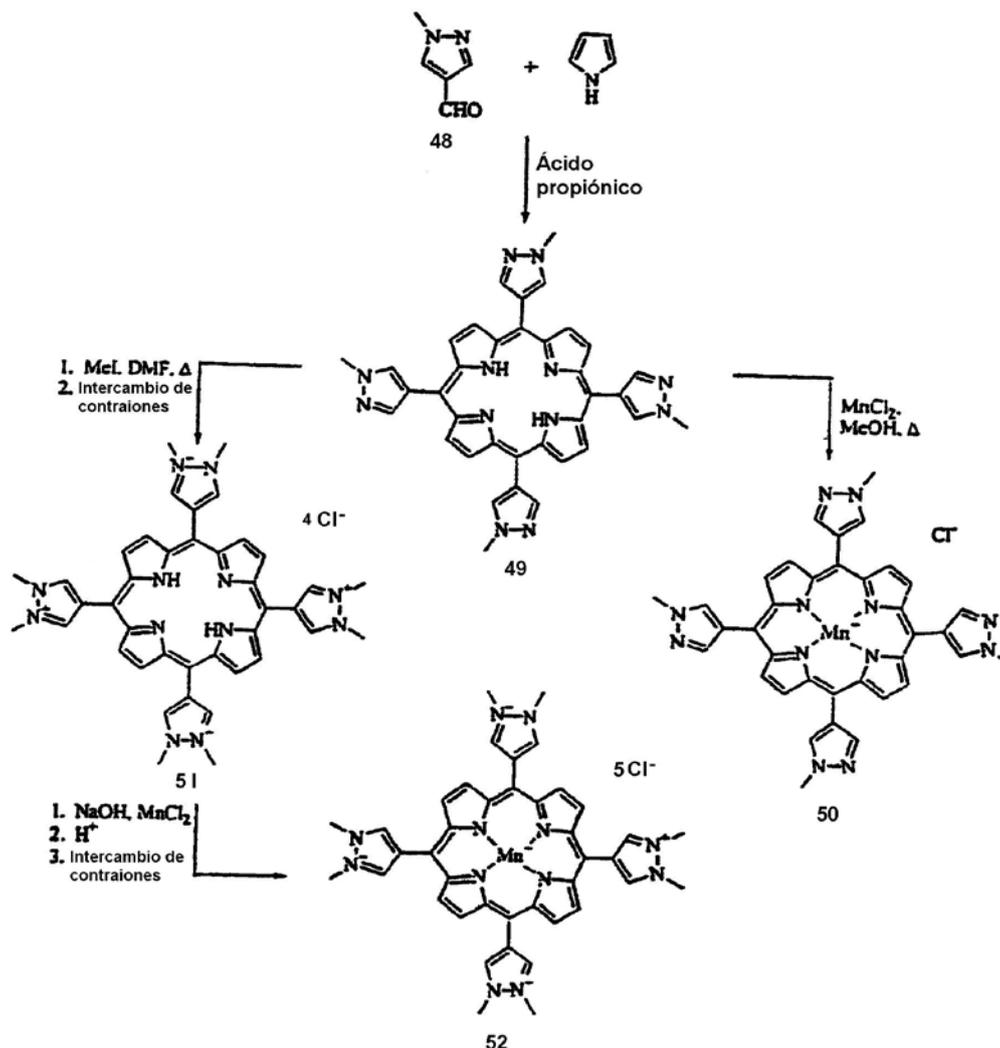
En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 L cubierto con una fina lámina metálica, equipado con un agitador magnético y una salida de N₂, se añadió el dipirrometano **45** (1,13 g, 5,28 mmoles), 1-metilimidazol-2-carboxaldehído (**20**, 582 mg, 5,28 mmoles), cloruro de sodio (32 mg, 0,54 mmoles) y CH₂Cl₂ (530 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y a continuación se añadió TFA (2,40 mL, 31,1 mmoles). Después de un período de agitación de 105 min se añadió DDQ (1,81 g, 7,97 mmoles) y la mezcla se agitó durante toda la noche. El disolvente se separó por evaporación rotatoria y el residuo bruto se adsorbió sobre gel de sílice (3 g). La purificación por cromatografía en columna (elución en gradiente MeOH 5-10%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **46** (455 mg, 34%) como un sólido negro: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -2,87 (s, 2H), 3,56 (m, 6H), 7,85 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,99 (m, 4H), 9,81 (m, 4H); API-MS m/z = 607 [C₃₀H₂₀F₆N₈ ÷ H].

2. Cloruro de [5,15-bis(trifluorometil)-10,20-bis(imidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (47)

Se calentó a 120°C durante 6 h una disolución de la porfirina **46** libre (113 mg, 0,186 mmoles) y MnCl₂ (360 mg, 2,86 mmoles) en DMF (15 mL). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente mientras se exponía a una corriente de aire y a continuación se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo bruto se disolvió en MeOH 10%/CH₂Cl₂ (100 mL), y a continuación se adsorbió sobre gel de sílice (1 g). La purificación por

cromatografía en columna (MeOH 10%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **47** (45 mg, 35%) como un sólido verde oscuro: pf > 300°C; UV-vis λ_{\max} = 456,5 nm, ϵ = 1,98 x 10⁴ L/cm-mol; API-MS m/z = 659 [C₃₀H₁₈F₆MnN₈]⁻.

XIII. Cloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1-metilpirazol-4-il)porfirinato]manganeso (III) (**50**) y pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,2-dimetilpirazolio-4-il)porfirinato]manganeso (III) (**52**) (no de la invención reivindicada)



5

1. 5,10,15,20-Tetrakis(1-metilpirazol-4-il)porfirina (**49**)

A una disolución mantenida a reflujo de ácido propiónico (200 mL) y 1-metilpirazol-4-carboxaldehído (**48**, 0,92 g, 8,32 mmoles), preparado según un procedimiento de la bibliografía (Finar, I.L.; Lord, G.H. *J. Chem. Soc.* 1957, 3314-3315) se añadió pirrol (0,63 mL, 8,32 mmoles). La reacción se cubrió con una fina lámina metálica y se calentó a reflujo durante 3,5 h adicionales. Tras enfriar, la mezcla de reacción se expuso a aire durante toda la noche. A continuación, el ácido propiónico se separó por destilación a vacío. El residuo bruto se disolvió en MeOH 5%/CH₂Cl₂ y a continuación se adsorbió sobre gel de sílice (5,3 g). La purificación por cromatografía en columna (MeOH 5%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **49** como un sólido púrpura (231 mg, 17,5%): ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ -2,74 (s, 2H), 4,28 (s, 12H), 8,31 (s, 4H), 8,67 (s, 4H), 9,16 (s, 8H).

2. Cloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1-metilpirazol-4-il)porfirinato]manganeso (III) (**50**)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL equipado con un condensador se disolvió en DMF (10 mL) la porfirina **49** (50 mg, 7,93 x 10⁻² mmoles). Se añadió cloruro de manganeso (II) (150 mg, 1,19 mmoles) y la reacción se calentó a 125°C durante 4 h. Se introdujo una corriente de aire y la reacción se calentó durante 2 h adicionales. La reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y el producto bruto se recogió por filtración a vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna (MeOH 10%/CH₂Cl₂) seguida por intercambio de contraiones dio la porfirina **50** (15 mg, 25%) como un sólido verde: pf > 300°C; UV-vis λ_{\max} = 471,0 nm, ϵ = 9,55 x 10⁴ L/cm-mol; API MS m/z = 683 [C₃₀H₂₈MnN₁₂].

20

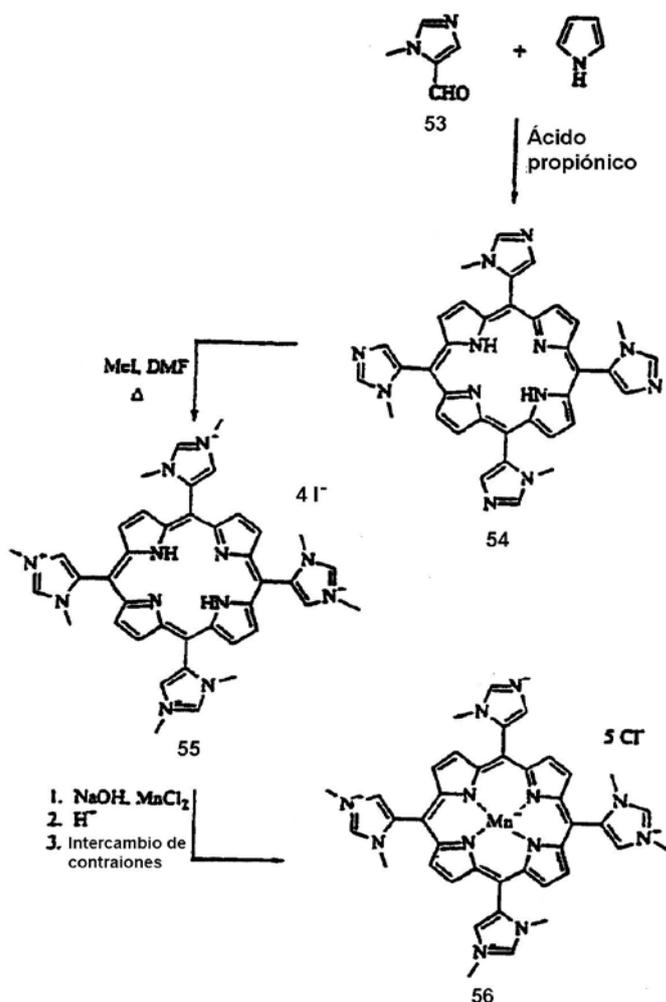
3. Tetracloruro de 5,10,15,20-tetrakis(1,2-dimetilpirazolio-4-il)porfirina (51)

Se disolvió en DMF (15 mL) la porfirina **49** (200 mg, 0,32 mmoles) en un reactor tipo tubo sellado. Se añadió yoduro de metilo (2 mL, 32 mmoles) y el tubo sellado se calentó a 125°C durante 6 h. La dilución de la mezcla de reacción con EtOAc dio lugar a la precipitación del producto bruto que se recogió por filtración a vacío y se purificó inicialmente por cromatografía en columna (CH₃CN/agua/KNO₃ saturado 8:1:1). La purificación adicional por el método de doble precipitación dio la porfirina **51** (45 mg, 17%) como un sólido púrpura oscuro: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ -3,16 (s, 2H), 4,55 (s, 24H), 9,45 (s, 8H), 9,50 (s, 8H).

4. Pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,2-dimetilpirazolio-4-il)porfirinato]manganeso (III) (52)

Se disolvió en agua (10 mL) la porfirina **51** (40 mg, 4,80 x 10⁻² mmoles). Se añadió cloruro de manganeso (II) (90 mg, 0,72 mmoles) y la reacción se calentó a 50°C. El análisis de la mezcla de reacción por espectroscopía UV-vis mostró reacción incompleta. Se añadió MnCl₂ adicional (210 mg, 1,67 mmoles) y se continuó el calentamiento de la mezcla de reacción hasta que el análisis por UV-vis indicó la finalización de la reacción. La filtración seguida por la purificación del producto por el método de doble precipitación dio la porfirina **52** (25 mg, 57%) como un sólido marrón: p.f. > 300°C; UV-vis λ_{max} = 461,0 nm, ε = 7,82 x 10⁴ L/cm-mol; API MS m/z = 683 [C₄₀H₄₀MnN₁₂ - 4CH₃].

XIV. Pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,3-dimetilimidazolio-5-il)porfirinato]manganeso (III) (56) (no de la invención reivindicada)



1. 5,10,15,20-Tetrakis(1-metilimidazol-5-il)porfirina (54)

A una disolución mantenida a reflujo de ácido propiónico (400 mL) y 1-metilimidazol-5-carboxaldehído (**53**, 2,0 g, 18,16 mmoles), preparado según un procedimiento de la bibliografía (Dener, J.M.; Zhang, L-H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1159-1166) se añadió pirrol (1,26 mL, 18,16 mmoles). La reacción se cubrió con una fina lámina metálica y a continuación se calentó a reflujo durante 5 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se expuso

a aire durante 60 h. A continuación, el ácido propiónico se separó por destilación a vacío. El residuo se disolvió en MeOH 10%/CH₂Cl₂ y a continuación se adsorbió sobre gel de sílice (6 g). La purificación por cromatografía en columna (elución en gradiente MeOH 5-10%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **54** como un sólido púrpura (600 mg, 21%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ -2,80, -2,75 (s, 2H, atropisómero NH), 3,42-3,58 (s múltiple, 12H, atropisómero N-CH₃), 7,87-7,98 (s múltiple, 4H, atropisómero), 8,06 (s, 4H), 8,95-8,99 (s múltiple, 8H, atropisómero).

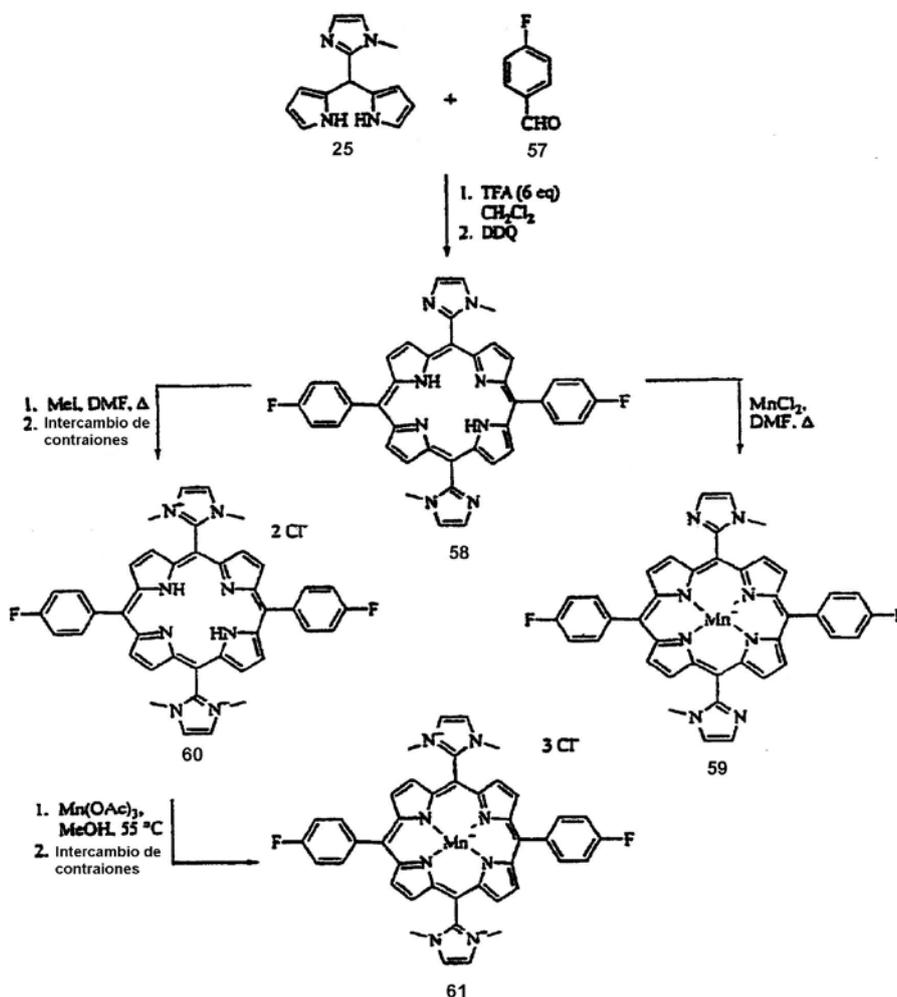
2. *Tetrayoduro de 5,10,15,20-tetrakis(1,3-dimetilimidazolio-5-il)porfirina (55)*

Se disolvió en DMF (15 mL) la porfirina **54** (395 mg, 0,63 mmoles) en un reactor tipo tubo sellado. Se añadió yoduro de metilo (2 mL, 32 mmoles) y el tubo sellado se calentó a 100°C durante toda la noche. La dilución de la mezcla de reacción con EtOAc (200 mL) dio lugar a la precipitación del producto bruto que se recogió por filtración a vacío. La purificación por cromatografía en columna (CH₃CN/agua/KNO₃ saturado 8:1:1) dio la porfirina **55** (250 mg, 33%) como un sólido púrpura oscuro: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ -3,25 (s, 2H), 3,46-3,64 (múltiple s, 12H, atropisómero), 4,30 (s, 12H), 8,68 (s, 4H), 9,48 (s, 8H), 9,78 (s, 4H).

3. *Pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,3-dimetilimidazolio-5-il)porfirinato]manganeso (III) (56)*

Se disolvió en metanol (100 mL) la porfirina **55** (200 mg, 0,17 mmoles). Se añadió cloruro de manganeso (II) (315 mg, 2,50 mmoles) y se introdujo una corriente de aire en la mezcla de reacción. El pH de la disolución se mantuvo a 8 mediante la adición gota a gota de NaOH 6N durante el período de la reacción, después de cuyo tiempo se ajustó el pH a 5 con HCl 6N. La reacción se filtró por un embudo fritado. La purificación del producto por el método de doble precipitación dio la porfirina **56** (63 mg, 41%) como un sólido marrón: p.f. > 300°C; UV-vis λ_{max} = 454,0 nm, ε = 1,23 x 10⁵ L/cm·mol.

XV. *Cloruro de [5,15-bis(4-fluorofenil)-10,20-bis(1-metilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (59) y tricloruro de [5,15-bis(4-fluorofenil)-10,20-bis(1,3-dimetilimidazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (61) (no de la invención reivindicada)*



1. *5,15-Bis(4-fluorofenil)-10,20-bis(1-metilimidazol-2-il)porfirina (58)*

5 En un matraz de tres bocas de fondo redondo de 1 L cubierto con una fina lámina metálica, equipado con un agitador magnético y una salida de N₂, se añadió el dipirrometano **25** (1,00 g, 4,43 mmoles), 4-fluorobenzaldehído (**57**, 550 mg, 4,43 mmoles), cloruro de sodio (30 mg, 0,5 mmoles) y CH₂Cl₂ (450 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y a continuación se añadió TFA (2,0 mL, 26 mmoles). Después de un período de agitación de 105 min, se añadió DDQ (1,51 g, 6,65 mmoles) y la mezcla se agitó durante toda la noche. El disolvente se separó por evaporación en rotavapor y el residuo bruto se adsorbió sobre gel de sílice (3 g). La purificación por cromatografía en columna (elución en gradiente MeOH 5-10%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **58** (229 mg, 16%) como un sólido negro: ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ -3,05 (s, 2H), 3,70, 3,72 (2s, 6H, atropisómero N-CH₃), 7,73 (m, 8H), 8,19 (s, 2H), 8,30 (m, 4H), 9,02 (m, 6H); API-MS *m/z* = 659 [C₄₀H₂₈F₂N₈ ÷ H]⁺.

2. *Cloruro de [5,15-bis(4-fluorofenil)-10,20-bis(1-metilimidazol-2-il)porfirinato]manganeso (III) (59)*

15 En un matraz de fondo redondo de 50 mL equipado con un condensador se disolvió en DMF (7 mL) la porfirina **58** (85 mg, 0,13 mmoles). Se añadió cloruro de manganeso (II) (215 mg, 1,71 mmoles) y la reacción se calentó a 120°C durante 3,5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo bruto se disolvió en MeOH 20%/CH₂Cl₂ (100 mL) y se adsorbió sobre gel de sílice (2 g). La purificación por cromatografía en columna (elución en gradiente MeOH 3-8%/CH₂Cl₂) dio la porfirina **59** (15 mg, 16%) como un sólido verde: *mp* > 300°C; UV-vis λ_{max} = 463,0 nm, ε = 4,05 x 10⁴ L/cm·mol; API MS *m/z* = 711 [C₄₀H₂₆F₂MnN₈].

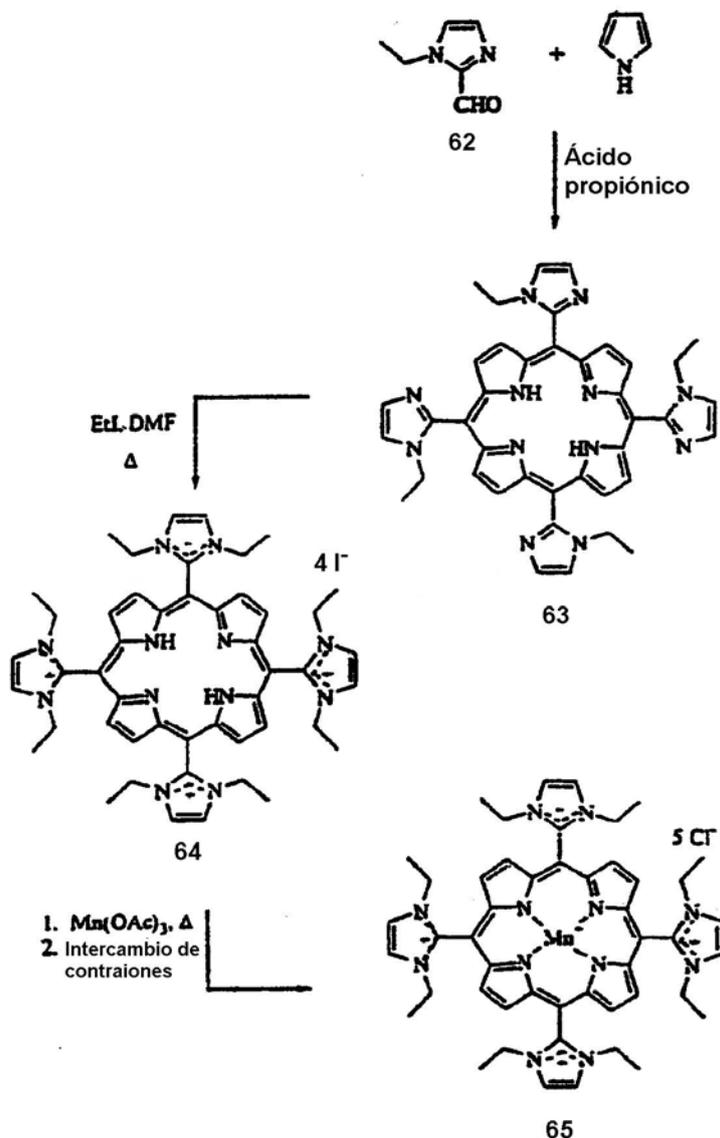
20 3. *Dicloruro de 5,15-bis(4-fluorofenil)-10,20-bis(1,3-imidazolio-2-il)porfirina (60)*

25 Se disolvió en DMF (7 mL) la porfirina **58** (170 mg, 0,26 mmoles) en un reactor tipo tubo sellado. Se añadió yoduro de metilo (6 mL, 96 mmoles) y el tubo sellado se calentó a 100°C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo se precipitó en acetona como la sal de cloruro mediante la adición de una disolución de Bu₄NCl en acetona (0,3 g/mL). El sólido se recogió en un embudo fritado, se lavó con cantidades copiosas de acetona y se secó a vacío a temperatura ambiente para la porfirina **60** como un sólido púrpura oscuro (196 mg). El producto se usó sin más purificación.

4. *Tricloruro de [5,15-bis(4-fluorofenil)-10,20-bis(1,3-dimetilimidazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (61)*

30 Se calentó lentamente a 55°C la porfirina **60** (196 mg, 0,26 mmoles) disuelta en metanol (30 mL) y a continuación se añadió Mn(OAc)₃·2H₂O (694 mg, 2,59 mmoles). Después de un período de agitación de 3h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo se purificó por el método de doble precipitación para dar la porfirina **61** (102 mg, 46% en dos etapas) como un sólido verde oscuro: *p.f.* > 300°C; UV-vis λ_{max} = 458,0 nm, ε = 1,30 x 10⁴ L/cm·mol; ES-MS *m/z* = 967 [(C₄₂H₃₂F₂MnN₈)⁻³ ÷ 2(CF₃CO₂)⁻].

XVI. Pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,3-dietilimidazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (65)



1. 5,10,15,20-Tetrakis(1-etilimidazol-5-il)porfirina (63)

5 A una disolución mantenida a reflujo de ácido propiónico (450 mL) y 1-etilimidazol-2-carboxaldehído (**62**, 2,5 g, 20,0 mmoles), preparado de manera similar al derivado **20** de metil-imidazol se añadió pirrol (1,40 mL, 20,0 mmoles). La reacción se cubrió con una fina lámina metálica y a continuación se mantuvo a reflujo durante 5 h. Tras enfriar, la mezcla de reacción se expuso a aire durante toda la noche. A continuación, el ácido propiónico se separó por destilación a vacío. La purificación repetida por cromatografía en columna (elución en gradiente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ concentrado/ EtOAc) dio la porfirina **63** como un sólido púrpura (281 mg, 8,1%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ -2,95, -2,90, -2,87 (3s, 2H, atropisómero NH), 0,85-1,25 (t múltiple, 12H, atropisómero CH_3), 3,61-3,88 (q múltiple, 8H, atropisómero CH_2), 7,55 (d, 4H), 7,70 (d, 4H), 8,98 (s múltiple, 8H, atropisómero).

10

2. Tetrayoduro de 5,10,15,20-tetrakis(1,3-dietilimidazolio-2-il)porfirina (64)

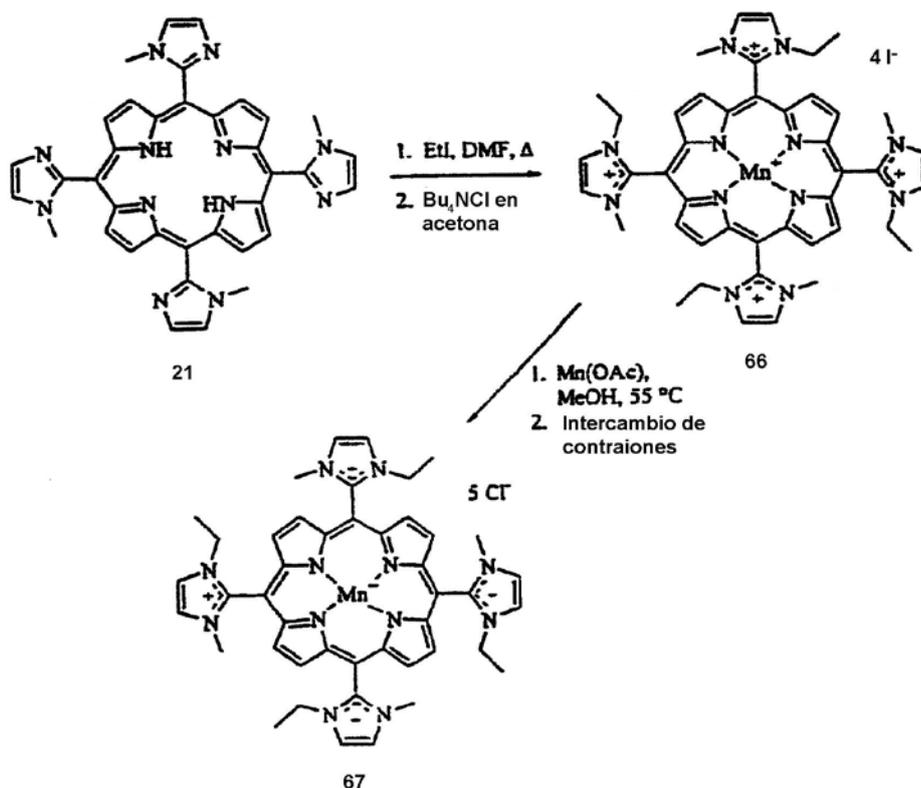
15 Se disolvió en DMF (5 mL) la porfirina **63** (106 mg, 0,15 mmoles) en un reactor tipo tubo sellado. Se añadió yoduro de etilo (2 mL, 25 mmoles) y el tubo sellado se calentó a 65°C durante 6 h. La dilución de la mezcla de reacción con EtOAc (100 mL) dio lugar a la precipitación del producto bruto que se recogió por filtración a vacío, se lavó con cloroformo y a continuación se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{agua}/\text{KNO}_3$ saturado

8:1:1) para dar la porfirina **63** (140 mg, 69%) como un sólido púrpura oscuro: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ -3,22 (s, 2H), 1,17 (t, 24H), 4,01 (s, 16H), 8,70 (s, 8H), 9,43 (s, 8H).

3. *Pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1,3-dietilimidazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (65)*

5 Se disolvió en metanol (15 mL) la porfirina **64** (106 mg, $8,09 \times 10^{-2}$ mmoles) y a continuación se añadió $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (216 mg, 0,81 mmoles) y la reacción se calentó a 55°C durante 2,5 h. La reacción se filtró a través de celite y a continuación se evaporó a vacío. La purificación del producto por el método de doble precipitación dio la porfirina **65** (65 mg, 78%) como un sólido marrón: p.f. > 300°C; UV-vis $\lambda_{\text{max}} = 446,5$ nm, $\epsilon = 1,35 \times 10^5$ L/cm-mol; ES-MS $m/z = 1307$ [$(\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{MnN}_{12})^5 + 4(\text{CF}_3\text{CO}_2)^-$].

10 XVII. *Pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1-etil-3-metilimidazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (67) (no de la invención reivindicada)*



1. *Tetracloruro de 5,10,15,20-tetrakis(1-etil-3-metilimidazolio-5-il)porfirina (66)*

15 Se disolvió en DMF (8 mL) la porfirina **21** (371 mg, 0,588 mmoles) en un reactor tipo tubo sellado. Se añadió yoduro de etilo (7 mL, 88 mmoles) y el tubo sellado se calentó a 60°C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y se purificó por el método de doble precipitación para dar la porfirina **66** (349 mg, 67%) como un sólido púrpura oscuro: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ -3,23 (s, 2H), 1,17 (m, 12H), 3,77 (m, 12H), 4,03 (m, 8H), 7,01, 7,18, 7,35 (s múltiple, 8H), 8,63 (d, 4H), 9,36 (s, 4H).

2. *Pentacloruro de [5,10,15,20-tetrakis(1-etil-3-metilimidazolio-2-il)porfirinato]manganeso (III) (67)*

20 Se disolvió en metanol (45 mL) la porfirina **66** (340 mg, 0,39 mmoles) y a continuación se añadió $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (680 mg, 2,53 mmoles) y la mezcla se agitó a 55°C durante 3,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite (para separar los sólidos insolubles) y se concentró por evaporación en rotavapor. El residuo se purificó por el método de doble precipitación para dar la porfirina **67** (324 mg, 85%) como un sólido marrón: p.f. > 300°C; UV-vis $\lambda_{\text{max}} = 446,5$ nm, $\epsilon = 5,11 \times 10^4$ L/cm-mol; ES-MS $m/z = 1251$ [$(\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{MnN}_{12})^5 + 4(\text{CF}_3\text{CO}_2)^-$].

Ejemplo 2

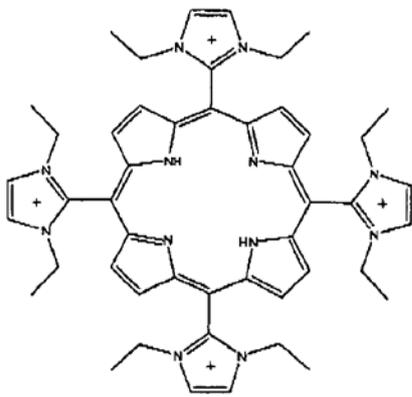
Tratamiento de la displasia broncopulmonar usando Aeol-V (10123)

5 Se extrajeron prematuramente babuinos neonatales por cesárea y a continuación se trataron con oxígeno 100% o
sólo con suficiente PRN FIO_2 para mantener una adecuada oxigenación arterial. Para establecer el modelo, se
estudiaron trece animales tratados con oxígeno 100% y siete animales testigo tratados con PRN. El tratamiento con
oxígeno 100% da lugar a una lesión extensa de los pulmones manifestada a los 9 ó 10 días de la exposición y
caracterizada por alveolarización retrasada, inflamación parenquimal de los pulmones, y mala oxigenación. Esto es
característico de la enfermedad humana, displasia broncopulmonar, y se piensa que está mediada, al menos en
parte, por estrés oxidante sobre el pulmón en desarrollo del individuo neonatal. En una primera prueba de Aeol-V, se
extrajo un babuino neonatal a los 140 días de gestación y se le colocó en oxígeno 100%. El animal recibió 0,25
10 mg/kg/24 h dados por inyección intravenosa en una infusión continua durante el período completo de estudio de 10
días (véase la fig. 2).

Este animal mostró una marcada mejora del índice de oxigenación. No hubo ninguna evidencia de
descompensación clínica de los pulmones en los días 9 y 10. Esto sugiere que Aeol-V puede usarse para tratar el
estrés oxidante en los recién nacidos prematuros.

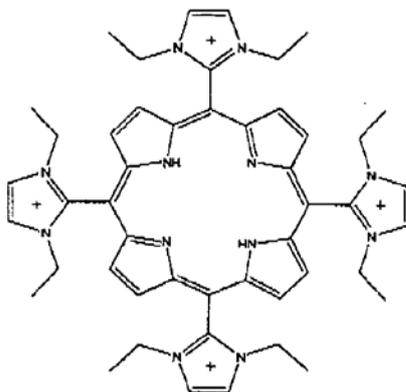
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, de fórmula:



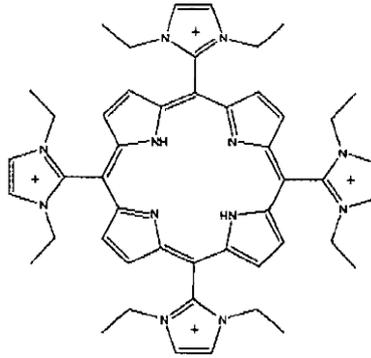
o uno de sus compuestos enlazado a un metal.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el metal es manganeso.
- 5 3. Un método para proteger a las células de la toxicidad inducida por agentes oxidantes, que, para que se efectúe dicha protección, comprende poner en contacto a dichas células *ex vivo* con una cantidad protectora de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.
4. El método según la reivindicación 3, en el que dichas células son células de mamíferos.
5. El método según la reivindicación 4, en el que dichas células son células de un órgano aislado.
- 10 6. El método según la reivindicación 4, en el que dichas células son células de un órgano transplantado.
7. Un compuesto, de fórmula:



o uno de sus compuestos enlazado a un metal, para usar en:

- 15 (a) Tratar a un paciente que padece de una afección que procede de, o que es exacerbada por, la toxicidad inducida por agentes oxidantes;
- (b) Tratar una afección patológica de un paciente que procede de la degradación de NO o de una de sus formas biológicamente activas;
- (c) Tratar a un paciente de una enfermedad inflamatoria; o
- (d) Tratar a un paciente de una lesión por reperusión isquémica.
- 20 8. Uso de un compuesto, de fórmula:



o uno de sus compuestos enlazado a un metal, en la fabricación de un medicamento para:

- 5 (a) Tratar a un paciente que padece de una afección que procede de, o que es exacerbada por, la toxicidad inducida por agentes oxidantes;
 - (b) Tratar una afección patológica de un paciente que procede de la degradación de NO o de una de sus formas biológicamente activas;
 - (c) Tratar a un paciente de una enfermedad inflamatoria; o
 - (d) Tratar a un paciente de una lesión por reperfusión isquémica.
9. Un compuesto o uso según la reivindicación 8, en los que dicho compuesto está complejado con manganeso.
- 10 10. Un compuesto según la reivindicación 7 ó un uso según la reivindicación 8, en los que dicha enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria de los pulmones.
11. Un compuesto o un uso según la reivindicación 10, en los que dicha enfermedad inflamatoria de los pulmones es una enfermedad broncopulmonar, asma o fibrosis pulmonar.
- 15 12. Un compuesto según la reivindicación 7 ó un uso según la reivindicación 8, en los que dicha lesión isquémica por reperfusión procede de una apoplejía.

Figura 1A

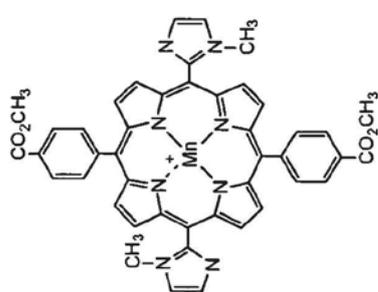
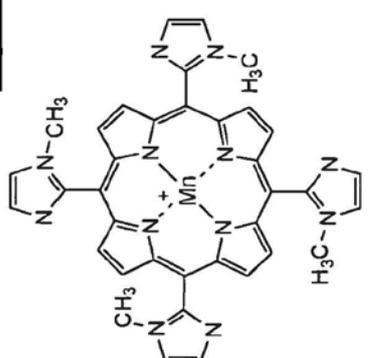
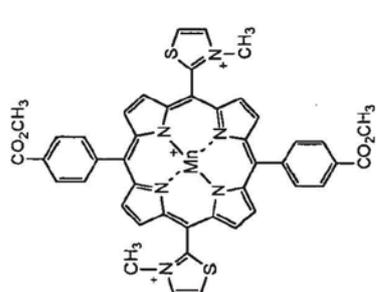
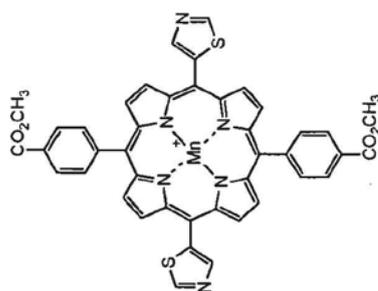
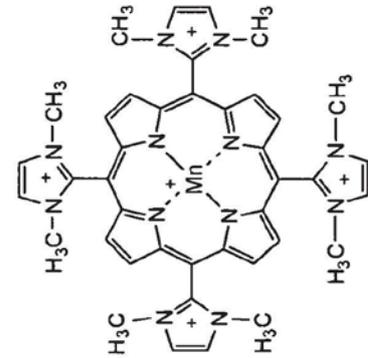
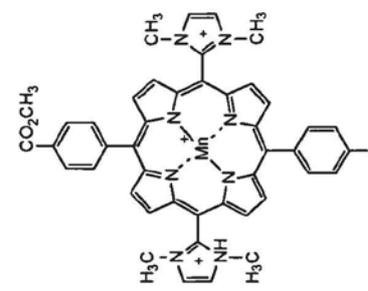
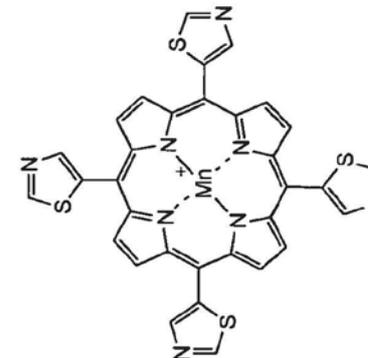
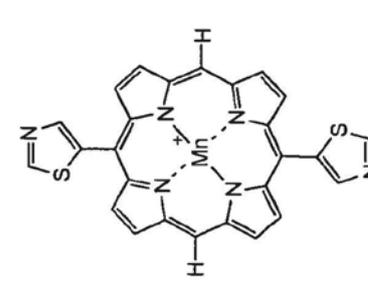
			
AeoI-10118	AeoI-10119	AeoI-10121	AeoI-10122
SOD	Interfiere	164	19
CAT	0.14	0.32	0.3
TBARS	27	2	4
			
AeoI-10123	AeoI-10124	AeoI-10125	AeoI-10127
SOD	5	Interfiere	Interfiere
CAT	0.44	0.04	0.1
TBARS	2	16	10

Figure 1B

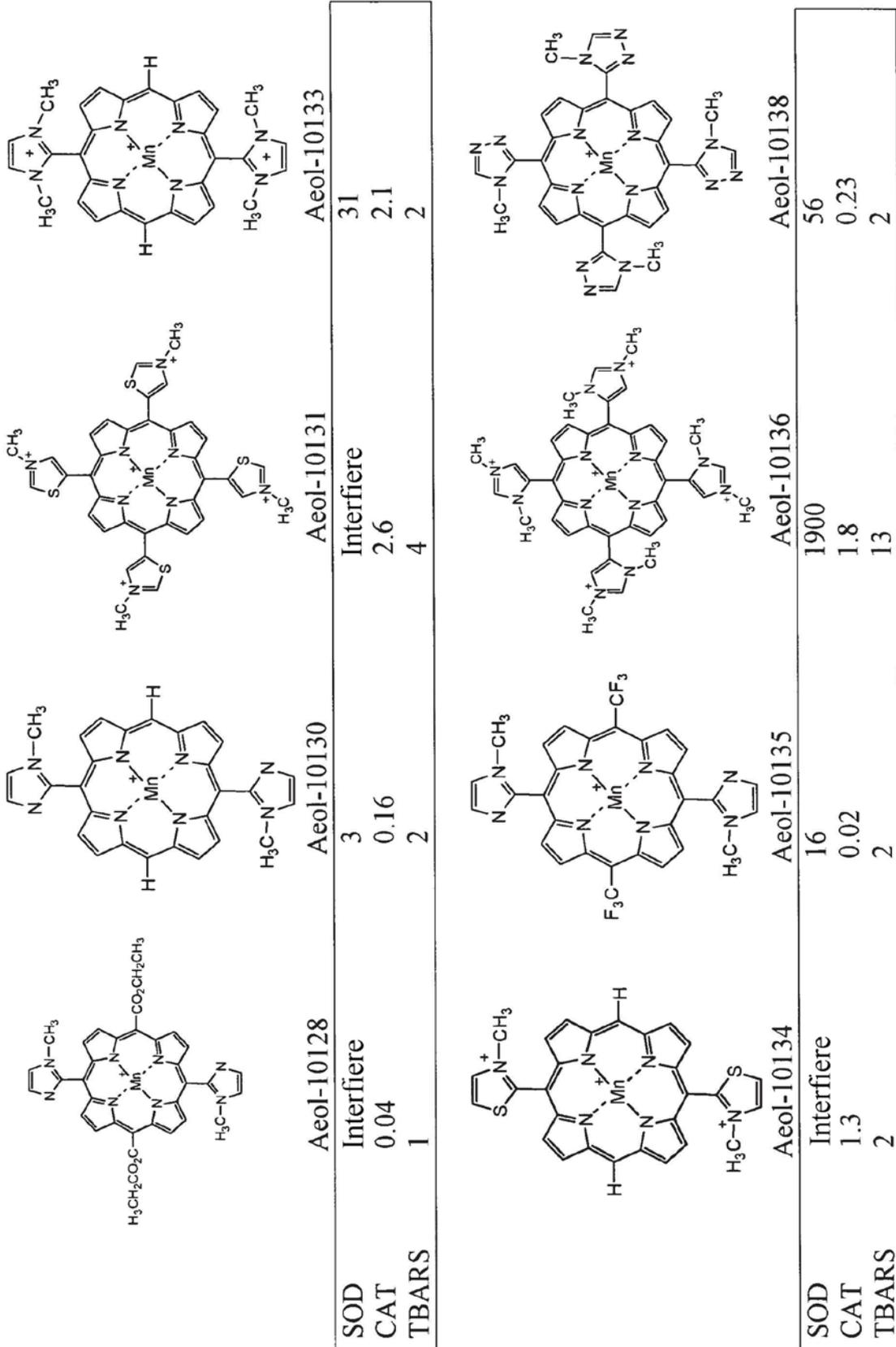


Figura 1C

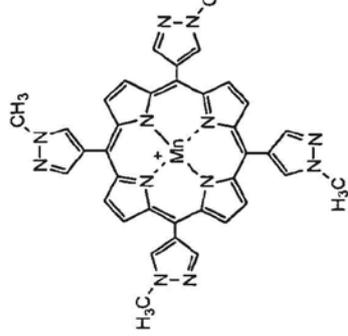
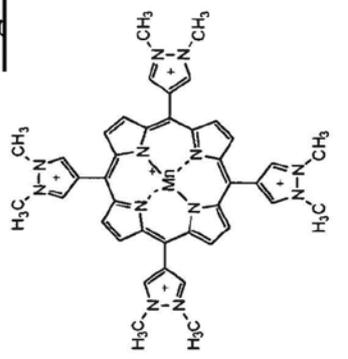
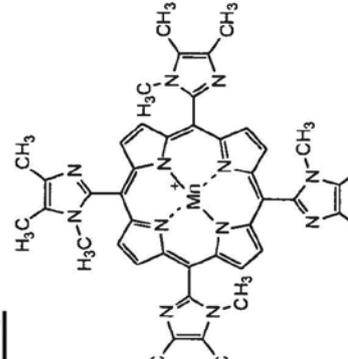
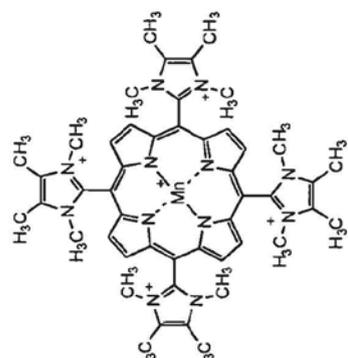
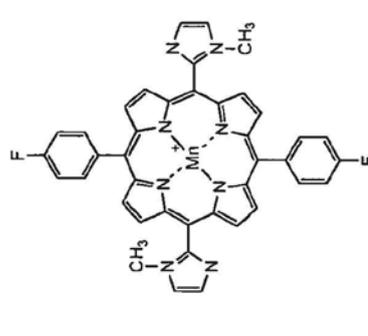
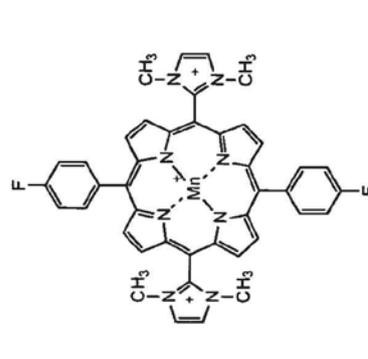
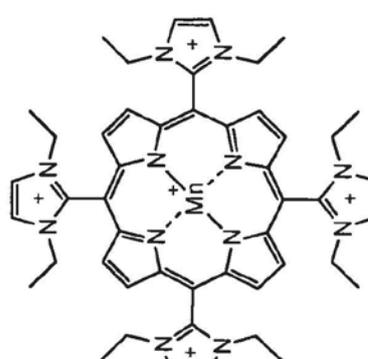
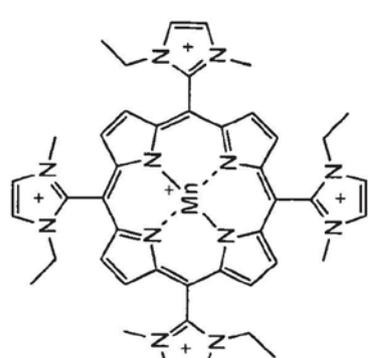
			
Aeol-10139	Aeol-10141	Aeol-10142	Aeol-10143
Interfiere	77	Interfiere	13,400
SOD		No hecho	No hecho
CAT	0.76	No hecho	No hecho
TBARS	21	No hecho	No hecho
			
Aeol-10145	Aeol-10149	Aeol-10150	Aeol-10151
16	121	13,887	6260
SOD		No hecho	No hecho
CAT	No hecho	No hecho	No hecho
TBARS	No hecho	No hecho	No hecho

Figura 2

