

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 789**

51 Int. Cl.:

**C09B 23/06** (2006.01)

**G01N 33/533** (2006.01)

**G01N 33/58** (2006.01)

**A61K 31/4035** (2006.01)

**A61K 49/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2011 PCT/EP2011/058837**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2011 WO11151287**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2011 E 11729930 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2576699**

54 Título: **Naftocianinas como agentes de contraste**

30 Prioridad:

**31.05.2010 DE 102010022110**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**06.11.2017**

73 Titular/es:

**PHARMPUR GMBH (100.0%)  
Messerschmittring 33  
86343 Königsbrunn, DE**

72 Inventor/es:

**LANGHALS, HEINZ;  
LAUBICHLER, PETER;  
HARITOGLOU, CHRISTOS y  
VARJA, ANA**

74 Agente/Representante:

**CONTRERAS PÉREZ, Yahel**

ES 2 640 789 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

Naftocianinas como agentes de contraste

5 La cirugía ocular ha realizado considerables progresos en los años pasados e impone a los cirujanos altos requisitos. Para las intervenciones microquirúrgicas la detección correcta también de estructuras muy pequeñas y transparentes de los tejidos de destino se convierte en un problema creciente. Otros avances en las posibilidades quirúrgicas pueden alcanzarse mediante el contraste visual. Un aumento tal puede alcanzarse mediante agentes de contraste ópticas que deben fijarse a ser posible selectivamente en determinados tejidos de destino. A este respecto  
 10 hubo ensayos (C. Haritoglou, A. Gandorfer, C. A. Gass et al., Am. J. Ophthalmol. 2002; 134: 836-841; C. Haritoglou, A. Gandorfer C. A. Gass et al. Am. J. Ophthalmol. 2003; 135, 328-337) con verde de indocianina (ICG, RN 3599-32-4; D. W. Heseltine, L. G. S. Brooker, US 2895955), que se introduce en la medicina humana ya como agente de contraste óptico en la cardiología y se caracteriza en este caso por su rápida degradación. Con ICG podía alcanzarse una coloración selectiva de la membrana limitante interna (membrana LLI).

15 Sin embargo, el verde de indocianina no es un agente de contraste ideal, porque a pesar de su selectividad con respecto al tejido de destino ejerce acciones tóxicas difíciles de controlar sobre la retina (C. Haritoglou, A. Gandorfer, A. Kampik, Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2003; 44, 316-323; C. Haritoglou, A. Gandorfer, M. Schaumberger et al., Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2003; 44, 2722-2729; C. Haritoglou, a. Gandorfer, C. A. Gass, A. Kampik, Am. J. Ophthalmol. 2004, 7, 345-348; C. Haritoglou, S. G. Priglinger, A. Gandorfer, U. Welge-Luessen, A. Kampik, Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2005, 46, 1468-1472), cuyo origen exacto no se ha aclarado completamente. Además la parte principal de la absorción de la luz del colorante se sitúa en el infrarrojo cercano (NIR) que no sirve para la detección de coloraciones, o en el intervalo visible de onda larga, en el cual la fotosensibilidad del ojo humano ya es pequeña; véase la figura 1, Una adaptación de tales colorantes como agentes de contraste a las condiciones especiales en las  
 25 operaciones oculares traería un avance considerable.

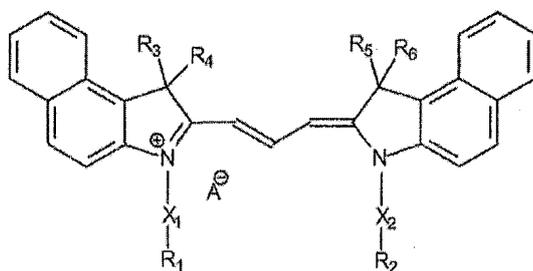
El objetivo de la presente invención era por tanto desarrollar un agente de contraste óptico inocuo desde el punto de vista toxicológico para la cirugía del ojo, en particular en el fondo de ojo. Además de una coloración adaptada espectralmente con respecto a la sensibilidad del ojo espectral un objetivo de este trabajo es una relación de  
 30 coloración ventajosa.

Para la aplicación en particular en la cirugía ocular deberían desarrollarse colorantes lábiles para que no se realizara una coloración duradera del tejido. Los colorantes de naftocianina se identificaron en este caso como estructuras de destino interesantes. Mediante su subestructura de polieno se facilitará una degradación biológica.

35 Mediante el acortamiento de la cadena central entre las unidades de bencindol a tres unidades de metino podía alcanzarse un desplazamiento hipsocrómico, de modo que la absorción óptica de los colorantes está adaptada a la característica de sensibilidad del ojo humano, pero ligeramente desplazada de modo batocrómico. Esto implica el uso habitual de lámparas halógenas de tungsteno en operaciones que emiten de manera más intensa en el intervalo  
 40 de onda larga. Con sustituyentes de ácido sulfónico opcionales podría favorecerse en este caso adicionalmente la solubilidad en agua ventajosa para la aplicación en la oftalmología.

La presente invención facilita por consiguiente un colorante de fórmula siguiente (IIb) para aplicación como agente de contraste en un procedimiento para el tratamiento quirúrgico o en un procedimiento diagnóstico,

45



Fórmula (IIb)

en la que

50

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre sí de entre una a 12 unidades de CH<sub>2</sub>, de las cuales una o más pueden sustituirse independientemente entre sí por un grupo carbonilo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo CH=CH *cis* o *trans*, en el que una unidad de CH también puede sustituirse por un átomo de nitrógeno, un grupo C≡C acetilénico, un resto fenilo, piridina o tiofeno divalente, un resto naftaleno divalente, en el que uno o dos grupos CH pueden sustituirse por átomos de nitrógeno, un resto antraceno divalente, en el que uno o dos grupos CH pueden sustituirse por átomos de nitrógeno; y donde hasta 12 átomos de hidrógeno

55

individuales de las unidades de CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos independientemente entre sí también en los mismos átomos G por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o el grupo ciano o por una cadena de alquilo lineal con hasta 18 átomos de C, en la que de una a 6 unidades de CH<sub>2</sub> pueden sustituirse independientemente entre sí por un grupo carbonilo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo CH=CH *cis* o *trans*, en el que una unidad de CH también puede sustituirse por un átomo de nitrógeno, un grupo C≡C acetilénico, un resto fenilo, piridina o tiofeno divalente, un resto naftaleno divalente, en el que uno o dos grupos CH pueden sustituirse por átomos de nitrógeno, o un resto antraceno divalente, en el que uno o dos grupos CH pueden sustituirse por átomos de nitrógeno;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre sí de entre un grupo ácido carboxílico (-COOH), un grupo éster de ácido carboxílico, un grupo ácido sulfónico (-SO<sub>3</sub>H) o un átomo de halógeno; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son grupos metilo y A representa un grupo anión opcional, que puede compensar la carga formal en el átomo de nitrógeno cargado positivamente.

Los compuestos con una estructura de este tipo se han dado a conocer por ejemplo en el documento WO 2008/046775 A1 (como colorante para una placa prensada), en el documento WO 2005/000218 A2 (como intermediarios en la síntesis de bioconjugados), en el documento WO 97/13810 (como sustancia luminiscente LED o marcador fluorescente) o en el documento DE 19841985 A1 (como medicamento). No se encuentran referencias a una aplicación en particular en la cirugía ocular o en el diagnóstico sobre o en el interior del ojo.

La **figura 1** muestra espectros UV/Vis. línea negra continua: sensibilidad del ojo espectral. línea gris: característica de radiación / de una lámpara halógena de tungsteno (3200 K). línea de rayas: espectro de absorción de verde de indocianina (ICG). Línea de puntos: espectro de absorción del ICG agregado (agregado H).

La **figura 2** muestra espectros UV/Vis. línea negra continua: sensibilidad del ojo espectral. línea gris: característica de radiación de una lámpara halógena de tungsteno (3200 K). línea de rayas: espectro de absorción de compuesto **3i** en etanol. Línea de puntos: espectro fluorescente de **3i** en etanol.

La **figura 3** muestra el número de las células ARPE-19 o RPE, medido con el procedimiento colorimétrico descrito (MTT) después del tratamiento con el colorante: ARPE-19: A: 0,5 %, B: 0,25 %, C: 0,1 % del colorante **3t** (en las leyendas de la misma también indicado como AVS4); RPE: D: 0,5 %, E: 0,25 %, F: 0,1 % del colorante **3t**.

Los colorantes de naftocianina de fórmula (IIb) como también de las formas de realización preferentes representadas a continuación son adecuados para coloraciones de tejidos para intervenciones quirúrgicas y el diagnóstico especialmente, porque su absorción de la luz y marcada fluorescencia se sitúan en una zona espectral relevante para el ojo humano. Los efectos tóxicos no se observaron en la clase de sustancia. Las coloraciones encauzadas en la zona de la membrana basal (en el modelo de animales en cápsulas del cristalino porcinas) demostraron un enlace en la zona de la estructura de destino. Mediante el ajuste de cadena lateral pueden variar las propiedades de la sustancia en amplios límites, de modo que de este modo pueden adaptarse en particular a las exigencias en la cirugía ocular o el diagnóstico sobre o en el interior del ojo.

Los espectros UV/Vis de absorción y de fluorescencia de los colorantes de acuerdo con la invención se ven influenciados solo de manera reducida por su sustitución. Un espectro típico está representado en la figura 2, La absorción se corresponde asombrosamente bien con la característica de sensibilidad del ojo humano y es por tanto especialmente interesante para el cirujano, porque puede percibirse muy bien. El centro de gravedad del espectro se sitúa a una onda algo más larga que el centro de gravedad de la característica de sensibilidad del ojo. Esto se acredita para la práctica como realmente favorable porque en la cirugía ocular el campo de operación se ilumina habitualmente con lámparas halógenas cuya característica de radiación se ha representado igualmente en la figura 2, Dado que en este caso la zona de onda más larga se resalta de manera algo más intensa, la situación del espectro es óptima. La coloración azul de los colorantes de cianina destaca muy bien entre el color del tejido. Una coloración mediante el agente de contraste óptico puede detectarse por tanto visualmente bien sin medios auxiliares adicionales.

Los colorantes se caracterizan por su intensa absorción de la luz que lleva a la coloración azul mencionada. Sin embargo en el caso de concentraciones muy pequeñas de colorante la coloración puede verse peor. Por el contrario la fluorescencia asombrosamente intensiva de sustancias puede constatarse de manera más sensible. Se detecta en la figura 2, que grandes porcentajes de la luz fluorescente roja intensiva todavía se sitúan en una zona espectral relevante para el ojo humano, de modo que estas se perciben bien en el caso de una coloración de estructuras de tejido. El espectro fluorescente, en el caso de un desplazamiento de Stokes relativamente pequeño es todavía suficiente dentro de la característica de sensibilidad del ojo humano, de modo que se percibe una fluorescencia roja intensa. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia se sitúan en 45 % en solución, y se mantiene la fluorescencia intensa cuando las sustancias se fijan en superficies de modo que las sustancias también son adecuadas como agente de contraste de fluorescencia.

Los colorantes de naftocianina de fórmula (IIb) como también de las formas de realización preferidas representadas

a continuación por regla general se disuelven bien en agua, en caso de demanda su solubilidad puede aumentarse mediante la sustitución con grupos ácido sulfónico en las estructuras de anillo. Pueden utilizarse sin problemas por tanto en las soluciones de electrolitos acuosas empleadas para la cirugía ocular habitualmente. La toxicidad de los colorantes es realmente reducida; en el caso de cultivos celulares también en el caso de elevadas concentraciones de colorante no pudieron comprobarse efectos tóxicos. Los ensayos con materiales biológicos han dado como resultado que los colorantes se fijan selectivamente sobre la membrana LLI humana y la cápsula del ojo de ojos de cerdo que son muy adecuadas como modelo para estructuras oculares humanas. Todos los colorantes tiñen solamente el tejido de la cápsula del ojo, mientras que no se ejerce ninguna influencia en el cuerpo vítreo. Por tanto se dan las condiciones para el empleo de las sustancias en la cirugía ocular.

10

Por consiguiente la invención facilita los colorantes de fórmula (IIb) como también de las formas de realización preferidas representadas a continuación para aplicación o empleo como agente de contraste en un procedimiento para el tratamiento quirúrgico, en particular para el tratamiento quirúrgico del ojo. Según un aspecto adicional la invención facilita los colorantes de fórmula (IIb) como también de las formas de realización preferidas representadas a continuación para aplicación o empleo como agente de contraste en un procedimiento para el diagnóstico, en particular para el diagnóstico sobre o en el interior del ojo. Tal como se describió anteriormente se trata en este caso por regla general de la utilización como agente de contraste óptico. Preferiblemente los colorantes encuentran aplicación en la cirugía/medicina humana.

15

20 Con respecto a la aplicación como agente de contraste para el tratamiento quirúrgico del ojo el campo de utilización preferido es la cirugía de la sección ocular posterior, y en particular la coloración de una membrana basal del ojo, como la membrana LLI (*lamina limitans interna*). La membrana puede tratarse o retirarse de esta manera encauzada. Además los colorantes son extraordinariamente adecuados para la coloración de la cápsula del cristalino. De manera correspondiente esto es válido para la aplicación como agentes de contraste en un procedimiento diagnóstico, en este caso el campo de utilización preferido es el diagnóstico de la sección ocular posterior, y en particular la coloración de una membrana basal del ojo, como la membrana LLI (*lamina limitans interna*). Además los colorantes son extraordinariamente adecuados para la coloración de la cápsula del cristalino.

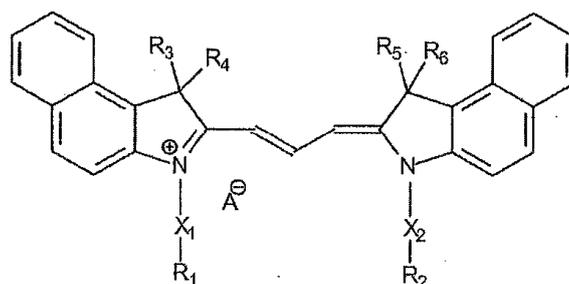
25

Se da a conocer por tanto también un procedimiento para el tratamiento quirúrgico del ojo, que comprende la etapa de la aplicación de un colorante de fórmula (IIb) o de las formas de realización preferidas representadas a continuación como agente de contraste en el ojo, en particular de la aplicación para la coloración de la membrana LLI o la cápsula del cristalino.

30

Se da a conocer además un procedimiento para el diagnóstico sobre o en el interior del ojo, que comprende la etapa de la aplicación de un colorante de fórmula (IIb) o de las formas de realización preferidas representadas a continuación como agente de contraste en el ojo, en particular de la aplicación para la coloración de la membrana LLI o la cápsula del cristalino. El colorante se trata es un compuesto de fórmula (IIb).

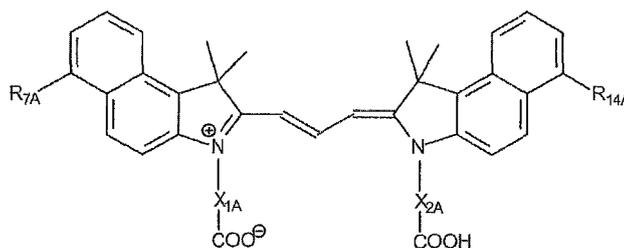
35



40

Fórmula (IIb)

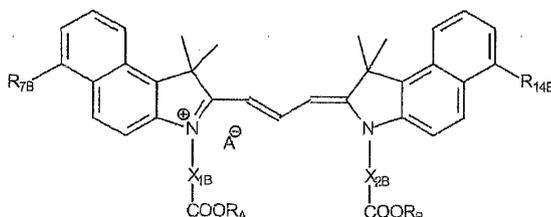
Especialmente preferidos como colorantes de fórmula (IIb) son compuestos de las fórmulas siguientes (III), (IV) o (V).



45

Fórmula (III)

En la fórmula (III)  $X_{1A}$  y  $X_{2A}$  se seleccionan independientemente entre sí de entre una a 12 unidades de  $CH_2$ , de las que de una a tres pueden sustituirse independientemente entre sí por un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre, y/o una puede sustituirse por un resto fenilo divalente; y donde hasta 4 átomos de hidrógeno individuales de las unidades de  $CH_2$  pueden sustituirse independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o el grupo ciano o por una cadena de alquilo lineal con hasta 6 átomos de C; y  $R_{7A}$  y  $R_{14A}$  son hidrógeno



10

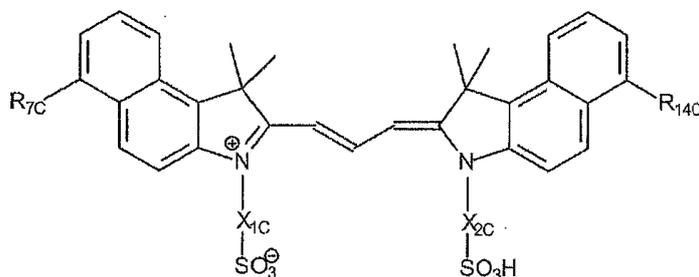
**Fórmula (IV)**

En la fórmula (IV)  $X_{1B}$  y  $X_{2B}$  se seleccionan independientemente entre sí de entre una a 12 unidades de  $CH_2$ , de las que de una a tres pueden sustituirse independientemente entre sí por un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre, y/o una puede sustituirse por un resto fenilo divalente; y donde hasta 4 átomos de hidrógeno individuales de las unidades de  $CH_2$  en pueden estar sustituidos independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o el grupo ciano o por una cadena de alquilo lineal con hasta 6 átomos de C;

$R_A$  y  $R_B$  se seleccionan independientemente entre sí de entre alquilo C1-C12 y uno de los restos  $R_A$  y  $R_B$  puede también ser hidrógeno;

20  $R_{7B}$  y  $R_{14B}$  son hidrógeno y

A<sup>-</sup> representa un anión que compensa la carga formal en el átomo de nitrógeno cargado positivamente.



**Fórmula (V)**

25

En la fórmula (V)  $X_{1C}$  y  $X_{2C}$  se seleccionan independientemente entre sí de entre una a 12 unidades de  $CH_2$ , de las que de una a tres pueden sustituirse independientemente entre sí por un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre, y/o una puede sustituirse por un resto fenilo divalente; y donde hasta 4 átomos de hidrógeno individuales de las unidades de  $CH_2$  pueden estar sustituidos independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o el grupo ciano o por una cadena de alquilo lineal con hasta 6 átomos de C; y  $R_{7C}$  y  $R_{14C}$  son hidrógeno.

Con respecto a los compuestos de fórmula (IIb) son válidas además las siguientes definiciones preferidas.

35  $X_1$  y  $X_2$  preferiblemente se seleccionan independientemente entre sí de entre 1 a 12 unidades de  $CH_2$ , de las que de una a tres pueden sustituirse independientemente entre sí por un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y/o una puede sustituirse por un resto fenilo divalente; y donde hasta 4 átomos de hidrógeno de las individuales unidades de  $CH_2$  pueden estar sustituidos independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o el grupo ciano o por una cadena de alquilo lineal con hasta 6 átomos de C. En particular

40  $X_1$  y  $X_2$  se seleccionan preferiblemente independientemente entre sí de entre 1 a 12 unidades de  $CH_2$ , de las que de una a tres pueden sustituirse independientemente entre sí por un átomo de oxígeno y donde hasta 4 átomos de hidrógeno individuales de las unidades de  $CH_2$  pueden estar sustituidos independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, o bromo o por una cadena de alquilo lineal con hasta 6 átomos de C. De manera especialmente preferible  $X_1$  y  $X_2$  se seleccionan independientemente entre sí de entre 1 a 12 unidades de  $CH_2$ ,

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> preferiblemente se seleccionan independientemente entre sí de entre un grupo ácido carboxílico (-COOH), un grupo éster de ácido carboxílico (-COOR), y un grupo ácido sulfónico (-SO<sub>3</sub>H). Para compuestos de fórmula (IIb) R se prefiere un resto alquilo lineal con 1 a 37 átomos de C. En una forma de realización alternativa, más preferida R es tanto para los compuestos de fórmula (I) como también para los compuestos de las fórmulas (IIa) y (IIb) un resto alquilo con de 1 a 12, en particular de 1 a 6 átomos de C, muy especialmente preferidos son ésteres de metilo y de etilo. Debería quedar claro que los grupos ácido en presencia del compuesto de fórmula (I), (IIa) y (IIb) en disolventes, en particular en agua, pueden presentarse también en forma desprotonada. En este caso su carga formal negativa por regla general se compensa mediante un catión. En este caso puede tratarse del átomo de nitrógeno con carga formal catiónica de fórmula (I), (IIa) y (IIb), o de un catión externo (es decir no enlazado en el compuesto de manera covalente). Ejemplos para un catión son un catión de metal alcalino o alcalino térreo o un catión de amonio.

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> preferiblemente se seleccionan independientemente entre sí de entre C1-C6 alquilo, y en particular preferiblemente metilo.

A<sup>-</sup> representa un anión opcional que puede compensar la carga formal en el átomo de nitrógeno cargado positivamente. A este respecto ya se indicó que por ejemplo los restos R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> pueden representar un grupo ácido carboxílico o un grupo ácido sulfónico, que en forma desprotonada portan una carga negativa. En este sentido la carga formal positiva no tiene que compensarse necesariamente mediante un anión A<sup>-</sup> externo (es decir no enlazado en el compuesto de manera covalente). En su lugar puede formarse también una sal interna con una carga catiónica y carga aniónica en el compuesto de fórmula (I). Si se presenta un anión externo entonces puede tratarse por ejemplo de un anión, preferiblemente un anión de ácidos minerales como fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, hidrogenosulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenocarbamato o nitrato. A<sup>-</sup> puede ser también el semiequivalente de un dianión como sulfato, carbonato o fosfato de hidrógeno o también un tercio de un anión tris como fosfato. Sin embargo A puede ser también el anión de un ácido sulfónico como ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido metanosulfónico o también el anión de un ácido carboxílico como ácido acético.

Puede formarse sales del compuesto de fórmula (IIb), tal como se describió anteriormente, a través del compuesto, con carga formal positiva en el átomo de nitrógeno y un anión A<sup>-</sup> externo. Pueden formarse también mediante un grupo ácido desprotonado aniónico junto con un catión externo. Todas las sales de este tipo están incluidas en el alcance de la invención.

Preferiblemente además por motivos de la síntesis simple de que en los compuestos de fórmula (IIb) se trata de compuestos simétricos en los que los grupos X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>6</sub>,)) son idénticos en cada caso.

Con respecto a los compuestos de fórmula (III) son válidas las siguientes definiciones preferidas.

X<sub>1A</sub> y X<sub>2A</sub> preferiblemente se seleccionan independientemente entre sí de entre 1 a 12 unidades de CH<sub>2</sub>, de las que de una a tres pueden sustituirse independientemente entre sí por un átomo de oxígeno y donde hasta 4 átomos de hidrógeno individuales de las unidades de CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, bromo o por una cadena de alquilo lineal con hasta 6 átomos de C. En particular X<sub>1A</sub> y X<sub>2A</sub> preferiblemente se seleccionan independientemente entre sí de entre 1 a 12 unidades de CH<sub>2</sub>.

Si R<sub>7A</sub> y R<sub>14A</sub> representan hidrógeno entonces es en particular preferible que X<sub>1A</sub> y X<sub>2A</sub> se seleccionen independientemente entre sí de entre 2 a 9 unidades de CH<sub>2</sub>, especialmente preferiblemente 2 o 5 a 9 unidades.

Con respecto a los compuestos de fórmula (IV) son válidas las siguientes definiciones preferidas.

X<sub>1B</sub> y X<sub>2B</sub> preferiblemente se seleccionan independientemente entre sí de entre 1 a 12 unidades de CH<sub>2</sub>, de las que de una a tres pueden sustituirse independientemente entre sí por un átomo de oxígeno y donde hasta 4 átomos de hidrógeno individuales de las unidades de CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, bromo o por una cadena de alquilo lineal con hasta 6 átomos de C. En particular X<sub>1B</sub> y X<sub>2B</sub> preferiblemente se seleccionan independientemente entre sí de entre 1 a 12 unidades de CH<sub>2</sub>.

R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> preferiblemente se seleccionan independientemente entre sí de entre C1-C6 alquilo, en particular de entre metilo y etilo. En este caso se prefieren especialmente combinaciones en las que R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> son metilo y X<sub>1B</sub> y X<sub>1C</sub> se seleccionan de entre 1 a 10 unidades de CH<sub>2</sub>, y en la que R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> son etilo y X<sub>1B</sub> y X<sub>1C</sub> se seleccionan de entre 1 a 5 unidades de CH<sub>2</sub>. R<sub>7B</sub> y R<sub>14B</sub> son hidrógeno.

Con respecto a los compuestos de fórmula (V) son válidas las siguientes definiciones preferidas.

X<sub>1C</sub> y X<sub>2C</sub> preferiblemente se seleccionan independientemente entre sí de entre 1 a 12 unidades de CH<sub>2</sub>, en las que de una a tres pueden sustituirse independientemente entre sí por un átomo de oxígeno y donde hasta 4 átomos de

hidrógeno individuales de las unidades de CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, bromo o por una cadena de alquilo lineal con hasta 6 átomos de C. En particular X<sub>1C</sub> y X<sub>2C</sub> preferiblemente se seleccionan independientemente entre sí de entre 1 a 12 unidades de CH<sub>2</sub>, muy preferiblemente de entre de 1 a 5 unidades de CH<sub>2</sub>.

- 5 Se prefiere además también para los compuestos de fórmula (III), (IV) y (V) por motivos de simplificar la síntesis, que se trate de compuestos simétricos en los que los grupos R<sub>7A</sub> y R<sub>14A</sub>, R<sub>7B</sub> y R<sub>14B</sub> o R<sub>7C</sub> y R<sub>14C</sub>, X<sub>1A</sub> y X<sub>2A</sub>, X<sub>1B</sub> y X<sub>2B</sub> o X<sub>1C</sub> y X<sub>2C</sub>, así como R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> son idénticos en cada caso.
- 10 Adicionalmente también es válido para los compuestos de las fórmulas (III), (IV) y (V), que pueden formarse sales mediante el compuesto con carga formal positiva en el átomo de nitrógeno y un anión A<sup>-</sup> externo. Pueden también formarse mediante un grupo del ácido desprotonado aniónico junto con un catión externo. Las sales de este tipo están incluidas en el alcance de la invención.
- 15 Las estabildades de las sustancias se determinan esencialmente por los grupos funcionales, tal como verse a partir de la tabla 1 siguiente; una descomposición de los colorantes sólidos lleva a un enrojecimiento de las sustancias sólidas y de las soluciones. Especialmente sensibles son éster del ácido carboxílico y en este caso en particular éster de metilo y además los bromuros. Los colorantes sin grupos ácido sulfónico en los núcleos aromáticos son por el contrario en general más estables, de modo que tampoco después de varios años de almacenamiento se observa
- 20 ninguna descomposición.

Tabla 1, Comparación de estabilidad de los colorantes de cianina sólidos

Colorante	Estabilidad
<b>3t</b>	3 años ninguna descomposición
<b>3u</b>	4 meses ninguna descomposición
<b>3v</b>	4 meses ninguna descomposición
<b>3w</b>	descomposición a los pocos días
<b>3x</b>	4 meses ninguna descomposición
<b>3y</b>	4 meses ninguna descomposición
<b>6a</b>	4 meses ninguna descomposición
<b>6b</b>	descomposición a los pocos días
<b>6c</b>	3 meses ninguna descomposición
<b>6d</b>	descomposición después de 1 mes
<b>6e</b>	descomposición después de 2 meses
<b>6f</b>	descomposición después de 2 meses
<b>6g</b>	3 meses ninguna descomposición
<b>6h</b>	descomposición a los pocos días
<b>6i</b>	descomposición después de 2 días

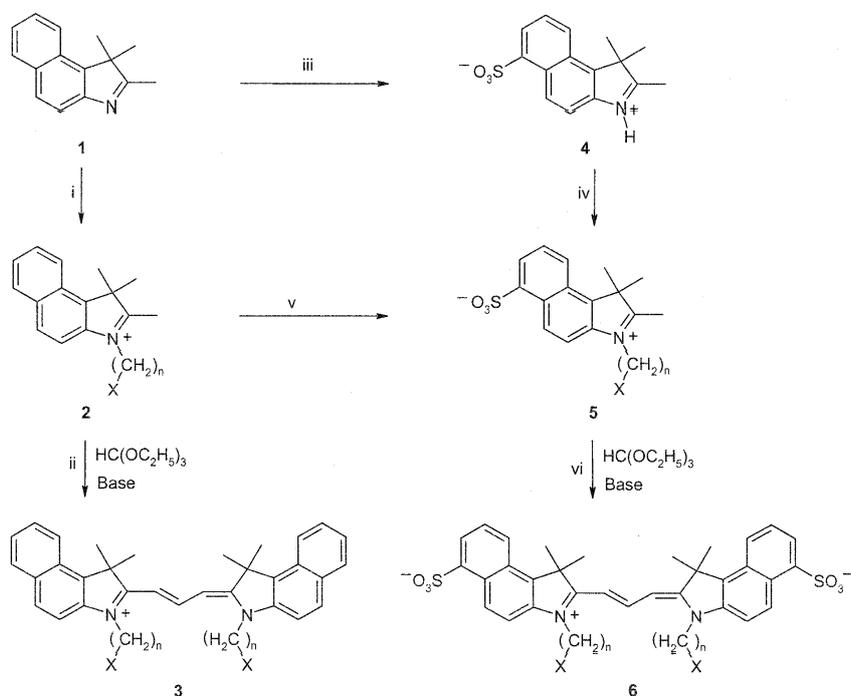
- 25 Para la síntesis de compuestos de fórmula (I) a modo de ejemplo puede partirse siguiendo a Y. Ye, S. Bloch, S. Achilefu, J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 7740-7741 de trimetilbencindol que pueden sustituirse para dar lugar a las sales de amonio **2** (esquema 1) (C. D. Geddes, Dyes and Pigment. 2001, 50, 151-155). De este modo pueden introducirse diversas cadenas laterales con grupos espaciadores de alquilo de longitud diferente y grupos finales polares, como grupos carboxilos y grupos éster de ácido carboxílico, también restos alquilo. Mediante variaciones semejantes de estructura es posible facilitar estructuras adecuadas que se unen a tejidos con varios grupos polares de manera más selectiva posible. Las sales de amonio **2** pueden hacerse reaccionar entonces con éster de ácido ortofórmico siguiendo a N. Shigetou, J. Miyazaki, M. Hirai, patente estadounidense. 5922618 A (2.4.1997); Chem. Abstr. 2001, 135, 300684 con los colorantes de cianina **3**, La preparación en estado puro de los colorantes que es esencial para su aplicación médica debido al carácter predominantemente polar der sustancias resultó ser realmente complicada. Una limpieza previa del material se llevaba a cabo mediante precipitaciones a partir de solución polar con solventes lipófilos de más intensidad como por ejemplo éter. Se alcanzaron resultados sorprendentemente buenos en el empleo de cromatografía de fase inversa. En este caso como fase estacionaria en particular era adecuado gel de sílice con cadenas laterales no polares, como RP18, con el que con cromatografía de columna la preparación en estado puro de las sustancias en escala preparativa mostró resultados muy buenos. Los eluyentes preferidos son de intensidad polar, como alcoholes de cadena corta hidratados (por ejemplo metanol, etanol, propanol, en particular metanol), dado el caso bajo acidificación. Las mezclas de eluyentes a modo de ejemplo contienen metanol, agua y ácido acético o metanol, agua y 2N HCl. Se prefiere en este caso además una relación de volumen metanol/agua/ácido de 1:10:0,4.
- 30
- 35
- 40
- 45 Para la representación de compuestos a modo de ejemplo con grupos ácido sulfónico como grupo X en esquema 1 puede partirse igualmente de trimetilbencindol **1** que puede alquilarse en el átomo de nitrógeno (**2** en esquema 1), para introducir funcionalidades. Esta etapa previa de colorante puede proveerse en este caso directamente con grupos ácido sulfónico (X en **2**). Para la alquilación con  $n = 4$  es adecuado butanosultona. Para otras longitudes de cadena de alquilo ( $n = 2, 5$  y  $10$ ) se ha utilizado los ácidos bromosulfónicos correspondientes. Como alternativa

inicialmente con un exceso de  $\alpha,\omega$ -dibromoalcanos puede alquilarse para dar lugar a los bromuros correspondientes. (2, X = Br, n = 5, 10) y el bromo sustituirse con sulfito para dar lugar a los ácidos sulfónicos 3 (X = SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, n = 5, 10).

Los grupos ácido sulfónico como sustituyentes en el sistema de anillo aromático de los colorantes para la aplicación de acuerdo con la invención pueden introducirse mediante sulfonación al hacerse reaccionar una sustancia de partida con un esqueleto de bencindol, como por ejemplo el trimetilbencindol 1 en nitrobenzeno con óleum para dar lugar al ácido sulfónico, por ejemplo ácido sulfónico 4. Esta reacción de una etapa representa una mejora con respecto a la síntesis de la bibliografía de numerosas etapas de la síntesis anterior de varias etapas (L. Della-Caiana, A. Grignani, M. Cassullo, G. Caputo, PCT solicitud internacional. WO 97/13810) análoga a la síntesis de indoles de Fischer. El nitrobenzeno puede eliminarse a continuación de la sulfonación de manera eficiente mediante destilación de vapor de agua. Los compuestos 4 pueden alquilarse de manera análoga a 1 y prepararse como derivados de carbonilo die ácido carboxílico (por ejemplo, 5c) y el éster de etilo (por ejemplo, 5e, 5g). De este modo pudieron introducirse también dos grupos ácido sulfónico en el bencindol al proveerse la cadena de alquilo con un resto ácido sulfónico de extremo (por ejemplo 5a).

Las etapas previas 2, 4 o 5 pueden condensarse con ortoéster de ácido fórmico para formar los colorantes de cianina 3 o 6. La alquilación y condensación de 4 a 6 se llevan a cabo también en una etapa. También para la limpieza de los colorantes 6 (ejemplo de referencia) se ha acreditado la cromatografía de fase inversa, como se describió anteriormente.

20



Ejemplo de referencia

25 Esquema 1: síntesis a modo de ejemplo de los colorantes de cianina 3 y 6 de 2 o 5 y Éster del ácido ortofórmico (i) butanosulfona para n = 4 y X = SO<sub>3</sub><sup>-</sup> o BR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X, (ii) piridina o 2-picolina. (iii) oléo en nitrobenzeno. (iv) butanosulfona para n = 4 y X = SO<sub>3</sub> o BR(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>X. (v) óleo en nitrobenzeno (vi) piridona o 2-picolina.

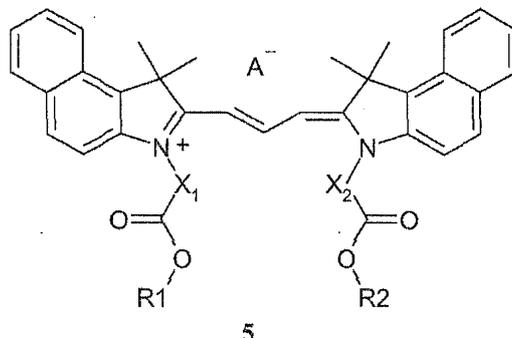
Los colorantes se formulan para la utilización de acuerdo con la invención de manera ventajosa como solución de electrolitos, por regla general como solución de electrolitos isotónica acuosa. En caso de demanda pueden añadirse a esta solución de electrolitos aditivos conocidos, como por ejemplo conservantes o agentes para el ajuste de la viscosidad y/o de la osmolaridad. La aplicación puede realizarse mediante goteo de la solución en el ojo. La concentración del colorante en la solución puede adaptarse en este caso según la demanda, normalmente se utilizan concentraciones en un intervalo de 0,0025 % (datos en porcentaje en peso del colorante con respecto al peso del disolvente) hasta 2 %, preferiblemente 0,025 % a 1 %. En los puntos siguientes 1 y 2 se dan a conocer de manera complementaria colorantes que pueden utilizarse para el empleo de acuerdo con la invención.

Por consiguiente, la invención facilita también los colorantes de las fórmulas mencionadas a continuación 5 y 6 (ejemplo de referencia) para aplicación o empleo como agente de contraste en un procedimiento para el tratamiento quirúrgico, en particular para el tratamiento quirúrgico del ojo. Tal como se describió anteriormente se trata en este

caso por regla general de la utilización como agentes de contraste óptico. Preferiblemente los colorantes encuentran aplicación en la cirugía/medicina humana.

1. Colorantes de carbocianina de fórmula general 5,

5



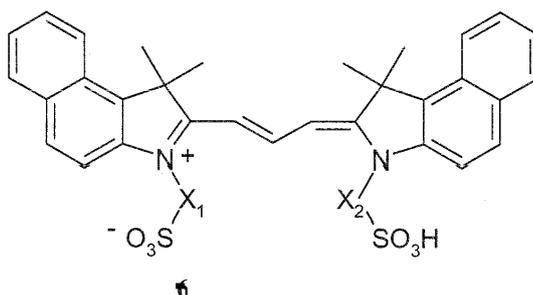
en los que  $X_1$  y  $X_2$  pueden ser independientes entre sí y representar hasta 12 unidades de  $CH_2$ , de las cuales una o más pueden sustituirse independientemente entre sí por grupos carbonilos, átomos de oxígeno, átomos de azufre, grupos  $CH=CH$  *cis* o *trans*, en el que una unidad de  $CH$  también puede sustituirse por un átomo de nitrógeno, grupos  $C\equiv C$  acetilénicos, restos fenilo 1,2-, 1,3- o 1,4 sustituidos, restos piridina 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5 disustituidos, restos tiofeno 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4 disustituidos, restos naftaleno 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7 disustituidos, en los que uno o dos grupos  $CH$  pueden sustituirse por átomos de nitrógeno, restos antraceno 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 1,9-, 1,10-, 2,3-, 2,6-, 2,7-, 2,9-, 2,10- o 9,10 disustituidos, en los que uno o dos grupos  $CH$  pueden sustituirse por átomos de nitrógeno. Hasta 12 átomos de hidrógeno individuales de los grupos  $CH_2$  pueden sustituirse independientemente entre sí también en los mismos átomos de  $C$  por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o el grupo ciano o una cadena lineal de alquilo con hasta 18 átomos de  $C$ , en la que de una a 6 unidades de  $CH_2$  independientemente entre sí pueden sustituirse por grupos carbonilos, átomos de oxígeno, átomos de azufre, átomos de selenio, átomos de telurio, grupos  $CH=CH$  *cis* o *trans*, en los que una unidad de  $CH$  también puede sustituirse por un átomo de nitrógeno, grupos  $C\equiv C$  acetilénicos, restos fenilo 1,2-, 1,3- o 1,4 sustituidos, restos piridina 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5 disustituidos, restos tiofeno 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4 disustituidos, 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, restos naftaleno 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7 disustituidos, en las que uno o dos átomos de carbono pueden sustituirse por átomos de nitrógeno, restos antraceno 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 1,9-, 1,10-, 2,3-, 2,6-, 2,7-, 2,9-, 2,10- o 9,10 disustituidos, en las que uno o dos átomos de carbono pueden sustituirse por átomos de nitrógeno. Hasta 12 átomos de hidrógeno individuales de los grupos  $CH_2$  de los restos alquilo pueden sustituirse independientemente entre sí también en los mismos átomos de  $C$  por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o grupo ciano o cadenas de alquilo lineales con hasta 18 átomos de  $C$ , en las que de una a 6 unidades de  $CH_2$  independientemente entre sí pueden sustituirse por grupos carbonilos, átomos de oxígeno, átomos de azufre, grupos  $CH=CH$  *cis* o *trans*, en el que una unidad de  $CH$  también puede sustituirse por un átomo de nitrógeno, grupos  $C\equiv C$  acetilénicos restos fenilo 1,2-, 1,3- o 1,4 sustituidos, restos piridina 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5 disustituidos, restos tiofeno 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4 disustituidos, restos naftaleno 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7 disustituidos, en las que uno o dos átomos de carbono pueden sustituirse por átomos de nitrógeno, restos antraceno 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 1,9-, 1,10-, 2,3-, 2,6-, 2,7-, 2,9-, 2,10- o 9,10 disustituidos, en los que uno o dos átomos de carbono pueden sustituirse por átomos de nitrógeno. En lugar de portar sustituyentes pueden las valencias libres de los grupos metino o de los átomos de  $C$  cuaternarios pueden enlazarse por pares, de modo que se originan anillos, como por ejemplo anillos de ciclohexano. Los restos  $R^1$  a  $R^2$  pueden representar además independientemente entre sí los átomos de halógeno  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  o  $I$ .

Los restos  $R^1$  a  $R^2$  pueden ser iguales o diferentes entre sí y pueden representar independientemente entre sí hidrógeno o restos alquilo lineales con al menos uno y como máximo 37 átomos de  $C$ , en los que de una a 10 unidades de  $CH_2$  pueden sustituirse independientemente entre sí por grupos carbonilos, átomos de oxígeno, átomos de azufre, átomos de selenio, átomos de telurio, grupos  $CH=CH$  *cis* o *trans*, en el que una unidad de  $CH$  también puede sustituirse por un átomo de nitrógeno, grupos  $C\equiv C$  acetilénicos restos fenilo 1,2-, 1,3- o 1,4 sustituidos, restos piridina 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5 disustituidos, restos tiofeno 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4 disustituidos, restos naftaleno 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7 disustituidos, en los que uno o dos grupos  $CH$  pueden sustituirse por átomos de nitrógeno, restos antraceno 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 1,9-, 1,10-, 2,3-, 2,6-, 2,7-, 2,9-, 2,10- o 9,10 disustituidos, en los que uno o dos grupos  $CH$  pueden sustituirse por átomos de nitrógeno. Hasta 12 átomos de hidrógeno individuales de los grupos  $CH_2$  pueden sustituirse independientemente entre sí también en los mismos átomos de  $C$  por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o el grupo ciano o una cadena lineal de alquilo con hasta 18 átomos de  $C$ , en la que de una a 6 unidades de  $CH_2$  independientemente entre sí pueden sustituirse por grupos carbonilos, átomos de oxígeno, átomos de azufre, átomos de selenio, átomos de telurio, grupos  $CH=CH$  *cis* o *trans*, en las que una unidad de  $CH$  también puede sustituirse por un átomo de nitrógeno, grupos  $C\equiv C$  acetilénicos, restos

- piridina 1,2-, 1,3- o 1,4-restos fenilo sustituidos, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5- disustituidos, 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4-restos tiofeno disustituidos, restos naftaleno 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7 disustituidos, en los que uno o dos átomos de carbono por átomos de nitrógeno pueden sustituirse, restos antraceno 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 1,9-, 1,10-, 2,3-, 2,6-, 2,7-, 2,9-, 2,10- o 9,10- disustituidos, en los que uno o dos átomos de carbono por átomos de nitrógeno pueden sustituirse. Hasta 12 átomos de hidrógeno individuales de los grupos CH<sub>2</sub> de los restos alquilo pueden sustituirse independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o grupos ciano o una cadena de alquilo lineal con hasta 18 átomos de C, en las que de una a 6 unidades de CH<sub>2</sub> independientemente entre sí pueden sustituirse por grupos carbonilos, átomos de oxígeno, átomos de azufre, átomos de selenio, átomos de telurio, grupos CH=CH *cis* o *trans*, en el que una unidad de CH también puede sustituirse por un átomo de nitrógeno, grupos C≡C acetilénicos restos fenilo 1,2-, 1,3- o 1,4-sustituidos, restos piridina 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5- disustituidos, restos tiofeno 2,3-, 2,4-, 2,5- o 3,4-disustituidos, restos naftaleno 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3-, 2,6- o 2,7- disustituidos, en los que uno o dos átomos de carbono pueden sustituirse por átomos de nitrógeno, restos antraceno 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 1,9-, 1,10-, 2,3-, 2,6-, 2,7-, 2,9-, 2,10- o 9,10- disustituidos, en los que uno o dos átomos de carbono por átomos de nitrógeno pueden sustituirse. En lugar de portar sustituyentes las valencias libres de los grupos metino o de los átomos de C cuaternarios pueden enlazarse por pares, de modo que se originan anillos, como por ejemplo anillos de ciclohexano. Los restos R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> pueden representar además independientemente entre sí los átomos de halógeno F, Cl, Br o I.
- 20 A<sup>-</sup> significa un anión monovalente, preferiblemente un anión de ácidos minerales como fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, hidrogenosulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenocarbonato o nitrato. A<sup>-</sup> puede ser también el semiequivalente de un dianión como sulfato, carbonato o fosfato de hidrógeno o también un tercio de un anión tris como fosfato. A<sup>-</sup> puede ser sin embargo también el anión de un ácido sulfónico como ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido metanosulfónico o también el anión de un ácido carboxílico como ácido acético.

25

2. Colorantes de cianina de fórmula general:



- 30 en los que X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> tienen el significado mencionado en 1, Aspectos esenciales de la presente invención son además los siguientes:
3. Procedimiento **caracterizado** por que los colorantes de cianina según 1 y 2 se reúnen mediante cromatografía de fase inversa. La fase estacionaria preferida es RP18, eluyentes preferidos contienen agua, metanol y ácido acético o 2 N HCl acuoso y una composición preferida es 1:10:0,4,
- 35 4. **Uso** de las sustancias según 1 a 2 como agente de contraste óptico en la medicina, preferiblemente en la medicina humana.
5. **Uso** de las sustancias según 1 a 2 como agente de contraste óptico en la oftalmología y en este caso especialmente en la cirugía ocular. Aplicaciones preferidas se encuentran en la cirugía de la sección ocular posterior y en este caso especialmente para eliminar la membrana LLI y para la coloración y tratamiento de la
- 40 6. **Uso** de las sustancias según 1 a 2 como agente de contraste fluorescente óptico en la medicina, en este caso especialmente en la medicina humana, en particular en la oftalmología y en este caso especialmente en la cirugía ocular. Aplicaciones preferidas se encuentran en la cirugía de la sección ocular posterior y en este caso especialmente para eliminar la membrana LLI y para la coloración y tratamiento de la cápsula del cristalino.

45

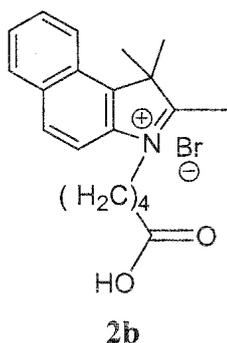
### Ejemplos

#### Generalidades:

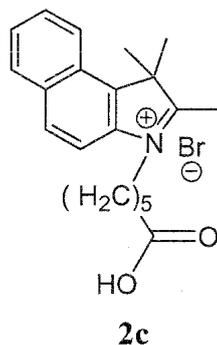
- 50 Espectros IR: Perkin Elmer espectro BX II mediante de celda de yunque de diamante; espectros UVNis: Varian Cary 5000 y Bruins Omega 20; espectros fluorescentes: Varian Eclipse; espectroscopía RMN: Varian Vnmrs 600 (600 MHz, 400 MHz, 200 MHz); espectrometría de masas: Thermo Finnigan LQT FT.

#### Síntesis de etapas previas de los colorantes de cianina

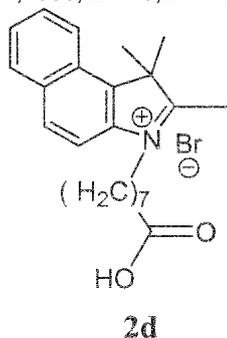
55



**Bromuro de 3-(4-carboxibutyl)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio:** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (360 mg, 1,65 mmol) y ácido 5-bromoalérico (300 mg, 1,65 mmol) se calentaron 1 h a reflujo (baño 145 °C), se dejaron enfriar, se agitaron durante 3 h con dietiléter (50,0 ml), se filtraron y se lavaron con diclorometano. Rendimiento 243 mg (38 %) de sustancia sólida incolora. Punto de fusión 187 °C. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2984 (w), 2913 (w), 1713 (s), 1581 (m), 1524 (m), 1474 (m), 1455 (m), 1397 (m), 1368 (w), 1258 (w), 1236 (w), 1208 (m), 1171 (s), 1157 (s), 1084 (w), 896 (w), 869 (w), 811 (s), 791 (m), 762 (m), 747 (w), 692 (w), 641  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8,49-8,31 (m, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 8,30-8,13 (m, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 8,09-7,96 (m, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,85-7,70 (m, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,68-7,50 (m, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 4,60 (t, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J = 7,0$  Hz), 2,94 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,32 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J = 7,2$  Hz), 1,99-1,84 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,76 (s, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1,73-1,63 ppm (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ). HRMS (ESI) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2^+$ ): Calculado 310,1802, Hallado 310,1801,  $\Delta = -0,1$  mmu.

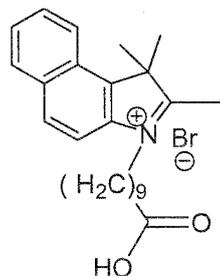


**Bromuro de 3-(5-carboxipentil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2c):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (500 mg, 2,30 mmol) y ácido 6-bromohexanoico (1,15 g, 6,00 mmol) se disolvieron en DMPU (10,0 ml), 2 d se calentaron en gas inerte a 120 °C, se filtraron y se lavaron con dietiléter y diclorometano. Rendimiento 350 mg (37 %) de sustancia sólida ligeramente azulada.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 8,33 (d, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 8,5$  Hz), 8,25 (d, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 9,1$  Hz), 8,17 (d, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 8,3$  Hz), 8,01 (d, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 9,0$  Hz), 7,81 (ddd, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^4J = 1,3$  Hz,  $^3J = 6,9$  Hz,  $^3J = 8,4$  Hz), 7,73 (ddd, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^4J = 1,1$  Hz,  $^3J = 7,0$  Hz,  $^3J = 8,1$  Hz), 4,70-4,60 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,89 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,36 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J = 7,0$  Hz), 2,18-1,97 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,85 (s, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1,79-1,68 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,68-1,53 ppm (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 196,1, 175,7, 174,2, 138,3, 137,3, 131,0, 129,6, 128,3, 127,7, 127,3, 123,0, 112,3, 55,9, 32,8, 27,3, 25,6, 24,0, 20,9 ppm. HRMS (ESI) ( $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_2^+$ ): Calculado 324,1958, Hallado 324,1956,  $\Delta = -0,2$  mmu.



**Bromuro de 3-(7-Carboxiheptil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2d):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (938 mg, 4,48 mmol) y ácido 8-bromooctanoico (1,00 g, 4,48 mmol) se calentaron 2 h a 120 °C, se dejaron enfriar, 16 h con dietiléter (50,0 ml) se agitaron, se filtraron, se disolvieron en poco diclorometano y se precipitaron con dietiléter. Rendimiento 1,69 mg (87 %) de sustancia sólida negra, punto de fusión 150 °C. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3055 (w), 2928 (s),

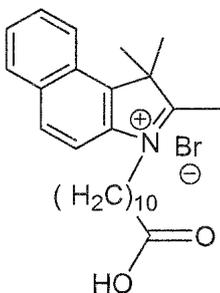
2854 (w), 1720 (s), 1633 (w), 1580 (m), 1522 (m), 1463 (m), 1382 (w), 1178 (w), 1085 (w), 827 (w), 744  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}_3$ ):  $\delta$  = 8,12 (d, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ),  $^3J$  = 8,8 Hz), 8,10-8,04 (m, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ),  $^3J$  = 8,3 Hz), 7,80 (d, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ),  $^3J$  = 8,9 Hz), 7,73 (ddd, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ),  $^4J$  = 1,1 Hz,  $^3J$  = 7,0 Hz,  $^3J$  = 8,3 Hz), 7,68-7,65 (m, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 4,86-4,82 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,22 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,36 (t, 1 H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J$  = 7,1 Hz), 2,01-1,97 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,86 (s, 6 H, 2x  $\text{CH}_3$ ), 1,65-1,60 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,57-1,51 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,46-1,40 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,39-1,33 ppm (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 195,6, 176,5, 138,2, 137,1, 133,7, 131,5, 130,1, 128,6, 127,9, 127,6, 122,8, 112,5, 55,9, 49,6, 34,0, 28,3, 28,1, 28,0, 26,2, 24,2, 22,7, 16,0 ppm. HRMS (ESI) ( $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_2$  +): Calculado 352,2271, Hallado 352,2271,  $\Delta$  = 0 mmu.



2e

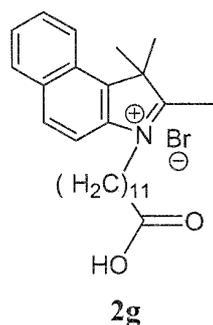
10

**Bromuro de 3-(9-carboxinonil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2e):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (345 mg, 1,65 mmol) y ácido 10-bromodecanoico (414 mg, 1,65 mmol) se calentaron 1 h a 120 °C, se dejaron enfriar, se precipitaron con dietiléter (50 ml) 16 h se agitaron, se filtraron, se disolvieron en diclorometano y se precipitaron con acetato de etilo (2 d). Rendimiento 112 mg (15 %) de aceite azul. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2925 (s), 2851 (s), 1720 (s), 1633 (w), 1615 (w), 1580 (m), 1522 (m), 1463 (m), 1371 (s), 1242 (w), 1211 (w), 1173 (m), 1098 (w), 1044 (m), 997 (w), 866 (w), 825 (m), 790 (m), 746 (m), 694  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,14-8,05 (m, 3 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,79-7,65 (m, 3 H  $H_{\text{aromático}}$ ), 4,85 (t, 2 H,  $\text{NCH}_2$ , 3 J = 8,8 Hz), 3,21 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,35 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J$  = 7,1 Hz), 2,03-1,93 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,87 (s, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1,69-1,29 ppm (m, 12 H, 6 x  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 195,5, 177,0, 171,2, 138,2, 137,2, 133,7, 131,5, 130,1, 128,7, 127,9, 127,6, 122,8, 112,4, 60,4, 55,8, 49,8, 34,0, 28,5, 26,5, 24,4, 22,7, 21,0, 16,1, 14,2 ppm. HRMS (ESI) ( $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_2$  +): Calculado 380,2584, Hallado 380,2582,  $\Delta$  = -0,2 mmu.

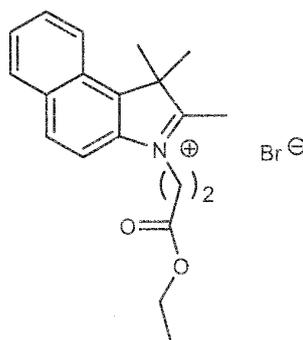


2f

**Bromuro de 3-(10-carboxidecil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2f):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (345 mg, 1,65 mmol) y ácido 11-bromoundecanoico (437 mg, 1,65 mmol) se calentaron 1 h a 120 °C, se dejaron enfriar, se precipitaron con dietiléter (50,0 ml) se agitaron durante 16 h y se liberaron mediante decantación de disolvente. Rendimiento 640 mg (82 %) de aceite marrón. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3059 (w), 2964 (w), 2925 (s), 2852 (s), 1937 (w), 1709 (s), 1624 (w), 1598 (w), 1574 (m), 1520 (m), 1463 (m), 1429 (w), 1384 (w), 1362 (w), 1350 (w), 1244 (m), 1218 (m), 1118 (w), 1023 (w), 979 (w), 862 (w), 819 (s), 747 (s), 722 (w), 694 (w), 668 (w), 640 (w), 609  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,01 (d, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ),  $^3J$  = 8,4 Hz), 7,94 (d, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ),  $^3J$  = 7,8 Hz), 7,85 (d, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ),  $^3J$  = 8,6 Hz), 7,82 (d, 1 H,  $^3J$  = 8,5 Hz), 7,54 (ddd, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ),  $^4J$  = 1,3 Hz,  $^3J$  = 6,8 Hz,  $^3J$  = 8,3 Hz), 7,44 (ddd, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ),  $^4J$  = 1,1 Hz,  $^3J$  = 6,8 Hz,  $^3J$  = 8,0 Hz), 3,40 (t, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J$  = 6,9 Hz), 2,41 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,36 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J$  = 7,5 Hz), 1,87-1,82 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,71-1,63 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,55 (s, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1,45-1,39 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,38-1,33 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,32-1,27 ppm (m, 8 H, 4 x  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 189,9, 178,6, 149,9, 138,4, 132,3, 129,6, 128,9, 128,6, 126,3, 124,4, 122,4, 119,6, 55,2, 34,2, 33,9, 32,8, 29,3, 29,2, 29,1, 28,6, 28,1, 24,8, 22,6, 14,9 ppm. HRMS (ESI) ( $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_2$  +): Calculado 394,2740, Hallado 394,2743,  $\Delta$  = 0,3 mmu.

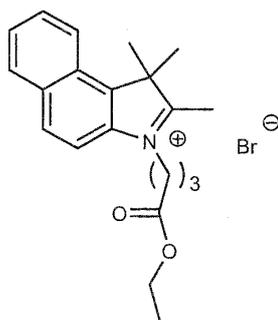


**Bromuro de 3-(11-carboaiundecil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2g):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (450 mg, 2,15 mmol) y ácido 12-bromododecanoico (200 mg, 0,72 mmol) se hicieron reaccionar (2,5 h) de manera análoga a bromuro de 3-(9-carboxinonil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2e**) y se procesaron. Rendimiento 297 mg (84 %) de materia sólida marrón IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2926 (m), 2850 (m), 2489 (w), 1779 (w), 1750(w), 1716 (s), 1634 (s), 1615 (w), 1581 (s), 1523 (s), 1476 (w), 1463 (s), 1388 (m), 1317 (w), 1270 (m), 1212 (w), 1174 (m), 1113 (w), 1101 (w), 1036 (w), 1026 (w), 998 (m), 940 (w), 900 (w), 865 (m), 827 (s), 789 (m), 745 (s), 719 (m), 694 (m), 616  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,14-8,01 (m, 3 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,82-7,60 (m, 3 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 4,84 (t, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J = 7,4$  Hz), 3,20 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,31 (t, 2 H,  $\text{CH}_2$ ,  $^3J = 7,3$  Hz), 1,86 (s, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1,62-1,20 ppm (m, 18 H, 9 x  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 176,0, 138,3, 137,2, 133,7, 131,4, 130,1, 128,7, 128,0, 127,6, 122,8, 112,3, 55,8, 33,6, 28,7, 28,6, 28,4, 28,4, 28,3, 28,3, 28,1, 26,4, 24,4, 22,7, 16,0, 3,1, 3,0, 2,7 ppm. HRMS (ESI) ( $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_2$  +): Calculado 408,2897, Hallado 408,2895,  $\Delta = -0,2$  mmu.

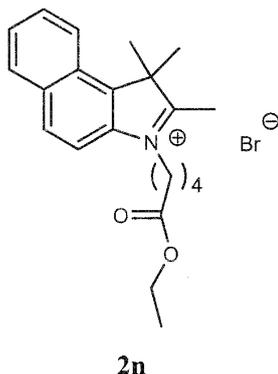


15

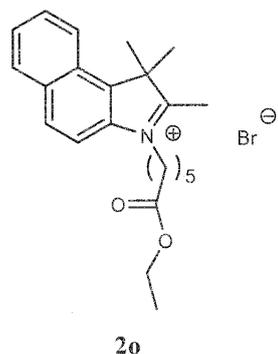
**Bromuro de 3-(2-etoxicarboniletíl)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2i):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (462 mg, 2,21 mmol) y etil éster del ácido 3-bromopropanoico (2 g, 11 mmol) se hicieron reaccionar de manera análoga a bromuro de 3-(9-carboxinonil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2e**) y se procesaron. Rendimiento 656 mg, (62 %, contenido 81 % además del material de partida de acuerdo con  $^1\text{H}$ -espectroscopía RMN) de materia sólida marrón IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3381 (m), 3056 (w), 2923 (w), 2852 (w), 2350 (w), 2287 (w), 1711 (s), 1626 (m), 1588 (s), 1554 (w), 1520 (s), 1479 (w), 1423 (m), 1357 (m), 1277 (w), 1224 (w), 1168 (w), 1142 (w), 1127 (w), 1012 (m), 971 (w), 930 (w), 898 (w), 867 (w), 806 (s), 786 (m), 746 (s), 726 (w), 685 (w), 676 (w), 652  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,13-8,01 (m, 4 H,  $\text{CH}_{\text{aromático}}$ ), 7,75-7,60 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{aromático}}$ ), 5,23 (t, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J = 6,0$  Hz), 4,09 (q, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7,2$  Hz), 3,0 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,41-2,39 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,77 (s, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1,14 ppm (t, 3 H  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7,2$  Hz). HRMS (ESI) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$  +): Calculado 310,1796, Hallado 310,1762,  $\Delta = -0,4$  mmu.



**Bromuro de 3-(3-etoxicarbonilpropil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2m):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (429 mg, 2,05 mmol) y etil éster del ácido 4-bromobutírico (2 g, 10 mmol) se hicieron reaccionar (2 h) de manera análoga a bromuro de 3-(9-carboxinil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2e**) y se procesaron. Rendimiento 496 mg (21 %, contenido 35 % además del material de partida de acuerdo con  $^1\text{H}$ -espectroscopía RMN) de sustancia sólida gris. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3381 (w), 3056 (m), 2350 (w), 2287 (w), 1711 (s), 1626 (m), 1588 (s), 1520 (m), 1276 (m), 971 (w), 867 (m), 786 (m), 746 (m), 726 (w), 685 (m), 676 (w), 652  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,13-7,97 (m, 4 H,  $\text{CH}_{\text{aromático}}$ ), 7,76-7,58 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{aromático}}$ ), 5,00 (t, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^3\text{J}$  = 8,1 Hz), 4,08 (q, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}$  = 7,2 Hz), 3,27 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,76 (t, 2 H,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}$  = 6,8 Hz), 2,37-2,21 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,85 (s, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1,21 ppm (t, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}$  = 7,2 Hz). HRMS (ESI) ( $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_2^+$ ): Calculado 324,1958, Hallado 324,1962,  $\Delta$  = 0,4 mmu.

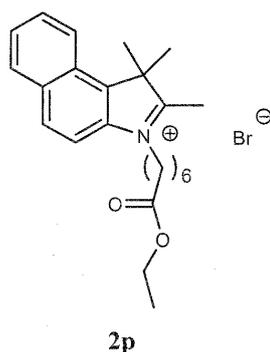


**Bromuro de 3-(4-etoxicarbonilbutil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2n):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (400 mg, 1,91 mmol) y etil éster del ácido 5-bromopentanoico (2 g, 9,56 mmol) se hicieron reaccionar de manera análoga a bromuro de 3-(9-carboxinil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2e**) y se procesaron. Rendimiento 513 mg (26 %, contenido 40 % además del material de partida de acuerdo con  $^1\text{H}$ -espectroscopía RMN) de sustancia sólida azul. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3381 (m), 3056 (w), 2350 (w), 2287 (w), 1711 (s), 1626 (w), 1588 (s), 1520 (m), 1277 (w), 971 (w), 898 (m), 867 (w), 786 (m), 746 (s), 726 (w), 685 (m), 676 (w), 652  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8,40-8,03 (m, 4 H,  $\text{CH}_{\text{aromático}}$ ), 7,83-7,53 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{aromático}}$ ), 4,61 (t, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^3\text{J}$  = 7,2 Hz), 4,03 (q, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}$  = 6,9 Hz), 2,95 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2,10 (t, 2 H,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}$  = 7,3 Hz), 1,99-1,83 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,76 (s, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1,73-1,66 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,14 ppm (t, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}$  = 7,1 Hz). HRMS (ESI) ( $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_2^+$ ): Calculado 338,2115, Hallado 338,2118,  $\Delta$  = 0,3 mmu.

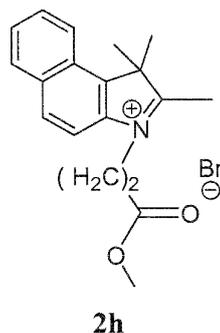


25

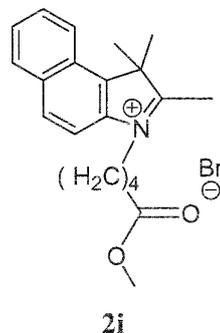
**Bromuro de 3-(5-etoxicarbonilpentil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2o):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (31 mg, 0,15 mmol) y etil éster del ácido 6-bromohexanoico (100 mg, 0,45 mmol) se hicieron reaccionar (1 h) de manera análoga a bromuro de 3-(7-carboxiheptil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2d**) y se procesaron. Rendimiento 41 mg (63 %) de sustancia sólida grisácea. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3851 (w), 3420 (s), 2921 (m), 2851 (w), 1726 (s), 1622 (w), 1589 (m), 1556 (w), 1520 (m), 1477 (w), 1352 (m), 1227 (w), 1067 (w), 1014 (m), 941 (w), 899 (w), 805 (m), 786 (w), 744 (m), 728 (w), 652  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 8,36-8,15 (m, 3 H,  $\text{CH}_{\text{aromático}}$ ), 8,02 (d, 1 H,  $\text{CH}_{\text{aromático}}$ ,  $^3\text{J}$  = 9,1 Hz), 7,86-7,66 (m, 2 H,  $\text{CH}_{\text{aromático}}$ ), 4,65 (t, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^3\text{J}$  = 7,5 Hz), 4,07 (q, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}$  = 7,2 Hz), 2,38 (t, 2 H,  $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}$  = 7,0 Hz), 2,10-2,02 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,99 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1,85 (s, 6 H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1,77-1,52 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,20 ppm (t, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J}$  = 7,1 Hz). HRMS (ESI) ( $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_2^+$ ): Calculado 352,2271, Hallado 352,2275,  $\Delta$  = 0,4 mmu.



**Bromuro de 3-(6-etoxicarbonilhexil)-1,1,2-trimetil-1H-benze[e]indolenio (2p):** 1,05 g (5,04 mmol) 1,1,2-trimetilbenz[e]indol y etil éster del ácido 7-bromoheptanoico (400 mg, 1,68 mmol) se calentaron 2 h a 120 °C. Tras el  
 5 enfriamiento se añadió dietiléter (50 ml), se agitaron durante 16 h y se filtraron. Rendimiento 348 mg (22 %, contenido 48 % además del material de partida de acuerdo con <sup>1</sup>H-espectroscopía RMN) de sustancia sólida grisácea. <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,11-8,07 (m, 4 H, CH<sub>aromático</sub>), 7,75-7,70 (m, 2 H, CH<sub>aromático</sub>), 4,88 (t, 2 H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz), 4,09 (q, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz), 3,23 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,28 (t, 2 H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz), 2,03-1,99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,88 (s, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1,65-1,59 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,56-1,52 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,46-1,40 (m,  
 10 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,22 ppm (t, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz). HRMS (ESI) (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>): Calculado 366,2428, Hallado 366,2426, Δ = -0,2 mmu.

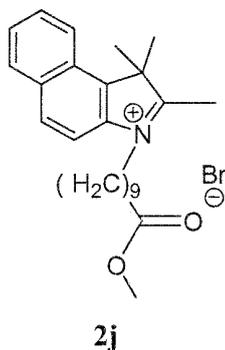


**Bromuro de 3-(2-metoxicarboniletíl)-1,1,2-trimetil-1-benz[e]indolenio (2h):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (250 mg, 1,19 mmol) y metil éster del ácido 3-bromopropiónico (400 mg, 2,39 mmol) se calentaron 1 h a 120 °C, tras el enfriamiento se mezclaron con dietiléter (50,0 ml), se agitaron durante 16 h, se filtraron, se disolvieron en cloroformo, se precipitaron con dietiléter y se aspiraron. Rendimiento 321 mg (49 %, contenido 68 % además del material de partida de acuerdo con <sup>1</sup>H-espectroscopía RMN) de materia sólida marrón <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,10-7,98  
 20 (m, 4 H, CH<sub>aromático</sub>), 7,78-7,59 (m, 2 H, CH<sub>aromático</sub>), 5,24 (t, 2 H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 5,9 Hz), 3,58 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,27 (t, 2 H, CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6,0 Hz), 3,24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1,84 ppm (s, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI) (C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>): Calculado 296,1645, Hallado 296,1638, Δ = -0,7 mmu.

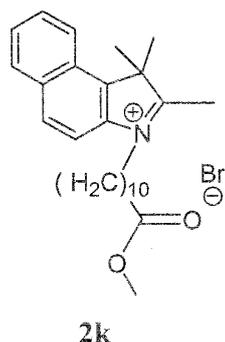


**Bromuro de 3-(4-metoxicarbonilbutil)-1,1,2-trimetil-1H-benze[e]indolenio (2i):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (214 mg, 1,02 mmol) y metil éster del ácido 5-bromopentanoico (200 mg, 1,02 mmol) se calentaron 2 h a 120 °C, se dejaron enfriar, se mezclaron con dietiléter (50,0 ml), se agitaron durante 16 h y se filtraron. Rendimiento 253 mg (28 %, contenido 46 % además del material de partida de acuerdo con <sup>1</sup>H-espectroscopía RMN) de sustancia sólida grisácea. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,15-8,01 (m, 4 H, CH<sub>aromático</sub>), 7,87-7,63 (m, 2 H, CH<sub>aromático</sub>), 4,97 (t, 2 H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz), 3,64 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,25 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,46 (t, 2 H, <sup>3</sup>J = 6,8 Hz), 2,19-1,98 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,89  
 30 (s, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1,78-1,70 ppm (m, 2 H, CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI) (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>): Calculado 324,1958, Hallado 324,1949,

$\Delta = -0,9$  mmu.

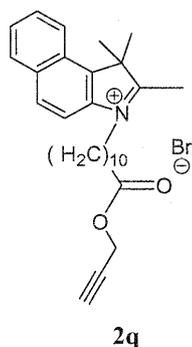


5 **Bromuro de 3-(9-metoxicarbonilnonyl)-1,1,2-trimetil-1H-benze[e]indolenio (2j):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (947 mg, 4,52 mmol) y metil éster del ácido 10-bromodecanoico (400 mg, 1,50 mmol) se hicieron reaccionar de manera análoga a bromuro de 3-(4-metoxicarbonilbutil)-1,1,2-trimetil-1H-benze[e]indolenio (2i) y se procesaron. Rendimiento 310 mg (18 % contenido 40 % además del material de partida de acuerdo con <sup>1</sup>H-espectroscopía RMN) de sustancia sólida grisácea. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,14-8,00$  (m, 4 H, CH<sub>aromático</sub>), 7,79-7,60 (m, 2 H, CH<sub>aromático</sub>), 4,86 (t, 2 H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz), 3,64 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,22 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,27 (t, 2 H, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz), 2,08-1,90 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,88 (s, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1,60-1,30 ppm (m, 10 H, 5 x CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI) (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>): Calculado 394,2741, Hallado 394,2729,  $\Delta = -1,2$  mmu.



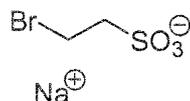
15 **Bromuro de 3-(5-metoxicarbonildecil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2k):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (1,2 g, 5,73 mmol) y metil éster del ácido 11-bromoundecanoico (400 mg, 1,43 mmol) se hicieron reaccionar (1,5 h) de manera análoga a bromuro de 3-(4-metoxicarbonilbutil)-1,1,2-trimetil-1H-benze[e]indolenio (2i) y se procesaron. Rendimiento 270 mg (25 %, contenido 65 % además del material de partida de acuerdo con <sup>1</sup>H-espectroscopía RMN) de sustancia sólida gris-azulada. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8,11-7,99$  (m, 4 H, CH<sub>aromático</sub>), 7,75-7,60 (m, 2 H, CH<sub>aromático</sub>), 4,86 (t, 2 H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz), 3,64 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,22 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2,27 (t, 2 H, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz), 2,01-1,93 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,88 (s, 6 H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1,61-1,54 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,51-1,44 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,40-1,32 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,29-1,21 ppm (m, 8 H, 4 x CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI) (C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>): Calculado 408,2897, Hallado 408,2895,  $\Delta = -0,2$  mmu.

25



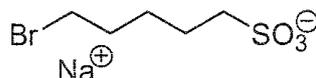
30 **Bromuro de 3-(10-propargiloxycarbonildecil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2q):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (517 mg, 2,47 mmol) y propargil éster del ácido 11-bromoundecanoico (I. Ott et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 622-629) (250 mg, 0,82 mmol) se hicieron reaccionar (1,5 h) de manera análoga a bromuro de 3-(4-metoxicarbonilbutil)-

1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2i**) y se procesaron. Rendimiento 148 mg (35 %) de sustancia sólida negra. HRMS (ESI) ( $C_{29}H_{38}NO_2^+$ ): Calculado 432,2897, Hallado 432,2899,  $\Delta = 0,2$  mmu.

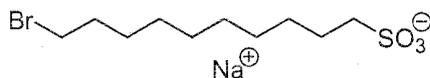


5

**Sulfonato de 2-bromoetano de sodio:** 1,2-dibromoetano (6,2 ml, 72 mmol) y sulfito de sodio (3 g, 24 mmol) se disolvieron en una mezcla de etanol (25 ml) y agua destilada (20 ml), se calentaron 6 h a reflujo, se dejaron enfriar, se extrajeron tres veces con cloroformo, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. Rendimiento 8,3 g (55 %) de sustancia sólida incolora, punto de fusión 289 °C. IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3600$  (w), 3528 (w), 3408 (s), 2980 (w), 2946 (w), 2087 (w), 1635 (w), 1615 (s), 1435 (m), 1411 (m), 1294 (m), 1263 (w), 1202 (m), 1168 (m), 1112 (w), 1041 (s) 794 (w), 779 (w), 750(w), 674 (w), 617  $cm^{-1}$  (w). HRMS (ESI) ( $C_2H_4BrO_3S^-$ ): Calculado 186,9070, Hallado 186,9070,  $\Delta = 0$  mmu.

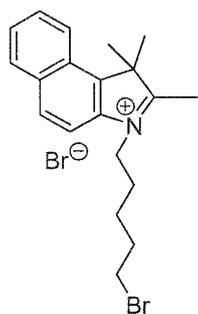


**Sulfonato de 5-bromopentano de sodio:** 1,5-dibromopentano (16,4 g, 71 mmol), sulfito de sodio (3 g, 24 mmol), etanol (25 ml) y agua (20 ml) se hicieron reaccionar de manera análoga a sulfonato de 2-bromoetano de sodio y se procesaron. Rendimiento 7,4 g (41 %) de sustancia sólida incolora. IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3485$  (m), 3411 (w), 2978 (w), 2930 (m), 2908 (w), 2895 (w), 2867 (w), 2851 (w), 1636 (w), 1616 (w), 1487 (w), 1466 (m), 1410 (w), 1390 (w), 1329 (w), 1314 (w), 1293 (w), 1262 (w), 1224 (m), 1207 (s), 1180 (s), 1044 (s), 988 (w), 938 (w), 823 (w), 804 (w), 792 (w), 729 (w), 618  $cm^{-1}$  (w). HRMS (ESI) ( $C_5H_{11}BrNaO_3S^+$ ): Calculado 252,9504, Hallado 252,9820,  $\Delta = 31,6$  mmu.



**Sulfonato de 10-bromodecano de sodio:** 1,10-dibromodecano (7,5 g, 25 mmol), sulfito de sodio (1,4 g, 11 mmol), etanol (25 ml) y agua (20 ml) se hicieron reaccionar de manera análoga a sulfonato de 2-bromoetano de sodio y se procesaron. Rendimiento 1,8 g (23 %), de sustancia sólida incolora, punto de fusión 342 °C. IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3541$  (s), 3481 (s), 2916 (s), 2874 (m), 2853 (s), 2095 (w), 1627 (m), 1472 (m), 1307 (w), 1281 (w), 1250 (w), 1230 (m), 1197 (m), 1178 (s), 1055 (m), 1044 (m), 968 (w), 796 (m), 721 (w), 640 (w), 608  $cm^{-1}$  (m). HRMS (ESI) ( $C_{10}H_{21}BrNaO_3S^+$ ): Calculado 323,0287, Hallado 323,0602,  $\Delta = 31,5$  mmu.

30

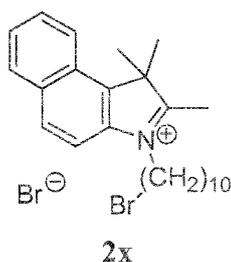


2w

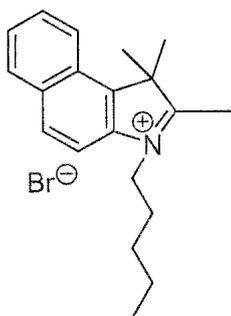
**Bromuro de 3-(5-bromopentil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2w**):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (1,0 g, 4,8 mmol) y 1,5-dibromopentano (0,22 ml, 1,6 mmol) se calentaron 2 h a 120 °C, se dejaron enfriar, se mezclaron con dietiléter (30 ml), se agitaron durante 16 h, se aspiraron, se disolvieron en poco diclorometano y se precipitaron con dietiléter. Rendimiento 860 mg (54 %), contenido 44 % además del material de partida se determinó con espectroscopia  $^1H$ NMR de sustancia sólida marrón, punto de fusión 123 °C. IR(ATR): $\tilde{\nu} = 3393$  (s), 3058 (w), 2976 (m), 2928 (m), 2867 (w), 2714 (w), 2667 (w), 2588 (w), 2362 (m), 2336 (w), 1982 (w), 1739 (w), 1702 (w), 1632 (w), 1618 (w), 1582 (s), 1522 (s), 1464 (s), 1388 (w), 1367 (w), 1352 (w), 1279 (w), 1206 (m), 1148 (w), 1130 (w), 1039 (w), 1007 (w), 938 (w), 897 (w), 871 (w), 817 (s), 803 (s), 790 (m), 746 (s), 711 (w), 692 (w), 668  $cm^{-1}$  (w).  $^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 8,04$ -7,91 (m, 4H,  $H_{aromático}$ ), 7,70-7,49 (m, 2H,  $H_{aromático}$ ), 4,95 (t, 2H,  $NCH_2$ ,  $^3J = 7,3$  Hz), 3,30 (s, 3H,  $CH_3$ ), 3,25-3,19 (m, 4H, 2 x  $CH_2$ ), 2,41-2,25 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2,17-2,03 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1,77 ppm (s, 6H, 2 x  $CH_3$ ).

Adicionalmente se presentan otras señales pertenecientes al educto en el espectro NMR. De ello resulta una conversión de 44 %.

45

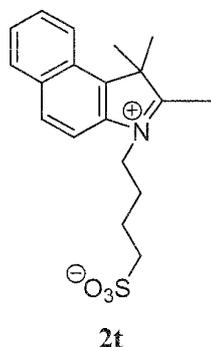


**Bromuro de 3-(10-bromopentil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2x):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (2,0 g, 10 mmol) y 1,10-dibromodecano (0,75 ml, 3,3 mmol) se calentaron 40 min a 120 °C, se dejaron enfriar, se mezclaron con dietiléter (30 ml), se agitaron durante 16 h y se aspiraron. Rendimiento 1,3 g (32 %, contenido 40 % además del material de partida), punto de fusión 109 °C. IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3394 (s, br), 3056 (w), 2977 (w), 2926 (s), 2854 (m), 2717 (w), 2665 (w), 2616 (w), 2591 (w), 2455 (w), 2038 (w), 1824 (w), 1633 (w), 1316 (w), 1582 (s), 1523 (m), 1465 (s), 1391 (w), 1368 (w), 1352 (w), 1334 (w), 1281 (w), 1216 (m), 1175 (w), 1147 (w), 1130 (w), 1040 (w), 1007 (w), 982 (w), 932 (w), 896 (w), 870 (w), 817 (m), 790 (w), 746 (s), 692 (w), 659  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,14-7,98 (m, 4H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,76-7,58 (m, 2H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 4,93-4,82 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,10-1,84 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,86 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1,84-1,76 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,70-1,20 ppm (m, 12H, 6 x  $\text{CH}_2$ ). Adicionalmente existen las señales del material de partida en el espectro NMR y producen una conversión de 40 %. HRMS (ESI) ( $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{BrN}^+$ ): Calculado 428,1947, Hallado 428,1948,  $\Delta$  = 0,1 mmu.



15

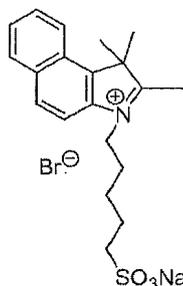
**Bromuro de 1,1,2-trimetil-3-pentil-1H-benz[e]indolenio:** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (690 mg, 3,31 mmol) y 1-bromopentano (0,20 ml, 1,6 mmol) se calentaron 1,5 h a 120 °C, se dejaron enfriar, se mezclaron con dietiléter (20 ml), se agitaron durante 16 h y se aspiraron. Rendimiento 182 mg (24 %, contenido 80 % además del material de partida de acuerdo con 1H-espectroscopía RMN) de sustancia sólida marrón, que se utilizó sin limpieza adicional para la siguiente condensación, punto de fusión 241 °C. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3398 (w), 3052 (w), 2929 (w), 2869 (w), 2709 (w), 2588 (w), 1819 (w), 1643 (m), 1584 (s), 1524 (m), 1464 (s), 1394 (m), 1218 (w), 1204 (w), 1148 (w), 1007 (w), 846 (w), 802 (s), 744  $\text{cm}^{-1}$  (s).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8,15-8,01 (m, 4H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,75-7,62 (m, 2H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 4,88 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ,  $^3\text{J} = 7,7$  Hz), 3,23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,05-1,96 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,89 (s, 6H, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 1,71-1,68 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,56-1,40 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0,92 ppm (t, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3\text{J} = 7,0$  Hz). Adicionalmente existen las señales del material de partida en el espectro NMR y producen una conversión de 80 %. HRMS (ESI) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}^+$ ): Calculado 280,2060, Hallado 280,2057,  $\Delta$  = -0,3 mmu.



30

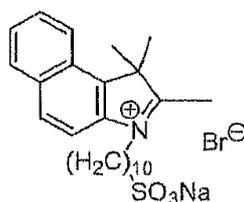
**3-(4-sulfobutil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indol (2t):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (1,0 g, 4,8 mmol) y 1,4-butanosulfona (0,50 ml, 4,8 mmol) se calentaron 2,5 h a 130 °C, tras el enfriamiento se filtraron, se lavaron con acetona y se secaron 3 h a 100 °C. Rendimiento 1,13 g (70 %) sustancia sólida gris-blanca, punto de fusión 263 °C (Lit Review: H. Langhals, C. Haritoglou, Der Ophthalmologe 2009, 106, 16-20: 266 °C). IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3435 (m), 2939 (w), 1636 (w), 1584 (w), 1523 (w), 1468 (m), 1199 (s), 1034 (s), 872 (w), 824 (m), 791 (w), 758 (m), 737  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (400

MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8,32 (d, 1H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J$  = 8,5 Hz), 8,24 (d, 1H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J$  = 8,9 Hz), 8,16 (d, 1H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J$  = 8,2 Hz), 8,06 (d, 1H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J$  = 9,0 Hz), 7,80 (ddd, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^4J$  = 1,3 Hz,  $^3J$  = 6,9 Hz,  $^3J$  = 8,4 Hz), 7,71 (ddd, 1H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^4J$  = 1,1 Hz,  $^3J$  = 6,9 Hz,  $^3J$  = 8,1 Hz), 4,70- 4,64 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,91 (t, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>,  $^3J$  = 7,1 Hz), 2,26- 2,18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,03- 1,94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,84 (s, 6H, 2x CH<sub>3</sub>), 1,30 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 196,6, 138,7, 137,5, 134,1, 131,3, 129,9, 128,5, 127,9, 127,5, 123,2, 112,7, 56,1, 49,9, 26,4, 23,0, 22,1, 21,2 ppm. HRMS (ESI) (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>S): Calculado 346,1471, Hallado 346,1473,  $\Delta$  = 0,2 mmu.



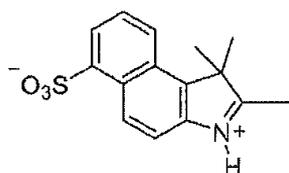
2u

10 **Sal sódica de bromuro 3-(5-sulfopentil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2u):** 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (744 mg, 3,56 mmol) y sulfonato de 5-bromopentano de sodio (300 mg, 1,18 mmol) se calentaron 2 h a 150 °C, se dejaron enfriar, se mezclaron con dietiléter (30 ml), se agitaron durante 16 h, se filtraron, se disolvieron en poco metanol y se precipitaron con dietiléter. Rendimiento (59 %) de sustancia sólida azul- negra, punto de fusión 213 °C. IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3054 (w), 2963 (m), 2928 (m), 2866 (w), 2661 (w), 2614 (w), 2587 (w), 2456 (w), 1960 (w), 1915 (w), 15 1819 (w), 1782 (w), 1700 (w), 1645 (m), 1621 (m), 1570 (s), 1519 (s), 1466 (s), 1431 (m), 1377 (m), 1346 (m), 1282 (w), 1263 (w), 1242 (m), 1218 (s), 1206 (m), 1180 (m), 1036 (w), 1022 (w), 974 (m), 929 (m), 871 (s), 827 (s), 803 (s), 755 (s), 756 (s), 682 (w), 666 (m), 608 cm<sup>-1</sup> (m). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,35-8,00 (m, 4H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,82-7,64 (m, 2H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 4,64 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>,  $^3J$  = 7,5 Hz), 3,56 (t, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H,  $^3J$  = 6,3 Hz), 2,11-1,98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,82 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1,79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,62-1,50 ppm (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI) (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>3</sub>S<sup>+</sup>): Calculado 328,1447, Hallado 328,1447,  $\Delta$  = 0 mmu.



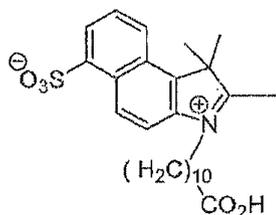
2v

25 **Sal sódica de bromuro 3-(10-sulfodecil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2v):** como referencia bromuro de 3-(10-bromopentil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (600 mg, 1,18 mmol) y sulfito de sodio (50 mg, 0,39 mmol) se disolvieron en una mezcla de etanol (5,0 ml) y agua (3,0 ml), se calentaron 6 h a reflujo y después se dejaron enfriar. La fase orgánica (1,10-dibromodecano) se eliminó y la fase acuosa inferior se extrajo 3 veces con cloroformo. Las fases de cloroformo reunidas se secaron mediante sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. Rendimiento 165 mg (79 %) de sustancia sólida incolora. IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 2923 (s), 2853 (m), 1703 (m), 1521 (m), 1465 (w), 1352 (w), 30 1208 (m), 1035 (m), 810 (s), 750 cm<sup>-1</sup> (m). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8,09-7,91 (m, 4H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,77-7,64 (m, 2H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 3,93-3,90 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,65-3,54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H), 2,38 (s, 3H, 2 x CH<sub>3</sub>), 2,07-1,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,83-1,76 (4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,55 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1,39-1,22 ppm (m, 10H, 5 x CH<sub>2</sub>). MS (EI<sup>+</sup>): m/z (%): 556,6 [M<sup>+</sup> 2HNa].



4

**1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (4):** como referencia 1,1,2-trimetilbenz[e]indol (1,0 g, 5,0 mmol) se disolvió en nitrobenzono (5,0 ml), se mezcló bajo enfriamiento con hielo cuidadosamente por goteo con ácido sulfúrico fumante (0,65 ml, 5,0 mmol, contenido de SO<sub>3</sub> 65 %, subida de temperatura a 20 °C, enfriamiento hasta el final de la emisión de humo), se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó 4 h, se liberó del nitrobenzono mediante decantación y destilación de vapor de agua siguiente (hasta el estado inodoro) y se evaporó. Rendimiento 1,00 g (69 %). aceite viscoso, negro, que se utilizó sin limpieza adicional para la siguiente condensación. HRMS (ESI) (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>S<sup>-</sup>): Calculado 288,0700, Hallado: 288,0698, Δ = -0,2 mmu.

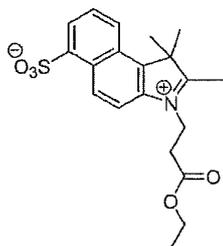


5c

10

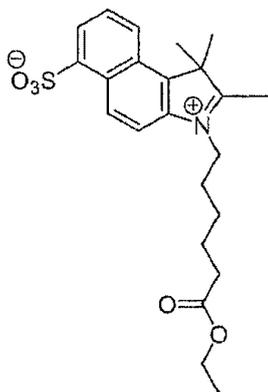
como referencia

**3-(10-carboxidecil)-1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (5c):** como referencia bromuro de 3-(10-carboxidecil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2f**, 300 mg, 0,632 mmol), nitrobenzono (5,0 ml) y ácido sulfúrico fumante (0,08 ml, 0,63 mmol, contenido de SO<sub>3</sub> 65 %) se hicieron reaccionar de manera análoga a 1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (**4**) (3 d tiempo de reacción) y se procesaron. Rendimiento 300 mg (85 %). aceite viscoso, negro, que se utilizó sin limpieza adicional para la siguiente condensación. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,41-8,01 (m, 4H, *H*<sub>aromático</sub>), 7,87-7,66 (m, 1H, *H*<sub>aromático</sub>), 4,63 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz), 3,35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,28 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz), 2,69-1,93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,82 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1,64-1,30 ppm (m, 14H, 7 x CH<sub>2</sub>). HRMS (ESI) (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>5</sub>S<sup>-</sup>): Calculado 472,2169, Hallado 472,2159, Δ = -1 mmu.



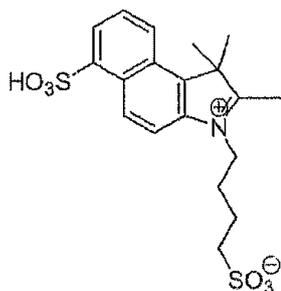
5e

**3-(2-etoxicarboniletil)-1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol como referencia (5e):** bromuro de 3-(2-etoxicarboniletil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (300 mg, 0,768 mmol), nitrobenzono (5,0 ml) y ácido sulfúrico fumante (0,10 ml, 0,77 mmol, contenido de SO<sub>3</sub> 65 %) se hicieron reaccionar de manera análoga a **5c** y se procesaron. Rendimiento 250 mg (69 %) aceite viscoso, negro que se utilizó sin limpieza adicional para la siguiente condensación. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,37-8,03 (m, 4H, *H*<sub>aromático</sub>), 7,84-7,66 (m, 1H, *H*<sub>aromático</sub>), 4,96-4,87 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4,22-4,20 (m, 2H, OCH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>), 3,32-3,13 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,95-2,85 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,82 ppm (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>). Los protones de 2-metilo se intercambian con el disolvente y no aparecen por tanto en el espectro NMR.



5g

**3-(5-Etoxicarbonilpentil)-1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol** como referencia (**5g**): bromuro de 3-(5-etoxicarbonilpentil)-1,1,2-trimetil-1H-benze[e]indolenio (230 mg, 0,532 mmol) y nitrobenzoceno (5,0 ml) y ácido sulfúrico fumante (0,06 ml, 0,53 mmol, contenido de SO<sub>3</sub> de 65 %) se hicieron reaccionar de manera análoga a **5c** y se procesaron. Rendimiento 111 mg (41 %) aceite viscoso, negro, que se utilizó sin limpieza adicional para la siguiente condensación. <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,39-8,29 (m, 2H, H<sub>aromático</sub>), 8,18-8,01 (m, 2H, H<sub>aromático</sub>), 7,87-7,74 (m, 1H, H<sub>aromático</sub>), 4,64 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz), 4,20-4,17 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,95-2,85 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,37 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 6,9 Hz), 2,10-1,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,81 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1,74-1,50 ppm (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>). Los protones de metilo en la posición 2 se intercambiaron con el disolvente y no aparecen por tanto en el espectro NMR. HRMS (ESI) (C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>S<sup>+</sup>): Calculado 432,1839, Hallado 432,1484, Δ = 35,5 mmu.

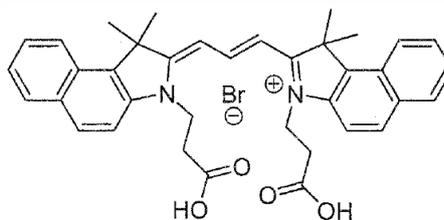


5a

**3-(4-sulfobutil)-1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (5a)**: como referencia 3-(4-sulfobutil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indol (300 mg, 0,868 mmol), nitrobenzoceno (5,0 ml) y ácido sulfúrico fumante (0,11 ml, 0,87 mmol, contenido de SO<sub>3</sub> 65 %) se hicieron reaccionar (2 d agitación a temperatura ambiente) de manera análoga a 1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (**4**) y se procesaron. Rendimiento 200 mg (46 %) aceite viscoso, negro, que se utilizó sin limpieza adicional para la siguiente condensación. HRMS (ESI) (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup>): Calculado 426,1040, Hallado 426,1039, Δ = -0,1 mmu.

20

### Síntesis de colorantes de carbocianina



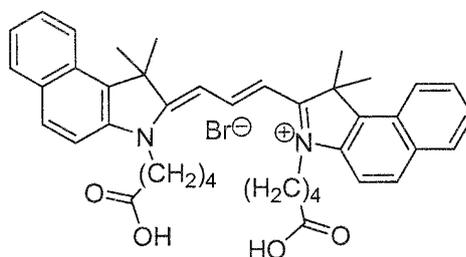
3a

**Bromuro de 3,3'-Di-(2-carboxyetil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3a)**: bromuro de 3-(2-carboxyetil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]-indolenio (**2a**, 540 mg, 1,50 mmol) se disolvió a atmósfera de argón en piridina (2,00 ml), se calentó 116 °C, se mezcló lentamente a goteo con trietil éster del ácido ortofórmico (0,250 ml, 3,00 mmol) (coloración azul violeta), se calentó 2 h a reflujo, tras el enfriamiento se mezcló con dietiléter (10,0 ml) (precipitación del colorante como sustancia sólida dorada), se decantó, se disolvió varias veces en poco etanol y se precipitó con dietiléter, finalmente se filtró, se secó a vacío y se limpió con cromatografía flash (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/ácido acético 1:1:0,4 para la aplicación del colorante, metanol/H<sub>2</sub>O/ácido acético 2:1:0,4 para la elución de subproductos, metanol/H<sub>2</sub>O/ácido acético 10:1:0,4 para la elución del colorante). Rendimiento 600 mg (70 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo, punto de fusión 199 °C. R<sub>f</sub> (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/ácido acético 10:1:0,4) = 0,62, IR (ATR): ν̄ = 3344 (w, br), 2921 (m, br), 1723 (s), 1633 (w), 1586 (w), 1552 (s), 1519 (m), 1471 (m), 1422 (s), 1350 (m), 1279 (w), 1226 (m), 1153 (m), 1127 (m), 1011 (m), 924 (s), 876 (w), 803 (w), 787 (w), 747 (w), 729 (w), 681 (w), 651 cm<sup>-1</sup> (w). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 8,27 (d, 2 H, H<sub>aromático</sub>, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz), 8,01 (t, 4 H, H<sub>aromático</sub>, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz), 7,67 (t, 5 H, H<sub>aromático</sub>, <sup>3</sup>J = 6,6 Hz), 7,50 (t, 2 H, H<sub>aromático</sub>, H<sub>alilo</sub>, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz), 6,57 (d, 2 H, H<sub>alilo</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 12,9 Hz), 4,68-4,45 (m, 4 H, 2 x NCH<sub>2</sub>), 2,95-2,75 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,06 ppm (s, 12 H, 4 x CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 176,1, 149,4, 139,2, 133,5, 132,2, 130,4, 129,7, 127,9, 127,4, 124,9, 121,9, 110,9, 110,9, 110,8, 65,5, 51,0, 26,6, 14,0 ppm. UV/VIS (EtOH): λ<sub>máx</sub> (E<sub>rel</sub>): 591 (1,0), 554 nm (0,68). UV/VIS (sustancia sólida/algodón): λ<sub>máx</sub> (E<sub>rel</sub>): 599 (1,0), 555 nm (0,98). UV/VIS (sustancia sólida/lana): λ<sub>máx</sub> (E<sub>rel</sub>): 559 (1,0), 595 nm (0,98). UV/VIS (sustancia sólida/pelos): λ<sub>máx</sub> (E<sub>rel</sub>): 595 (1,0), 555 nm (0,98). Fluorescencia (EtOH):

35

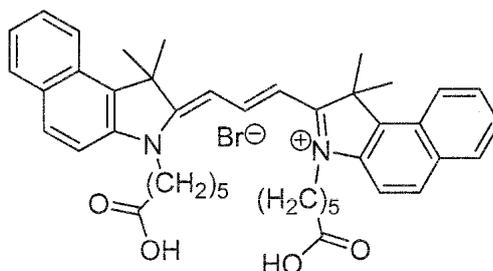
40

$\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 622 (1,0), 664 nm (0,70). Fluorescencia (sustancia s\olid/a/algod\on):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 667 (1,0), 643 nm (0,85). Fluorescencia (sustancia s\olid/a/lana):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 635 (1,0), 667 nm (0,95). Fluorescencia (sustancia s\olid/a/pelos):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 624 (1,0), 665 nm (0,69). Rendimiento cu\antico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 562$  nm,  $E_{562/1 \text{ cm}} = 0,0146$ ; Referencia: S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,35, HRMS (ESI) ( $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ): Calculado 573,2748, Hallado 573,2747,  $\Delta = -0,1$  5 mmu.



3b

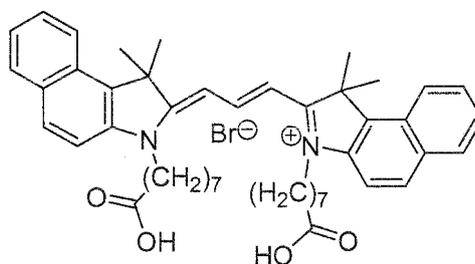
**Bromuro de 3,3'-di-(4-carboxybutil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3b):** bromuro de 3-(4-carboxibutilo)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2b, 140 mg, 0,36 mmol), 3-picolina (1,00 ml) y trietil \u00e9ster del \u00e1cido ortof\ormico (0,12 ml, 0,72 mmol) se llevaron a reacci\on como se describi\o en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3a) y se procesaron. Rendimiento 100 mg (39 %) de sustancia s\olid/a dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. Rf (RP 18, metanol/ $\text{H}_2\text{O}$ /\u00e1cido ac\u00e9tico 10:1:0,4) = 0,43, IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2922$  (s), 2348 (m), 2213 (w), 1707 (m), 1555 (s), 1519 (s), 1479 (m), 1427 (s), 1360 (m), 1226 (m), 1154 (m), 1014 (m), 936 (m), 805 (w), 746  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8,28$  (d, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $J = 8,5$  Hz), 8,03 (dd, 5 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J = 8,5$  Hz,  $^3J_{\text{E}} = 12,3$  Hz), 7,70-7,64 (m, 4 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ), 7,55-7,48 (m, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ), 6,55 (d, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,0$  Hz), 4,39-4,28 (m, 4 H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ), 2,49-2,35 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 2,09 (s, 12 H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), 2,00-1,91 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,90-1,80 ppm (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 175,9$ , 149,3, 39,4, 133,5, 132,2, 130,5, 129,7, 127,9, 127,4, 124,8, 121,9, 110,8, 101,9, 101,9, 50,9, 43,8, 26,6 ppm. UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 591 (100), 552 nm (69). UV/VIS (sustancia s\olid/a/algod\on):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 598 (1,0), 559 nm (0,98). UV/VIS (sustancia s\olid/a/lana):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 558 (1,0), 591 nm (0,95). UV/VIS (sustancia s\olid/a/pelos):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 598 (1,0), 560 nm (0,81). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 608 (1,0), 652 nm (0,30). Fluorescencia (sustancia s\olid/a/algod\on):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 667 (1,0), 628 nm (0,66). Fluorescencia (sustancia s\olid/a/lana):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 635 (1,0), 668 nm (0,97). Fluorescencia (sustancia s\olid/a/pelos):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 624 (1,0), 665 nm (0,68). Rendimiento cu\antico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 559$  nm,  $E_{559/1 \text{ cm}} = 0,0120$ , Referencia: S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,49, HRMS (ESI) ( $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4$ ): Calculado 629,3374 Hallado 629,3380,  $\Delta = 0,6$  mmu.



3c

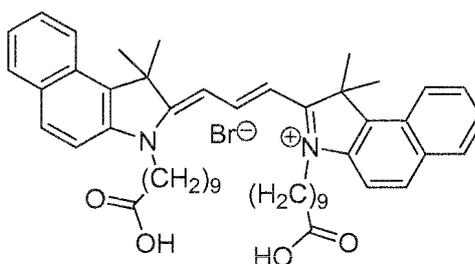
**Bromuro de 3,3'-Di-(5-carboxipentil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3c):** bromuro de 3-(5-carboxipentil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2c, 150 mg, 0,37 mmol), 3-picolina (2,00 ml) y trietil \u00e9ster del \u00e1cido ortof\ormico (0,10 ml, 0,74 mmol) se hicieron reaccionar como se describi\o en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3a) y se procesaron. Rendimiento 150 mg (55 %) de sustancia s\olid/a dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. Rf (RP 18, metanol/ $\text{H}_2\text{O}$ /\u00e1cido ac\u00e9tico 10:1:0,4) = 0,66, IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3416$  (w, br), 3054 (w), 2978 (w), 2935 (w), 2859 (w), 1727 (s), 1626 (w), 1588 (w), 1547 (s), 1519 (m), 1487 (m), 1469 (w), 1424 (s), 1370 (w), 1348 (w), 1275 (w), 1227 (s), 1170 (m), 1140 (m), 1125 (m), 1031 (w), 1011 (m), 977 (m), 926 (s), 891 (w), 878 (w), 865 (w), 829 (w), 805 (m), 787 (w), 769 (w), 748 (w), 725 (w), 684 (w), 652  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8,78$  (t, 1 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J = 13,5$  Hz), 8,30 (d, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^3J = 8,5$  Hz), 8,06 (d, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^3J = 8,8$  Hz), 8,02 (d, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^3J = 8,2$  Hz), 7,68 (ddd, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^4J = 1,3$  Hz,  $^3J = 6,9$  Hz,  $^3J = 8,4$  Hz), 7,64 (d, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^3J = 8,9$  Hz), 7,52 (ddd, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^4J = 1,0$  Hz,  $^3J = 6,9$  Hz,  $^3J = 8,1$  Hz), 6,53 (d, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,5$  Hz), 4,30 (t, 4 H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J = 7,5$  Hz), 2,35 (t, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $^3J = 7,2$  Hz), 2,11 (s, 12H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), 2,04-1,86 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,79-1,70 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,63-1,55 ppm (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 175,9$ , 149,3, 139,4, 133,5, 132,2, 130,5, 129,7, 127,9, 127,4, 124,9, 121,9, 110,8, 101,7, 51,0, 43,9, 27,1, 26,6, 26,1, 22,8, 16,9 ppm. UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 591 (1,0), 554 nm (0,68). UV/VIS (sustancia s\olid/a/algod\on):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 598 (1,0), 554 nm (0,99). UV/VIS (sustancia s\olid/a/lana):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 558 (1,0),

594 nm (0,97). UV/VIS (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 598 (1,0), 556 nm (0,90). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 611 (1,0), 655 nm (0,50). Fluorescencia (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 661 (1,0), 644 nm (0,93). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 632 (1,0), 667 nm (0,88). Fluorescencia (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 623 (1,0), 660 nm (0,71). Rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 559$  nm,  $E_{562/1}$  um = 0,0126; Referencia: 5 S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,50, HRMS (ESI) ( $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ): Calculado 657,3687, Hallado 657,3691,  $\Delta = 0,4$  mmu.



3d

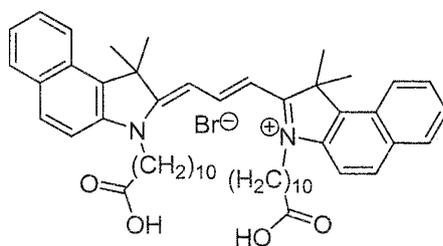
**Bromuro de 3,3'-Di-(7-carboxiheptil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3d):** bromuro de 3-(7-carboxiheptil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]-indolenio (**2d**, 150 mg, 0,35 mmol), 3-picolina (1,00 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,12 ml, 0,70 mmol) se hicieron reaccionar como se describió en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3a**) y se procesaron. Rendimiento 80,0 mg (54 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2927$  (s), 2348 (w), 2233 (w), 1720 (s, br), 1552 (s), 1519 (m), 1479 (w), 1422 (s), 1351 (m), 1225 (m), 1141 (m), 1011 (m), 931 (m), 806  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8,78$  (t, 1 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,5$  Hz), 8,30 (d, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 8,3$  Hz), 8,05 (t, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 7,8$  Hz), 7,73-7,61 (m, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,57-7,49 (m, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 6,53 (d, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,3$  Hz), 4,29 (t, 4 H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J = 7,7$  Hz), 2,29 (t, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $^3J = 7,3$  Hz), 2,11 (s, 12 H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), 1,99-1,84 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,63-1,40 ppm (m, 16 H, 8 x  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 175,9$ , 133,5, 132,2, 130,5, 129,7, 127,9, 127,4, 125,2, 124,9, 121,9, 112,4, 110,7, 101,7, 57,0, 51,0, 26,6, 16,9 ppm. UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 591 (1,0), 554 nm (0,70). UV/VIS (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 599 (1,0), 554 nm (0,99). UV/VIS (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 558 (1,0), 595 nm (0,97). UV/VIS (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 599 (1,0), 555 nm (0,92). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 602 (1,0), 661 nm (0,25). Fluorescencia (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 669 (1,0), 646 nm (0,94). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 632 (1,0), 668 nm (0,89). Fluorescencia (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 635 (1,0), 666 nm (0,86). Rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 558$  nm,  $E_{562/1}$  cm = 0,0161. Referencia S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,43. HRMS (ESI) ( $\text{C}_{47}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ): Calculado 713,4313, Hallado 713,4324,  $\Delta = 1,1$  mmu.



3e

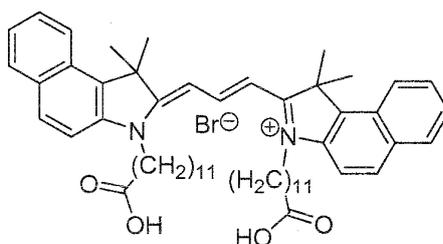
**Bromuro de 3,3'-Di-(9-carboxinonil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3e):** bromuro de 3-(9-carboxinonil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2e**, 100 mg, 0,21 mmol), 3-picolina (1,00 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,07 ml, 0,43 mmol) se hicieron reaccionar como se describió en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3a**) y se procesaron. Rendimiento 41,0 mg (23 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. Rf (RP 18, metanol/ $\text{H}_2\text{O}$ /ácido acético 10 : 1 : 0,4) = 0,4, IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3381$  (w), 3056 (w), 2923 (s), 2852 (s), 2350 (w), 2287 (w), 1711 (m), 1626 (w), 1588 (w), 1554 (s), 1520 (m), 1479 (m), 1423 (s), 1357 (m), 1277 (w), 1224 (m), 1168 (m), 1142 (m), 1127 (m), 1012 (m), 971 (w), 930 (s), 898 (w), 867 (w), 806 (m), 786 (w), 746 (w), 726 (w), 685 (w), 676 (w), 652  $\text{cm}^{-1}$  (m).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8,78$  (t, 1 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,2$  Hz), 8,29 (d, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 8,6$  Hz), 8,06 (d, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 8,8$  Hz), 8,03 (d, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 8,1$  Hz), 7,72-7,62 (m, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,55-7,50 (m, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 6,51 (d, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,5$  Hz), 4,29 (t, 4 H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J = 7,5$  Hz), 2,20 (t, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $^3J = 7,2$  Hz), 2,11 (s, 12 H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), 1,96-1,88 (m, 8 H, 4 x  $\text{CH}_2$ ), 1,60-1,50 (m, 8 H, 4 x  $\text{CH}_2$ ), 1,49-1,40 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,33-1,30 ppm (m, 8 H, 4 x  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 175,9$ , 149,3, 139,4, 133,5, 132,2, 130,5, 129,8, 127,9, 127,5, 124,9, 121,9, 110,8, 101,6, 51,0, 44,0, 28,9, 28,9, 28,8, 27,4, 26,6, 26,3, 25,2, 16,9 ppm. UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 594 (1,0), 555 nm (0,65). UV/VIS (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 569 (1,0), 557 nm (0,99). UV/VIS (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 565 (1,0), 597 nm (0,90). UV/VIS (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ) 603 (1,0), 557 nm (0,95).

Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 604 (1,0), 651 nm (0,25). Fluorescencia (sustancia s\olido/algod\on):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 669 (1,0), 645 nm (0,94). Fluorescencia (sustancia s\olido/lana):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 632 (1,0), 668 nm (0,89). Fluorescencia (sustancia s\olido/pelos):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 635 (1,0), 666 nm (0,87). Rendimiento cu\antico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 557$  nm,  $E_{562/1 \text{ cm}} = 0,0180$ , Referencia S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,59, HRMS (ESI) ( $\text{C}_{51}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ): Calculado 769,4939, Hallado 769,4941,  $\Delta = 0,2$  mmu.



3f

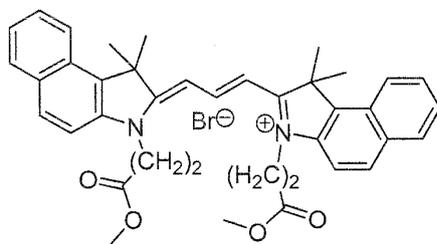
**Bromuro de 3,3'-di-(10-carboxidecil)-1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3f):** bromuro de 3-(10-carboxi-decil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2f, 117 mg, 0,25 mmol), piridina (2,5 ml) y trietil \u00e9ster del \u00e1cido ortof\ormico (0,08 ml, 0,5 mmol) se hicieron reaccionar como se describi\o en bromuro 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H dibenz[e]indocarbocianina (3a) (120 \u00b0C) y se procesaron. Rendimiento 118 mg (54 %) de sustancia s\olido dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3381$  (w), 3056 (w), 2923 (s), 2852 (s), 2350 (w), 2287 (w), 1711 (m), 1626 (w), 1588 (w), 1554 (s), 1520 (m), 1479 (m), 1423 (s), 1357 (m), 1277 (w), 1224 (m), 1012 (m), 971 (w), 930 (s), 898 (w), 867 (w), 806 (m), 786 (w), 746 (w), 726 (w), 685 (w), 676 (w), 652  $\text{cm}^{-1}$  (m).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8,77$  (t, 1 H,  $\text{CH}_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,4$  Hz), 8,29 (d, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^3J = 8,6$  Hz), 8,05 (d, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^3J = 8,7$  Hz), 8,02 (d, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^3J = 8,4$  Hz), 7,70-7,62 (m, 4 H,  $\text{CH}_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ), 7,52 (t, 2 H,  $\text{CH}_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^3J = 7,5$  Hz), 6,50 (d, 2 H,  $\text{CH}_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,6$  Hz), 4,28 (t, 4 H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J = 7,1$  Hz), 2,30-2,13 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ), 2,10 (s, 12 H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), 1,98-1,88 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,58-1,50 (m, 8 H, 4 x  $\text{CH}_2$ ), 1,35-1,22 ppm (m, 20 H, 10 x  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 175,9$ , 149,2, 139,4, 133,5, 132,2, 131,3, 130,5, 129,7, 127,9, 127,5, 124,9, 121,9, 114,7, 110,8, 101,6, 51,0, 44,0, 29,0, 28,9, 27,4 26,6, 26,3, 22,8 ppm. UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 590 (1,0), 553 nm (0,70). UV/VIS (sustancia s\olido/algod\on):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 597 (1,0), 555 nm (0,99). UV/VIS (sustancia s\olido/lana):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 557 (1,0), 596 nm (0,96). UV/VIS (sustancia s\olido/pelos):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 601 (1,0), 556 nm (0,97). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 610 (1,0), 656 nm (0,54). Fluorescencia (sustancia s\olido/algod\on):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 670 (1,0), 641 nm (0,83). Fluorescencia (sustancia s\olido/lana):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 667 (1,0), 641 nm (0,98). Fluorescencia (sustancia s\olido/pelos):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 640 (1,0), 667 nm (0,93). Rendimiento cu\antico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 557$  nm,  $E_{562/1 \text{ cm}} = 0,0131$ , Referencia S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,33, HRMS (ESI) ( $\text{C}_{53}\text{H}_{69}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ): Calculado 797,5252, Hallado 797,5267,  $\Delta = 1,5$  mmu.



3g

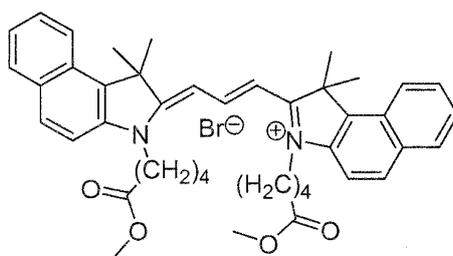
**Bromuro de 3,3'-di-(11-carboxiundecil)-1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3g):** bromuro de 3-(11-carboxiundecil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (2g, 340 mg, 7,00  $\mu\text{mol}$ ), 3-picolina (1,00 ml) y trietil \u00e9ster del \u00e1cido ortof\ormico (0,020 mg, 0,020 ml, 0,014 mmol) se hicieron reaccionar como se describi\o en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3a) y se procesaron (cromatograf\u00eda con 2 N HCl en lugar de \u00e1cido ac\u00e9tico). Rendimiento 12,0 mg (19 %) de sustancia s\olido dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. Rf (RP 18, metanol/ $\text{H}_2\text{O}$ /HCl 10:1:0,4) = 0,8, IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3350$  (w), 2922 (s), 2851 (m), 1710 (m), 1625 (w), 1587 (w), 1553 (s), 1519 (m), 1479 (m), 1422 (s), 1356 (m), 1278 (w), 1259 (w), 1224 (m), 1169 (m), 1141 (w), 1127 (m), 1012 (m), 973 (w), 931 (s), 896 (w), 806 (m), 786 (w), 746 (w), 726 (w), 685 (w), 675  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8,78$  (t, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,5$  Hz), 8,29 (d, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^3J = 8,5$  Hz), 8,06 (d, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^3J = 8,8$  Hz), 8,03 (d, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^3J = 8,2$  Hz), 7,68 (ddd, 3 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^4J = 1,2$  Hz,  $^3J = 6,9$  Hz,  $^3J = 8,4$  Hz), 7,64 (d, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^3J = 8,9$  Hz), 7,53 (ddd, 2 H,  $H_{\text{arom\acute{a}tico}}$ ,  $^4J = 0,9$  Hz,  $^3J = 6,9$  Hz, 3 J = 8,0 Hz), 6,50 (d, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,5$  Hz), 4,29 (t, 4 H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J = 7,4$  Hz), 2,18 (t, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $^3J = 7,4$  Hz), 2,11 (s, 12 H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), 1,96-1,88 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,57-1,49 (m, 8 H, 4 x  $\text{CH}_2$ ), 1,47-1,40 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,36-1,28 ppm (m, 20 H, 10 x  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 178,6$ , 175,9, 149,2, 139,4, 133,5, 132,2, 130,5, 129,7, 127,9, 127,5, 124,9, 121,9, 110,8, 101,7, 56,9, 51,0, 44,0, 29,1, 29,0, 29,0, 28,9, 27,3, 26,6, 26,3, 25,4, 16,9 ppm. UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 590 (1,0), 553 nm (0,70). UV/VIS (sustancia s\olido/algod\on):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 600 (1,0), 555 nm (0,97).

UV/VIS (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 603 (1,0), 556 nm (0,95). UV/VIS (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 607 (1,0), 556 nm (0,93). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 604 (1,0), 656 nm (0,20). Fluorescencia (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 667 (1,0), 643 nm (0,94). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 638 (1,0), 667 nm (0,93). Fluorescencia (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 634 (1,0), 668 nm (0,88). Rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{máx}} = 560$  nm,  $E_{562/1 \text{ cm}} = 0,0127$ , Referencia S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,35, HRMS (ESI) ( $\text{C}_{55}\text{H}_{73}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ): Calculado 825,5565, Hallado 825,5567,  $\Delta = 0,2$  mmu.



3h

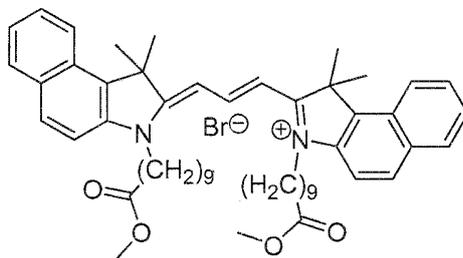
- 10 **Bromuro de 3,3'-di-(2-metoxicarboniletíl)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3h):** bromuro de 3-(2-metoxicarboniletíl)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2h**, 300 mg, 0,797 mmol), 3-picolina (2,0 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,26 ml, 1,60 mmol) se hicieron reaccionar como se describió en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietíl)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3a**) (100 °C) y se procesaron sin cromatografía. Rendimiento 290 mg (53 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 2925$  (s), 2856 (w), 2541 (w), 1960(w), 1722 (s), 1625 (m), 1567 (m), 1555 (s), 1519 (m), 1476 (m), 1422 (s), 1352 (m), 1278 (m), 1232 (w), 1155 (m), 1126 (w), 1011 (m), 924 (m, br), 875 (w), 804 (m), 786 (w), 804 (m), 786 (w), 744  $\text{cm}^{-1}$  (m).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta = 8,42$  (t, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,4$  Hz), 8,11 (d, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J = 8,0$  Hz), 7,96 (d, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 8,5$  Hz), 7,40-7,30 (m, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,16 (t, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 7,5$  Hz), 6,38 (d, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,4$  Hz), 4,35-4,30 (m, 4 H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ), 3,31 (s, 6 H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 2,68 (t, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 6,6$  Hz), 1,71 ppm (s, 12 H, 4 x  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 177,7$ , 172,5, 151,1, 140,5, 134,9, 133,7, 131,9, 131,3, 131,2, 129,3, 129,0, 126,5, 123,5, 112,3, 52,5, 41,5, 33,0, 28,2, 24,2 ppm. UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 592 (1,0), 553 nm (0,67). UV/VIS (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 600 (1,0), 554 nm (0,99). UV/VIS (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 597 (1,0), 560 nm (0,97). UV/VIS (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 597 (1,0), 558 nm (0,98). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 609 (1,0), 656 nm (0,53). Rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{máx}} = 562$  nm,  $E_{562/1 \text{ cm}} = 0,0178$ , Referencia S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,24, HRMS (ESI) ( $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ): Calculado 601,3061, Hallado 601,3044,  $\Delta = -1,7$  mmu.



3i

- 30 **Bromuro de 3,3'-di-(4-metoxycarbonilbutil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3i):** bromuro de 3-(4-metoxycarbonilbutil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2i**, 253 mg, 0,626 mmol), 3-picolina (2,2 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,2 ml, 1,3 mmol) se hicieron reaccionar como se describió en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietíl)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3a**) (100 °C) y se procesaron (cromatografía con 2 N HCl en lugar de ácido acético). Rendimiento 50 mg (11 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3354$  (w, br), 3140(w), 3030(w), 2960(w), 2924 (s), 2855 (w), 2167 (w), 1705 (m, br), 1623 (w), 1587 (w), 1554 (s), 1520 (m), 1479 (m), 1425 (s), 1353 (m), 1278 (w), 1260 (w), 1226 (m), 1153 (s), 1128 (m), 1066 (w), 1013 (m), 982 (w), 937 (m), 917 (w), 895 (w), 865 (w), 807 (m), 786 (w), 746 (w), 727  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8,79$ -8,76 (m, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 8,30 (d, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 8,4$  Hz), 8,04 (dd, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J = 8,5$  Hz,  $^3J_{\text{E}} = 14,9$  Hz), 7,71-7,64 (m, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,55-7,51 (m, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 6,54 (d, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,5$  Hz), 4,31 (t, 4 H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J = 7,3$  Hz), 2,48 (t, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7,0$  Hz), 2,10 (s, 12 H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), 1,99-1,92 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,87-1,80 ppm (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 175,9$ , 174,0, 149,3, 149,2, 139,4, 133,5, 132,2, 130,5, 129,7, 127,5, 125,0, 121,9, 110,8, 101,8, 51,0, 43,6, 32,7, 26,6, 21,7 ppm. UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 592 (1,0), 555 nm (0,72). UV/VIS (sustancia sólida/algodón  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 602(1,0), 555 nm (0,98). UV/VIS (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 557 (1,0), 556 nm (0,98). UV/VIS (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 602 (1,0), 558 (0,92), 631 nm (0,89). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 608 (1,0), 658 nm (0,49). Fluorescencia (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 668 (1,0), 630 nm (0,55). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 667

(1,0), 635 nm (0,98). Fluorescencia (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 667 (1,0), 623 nm (0,66). Rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}} = 558$  nm,  $E_{552/1 \text{ cm}} = 0,0114$ , Referencia S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,40, HRMS (ESI) ( $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ): Calculado 657,3687, Hallado 657,3675,  $\Delta = -1,2$  mmu.

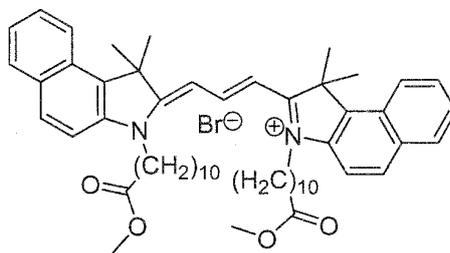


3j

5

**Bromuro de 3,3'-di-(9-metoxicarbonilnonyl)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3j):** bromuro de 3-(9-metoxicarbonilnonyl)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2j**, 300 mg, 0,633 mmol), 3-picolina (2,0 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,20 ml, 1,26 mmol) se hicieron reaccionar como se describió en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3a**) (100 °C) y se procesaron sin cromatografía. Rendimiento 113 mg (20 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3413$  (s, br), 3032 (m), 2971 (w), 2932 (m), 2855 (w), 2361 (s), 2339 (m), 2066 (w), 1729 (m), 1634 (s), 1591 (w), 1555 (m), 1505 (s), 1483 (w), 1429 (s), 1385 (w), 1357 (w), 1324 (w), 1246 (w), 1230 (w), 1204 (w), 1160 (s), 1096 (w), 1051 (w), 1014 (w), 981 (w), 934 (m), 893 (w), 810 (s), 751 (w), 728 (w), 685  $\text{cm}^{-1}$  (s). UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 591 (1,0), 551 nm (0,73). UV/VIS (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 600 (1,0), 559 nm (0,94). UV/VIS (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 599 (1,0), 559 nm (0,92). UV/VIS (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 699 (1,0), 558 nm (0,95). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 610 (1,0), 658 nm (0,51). Rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 559$  nm,  $E_{559/1 \text{ cm}} = 0,0145$ , Referencia S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,47, HRMS (ESI) ( $\text{C}_{53}\text{H}_{69}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ): Calculado 797,5252, Hallado. 797,5252,  $\Delta = 0,03$  mmu.

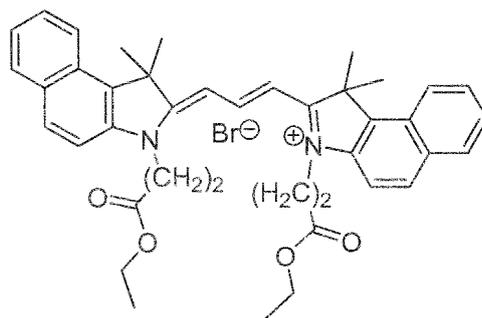
20



3k

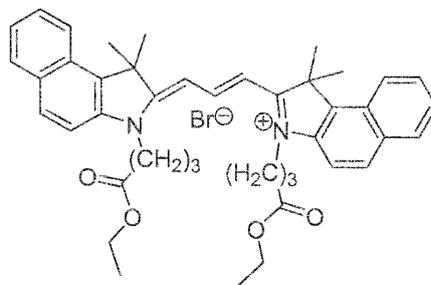
**Bromuro de 3,3'-di-(10-methorycarbonildecil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3k):** bromuro de 3-(10-metoxicarbonildecil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2k**, 300 mg, 0,633 mmol), piridina (1,0 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,16 ml, 0,94 mmol) se hicieron reaccionar como se describió en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3a**) (100 °C) y se procesaron sin cromatografía. Rendimiento 149 mg (35 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3403$  (s, br), 3131 (w), 3055 (w), 2972 (w), 2927 (s), 2853 (m), 2361 (w), 2337 (w), 2170 (w), 1731 (s), 1633 (m), 1586 (w), 1553 (s), 1519 (m), 1484 (m), 1425 (s), 1392 (w), 1356 (w), 1277 (w), 1227 (m), 1171 (s), 1143 (w), 1128 (w), 1050 (w), 1012 (m), 975 (w), 930 (m), 897 (w), 808 (w), 780 (w), 748 (w), 726 (w), 682  $\text{cm}^{-1}$  (w). UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 591 (1,0), 550 nm (0,69). UV/VIS (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 603(1,0), 559 nm (0,95). UV/VIS (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 596 (1,0), 557 nm (0,97). UV/VIS (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 600 (1,0), 557 nm (0,95). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 610 (1,0), 657 nm (0,53). Rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 560$  nm,  $E_{562/1 \text{ cm}} = 0,0174$ , Referencia S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,36, HRMS (ESI) ( $\text{C}_{55}\text{H}_{73}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ): Calculado 825,5565, Hallado 825,5569,  $\Delta = 0,4$  mmu.

35



31

**Bromuro de 3,3'-di-(2-etoxicarboniletil)-1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (31):** bromuro de 3-(2-etoxicarboniletil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**21**, 200 mg, 0,51 mmol), 3-picolina (1,1 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,17 ml, 1,02 mmol) se hicieron reaccionar como se describió en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3a**) (120 °C) y se procesaron (cromatografía con 2 N HCl en lugar de ácido acético). Rendimiento 121 mg (33 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3054 (w), 2973 (w), 2927 (w), 2574 (w), 2366 (w), 1723 (s), 1626 (w), 1587 (w), 1554 (s), 1520 (m), 1477 (m), 1425 (s), 1393 (w), 1353 (m), 1279 (w), 1227 (m), 1154 (m), 1128 (w), 1047 (w), 1012 (m), 987 (w), 925 (s), 877 (w), 806 (m), 786 (w), 746 (w), 728 (w), 684  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 8,80-8,75 (m, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 8,28 (d, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J$  = 8,6 Hz), 8,03 (dd, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J$  = 8,6 Hz,  $^3J_{\text{E}}$  = 13,5 Hz), 7,70-7,65 (m, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,54-7,49 (m, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 6,54 (d, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}}$  = 13,4 Hz), 4,13 (t, 4 H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J$  = 6,8 Hz), 3,60 (q, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  = 7,0 Hz), 2,73 (t, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J$  = 6,9 Hz), 1,58 (s, 12 H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), 1,17 ppm (t, 6 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  = 7,1 Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 178,1, 172,9, 151,4, 140,8, 135,2, 134,0, 132,2, 131,5, 129,6, 129,3, 126,8, 123,1, 112,6, 111,6, 52,8, 41,7, 37,6, 33,2, 28,4, 24,5 ppm. UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 598 (1,0), 561 nm (0,69). UV/VIS (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 560 (1,0), 555 nm (0,99). UV/VIS (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 597 (1,0), 555 nm (0,98). UV/VIS (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 560 (1,0), 554 nm (0,94). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 608 (1,0), 659 nm (0,54). Fluorescencia (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 666 (1,0), 642 nm (0,93). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 664 (1,0), 639 nm (0,98). Fluorescencia (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 636 (1,0), 664 nm (0,92). Rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 561 nm,  $E_{561/1 \text{ cm}}$  = 0,0135, Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,33, HRMS (ESI): ( $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4$   $^+$ ): Calculado 629,3374, Hallado 629,3385,  $\Delta$  = 1,1 mmu.

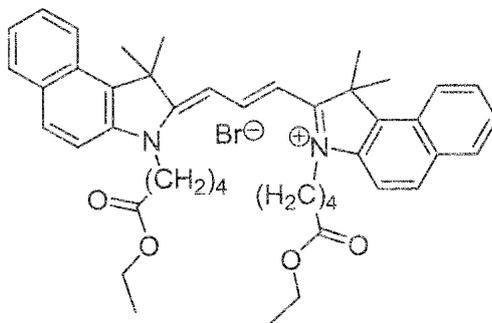


3m

25

**Bromuro de 3,3'-Di-(3-etoxicarbonilpropil)-1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3m):** bromuro de 3-(3-etoxicarbonilpropil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2m**, 250 mg, 0,620 mmol), 3-picolina (1,0 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,200 ml, 1,24 mmol) se hicieron reaccionar como se describió en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3a**) (100 °C) y se procesaron (cromatografía con 2 N HCl en lugar de ácido acético). Rendimiento 215 mg (47 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3391 (w), 2969 (w), 2921 (m), 1726 (s), 1622 (m), 1589 (w), 1557 (s), 1520 (m), 1477 (m), 1427 (s), 1352 (m), 1227 (m), 1154 (s), 1123 (w), 1067 (w), 1014 (m), 941 (s), 899 (w), 805 (m), 791 (w), 757 (m), 728 (w), 675 (w), 652 (m), 638  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 8,81-8,73 (m, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 8,28 (d, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J$  = 8,4 Hz), 8,01 (dd, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J$  = 8,3 Hz,  $^3J_{\text{E}}$  = 14,5 Hz), 7,71-7,62 (m, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,52-7,47 (m, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 6,54 (d, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}}$  = 13,8 Hz), 4,34-4,28 (m, 4 H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ), 4,11 (q, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  = 7,1 Hz), 2,62-2,57 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 2,20-2,13 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 2,07 (s, 12 H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), 1,20 ppm (t, 6 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J$  = 7,1 Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 176,1, 173,0, 149,5, 139,3, 133,5, 132,2, 130,6, 129,8, 127,9, 125,0, 121,9, 110,7, 101,8, 60,4, 51,0, 46,9, 43,2, 30,2, 26,6, 22,8, 13,1 ppm. UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 598 (1,0), 559 nm (0,63). UV/VIS (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 600 (1,0), 555 nm (0,99). UV/VIS (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 559 (1,0), 594 nm (0,98). UV/VIS (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 597 (1,0), 554 nm (0,96). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 610 (1,0), 657 nm (0,56). Fluorescencia (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 667 (1,0), 642 nm (0,88). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 635 (1,0), 665

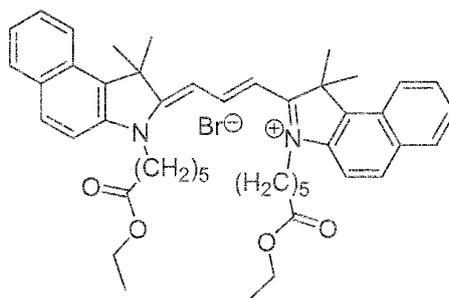
nm (0,97). Fluorescencia (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 665 (1,0), 639 nm (0,97). Rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 560$  nm,  $E_{562/1 \text{ cm}} = 0,0132$ , Referencia S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,61, HRMS (ESI) ( $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ): Calculado 657,3687, Hallado 657,3695,  $\Delta = 0,8$  mmu.



5

3n

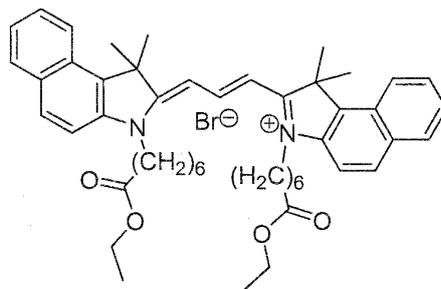
**Bromuro de 3,3'-di-(4-etoxicarbonilbutil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3n):** bromuro de 3-(4-etoxicarbonilbutil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2n**, 250 mg, 0,6 mmol), 3-picolina (1,1 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,2 ml, 1,2 mmol) se hicieron reaccionar como se describió en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3a**) (100 °C) y se procesaron (cromatografía con 2 N HCl en lugar de ácido acético). Rendimiento 105 mg (23 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3420$  (w), 2921 (s), 2851 (m), 1726 (s), 1622 (m), 1589 (w), 1555 (s), 1520 (s), 1477 (m), 1428 (s), 1352 (m), 1227 (m), 1154 (s), 1123 (w), 1067 (w), 1014 (m), 941 (m), 899 (w), 805 (m), 785 (w), 744 (m), 728 (w), 685 (w), 652  $\text{cm}^{-1}$  (m).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8,76$  (t, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 13,1$  Hz), 8,28 (d, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 8,3$  Hz), 8,03 (dd, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J = 8,6$  Hz,  $^3J_{\text{E}} = 12,3$  Hz), 7,75-7,60 (m, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,55-7,49 (m, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 6,51 (d, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,0$  Hz), 4,35-4,28 (m, 4 H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ), 4,10 (q, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$   $\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7,1$  Hz), 2,45 (t, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J = 6,5$  Hz), 2,09 (s, 12 H, 4 x  $\text{CH}_3$ ), 2,00-1,92 (m, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,20 ppm (t, 6 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7,1$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 177,5$ , 174,9, 169,4, 150,8, 140,8, 133,7, 132,0, 131,2, 129,3, 129,0, 126,4, 123,4, 112,2, 103,2, 79,5, 69,2, 61,6, 52,5, 34,5, 28,1, 23,2, 14,5 ppm. UV/VIS (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 598 (1,0), 558 nm (0,64). UV/VIS (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 560 (1,0), 556 nm (0,97). UV/VIS (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 598 (1,0), 557 nm (0,98). UV/VIS (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 598 (1,0), 555 nm (0,94). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 610 (1,0), 660 nm (0,52). Fluorescencia (sustancia sólida/algodón):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 670 (1,0), 643 nm (0,95). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 631 (1,0), 664 nm (0,95). Fluorescencia (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 625 (1,0), 664 nm (0,96). Rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\lambda_{\text{exc}} = 559$  nm,  $E_{562/1 \text{ cm}} = 0,0128$ , Referencia S-13 con  $\Phi = 1,00$ ): 0,43, HRMS (ESI) ( $\text{C}_{45}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_4^+$ ): Calculado 685,4000, Hallado 685,4010,  $\Delta = 1,0$  mmu.



3o

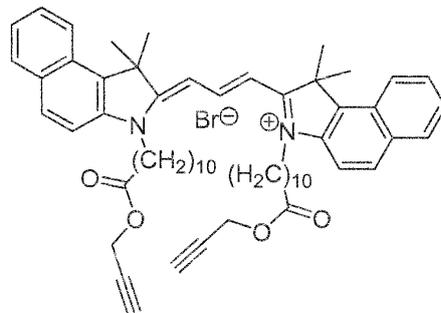
**Bromuro de 3,3'-Di-(5-etoxicarbonilpentil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3o):** bromuro de 3-(5-etoxicarbonilpentil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2o**, 400 mg, 0,93 mmol), piridina (1,5 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,30 ml, 1,85 mmol) se hicieron reaccionar como se describió en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3a**) (100 °C) y se procesaron. Se prescindió en este caso de una limpieza mediante cromatografía flash, dado que en este caso el producto se descompone en el ácido correspondiente. Rendimiento 363 mg (50 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. IR (ATR):  $\tilde{\nu} = 3312$  (w), 2930 (m), 2859 (m), 2361 (w), 2338 (w), 1724 (s), 1626 (w), 1587 (w), 1553 (s), 1520 (m), 1480 (m), 1423 (s), 1356 (m), 1278 (w), 1225 (m), 1169 (w), 1143 (w), 1126 (w), 1071 (w), 1012 (m), 972 (w), 927 (m), 898 (w), 877 (w), 806 (m), 747 (w), 726 (w), 685  $\text{cm}^{-1}$  (w).  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8,78$  (t, 1 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 13,6$  Hz), 8,31 (d, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J = 7,8$  Hz), 8,10-8,00 (m, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $H_{\text{alilo}}$ ), 7,75-7,63 (m, 4 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,57-7,49 (m, 2 H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 6,55 (d, 2 H,  $H_{\text{alilo}}$ ,  $^3J_{\text{E}} = 13,4$  Hz), 4,30 (t, 4 H, 2 x  $\text{NCH}_2$ ,  $^3J = 7,5$  Hz), 4,07 (q, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$   $\text{CH}_3$ ,  $^3J = 7,1$  Hz), 2,37 (t, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2$ ,  $^3J = 7,0$  Hz), 2,11 (s, 12 H, 4 x  $\text{CH}_3$ ),

2,00-1,81 (m, 4 H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,79-1,55 (m, 8 H, 4 x CH<sub>2</sub>), 1,18 ppm (t, 6 H, 2 x CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 177,4, 175,3, 150,8, 145,7, 140,9, 135,0, 133,7, 132,0, 131,2, 129,6, 126,4, 123,4, 112,3, 103,3, 61,5, 52,5, 45,9, 34,9, 28,6, 28,1, 27,3, 25,8, 16,8, 14,8 ppm. UV/VIS (EtOH): λ<sub>máx</sub> (E<sub>rel</sub>): 591 (1,0), 554 nm (0,73). UV/VIS (sustancia sólida/algodón): λ<sub>máx</sub> (E<sub>rel</sub>): 598 (1,0), 554 nm (0,97). UV/VIS (sustancia sólida/lana): λ<sub>máx</sub> (E<sub>rel</sub>): 599 (1,0), 554 nm (0,99). UV/VIS (sustancia sólida/pelos): λ<sub>máx</sub> (E<sub>rel</sub>): 600 (1,0), 554 nm (0,95). Fluorescencia (EtOH): λ<sub>máx</sub> (I<sub>rel</sub>): 615 (1,0), 655 nm (0,57). Fluorescencia (sustancia sólida/algodón): λ<sub>máx</sub> (I<sub>rel</sub>): 666 (1,0), 642 nm (0,93). Fluorescencia (sustancia sólida/lana): λ<sub>máx</sub> (I<sub>rel</sub>): 664 (1,0), 638 nm (0,98). Fluorescencia (sustancia sólida/pelos): λ<sub>máx</sub> (I<sub>rel</sub>): 636 (1,0), 665 nm (0,92). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>, λ<sub>exc</sub> = 558 nm, E<sub>558/1 cm</sub> = 0,0138, Referencia S-13 con Φ = 1,00): 0,36, HRMS (ESI) (C<sub>47</sub>H<sub>57</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>): Calculado 713,4313, Hallado 713,4331, Δ = 1,8 mmu.



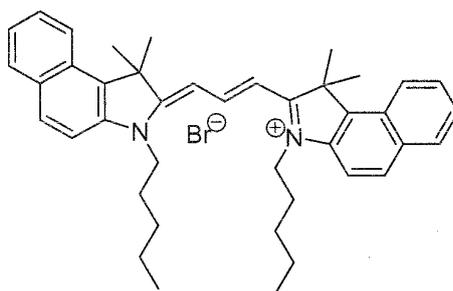
3p

**Bromuro de 3,3'-Di-(6-etoxicarbonilhexil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3p):** bromuro de 3-(6-etoxicarbonilhexil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2p**, 95,0 mg, 0,213 mmol), 3-picolina (1,00 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,070 ml, 0,426 mmol) se hicieron reaccionar como se describió en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3a**) (100 °C) y se procesaron. Se prescindió en este caso de una limpieza mediante cromatografía flash, dado que en este caso el producto se descompone en el ácido correspondiente. Rendimiento 49 mg (28 %). IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3064 (w), 2936 (s), 2864 (w), 2540 (w), 2361 (s), 2338 (s), 2162 (w), 1718 (s, br), 1654 (w), 1636 (w), 1558 (m), 1522 (m), 1507 (w), 1431 (s), 1362 (w), 1226 (w), 1174 (m), 1155 (w), 1017 (w), 938 (m), 814 (w), 750 (w), 668 cm<sup>-1</sup> (m). UV/VIS (EtOH): λ<sub>máx</sub> (E<sub>rel</sub>): 588 (1,0), 553 nm (0,76). Fluorescencia (EtOH): λ<sub>máx</sub> (I<sub>rel</sub>): 608 (1,0), 655 nm (0,51). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>, λ<sub>exc</sub> = 561 nm, E<sub>502/1 cm</sub> = 0,0154, Referencia S-13 con Φ = 1,00): 0,35, HRMS (ESI) (C<sub>49</sub>H<sub>61</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>): Calculado 741,4626, Hallado 741,4613, Δ = 1,3 mmu.



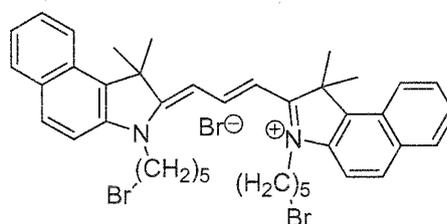
3q

**Bromuro de 3,3'-Di-(10-propargiloaycarbonildecil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3q):** bromuro de 3-(10-propargiloaycarbonildecil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (**2q**) (900 mg, 1,76 mmol), piridina (2,0 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,6 ml, 3,51 mmol) se hicieron reaccionar como se describió en bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3a**) (100 °C) y se procesaron. Se prescindió en este caso de una limpieza mediante cromatografía flash, dado que el producto se descompone en este caso. Rendimiento 621 mg (37 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas fluorescentes en rojo. UV/VIS (EtOH): λ<sub>máx</sub> (E<sub>rel</sub>): 591 (1,0), 550 nm (0,77). Fluorescencia (EtOH): λ<sub>máx</sub> (I<sub>rel</sub>): 609 (1,0), 655 nm (0,50). HRMS (ESI) (C<sub>59</sub>H<sub>73</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>): Calculado 873,5565, Hallado 873,5571, Δ = 0,6 mmu.



6j

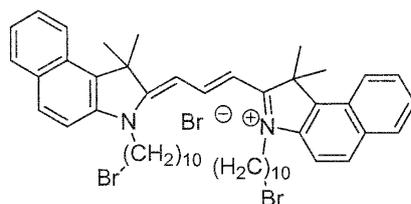
**Bromuro de 3,3'-Di-(pentil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (6j); compuesto de referencia:**  
 bromuro de 1,1,2-trimetil-3-pentil-1H-benz[e]indolenio (100 mg, 0,277 mmol) se disolvió a atmósfera protectora N<sub>2</sub> en piridina (1,0 ml), a 100 °C se calentaron, se mezclaron lentamente a goteo con trietil éster del ácido ortofórmico (0,1 ml, 0,5 mmol), se calentaron 2 h a 100 °C, se dejaron enfriar, se mezclaron con dietiléter (20 ml) y se aspiraron. Rendimiento 71 mg (79 %), de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas que son fluorescentes de rojo intenso, punto de fusión > 150 °C descomposición IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3393 (s), 3133 (w), 3060 (m), 2979 (w), 2941 (w), 2871 (w), 2054 (w), 1634 (s), 1584 (w), 1555 (m), 1519 (w), 1487 (s), 1466 (w), 1446 (w), 1428 (w), 1388 (w), 1356 (w), 1318 (w), 1227 (w), 1173 (s), 1127 (w), 1060 (w), 1029 (w), 973 (w), 937 (w), 880 (w), 807 (w), 778 (m), 680 cm<sup>-1</sup> (s). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8,79 (t, 1H, *H*<sub>dieno</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,5 Hz), 8,30 (d, 2H, *H*<sub>aromático</sub>, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz), 8,07-8,02 (m, 4H, *H*<sub>aromático</sub>), 7,71-7,67 (m, 2H, *H*<sub>aromático</sub>, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz), 7,55-7,51 (m, 2H, *H*<sub>aromático</sub>), 6,54 (d, 2H, *H*<sub>dieno</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,5 Hz), 4,29 (t, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz), 2,11 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 1,96-1,89 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,55-1,44 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 0,97 ppm (t, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 177,8, 147,2, 146,1, 141,3, 134,1, 132,4, 131,6, 130,0, 126,8, 112,6, 103,5, 59,0, 52,8, 45,9, 30,5, 29,0, 28,5, 24,0, 17,1, 14,7 ppm. UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 590 (1,0), 552 nm (0,70). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 600 (1,0), 553 nm (0,98). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 539 (1,0), 600 nm (0,93). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 607 (1,0), 657 nm (0,50). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 671 (1,0). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 623 (1,0), 662 nm (0,79). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 553 nm, *E*<sub>553 nm/1 cm</sub> = 0,0133; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,20, HRMS (ESI) (C<sub>41</sub>H<sub>49</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>): Calculado 569,3890, Hallado 569,3884,  $\Delta$  = -0,6 mmu.



3y

**25 Bromuro de 3,3'-Di-(5-bromopentil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3y):**

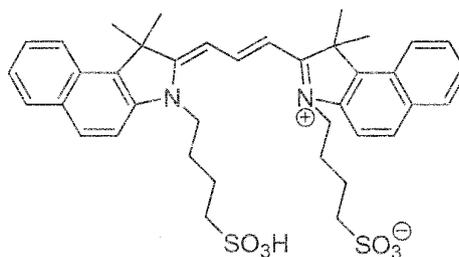
Bromuro de 3-(5-bromopentil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (400 mg, 0,911 mmol), piridina (2,0 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,300 ml, 1,82 mmol) se hicieron reaccionar (2,5 h a 120 °C) de manera análoga a bromuro de 3,3'-di-(pentil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (6j) y se procesaron. Una cromatografía flash (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/l M HCl 10 :1:0,4) lleva a la descomposición del colorante. Se emplea por tanto sin limpieza cromatográfica. Punto de fusión > 100 °C. IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3408 (m), 2970 (s), 2927 (m), 2865 (m), 2362 (w), 1728 (w), 1627 (w), 1588 (w), 1558 (m), 1520 (w), 1430 (m), 1372 (m), 1296 (w), 1278 (w), 1249 (w), 1226 (w), 1191 (w), 1100 (s), 1013 (m), 936 (m), 863 (w), 809 (w), 787 (w), 748 (w), 728 (w), 701 (w), 653 cm<sup>-1</sup> (w). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8,82 (t, 1H, *H*<sub>dieno</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,7 Hz), 8,27-8,26 (m, 2H, *H*<sub>aromático</sub>), 8,16-8,09 (m, 4H, *H*<sub>aromático</sub>), 7,71-7,64 (m, 4H, *H*<sub>aromático</sub>), 7,56-7,51 (m, 2H, *H*<sub>aromático</sub>), 7,08 (d, 2H, *H*<sub>dieno</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,8 Hz), 4,34-4,33 (m, 8H, 2 x NCH<sub>2</sub>, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,11 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 2,05-1,94 ppm (m, 12H, 6 x CH<sub>2</sub>). UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 592 (1,0), 553 nm (0,86). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 558 (1,0), 597 nm (0,98). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 556 (1,0), 598 nm (0,97). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 612 (1,0), 662 nm (0,61). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 678 (1,0), 632 nm (0,51). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 678 (1,0), 628 nm (0,46). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 549 nm, *E*<sub>549 nm/1 cm</sub> = 0,0254; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,15, HRMS (ESI): (M<sup>+</sup>-C<sub>36</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub><sup>+</sup>) Calculado 497,2951, Hallado 497,2951,  $\Delta$  = 0 mmu.



**Bromuro de 3,3'-di-(5-bromodecyl)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3x):**

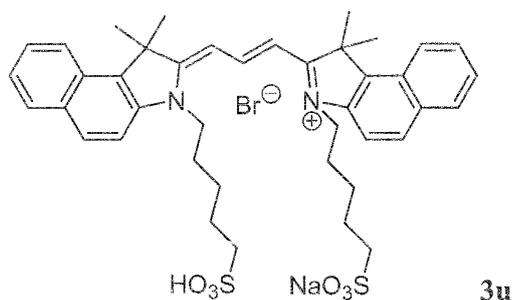
5 bromuro de 3-(10-bromopentil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (250 mg, 0,491 mmol), piridina (2,0 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,16 ml, 0,98 mmol) se hicieron reaccionar (2 h a 120 °C) de manera análoga a bromuro de 3,3'-di-(pentil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**6j**) y se procesaron y se limpiaron mediante cromatografía flash (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 1:1:0,4 para la aplicación, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 2:1:0,4 para eliminar subproductos y metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 10:1:0,4 para la elución del colorante). Rendimiento 170 mg (73 %),  
 10 de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas, fluorescentes de rojo intenso, punto de fusión 113 °C. IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3387 (m), 3058 (w), 2919 (s), 2851 (s), 1722 (m), 1627 (w), 1588 (w), 1555 (m), 1520 (m), 1479 (w), 1468 (w), 1427 (s), 1358 (m), 1226 (m), 1171 (w), 1144 (w), 1111(m), 1013 (w), 933 (m), 898 (w), 808 (m), 787 (w), 748 (w), 727 (w), 700(w), 686 (w), 653 cm<sup>-1</sup> (w). <sup>1</sup>H-NMR: agregación intensa en solución concentrada, por tanto señales de expansión intensa. UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 593 (1,0), 553 nm (0,73). UV/Vis (sustancia  
 15 sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 601 (1,0), 557 nm (0,96). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 602 (1,0), 570 nm (0,97). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 608 (1,0), 658 nm (0,53). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 672 (1,0), 650 nm (0,89). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 671 (1,0), 651 nm (0,87). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 558 nm,  $E_{558 \text{ nm/l cm}}$  = 0,0125; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,10, HRMS (ESI): ( $M^+ - C_{41}H_{47}N_2^+$ ): Calculado 567,3734, Hallado 567,3736,  $\Delta$  = 0,2 mmu.

20



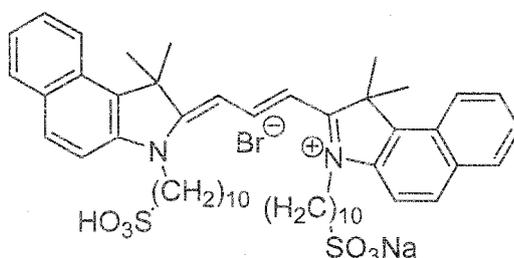
3t

**3,3'-di-(4-sulfobutil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3t):** 3-(4-sulfobutil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indol (500 mg, 1,40 mmol) se disolvió a atmósfera protectora N<sub>2</sub> en piridina (2,0 ml), se calentó a 116 °C. se mezcló lentamente a goteo con trietil éster del ácido ortofórmico (0,50 ml, 2,9 mmol) (coloración azul-violeta), se calentó 2 h a reflujo, se dejó enfriar, se precipitó con dietiléter, se liberó mediante decantación de disolvente, se secó a vacío y se limpió mediante cromatografía flash (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 1:1:0,4 para la aplicación, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 10:1:0,4 para la elución del colorante). Rendimiento 430 mg (88 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas, fluorescentes de  
 25 rojo intenso, punto de fusión >250 °C. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3454 (w), 3054 (m), 2973 (w), 2933 (w), 2860 (w), 1626 (w), 1588 (w), 1555 (s), 1519 (m), 1490 (s), 1426 (s), 1369 (m), 1348 (w), 1124 (w), 1030 (m), 1012 (m), 977 (w), 948 (m), 925 (m), 891 (w), 805 (w), 767 (w), 740 (w), 728 (w), 688 (w), 650 cm<sup>-1</sup> (w). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8,74 (t, 1H,  $H_{\text{dieno}}$ ,  $^3J_{\text{E}}$  = 13,5 Hz), 8,28 (d, 2H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J$  = 8,2 Hz), 8,02 (t, 4H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J$  = 7,5 Hz), 7,67 (t, 4H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J$  = 8,5 Hz), 7,50 (t, 2H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J$  = 7,5 Hz), 6,59 (d, 2H,  $H_{\text{dieno}}$ ,  $^3J_{\text{E}}$  = 13,7 Hz), 4,42-4,26 (m, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>), 3,05-  
 30 2,87 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H), 2,02-2,19 ppm (m, 20H, 4 x CH<sub>3</sub>, 4 x CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 176,8, 149,3, 139,5, 133,4, 132,2, 130,5, 129,7, 127,9, 127,4, 124,8, 121,9, 110,9, 56,9, 51,0, 43,8, 26,6, 26,2, 22,8, 22,2, 16,9 ppm. UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 591 (1,0), 553 nm (0,68). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 593 (1,0), 559 nm (0,99). UV/Vis (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 553 (1,0), 593 nm (0,90). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 620 (1,0), 660 nm (0,50). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 662 (1,0), 630 nm (0,96).  
 35 40 Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 667 (1,0), 640 nm (0,98). Fluorescencia (sustancia sólida/pelos):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 621 (1,0), 661 nm (0,67). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 559 nm,  $E_{559 \text{ nm/l cm}}$  = 0,0124; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,32, HRMS (ESI) (C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>): Calculado 701,2719, Hallado 701,2726  $\Delta$  - 0,7 mmu.



**Bromuro de 3,3'-di-(5-sulfopentil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3u):**

5 sal sódica de bromuro 3-(5-sulfopentil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (122 mg, 0,264 mmol), piridina (1,3 ml), metanol (1 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,080 ml, 0,52 mmol) se hicieron reaccionar (2 h a 100 °C) de manera análoga a bromuro de 3,3'-di-(pentil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**6j**) y se procesaron, se disolvieron varias veces en poco etanol, se precipitaron con dietiléter y se decantaron y se limpiaron mediante cromatografía flash (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 1:1:0,4 para la aplicación, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 2:1:0,4 para eliminar subproductos y metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 10:1:0,4 para la elución del colorante). Rendimiento 56,0 mg (51 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas, fluorescentes de rojo intenso. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3376 (w), 3058 (w), 2969 (w), 2931 (m), 2860 (w), 1702 (w), 1626 (w), 1586 (w), 1553 (s), 1520 (s), 1479 (m), 1422 (s), 1357 (m), 1224 (m), 1184 (m), 1171 (m), 1142 (m), 1126 (m), 1074 (w), 1036 (w), 1013 (m), 968 (w), 926 (s), 899 (w), 884 (w), 870 (w), 810 (m), 786 (w), 745 (w), 698 (w), 686 (w), 676 (w), 652 cm<sup>-1</sup> (w). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8,78 (t, 1H, *H*<sub>dieno</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,8 Hz), 8,30 (d, 2H, *H*<sub>aromático</sub>, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz), 8,04 (t, 4H, *H*<sub>aromático</sub> t, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz), 7,68 (t, 4H, *H*<sub>aromático</sub>, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz), 7,57-7,48 (m, 2H, *H*<sub>aromático</sub>), 6,60 (d, 2H, *H*<sub>dieno</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,9 Hz), 4,32 (t, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz), 2,85-2,81 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H), 2,11 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 1,99-1,69 ppm (m, 12H, 6 x CH<sub>2</sub>). UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 590 (1,0), 553 nm (0,68). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 599 (1,0), 553 nm (0,97). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 600 (1,0), 553 nm (0,96). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 611 (1,0), 655 nm (0,54). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 664 (1,0), 636 nm (0,93). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 667 (1,0), 644 nm (0,84). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 553 nm, *E*<sub>553 nm/l cm</sub> = 0,0158; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,13, HRMS (ESI) (C<sub>41</sub>H<sub>47</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> +): Calculado 773,2671, Hallado 773,2669,  $\Delta$  = -0,2 mmu.



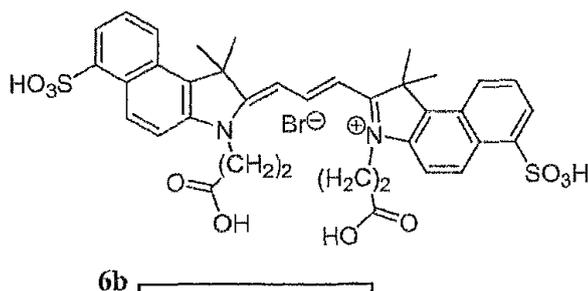
25

3v

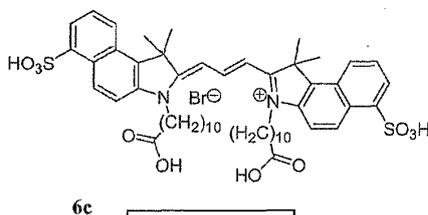
**3,3'-di-(10-sulfodecil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (3v)**

30 Sal sódica de bromuro de 3-(10-sulfodecil)-1,1,2-trimetil-1H-benz[e]indolenio (152 mg, 0,285 mmol), 3-picolina (1,5 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,09 ml, 0,57 mmol) se hicieron reaccionar (2 h a 100 °C) de manera análoga a bromuro de 3,3'-di-(pentil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**6j**) y se procesaron. Dado que el colorante se descompone en la columna de cromatografía (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl), se empleó sin limpieza adicional. Rendimiento 185 mg. IR (ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3409 (w), 3055 (w), 2974 (w), 2926 (s), 2853 (m), 1705 (m), 1624 (w), 1588 (w), 1554 (s), 1519 (m), 1479 (m), 1425 (s), 1352 (m), 1278 (w), 1227 (m), 1169 (w), 1144 (w), 1124 (w), 1044 (w), 1012 (m), 974 (w), 931 (s), 898 (w), 806 (m), 787 (w), 747 (w), 727 (w), 684 (w), 652 (w), 637 (w), 612 cm<sup>-1</sup> (w). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8,76-8,64 (m, 1H, *H*<sub>dieno</sub>), 8,34-8,32 (m, 2H, *H*<sub>aromático</sub>), 8,03-7,96 (m, 4H, *H*<sub>aromático</sub>), 7,71-7,67 (m, 4H, *H*<sub>aromático</sub>), 7,37-7,31 (m, 2H, *H*<sub>aromático</sub>), 6,55 (d, 2H, *H*<sub>dieno</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,9 Hz), 4,38-4,20 (m, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>), 2,51-2,40 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H), 2,10-1,99 (m, 16H, 4 x CH<sub>3</sub>, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,95-1,80 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 1,52-1,25 ppm (m, 20H, 10 x CH<sub>2</sub>). UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 592 (1,0), 553 nm (0,72). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 601 (1,0), 559 nm (0,95). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 599 (1,0), 556 nm (0,97). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 609 (1,0), 658 nm (0,52). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 637 (1,0), 665 nm (0,97). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 630 (1,0), 662 nm (0,92). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 554 nm, *E*<sub>554 nm/l cm</sub> = 0,0170; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,14,

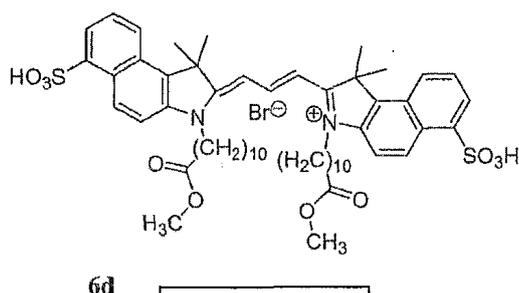
40



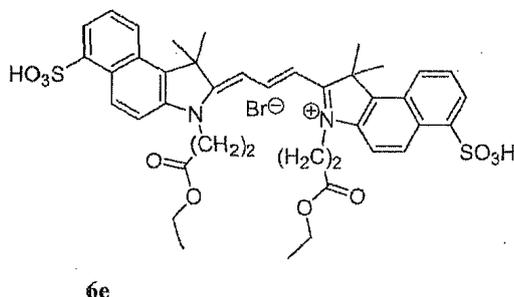
**Bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-disulfobenz[e]indocarbocianina (6b):** como referencia 1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (**4**, 245 mg, 0,847 mmol) se disolvió a atmósfera protectora en 3-picolina (1,0 ml) y metanol (0,3 ml), se calentó a 120 °C, se mezcló con ácido 3-bromopropanoico (388 mg, 2,54 mmol), se agitó 10 min a 120 °C, se mezcló con trietiléster del ácido ortofórmico (0,300 ml, 1,69 mmol) (coloración azul violeta), 2 h a 120 °C, se dejó enfriar, se precipitó con dietiléter (20 ml), se aspiró y se limpió mediante cromatografía flash (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 1:1:0,4 para la aplicación, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 2:1:0,4 para eliminar subproductos y metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 10:1:0,4 para la elución del colorante). Rendimiento 200 mg (58 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas, fluorescentes de rojo intenso, punto de fusión > 180 °C (descomposición). IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3387 (w), 2972 (w), 2927 (w), 2858 (w), 2367 (w), 1719 (w), 1626 (w), 1562 (s), 1490 (s), 1453 (s), 1414 (m), 1384 (m), 1168 (m, br), 1124 (w), 1097 (w), 1060 (w), 1046 (w), 1025 (s), 979 (m), 927 (m), 808 (m), 761 (w), 735 (w), 689 (m), 643 cm<sup>-1</sup> (m). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8,80 (t, 1H, *H*<sub>alilo</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,4 Hz), 8,35-8,25 (m, 4H, *H*<sub>aromático</sub>), 8,08-7,97 (m, 4H, *H*<sub>aromático</sub>), 7,58-7,47 (m, 2H, *H*<sub>aromático</sub>), 6,56 (d, 2H, *H*<sub>alilo</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,6 Hz), 4,59-4,53 (m, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>), 2,94 (t, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz), 2,10 ppm (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>). UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 588 (1,0), 554 nm (0,74). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 591 (1,0), 550 nm (0,99). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 565 (1,0), 589 nm (0,99). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 612 (1,0), 657 nm (0,41). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 648 (1,0), 662 nm (0,94). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 629 (1,0), 664 nm (0,72). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 482 nm, *E*<sub>482 nm/l cm</sub> = 0,0197; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,21, MS (FAB<sup>+</sup>): m/z: 733,6 [M<sup>+</sup> (C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sup>+</sup>)].



**Bromuro de 3,3'-Di-(10-carboxidecil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-disulfobenz[e]indocarbocianina (6c):** como referencia 3-(10-carboxidecil)-1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (**2f**, 100 mg, 0,180 mmol) se disolvió a atmósfera protectora N<sub>2</sub> en piridina (1,0 ml) y metanol (0,3 ml), se calentó a 120 °C, se mezcló muy lentamente a goteo con trietil éster del ácido ortofórmico (0,06 ml, 0,36 mmol), se mezcló con una segunda porción de piridina (0,5 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,03 ml, 0,18 mmol). Se calentó 2 h a 120 °C, se dejó enfriar, se precipitó con dietiléter (20 ml), se aspiró y se limpió mediante cromatografía flash (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 1:1:0,4 para la aplicación, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 2:1:0,4 para eliminar subproductos y metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 10:1:0,4 para la elución del colorante). Rendimiento 66,0 mg (71 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas, fluorescentes de rojo intenso, punto de fusión > 150 °C (descomposición). IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3392 (w), 2922 (s), 2852 (s), 2362 (w), 1718 (s, br), 1585 (w), 1554 (s), 1515 (m), 1480 (m), 1420 (s), 1361 (m), 1274 (w), 1224 (w), 1166 (m), 1131 (m), 1100 (m), 1029 (w), 1015 (w), 932 (s), 898 (w), 827 (w), 806 (w), 746 (w), 689 (m), 657 (w), 630 cm<sup>-1</sup> (w). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8,79 (t, 1H, *H*<sub>dieno</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,4 Hz), 8,47-8,35 (m, 4H, *H*<sub>aromático</sub>), 8,22-8,05 (m, 4H, *H*<sub>aromático</sub>), 7,72 (t, 2H, *H*<sub>aromático</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz), 6,54 (d, 2H, *H*<sub>dieno</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,7 Hz), 4,29 (t, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 8,7 Hz), 2,31-2,21 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 2,11 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 1,97-1,85 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,59-1,13 ppm (m, 28H, 14 x CH<sub>2</sub>). UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 593 (1,0), 554 nm (0,68). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 594 (1,0); 553 nm (0,94). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 598 (1,0), 556 nm (0,94). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 608 (1,0), 656 nm (0,48). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 663 (1,0), 646 nm (0,89). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 664 (1,0), 641 nm (0,91). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 554 nm, *E*<sub>554 nm/l cm</sub> = 0,0157; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,31, HRMS (ESI) (C<sub>53</sub>H<sub>69</sub>N<sub>2</sub>O 10S<sub>2</sub><sup>+</sup>): Calculado 957,4388, Hallado 957,4392  $\Delta$  = -0,4 mmu.

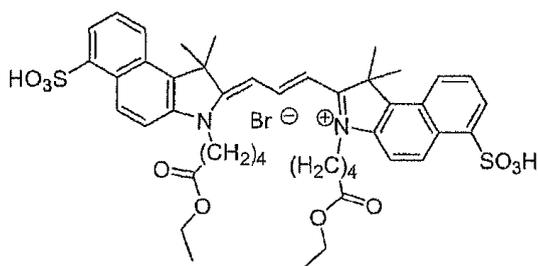


**Bromuro de 3,3'-di-(10-metoxicarbonildecil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-disulfobenz[e]indo-carbocianina (6d):** como referencia a atmósfera de nitrógeno 1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (4, 267 mg, 0,923 mmol), piridina (0,5 ml), metanol (0,25 ml), metil éster del ácido 11-bromoundecanoico (0,700 ml, 2,78 mmol, 10 min, 120 °C), trietil éster del ácido ortofórmico (0,300 ml, 1,86 mmol) y dietiléter (20 ml) se hicieron reaccionar de manera análoga a bromuro de 3,3'-Di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-disulfobenz[e]indocarbo-cianina (**6b**) (1,5 h a 120 °C) y se procesó. Dado que el colorante se descompone en la columna de cromatografía (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl), en su lugar se disolvió varias veces en poco etanol y se precipitó con dietiléter. Rendimiento 200 mg (41 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas, fluorescentes de rojo intenso, punto de fusión >150 °C (descomposición). IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3430 (m), 3180 (w), 3140 (w), 3072 (m), 2927 (m), 2855 (w), 2158 (w), 1712 (m), 1637 (s), 1583 (w), 1544 (m), 1489 (s), 1466 (w), 1393 (w), 1316 (w), 1176 (s), 1100 (m), 1044 (w), 1021 (s), 931 (w), 857 (w), 754 (s), 681 (s), 658 (m), 643 (w), 608 cm<sup>-1</sup> (w). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8,50-8,42 (m, 1H, *H*<sub>dieno</sub>), 8,40-8,24 (m, 6H, *H*<sub>aromático</sub>), 7,90-7,64 (m, 4H, *H*<sub>aromático</sub>), 6,56 (d, 2H, *H*<sub>dieno</sub>), <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,9 Hz), 4,35-4,30 (m, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>), 3,31 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 2,29-2,20 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,10 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 1,98-1,88 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,65-1,45 (m, 12H, 6 x CH<sub>2</sub>), 1,38-1,30 ppm (m, 16H, 8 x CH<sub>2</sub>). UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 587 (1,0), 556 nm (0,78). UV/Vis (sustancia sólida /celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 588 (1,0), 555 nm (0,97). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 551 (1,0), 586 nm (0,87). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 607 (1,0), 657 nm (0,48). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 624 (1,0), 660 nm (0,74). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 617 (1,0), 660 nm (0,60). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 556 nm, *E*<sub>556nm/1 cm</sub> = 0,0159; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,25, MS (FAB<sup>-</sup>): *m/z*: 1063,3 [M<sup>-</sup> (C<sub>55</sub>H<sub>72</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S)].



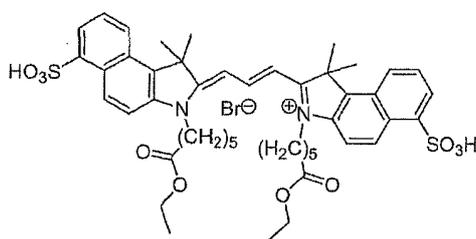
**Bromuro de 3,3'-Di-(2-ethoxycarbonylethyl)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-disulfobenz[e]indocarbo-cianina (6e):** como referencia 3-(2-etoxicarboniletil)-1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (**5e**, 210 mg, 0,446 mmol), 3-picolina (1,0 ml) y trietil éster del ácido ortofórmico (0,15 ml, 0,89 mmol) se hicieron reaccionar de manera análoga a bromuro de 3,3'-di-(pentil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbo-cianina (**6j**) (2 h a 120 °C) y se procesaron y se limpiaron mediante cromatografía flash (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 1:1:0,4 para la aplicación y metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 10:1:0,4 para la elución del colorante). Rendimiento 100 mg (52 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas, fluorescentes de rojo intenso, punto de fusión >150 °C (descomposición). IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3411 (w), 3068 (w), 2951 (w), 2924 (s), 2854 (m), 1725 (m), 1623 (w), 1584 (w), 1559 (w), 1514 (w), 1478 (w), 1458 (w), 1426 (m), 1390 (w), 1362 (w), 1168 (s), 1100 (m), 1060 (w), 1030 (s), 940 (m), 827 (w), 809 (w), 762 (w), 692 (m), 649 (w), 624 cm<sup>-1</sup> (w). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): Intenso en ensanchamiento de línea mediante agregación. UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 596 (1,0), 569 nm (0,79). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 599 (1,0), 564 nm (0,97). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 563 (1,0), 597 nm (0,94). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 610 (1,0), 660 nm (0,51). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 654 (1,0), 633 nm (0,98). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 627 (1,0), 662 nm (0,88). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 559 nm, *E*<sub>559 nm/1 cm</sub> = 0,0145; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,18,

40



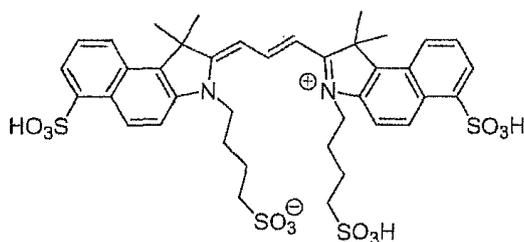
6f

**Bromuro de 3,3'-di-(4-etoxicarbonilbutil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-disulfobenz[e]indocarbocianina (6f):** como referencia 1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (**4**, 250 mg, 0,864 mmol), 3-picolina (1,0 ml), etanol (0,2 ml), etil éter del ácido 5-bromopentano (0,40 ml, 2,6 mmol, 10 min, 120 °C). Etil éter del ácido ortofórmico (0,300 ml, 1,73 mmol) y dietiléter (20 ml) se hicieron reaccionar (2 h, 120 °C) de manera análoga a bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-disulfobenz[e]indocarbocianina (**6b**) y se procesaron (el colorante se descompone ya después de un día a coloración amarilla) y se limpiaron mediante cromatografía flash (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 1:1:0,4 para la aplicación y metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 10:1:0,4 para la elución del colorante). Rendimiento 33,0 mg (8 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas, fluorescentes de rojo intenso, punto de fusión >150 °C (descomposición). IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3362 (w), 2971 (w), 2931 (w), 1724 (w), 1623 (w), 1564 (m), 1519 (w), 1492 (s), 1455 (m), 1416 (m), 1386 (m), 1185 (s, br), 1099 (m), 1060 (w), 1046 (w), 1027 (s), 980 (m), 929 (m), 809 (m), 763 (w), 736 (w), 691 (m), 643 cm<sup>-1</sup> (m). UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 588 (1,0), 556 nm (0,76). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 591 (1,0), 550 nm (0,98). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 559 (1,0), 591 nm (0,95). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 613 (1,0), 662 nm (0,40). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 636 (1,0), 671 nm (0,76). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 637 (1,0), 664 nm (0,93). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 478 nm,  $E_{478 \text{ nm}/1 \text{ cm}}$  = 0,0170; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,11, HRMS (ESI) (C<sub>45</sub>H<sub>51</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>2</sub><sup>-</sup>): Calculado 843,2991, Hallado 843,3797,  $\Delta$  = 80,6 mmu.



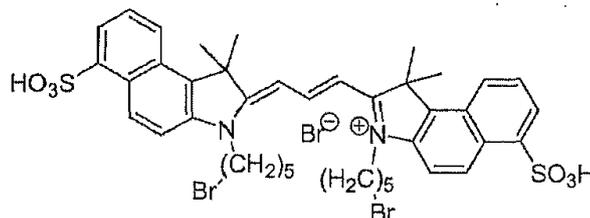
6g

**Bromuro de 3,3'-Di-(5-etoxicarbonilpentil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-disulfobenz[e]indocarbocianina (6g):** como referencia 3-(5-etoxicarbonilpentil)-1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (100 mg, 0,195 mmol), 3-picolina (1,0 ml), metanol (0,3 ml), trietil éter del ácido ortofórmico (0,06 ml, 0,39 mmol) y dietiléter (20 ml) se hicieron reaccionar de manera análoga a bromuro de 3,3'-di-(peatil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (2 h a 120 °C) y se procesaron y se limpiaron mediante cromatografía flash (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 1:1:0,4 para la aplicación y metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 10:1:0,4 para la elución del colorante). Rendimiento 20 mg (2 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas, fluorescentes de rojo intenso, punto de fusión >150 °C (descomposición). IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3410 (w), 3069 (w), 2926 (m), 2856 (w), 1710 (s), 1623 (w), 1556 (m), 1515 (m), 1480 (m), 1426 (s), 1362 (m), 1157 (s), 1135 (w), 1100 (m), 1029 (s), 1018 (s), 932 (s), 901 (w), 808 (w), 764 (w), 693 (m), 627 cm<sup>-1</sup> (w). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8,79 (t, 1H,  $H_{\text{diéno}}$ ,  $^3J_{\text{E}}$  = 13,9 Hz), 8,45-8,34 (m, 4H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 8,21-8,04 (m, 4H,  $H_{\text{aromático}}$ ), 7,72 (t, 2H,  $H_{\text{aromático}}$ ,  $^3J$  = 7,7 Hz), 6,55 (d, 2H,  $H_{\text{diéno}}$ ,  $^3J_{\text{E}}$  = 13,8 Hz), 4,35-4,24 (m, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>), 3,88-3,77 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>), 2,38-2,31 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>), 2,10 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 1,99-1,87 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 1,78-1,61 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,00-0,90 ppm (m; 6H, 2 x CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Adicionalmente en el espectro NMR aparecen señales del ácido carboxílico como producto de saponificación de la función etil éster. <sup>13</sup>C-NMR. (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 175,9, 142,2, 133,1, 132,7, 131,6, 129,9, 128,6, 127,7, 126,6, 125,6, 123,9, 113,3, 112,4, 52,6, 45,5, 34,7, 28,3, 27,4, 25,8, 24,5, 13,8 ppm. UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 593 (1,0), 557 nm (0,69). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 597 (1,0), 556 nm (0,97). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 561 (1,0), 596 nm (0,98). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 610 (1,0), 660 nm (0,51). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 622 (1,0), 654 nm (0,97). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 660 (1,0), 641 nm (0,96). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 559 nm,  $E_{559 \text{ nm}/1 \text{ cm}}$  = 0,0115; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,22,



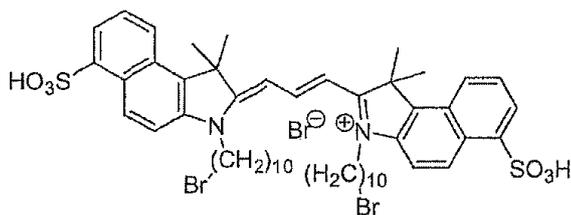
6a

**3,3'-di-(4-sulfobutyl)-1,1',1'-tetrametil-1H-dissulfobenz[e]indocarbocianina (6a):** como referencia 3-(4-sulfobutil)-1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (140 mg, 0,276 mmol), piridina (1,5 ml), trietil éster del ácido ortofórmico (0,090 ml, 0,55 mmol) y dietiléter (15 ml) se hicieron reaccionar de manera análoga a bromuro de 3,3'-di-(pentil)1,1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (2 h a 120 °C) y se procesaron, se disolvieron varias veces en poco etanol y se precipitaron con dietiléter y se limpiaron mediante cromatografía flash (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 1:1:0,4 para la aplicación y metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 10:1:0,4 para la elución del colorante). Rendimiento 100 mg (77 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas, fluorescentes de rojo intenso, punto de fusión >150 °C. IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3774 (w), 3450 (s, br), 2976 (w), 2938 (w), 2873 (w), 2361 (w), 2331 (w), 2008 (w), 1691 (w), 1640 (w), 1556 (s), 1515 (m), 1484 (m), 1431 (s), 1364 (m), 1277 (w), 1173 (s, br), 1103 (w), 1034 (m), 940 (m), 900 (w), 812 (w), 783 (w), 756 (w), 692 (w), 636 (w), 610 cm<sup>-1</sup> (w). <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 8,71-8,54 (m, 7H, *H*<sub>dieno</sub>, *H*<sub>aromático</sub>), 8,40-8,33 (m, 2H, *H*<sub>aromático</sub>), 7,80-7,64 (m, 2H, *H*<sub>aromático</sub>), 6,63 (d, 2H, *H*<sub>dieno</sub>, <sup>3</sup>J<sub>E</sub> = 13,2 Hz), 4,37-4,34 (m, 4H, 2 x NCH<sub>2</sub>), 2,98-2,97 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H), 2,11-2,00 (m, 16H, 4 x CH<sub>3</sub>, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,65 ppm (t, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz). UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 593 (1,0), 556 nm (0,66). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 546 (1,0), 586 nm (0,94). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 554 (1,0), 588 nm (0,92). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 608 (1,0), 655 nm (0,47). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 654 (1,0), 629 nm (0,94). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 631 (1,0), 661 nm (0,99). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 556 nm, *E*<sub>556 nm/1 cm</sub> = 0,0099; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,33, HRMS (ESI) (C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>S<sub>4</sub> +): Calculado 861,1850, Hallado 861,1851,  $\Delta$  = 0,1 mmu.



6h

**Bromuro de 3,3'-di-(5-bromopentil)-1,1',1'-tetrametil-1H-disulfobenz[e]indocarbocianina (6h):** como referencia 1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (215 mg, 0,743 mmol), 3-picolina (1,5 ml), metanol (1,0 ml), 1,5-dibromopentano (0,30 mol, 2,2 mmol, 10 min, 120 °C), trietil éster del ácido ortofórmico (0,250 ml, 1,45 mmol) y dietiléter (20 ml) se hicieron reaccionar de manera análoga (2 h, 120 °C) a bromuro de 3,3'-di-(2-carboxietil)-1,1,1',1'-tetrametil-1H-disulfobenz[e]indocarbocianina y se procesaron y se limpiaron mediante cromatografía flash (RP 18, Metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 1:1:0,4 para la aplicación y metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 10:1:0,4 para la elución del colorante). Rendimiento 98 mg (27 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas, fluorescentes de rojo intenso, punto de fusión > 75 °C (descomposición). IR(ATR):  $\tilde{\nu}$  = 3398 (s, br), 3056 (m), 3036 (w), 2866 (w), 2074 (w), 1634 (m), 1592 (w), 1559 (w), 1505 (s), 1483 (w), 1463 (w), 1387 (w), 1325 (w), 1250 (w), 1202 (m), 1155 (m), 1098 (w), 1048 (m), 1031 (m), 928 (w), 808 (m), 749 (w), 683 (m), 657 cm<sup>-1</sup> (w). UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 590 (1,0), 559 nm (0,78). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 600 (1,0), 565 nm (0,95). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*E*<sub>rel</sub>): 558 (1,0), 587 nm (0,95). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 611 (1,0), 659 nm (0,50). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 626 (1,0), 660 nm (0,83). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  (*I*<sub>rel</sub>): 615 (1,0), 658 nm (0,60). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 553 nm, *E*<sub>553 nm/1 cm</sub> = 0,0124; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,19,

**6i**

**Bromuro de 3,3'-di-(10-bromodecil)-1,1',1'-tetrametil-1H-disulfobenz[e]indocarbocianina (6i):** como referencia 1,1,2-trimetil-1H-sulfobenz[e]indol (205 mg, 0,708 mmol), 3-picolina (1,0 ml), metanol (0,3 ml), 1,10-dibromodecano (0,50 ml, 2,1 mmol, 10 min, 120 °C), trietil éster del ácido ortofórmico (0,24 ml, 1,4 mmol) y dietiléter (20 ml) se hicieron reaccionar (2 h, 120 °C) de manera análoga a bromuro de 3,3'-Di-(2-carboxietil)-1,1',1'-tehamethyl-1H-disulfobenz[e]indocarbocianina (**6b**) y se procesaron y se limpiaron mediante cromatografía flash (RP 18, metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 1:1:0,4 para la aplicación y metanol/H<sub>2</sub>O/1 M HCl 10:1:0,4 para la elución del colorante). Rendimiento 58 mg (14 %) de sustancia sólida dorada, que forma soluciones violetas, fluorescentes de rojo intenso, punto de fusión > 100 °C (descomposición). IR(ATR):  $\tilde{\nu}$ =3387 (s), 3059 (w), 2927 (s), 2855 (s), 1706 (m), 1635 (m), 1591 (w), 1562 (m), 1504 (m), 1489 (m), 1456 (m), 1414 (w), 1388 (w), 1364 (w), 1186 (s), 1098 (m), 1047 (w), 1029 (s), 981 (m), 932 (m), 811 (m), 765 (w), 734 (w), 688 (m), 645 cm<sup>-1</sup> (m). UV/Vis (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 587 (1,0), 555 nm (0,77). UV/Vis (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 500 (1,0), 591 nm (0,75). UV/Vis (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $E_{\text{rel}}$ ): 551 (1,0), 591 nm (0,95). Fluorescencia (EtOH):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 614 (1,0), 661 nm (0,42). Fluorescencia (sustancia sólida/celulosa):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 620 (1,0), 655 nm (0,70). Fluorescencia (sustancia sólida/lana):  $\lambda_{\text{máx}}$  ( $I_{\text{rel}}$ ): 628 (1,0), 665 nm (0,77). Rendimiento cuántico de fluorescencia (CHCl<sub>3</sub>,  $\lambda_{\text{exc}}$  = 481 nm,  $E_{481 \text{ nm}/1 \text{ cm}}$  = 0,0181; Referencia S-13 con  $\Phi$  = 1,00): 0,13,

#### Pruebas biológicas

**BSS plus®:** solución para irrigación intraocular estéril que se obtiene mediante mezcla 1:1 de dos soluciones parciales. Solución parcial 1: 1 ml contiene 7,44 mg NaCl, 0,395 mg KCl, 0,433 mg Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, en agua, dado el caso HCl o NaOH para el ajuste de un valor de pH fisiológico. Solución parcial 2: 1 ml contiene 3,85 mg CaCl<sub>2</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 5 mg MgCl<sub>2</sub> · 6 H<sub>2</sub>O, 23 mg de glucosa, 4,6 mg de disulfuro de glutatión en agua. Para la prueba de coloración se disolvieron en cada caso 5 mg de colorante en 500  $\mu$ l de etanol y se rellenaron con solución BSS plus en 2 ml como solución madre y después se disolvieron adicionalmente de manera correspondiente. Como alternativa, para la preparación de soluciones madre del colorante por ejemplo puede disolverse 5 mg de colorante en 1 ml de agua destilada, añadirse a 7 ml de solución BSS y después mezclarse con 1 ml de una solución de cloruro de sodio de una osmolaridad de 620 (aproximadamente 2 %) para reestablecer la osmolaridad original de la solución BSS (308). Esta solución madre puede diluirse adicionalmente de acuerdo con los requisitos con solución BSS.

#### Exámenes de coloración en ojos de cerdo:

Se emplearon ojos de cerdo enucleados con un tiempo post mortem de pocas horas. Para la coloración de la cápsula del cristalino se retiró inicialmente la córnea. A continuación se realizó una resección del iris y se cortó la zónula de Zinn. El cristalino con cápsula del cristalino intacta se extrajo y se colocó en una cápsula llena de BSS. Los cristalinos se incubaron a continuación con los colorantes de acuerdo con la invención en diferentes concentraciones y a continuación después de un minuto se aclararon de nuevo. El patrón de coloración se documentó fotográficamente, valorándose la coloración sin iluminación adicional y la fluorescencia con iluminación (lámpara de xenón, lámpara halógena con fuente de endoiluminación típica y fibra óptica).

La cápsula del cristalino es un buen modelo para coloraciones dado que la cápsula del cristalino es una membrana basal, como también la membrana LLI de la retina. Ambas estructuras son estructuras objetivo importantes en la cirugía ocular.

La siguiente tabla muestra resultados de los exámenes de coloración en diferentes concentraciones de colorante (+++ indica respecto a una valoración visual muy buena coloración, ++ buena coloración; + coloración suficiente y – coloración débil/inexistente).

Colorante	1,0	0,5 %	0,25 %	0,025 %	0,0025 %
3a		++	++	+	-
3c		+++	+++	-	-
3d		+++	+	-	-
3e		++	++	-	-
3g		++	++	-	-
3h		+++	++	+	-

Colorante	1,0	0,5 %	0,25 %	0,025 %	0,0025 %
3i		++	+	+	-
3j		++	+	-	-
3k		++	+	-	-
3l		+++	+++	+	-
3m		+++	++	-	-
3n		++	+	-	-
3o		++	++	-	-
3t		+++	++	+	-
3u	+	-			
3v	-	-			
6a	+++	+++			
6b	+++	+++			
6c	++	++			
6d	descomposición	descomposición			
6e	descomposición	descomposición			
6f	descomposición	descomposición			
6g	++	++			
6h	descomposición	descomposición			
6i	descomposición	descomposición			

#### Estudios de toxicidad empleando modelos de cultivo celular establecidos; ensayo MTT:

Para el examen del efecto de colorantes en células se mantuvo material celular ARPE-19 o células RPE primarias humanas durante 24 h en condiciones si suero. Se obtuvieron células RPE y se cultivaron tal como se describe en Eibl K.H., Banas B., Schoenfeld C.L., May C.A., Neubauer A.S., Priglinger S., Kampik A. y Welge-Lussen U., Alkylphosphocholines inhibit proliferation of human retinal pigment epithelial cells, Invest Ophthalmol Vis Sci 2003; 44: 3556-3561. Después de tres etapas de lavado con PBS se incubaron las células durante 30, 60, 120 y 300 s con 300 µl de soluciones BSS plus® que contenían en cada caso 0,5 %, 0,25 % y 0,1 % de 3,3'-di-(4-sulfobutil)-1,1',1'-tetrametil-1H-dibenz[e]indocarbocianina (**3t**). Tanto para las ARPE 19 como las células primarias RPE se utilizó ICG en las mismas concentraciones y tiempos de incubación como referencia. Los tiempos de incubación relativamente largos son convenientes para averiguar también efectos de toxicidad débil, aunque no reflejen los empleos clínicos de los colorantes. El exceso de colorante se eliminó lavando tres veces las células con BSS plus® y después se llevó a cabo el ensayo de crecimiento celular (ensayo de proliferación celular). Se llevaron a cabo ensayos de control con BSS plus® sin aditivos y con adición de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, (200 µl/ml).

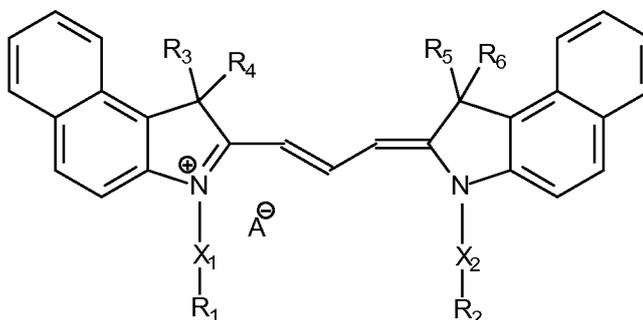
Se empleó el ensayo de reducción de colorante de tetrazolio (MTT; bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio) para determinar la tasa de supervivencia de las células. La prueba MTT según Mosmann se llevó a cabo de manera modificada (K. H. Eibl, B. Banas, C. L. Schoenfeld, C. A. May, A. S. Neubauer, S. Priglinger, A. Kampik, U. Welge-Lussen, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003, 44, 3556-3561). El medio se eliminó, las células se mezclaron con PBS y 1000 µl/pocillo de solución MTT (1,5 ml de solución madre MTT, 2 mg/ml en PBS y 28,5 ml DMEM), se incubaron células RPE durante 1 h a 37 °C, de disolvieron cristales de formazano formados mediante la adición de dimetilsulfóxido (DMSO; 1000 µ/pocillo) y se midió la absorción con un espectrofotómetro de exploración multipocillo a 550 nm (Molecular Probes, Garching, Alemania). Los resultados se referían al porcentaje promediado del crecimiento de control (proliferación de control). Los experimentos se repitieron por tres veces. Las células ARPE-19 de la misma serie de ensayos o células RPE incubadas en BSS sirvieron como ensayo de control. La comparación estadística de los ensayos con diferentes concentraciones de colorante se realizó con SPSS (prueba U de Mann-Whitney).

La prueba MTT realizada está establecida para la determinación de la vitalidad celular, pero depende de la medición colorimétrica de un producto de formazano azul (550 nm). La absorción de la luz basada en el mismo se solapa parcialmente con la absorción de los colorantes examinados. Por tanto, se llevaron a cabo experimentos de control para evaluar posibles perturbaciones de la prueba. Las monocapas de células se trataron con el colorante como en otros ensayos, pero la selección de la absorción se realizó sin aplicación previa de MTT. No encontramos ninguna diferencia después del tratamiento con colorantes comparada con los experimentos de control BSS. Comparado con ICG como referencia se comprobó un aumento significativo de la tasa de supervivencia de las células con el colorante de acuerdo con la invención. Los ensayos se repitieron tres veces.

La figura 3 muestra el número de las células ARPE-19 o RPE, medidas con el procedimiento colorimétrico descrito (MTT) después del tratamiento con el colorante: ARPE-19: A: 0,5 %, B: 0,25 %, C: 0,1 % del colorante **3t**; RPE: D: 0,5 %, E: 0,25 %, F: 0,1 % del colorante **3t**. AVS4 indica la sustancia **3t**.

## REIVINDICACIONES

1. Colorante de fórmula (IIb)



5 en la que

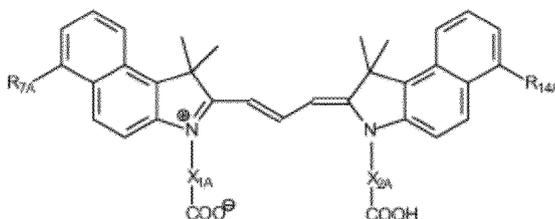
- 10 X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre sí de entre una a 12 unidades de CH<sub>2</sub> de las cuales una o más pueden estar sustituidas independientemente entre sí por un grupo carbonilo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo CH=CH *cis* o *trans*, en el que una unidad de CH también puede estar sustituido por un átomo de nitrógeno, un grupo C≡C acetilénico, un resto fenilo, piridina o tiofeno divalente, un resto naftaleno divalente, en el que uno o dos grupos CH pueden estar sustituidos por átomos de nitrógeno, un resto antraceno divalente, en el que uno o dos grupos CH pueden estar sustituidos por átomos de nitrógeno; y donde hasta 12 átomos de hidrógeno individuales de las unidades de CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o el grupo ciano o por una cadena de alquilo lineal con hasta 18 átomos de C, en la que de una a 6 unidades de CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidas independientemente entre sí por un grupo carbonilo, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo CH=CH *cis* o *trans*, en el que una unidad de CH también puede estar sustituida por un átomo de nitrógeno, un grupo C≡C acetilénico, un resto fenilo, piridina o tiofeno divalente, un resto naftaleno divalente, en el que uno o dos grupos CH pueden estar sustituidos por átomos de nitrógeno, o un resto antraceno divalente, en el que uno o dos grupos CH pueden estar sustituidos por átomos de nitrógeno;
- 15 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre sí de entre un grupo ácido carboxílico (-COOH), un grupo éster de ácido carboxílico, un grupo ácido sulfónico (-SO<sub>3</sub>H) o un átomo de halógeno;
- 20 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son grupos metilo; y
- 25 A representa un anión opcional, que puede compensar la carga formal en el átomo de nitrógeno cargado positivamente,

para el uso en la coloración de una membrana basal del ojo en el tratamiento quirúrgico del ojo o en el diagnóstico sobre o dentro del ojo.

30 2. Colorante de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso en la coloración de la membrana LLI.

3. Colorante de acuerdo con la reivindicación 1 para el uso en la coloración de la cápsula del cristalino del ojo.

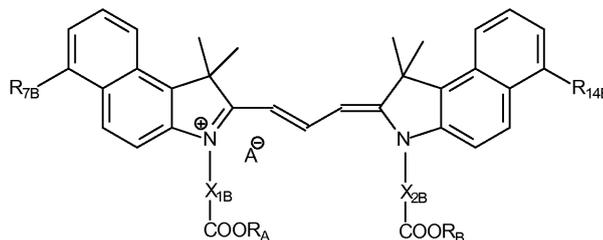
35 4. Colorante según una de las reivindicaciones 1 a 3, siendo un colorante de fórmula (III),



en la que

- 40 X<sub>1A</sub> y X<sub>2A</sub> se seleccionan independientemente entre sí de entre una a 12 unidades de CH<sub>2</sub>, de las que de una a tres pueden estar sustituidas independientemente entre sí por un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre, y/o una puede estar sustituida por un resto fenilo divalente; y donde hasta 4 átomos de hidrógeno individuales de las unidades de CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o el grupo ciano o por una cadena de alquilo lineal con hasta 6 átomos de C; y
- 45 R<sub>7A</sub> y R<sub>14A</sub> son hidrógeno.

5. Colorante según una de las reivindicaciones 1 a 4, siendo un colorante de fórmula (IV),



5 en la que

$X_{1B}$  y  $X_{2B}$  se seleccionan independientemente entre sí de entre una a 12 unidades de  $CH_2$ , de las que de una a tres pueden estar sustituidas independientemente entre sí por un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre, y/o una puede estar sustituida por un resto fenilo divalente; y donde hasta 4 átomos de hidrógeno individuales de las unidades de  $CH_2$  pueden estar sustituidos independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o el grupo ciano o por una cadena de alquilo lineal con hasta 6 átomos de C;

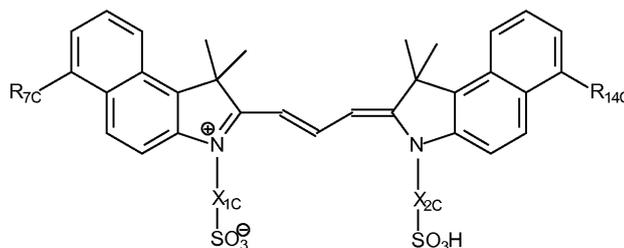
10

$R_A$  y  $R_B$  se seleccionan independientemente entre sí de entre alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  y uno de los restos  $R_A$  y  $R_B$  puede ser también hidrógeno;  $R_{7B}$  y  $R_{14B}$  son hidrógeno; y

$A^-$  representa un anión que compensa la carga formal en el átomo de nitrógeno cargado positivamente.

15

6. Colorante según una de las reivindicaciones 1 a 3, siendo un colorante de fórmula (V):



20

en la que  $X_{1C}$  y  $X_{2C}$  se seleccionan independientemente entre sí de entre una a 12 unidades de  $CH_2$ , de las que de una a tres pueden estar sustituidas independientemente entre sí por un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre, y/o una puede estar sustituida por un resto fenilo divalente; y pudiendo estar sustituidos hasta 4 átomos de hidrógeno individuales de las unidades de  $CH_2$  independientemente entre sí también en los mismos átomos de C por los halógenos flúor, cloro, bromo o yodo o el grupo ciano o por una cadena de alquilo lineal con hasta 6 átomos de C; y

25

$R_{7C}$  y  $R_{14C}$  son hidrógeno.

7. Procedimiento para preparar un colorante según una de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende la limpieza del colorante con ayuda de la cromatografía de fase inversa.

30

8. Procedimiento según la reivindicación 7, utilizándose como fase estacionaria un gel de sílice con cadenas laterales no polares.

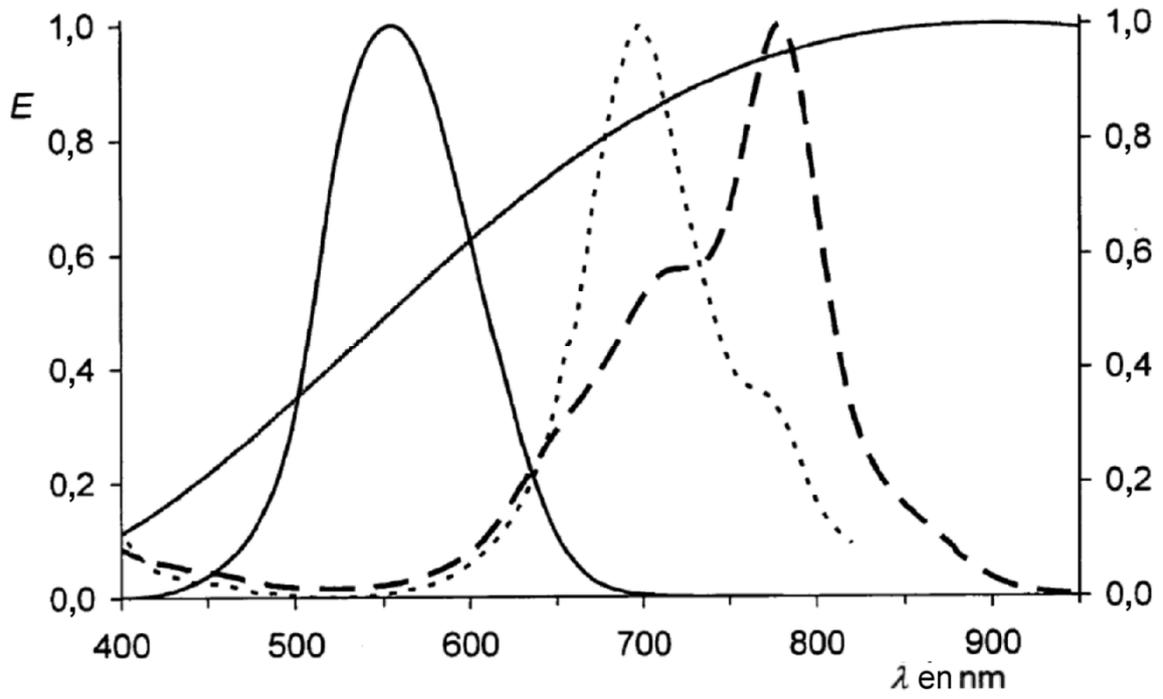


Fig. 1

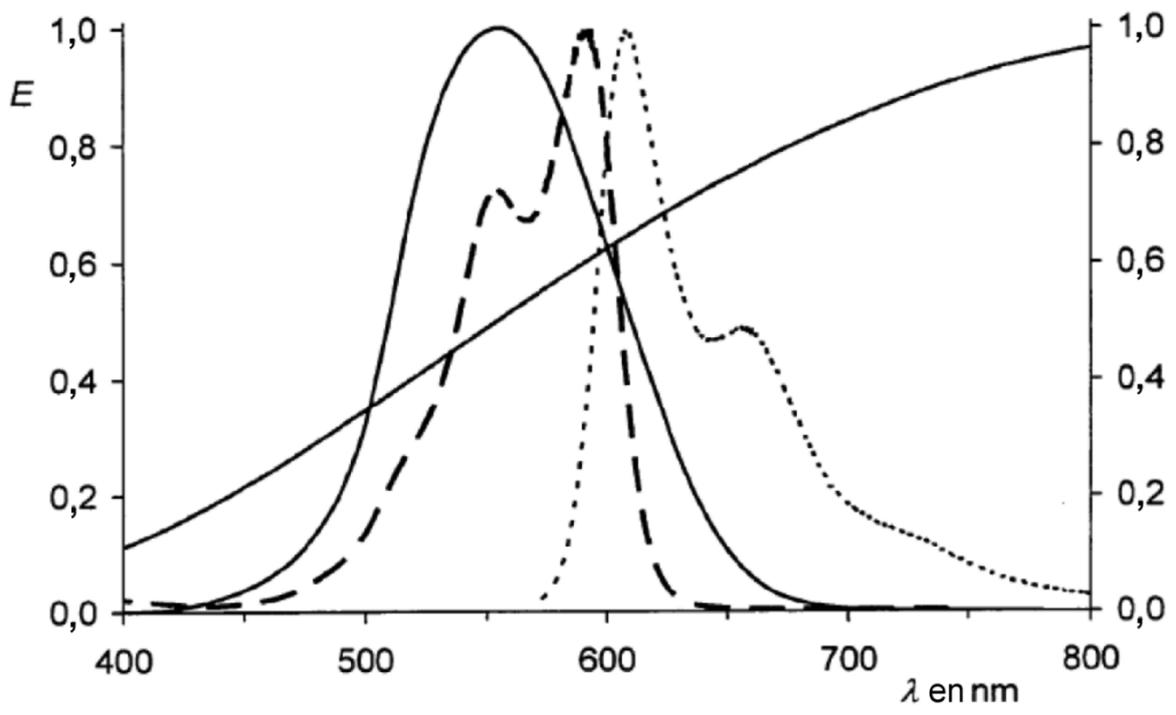


Fig. 2

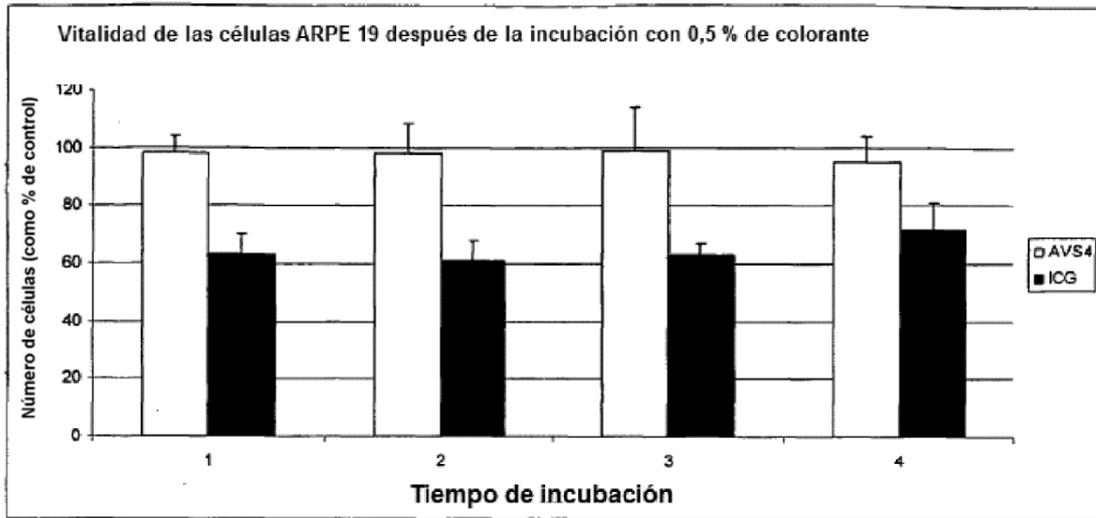


Fig. 3a

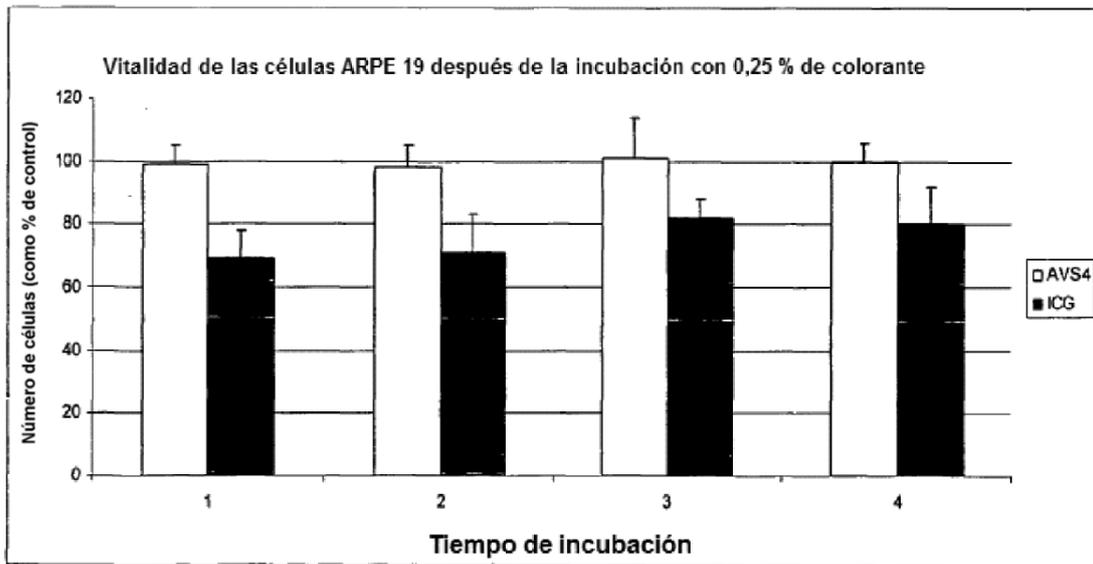


Fig. 3b

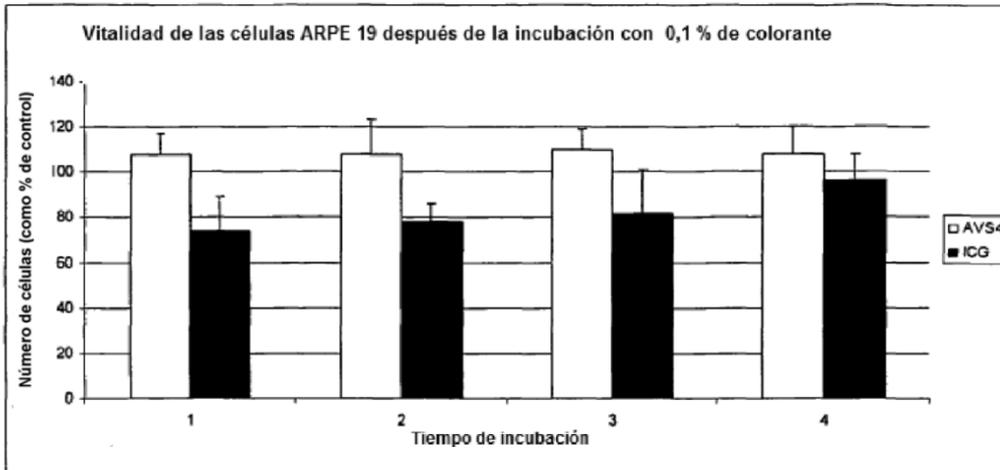


Fig. 3c

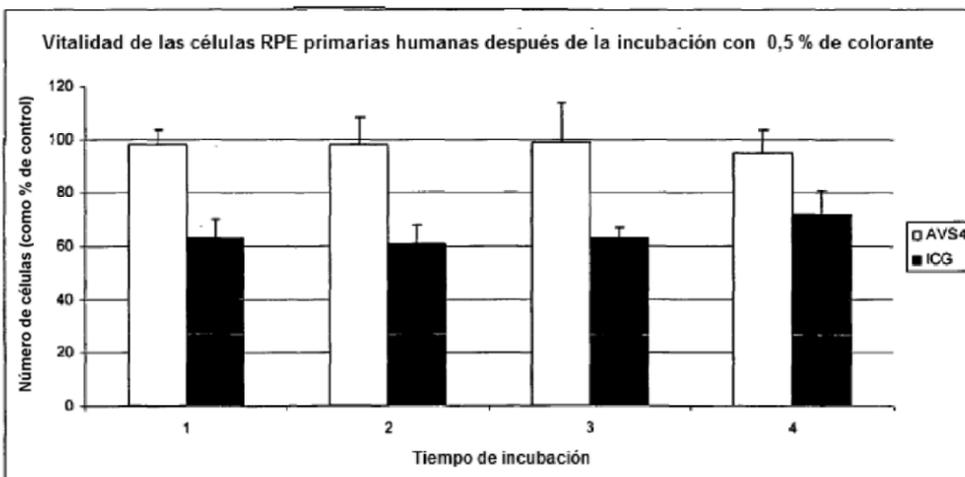


Fig. 3d

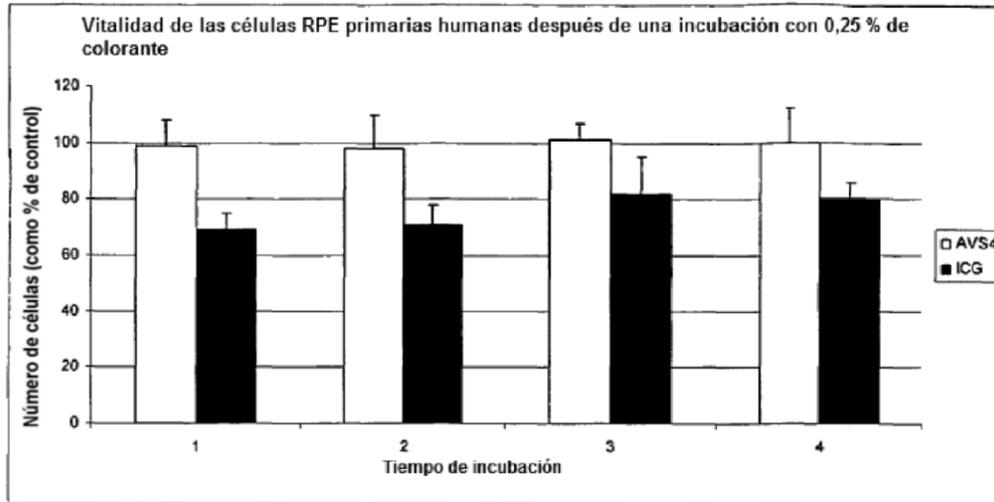


Fig. 3e

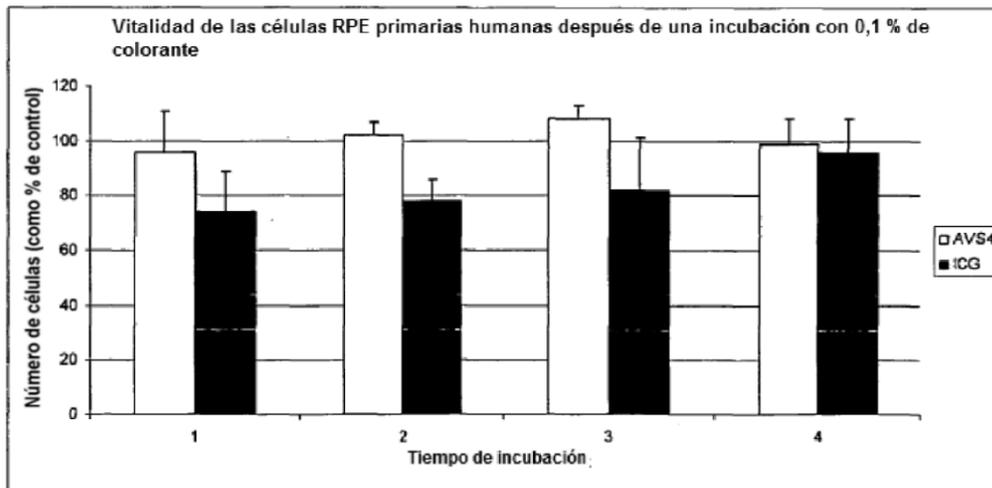


Fig. 3f

## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

## Documentos de patentes citados en la descripción

- US 2895955 [0001]
- WO 2008046775 A1 [0007]
- WO 2005000218 A2 [0007]
- WO 9713810 A [0007] [0040]
- DE 19841985 A1 [0007]
- US 5922618 [0038]

## Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- C. HARITOGLOU ; A. GANDORFER ; C. A. GASS et al. *Am. J. Ophthalmol.*, 2002, vol. 134, 836-841 [0001]
- C. HARITOGLOU ; A. GANDORFER ; C. A. GASS et al. *Am. J. Ophthalmol.*, 2003, vol. 135, 328-337 [0001]
- C. HARITOGLOU ; A. GANDORFER ; A. KAMPIK. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.*, 2003, vol. 44, 316-323 [0002]
- C. HARITOGLOU ; A. GANDORFER ; M. SCHAUMBERGER et al. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.*, 2003, vol. 44, 2722-2729 [0002]
- C. HARITOGLOU ; GANDORFER ; C. A. GASS ; A. KAMPIK. *Am. J. Ophthalmol.*, 2004, vol. 7, 345-348 [0002]
- C. HARITOGLOU ; S. G. PRIGLINGER ; A. GANDORFER ; U. WELGE-LUESSEN ; A. KAMPIK. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.*, 2005, vol. 46, 1468-1472 [0002]
- Y. YE; S. BLOCH ; S. ACHILEFU. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, vol. 126, 7740-7741 [0038]
- C. D. GEDDES. *Dyes and Pigm.*, 2001, vol. 50, 151-155 [0038]
- *Chem. Abstr.*, 2001, vol. 135, 300684 [0038]
- I. OTT et al. *J. Med. Chem.*, 2005, vol. 48, 622-629 [0063]
- H. LANGHALS ; C. HARITOGLOU. *Der Ophthalmologe*, 2009, vol. 106, 16-20 [0071]
- EIBL K.H. ; BANAS B. ; SCHOENFELD C.L. ; MAY C.A. ; NEUBAUER A.S. ; PRIGLINGER S. ; KAMPIK A. ; WELGE-LUSSEN U. Alkylphosphocholines inhibit proliferation of human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, vol. 44, 3556-3561 [0116]
- K. H. EIBL ; B. BANAS ; C. L. SCHOENFELD ; C. A. MAY ; A. S. NEUBAUER ; S. PRIGLINGER ; A. KAMPIK ; U. WELGE-LUSSEN. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003, vol. 44, 3556-3561 [0117]