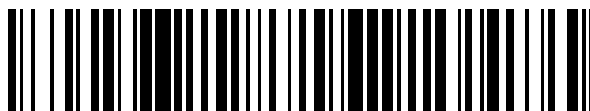


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 228**

51 Int. Cl.:

C07D 487/22 (2006.01)

C07H 15/26 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/409 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2009 PCT/US2009/057283**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.03.2010 WO10033678**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2009 E 09815180 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 2350058**

54 Título: **Nuevo método y aplicación de porfirinas y clorinas asimétricamente meso-sustituidas para TFD**

30 Prioridad:

18.09.2008 US 98026 P

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

03.04.2019

73 Titular/es:

**BIOLITEC UNTERNEHMENS BETEILIGUNGS II AG
(100.0%)
Untere Viaduktgasse 6/9
1030 Vienna, AT**

72 Inventor/es:

**WIEHE, ARNO;
AICHER, DANIEL;
STARK, CHRISTIAN, B., W. y
GRÄFE, SUSANNA**

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 707 228 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

Nuevo método y aplicación de porfirinas y clorinas asimétricamente meso-sustituidas para TFD

5 Antecedentes de la invención

Prioridad nacional bajo 35 USC 119 (e). Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos con número de serie 61/098,026 presentada el 18 de septiembre de 2008.

10 1. Campo de la invención

La invención se refiere a la química de compuestos biológicamente activos. Más particularmente, a derivados de clorina sustituidos específicamente que pueden usarse como fotosensibilizadores para un amplio rango de tratamientos de irradiación con luz tales como terapia fotodinámica del cáncer, infecciones y otras enfermedades.

15 2. Declaración de divulgación de la invención

La terapia fotodinámica (TFD) es una de las nuevas técnicas más prometedoras que hoy se están explorando para su uso en una variedad de aplicaciones médicas (Photodynamic therapy, basic principles and clinical applications [Terapia fotodinámica, principios básicos y aplicaciones clínicas], Ed. BW Henderson, Th. J. Dougherty, Marcel Dekker, 1992, Nueva York), y particularmente es un tratamiento bien reconocido para la destrucción de tumores (Photodynamic tumor therapy. 2nd and 3^d generation photosensitizers [Terapia fotodinámica de tumores. Fotosensibilizadores de 2^a y 3^a generación], Ed. JG Moser, Harwood Academic Publishers, 1998, Amsterdam). La terapia fotodinámica utiliza luz y un fotosensibilizador (un colorante) para lograr su efecto médico deseado. Se han evaluado una gran cantidad de colorantes naturales y sintéticos como potenciales fotosensibilizadores para la terapia fotodinámica. Tal vez la clase más ampliamente estudiada de fotosensibilizadores son los compuestos macrocíclicos tetrapirrólicos. Entre ellos, se han evaluado especialmente las porfirinas y clorinas para su eficacia en TFD. Las porfirinas son compuestos macrocíclicos con puentes de un átomo de carbono que se unen a pirroles para formar una estructura característica de anillo de tetrapirrol. Hay muchas clases diferentes de derivados de porfirina que incluyen aquellos que contienen unidades de dihidro-pirrol. Las clorinas, como se refieren en la presente invención, son derivados de porfirina que contienen una unidad dihidro-pirrol, mientras que las bacterioclorinas se caracterizan por dos unidades dihidro-pirrol (en general en las clorinas hay un doble enlace del sistema aromático que está ausente en posición β y en las bacterioclorinas dos enlaces dobles opuestos están ausentes en comparación con la porfirina). Como ejemplos de compuestos macrocíclicos tetrapirrólicos usados como fotosensibilizadores, la patente de EE.UU. N° 4.656.186 de Bommer y otros, divulga mono, di- o poliamida fluorescente de un ácido aminocarboxílico y tetrapirrol que contiene al menos tres grupos carboxi; la patente de EE.UU. N° 7.022.843B1 de MacAlpine y otros, proporciona clorina β , β' -dihidroxi meso-sustituida como fotosensibilizadores; y la patente de EE.UU. N° 7.166.719B2 de Pandey y otros, divulga compuestos de tetrapirrol que contienen un sustituyente fluorado donde el compuesto es una clorina o una bacterioclorina para el diagnóstico y la aplicación terapéutica con TFD.

Hay varias propiedades que un fotosensibilizador efectivo debe lograr. Entre ellas, una característica deseable para destruir eficientemente los tejidos diana profundos es una fuerte absorción a una longitud de onda larga. Muchos fotosensibilizadores actuales no son lo suficientemente eficientes ya que tienen baja absorción en la región roja del espectro. Las clorinas tienen la ventaja de que poseen una absorción intensa en la región roja e infrarroja cercana del espectro electromagnético. A medida que la luz de longitud de onda más larga penetra más profundamente en el tejido, es posible tratar por ejemplo tumores más expandidos, si la TFD se emplea para terapia tumoral. Las clorinas que poseen potencial para TFD pueden derivarse de fuentes naturales o de síntesis total.

Si las clorinas se derivan de compuestos naturales, generalmente se obtienen derivatizando clorofilas o bacterioclorofilas, como por ejemplo los fotosensibilizadores derivados de la clorofila a de plantas fotosintéticas y algas divulgadas en la patente de EE.UU. N° 5.330.741. Debido a la sensibilidad de los compuestos naturales, esto a menudo es difícil y requiere grandes recursos. Entonces, la síntesis de clorinas por síntesis total es una alternativa atractiva. Los métodos para preparar clorinas y bacterioclorinas por síntesis total son conocidos en la técnica. Generalmente, estos compuestos se preparan sintetizando primero la porfirina y luego convirtiendo el sistema de porfirina en un sistema de clorina o bacterioclorina. Este paso puede, por ejemplo, realizarse mediante la reducción con di-imina generada in situ o mediante cis-dihidroxiación con tetróxido de osmio; también se conocen reacciones de varias etapas que conducen a la trans-dihidroxiación (patente EP 00337601B1, solicitud de patente WO 09613504A1, solicitud de patente WO 00061584 A1; C. Brückner, D. Dolphin; 2,3-vic-Dihydroxy-meso-tetraphenylchlorins from the Osmium Tetroxide Oxidation of meso-Tetraphenylporphyrin [2,3-vic-dihidroxi-meso-tetrafenilclorinas de la oxidación de tetróxido de osmio de meso-Tetrafenilporfirina], Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3295-3298; C. Brückner, D. Dolphin, β, β' -Dihydroxylation of meso-Tetraphenylchlorins [β, β' -Dihidroxiación de meso-tetrafenilclorinas], Tetrahedron Lett., 1995, 36, 9425-9428; H. W. Daniell, S.C. Williams, H.A. Jenkins, C. Brückner, Oxidation of meso-tetra-phenyl-2,3-dihydroxychlorin: simplified synthesis of β, β' -dioxochlorins [Oxidación de meso-tetra-fenil-2,3-dihidroxi-clorina: síntesis simplificada de β, β' -dioxoclорinas, Tetrahedron Lett. 2003, 44, 4045-4049; F.

Rancan, A. Wiehe, M. Nöbel, M.O. Senge, S. Al Omari, F. Böhm, M. John, B. Röder, Influence of substitutions on asymmetric dihydroxychlorins with regard to intracellular uptake, sub cellular localization and photosensitization in Jurkat cells [Influencia de las sustituciones en dihidroxiclorinas asimétricas con respecto a la absorción intracelular, localización sub celular y fotosensibilización en células Jurkat], J. Photochem. Photobiol. B: Biology, 2005, 78, 17-28;

5 I. Laville, T. Figueiredo, B. Looock, S. Pigaglio, Ph. Maillard, D. S. Grierson, D. Carrez, A. Croisy, J. Blais, Synthesis, Cellular Internalization and Photodynamic Activity of Gluco-conjugated Derivatives of Tri and Tetra(meta-hydroxyphenyl)chlorines [Síntesis, internalización celular y actividad fotodinámica de derivados gluco-conjugados de tri y tetra (meta-hidroxifenil)clorinas], Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 1643 - 1652). Mayormente, se han investigado y probado compuestos con cuatro sustituyentes idénticos en las posiciones meso para su eficacia de TFD. Un ejemplo

10 destacado es la Temoporfina, que es el compuesto activo en el producto medicinal Foscan®, el cual se utiliza exitosamente en Europa como producto medicinal para el tratamiento con TFD del cáncer de cabeza y cuello. Asimismo, todos los ejemplos en la solicitud de patente anteriormente mencionada WO 09613504A1 son compuestos con cuatro sustituyentes meso idénticos. Las pocas publicaciones sobre clorinas asimétricamente

15 tetrakis-meso-sustituidas derivadas de la síntesis total que existen son del tipo denominado A₃B, es decir, incorporando 3 meso-sustituyentes idénticos y uno diferente (I. Laville, T. Figueiredo, B. Looock, S. Pigaglio, Ph. Maillard, D. S. Grierson, D. Carrez, A. Croisy, J. Blais, Synthesis, Cellular Internalization and Photodynamic Activity of Glucoconjugated Derivatives of Tri and Tetra(meta-hydroxyphenyl)chlorines [Síntesis, internalización celular y actividad fotodinámica de derivados glucoconjugados de tri y tetra (meta-hidroxifenil)clorinas], Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 1643-1652, F. Rancan, A. Wiehe, M. Nöbel, M. O. Senge, S. Al Omari, F. Böhm, M. John, B. Röder,

20 Influence of substitutions on asymmetric dihydroxychlorins with regard to intracellular uptake, sub cellular localization and photosensitization in Jurkat cells [Influencia de las sustituciones en dihidroxiclorinas asimétricas con respecto a la absorción intracelular, localización sub celular y fotosensibilización en células Jurkat], J. Photochem. Photobiol. B: Biology 2005, 78, 17-28; J. K. Macalpine, R. Boch, D. Dolphin, Evaluation of tetraphenyl-2,3-dihydroxychlorins as potential photosensitizers [Evaluación de tetrafenil-2,3-dihidroxiclorinas como fotosensibilizadores potenciales], J. Porphyrins Phthalocyanines 2002, 6, 146-155). Una razón para usar porfirinas sustituidas simétricamente para convertirlas en clorinas es que en este caso no se forman isómeros. Si no se forman isómeros, los compuestos

25 resultantes se caracterizan y preparan fácilmente, un factor clave para la producción comercial. Si se usan porfirinas sustituidas asimétricamente para convertirlas en clorinas, se forman diferentes regioisómeros los cuales requieren una subsecuente separación (no en el caso de un arreglo trans de los sustituyentes, véase la figura 2). Por lo tanto,

30 las clorinas con una sustitución meso-A₃B encontradas en la técnica a menudo están pobremente caracterizadas o se usan como una mezcla isomérica sin separación (por ejemplo J. K. Macalpine, R. Boch, D. Dolphin, Evaluation of tetraphenyl-2,3-dihydroxychlorins as potential photosensitizers [Evaluación de tetrafenil-2,3-dihidroxiclorinas como fotosensibilizadores potenciales], J. Porphyrins Phthalocyanines 2002, 6, 146-155; I. Laville, T. Figueiredo, B. Looock, S. Pigaglio, Ph. Maillard, D. S. Grierson, D. Carrez, A. Croisy, J. Blais, Synthesis, Cellular Internalization and

35 Photodynamic Activity of Glucoconjugated Derivatives of Tri and Tetra(meta-hydroxyphenyl)chlorines [Síntesis, internalización celular y actividad fotodinámica de derivados glucoconjugados de tri y tetra (meta-hidroxifenil)clorinas], Bioorg. Med. Chem. 2003, 11, 1643-1652). Dado que es difícil purificar la mezcla para eliminar los isómeros que no contribuyen al efecto de la TFD o enriquecer la preparación con compuestos activos, sería una ventaja encontrar clorinas tetrakis-meso-sustituidas asimétricamente alternativas fácilmente caracterizadas y

40 producidas con métodos de preparación simples. Especialmente para aprovechar las propiedades particulares de las clorinas asimétricamente sustituidas, ya que pueden aumentar la anfifilicidad de los compuestos y, por lo tanto, su afinidad por la membrana y la eficacia de la TFD.

Por lo tanto, existe la necesidad de mejorar la eficacia de los compuestos biológicamente activos del estado de la

45 técnica utilizados como fotosensibilizadores para realizar exitosamente un amplio rango de tratamientos de irradiación con luz tales como terapia fotodinámica del cáncer, infecciones y otras enfermedades. Además, es necesario proporcionar nuevos métodos de preparación y aplicación de clorinas tetrakis-meso-sustituidas asimétricamente con el fin de proporcionar fotosensibilizadores mejorados que los disponibles hasta la fecha. Por lo tanto, la eficacia de la TFD aumentaría aprovechando las propiedades de clorinas tetrakis-meso-sustituidas

50 asimétricamente, tales como absorción fuerte a longitud de onda larga de la región roja e infrarroja cercana del espectro electromagnético para penetración de tejido más profunda, selectividad mejorada para tumores u otros tejidos diana sobre los tejidos sanos circundantes debido a su anfifilicidad adaptada que aumenta la afinidad de la membrana y el comportamiento farmacocinético hecho a medida dependiendo de la aplicación de TFD particular.

Objetivos y breve resumen de la invención

55 Es un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos biológicamente activos que puedan usarse como fotosensibilizadores para un amplio rango de aplicaciones incluyendo tratamientos de irradiación con luz tales como terapia fotodinámica del cáncer, infecciones y otras enfermedades.

60 Es un objetivo adicional de la presente invención usar derivados de clorina químicamente estables para varias aplicaciones médicas tales como terapia fotodinámica.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar estructuras de clorina tetrakis-meso-sustituidas asimétricamente que puedan usarse en la terapia fotodinámica de tumores y otras enfermedades hiperproliferativas,

65 trastornos dermatológicos, infecciones virales o bacterianas, trastornos oftalmológicos o trastornos urológicos.

Es aún otro objeto de la presente invención proporcionar estructuras de clorina tetrakis-meso-sustituidas asimétricamente, como se define en la reivindicación 1, que pueden usarse para el diagnóstico por fluorescencia y tratamiento de TFD de una indicación no tumoral tal como artritis y enfermedades inflamatorias similares.

- 5 Se describe un método para preparar y purificar tales clorinas tetrakis-meso-sustituidas asimétricamente y para proporcionar un método para la separación de los isómeros formados.

Es aún un objeto adicional de la presente invención proporcionar compuestos altamente anfífilos para ser usados en el tratamiento con TFD de tumores, trastornos dermatológicos, infecciones virales o bacterianas, trastornos de oftalmología o trastornos urológicos.

Se describe un método de preparación que puede dirigir la dihidroxilación o la reducción del material de partida de manera que favorezca la formación de un isómero.

- 15 Es aún otro objetivo proporcionar formulaciones farmacéuticamente aceptables para los compuestos biológicamente activos de la presente invención tales como la formulación liposomal que se inyectará evitando efectos indeseables como la precipitación en el sitio de inyección o la farmacocinética retardada de los sistemas de tetrapirrol.

En pocas palabras, la presente invención proporciona compuestos biológicamente activos que pueden usarse como fotosensibilizadores para aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas, particularmente para TFD del cáncer, infecciones y otras enfermedades hiperproliferativas, diagnóstico por fluorescencia y tratamiento con TFD de una indicación no tumoral tal como artritis, enfermedades inflamatorias, infecciones virales o bacterianas, trastornos dermatológicos, oftalmológicos o urológicos, así como también proporciona métodos para obtenerlos en calidad farmacéutica. Una realización consiste en un método para sintetizar una porfirina con un arreglo definido de meso-sustituyentes y luego convertir este sistema de porfirina a un sistema de clorina por dihidroxilación o reducción, y si se forma más de un isómero, separarlos mediante cromatografía en sílice en fase reversa o normal. En otra realización, los sustituyentes en la porfirina se seleccionan para dirigir la reducción o dihidroxilación a la clorina de modo que se forme selectivamente un cierto isómero. Otra realización es proporcionar compuestos anfífilos con una mayor afinidad por la membrana y una mayor eficacia de TFD. En otra realización, se proporciona un método para escindir de forma reductiva el éster de osmato (VI) evitando el uso de H_2S gaseoso. En otra realización, se identifican los sustituyentes que, a través de su influencia estérica y/o electrónica, dirigen la dihidroxilación o reducción con diimina de modo que se favorezca un isómero. Otra realización consiste en formular el isómero deseado en una formulación liposomal que se inyectará evitando efectos indeseables como problemas de solubilidad en la inyección o farmacocinética retardada de los sistemas de tetrapirrol.

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción, leída en conjunto con los dibujos adjuntos.

Breve descripción de las figuras

- 40 La figura 1 muestra ejemplos de estructuras de clorina tetrakis-meso-sustituidas asimétricamente que combinan dos meso-sustituyentes no polares (alquilo) y dos polares que son especialmente adecuados para aplicaciones médicas.

La figura 2 representa una realización que muestra los derivados de porfirina sustituidos específicamente, particularmente los derivados de clorina de los tipos 1, 2, 3 o 4.

- 45 La figura 3 muestra una realización que representa el arreglo de un sistema de porfirina para convertir a un sistema de clorina, donde el sistema de porfirina es del tipo A_2B_2 con un arreglo "cis" o "trans" de los meso-sustituyentes y A es el sustituyente no polar (alquilo) y B el polar.

- 50 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención proporciona compuestos biológicamente activos que pueden usarse como fotosensibilizadores para un amplio rango de tratamientos de irradiación con luz tales como terapia fotodinámica del cáncer, enfermedades hiperproliferativas, trastornos dermatológicos, enfermedades infecciosas virales o bacterianas, trastornos oftalmológicos y/o trastornos urológicos. Los fotosensibilizadores alternativos proporcionados por la presente invención tienen la ventaja de que se producen y caracterizan fácilmente. Además, como la presente invención proporciona métodos para adaptar compuestos anfífilos para aplicaciones de TFD deseadas, la selectividad del tejido diana aumenta y, por lo tanto, la eficacia de la TFD. La presente invención mejora la eficacia de los compuestos biológicamente activos del estado de la técnica ofreciendo una penetración más profunda del tejido debido a su fuerte absorción a la longitud de onda larga de la región roja e infrarroja cercana del espectro electromagnético, selectividad mejorada para tejidos diana sobre tejidos sanos circundantes debido a su anfifilicidad adaptada, y comportamiento farmacocinético hecho a medida dependiendo de la aplicación particular de TFD.

- 65 Los compuestos biológicamente activos de la presente invención que se pueden usar para diferentes indicaciones médicas, particularmente TFD, son estructuras de clorina tetrakis-meso-sustituidas asimétricamente. De hecho, se

ha descubierto inesperadamente que las clorinas que combinan dos meso-sustituyentes no polares (alquilo) y dos polares en su estructura, como se ilustra en la figura 1, son especialmente adecuadas para tal aplicación médica. Adicionalmente, la nueva invención extiende sus aplicaciones ya que puede usarse para el diagnóstico por fluorescencia y el tratamiento con TFD de una indicación no tumoral tal como artritis y enfermedades inflamatorias similares.

Para obtener los nuevos fotosensibilizadores, la presente descripción usa los derivados de porfirina y clorina químicamente estables de acuerdo con las fórmulas 1, 2, 3 y 4 mostradas en la figura 2 y proporciona métodos de preparación y separación de los isómeros formados para obtener clorinas meso-alquilo sustituidas, más particularmente las estructuras de clorina tetrakis-meso-sustituidas asimétricamente que pueden usarse en la terapia fotodinámica. Con respecto a las clorinas parcialmente meso-alquilo sustituidas, de hecho sólo hay un ejemplo en la literatura (F. Rancan, A. Wiehe, M. Nöbel, M. O. Senge, S. A1 Omari, F. Böhm, M. John, B. Röder, Influence of substitutions on asymmetric dihydroxychlorins with regard to intracellular uptake, sub cellular localization and photosensitization in Jurkat cells [Influencia de las sustituciones en dihidroxiclorinas asimétricas con respecto a la absorción intracelular, localización sub celular y fotosensibilización en células Jurkat], J. Photochem. Photobiol. B: Biology 2005, 78, 17-28; el compuesto es también del patrón de sustitución meso-A₃B). Por otro lado, especialmente tales clorinas sustituidas asimétricamente, que son regio-isoméricamente puras (aunque en la mayoría de los casos todavía hay mezclas enantioméricas), podrían ser de gran interés como fotosensibilizadores para TFD ya que tal sustitución asimétrica podría aumentar la anfifilicidad de los compuestos y por lo tanto, su afinidad por la membrana y la eficacia de la TFD. Además, se ha descubierto sorprendentemente durante las investigaciones relacionadas con la presente invención, que a veces hay diferencias pronunciadas en la eficacia de la TFD entre diferentes isómeros de clorina.

Se describe un método para sintetizar una porfirina con un arreglo definido de meso-sustituyentes [una porfirina del tipo A₂B₂, con un arreglo "cis" o "trans" de los meso-sustituyentes, como se ilustra en la figura 3, donde por ejemplo A es el sustituyente no polar (alquilo) y B el polar] y luego convertir este sistema de porfirina en un sistema de clorina por dihidroxilación o reducción (tal como por ejemplo el descrito en: M. Schroeder, Osmium Tetraoxide Cis Dihydroxylation of Unsaturated Substrates [Cis-dihidroxilación con tetróxido de osmio de sustratos no saturados], Chem. Rev. 1980, 80, 187-213; R. Bonnett, R. D. White, U.-J. Winfield, M. C. Berenbaum, Hydroporphyrins of the meso-tetra(hydroxyphenyl)porphyrin series as tumor photosensitizers [Hidroporfirinas de la serie meso-tetra(hidroxifenil)porfirina como fotosensibilizadores tumorales], Biochem. J. 1989, 261, 277-280). En una última etapa, los isómeros (si se forma más de un isómero) se separan por cromatografía en sílice en fase reversa o normal.

Otra realización consiste en los pasos de sintetizar una porfirina con un arreglo definido de sustituyentes, convertirla en clorina, separar los isómeros como se describió anteriormente y luego formular el isómero deseado en una formulación liposomal.

En otra realización más, se sintetiza una porfirina del tipo "trans"-A₂B₂, se la convierte en dihidroxiclorina y purifica por cromatografía.

En otra realización más, se sintetiza una porfirina del tipo "cis"-A₂B₂, se la convierte en dihidroxiclorina y luego los isómeros se separan y purifican por cromatografía.

También se ha encontrado que los sustituyentes en la porfirina debido a su influencia electrónica y estérica pueden dirigir la dihidroxilación, favoreciendo así la formación de un isómero. Por lo tanto, en otra realización más, los sustituyentes en la porfirina se seleccionan para dirigir la reducción o la dihidroxilación a la clorina (ejemplos 3.2 y 3.4) de modo que se forma selectivamente un cierto isómero.

En una realización específicamente preferida, se sintetiza una porfirina del tipo "trans"-A₂B₂, que tiene cadenas de hexilo como sustituyente A y residuos de metoxycarbonilfenilo como sustituyente B. Entonces, esta porfirina se convierte en la dihidroxiclorina y el éster metílico restante se hidroliza para recibir el ácido carboxílico correspondiente.

Los materiales de partida aceptables para la síntesis de las clorinas que son el objeto de la presente invención son pirrol y aldehídos. Más específicamente, se emplean pirrol y dos aldehídos, un alcanal y un aldehído aromático, para la síntesis de las porfirinas sustituidas asimétricamente que son la base de la síntesis de las clorinas correspondientes. El pirrol y los aldehídos se someten a una reacción de condensación. Los métodos adecuados para esta condensación se conocen desde hace tiempo en la técnica (J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney y A. M. Marguerettaz, J. Org. Chem. 1987, 52, 827-836). Alternativamente, las porfirinas asimétricamente sustituidas también se pueden sintetizar usando di o tripirrometanos y aldehídos, como también se conoce en la técnica (C.-H. Lee, J. S. Lindsey, One-Flask Synthesis of Meso-Substituted Dipyrromethanes and Their Application in the Synthesis of Trans-Substituted Porphyrin Building Blocks [Síntesis de matraz de dipirrometanos meso-sustituidos y su aplicación en la síntesis de bloques de construcción de porfirina trans-sustituidos], Tetrahedron 1994, 50, 11427-11440). Después de la condensación y purificación de las porfirinas sustituidas asimétricamente deseadas,

éstas se convierten en clorinas. Como hay sólo un ejemplo de una clorina tetra-meso-sustituida que lleva sólo un sustituyente alquilo conocido en la técnica, otra realización proporciona un método para la preparación de clorinas meso-alquil-sustituidas de manera múltiple mediante dihidroxilación. La síntesis de clorinas meso-sustituidas que llevan cadenas de alquilo se ejemplifica con los ejemplos 3.1-3.4. Además, el uso de porfirinas lipófilas sustituidas con alquilo como sustratos para la dihidroxilación es una característica clave ya que da acceso a compuestos anfífilos con una mayor afinidad por la membrana y una mayor eficacia de TFD. En los ejemplos 1.1 y 1.2, se sintetiza una serie de porfirinas sustituidas asimétricamente con el objetivo de obtener porfirinas que llevan grupos hidrofílicos e hidrofóbicos.

La dihidroxilación de porfirinas con tetróxido de osmio que es conocida en la técnica (véase arriba Brückner, y otros,) usa H₂S gaseoso para escindir de manera reductiva el éster de osmato (VI). El uso de H₂S gaseoso y tóxico no es favorable para la síntesis de compuestos que se utilizarán eventualmente en preparaciones farmacéuticas a gran escala. Además, el uso de sulfuro de hidrógeno conduce a impurezas, dificultando el tratamiento cromatográfico y la separación de los isómeros de clorina. Por lo tanto, otra realización proporciona un método simple para la escisión reductiva del éster de osmato (VI) que evita el uso de H₂S gaseoso. En cambio, se usa una pequeña cantidad de una solución saturada de bisulfito de sodio en agua/metanol la cual se agrega a la mezcla de reacción. Después de agitar la mezcla durante la noche, la escisión del éster de osmato en el diol procede cuantitativamente (ejemplos 3.1-3.4). Las mezclas de clorina resultantes se pueden separar y purificar fácilmente por cromatografía.

Como el ataque de tetróxido de osmio o de la diimina puede tener lugar en cualquiera de las subunidades pirrólicas, la reacción de las porfirinas asimétricamente sustituidas en el caso de las porfirinas del tipo "cis"-A₂B₂ da lugar a la formación de 3 regioisómeros, mientras que para el tipo "trans"-A₂B₂ sólo se forma un regioisómero. Por lo tanto, en otra realización se identifican sustituyentes que por vía de su influencia estérica y/o electrónica dirigen la dihidroxilación o reducción con diimina para que un isómero sea favorecido. En el curso de las investigaciones resultó que para las porfirinas del tipo "cis"-A₂B₂ (con A=hexil) se prefiere la subunidad pirrólica entre grupos hexil (ejemplo 3.2 y 3.4) para la dihidroxilación. Este grado de selectividad puede ser causado por simples efectos estéricos y/o electrónicos. La estructura de los diferentes regioisómeros fue determinada inequívocamente por espectroscopia RMN 2D (COSY, HMQC y HMBC). Ya los espectros de RMN de ¹H muestran la influencia de la subunidad pirrólica dihidroxilada sobre los grupos cercanos en las meso-posiciones. De modo interesante, como el momento dipolo de las clorinas es afectado por la posición del diol, también el comportamiento cromatográfico de los compuestos en la mayoría de los casos refleja la estructura de los regioisómeros correspondientes.

El uso de porfirina anfífilica específicamente sustituida y derivados de clorina es adecuado para utilizarlo en la terapia fotodinámica del cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas e infecciones. En otra realización, destinada a obtener tales compuestos anfífilos, los grupos éster metílico de algunas porfirinas y dihidroxiclorinas se hidrolizaron en condiciones básicas para proporcionar los ácidos carboxílicos correspondientes (ejemplos 2 y 4). Estos ácidos tienen una mayor solubilidad en solventes polares, aumentando su potencial como fotosensibilizadores.

La TFD se logra incorporando primero los derivados en un vehículo de aplicación farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, solución etanólica o formulación liposomal) para la administración de los derivados a un sitio de tratamiento específico. Después de administrar los derivados en el vehículo a un área de tratamiento, se permite un tiempo suficiente para que la porfirina y los derivados de clorina se acumulen preferentemente en el tejido enfermo. Por último, el área de tratamiento se irradia con luz de una longitud de onda adecuada y potencia suficiente para activar los derivados de porfirina para inducir necrosis o apoptosis en las células de dicho tejido enfermo. Por lo tanto, una de las principales ventajas es que pueden crearse formulaciones farmacéuticas convenientes para los compuestos biológicamente activos de la presente invención tales como la formulación liposomal para ser inyectada evitando efectos indeseables como la precipitación en el sitio de inyección o la farmacocinética retardada de los sistemas de tetrapirrol. Debido a su naturaleza anfífilica, la porfirina y los derivados de clorina químicamente estables de la presente invención se pueden preparar en varias preparaciones activas y farmacéuticamente aceptables para diferentes métodos de administración, por ejemplo, inyecciones. En una realización específicamente preferida, tales compuestos anfífilos se formulan en liposomas (ejemplos 8.1 y 8.2). Esta formulación liposomal puede luego inyectarse evitando efectos indeseables tales como la precipitación en el sitio de la inyección o la farmacocinética retardada de los sistemas de tetrapirrol.

La determinación de toxicidad en la oscuridad (TO) y fototoxicidad (ejemplo 6.1) de un derivado de clorina específico de la presente invención, 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina preparado de acuerdo con el ejemplo 4.1, en experimentos de cultivo celular con una línea celular HT 29 mostró las excelentes propiedades de los compuestos para uso en TFD. Se ilustran ejemplos adicionales de las buenas propiedades fototóxicas de los compuestos de la presente descripción con los ejemplos 6.2 y 6.3. Los ejemplos adicionales 6.4-6.6 de experimentos en la línea celular HT 29 se incluyen para ilustrar que otras dihidroxiclorinas que no poseen una combinación y disposición de sustituyentes como la favorecida en la presente invención muestran una actividad de TFD menos prometedora.

Como otro objeto de la presente descripción es utilizar los derivados de porfirina y clorina descritos en el diagnóstico y tratamiento de la artritis y enfermedades inflamatorias similares, los datos presentados en los ejemplos 7.1-7.4

resumen los resultados del tratamiento fotodinámico de dos líneas celulares especialmente relevantes para artritis (HIG82 y J774A.1, un sinoviocito de conejo y una línea celular de macrófago de ratón) con una serie de compuestos de la presente descripción. De nuevo, también se incluye un ejemplo negativo (7.5) de un compuesto que no tiene la combinación preferida de sustituyentes y que carece de actividad fotodinámica.

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa e ilustrativa de cómo hacer los derivados de clorina de la invención y mostrar su actividad fotodinámica y no están destinados a limitar el alcance de lo que el inventor considera como la invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. Además, se han tomado las mejores medidas para nombrar los compuestos con su nombre IUPAC sistemático, sin embargo, la referencia básica son las fórmulas estructurales dadas basadas en los datos espectroscópicos experimentales.

Ejemplos

Todos los reactivos se usaron tal como se compraron de proveedores comerciales. Se prepararon tetraacetil- β -D-glucopiranosiloxi-benzaldehído (I. Laville, S. Pigaglio, J.-C. Blais B. Looock, Ph. Maillard, D. S. Grieson, J. Blais, Biorg. Med. Chem. 2004, 12, 3673-3682) y 5-(4-metoxicarbonilfenil)-dipirrometano (B. J. Littler, M. A. Miller, C.-H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O'Shea, P. D. Boyle, J. S. Lindsey, J. Org. Chem. 1999, 64, 1391-1396) de acuerdo con la bibliografía. El diclorometano se purificó mediante destilación sobre K_2CO_3 antes de su uso. La cromatografía de capa fina (CCF) se realizó usando gel de sílice 60 de Merck (sin indicador de fluorescencia) pre revestido en láminas de aluminio. La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice 60 de Merck, 0,040-0,063 mm (malla de 230-400). Los espectros de RMN 1H y ^{13}C se registraron en $CDCl_3$, $(CD_3)_2CO$ o $(CD_3)_2SO$ en instrumentos Bruker AC 250, AC 500 o AMX 500. Los desplazamientos químicos δ se dan en ppm relativos a TMS como patrón interno o relativo a la resonancia del pico de disolvente residual, los valores de J se dan en Hz. Los espectros de masas se registraron en instrumentos Varian MAT 771, Varian IonSpec QFT-7 o Agilent 6210 ESI-TOF. Los espectros de absorción electrónica se registraron en un espectrofotómetro Specord S300 (Analytik Jena) usando diclorometano o acetona como disolvente.

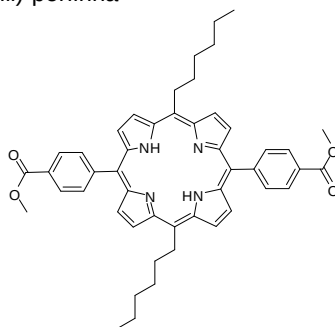
Ejemplo 1

Ejemplo de referencia. Preparación de porfirinas sustituidas asimétricamente

1.1 Preparación de 5,15-dihexil-10,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-porfirina (método A) y 5,10-dihexil-15,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-porfirina

En un experimento típico, se colocó diclorometano seco (1500 ml) en un matraz de tres cuellos equipado con un agitador magnético y una entrada de gas de argón. Después de añadir pirrol (1,05 ml, 15 mmol), heptanal (1,05 ml, 7,5 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (1,23 g, 7,5 mmol), el matraz se protegió de la luz ambiente y se añadió TFA (1,16 ml, 15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego, se añadió DDQ (2,55 g, 11,25 mmol) suspendido en diclorometano seco (100 ml). Después de agitar adicionalmente durante 1 h, se añadió trietilamina (3 ml). Para eliminar los subproductos poliméricos, la mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice. El disolvente se evaporó y la separación se consiguió por cromatografía ultrarrápida con diclorometano y purificación adicional con diclorometano/hexano 3:1 (primera banda) y diclorometano (segunda y tercera banda) como eluyente. Se consiguió una purificación adicional por recristalización en diclorometano/metanol. La primera banda de la columna contenía 5,10,15-trihexil-20-(4-metoxicarbonilfenil)-porfirina (203 mg, 12%), la segunda banda el compuesto de título 5,15-dihexil-10,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-porfirina (109 mg, 4%) y la tercera banda el compuesto de título 5,10-dihexil-15,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-porfirina (199 mg, 7%).

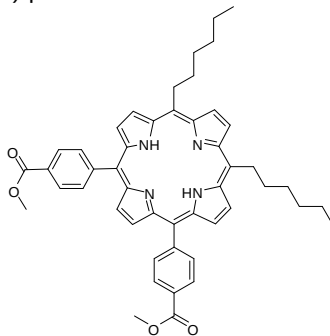
5,15-dihexil-10,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-porfirina



Sólido microcristalino violeta, mp 238 °C; $\lambda_{max}(CH_2Cl_2)/nm$ 421 ($\epsilon/dm^3 mol^{-1}$ 253500), 517 (13400), 553 (7600), 594 (3900) y 650 (5000); $\delta_H(250 MHz; CDCl_3)$ -2.71 (2 H, s, NH), 0.92 (6 H, t, J 7.3, 2 $\times$ CH_3), 1.29-1.53 (8 H, m, 4 $\times$

CH₂), 1.76 (4 H, m_c, 2 × CH₂), 2.48 (4 H, m_c, 2 × CH₂), 4.14 (6 H, s, 2 × OCH₃), 4.89 (4 H, t, J 7.7, 2 × CH₂), 8.27 (4 H, d, J 8.2, Ar), 8.45 (4 H, d, J 8.2, Ar), 8.79 (4 H, d, J 5.0, β-H), 9.40 (4 H, d, J 5.0, β-H); δ_C(63 MHz; CDCl₃) 14.26 (CH₃), 22.84 (CH₂), 30.37 (CH₂), 32.04 (CH₂), 35.49 (CH₂), 38.89 (CH₂), 52.55 (OCH₃), 117.88 (meso-C), 120.48 (meso-C), 127.93 (Ar), 128.20 (Ar), 129.70 (Ar), 131.46 (Ar), 134.61 (Ar), 147.67 (Ar), 167.53 (CO₂CH₃); m/z (ESI) 747.3904 ([M + H]⁺, C₄₈H₅₁N₄O₄⁺ requiere 747.3905).

5,10-dihexil-15,20-bis-(4-metoxycarbonilfenil)-porfirina



Sólido microcristalino violeta, mp 131 °C; λ_{max}(CH₂Cl₂)/nm 420 (ε/dm³ mol⁻¹ 263300), 519 (12000), 553 (7000), 596 (3900) y 652 (4000); δ_H(250 MHz; CDCl₃) -2.72 (2 H, s, NH), 0.95 (6 H, t, J 7.3, 2 × CH₃), 1.45 (8 H, m_c, 4 × CH₂), 1.79 (4 H, m_c, 2 × CH₂), 2.52 (4 H, m_c, 2 × CH₂), 4.12 (6 H, s, 2 × OCH₃), 4.91 (4 H, t, J 8.2, 2 × CH₂), 8.24 (4 H, d, J 8.2, Ar), 8.43 (4 H, d, J 8.2, Ar), 8.69 (2 H, s, β-H), 8.78 (2 H, d, J 5.0, β-H), 9.41 (2 H, d, J 5.0, β-H), 9.50 (2 H, s, β-H); δ_C(63 MHz; CDCl₃) 14.30 (CH₃), 22.89 (CH₂), 30.43 (CH₂), 32.06 (CH₂), 35.86 (CH₂), 39.06 (CH₂), 52.53 (OCH₃), 117.49 (meso-C), 120.98 (meso-C), 128.05 (Ar), 128.63 (Ar), 129.68 (Ar), 130.88 (Ar), 134.63 (Ar), 147.30 (Ar), 167.51 (CO₂CH₃); m/z (ESI) 747.3932 ([M + H]⁺, C₄₈H₅₁N₄O₄⁺ requiere 747.3905).

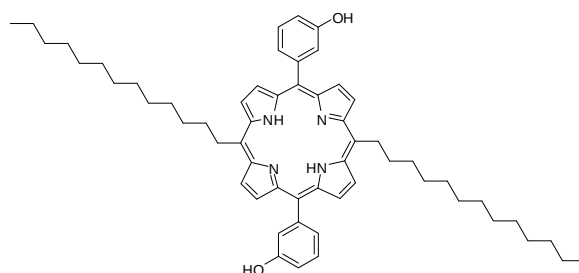
1.2 Preparación de 5,15-dihexil-10,20-bis-(4-metoxycarbonilphenil)-porfirina (método B)

En un experimento típico, se colocó acetonitrilo (500 ml) en un matraz de tres cuellos equipado con un agitador magnético y una entrada de gas de argón. Después de añadir 5-(4-metoxycarbonilfenil)-dipirrometano (714 mg, 2,6 mmol) y heptanal (0,36 ml, 2,6 mmol), el matraz se protegió de la luz ambiente y se añadió TFA (0,2 ml, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego, se añadió DDQ (860 mg, 3,8 mmol) suspendido en acetonitrilo (30 ml). Después de agitar adicionalmente durante 1 h, se añadió trietilamina (1 ml). El disolvente se evaporó y se realizó una purificación preliminar mediante cromatografía ultrarrápida con diclorometano/metanol 95: 5 como eluyente y una purificación adicional mediante cromatografía ultrarrápida con diclorometano/acetato de etilo 99:1 como eluyente. Se obtuvo el compuesto de título 5,15-dihexil-10,20-bis-(4-metoxycarbonilfenil)-porfirina después de la recrystalización en diclorometano/metanol (81 mg, 9%).

1.3 Preparación de 5,15-bis-(3-hidroxifenil)-10,20-bis-(tridecil)-porfirina y 5,10-bis-(3-hidroxifenil)-15,20-bis-(tridecil)-porfirina

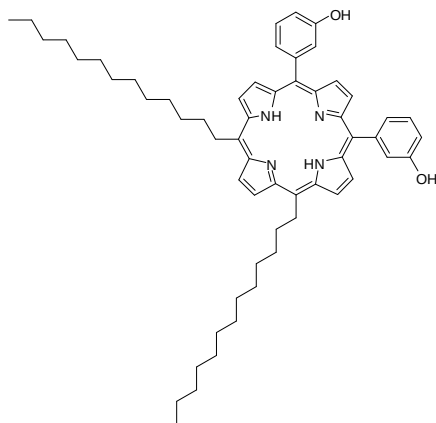
En un experimento típico, se colocó diclorometano seco (1500 ml) en un matraz de tres cuellos equipado con un agitador magnético y una entrada de gas de argón. Después de añadir pirrol (1,05 ml, 15 mmol), tetradecanal (1593 mg, 7,5 mmol) y 3-hidroxibenzaldehído (916 mg, 7,5 mmol), el matraz se protegió de la luz ambiente y se añadió TFA (1,16 ml, 15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Luego, se añadió DDQ (2,55 g, 11,25 mmol) suspendido en diclorometano seco (100 ml). Después de agitar adicionalmente durante 1 h, se añadió trietilamina (6 ml). Para eliminar los subproductos poliméricos, la mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice. El disolvente se evaporó y la separación se consiguió mediante cromatografía ultrarrápida repetida con diclorometano/acetato de etilo 90:10 y 95:5 como eluyente. Se consiguió una purificación adicional por recrystalización en diclorometano/ metanol acuoso. La primera banda de la columna contenía 5-(3-hidroxifenil)-10,15,20-tris-(tridecil)-porfirina (68 mg, 4%), la segunda banda el compuesto de título 5,15-bis-(3-hidroxifenil)-10,20-bis-(tridecil)-porfirina (52 mg, 2%) y la tercera banda el compuesto de título 5,10-bis-(3-hidroxifenil)-15,20-bis-(tridecil)-porfirina (114 mg, 4%).

5,15-bis-(3-hidroxifenil)-10,20-bis-(tridecil)-porfirina



Sólido microcristalino violeta, mp 133 °C; δ_H (500 MHz; $CDCl_3$) -2.70 (2 H, s, NH), 0.87 (6 H, t, J 7.0, 2 $\times$ CH_3), 1.25-1.33 (32 H, m, 16 $\times$ CH_2), 1.46 (4 H, m, 2 $\times$ CH_2), 1.72 (4 H, m, 2 $\times$ CH_2), 2.46 (4 H, m, 2 $\times$ CH_2), 4.84 (4 H, t, J 8.0, 2 $\times$ CH_2), 7.15-7.17 (2 H, m, Ar), 7.46-7.47 (2 H, m, Ar), 7.54 (2 H, d, J 7.5, Ar), 7.73 (2 H, d, J 7.5, Ar), 8.83 (4 H, d, J 4.7, β -H), 9.33 (4 H, d, J 4.7, β -H); δ_C (125 MHz; $CDCl_3$) 14.1 (CH_3), 22.7 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.9 (CH_2), 35.2 (CH_2), 38.7 (CH_2), 114.6 (Ar), 118.2 (meso-C), 119.9 (meso-C), 121.7 (Ar), 127.5 (Ar), 127.6 (β -C), 131.6 (β -C), 144.1 (Ar), 153.7 (Ar); m/z (EI) 858 ($[M]^+$, 100%), 689 ($[M - C_{12}H_{15}]^+$, 87), 429 ($[M]^{2+}$, 9).

5,10-bis-(3-hidroxifenil)-15,20-bis-(tridecil)-porfirina

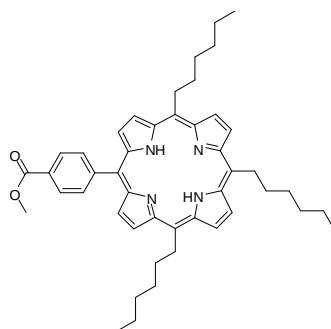


Sólido microcristalino violeta, mp 113 °C; δ_H (500 MHz; $CDCl_3$) -2.68 (2 H, s, NH), 0.88 (6 H, t, J 6.9, 2 $\times$ CH_3), 1.27-1.37 (32 H, m, 16 $\times$ CH_2), 1.46-1.52 (4 H, m, 2 $\times$ CH_2), 1.72-1.78 (4 H, m, 2 $\times$ CH_2), 2.46-2.52 (4 H, m, 2 $\times$ CH_2), 4.86 (4 H, t, J 7.0, 2 $\times$ CH_2), 6.93-7.09 (2 H, m, Ar), 7.25-7.30 (2 H, m, Ar), 7.38-7.46 (2 H, m, Ar), 7.56-7.65 (2 H, m, Ar), 8.54-8.62 (2 H, m, β -H), 8.75-8.79 (2 H, m, β -H), 9.30 (2 H, d, J 4.8, β -H) 9.49 (2 H, s, β -H); δ_C (125 MHz; $CDCl_3$) 14.1 (CH_3), 22.7 (CH_2), 29.7 (CH_2), 30.6 (CH_2), 31.9 (CH_2), 35.6 (CH_2), 38.9 (CH_2), 114.5 (Ar), 118.0 (meso-C), 120.3 (meso-C), 121.6 (Ar), 127.5 (Ar), 127.6 (Ar), 143.5 (Ar), 153.6 (Ar); m/z (EI) 858 ($[M]^+$, 100%), 689 ($[M - C_{12}H_{15}]^+$, 36), 520 ($[M - 2 C_{12}H_{15}]^+$, 6), 429 ($[M]^{2+}$, 4).

1.3 Preparación de 5,10,15-trihexil-20-(4-metoxicarbonilfenil)-porfirina

En un experimento típico, se colocó diclorometano seco (1500 ml) en un matraz de tres cuellos equipado con un agitador magnético y una entrada de gas de argón. Después de añadir pirrol (10,5 ml, 150 mmol), heptanal (15,8 ml, 113 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (6,2 g, 38 mmol), el matraz se protegió de la luz ambiente y se añadió TFA (2,15 ml, 28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego, se añadió DDQ (25 g, 110 mmol) suspendido en diclorometano seco (100 ml). Después de agitar adicionalmente durante 1 h, se añadió trietilamina (6 ml). Para eliminar los subproductos poliméricos, la mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice. El disolvente se evaporó y la separación se logró por cromatografía ultrarrápida con diclorometano y purificación adicional con diclorometano/hexano 3:1. Se consiguió una purificación adicional por recristalización en diclorometano/metanol. La primera banda de la columna contenía 5,10,15,20-tetrahexil-porfirina (930 mg, 5%), la segunda banda el compuesto de título 5,10,15-trihexil-20-(4-metoxicarbonilfenil)-porfirina (1400 mg, 5%).

5,10,15-trihexil-20-(4-metoxicarbonilfenil)-porfirina



Sólido microcristalino violeta; $\lambda_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{nm}$ 418 ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}$ 290300), 519 (14600), 553 (9100), 597 (4200) y 654 (6400); $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3)$ -2.68 (2 H, s, NH), 0.92-1.06 (9 H, m, $3 \times \text{CH}_3$), 1.33-1.60 (12 H, m, $6 \times \text{CH}_2$), 1.73-1.88 (6 H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 2.43-2.60 (6 H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 4.14 (3 H, s, OCH_3), 4.85-4.96 (6 H, m, CH_2), 8.25 (2 H, d, J 8.2, Ar), 8.43 (2 H, d, J 8.2, Ar), 8.73 (2 H, d, J 5.5, β -H), 9.36 (2 H, d, J 5.5, β -H), 9.45 (2 H, d, J 5.5, β -H), 9.48 (2 H, d, J 5.5, β -H); $\delta_{\text{C}}(63 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3)$ 14.30 (CH_3), 22.89 (CH_2), 22.93 (CH_2), 30.39 (CH_2), 30.46 (CH_2), 32.07 (CH_2), 35.37 (CH_2), 35.96 (CH_2), 38.83 (CH_2), 39.04 (CH_2), 52.51 (OCH_3), 116.54 (meso-C), 119.51 (meso-C), 120.01 (meso-C), 127.95 (Ar), 128.26 (Ar), 129.52 (Ar), 130.84 (Ar), 134.63 (Ar), 147.77 (Ar), 167.58 (CO_2CH_3); m/z (ESI) 697.4467 ($[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_2^+$ requiere 697.4476).

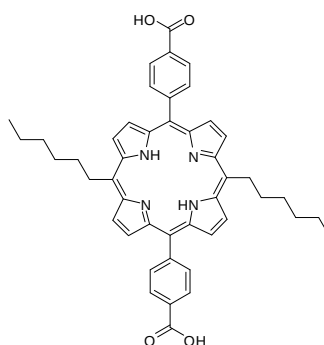
Ejemplo 2

Ejemplo de referencia. Preparación de porfirinas carboxi-sustituidas asimétricamente

2.1 Preparación de 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexilporfirina

En un experimento típico, se añadió una solución de KOH (200 mg, 3,6 mmol) en metanol (1 ml) a una solución agitada de 5,15-dihexil-10,20-bis-(4-metoxycarbonilfenil)-porfirina (31 mg, 0,04 mmol) en THF (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d. Luego se agregaron agua (50 ml) y ácido clorhídrico hasta que el pH se ajustó a 4-6. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y se obtuvo el compuesto de título 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexilporfirina después de la recristalización en diclorometano/metanol acuoso (26 mg, 87%).

5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexilporfirina

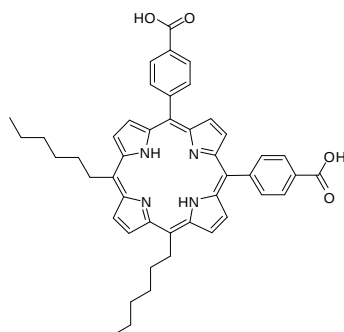


Sólido microcristalino violeta, $\delta_{\text{H}}(250 \text{ MHz}; (\text{CD}_3)_2\text{SO})$ -2.96 (2 H, s, NH), 0.81 (6 H, t, J 7.1, $2 \times \text{CH}_3$), 1.15-1.41 (8 H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 1.60-1.71 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.25-2.37 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 4.81-4.86 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 8.21 (4 H, d, J 8.1, Ar), 8.33 (4 H, d, J 8.1, Ar), 8.71 (4 H, d, J 4.8, β -H), 9.57 (4 H, d, J 4.8, β -H); m/z (ESI) 719.3621 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, $\text{C}_{46}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_4^+$ requiere 719.3592).

2.2 Preparación de 5,10-bis-(4-carboxifenil)-15,20-dihexilporfirina

En un experimento típico, se añadió una solución de KOH (200 mg, 3,6 mmol) en metanol (1 ml) a una solución agitada de 5,10-dihexil-15,20-bis-(4-metoxycarbonilfenil)-porfirina (34 mg, 0,05 mmol) en THF (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d. Luego se agregaron agua (50 ml) y ácido clorhídrico hasta que el pH se ajustó a 4-6. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y se obtuvo el compuesto de título 5,10-bis-(4-carboxifenil)-15,20-dihexilporfirina después de la recristalización en diclorometano/metanol acuoso (26 mg, 79%).

5,10-bis-(4-carboxifenil)-15,20-dihexilporfirina



Sólido microcristalino violeta, δ_H (250 MHz; $(CD_3)_2SO$) -2.99 (2 H, s, NH), 0.81 (6 H, t, J 7.0, $2 \times CH_3$), 1.19-1.41 (8 H, m, $4 \times CH_2$), 1.60-1.71 (4 H, m, $2 \times CH_2$), 2.25-2.36 (4 H, m, $2 \times CH_2$), 4.78-4.83 (4 H, m, $2 \times CH_2$), 8.18 (4 H, d, J 8.0, Ar), 8.30 (4 H, d, J 8.0, Ar), 8.63 (2 H, s, β -H), 8.69 (2 H, d, J 4.7, β -H), 9.54 (2 H, d, J 4.7, β -H), 9.62 (2 H, s, β -H); m/z (ESI) 719.3611 $[M + H]^+$, $C_{46}H_{47}N_4O_4^+$ requiere 719.3592).

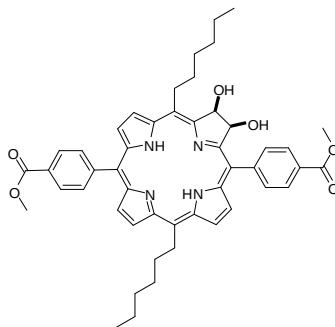
Ejemplo 3

Preparación de clorinas cis-dihidroxi-sustituidas asimétricamente

3.1 Preparación de 5,15-dihexil-7,8-dihidroxi-10,20-bis-(4-metoxi-carbonilfenil)-7,8-clorina

En un experimento típico, se añadió una solución de tetróxido de osmio (40 mg, 0,16 mmol) en diclorometano/piridina al 30% (4 ml) a una solución agitada de 5,15-dihexil-10,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-porfirina (90 mg, 0,12 mmol) en diclorometano/piridina 30% (9 ml). Después de agitar durante 3 h, se añadió una solución saturada de bisulfito sódico en agua/metanol 1:1 (15 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con diclorometano/acetato de etilo 95:5 como eluyente, seguido de recristalización en diclorometano/metanol. La primera banda de la columna contenía material de partida (20 mg, 22%) y la segunda banda el compuesto de título 5,15-dihexil-7,8-dihidroxi-10,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-7,8-clorina (52 mg, 55%).

5,15-dihexil-7,8-dihidroxi-10,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-7,8-clorina

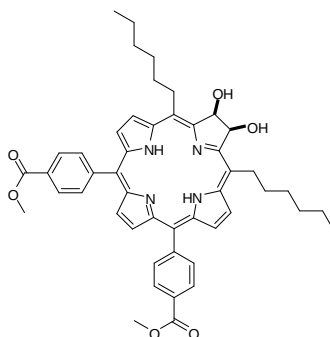


Sólido microcristalino violeta, mp 124 °C; $\lambda_{max}(CH_2Cl_2)/nm$ 411 ($\epsilon/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}$ 182900), 428 (159800), 524 (15500), 550 (18400), 594 (8200) y 646 (19200); δ_H (500 MHz; $CDCl_3$) -1.94 (2 H, br s, NH), 0.89-0.95 (6 H, m, $2 \times CH_3$), 1.31-1.50 (8 H, m, $4 \times CH_2$), 1.67-1.76 (4 H, m, $2 \times CH_2$), 2.15-2.29 (2 H, m, CH_2), 2.33-2.41 (2 H, m, CH_2), 4.08 (3 H, s, OCH_3), 4.11 (3 H, s, OCH_3), 4.32-4.39 (1 H, m, HCR), 4.48-4.54 (1 H, m, HCH), 4.59-4.65 (2 H, m, CH_2), 6.22 (1 H, d, J 7.1, β -H), 6.45 (1 H, d, J 7.1, β -H), 7.95 (1 H, d, J 7.3, Ar), 8.04 (1 H, d, J 7.4, Ar), 8.15 (2 H, d, J 8.3, Ar), 8.19 (1 H, d, J 5.0, β -H), 8.32-8.39 (4 H, br m, Ar), 8.42 (1 H, d, J 4.6, β -H), 8.61 (1 H, d, J 4.9, β -H), 9.00 (1 H, d, J 4.9, β -H), 9.06 (1 H, d, J 4.6, β -H), 9.13 (1 H, d, J 5.0, β -H); δ_C (125 MHz; $CDCl_3$) 14.26 (CH_3), 14.30 (CH_3), 22.81 (CH_2), 22.91 (CH_2), 30.33 (CH_2), 30.42 (CH_2), 31.98 (CH_2), 32.07 (CH_2), 33.38 (CH_2), 35.22 (CH_2), 36.76 (CH_2), 38.20 (CH_2), 52.55 (OCH_3), 73.60 (β -C), 74.05 (β -C), 111.35 (meso-C), 113.39 (meso-C), 120.54 (meso-C), 122.28 (β -C), 123.81 (meso-C), 124.14 (β -C), 124.86 (β -C), 127.97 (Ar), 128.62 (β -C), 128.73 (Ar), 129.32 (Ar), 129.65 (Ar), 129.75 (β -C), 129.81 (α -C), 132.35 (Ar), 133.09 (β -C), 134.03 (Ar), 134.27 (Ar), 135.72 (α -C), 139.04 (α -C), 141.43 (α -C), 146.84 (Ar), 147.29 (Ar), 151.59 (α -C), 153.67 (α -C), 159.05 (α -C), 162.79 (α -C), 167.26 (CO_2CH_3), 167.50 (CO_2CH_3); m/z (ESI) 781.3988 $[M + H]^+$, $C_{48}H_{53}N_4O_6^+$ requiere 781.3960).

3.2 Ejemplo de referencia: Preparación de 5,10-dihexil-7,8-dihidroxi-15,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-7,8-clorina, 5,20-dihexil-7,8-dihidroxi-10,15-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-7,8-clorina y 5,10-dihexil-17,18-dihidroxi-15,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-17,18-clorina

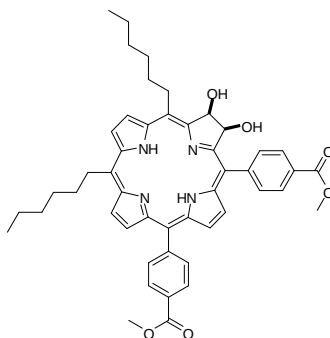
En un experimento típico, se añadió una solución de tetróxido de osmio (100 mg, 0,39 mmol) en diclorometano/piridina al 30% (10 ml) a una solución agitada de 5,10-dihexil-15,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-porfirina (226 mg, 0,30 mmol) en diclorometano/piridina 30% (35 ml). Después de agitar durante 20 h, se añadió una solución saturada de bisulfito sódico en agua/metanol 1:1 (40 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con diclorometano/acetato de etilo 90:10 como eluyente, seguido de recristalización en diclorometano/metanol. La primera banda de la columna contenía material de partida (38 mg, 18%), la segunda banda el compuesto de título 5,10-dihexil-7,8-dihidroxi-15,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-7,8-clorina (60 mg, 25%), la tercera banda el compuesto de título 5,20-dihexil-7,8-dihidroxi-10,15-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-7,8-clorina (74 mg, 31 %) y la cuarta banda contenía el compuesto de título 5,10-dihexil-17,18-dihidroxi-15,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-17,18-clorina (22 mg, 9%).

5,10-dihexil-7,8-dihidroxi-15,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-7,8-clorina



Sólido microcristalino violeta, mp 171-178 °C; $\lambda_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{nm}$ 410 ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 346000), 426 (339000), 526 (31100), 553 (38900), 596 (18100) y 648 (39400); δ_{H} (500 MHz; CDCl_3) -2.19 (2 H, m, NH), 0.95 (6 H, t, J 7.3 Hz, $2 \times \text{CH}_3$), 1.36-1.49 (8 H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 1.66-1.75 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.09-2.23 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 4.06 (6 H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 4.25-4.31 (2 H, m, CH_2), 4.38-4.44 (2 H, m, CH_2), 6.38 (2 H, s, $\beta\text{-H}$), 7.90-7.98 (2 H, br m, Ar), 8.02-8.09 (2 H, br m, Ar), 8.14 (2 H, br s, $\beta\text{-H}$), 8.28-8.30 (4 H, m, Ar), 8.55 (2 H, d, J 5.0, $\beta\text{-H}$), 8.95 (2 H, d, J 5.0, $\beta\text{-H}$); δ_{C} (125 MHz; CDCl_3) 14.31 (CH_3), 22.93 (CH_2), 30.43 (CH_2), 32.04 (CH_2), 33.74 (CH_2), 36.86 (CH_2), 52.52 (OCH_3), 73.89 ($\beta\text{-C}$), 113.47 (meso-C), 120.15 (meso-C), 122.51 ($\beta\text{-C}$), 127.97 ($\beta\text{-C}$), 129.49 ($\beta\text{-C}$), 132.45 (Ar), 133.88 (Ar), 134.19 (Ar), 134.69 ($\alpha\text{-C}$), 140.16 ($\alpha\text{-C}$), 146.83 (Ar), 152.33 ($\alpha\text{-C}$), 161.12 ($\alpha\text{-C}$), 167.45 (CO_2CH_3); m/z (ESI) 781.3993 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, $\text{C}_{48}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_6^+$ requiere 781.3960).

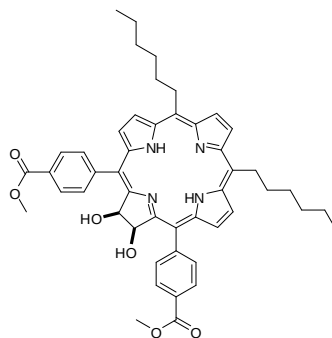
5,20-dihexil-7,8-dihidroxi-10,15-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-7,8-clorina.



Sólido microcristalino violeta, mp 128 °C; $\lambda_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{nm}$ 409 ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 175100), 428 (143800), 524 (14900), 551 (17800), 594 (8400) y 647 (19800); δ_{H} (500 MHz; CDCl_3) -2.01 (1 H, s, NH), -1.81 (1 H, s, NH), 0.92-0.98 (6 H, m, $2 \times \text{CH}_3$), 1.34-1.52 (8 H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 1.68-1.77 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.12-2.20 (1 H, m, HCH), 2.21-2.29 (1 H, m, HCH), 2.34-2.40 (2 H, m, CH_2), 4.05 (3 H, s, OCH_3), 4.09 (3 H, s, OCH_3), 4.29-4.35 (1 H, m, HCH), 4.42-4.49 (1 H, m, HCH), 4.53 (2 H, t, J 8.3 Hz, CH_2), 6.15 (1 H, d, J 7.2, $\beta\text{-H}$), 6.37 (1 H, d, J 7.2, $\beta\text{-H}$), 7.85 (1 H, d, J 7.0, Ar), 7.95 (1 H, d, J 7.0, Ar), 8.05-8.10 (1 H, m, Ar), 8.11 (1 H, d, J 4.9, $\beta\text{-H}$), 8.16-8.23 (1 H, m, Ar), 8.25-8.38 (4 H, m, Ar), 8.42 (1 H, d, J 4.6, $\beta\text{-H}$), 8.47 (1 H, d, J 4.9, $\beta\text{-H}$), 8.98 (1 H, d, J 5.0, $\beta\text{-H}$), 9.04 (1 H, d, J 4.6, $\beta\text{-H}$), 9.16 (1 H, d, J 5.0, $\beta\text{-H}$); δ_{C} (125 MHz; CDCl_3) 14.28 (CH_3), 14.33 (CH_3), 22.86 (CH_2), 22.95 (CH_2), 30.38 (CH_2), 30.46 (CH_2), 31.98 (CH_2), 32.09 (CH_2), 33.68 (CH_2), 35.48 (CH_2), 36.80 (CH_2), 38.38 (CH_2), 52.52 (OCH_3), 73.61 ($\beta\text{-C}$), 73.82 ($\beta\text{-C}$),

111.18 (meso-C), 113.40 (meso-C), 120.61 (meso-C), 122.36 (β -C), 123.73 (meso-C), 123.95 (β -C), 125.72 (β -C), 127.61 (β -C), 128.08 (Ar), 128.76 (Ar), 129.30 (Ar), 129.65 (Ar), 129.74 (Ar), 130.02 (β -C), 132.24 (Ar), 132.71 (β -C), 133.95 (Ar), 134.16 (Ar), 134.82 (α -C), 134.97 (α -C), 139.66 (α -C), 140.69 (α -C), 146.40 (Ar), 146.90 (Ar), 151.92 (α -C), 153.22 (α -C), 159.91 (α -C), 161.68 (α -C), 167.22 (CO_2CH_3), 167.46 (CO_2CH_3); m/z (EI) 780 ($[\text{M}]^+$, 21%), 762 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 61), 746 ($[\text{M} - 2 \text{OH}]^+$, 71), 690 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{C}_5\text{H}_{11}]^+$, 51), 675 ($[\text{M} - 2 \text{OH} - \text{C}_5\text{H}_{11}]^+$, 100), 604 ($[\text{M} - 2 \text{OH} - 2 \text{C}_5\text{H}_{11}]^+$, 30), 390 ($[\text{M}]^{2+}$, 8), 381 ($[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^{2+}$, 7), 373 ($[\text{M} - 2 \text{OH}]^{2+}$, 7); m/z HRMS (EI) 780.3889 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_6^+$ requiere 780.3881).

5,10-dihexil-17,18-dihidroxi-15,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-17,18-clorina

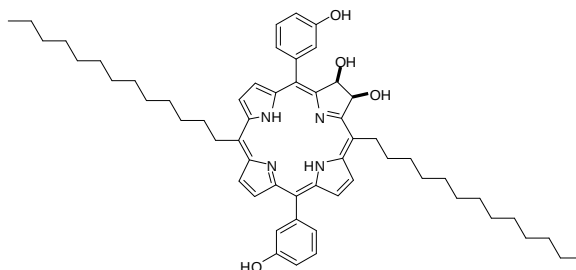


Sólido microcristalino violeta, mp 121 °C; $\lambda_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{nm}$ 409 ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 163200), 428 (128300), 526sh (16300), 547 (19300), 593 (7700) y 645 (21000); $\delta_{\text{H}}(500 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3)$ -1.53 (2 H, s, NH), 0.93 (6 H, t, J 7.3 Hz, $2 \times \text{CH}_3$), 1.36-1.49 (8 H, m, $4 \times \text{CH}_2$), 1.73 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.40 (4 H, m, CH_2), 4.05 (6 H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 4.58-4.67 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 6.10 (2 H, s, β -H), 7.89 (2 H, d, J 6.3, Ar), 8.08 (2 H, d, J 6.3, Ar), 8.19 (2 H, d, J 5.0, β -H), 8.29 (2 H, d, J 6.3, Ar), 8.35 (2 H, d, J 6.3, Ar), 9.12 (2 H, d, J 5.0 Hz, β -H), 9.13 (2 H, s, β -H); $\delta_{\text{C}}(125 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3)$ 14.28 (CH_3), 22.86 (CH_2), 30.37 (CH_2), 32.00 (CH_2), 35.56 (CH_2), 38.27 (CH_2), 52.47 (OCH_3), 73.94 (β -C), 111.25 (meso-C), 123.83 (meso-C), 124.22 (β -C), 125.41 (β -C), 128.67 (Ar), 129.14 (Ar), 129.63 (Ar), 130.34 (β -C), 132.36 (Ar), 134.16 (Ar), 135.14 (α -C), 140.19 (α -C), 146.53 (Ar), 152.94 (α -C), 160.57 (α -C), 167.31 (CO_2CH_3); m/z (ESI) 781.3989 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, $\text{C}_{48}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_6^+$ requiere 781.3960).

3.3 Preparación de 7,8-dihidroxi-5,15-bis-(3-hidroxifenil)-10,20-bis-(tridecil)-7,8-clorina

En un experimento típico, se añadió una solución de tetróxido de osmio (36 mg, 0,14 mmol) en diclorometano/piridina 30% (4 ml) a una solución agitada de 5,15-bis-(3-hidroxifenil)-10,20-bis-(tridecil)-porfirina (80 mg, 0,09 mmol) en diclorometano/piridina 30% (6 ml). Después de agitar durante 5 h, se añadió una solución saturada de bisulfito de sodio en agua/metanol 1:1 (15 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con diclorometano/acetato de etilo 90:10 como eluyente, seguido de recristalización en diclorometano metanol acuoso. La primera banda de la columna contenía material de partida (30 mg, 39%) y la segunda banda el compuesto de título 7,8-dihidroxi-5,15-bis-(3-hidroxifenil)-10,20-bis-(tridecil)-7,8-clorina (35 mg, 44%).

7,8-dihidroxi-5,15-bis-(3-hidroxifenil)-10,20-bis-(tridecil)-7,8-clorina



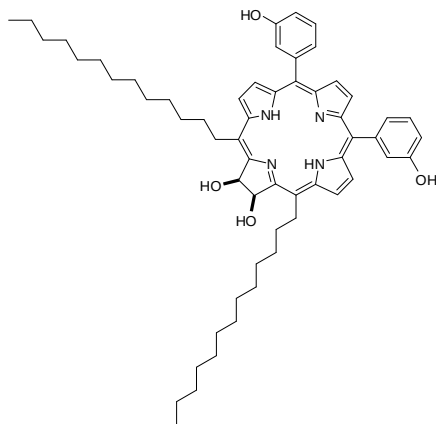
Sólido microcristalino violeta, mp 111-120 °C; $\delta_{\text{H}}(500 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3)$ -1.88 (1 H, s, NH), -1.65 (1 H, s, NH), 0.82-0.85 (6 H, m, $2 \times \text{CH}_3$), 1.22-1.34 (32 H, m, $16 \times \text{CH}_2$), 1.40-1.49 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 1.67-1.74 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 2.22-2.40 (4 H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 4.35-4.41 (1 H, m, HCH), 4.61-4.71 (3 H, m, CH_2 , HCH), 6.26-6.33 (1 H, m, β -H), 6.50-6.53 (1 H, m, β -H), 7.16-7.18 (1 H, m, Ar), 7.25-7.28 (1 H, m, Ar), 7.40-7.63 (6 H, m, Ar), 8.35 (1 H, d, J 4.8, β -H), 8.52 (1 H, d, J 4.9, β -H), 8.75 (1 H, d, J 4.9, β -H), 9.14 (2 H, d, J 4.9, β -H), 9.32 (1 H, d, J 4.8, β -H); $\delta_{\text{C}}(125 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3)$ 13.5 (CH_3), 22.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 30.2 (CH_2), 30.5 (CH_2), 31.8 (CH_2), 34.5 (CH_2), 36.3 (CH_2), 38.1 (CH_2), 72.9 (β -C), 74.5 (β -C), 113.0 (meso-C), 114.4 (Ar), 114.7 (Ar),

121.4 (Ar), 121.7 (β -C), 122.4 (Ar), 124.1 (Ar), 124.4 (β -C), 125.8 (Ar), 127.6 (Ar), 128.3 (β -C), 129.2 (β -C), 132.9 (β -C), 134.1 (α -C), 135.2 (α -C), 139.4 (α -C), 140.9 (α -C), 143.8 (Ar), 151.8 (α -C), 153.4 (α -C), 155.8 (Ar); m/z (EI) 875 ($[M - H_2O]^+$, 37%), 856 ($[M - 2 H_2O]^+$, 13), 706 ($[M - H_2O - C_{12}H_{25}]^+$, 6).

- 5 3.4 Ejemplo de referencia: Preparación de 17,18-dihidroxi-5,10-bis-(3-hidroxifenil)-15,20-bis-(tridecil)-17,18-clorina, 7,8-dihidroxi-5,20-bis-(3-hidroxifenil)-10,15-bis-(tridecil)-7,8-clorina y 7,8-dihidroxi-5,10-bis-(3-hidroxifenil)-15,20-bis-(tridecil)-7,8-clorina

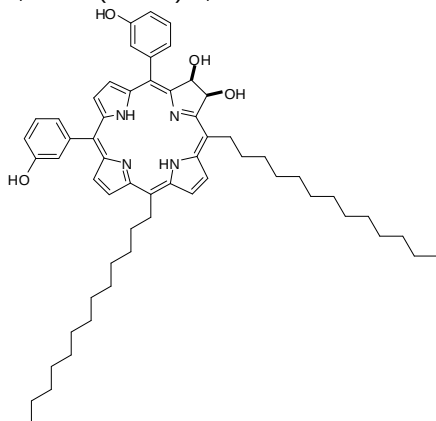
10 En un experimento típico, se añadió una solución de tetróxido de osmio (76 mg, 0,30 mmol) en diclorometano/piridina al 30% (8 ml) a una solución agitada de 5,10-bis-(3-hidroxifenil)-15,20-bis-(tridecil)-porfirina (185 mg, 0,22 mmol) en diclorometano/piridina al 30% (10 ml). Después de agitar durante 5 h, se añadió una solución saturada de bisulfito de sodio en agua/metanol 1:1 (20 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida repetida con diclorometano/acetato de etilo 90:10, 40:10 y diclorometano/metanol 95:5 como eluyente, seguido de recristalización en diclorometano/metanol acuoso. La primera banda de la columna contenía material de partida (19 mg, 10%), la segunda banda el compuesto de título 17,18-dihidroxi-5,10-bis-(3-hidroxifenil)-15,20-bis-(tridecil)-17,18-clorina (49 mg, 25%), la tercera banda el compuesto de título 7,8-dihidroxi-5,20-bis-(3-hidroxifenil)-10,15-bis-(tridecil)-7,8-clorina (47 mg, 24%) y la cuarta banda contenía el compuesto de título 7,8-dihidroxi-5,10-bis-(3-hidroxifenil)-15,20-bis-(tridecil)-7,8-clorina (25 mg, 13%).

20 17,18-dihidroxi-5,10-bis-(3-hidroxifenil)-15,20-bis-(tridecil)-17,18-clorina



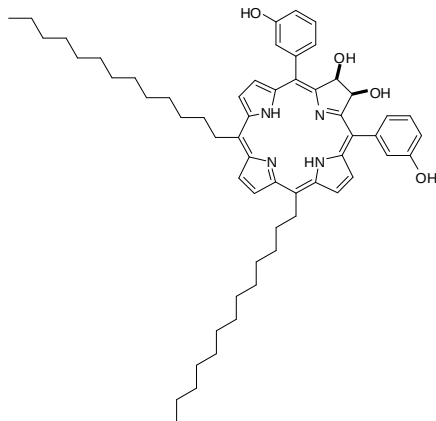
- 25 Sólido microcristalino violeta, mp 103 °C; δ_H (500 MHz; $(CD_3)_2SO$) -2.22 (2 H, s, NH), 0.78 (6 H, t, J 6.9 2 $\times$ CH₃), 1.10-1.30 (32 H, m, 16 $\times$ CH₂), 1.35-1.43 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 1.60-1.70 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 2.08-2.25 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 4.32-4.40 (2 H, m, 2 $\times$ HCH), 4.53-4.63 (2 H, m, 2 $\times$ HCH), 6.01 (2 H, s, β -OH), 6.44 (2 H, s, β -H), 7.15-7.20 (2 H, m, Ar), 7.45-7.54 (6 H, m, Ar), 8.39 (2 H, s, β -H), 8.72 (2 H, d, J 4.7, β -H), 9.19 (2 H, d, J 4.7, β -H), 9.79 (2 H, s, Ar-OH); δ_C (125 MHz; $(CD_3)_2SO$) 14.4 (CH₃), 22.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 30.5 (CH₂), 31.8 (CH₂), 33.4 (CH₂), 36.6 (CH₂), 73.3 (β -C), 113.4 (meso-C), 115.4 (Ar), 120.8 (meso-C), 122.9 (β -C), 125.6 (Ar), 128.3 (Ar), 128.3 (β -C), 132.5 (β -C), 134.5 (α -C), 140.0 (α -C), 143.1 (Ar), 152.1 (α -C), 156.4 (Ar), 164.0 (α -C); m/z (EI) 892 ($[M]^+$, 5%), 874 ($[M - H_2O]^+$, 100), 858 ($[M - 2 OH]^+$, 31) 705 ($[M - H_2O - C_{12}H_{25}]^+$, 14).

7,8-dihidroxi-5,20-bis-(3-hidroxifenil)-10,15-bis-(tridecil)-7,8-clorina



Sólido microcristalino violeta, mp 203-205 °C; δ_H (500 MHz; $(CD_3)_2SO$) -2.02 (1 H, s, NH), -1.92 (1 H, s, NH), 0.78-0.82 (6 H, m, 2 $\times$ CH₃), 1.12-1.46 (36 H, m, 18 $\times$ CH₂), 1.59-1.71 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 2.10-2.25 (2 H, m, CH₂), 2.26-2.32 (2 H, m, CH₂), 4.35-4.41 (1 H, m, HCH), 4.60-4.66 (1 H, m, HCH), 4.67-4.73 (2 H, m, CH₂), 5.31 (1 H, s, β -OH), 5.81 (1 H, s, β -OH), 6.05-6.11 (1 H, m, β -H), 6.38-6.44 (1 H, m, β -H), 7.05-7.07 (1 H, m, Ar), 7.14-7.19 (1 H, m, Ar), 7.25-7.56 (6 H, m, Ar), 8.23 (1 H, d, J 4.8, β -H), 8.43 (1 H, d, J 4.6, β -H), 8.56 (1 H, d, J 4.9, β -H), 9.17 (1 H, d, J 4.6, β -H), 9.25 (1 H, d, J 4.8, β -H), 9.54 (1 H, d, J 4.9, β -H); δ_C (125 MHz; $(CD_3)_2SO$) 14.4 (CH₃), 14.5 (CH₃), 22.6 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.8 (CH₂), 38.5 (CH₂), 73.3 (β -C), 74.6 (β -C), 122.8 (β -C), 124.8 (β -C), 126.5 (β -C), 128.3 (β -C), 130.6 (β -C), 132.8 (β -C), 134.6 (α -C), 143.1 (Ar), 151.7 (α -C), 152.6 (α -C), 164.1 (α -C); m/z (EI) 874 ([M - H₂O]⁺, 20%), 705 ([M - H₂O - C₁₂H₂₅]⁺, 9).

7,8-dihidroxi-5,10-bis-(3-hidroxifenil)-15,20-bis-(tridecil)-7,8-clorina

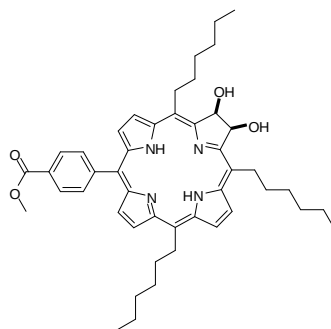


Sólido microcristalino violeta, mp 137-141 °C; δ_H (500 MHz; $(CD_3)_2CO$) -1.56 (2 H, s, NH), 0.83-0.86 (6 H, m, 2 $\times$ CH₃), 1.24-1.35 (32 H, m, 16 $\times$ CH₂), 1.45-1.51 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 1.72-1.78 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 2.42 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 4.70-4.80 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 6.18-6.28 (2 H, m, β -H), 7.12-7.15 (2 H, m, Ar), 7.30-7.63 (6 H, m, Ar), 8.37 (2 H, d, J 4.8, β -H), 8.59 (2 H, s, Ar-OH), 9.26 (2 H, s, β -H), 9.36 (2 H, d, J 4.8, β -H); δ_C (125 MHz; $(CD_3)_2CO$) 13.5 (CH₃), 22.5 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 30.2 (CH₂), 31.8 (CH₂), 34.9 (CH₂), 38.2 (CH₂), 73.9 (β -C), 112.7 (meso-C), 122.7 (meso-C), 124.1 (β -C), 125.1 (β -C), 130.1 (β -C), 134.8 (α -C), 140.5 (α -C), 143.1 (Ar), 152.6 (α -C), 162.6 (α -C); m/z (EI) 874 ([M - H₂O]⁺, 1%), 705 ([M - H₂O - C₁₂H₂₅]⁺, 1).

3.5 Ejemplo de referencia: Preparación de 5,10,15-trihexil-7,8-dihidroxi-20-(4-metoxycarbonilfenil)-7,8-clorina y 5,10,15-trihexil-17,18-dihidroxi-20-(4-metoxycarbonilfenil)-17,18-clorina

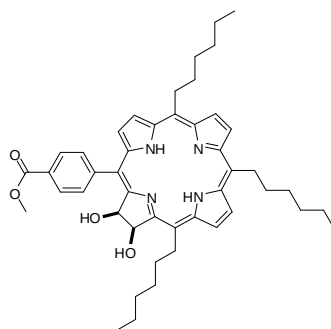
En un experimento típico, se añadió una solución de tetróxido de osmio (100 mg, 0,39 mmol) en diclorometano/piridina al 30% (10 ml) a una solución agitada de 5,10,15-trihexil-20-(4-metoxycarbonilfenil)-porfirina (212 mg, 0,30 mmol) en diclorometano/piridina 30% (45 ml). Después de agitar durante 13 días, se añadió una solución saturada de bisulfito sódico en agua/metanol 1:1 (40 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida repetida con diclorometano/acetato de etilo 95: 5 como eluyente, seguido de recristalización en diclorometano/metanol acuoso. La primera banda de la columna contenía material de partida (103 mg, 49%), la segunda banda el compuesto de título 5,10,15-trihexil-7,8-dihidroxi-20-(4-metoxycarbonilfenil)-7,8-clorina (48 mg, 22%) y la tercera banda el compuesto de título 5,10,15-trihexil-17,18-dihidroxi-20-(4-metoxycarbonilfenil)-17,18-clorina (34 mg, 15%).

5,10,15-trihexil-7,8-dihidroxi-20-(4-metoxycarbonilfenil)-7,8-clorina



Sólido microcristalino violeta, mp 109-111 °C; $\lambda_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{nm}$ 410 ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 146100), 430 (121700), 527 (12400), 556 (16300), 596 (7400), y 649 (14900); $\delta_{\text{H}}(500 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3)$ -2.15 (2 H, br s, NH), 0.90-0.94 (6 H, m, 2 $\times$ CH₃), 0.95 (3 H, t, J 7.0, CH₃), 1.31-1.47 (12 H, m, 6 $\times$ CH₂), 1.59-1.71 (6 H, m, 3 $\times$ CH₂), 1.97-2.12 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 2.17-2.29 (2 H, m, CH₂), 4.02-4.37 (9 H, m, 3 $\times$ CH₂, OCH₃), 6.14-6.17 (2 H, m, β -H), 8.11-8.22 (2 H, br m, Ar), 8.38 (2 H, d, J 8.3 Hz, Ar), 8.42 (1 H, d, J 4.4, β -H), 8.59 (1 H, d, J 4.8, β -H), 8.61 (1 H, d, J 4.7, β -H), 8.73 (1 H, d, J 4.7, β -H), 8.94 (1 H, d, J 4.8, β -H), 8.99 (1 H, d, J 4.4, β -H); $\delta_{\text{C}}(125 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3)$ 14.29 (CH₃), 14.33 (CH₃), 22.86 (CH₂), 22.89 (CH₂), 22.94 (CH₂), 30.33 (CH₂), 30.34 (CH₂), 30.38 (CH₂), 31.95 (CH₂), 32.01 (CH₂), 32.03 (CH₂), 33.24 (CH₂), 33.59 (CH₂), 36.57 (CH₂), 36.68 (CH₂), 38.09 (CH₂), 52.56 (OCH₃), 73.33 (β -C), 73.83 (β -C), 112.20 (meso-C), 112.24 (meso-C), 119.32 (meso-C), 121.83 (β -C), 122.24 (meso-C), 122.43 (β -C), 124.87 (β -C), 127.97 (Ar), 128.01 (β -C), 129.52 (Ar), 129.67 (β -C), 132.61 (β -C), 134.19 (Ar), 134.61 (α -C), 139.42 (α -C), 140.38 (α -C), 147.34 (Ar), 151.53 (α -C), 152.94 (α -C), 159.70 (α -C), 161.12 (α -C), 167.56 (CO₂CH₃); m/z (ESI) 731.4485 ([M + H]⁺ C₄₆H₅₉N₄O₄⁺ requiere 731.4531).

5,10,15-trihexil-17,18-dihidroxi-20-(4-metoxicarbonilfenil)-17,18-clorina



Sólido microcristalino violeta; $\lambda_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{nm}$ 409 ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 209900), 430 (167300), 527 (17900), 554 (22200), 595 (10300) y 647 (19800); $\delta_{\text{H}}(500 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3)$ -1.86 (2 H, br s, NH), 0.92-0.97 (9 H, m, 3 $\times$ CH₃), 1.34-1.51 (12 H, m, 6 $\times$ CH₂), 1.67-1.76 (6 H, m, 3 $\times$ CH₂), 2.07-2.29 (2 H, m, CH₂), 2.34-2.42 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 4.06 (3 H, s, OCH₃), 4.21-4.28 (1 H, m, HCH), 4.34-4.40 (1 H, m, HCH), 4.52-4.59 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 6.01 (1 H, d, J 7.2, β -H), 6.26 (1 H, d, J 7.2, β -H), 7.79-7.90 (2 H, br m, Ar), 8.08 (1 H, d, J 5.0, β -H), 8.23-8.33 (2 H, br m, Ar), 8.91 (1 H, d, J 5.0, β -H), 9.05 (1 H, d, J 5.0, β -H), 9.09 (2 H, s, β -H), 9.13 (1 H, d, J 7.2, β -H); $\delta_{\text{C}}(125 \text{ MHz}; \text{CDCl}_3)$ 14.30 (CH₃), 14.33 (CH₃), 22.87 (CH₂), 22.91 (CH₂), 22.95 (CH₂), 30.37 (CH₂), 30.42 (CH₂), 32.00 (CH₂), 32.01 (CH₂), 32.09 (CH₂), 33.34 (CH₂), 35.30 (CH₂), 35.58 (CH₂), 36.61 (CH₂), 38.15 (CH₂), 38.33 (CH₂), 52.51 (OCH₃), 73.52 (β -C), 73.85 (β -C), 110.27 (meso-C), 112.26 (meso-C), 121.92 (β -C), 122.91 (meso-C), 122.93 (meso-C), 123.60 (β -C), 124.83 (β -C), 125.67 (β -C), 128.65 (Ar), 129.18 (Ar), 129.54 (Ar), 129.92 (β -C), 130.21 (β -C), 132.34 (Ar), 133.90 (Ar), 134.41 (α -C), 135.08 (α -C), 139.21 (α -C), 140.87 (α -C), 146.75 (Ar), 152.35 (α -C), 152.76 (α -C), 158.99 (α -C), 161.59 (α -C), 167.30 (CO₂CH₃); m/z (EI) 730 ([M]⁺, 29%), 712 ([M - H₂O]⁺, 100), 697 ([M - 2 OH]⁺, 42), 641 ([M - H₂O - C₅H₁₁]⁺, 57), 623 ([M - 2 OH - C₅H₁₁]⁺, 71); m/z HRMS (EI) 730.4454 ([M]⁺, C₄₆H₅₈N₄O₄⁺ requiere 730.4453).

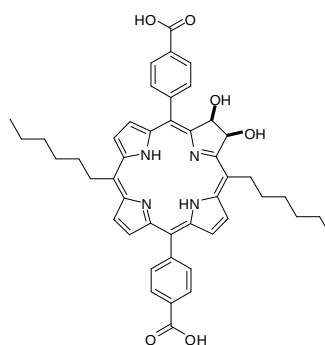
Ejemplo 4

Preparación de clorinas carboxi-sustituidas asimétricamente

4.1 Preparación de 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina

En un experimento típico, se añadió una solución de KOH (100 mg, 1.8 mmol) en metanol (1 ml) a una solución agitada de 5,15-dihexil-7,8-dihidroxi-10,20-bis-(4-metoxicarbonilfenil)-7,8-clorina (20 mg, 0.016 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d. Luego se agregaron agua (50 ml) y ácido clorhídrico hasta que el pH se ajustó a 4-6. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 $\times$ 100 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y se obtuvo el compuesto de título 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina después de la recrystalización en diclorometano/metanol acuoso (18 mg, 92%).

5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina

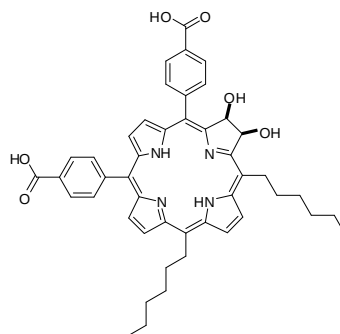


Sólido microcristalino violeta, mp > 300 °C; $\lambda_{\max}((\text{CH}_3)_2\text{CO})/\text{nm}$ 407 ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 154700), 427 (130300), 521 (13600), 548 (15300), 594 (6500) y 646 (17600); $\delta_{\text{H}}(500 \text{ MHz}; (\text{CD}_3)_2\text{SO})$ -2.05 (1 H, s, NH), -1.85 (1 H, s, NH), 0.84 (3 H, t, J 7.3 Hz, CH_3), 0.91 (3 H, t, J 7.3, CH_3), 1.24-1.48 (8 H, m, 4 $\times$ CH_2), 1.64-1.67 (2 H, m, CH_2), 1.69-1.75 (2 H, m, CH_2), 2.12-2.23 (2 H, m, CH_2), 2.25-2.31 (2 H, m, CH_2), 4.35-4.41 (1 H, m, HCH), 4.57-4.64 (1 H, m, HCH), 4.66-4.72 (2 H, m, CH_2), 5.40 (1 H, br s, OH), 5.86 (1 H, br s, OH), 6.09 (1 H, d, J 6.9, β -H), 6.40 (1 H, d, J 6.9, β -H), 8.02-8.35 (10 H, m, 8 $\times$ Ar, 2 $\times$ β -H), 8.64 (1 H, d, J 5.0, β -H), 9.19 (1 H, d, J 4.7, β -H), 9.24 (1 H, d, J 5.0, β -H), 9.45 (1 H, d, J 5.2, β -H); $\delta_{\text{C}}(125 \text{ MHz}; (\text{CD}_3)_2\text{SO})$ 13.93 (CH_3), 14.02 (CH_3), 22.10 (CH_2), 22.23 (CH_2), 29.30 (CH_2), 29.67 (CH_2), 31.27 (CH_2), 31.36 (CH_2), 33.88 (CH_2), 111.99 (meso-C), 113.10 (meso-C), 119.32 (meso-C), 122.64 (β -C), 123.87 (β -C), 127.79 (Ar), 128.23 (β -C), 132.40 (β -C), 133.59 (Ar), 146.10 (Ar), 146.46 (Ar) 167.50 (CO_2H), 167.67 (CO_2H); m/z (ESI) 753.3664 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_6^+$ requiere 753.3647).

4.2 Ejemplo de referencia: Preparación de 5,20-bis-(4-carboxifenil)-10,15-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina

En un experimento típico, se añadió una solución de KOH (200 mg, 3,6 mmol) en metanol (1 ml) a una solución agitada de 5,20-dihexil-7,8-dihidroxi-10,15-bis-(4- metoxycarbonilfenil)-7,8-clorina (35 mg, 0,045 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d. Luego se agregaron agua (50 ml) y ácido clorhídrico hasta que el pH se ajustó a 4-6. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 $\times$ 100 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y se obtuvo el compuesto de título 5,20-bis-(4-carboxifenil)-10,15-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina después de la recrystalización en diclorometano/metanol acuoso (31 mg, 91%).

5,20-bis-(4-carboxifenil)-10,15-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina

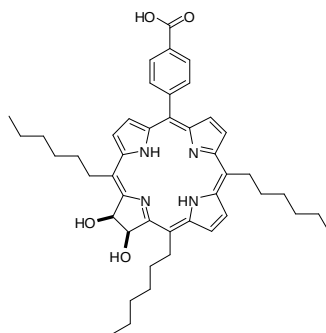


Sólido microcristalino violeta, mp > 300 °C; $\lambda_{\max}((\text{CH}_3)_2\text{CO})/\text{nm}$ 407 ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 122800), 427 (96000), 523 (10100), 548 (11500), 595 (4600) y 646 (13900); $\delta_{\text{H}}(500 \text{ MHz}; (\text{CD}_3)_2\text{CO})$ -1.88 (1 H, s, NH), -1.74 (1 H, s, NH), 0.91 (3 H, t, J 7.3 Hz, CH_3), 0.96 (3 H, t, J 7.3, CH_3), 1.34-1.56 (8 H, m, 4 $\times$ CH_2), 1.75-1.85 (4 H, m, 2 $\times$ CH_2), 2.28-2.46 (4 H, m, 2 $\times$ CH_2), 4.44-4.50 (1 H, m, HCH), 4.65-4.72 (1 H, m, HCH), 4.77 (2 H, m, CH_2), 6.33 (1 H, d, J 7.0, β -H), 6.53 (1 H, d, J 7.0, β -H), 8.24 (1 H, d, J 4.9, β -H), 8.00-8.40 (8 H, br m, Ar), 8.42 (1 H, d, J 4.5, β -H), 8.56 (1 H, d, J 4.9, β -H), 9.21 (1 H, d, J 4.5, β -H), 9.30 (1 H, d, J 5.0, β -H), 9.56 (1 H, d, J 5.0, β -H); $\delta_{\text{C}}(125 \text{ MHz}; (\text{CD}_3)_2\text{SO})$ 14.00 (CH_3), 14.10 (CH_3), 22.19 (CH_2), 22.33 (CH_2), 29.38 (CH_2), 29.76 (CH_2), 31.33 (CH_2), 31.44 (CH_2), 32.86 (CH_2), 34.39 (CH_2), 36.16 (CH_2), 38.12 (CH_2), 72.91 (β -C), 73.13 (β -C), 111.93 (meso-C), 113.17 (meso-C), 119.45 (meso-C), 122.66 (β -C), 124.10 (β -C), 126.43 (β -C), 127.44 (β -C), 127.92 (Ar), 129.52 (Ar), 130.20 (β -C), 132.11 (β -C), 133.76 (α -C), 133.87 (Ar), 134.29 (α -C), 139.06 (α -C), 140.04 (α -C), 145.84 (Ar), 146.22 (Ar), 150.78 (α -C), 152.25 (α -C), 163.07 (α -C), 163.91 (α -C), 167.53 (CO_2H), 167.71 (CO_2H); m/z (ESI) 753.3637 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, $\text{C}_{46}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_6^+$ requiere 753.3647).

4.3 Ejemplo de referencia: Preparación de 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-trihexil-17,18-dihidroxi-17,18-clorina

En un experimento típico, se añadió una solución de KOH (100 mg, 1,8 mmol) en metanol (0,5 ml) a una solución agitada de 5,10,15-trihexil-7,8-dihidroxi-20-(4-metoxicarbonilfenil)-7,8-clorina (12 mg, 0,016 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d. Luego se agregaron agua (50 ml) y ácido clorhídrico hasta que el pH se ajustó a 4-6. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y se obtuvo el compuesto de título 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-trihexil-17,18-dihidroxi-17,18-clorina después de la recrystalización en diclorometano/metanol acuoso (10 mg, 87%)

5-(4-carboxifenil)-10,15,20-trihexil-17,18-dihidroxi-17,18-clorina

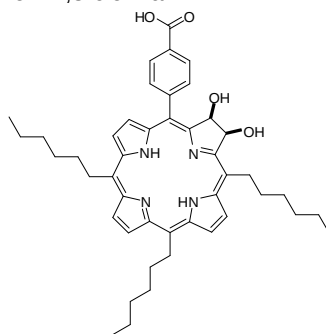


Sólido microcristalino violeta, mp 134 °C; $\lambda_{\max}((\text{CH}_3)_2\text{CO})/\text{nm}$ 408 ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 88600), 428 (73300), 526 (8500), 553 (9200), 595 (4300) y 649 (7400); $\delta_{\text{H}}(500 \text{ MHz}; (\text{CD}_3)_2\text{CO})$ -1.98 (1 H, s, NH), -1.96 (1 H, s, NH), 0.88-0.98 (9 H, m, 3 x CH_3), 1.33-1.55 (12 H, m, 6 x CH_2), 1.73-1.85 (6 H, m, 3 x CH_2), 2.20-2.45 (6 H, m, 3 x CH_2), 4.38-4.47 (2 H, m, CH_2), 4.60-4.67 (2 H, m, CH_2), 4.75 (2 H, m, CH_2), 5.30 (1 H, br s, COOH), 6.57 (2 H, s, β -H), 8.19 (2 H, d, J 8.1 Hz, Ar), 8.38 (1 H, d, J 4.5, β -H), 8.41 (2 H, d, J 8.1, Ar), 8.64 (1 H, d, J 4.9, β -H), 9.16-9.18 (2 H, m, β -H), 9.24 (1 H, d, J 5.0, β -H), 9.49 (1 H, d, J 5.0, β -H); $\delta_{\text{C}}(125 \text{ MHz}; (\text{CD}_3)_2\text{CO})$ 14.37 (CH_3), 14.44 (CH_3), 14.47 (CH_3), 23.40 (CH_2), 23.50 (CH_2), 23.54 (CH_2), 30.77 (CH_2), 31.04 (CH_2), 31.09 (CH_2), 32.64, (CH_2), 32.71 (CH_2), 32.74 (CH_2), 34.12 (CH_2), 34.49 (CH_2), 35.54 (CH_2), 37.24 (CH_2), 37.37 (CH_2), 39.06 (CH_2), 74.14 (β -C), 74.28 (β -C), 113.62 (meso-C), 113.70 (meso-C), 119.70 (meso-C), 122.71 (meso-C), 123.05 (β -C), 123.13 (β -C), 126.16 (β -C), 128.42 (β -C), 128.88 (Ar), 130.50 (β -C), 130.79 (α -C), 133.08 (β -C), 134.83 (Ar), 135.70 (α -C), 140.53 (α -C), 141.03 (α -C), 148.04 (Ar), 152.14 (α -C), 153.83 (α -C), 163.12 (α -C), 164.13 (α -C), 167.87 (CO_2H); m/z (ESI) 717.4399 ($[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{45}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_4^+$ requiere 717.4374).

4.4 Ejemplo de referencia: Preparación de 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-trihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina

En un experimento típico, se añadió una solución de KOH (200 mg, 3,6 mmol) en metanol (1 ml) a una solución agitada de 5,10,15-trihexil-17,18-dihidroxi-20-(4-metoxicarbonilfenil)-17,18-clorina (25 mg, 0,034 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 d. Luego se agregaron agua (50 ml) y ácido clorhídrico hasta que el pH se ajustó a 4-6. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua hasta neutralidad y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y se obtuvo el compuesto de título 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-trihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina después de la recrystalización en diclorometano/metanol acuoso (22 mg, 90%).

5-(4-carboxifenil)-10,15,20-trihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina



Sólido microcristalino violeta, mp 128-133 °C; $\lambda_{\max}((\text{CH}_3)_2\text{CO})/\text{nm}$ 404 ($\epsilon/\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 152200), 428 (114600), 525 (13300), 550 (15900), 595 (6600) y 647 (18200); $\delta_{\text{H}}(500 \text{ MHz}; (\text{CD}_3)_2\text{CO})$ -1.78 (1 H, s, NH), -1.59 (1 H, s, NH), 0.87-0.96 (9 H, m, 3 x CH_3), 1.30-1.53 (12 H, m, 6 x CH_2), 1.68-1.80 (6 H, m, 3 x CH_2), 2.18-2.27 (1 H, m, HCH), 2.29-2.42 (5 H, m, 2 x CH_2 , HCH), 4.32-4.82 (1 H, m, HCH), 4.54-4.60 (1 H, m, HCH), 4.61-4.72 (4 H, m, 2 x CH_2), 6.17 (1 H, d, J 7.1 β -H), 6.40 (1 H, d, J 7.1 β -H), 7.89-7.95 (1 H, br m, Ar), 8.11-8.16 (1 H, m, Ar), 8.17 (1 H, d, J 4.9, β -H),

8.22-8.36 (2 H, br m, Ar), 9.14 (1 H, d, J 5.0, β -H), 9.16 (1 H, d, J 4.7, β -H), 9.18 (1 H, d, J 4.7, β -H), 9.26 (1 H, d, J 4.9, β -H), 9.41 (1 H, d, J 5.0, β -H); δ_c (125 MHz; $(CD_3)_2CO$) 14.37 (CH₃), 14.40 (CH₃), 14.46 (CH₃), 23.38 (CH₂), 23.42 (CH₂), 23.51 (CH₂), 30.73 (CH₂), 30.79 (CH₂), 31.05 (CH₂), 32.62 (CH₂), 32.63 (CH₂), 32.72 (CH₂), 33.93 (CH₂), 35.48 (CH₂), 35.82 (CH₂), 37.16 (CH₂), 38.92 (CH₂), 39.12 (CH₂), 73.88 (β -C), 74.55 (β -C), 112.13 (meso-C), 113.27 (meso-C), 122.71 (β -C), 122.93 (meso-C), 122.96 (meso-C), 124.48 (β -C), 125.68 (β -C), 126.56 (β -C), 130.22 (α -C), 130.67 (β -C), 130.98 (β -C), 135.07 (α -C), 135.70 (α -C), 140.12 (α -C), 141.49 (α -C), 148.03 (Ar), 153.09 (α -C), 153.50 (α -C), 162.07 (α -C), 164.25 (α -C), 168.01 (CO₂H); m/z (ESI) 717.4356 ([M + H]⁺ C₄₅H₅₇N₄O₄⁺ requiere 717.4374).

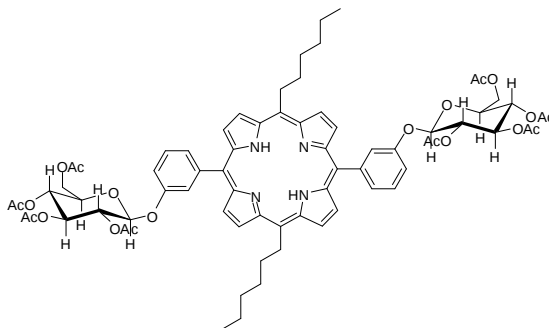
Ejemplo 5

Ejemplo de referencia. Preparación de porfirinas conteniendo fracciones de carbohidratos

5 Preparación de 5,15-dihexil-10,20-bis-(3- β -D-acetoglucosilfenil)-porfirina y 5,10-dihexil-15,20-bis-(3- β -D-acetoglucosilfenil)-porfirina

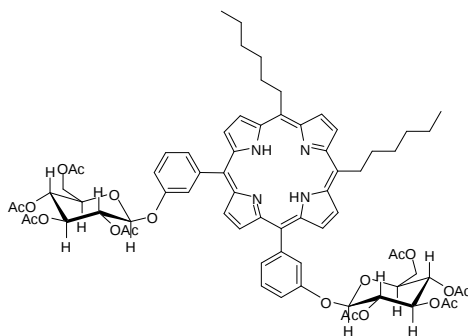
En un experimento típico, se colocó diclorometano seco (528 ml) en un matraz de tres cuellos equipado con un agitador magnético y una entrada de gas de argón. Después de añadir pirrol (528 μ l, 7,62 mmol), heptanal (560 μ l, 3,96 mmol) y tetraacetil- β -D-glucopiranosiloxi-benzaldehído (600 mg, 1,32 mmol), el matraz se protegió de la luz ambiente y se añadió TFA (408 μ l, 5,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se añadió DDQ (898 mg, 3,96 mmol) suspendido en diclorometano seco (30 ml). Después de agitar adicionalmente durante 1 h, se añadió trietilamina (1 ml). Para eliminar los subproductos poliméricos, la mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice. El disolvente se evaporó y se consiguió la purificación mediante cromatografía ultrarrápida repetida con hexano/acetato de etilo 60:40 y diclorometano/acetato de etilo 90:10 como eluyente, seguido de recristalización en diclorometano/metanol. La primera banda de la columna contenía 5,10,15,20-tetrahexil-porfirina (51 mg, 8%), la segunda banda 5,10,15-trihexil-20-bis-(3- β -D-acetoglucosilfenil)-porfirina (145 mg, 11%), la tercera banda el compuesto de título 5,15-dihexil-10,20-bis-(3- β -D-acetoglucosilfenil)-porfirina (33 mg, 4%) y la cuarta banda contenía el compuesto de título 5,10-dihexil-15,20-bis-(3- β -D-acetoglucosilfenil)-porfirina (57 mg, 7%).

5,15-dihexil-10,20-bis-(3- β -D-acetoglucosilfenil)-porfirina



Sólido microcristalino violeta, δ_H (500 MHz; $CDCl_3$) -2.72 (2 H, s, NH), 0.91-0.96 (6 H, m, 2 $\times$ CH₃), 1.31-1.33 (6 H, m, Ac), 1.36-1.43 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 1.48-1.56 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 1.77-1.84 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 1.98 (6 H, s, Ac), 2.04 (6 H, s, Ac), 2.11 (6 H, s, Ac), 2.49-2.55 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 3.76-3.81 (2 H, m, H-5 'ose'), 4.03-4.07 (2 H, m, H-6 'ose'), 4.14-4.18 (2 H, m, H-6 'ose'), 4.94-5.00 (4 H, m, 2 $\times$ CH₂), 5.15-5.20 (2 H, m, H-4 'ose'), 5.31-5.34 (2 H, m, H-2/3 'ose'), 5.35-5.37 (2 H, m, H-1 'ose'), 5.39-5.42 (2 H, m, H-2/3 'ose'), 7.43-7.46 (2 H, m, Ar), 7.66-7.69 (2 H, m, Ar), 7.84-7.87 (2 H, m, Ar), 7.92-7.95 (2 H, m, Ar), 8.89 (4 H, d, J 4.7, β -H), 9.43-9.46 (4 H, m, β -H); δ_c (125 MHz; $CDCl_3$) 14.23 (CH₃), 19.96 (COCH₃), 20.60 (COCH₃), 20.69 (COCH₃), 20.81 (COCH₃), 22.82 (CH₂), 30.31 (CH₂), 31.99 (CH₂), 35.42 (CH₂), 38.88 (CH₂), 61.99 (C-6 'ose'), 68.38 (C-4 'ose'), 71.40 (C-2/3 'ose'), 72.26 (C-5 'ose'), 72.89 (C-2/3 'ose'), 99.38 (C-1 'ose'), 116.71 (Ar), 118.10 (meso-C), 120.21 (meso-C), 122.77 (Ar), 127.67 (Ar), 128.07 (β -C), 129.94 (Ar), 131.70 (β -C), 144.31 (Ar), 155.34 (Ar), 169.44 (2 $\times$ COCH₃), 170.30 (COCH₃), 170.45 (COCH₃); m/z (ESI) 1323.5 ([M + H]⁺ C₇₂H₈₃N₄O₂₀⁺ requiere 1323.6).

5,10-dihexil-15,20-bis-(3- β -D-acetoglucosilfenil)-porfirina



Sólido microcristalino violeta, δ_H (500 MHz; $CDCl_3$) -2.71 (2 H, s, NH), 0.95-0.98 (6 H, m, $2 \times CH_3$), 1.32-1.38 (6 H, m, Ac), 1.40-1.47 (4 H, m, $2 \times CH_2$), 1.52-1.59 (4 H, m, $2 \times CH_2$), 1.82-1.89 (4 H, m, $2 \times CH_2$), 1.98-2.01 (6 H, m, Ac), 2.04-2.05 (6 H, m, Ac), 2.10-2.12 (6 H, m, Ac), 2.52-2.61 (4 H, m, $2 \times CH_2$), 3.75-3.84 (2 H, m, H-5 'ose'), 4.02-4.07 (2 H, m, H-6 'ose'), 4.14-4.21 (2 H, m, H-6 'ose'), 5.00-5.04 (4 H, m, $2 \times CH_2$), 5.15-5.21 (2 H, m, H-4 'ose'), 5.30-5.43 (6 H, m, H-1, H-2, H-3 'ose'), 7.41-7.45 (2 H, m, Ar), 7.63-7.70 (2 H, m, Ar), 7.82-7.95 (4 H, m, Ar), 8.76-8.79 (2 H, m, β -H), 8.87-8.91 (2 H, m, β -H), 9.45-9.49 (2 H, m, β -H), 9.59 (2 H, s, β -H); δ_C (125 MHz; $CDCl_3$) 14.25 (CH_3), 19.96 ($COCH_3$), 20.61 ($COCH_3$), 20.69 ($COCH_3$), 20.80 ($COCH_3$), 22.85 (CH_2), 30.41 (CH_2), 32.02 (CH_2), 35.84 (CH_2), 39.05 (CH_2), 62.01 (C-6 'ose'), 68.39 (C-4 'ose'), 71.39 (C-2/3 'ose'), 72.27 (C-5 'ose'), 72.89 (C-2/3 'ose'), 99.24 (C-1 'ose'), 116.52 (Ar), 117.75 (meso-C), 120.68 (meso-C), 122.79 (Ar), 129.95 (Ar), 129.94 (Ar), 143.97 (Ar), 155.45 (Ar), 169.45 ($2 \times COCH_3$), 170.31 ($COCH_3$), 170.47 ($COCH_3$); m/z (ESI) 1323.5 ($[M + H]^+$ $C_{72}H_{83}N_4O_{20}^+$ requiere 1323.6).

Ejemplo 6

Pruebas celulares de compuestos seleccionados en la línea celular HT 29

La actividad fotosensibilizante se determinó en la línea celular de adenocarcinoma de colon humano HT29. Las líneas celulares HT29 se cultivaron en DMEM (cc-pro GmbH) complementado con 10% de suero de ternera fetal inactivado por calor (FCS, cc-pro GmbH), 1% de penicilina (10000 UI) y estreptomycin (10000 μ g/ml, cc-pro GmbH). Las células se mantuvieron como un cultivo monocapa en una incubadora humidificada (5% de CO_2 en aire a 37°C).

Se realizó una solución madre fotosensibilizante (2 mM) en DMSO y se mantuvo en la oscuridad a 4°C. Se realizó una dilución adicional en medio RPMI 1640 sin rojo de fenol suplementado con FCS al 10% para alcanzar una concentración final de fotosensibilizador de 2 o 10 μ M, respectivamente.

Se sembraron 2×10^4 células/ml en microplacas (2×10^5 células/pocillo). Las células se incubaron con medio nuevo (RPMI sin rojo de fenol) que contenía 10% de FCS con 2 o 10 μ M del fotosensibilizador durante 24 h antes de la exposición a la luz. Antes de la fotosensibilización, las células se lavaron, incubaron con RPMI sin rojo de fenol y FCS al 10%, y luego se irradiaron a temperatura ambiente con un diodo láser de 652 nm (Ceralas PDT 652, biolitec AG) a una tasa de fluencia fija de 100 mW/cm² (50 J/cm²). Después de la irradiación, las células se incubaron en una incubadora humidificada (5% de CO_2 en aire a 37°C) durante 24 h hasta el ensayo de viabilidad celular.

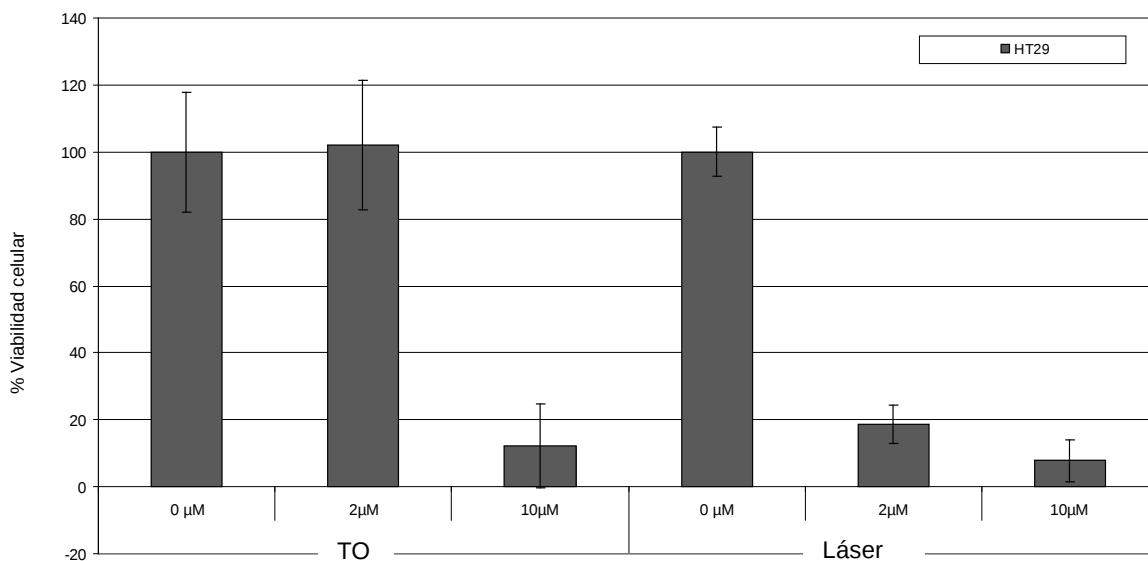
La viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo XTT. 500 mg de XTT (3'-[fenilaminocarbonil]-3,4-tetrazolio]-bis(4-metoxi-6-nitro)benceno sulfónico de sodio, Applichem GmbH) se disuelve en 500 ml de tampón PBS (sin Ca^{2+} y Mg^{2+}) y filtrado estéril. La solución se almacenó en la oscuridad a -20°C hasta su uso. Se necesitó una solución estéril conteniendo PMS (N-metil dibenzopirazina metil sulfato, Applichem GmbH) como reactivo de activación para XTT. Se disolvieron 0,383 mg de PMS en 1 ml de tampón PBS. La solución debe almacenarse congelada y no debe exponerse a la luz. La solución de reactivo XTT se descongeló en un baño de agua a 37°C y se añadió la solución de activación (PMS) inmediatamente antes de su uso. Para preparar una solución de reacción suficiente para una microplaca (96 pocillos), se administraron 0,1 ml de solución de activación (PMS) a 5 ml de reactivo XTT. El medio en la microplaca se intercambió con RPMI fresco sin rojo de fenol y FCS al 10% (100 μ l) antes de añadir 50 μ l de solución de reacción XTT por pocillo. La microplaca se incubó durante 2-3 horas a 37°C y 5% de CO_2 hasta que se formó un colorante naranja. La microplaca se ha agitado suavemente para distribuir uniformemente el colorante en los pocillos.

La absorbancia de las muestras se midió con un espectrofotómetro (Bio-Kinetics Reader EL312 e; Bio-Tek Instruments Inc.) a una longitud de onda de 490 nm. Para medir la absorbancia de referencia (para medir lecturas no específicas) se usó una longitud de onda de 630-690 nm.

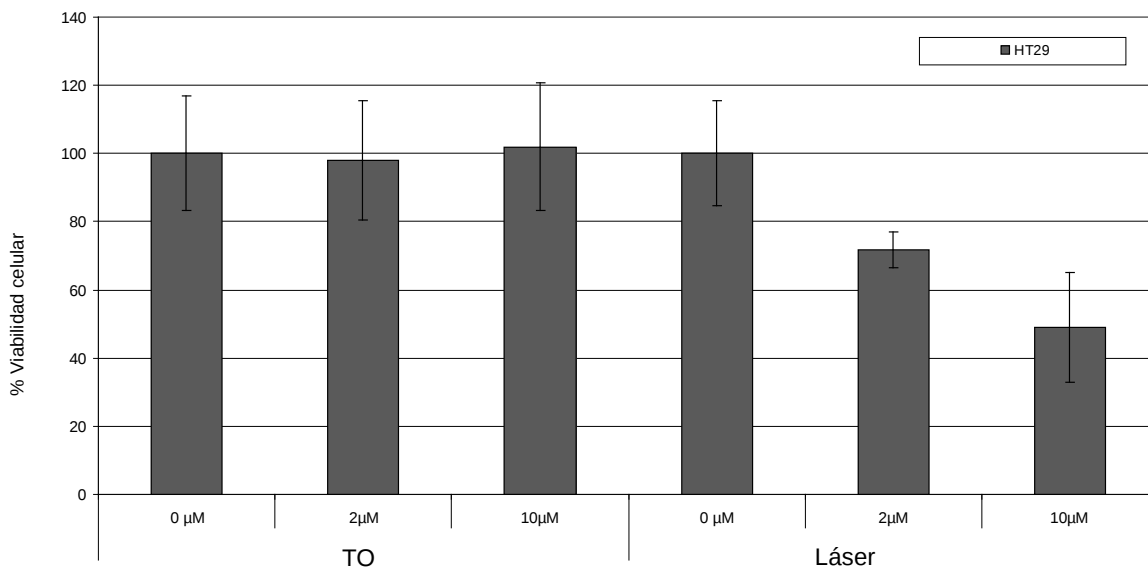
Los ejemplos 6.1 a 6.3 ilustran la actividad fotodinámica (TO significa toxicidad en la oscuridad y Láser significa fototoxicidad) de fotosensibilizadores que tienen un patrón de sustitución asimétrico. Los tres fotosensibilizadores tienen un patrón de sustitución A_2B_2 de los meso-sustituyentes, combinando dos meso-sustituyentes polares y dos no polares. Especialmente 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina (compuesto de acuerdo con la invención) exhibe una actividad fotodinámica muy fuerte en la línea celular HT29, que es conocido por ser muy resistente contra los agentes tóxicos celulares y TFD también.

Los ejemplos 6.4 a 6.6 se incluyen para ilustrar que los fotosensibilizadores de clorina que no tienen un patrón de sustitución asimétrica no exhiben una actividad fotodinámica prometidora en los experimentos celulares. Los tres fotosensibilizadores en este caso se basan en un patrón de sustitución de A_3B de los meso-sustituyentes. De hecho, en el ejemplo 6.6, donde hay tres cadenas de hexilo y un grupo éster benzoico en las posiciones meso, la viabilidad celular parece aumentar (!) bajo irradiación (para una concentración de fotosensibilizador de 10 μM , véase más adelante).

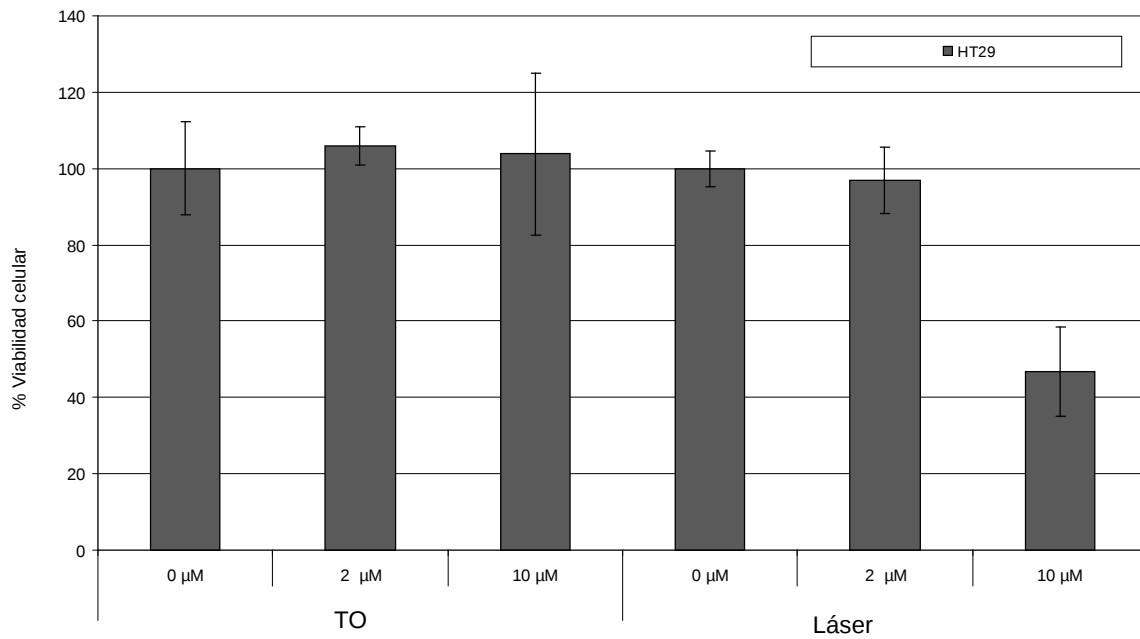
6.1 Prueba celular de 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina



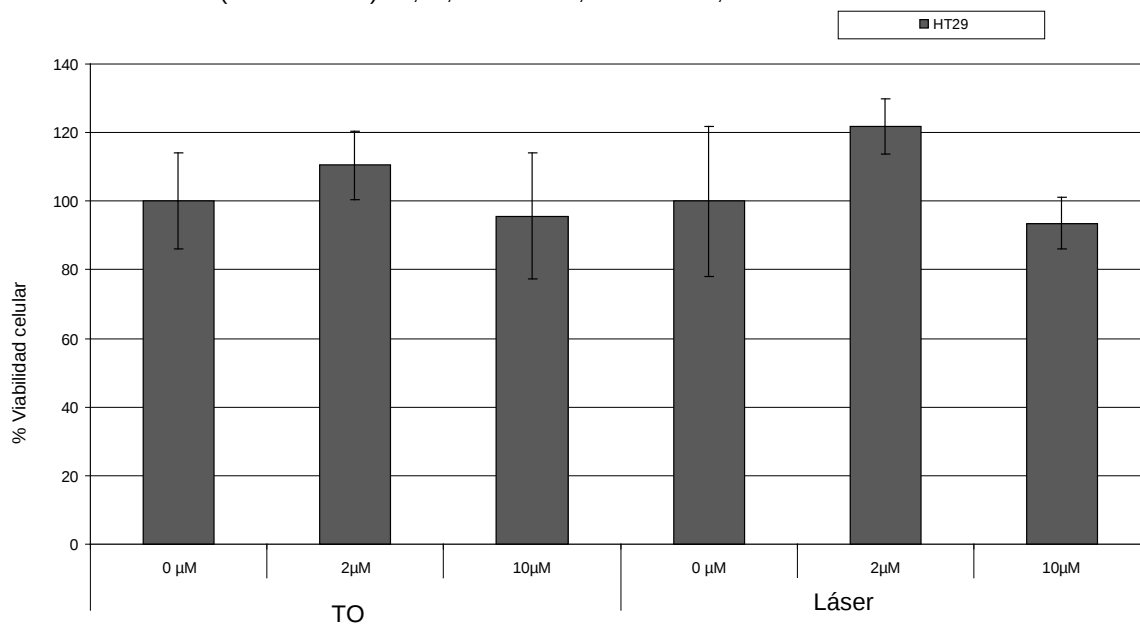
6.2 Prueba celular de 5,20-bis-(4-carboxifenil)-10,15-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina



6.3 Prueba celular de 5,10-bis-(4-carboxifenil)-15,20-dihexil-porfirina

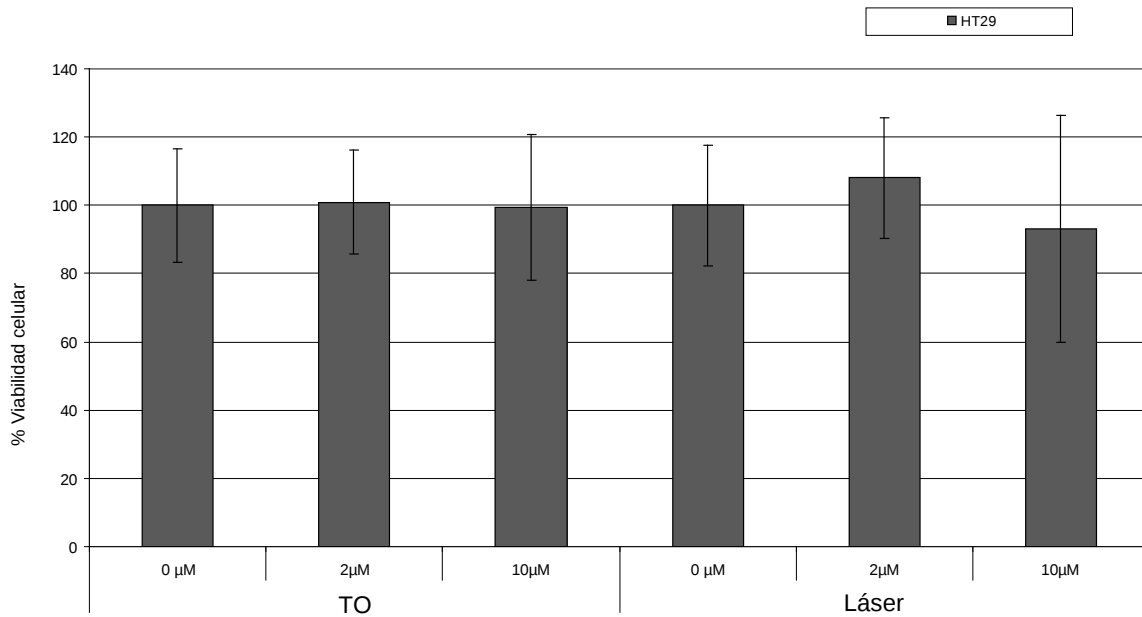


6.4 Prueba celular de 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-trihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina

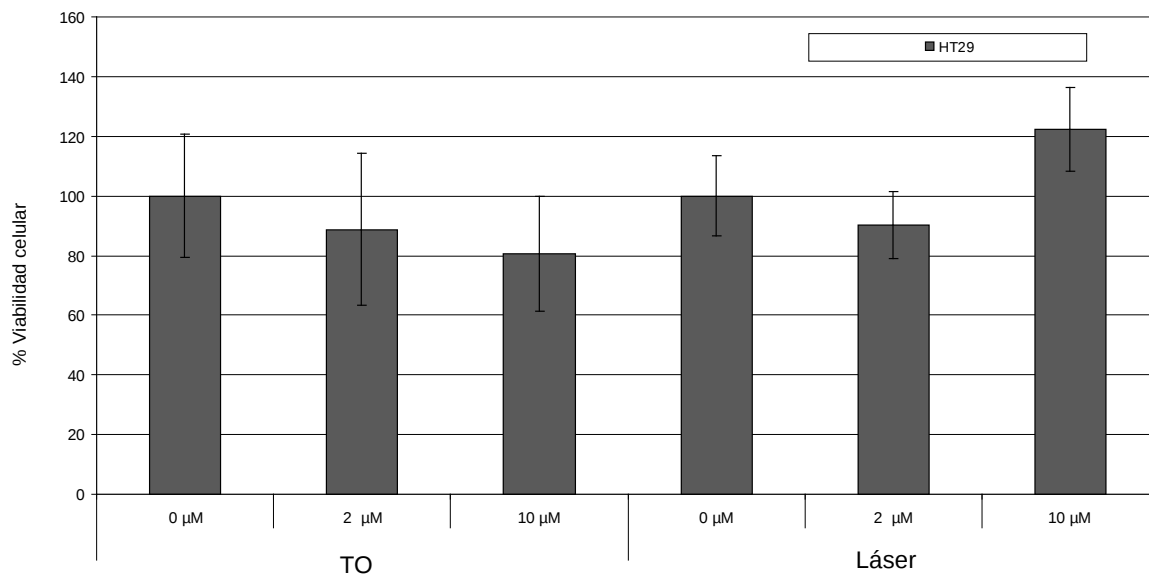


5

6.5 Prueba celular de 5-(4-carboxifenil)-10,15,20-trihexil-17,18-dihidroxi-17,18-clorina



6.6 Prueba celular de 5,10,15-trihexil-7,8-dihidroxi-20-(4-metoxicarbonil-fenil)-7,8-clorina



5 Ejemplo 7

Pruebas celulares de compuestos seleccionados en un sinoviocito de conejo y una línea celular de macrófagos de ratón, HIG82 y J774A.1

10 La línea celular de monocitos-macrófagos de ratón J774A.1 y la línea celular de sinoviocitos de conejo HIG-82 se cultivaron en DMEM (cc-pro GmbH) complementado con suero de ternera fetal inactivado por calor al 10% (FCS, cc-pro GmbH), 1% penicilina (10000 UI) y estreptomicina (10000 μg/ml, cc-pro GmbH). Las células se mantuvieron como un cultivo monocapa en una incubadora humidificada (5% de CO₂ en aire a 37°C).

15 Se realizó una solución madre fotosensibilizante (2 mM) en DMSO y se mantuvo en la oscuridad a 4°C. Se realizó una dilución adicional en medio RPMI 1640 sin rojo de fenol suplementado con FCS al 10% para alcanzar una concentración final de fotosensibilizador de 2 o 10 μM, respectivamente.

20 Se sembraron 2×10^4 células/ml en microplacas (2×10^5 células/pocillo). Las células se incubaron con medio fresco (RPMI sin rojo de fenol) que contenía 10% de FCS con 2 o 10 μM del fotosensibilizador durante 24 h antes de la exposición a la luz. Antes de la fotosensibilización, las células se lavaron, incubaron con RPMI sin rojo de fenol y FCS al 10%, y luego se irradiaron a temperatura ambiente con un diodo láser de 652 nm (Ceralas PDT 652, biolitec AG) a una tasa de fluencia fija de 100 mW/cm² (50 J/cm²). Después de la

irradiación, las células se incubaron en una incubadora humidificada (5% de CO₂ en aire a 37°C) durante 24 h hasta el ensayo de viabilidad celular.

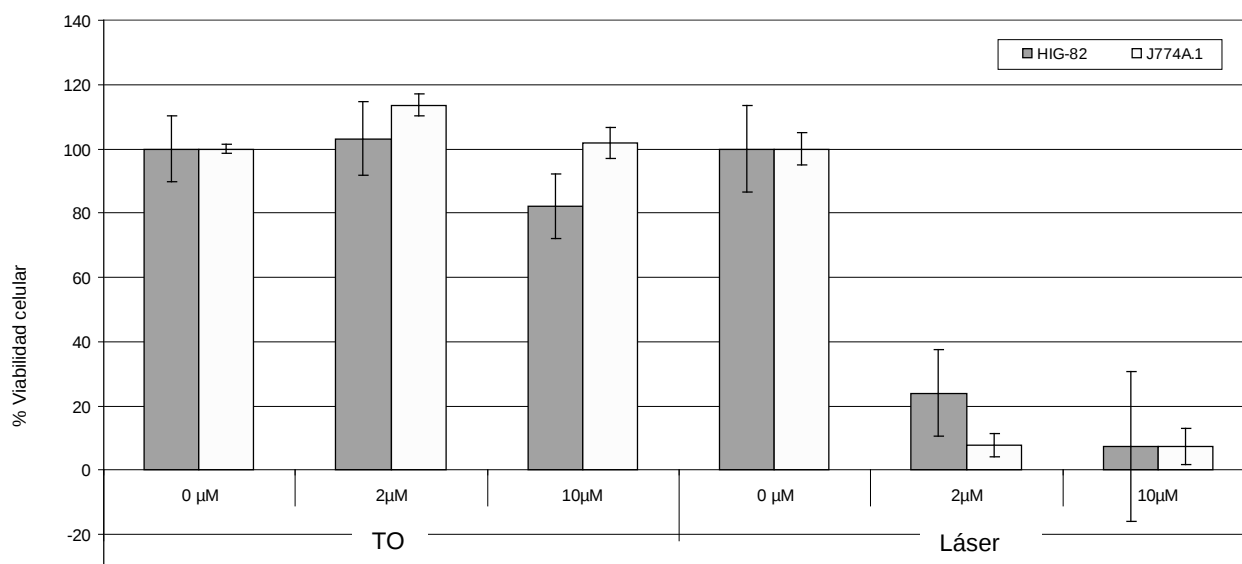
La viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo XTT. 500 mg de XTT (3'-[fenilaminocarbonil]-3,4-tetrazolio]-bis(4-metoxi-6-nitro)bencono sulfónico de sodio, Applichem GmbH) se disuelve en 500 ml de tampón PBS (sin Ca²⁺ y Mg²⁺) y filtrado estéril. La solución se almacenó en la oscuridad a -20°C hasta su uso. Se necesitó una solución estéril que contenía PMS (N-metil dibenzopirazina metil sulfato, Applichem GmbH) como reactivo de activación para XTT. Se disolvieron 0,383 mg de PMS en 1 ml de tampón PBS. La solución debe almacenarse congelada y no debe exponerse a la luz. La solución de reactivo XTT se descongeló en un baño de agua a 37°C y se añadió la solución de activación (PMS) inmediatamente antes de su uso. Para preparar una solución de reacción suficiente para una microplaca (96 pocillos), se administraron 0,1 ml de solución de activación (PMS) a 5 ml de reactivo XTT. El medio en la microplaca se intercambió con RPMI fresco sin rojo de fenol y FCS al 10% (100 µl) antes de añadir 50 µl de solución de reacción XTT por pocillo. La microplaca se incubó durante 2-3 horas a 37°C y 5% de CO₂ hasta que se formó un colorante naranja. La microplaca se agitó suavemente para distribuir uniformemente el colorante en los pocillos.

La absorbancia de las muestras se midió con un espectrofotómetro (Bio-Kinetics Reader EL312 e; Bio-Tek Instruments Inc.) a una longitud de onda de 490 nm. Para medir la absorbancia de referencia (para medir lecturas no específicas) se usó una longitud de onda de 630-690 nm.

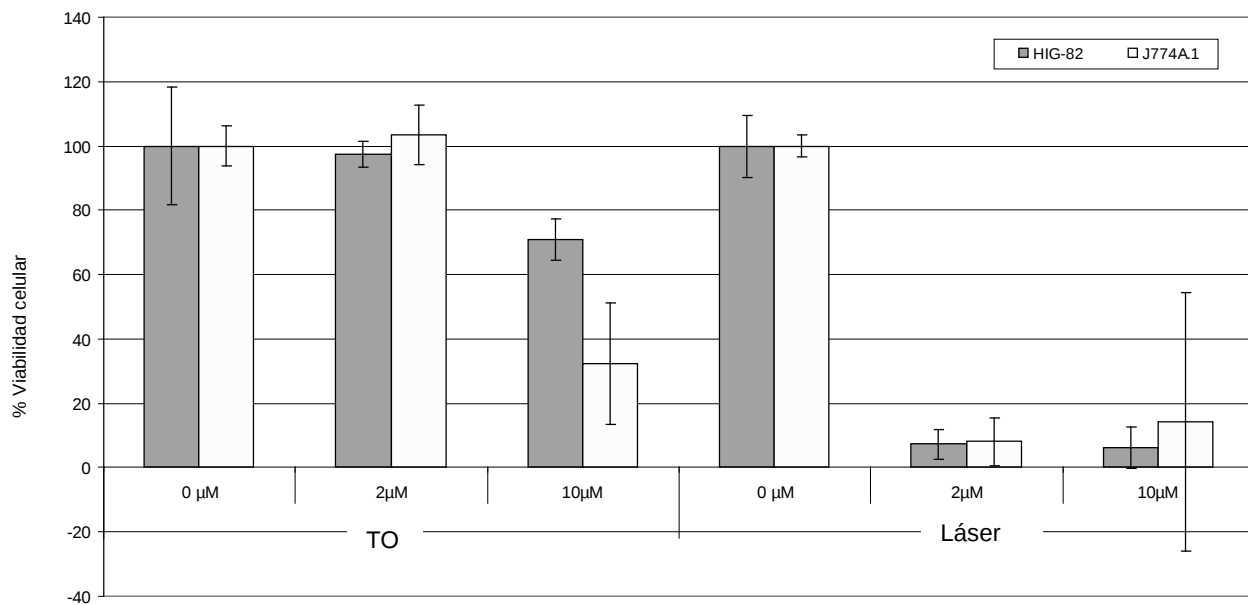
Los ejemplos 7.1 a 7.4 ilustran la actividad fotodinámica de fotosensibilizadores que tienen un patrón de sustitución asimétrico contra sinoviocitos y macrófagos, tipos de células que son especialmente relevantes para el tratamiento de la artritis y enfermedades inflamatorias similares. Los cuatro fotosensibilizadores tienen el patrón de sustitución A₂B₂ de los meso-sustituyentes, que combinan dos meso-sustituyentes polares y dos no polares. Especialmente, 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina (compuesto de acuerdo con la invención) y 5,20-bis-(4-carboxifenil)-10,15-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina (ejemplo de referencia) exhibe una actividad fotodinámica muy fuerte en las dos líneas celulares.

El ejemplo 7.5 se incluye de nuevo para ilustrar que los fotosensibilizadores de clorina que no tienen un patrón de sustitución asimétrico no exhiben una actividad fotodinámica prometedora.

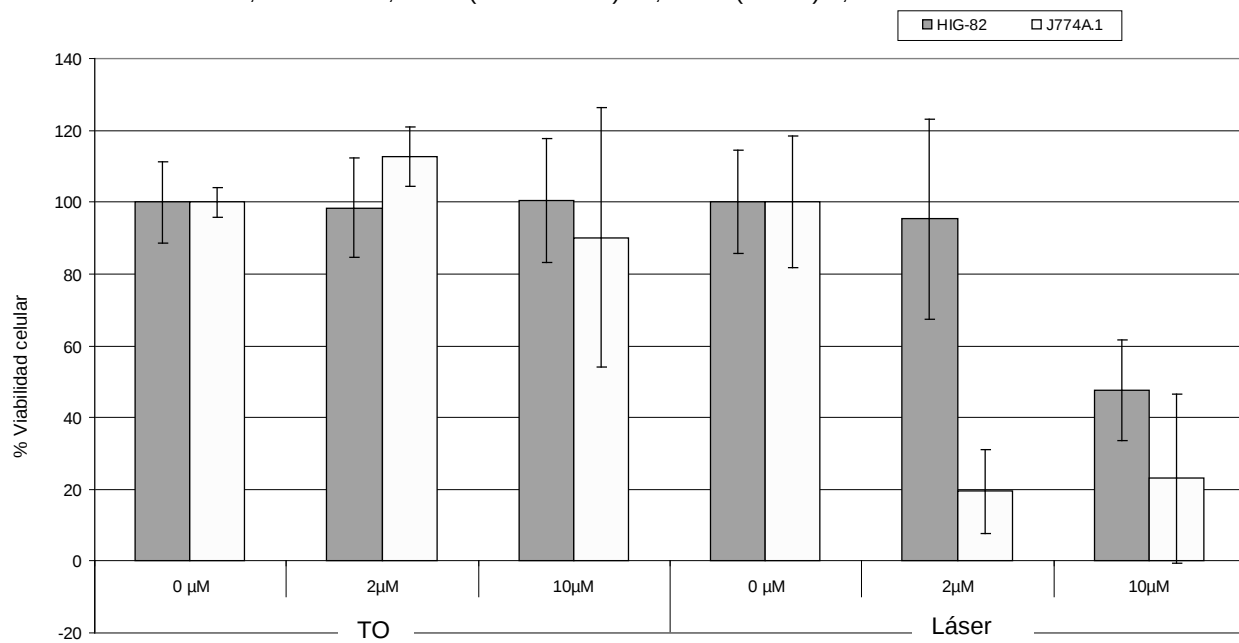
7.1 Prueba celular de 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina



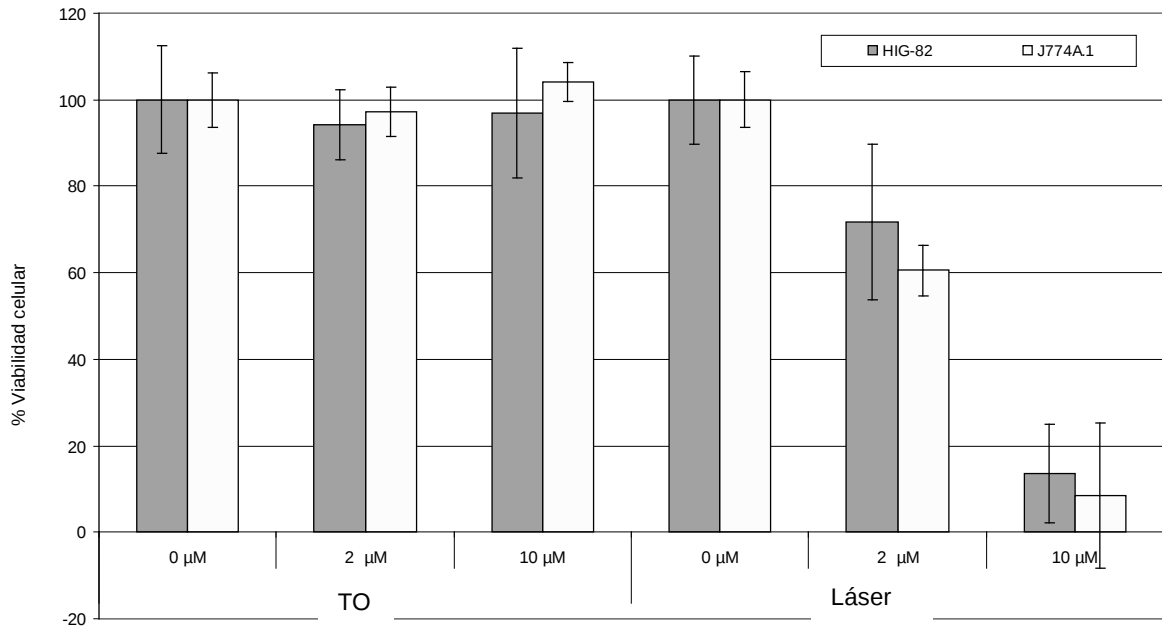
7.2 Prueba celular de 5,20-bis-(4-carboxifenil)-10,15-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina



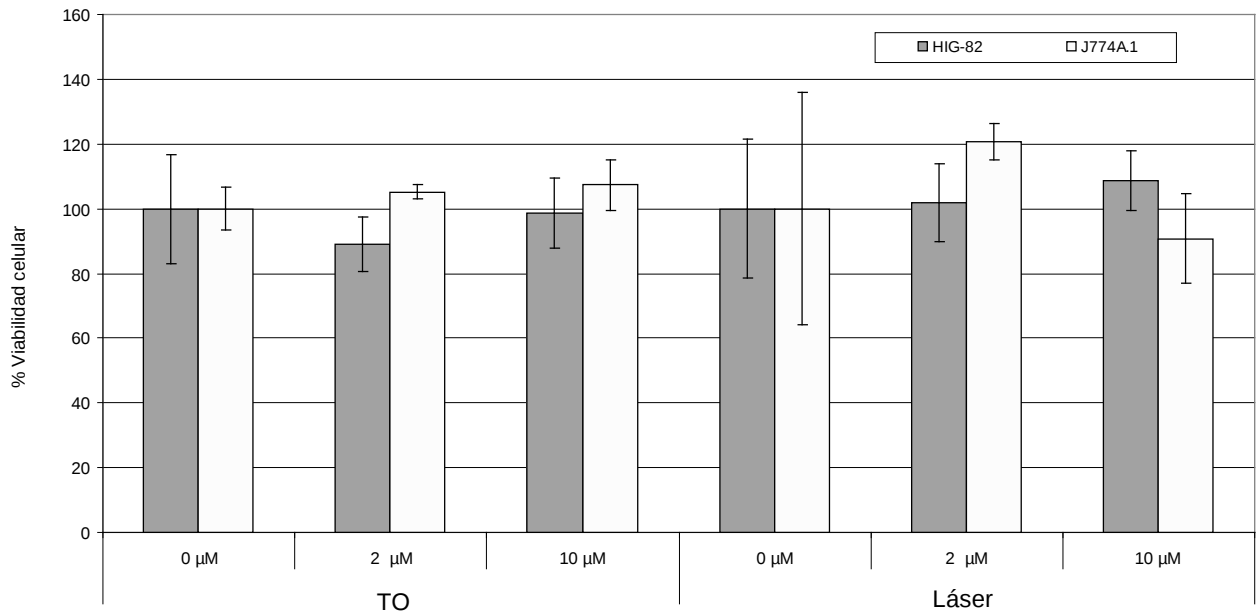
7.3 Prueba celular de 7,8-dihidroxi-5,10-bis-(3-hidroxifenil)-15,20-bis-(tridecil)-7,8-clorina



7.4 Prueba celular de 5,10-bis-(4-carboxifenil)-15,20-dihexil-porfirina



7.5 Prueba celular de 5,10,15-trihexil-7,8-dihidroxi-20-(4-metoxycarbonil-fenil)-7,8-clorina



5

Ejemplo 8

Prueba celular de una formulación liposomal de 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina

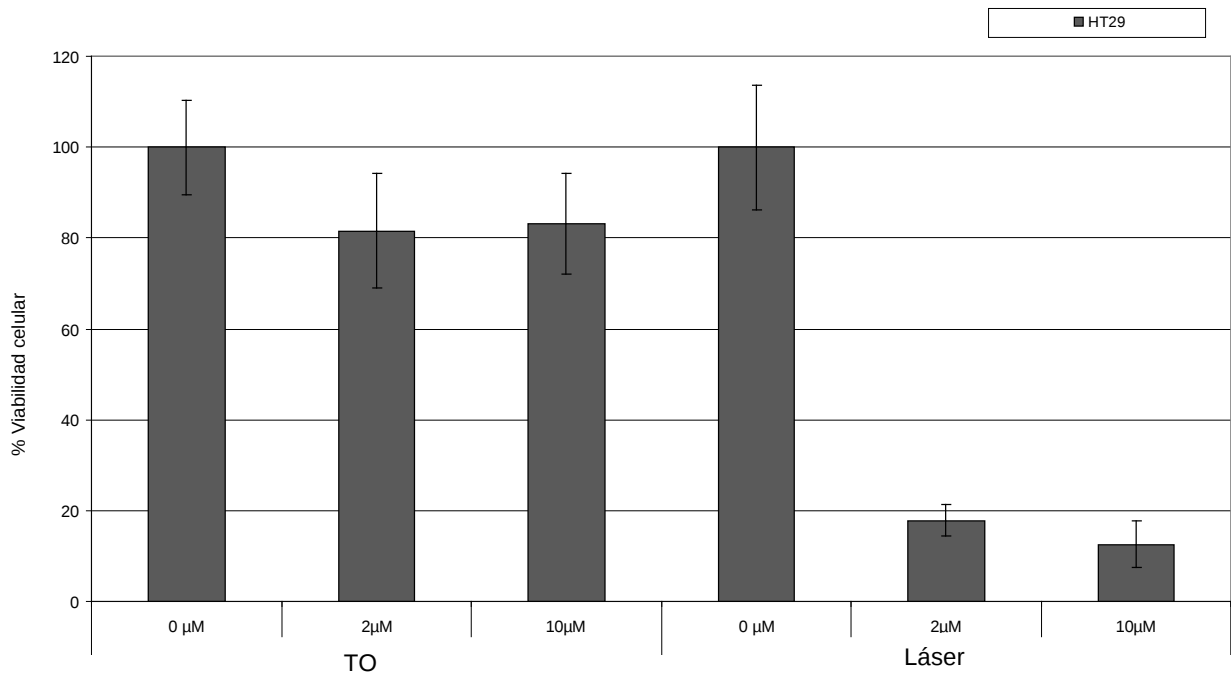
10 La formulación liposomal del fotosensibilizador 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en la patente de los EE.UU. US 7,354,599 B2 por V. Albrecht, A. Fahr, y otros

15 Las pruebas con la formulación liposomal ilustran que los fotosensibilizadores de la presente invención se pueden formular en liposomas con el propósito de, por ejemplo, un tratamiento de TFD o artritis sin perder su actividad fotodinámica.

La formulación liposomal del fotosensibilizador se puede usar, por ejemplo, para influir en la farmacocinética de la absorción y distribución del fotosensibilizador y aumentar la biodisponibilidad.

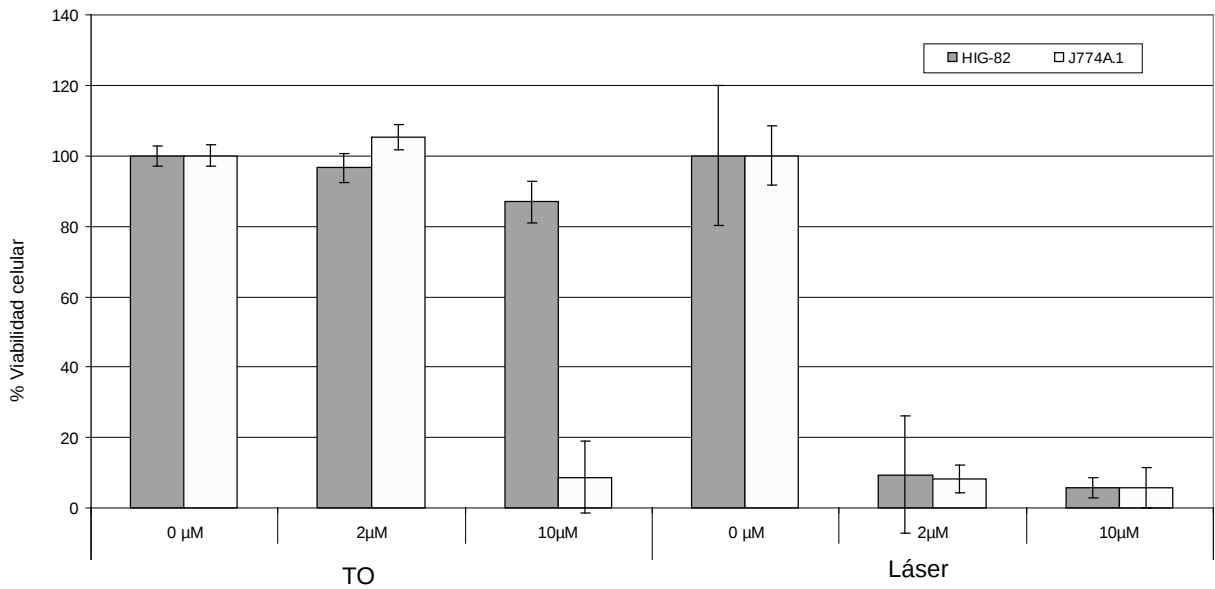
20

8.1 Prueba celular de una formulación liposomal de 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-dihexil-7,8-dihidroxi-7,8-clorina en la línea celular HT 29



8.2 Prueba celular de una formulación liposomal de 5,15-bis-(4-carboxifenil)-10,20-anexin-1,8-dihidroxi-7,8-clorina en una línea celular de HIG82 y J774A.1

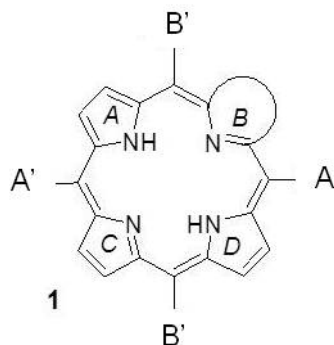
5



10 Habiendo descrito las realizaciones preferidas de la invención con referencia a los ejemplos adjuntos, debe entenderse que la invención no está limitada a las realizaciones precisas, y el alcance de la invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

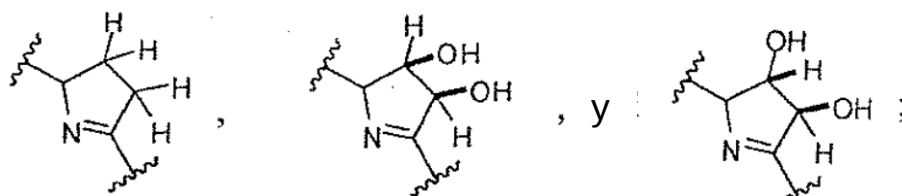
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto tetrapirrólico asimétricamente meso-sustituido que comprende dos meso-sustituyentes polares y dos no polares basados específicamente en la fórmula:



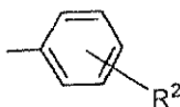
donde los meso-sustituyentes tienen un patrón de sustitución $A'_2B'_2$;

donde B se selecciona del grupo que consiste de:



donde A' es un grupo alquilo o un grupo fluoroalquilo no sustituido que consiste en 4-15 átomos de carbono; y

donde B' es un grupo fenilo que tiene la fórmula:



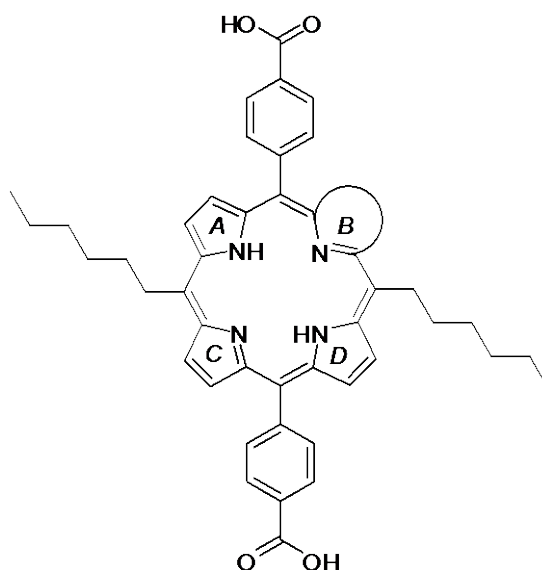
donde R^2 es un sustituyente en cualquier posición meta- o para- del anillo de fenilo seleccionado del grupo que consiste en OH, -COOH, -COOCH₃, -NH₂, -COOX, -NHX, -OX, -NH-Y-COOH y CO-Y-NH₂;

donde:

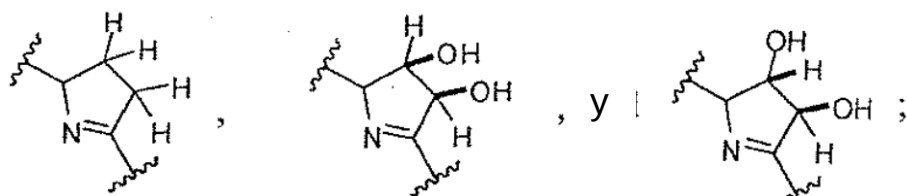
X es un residuo de polietilenglicol con $(CH_2CH_2O)_nCH_3$ con $n = 1-30$ o una fracción de carbohidrato y

Y es un péptido u oligopéptido donde $n = 1-30$.

2. El compuesto tetrapirrólico de acuerdo con la reivindicación 1 basado en la fórmula 1 y que tiene la fórmula:

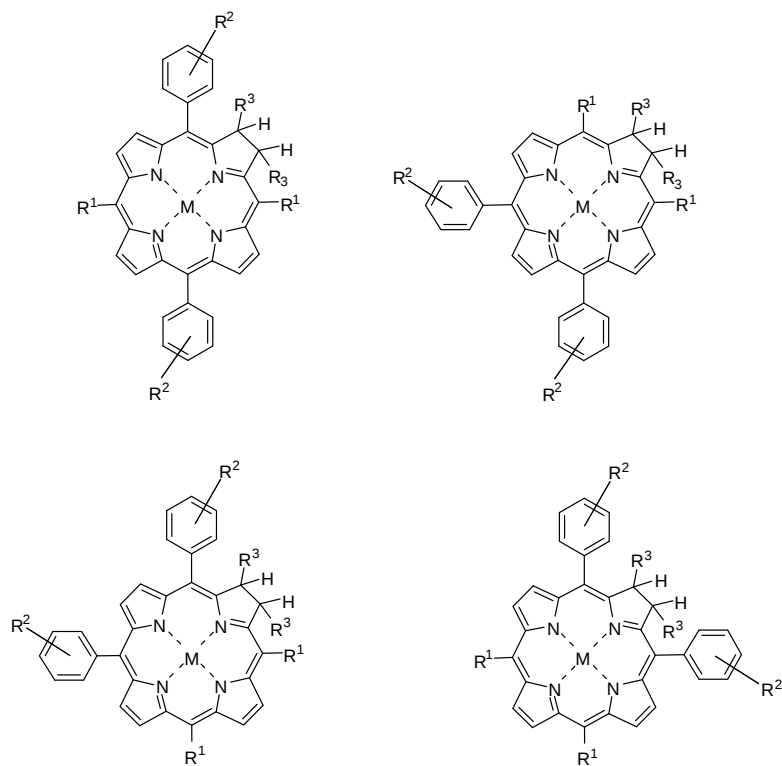


donde B se selecciona del grupo que consiste de:



o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia fotodinámica.
4. Uso del compuesto de la reivindicación 1 o 2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para terapia fotodinámica.
5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la terapia fotodinámica de tumores, trastornos dermatológicos, infecciones virales o bacterianas, trastornos oftalmológicos o trastornos urológicos.
6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el diagnóstico o terapia fotodinámica de artritis o enfermedades inflamatorias similares.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.
8. Una composición farmacéutica en la cual un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo está conjugado con un agente de focalización.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 en la cual un anticuerpo o un fragmento de un anticuerpo es el agente de focalización.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 o 9 en la cual dicha composición farmacéutica es una formulación liposomal.
11. Una composición farmacéutica conteniendo un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en la cual dicha composición farmacéutica es una formulación liposomal.

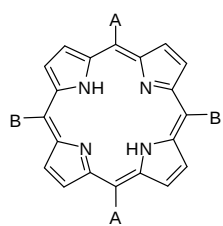


R^1 = sustituyente no polar

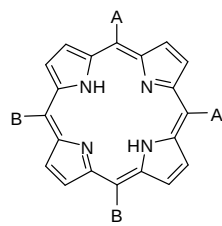
R^2 = sustituyente polar

R^3 = H o OH, M = 2 H o metal.

Figura 1

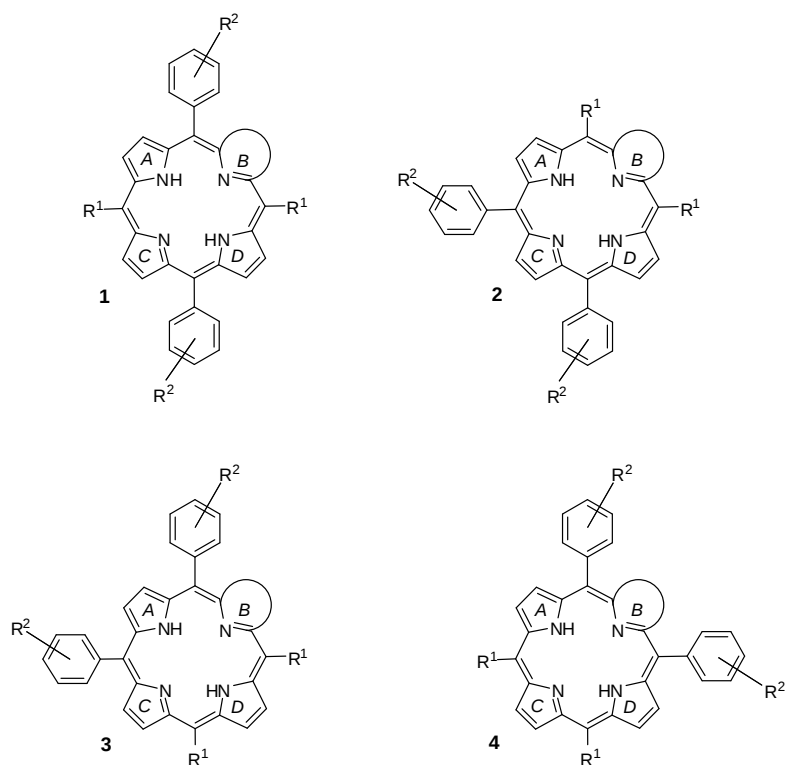


arreglo "trans" de
meso-sustituyentes



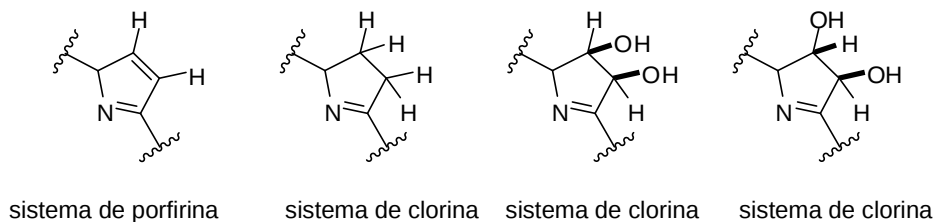
arreglo "cis" de meso-
sustituyentes

Figura 3



donde:

B es:



R^1 es un grupo alquilo sustituido o no sustituido que consiste en 4-15 átomos de carbono

R^2 es un sustituyente en cualquier posición meta- o para- del anillo de fenilo con $R^2 = -OH, -COOH, -NH_2, -COOX, -NHX, OX, -NH-Y-COOH, o -CO-Y-NH_2$.

donde:

X es un residuo de polietilenglicol con $(CH_2CH_2O)_nCH_3$ con $n = 1-30$ o una fracción de carbohidrato

Y es péptidos u oligopéptidos donde $n=1-30$.

Figura 2