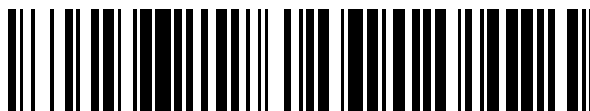


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 421**

51 Int. Cl.:

A61P 35/00 (2006.01)

C07F 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2013** **PCT/US2013/036595**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013** **WO13158550**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2013** **E 13726902 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.09.2019** **EP 2854948**

54 Título: **Compuestos fotodinámicos de tiofeno a base de metal y su uso**

30 Prioridad:

15.04.2012 US 201261624391 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2020

73 Titular/es:

MC FARLAND, SHERRI ANN (100.0%)
2222 White Lane
Haslet, Texas 76052, US

72 Inventor/es:

MC FARLAND, SHERRI ANN

74 Agente/Representante:

ESPIELL VOLART, Eduardo María

ES 2 764 421 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

Compuestos fotodinámicos de tiofeno a base de metal y su uso

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos fotodinámicos útiles como agentes terapéuticos y como agentes de diagnóstico *in vivo*. En particular, la invención proporciona compuestos fotodinámicos de tiofeno a base de metal modificables que se pueden activar para escindir el ADN después de irradiación con luz visible mediante un fotoproceso de Tipo 1 o Tipo 2.

10 2. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

La terapia fotodinámica (PDT) en la actualidad es un área activa de investigación para el tratamiento de enfermedades asociadas con células no deseadas y/o hiperproliferativas tal tales como cáncer y lesiones no malignas. La PDT también ha encontrado uso en otros contextos, que incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento del acné, la psoriasis, las enfermedades afecciones no malignas proliferativas, las úlceras y las heridas. El desarrollo de nuevos compuestos fotodinámicos (PDC) (o fotosensibilizadores (PS)) para la terapia fotodinámica (PDT) se ha incrementado cada vez más en complejos metalosupramoleculares obtenidos a partir de metales tales como rutenio y rodio. La investigación en curso de nuevos PS para PDT surge a partir de las limitaciones asociadas con las porfirinas tradicionales de base orgánica tal como la FOTOFRINA, las cuales se deben activar con longitudes de onda de luz relativamente cortas y no funcionan en entornos hipóxicos. Se han realizado avances significativos para superar estas limitaciones con la introducción de complejos de metales mixtos que poseen estados excitados ³MMCT (transferencia de carga de metal a metal) de baja altitud. Hasta la fecha, sin embargo, ha habido informes limitados de compuestos fotodinámicos, particularmente aquellos con un diseño mononuclear o dinuclear, que son capaces de proporcionar terapia fotodinámica para el tratamiento de enfermedades asociadas con células no deseadas y/o hiperproliferativas tales como el cáncer y las lesiones no malignas, y/o capaces de tratar otras afecciones, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades infecciosas e infecciones por patógenos, así como esterilización.

Diversos complejos que contienen tiofeno se describen en Cai *et al.*, J. Mol. Struct., 2011, 1006(1), 282-7, Pedras *et al.*, Inorganica Chimica Acta, Vol. 381, 2012, 95-103, Srinivasan *et al.*, Inorganica Chimica Acta, Vol. 366 (1), 2011, 116-121, y Li *et al.*, Inorganica Chimica Acta, Vol. 370 (1), 2011, 132-140, pero los compuestos estructuralmente relacionados con los presentes compuestos fotodinámicos no se desvelan como agentes terapéuticos. La patente PL 197 232 B1 desvela el complejo [Co(bpy)₂(phen)]Cl₂ en el tratamiento del cáncer. La "Introduction to Medicinal Chemistry" de A. Gringauz (1997) analiza diversos enfoques para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, incluyendo intercalado de ADN.

Desde hace mucho tiempo existe la necesidad de nuevos compuestos fotodinámicos (PDC) que sean útiles como fotosensibilizadores para PDT que sean tanto modificadores de la enfermedad como eficaces en el tratamiento de pacientes con enfermedades causadas por células no deseadas y/o hiperproliferativas, por ejemplo, el cáncer. También existe una necesidad desde hace tiempo de nuevos PDC que sean útiles como agentes de diagnóstico *in vivo*. Además, se desea proporcionar PDC novedosos que tengan: (1) aumento de la fotoestabilidad, (2) incremento de la absorción en la longitud de onda de activación, (3) luz roja, y preferiblemente NIR, absorción, (4) actividad máxima independientemente de los niveles de oxígeno (posiblemente utilizando un mecanismo para cambiar entre fotosensibilización de Tipo 1 y de Tipo 2), y (5) direccionamiento de ADN nuclear intracelular.

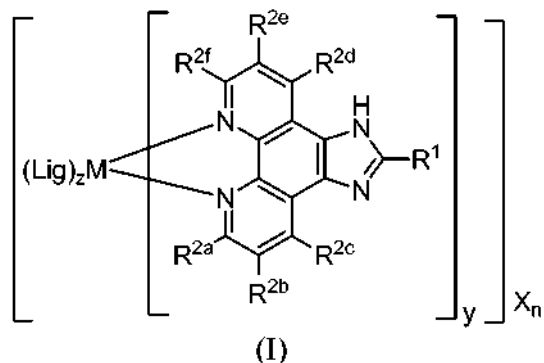
La presente invención aborda la necesidad de desarrollar PDC novedosos que sean útiles como fotosensibilizadores para PDT que sean tanto modificadores de la enfermedad como eficaces para el tratamiento de una o más de las afecciones que se han discutido anteriormente, tal como tratamiento de pacientes con enfermedades causadas por células no deseadas y/o hiperproliferativas, por ejemplo, el cáncer. La presente invención también aborda la necesidad sentida durante mucho tiempo de nuevos PDC que sean útiles como agentes de diagnóstico *in vivo*.

Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

55

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I),



incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

M es seleccionado entre el grupo que consiste en manganeso, molibdeno, renio, hierro, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, platino, y cobre;

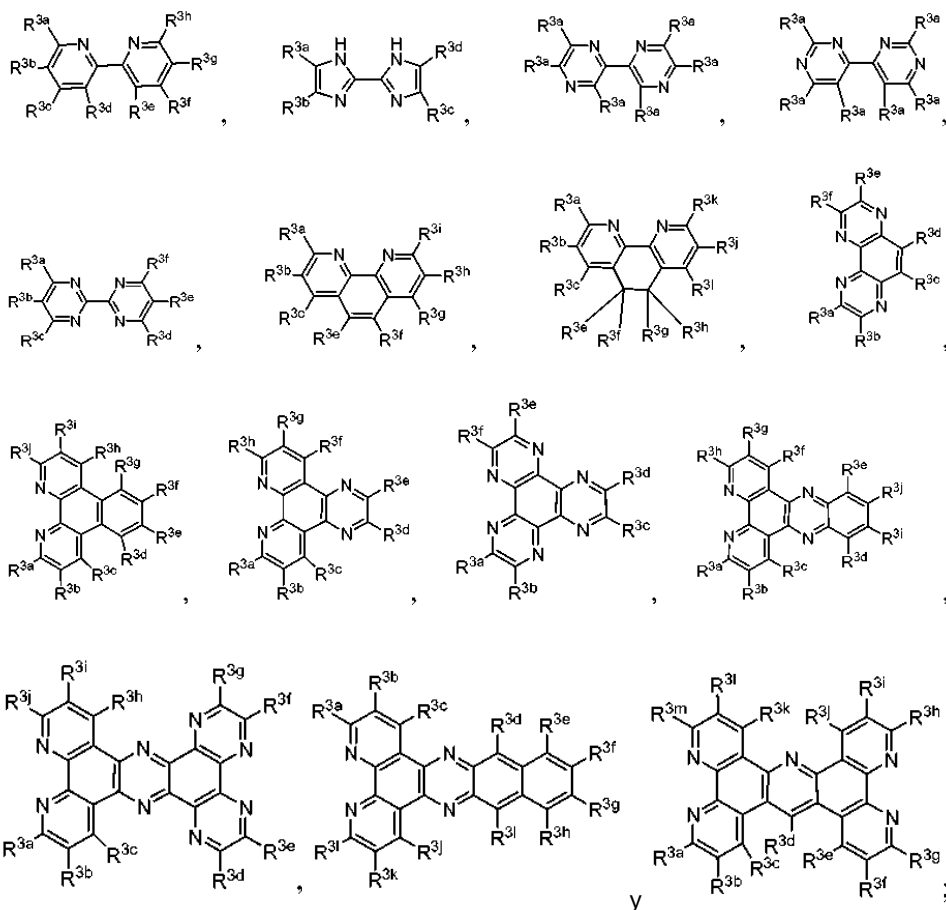
5 X es seleccionado entre el grupo que consiste en Cl^- , PF_6^- , Br^- , BF_4^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , y SO_4^{2-} ;

n = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

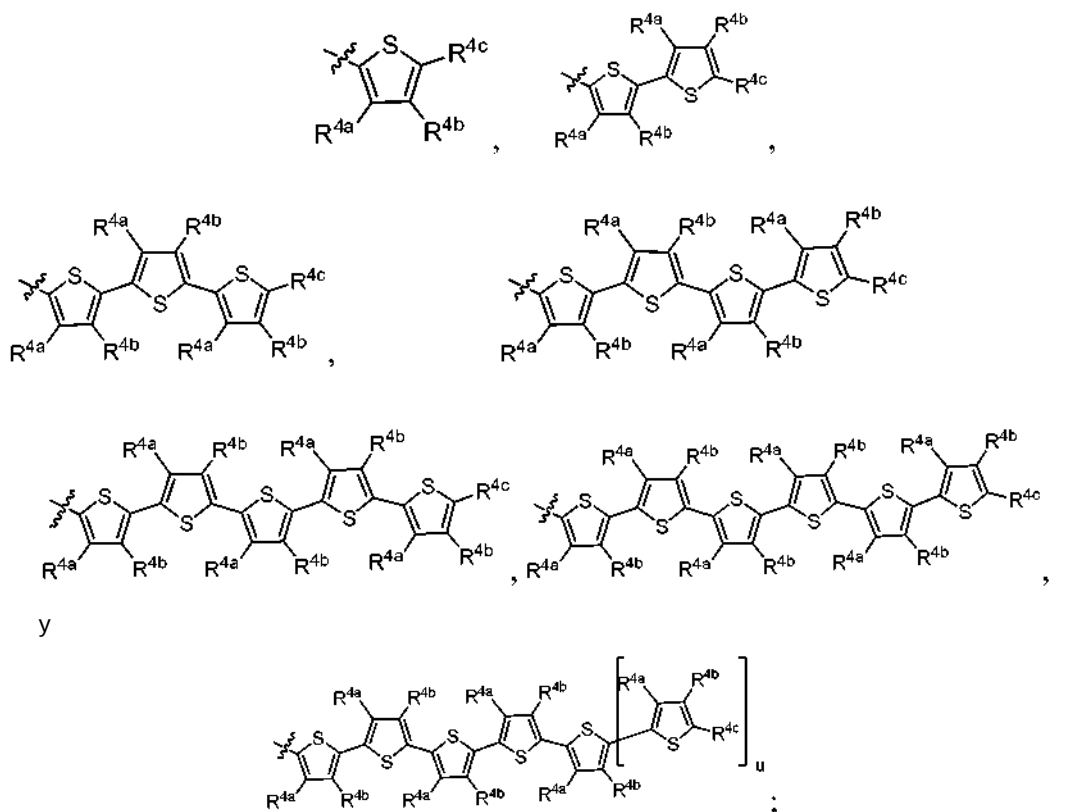
y = 1, 2 ó 3;

z = 0, 1 ó 2;

10 Lig en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en

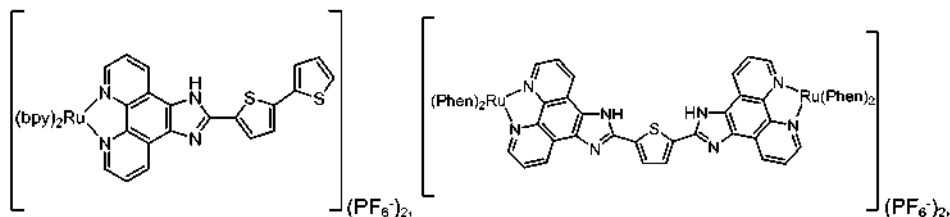
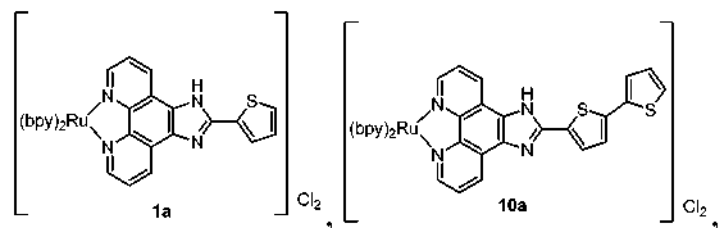


R¹ es seleccionado entre el grupo que consiste en

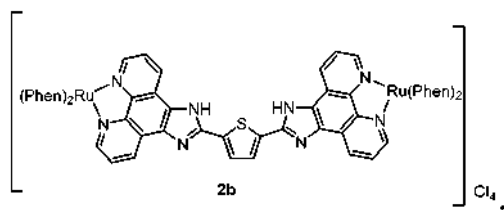


y es un número entero;

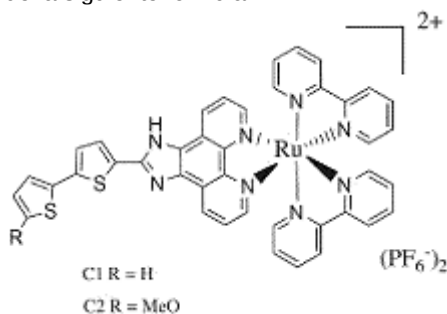
- 5 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , y R^{2f} en cada aparición son cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, CO_2R^5 , $CONR^6_2$, NR^7_2 , sulfato, sulfonato, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo
- 10 opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;
 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} , R^{3f} , R^{3g} , R^{3h} , R^{3i} , R^{3j} , R^{3k} , R^{3l} , y R^{3m} en cada aparición son cada uno seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, y CO_2R^8 ;
- 15 R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} en cada aparición cada uno es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado, cicloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, CO_2R^5 , $CONR^6_2$, NR^7_2 , sulfato, sulfonato, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo
- 20 opcionalmente sustituido;
 R^{4a} y R^{4b} en cada aparición en un anillo de tiofeno son tomados junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido que tiene 6 átomos en el anillo que contienen 2 átomos de oxígeno;
 R^5 en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en
- 25 hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;
 R^6 en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;
 R^7 en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;
- 30 R^8 en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;
 en el que el compuesto no es [2-(2-Tienil)-1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina- $\kappa N7$, $\kappa N8$] bis(1,10-fenantrolina- $\kappa N1$, $\kappa N10$)-níquel(2+), y los compuestos que tienen las siguientes estructuras son excluidos de ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula (I):



y

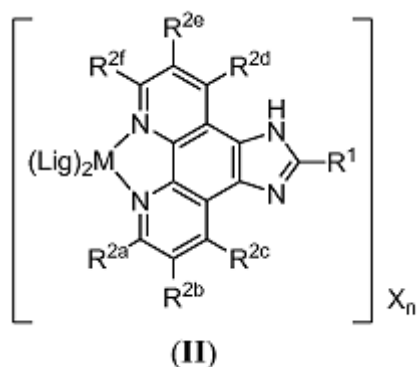


así como el compuesto C2 de la siguiente fórmula



5

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que tienen la fórmula (II),



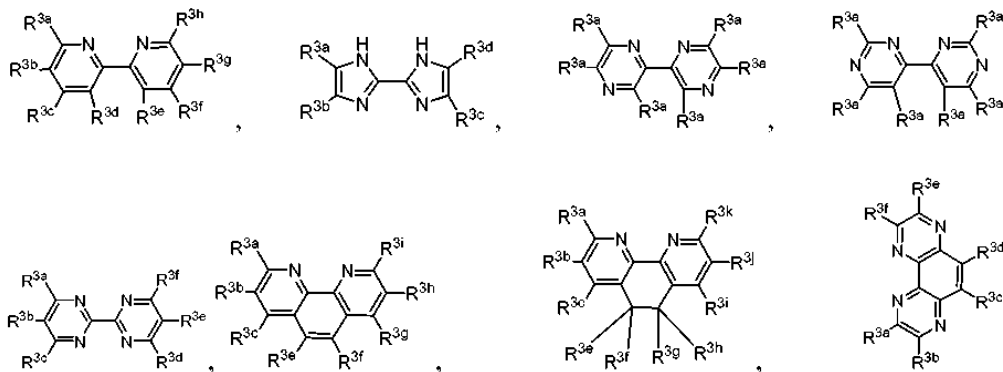
10 incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:
M es seleccionado entre el grupo que consiste en manganeso, molibdeno, renio, hierro, rutenio,

osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, platino, y cobre;

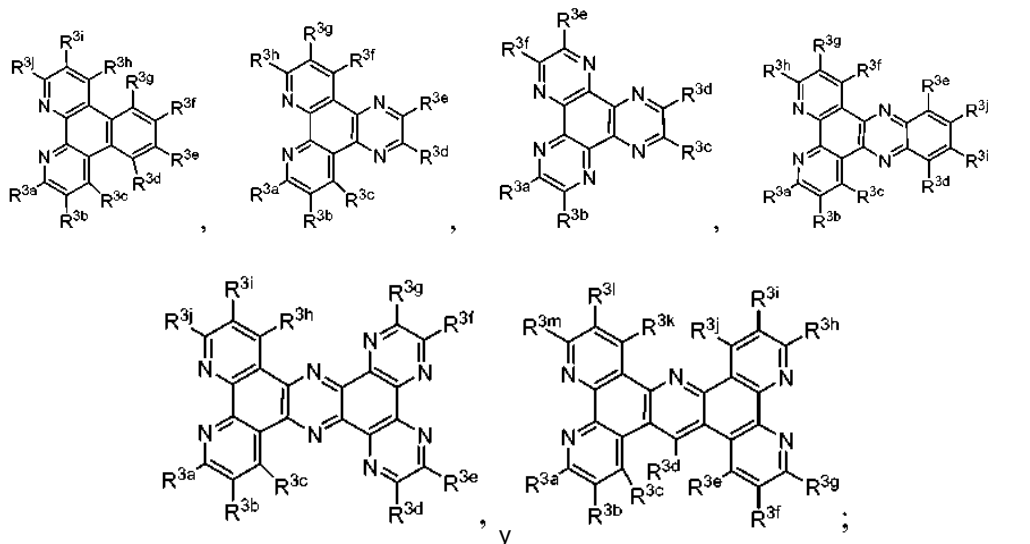
X es seleccionado entre el grupo que consiste en Cl⁻, PF₆⁻, Br⁻, BF₄⁻, ClO₄⁻, CF₃SO₃⁻, y SO₄²⁻;

n = 0, 1, 2 ó 3;

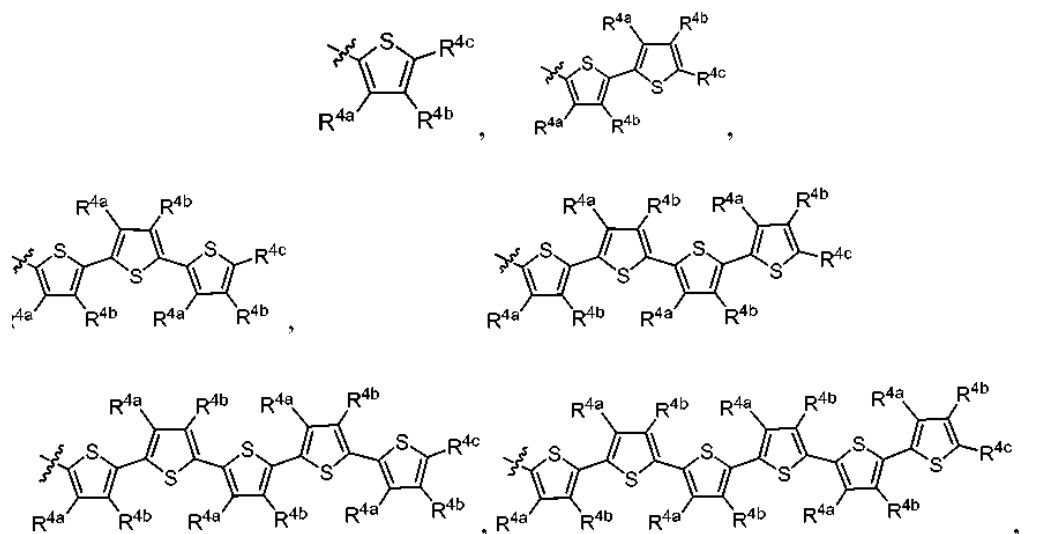
Lig en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en



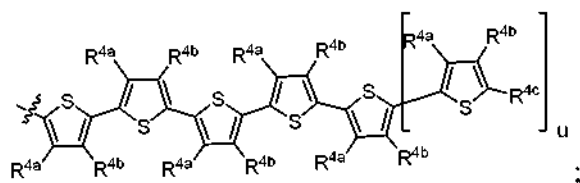
5



R¹ se seleccionado entre el grupo que consiste en



y



u es un número entero;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} en cada aparición cada uno es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁵, CONR⁶₂, NR⁷₂, sulfato, sulfonato, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R³ⁱ, R^{3j}, R^{3k}, R^{3l}, y R^{3m} en cada aparición cada uno es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y CO₂R⁸;

R^{4a}, R^{4b}, y R^{4c} en cada aparición cada uno son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado, cicloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁵, CONR⁶₂, NR⁷₂, sulfato, sulfonato, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} en cada aparición en un anillo de tiofeno son tomados junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido que tiene 6 átomos en el anillo que contienen 2 átomos de oxígeno;

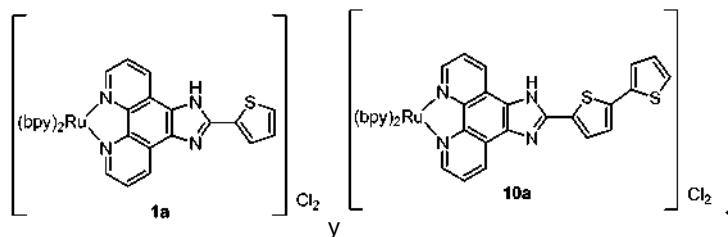
R⁵ en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

R⁶ en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

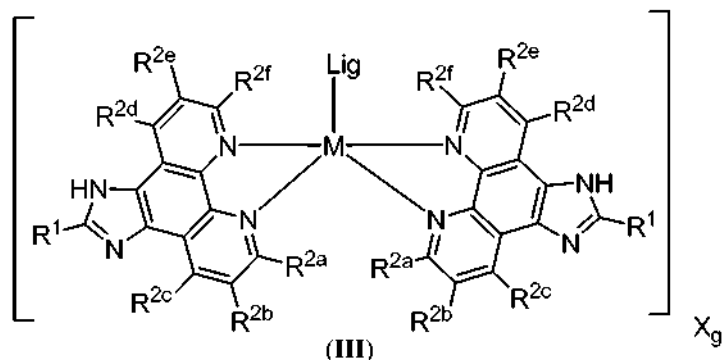
R⁷ en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

R⁸ en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

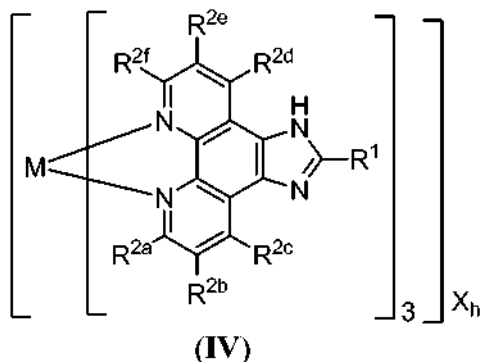
Los compuestos que tienen las siguientes estructuras son excluidos de ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula (II):



Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que tienen la fórmula (III):

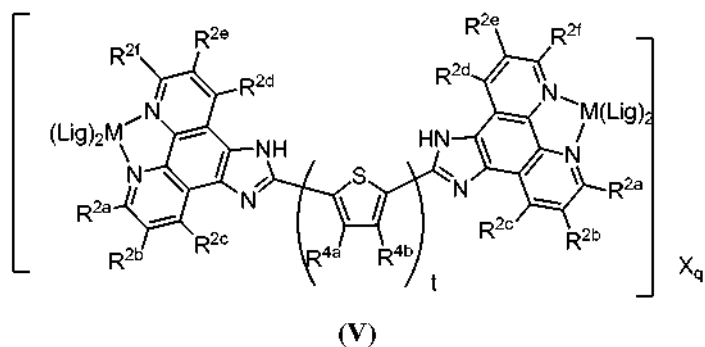


incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que M, Lig, X y los grupos R son como se ha definido anteriormente, y g es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.
Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que tienen la fórmula (IV):



5

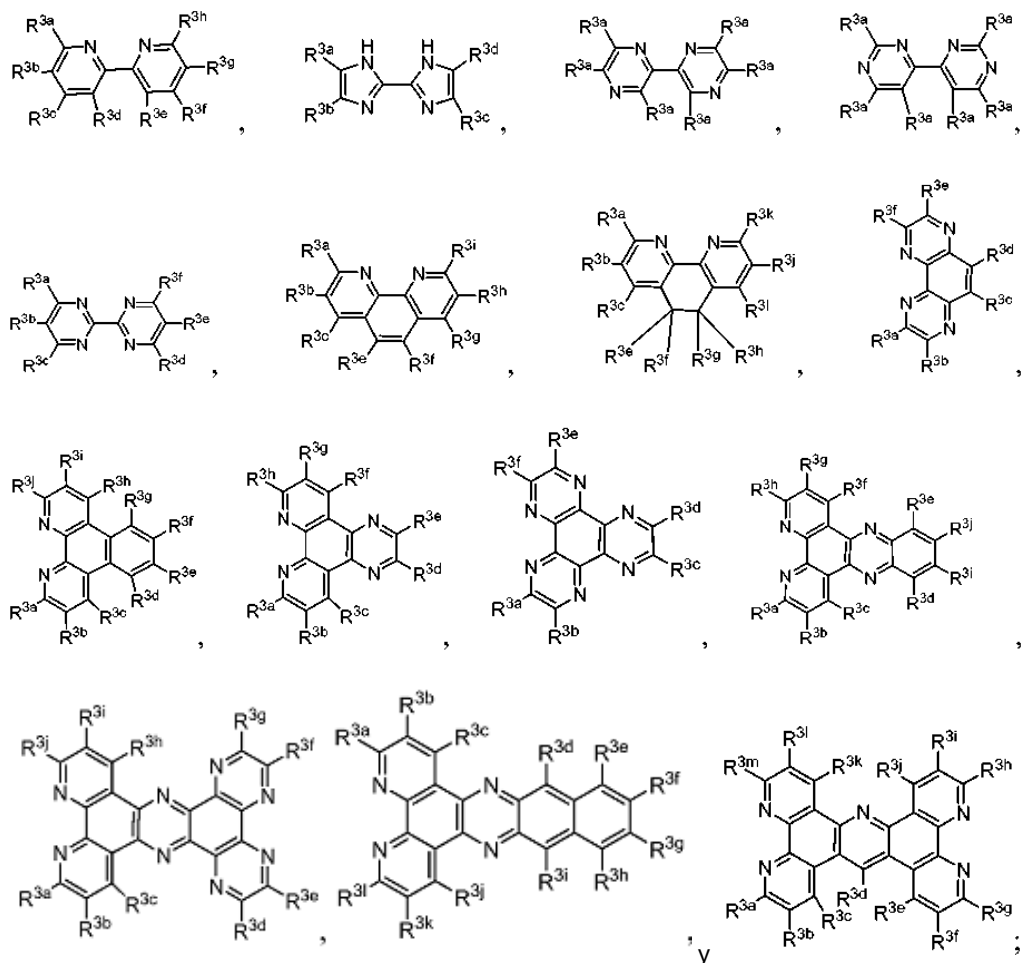
incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que M, X y los grupos R son como se ha definido anteriormente, y h es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.
La presente invención también es dirigida a nuevos compuestos de fórmula (V):



10 incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

15

Lig en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en



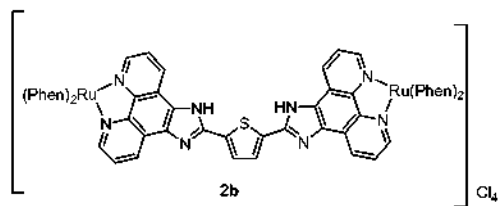
M en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en manganeso, molibdeno, renio, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, platino, y cobre;

5 X y los grupos R son como se han definido anteriormente;

t es un número entero, y es preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;

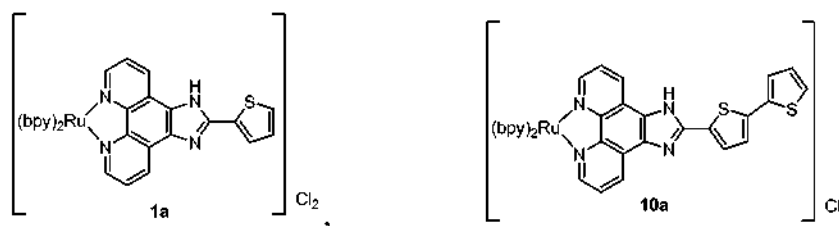
q = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

El compuesto que tiene la siguiente estructura es excluido de ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula (V):

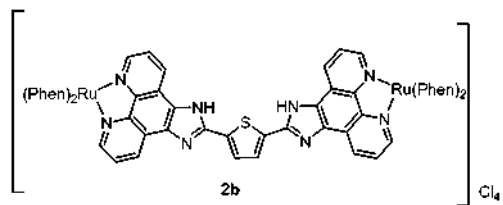


10

La presente invención también se dirige a nuevos usos de los compuestos de las estructuras



y



La presente solicitud además desvela composiciones que comprenden una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención y un excipiente.

5 La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de la invención como un agente de unión a ADN.

La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención y un excipiente como un agente de unión a ADN.

10 La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de la invención como un agente de fotoescisión de ADN.

La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención y un excipiente como un agente de fotoescisión de ADN.

La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de la invención como un agente de condensación de ADN.

15 La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención y un excipiente como agente de condensación de ADN.

La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de la invención como un agente que produce el efecto de cambio de luz en el ADN.

20 La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención y un excipiente como un agente que produce el efecto de cambio de luz en el ADN.

La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de la invención como un fotosensibilizador con una eficacia de un 100 % para la producción de oxígeno singlete.

25 La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención y un excipiente como un fotosensibilizador con una eficacia de un 100 % para la producción de oxígeno singlete.

La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de la invención como un fotosensibilizador que puede funcionar en fotoprocesos tanto de Tipo I como de Tipo II.

30 La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención y un excipiente como un fotosensibilizador que puede funcionar en fotoprocesos tanto de Tipo I como de Tipo II.

35 La presente invención también se refiere a los compuestos fotodinámicos de la invención para su uso para destruir células, incluyendo células hiperproliferativas.

La presente invención también se refiere a los compuestos fotodinámicos de la invención para su uso para destruir células, incluyendo células hiperproliferativas, usando luz como un activador.

La presente invención también se refiere a los compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención y un excipiente para su uso para destruir células, incluyendo células hiperproliferativas.

40 La presente invención también se refiere a los compuestos fotodinámicos de la invención para su uso para inducir la apoptosis en células, incluyendo células hiperproliferativas.

La presente invención también se refiere a los compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención y un excipiente para su uso para inducir la apoptosis en células, incluyendo células hiperproliferativas.

45 La presente invención también se refiere a los compuestos fotodinámicos de la invención para su uso para inducir necrosis en células, incluyendo células hiperproliferativas.

La presente invención también se refiere a los compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención y un excipiente para su uso para inducir necrosis en células, incluyendo células hiperproliferativas.

50 La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de la invención para producir reticulación cruzada de ADN en células, incluyendo células hiperproliferativas.

La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención y un excipiente para producir reticulación cruzada de ADN en células, incluyendo células no deseadas y/o hiperproliferativas.

La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el

- tratamiento o prevención de enfermedades que implican etiología de células hiperproliferativas, incluyendo, por ejemplo, el cáncer, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención.
- 5 La presente invención se refiere también a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican etiología de células hiperproliferativas, incluyendo, por ejemplo, el cáncer, en la que dicho uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención y un excipiente.
- 10 La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican células hiperproliferativas en su etiología, incluyendo, por ejemplo, el cáncer, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención y un agente de reducción intracelular tal como glutatión.
- 15 La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican células hiperproliferativas en su etiología, incluyendo, por ejemplo, el cáncer, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención y un excipiente y un agente de reducción intracelular tal como glutatión.
- 20 La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican células hiperproliferativas en su etiología, incluyendo, por ejemplo, el cáncer, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención y un agente de oxidación intracelular tal como oxígeno.
- 25 La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican células hiperproliferativas en su etiología, incluyendo, por ejemplo, el cáncer, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención y un excipiente y un agente de oxidación intracelular tal como oxígeno.
- 30 La presente invención también se refiere a los compuestos fotodinámicos de la invención para su uso como un agente medicinal antipatógeno y desinfectante, por ejemplo, para eliminar microbios en entornos normóxicos e hipóxicos.
- 35 La presente invención también se refiere a los compuestos fotodinámicos de la invención para su uso como un agente de diagnóstico *in vivo* a través de luminiscencia intracelular.
- La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso para destruir patógenos.
- La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención y un excipiente para su uso para destruir patógenos.
- La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso para destruir patógenos usando luz como un activador.
- 40 La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso para destruir células no deseadas, incluyendo células hiperproliferativas y células microbianas.
- La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso para destruir virus.
- La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso para destruir células no deseadas, incluyendo células hiperproliferativas y células microbianas, usando luz como un activador.
- 45 La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso para destruir virus usando luz como un activador.
- La presente invención también se refiere a los compuestos de acuerdo con la presente invención y un excipiente para su uso para destruir células no deseadas, incluyendo células hiperproliferativas y células microbianas.
- 50 La presente invención también se refiere a los compuestos de acuerdo con la presente invención y un excipiente para su uso para destruir virus.
- La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso para destruir células, incluyendo bacterias, hongos y protozoos.
- 55 La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso para destruir células, incluyendo bacterias, hongos y protozoos, usando luz como un activador.
- La presente invención también se refiere a los compuestos de acuerdo con la presente invención y un excipiente para su uso para destruir células, incluyendo bacterias, hongos y protozoos.
- 60 La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso para inducir apoptosis en células, incluyendo células hiperproliferativas.

La presente invención también se refiere a los compuestos de acuerdo con la presente invención y un excipiente para su uso para inducir apoptosis en células, incluyendo células hiperproliferativas.

La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos de la invención para inducir senescencia en células, incluyendo células no deseadas o hiperproliferativas.

5 La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos de acuerdo con la presente invención y un excipiente para inducir senescencia en células, incluyendo células no deseadas o hiperproliferativas.

La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos de la invención para impartir reticulación de ADN en células, incluyendo células no deseadas y/o hiperproliferativas.

10 La presente solicitud también desvela un método para usar los compuestos de acuerdo con la presente invención y un excipiente para producir reticulación cruzada de ADN en células, incluyendo células no deseadas y/o hiperproliferativas.

La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican etiología de células hiperproliferativas, incluyendo, por ejemplo, cáncer, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención.

15 La presente invención se refiere también a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que tienen células hiperproliferativas en su etiología, incluyendo, por ejemplo, el cáncer, en la que dicho uso comprende administrar a un sujeto una composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención y un excipiente.

La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican células hiperproliferativas en su etiología, incluyendo, por ejemplo, el cáncer, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención y un agente de reducción intracelular tal como glutatión.

25 La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican células hiperproliferativas en su etiología, incluyendo, por ejemplo, el cáncer, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención y un agente de reducción intracelular tal como glutatión.

La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican células hiperproliferativas en su etiología, incluyendo, por ejemplo, el cáncer, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención y un agente de oxidación intracelular tal como oxígeno.

35 La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades que implican células hiperproliferativas en su etiología, incluyendo, por ejemplo, el cáncer, comprendiendo dicho uso administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención y un agente de oxidación intracelular tal como oxígeno.

La presente invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso como un agente de diagnóstico *in vivo* a través de luminiscencia via intracelular o métodos colorimétricos.

45 La presente invención también se refiere a un método para preparar los compuestos fotodinámicos de la presente invención.

Estos y otros objetos, características, y ventajas llegarán a ser evidentes para las personas con una experiencia habitual en la materia partir de la lectura de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas. Todos los porcentajes, relaciones y proporciones en el presente documento son en peso, a menos que se indique de otro modo. Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C) a menos que se indique de otro modo. Todos los documentos citados son incorporados, de forma relevante, en el presente documento como referencia; la mención de cualquier documento no se debe interpretar como una admisión de que es técnica anterior con respecto a la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE VARIAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

La invención se describirá en conjunto con los siguientes dibujos en los cuales los números de referencia designan elementos similares y en los que:

La Figura 1 muestra un conjunto de compuestos representativos de la divulgación (compuestos **1a**, **2a**, **10a**, **10b**, **3a**, **3b**, **14a** y **14b**).

La Figura 2 es un gráfico de los espectros de absorción UV-Vis de **1a**, **10a**, and **14a** en MeCN. Los perfiles de absorción integrada para **1a**, **10a**, y **14a** en el espectro visible (25.000-15.000 cm⁻¹) son 5841, 8190 y 14.100, respectivamente.

Figura 3: Absorción de luz por los PDC **1a**, **10a**, **14a**, y **16a** disueltos a 20 µM en agua.

Figura 4: es un gráfico de la emisión de $^1\text{O}_2$ sensibilizado por los PDC **1a**, **10a**, y **14a** en MeCN. Los rendimientos cuánticos de $^1\text{O}_2$ para **1a**, **10a**, y **14a** son 0,47, 0,74, y 1,0, respectivamente.

Figura 5: (a) Valoración de **10a** (20 μM) con ADN de CT (Tris 10 mM·NaCl 100 mM, pH 7,5). Inserción: isoterma de unión a 372 nm. (b) Valoración de **10b** (50 μM) con ADN de CT (Tris 10 mM·NaCl 100 mM, pH 7,5). Inserción: isoterma de unión a 380 nm.

Figura 6: células HL60 cargadas con **14a** visualizadas con un microscopio confocal de barrido láser. La excitación del PDC a 458/488 nm produjo una emisión en el espectro rojo que fue recogida a través de un filtro LP510. Las imágenes fueron recogidas con un microscopio confocal de barrido láser (Zeiss LSM510 con el sistema operativo ZEN) usando 40x/NA1.3, aceite o 63x/NA1.4, objetivos de inmersión en aceite. La excitación fue 458/488 nm de argón/kriptón y las señales fueron recogidas a través de un filtro LP510. (a) Emisión desde el **14a**, (b) Contraste de interferencia diferencial (DIC), y (c) recubrimiento de emisión/DIC.

Figura 7: Desnaturalización térmica de ADN de timo de bovino (50 μM , NP) en Tris 5 mM con NaCl 50 mM, pH 7,4) solo y en presencia de **1a**, **1b**, **10a**, y **10b** (5 μM , [PDC]/[NP] = 0,1).

Figura 8: Efecto de desplazamiento de luz del ADN producido por los PDC: (a) **1a**, (b) **10a**, y **14a**.

Figura 9: Imágenes de epi-luminiscencia (EL) y campo brillante (BF) de células HL-60 tratadas con PDC: a) control sin tratar, (b) **1a** (100 μM), 5 min. oscuridad (c) **1a** (100 μM), 40 h. oscuridad, y (d) **1a** (100 μM), 40 h después de irradiación. Las imágenes de EL se recogieron usando un cubo de filtro TRITC (λ_{ex} = 540 nm, λ_{em} = 605 nm) sin tinción. La luminiscencia observada es de **1a**.

Figura 10: Imágenes de epi-luminiscencia (EL) y campo brillante (BF) de células HL-60 tratadas con PDC: (a) control sin tratar, (b) **10a** (100 μM), 5 min. oscuridad (c) **10a** (100 μM), 40 h. oscuridad, y (d) **10a** (100 μM), 40 h después de irradiación. Las imágenes de EL fueron recogidas usando un cubo de filtro TRITC (λ_{ex} = 540 nm, λ_{em} = 605 nm) sin tinción. La luminiscencia observada es de **10a**.

Figura 11: Imágenes de epi-luminiscencia (EL) y campo brillante (BF) de células HL-60 tratadas con PDC: (a) control sin tratar, (b) **10b** (100 μM), 5 min. oscuridad (c) **10b** (100 μM), 40 h. oscuridad, y (d) **10b** (100 μM), 40 h después de irradiación. Las imágenes de EL fueron recogidas usando un cubo de filtro TRITC (λ_{ex} = 540 nm, λ_{em} = 605 nm) sin tinción. La luminiscencia observada es de **10b**.

Figura 12: Imágenes de epi-luminiscencia (EL) y campo brillante (BF) de células HL-60 tratadas con PDC: (a) control sin tratar, (b) **14a** (100 μM), 5 min. oscuridad (c) **14a** (100 μM), 40 h. oscuridad, y (d) **14a** (100 μM), 40 h después de irradiación. Las imágenes de EL fueron recogidas usando un cubo de filtro TRITC (λ_{ex} = 540 nm, λ_{em} = 605 nm) sin tinción. La luminiscencia observada es de **14a**.

Figura 13: Análisis electroforético en gel (gel de agarosa al 1 % conteniendo 0,75 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de bromuro de etidio, 1X TAE, 8 V cm^{-1} , 30 min.) de fotoescisión de ADN con los PDC de la divulgación en solución saturada con aire con irradiación a 420 nm: (a) **1a**, (b) **10a**, (b) **10b**, y (d) **14a**. Las calles 1, 2 y 10 son calles de control, y las calles 3-9 son calles de reacción: calle 1, 0 μM (-hv); calle 2, 0 μM ; calle 3, 0,5 μM ; calle 4, 0,75 μM ; calle 5, 1,0 μM ; calle 6, 2,5 μM ; calle 7, 5,0 μM ; calle 8, 7,5 μM ; calle 9, 10 μM ; calle 10, 10 μM (-hv).

Figura 14: Análisis electroforético en gel (gel de agarosa al 1 % que contiene 0,75 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de bromuro de etidio, 1X TAE, 8 V cm^{-1} , 30 min.) de fotoescisión de ADN con los PDC en solución saturada con aire con irradiación visible: (a) **1a**, (b) **10a**, (b) **10b**, y (d) **14a**. Las calles 1, 2, 14 y 15 son calles de control, y las calles 2-13 son calles de reacción: calle 1, 0 μM (-hv); calle 2, 0 μM ; calle 3, 0,75 μM ; calle 4, 1,5 μM ; calle 5, 3 μM ; calle 6, 5 μM ; calle 7, 8 μM ; calle 8, 10 μM ; calle 9, 12 μM ; calle 10, 16 μM ; calle 11, 18 μM ; calle 12, 20 μM ; calle 13, 25 μM ; calle 14, 25 μM (-hv); calle 15, 25 μM (-pUC19).

Figura 15: Análisis electroforético en gel (gel de agarosa al 1 % fundido previamente con 0,75 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de bromuro de etidio, 1X TAE, 8 V cm^{-1} , 30 min.) de fotoescisión de pUC19 mediada por PDC en solución saturada con aire y desoxigenada: irradiación a 420 nm de pUC19 (NP 20 μM en Tris 10 mM·NaCl 100 mM, pH 7,4) durante 1 h. Las calles 1 (-PDC, -hv), 2 (300 μM [Ru(bpy) $_3$] $^{2+}$, -hv), 5 (2 μM **10a**, -hv), 8 (4 μM **10b**, -hv), y 11 (8 μM **14a**, -hv) son controles de oscuridad. Las calles 3 (300 μM [Ru(bpy) $_3$] $^{2+}$, +hv), 6 (2 μM **10a**, +hv), 9 (4 μM **10b**, +hv), y 12 (8 μM **14a**, +hv) son muestras que se irradiaron en aire; las calles 4, 7, 10, y 13 son las muestras correspondientes irradiadas en argón.

Figura 16: Análisis electroforético en gel (gel de agarosa al 1 % fundido previamente con 0,75 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de bromuro de etidio, 1X TAE, 8 V cm^{-1} , 30 min.) de fotoescisión de pUC19 mediada por PDC en solución saturada con aire y desoxigenada: irradiación visible de pUC19 (NP 20

μM en Tris 10 mM·NaCl 100 mM, pH 7,4) durante 1 h. con tubos fluorescentes de color blanco frío, 21 W/m². Las calles 1 (-PDC, -hv), 2 (500 μM [Ru(bpy)₃]²⁺, -hv), y 5 (2 μM 10a, -hv) son controles. Las calles 3 (500 μM [Ru(bpy)₃]²⁺, +hv) y 6 (2 μM 10a, +hv) contienen muestras que fueron irradiadas en aire; las calles 4 y 7 son las muestras correspondientes irradiadas en argón.

Figura 17: Citotoxicidad (■) y fotocitotoxicidad (□) de células HL-60 (4 h de incubación previa, 15 min de irradiación en el espectro vis, 4 J/cm²) con concentraciones crecientes de **10a** y **10b** observadas mediante tinción de viabilidad con Azul de Tripano. (a) 18 h. y (b) 40 h. A 100 μM [PDC], la acción fotodinámica para **10a** es de un 47 % a las 18 h y de un 72 % a las 40 h mientras que para **10b** es de un 11 % a las 18 h y de un 0 % (realmente un aumento de la viabilidad de un 5 %) a las 40 h (referenciado con respecto a pocillo de oscuridad 100 μM).

Figura 18: Citotoxicidad (■) y fotocitotoxicidad (□) de células HL-60 (4 h de incubación previa, 15 min de irradiación en el espectro vis 4 J/cm²) con concentraciones crecientes de (a) 1a, (b) 10a, y (c) 14a observadas mediante tinción de viabilidad con Azul de Tripano.

Figura 19: La citotoxicidad y la fotocitotoxicidad de las células HL-60 con concentraciones variables de 14a observadas mediante tinción de morfología nuclear con AO-EB. (a) 1 μM 14a, -hv; (b) 14a 5 μM , -hv; (c) 10 μM 14a, -hv; (d) 1 μM 14a, +hv; (e) 14a 5 μM , +hv; (f) 10 μM 14a, +hv. AO (fluorescencia de color verde) tiñe las células viables; EB (fluorescencia de color rojo) tiñe las células no viables.

Figura 20: Citotoxicidad (■) y fotocitotoxicidad (□) de células HL-60 (4 h de incubación previa, 15 min. irradiación visible, 4 J/cm²) con concentraciones crecientes de (a) 1a, (b) 10a, y (c) 14a observadas mediante tinción de viabilidad con Azul de Tripano.

Figura 21: Citotoxicidad (■) y fotocitotoxicidad (□) de células HL-60 tratadas con PDC (4 h de incubación previa, 15 min de irradiación en el espectro vis, 4 J/cm²) con concentraciones crecientes de (a) 1a, (b) 10a, y (c) 14a observadas mediante tinción de viabilidad a las 18 h. después de irradiación con Azul de Tripano.

Figura 22: Citotoxicidad (■) y fotocitotoxicidad (□) de células HL-60 tratadas con PDC (4 h de incubación previa, 15 min de irradiación en el espectro vis, 4 J/cm²) con concentraciones crecientes de (a) 1a, (b) 10a, y (c) 14a observadas mediante tinción de viabilidad a las 40 h después de irradiación con Azul de Tripano.

Figura 23: Citotoxicidad (■) y fotocitotoxicidad (□) de células HL-60 tratadas con PDC (4 h de incubación previa, 15 min. irradiación visible, 4 J/cm²) con concentraciones crecientes de (a) 1a, (b) 10a, y (c) 14a observadas mediante tinción de viabilidad a las 18 h. después de irradiación con Azul de Tripano. Los PDC se preparan mediante síntesis en microondas.

Figura 24: Citotoxicidad (■) y fotocitotoxicidad (□) de células HL-60 tratadas con PDC (4 h de incubación previa, 15 min. irradiación visible, 4 J/cm²) con concentraciones crecientes de (a) 1a, (b) 10a, y (c) 14a observadas mediante tinción de viabilidad a las 40 h después de irradiación con Azul de Tripano. Los PDC son preparados mediante síntesis en microondas.

Figura 25: Citotoxicidad (■) y fotocitotoxicidad (□) de células HL-60 tratadas con PDC (4 h de incubación previa, 15 min. irradiación visible, 4 J/cm²) con concentración creciente de 14a a las (a) 18 h. y (b) 40 h después de irradiación observadas mediante tinción de viabilidad con Azul de Tripano.

Figura 26: Formación de cuerpos apoptóticos en células HL-60 con 10a 100 μM [parte inferior, célula en la parte izquierda en (a)-(c)] observada mediante tinción de morfología nuclear con AO-EB. (a) Exposición durante 130 ms en campo brillante, 10a 100 μM , +hv, 1000X; (b) exposición durante 40 ms a epi-fluorescencia (FITC), 10a 100 μM , +hv, 1000X; (c) exposición durante 40 ms a epi-fluorescencia (TRITC), 10a 100 μM , +hv, 1000X.

Figura 27: Imágenes apoptóticas de epi-luminiscencia (EL) y campo brillante (BF) de células HL-60 tratadas con PDC a las 18 h después de irradiación: (a) control de oscuridad, 14a (5 μM) (b) 14a (5 μM), y (c) 14a (5 μM). Las imágenes de EL se recogieron usando un cubo de filtro TRITC (λ_{ex} = 540 nm, λ_{em} = 605 nm) con tinción con EB.

Figura 28: Imágenes de campo brillante (BF) y epi-luminiscencia (EL) de células HL-60 tratadas con PDC en la oscuridad [(a)-(b)] y con irradiación visible [(c)-(f)] observadas mediante tinción de morfología nuclear con AO-EB a las 40 h después de irradiación. (a) 14a 5 μM , -hv, BF 1000X; (b) 14a 5 μM , -hv, EL 1000X; (c) 14a 5 μM , +hv, BF 1000X; (d) 14a 5 μM , +hv, EL 1000X; (e) 14a 5 μM , +hv, EL 100X; (f) 14a 5 μM , +hv, EL 100X (con zoom). AO (fluorescencia de color verde) tiñe las células viables; EB (fluorescencia de color rojo) tiñe las células no viables. Los cuerpos apoptóticos son evidentes en (d) y (f).

Figura 29: Distribución por tamaño de células HL-60 tratadas con PDC a las 40 h después de irradiación para control, **10a**, y **10b**.

Figura 30: Distribución por tamaño de células HL-60 tratadas con PDC a las 40 horas

después de irradiación.

Figura 31: Voltamograma cíclico de **14a**.

Figura 32: Absorción y emisión de **14a** a 77 K.

Figura 33: Fotoescisión de ADN por aumento de la concentración de **14a**: (a) sin GSH, y (b) GSH 4 mM. Las calles 1-10 contienen ADN de plásmido pBR322 (NP 20 μ M) expuesto a **14a** (0,5-5 μ M) e irradiado a 420 nm durante 30 min en Tris 5 mM, NaCl 50 mM, pH 7,5.

Figura 34: El efecto de GSH en el fotodaño del ADN aumenta al aumentar n: (a) **1a**, n = 1, (b) **10a**, n = 2, y (c) **14a**, n = 3. Las calles 1-6 y 17-18 son calles de control. Las calles 7-16 contienen ADN de plásmido pBR322 (NP 20 μ M) expuesto a PDC (2 μ M) y concentración creciente de GSH e irradiadas a 420 nm durante 30 min en Tris 5 mM, NaCl 5 mM, pH 7,5.

Figura 35: El efecto de AA en el fotodaño del ADN con **14a**. Las calles 1-6 y 14-15 son calles de control. Las calles 7-13 contienen ADN de plásmido pBR322 (NP 20 μ M) expuesto a PDC (2 μ M) y concentración creciente de AA e irradiadas a 420 nm durante 30 min en Tris 5 mM, NaCl 5 mM, pH 7,5.

Figura 36: Fórmula para determinar la constante de unión al ADN para compuestos de la divulgación.

Figura 37: Citotoxicidad (●) y fotocitotoxicidad (▲) de células HL-60 (4 h de incubación previa, 15 min de irradiación en el espectro vis, 4 J/cm²) con concentraciones crecientes de **16a**.

Figura 38: Citotoxicidad (●) y fotocitotoxicidad (▲) de células HL-60 (4 h de incubación previa, 15 min de irradiación en el espectro vis, 4 J/cm²) con concentraciones crecientes de **16c**.

Figura 39: La eficacia de los PDC **10A**, **14A** y **16A** en la muerte celular en células CT26.WT (parte superior), U87 (parte media), y F98 (parte inferior) expresada como el número de células muertas como un porcentaje de control (sin PDC, sin luz). Se muestran los efectos de los PDC sin luz (toxicidad en oscuridad, paneles en la parte izquierda) y con luz (PDT, paneles en la parte derecha). Los datos se muestran como barras de media $\pm$ error estándar.

Figura 40: Una comparación de las dosis eficaces para los PDC **14A**, **14C**, FOTOFRINA, y Ácido Aminolevulínico (ALA) usadas en estudios de PDT para destrucción tumoral en modelos de ratón.

Figura 41: Eficacia de la muerte celular de PDC **14A** con respecto a ALA en células CT26.WT (parte superior), U87 (parte media), y F98 (parte inferior) expresada como el número de células muertas como un porcentaje de control (sin PDC, sin luz). Se muestran los efectos de los PDC sin luz (toxicidad en oscuridad, paneles en la parte izquierda) y con luz (PDT, paneles en la parte derecha).

Figura 42: Los espectros de absorción de los fotosensibilizadores **14C** (línea continua) y PPIX (línea discontinua). La longitud de onda usada para los experimentos de PDT se muestra mediante una línea discontinua vertical.

Figura 43: Los espectros de absorbancia para PDC **14C** (cuadrado) en comparación con PPIX (diamante) después de 60 minutos de irradiación (525 nm, 78 mW/cm²). Las DO se registraron a la absorbancia máxima en la región visible para cada PDC, 423 nm para **14C**, 411 nm para PPIX.

Figura 44: Los compuestos de la presente invención, ilustrados con TLD1411 (**14a**) y TLD1433 (**14c**), pueden ser usados para destruir tumores *in vivo*. Las curvas de Kaplein-Meier describen porcentajes de supervivencia animal para ratones portadores de tumores como una función de los días después de PDT para ratones tratados con luz solo (onda continua (cw) o pulsada), fotosensibilizador solo (dosis elevadas o bajas), o luz (cw o pulsada) en combinación con foto sensibilizador (dosis alta o baja).

Figura 45: Media de reducciones log₁₀ en la carga microbiana (CFU ml⁻¹) generadas por el fotosensibilizador **14a** en la oscuridad y activación con luz. La activación con luz fue conseguida mediante iluminación con un LED a 530 nm (98 mW cm⁻²) durante 10 minutos para proporcionar una dosis de luz total de 58,8 J cm⁻². PDI se informa como la diferencia de las reducciones log₁₀ medias de la carga microbiana entre condiciones de luz y oscuridad.

Figura 46: Media de reducciones log₁₀ en la carga microbiana (CFU ml⁻¹) generadas por el fotosensibilizador **14c** en la oscuridad y activación con luz. La activación con luz se consiguió mediante iluminación con un LED a 530 nm (98 mW cm⁻²) durante 10 minutos para proporcionar una dosis de luz total de 58,8 J cm⁻². PDI se informa como la diferencia de las reducciones log₁₀ medias de la carga microbiana entre condiciones de luz y oscuridad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA INVENCION

A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen, o comprenden componentes específicos, o cuando se describe que los procesos tienen, incluyen, o comprenden etapas del proceso específicas, se contempla que las composiciones de las presentes enseñanzas también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados, y

que los procesos de las presentes enseñanzas también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento mencionadas.

En la solicitud, cuando se dice que un elemento o componentes se incluye y/o se selecciona entre un listado de elementos componentes mencionados, se debería entender que el elemento componente puede ser uno cualquiera de los elementos componentes mencionados y se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en uno o más de los elementos o componentes mencionados.

En el presente documento del uso del singular incluye el plural (y viceversa) a menos que se indique específicamente de otro modo. Además, cuando el uso del término "aproximadamente" se realiza antes de un valor cuantitativo, las presentes enseñanzas también incluyen el propio valor cuantitativo específico, a menos que se indique de forma específica de otro modo.

Se debería entender que el orden de las etapas u orden de realización de ciertas acciones es inmaterial siempre y cuando las presentes enseñanzas sigan siendo operativas. Además, dos o más etapas o acciones se pueden llevar a cabo de forma simultánea. Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" hará referencia a cloro, bromo, flúor y yodo.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique de otro modo, "alquilo" y "alifático" si se usarán solos o como parte de un grupo sustituyentes se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 1 a 20 átomos de carbono o cualquier número dentro de este intervalo, por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. Los números de átomos de carbono designados (por ejemplo, C1-6) harán referencia independientemente al número de átomos de carbono en un resto de alquilo o a la parte de alquilo de un sustituyente que contiene un alquilo superior. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, *iso*-propilo, n-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, y similares. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitativos de grupos alquilo sustituido incluyen hidroximetilo, clorometilo, trifluorometilo, aminometilo, 1-cloroetilo, 2-hidroxietilo, 1,2-difluoroetilo, 3-carboxipropilo, y similares.

En los grupos sustituyentes con múltiples grupos alquilo tal como (alquil C₁₋₆)₂amino, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. Como es usado en el presente documento, los términos grupos "alquenilo" y "alquinilo", si son usados solos o como parte de un grupo sustituyente, se refieren a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen 2 o más átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 20, en los que una cadena de alquenilo tiene al menos un doble enlace en la cadena una cadena de alquinilo tiene al menos un triple enlace en la cadena. Los grupos alquenilo y alquinilo pueden ser opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen etenilo, 3-propenilo, 1-propenil (*también* 2-metiletenilo), isopropenilo (*también* 2-metileten-2-ilo), buten-4-ilo, y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo sustituidos incluyen 2-cloroetenilo (*también* 2-clorovinilo), 4-hidroxibuten-1-ilo, 7-hidrox-7-metiloct-4-en-2-ilo, 7-hidrox-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo, y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo incluyen etinilo, prop-2-inilo (*también* propargilo), propin-1-ilo, y 2-metil-hex-4-in-1-ilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo substituidos incluyen, 5-hidrox-5-metilhex-3-inilo, 6-hidrox-6-metilhept-3-in-2-ilo, 5-hidrox-5-etilhept-3-inilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo," si se usa solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo que no contiene carbono aromático incluyendo alquilo ciclizado, alquenilo, y grupos cicloalquilo, por ejemplo, que tienen de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo, preferiblemente de 3 a 7 o de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, o incluso de 3 a 4 átomos de carbono en el anillo, y que contienen opcionalmente uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) dobles o triples enlaces. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos (por ejemplo, ciclohexilo) o policíclicos (por ejemplo, que contienen sistemas de anillos fusionados, unidos por puente, y/o espiral), en los que los átomos de carbono están situados dentro o fuera de los sistemas de anillos. Cualquier posición adecuada en el anillo del grupo cicloalquilo se puede unir mediante enlace covalente a la estructura química definida. Los anillos de cicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitantes de los grupos cicloalquilo incluyen: ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, 2,3-dihidroxiciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctanilo, decalinilo, 2,5-dimetilciclopentilo, 3,5-diclorociclohexilo, 4-hidroxiciclohe-xilo, 3,3,5-trimetilciclohex-1-ilo, octahidropentalenilo, octahidro-1*H*-indenilo, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3*H*-in-den-4ilo, decahidroazulenilo; biciclo [6.2.0] decanilo, decahidronaftalenilo, y dodecahidro-1*H*-fluorenilo. El término "cicloalquilo" también incluye anillos carboxílicos los cuales son anillos de hidrocarburo bicíclicos, cuyos ejemplos no limitantes incluyen, biciclo-[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, 1,3-dimetil[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.2]octanilo, y biciclo [3.3.3]undecanilo.

"Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifático saturado tanto ramificados como de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógeno. Los grupos haloalquilo incluyen grupos perhaloalquilo, en los que todos los hidrógenos de un grupo alquilo han sido sustituidoS por halógenos (por ejemplo, -CF₃, -CF₂CF₃). Los grupos haloalquilo pueden ser

opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes además de halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos fluorometilo, dicloroetilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, y pentacloroetilo.

5 El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. Los grupos alcoxi pueden ser opcionalmente sustituidos. El término alcoxi C₃-C₆ cíclico se refiere a un anillo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y al menos un átomo de oxígeno (por ejemplo, tetrahydrofurano, tetrahydro-2H-pirano). Los grupos alcoxi C₃-C₆ cíclico pueden ser opcionalmente sustituidos.

10 El término "arilo," cuando se usa solo o como parte de otro grupo, en el presente documento se define como un anillo monocíclico aromático, insaturado de 6 miembros de carbono o se refiere a un anillo policíclico aromático, insaturado de 10 a 14 miembros de carbono. Los anillos de arilo pueden ser, por ejemplo, un anillo de fenilo o naftilo cada uno opcionalmente sustituido con uno o más restos capaces de reemplazar uno o más átomos de hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen: fenilo, naftilen-1-ilo, naftilen-2-ilo, 4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-metilfenilo, 2-amino-4-fluorofenilo, 2-
15 (N,N-dietilamino)fenilo, 2-cianofenilo, 2,6-di-*tert*-butilfenilo, 3-metoxifenilo, 8-hidroxinaftilen-2-ilo, 4,5-dimetoxinaftilen-1-ilo, y 6-ciano-naftilen-1-ilo. Los grupos arilo también incluyen, por ejemplo, anillos de fenilo o naftilo fusionados con uno o más anillos de carbono saturados o parcialmente saturados (por ejemplo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo, indanilo), que pueden estar sustituidos en uno o más átomos de carbono de los anillos aromáticos y/o saturados o parcialmente saturados.

20 El término "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere al grupo -alquil-arilo, en el que los grupos alquilo y arilo son como se definen en el presente documento. En la presente invención los grupos aralquilo son opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, por ejemplo, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, fluorenilmetilo y similares.

25 Los términos "heterocíclico" y/o "heterociclo" y/o "heterociclilo", si se usan solos o como parte de otro grupo, se definen en el presente documento como uno o más anillos que tienen de 3 a 20 átomos en los que al menos un átomo en al menos un anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno (N), oxígeno (O), o azufre (S), y en los que además el anillo que incluye el heteroátomo no es aromático. En los grupos heterocíclicos que incluyen 2 o más anillos fusionados, el anillo que no porta heteroátomo puede ser arilo (por ejemplo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, cromanilo). Los grupos
30 heterociclo a modo de ejemplo tienen de 3 a 14 átomos en el anillo de los cuales de 1 a 5 son heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno (N), oxígeno (O), o azufre (S). Uno o más átomos de N o S en un grupo heterociclo se pueden oxidar. Los grupos heterocíclicos pueden ser opcionalmente sustituidos.

35 Los ejemplos no limitantes de unidades heterocíclicas que tienen un solo anillo incluyen: diazirinilo, aziridinilo, urazolilo, azetidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolinilo, oxatiazolidinonilo, oxazolidinonilo, hidantoinilo, tetrahydrofurano, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piperidin-2-onilo (valerolactama), 2,3,4,5-tetrahydro-1H-azepinilo, 2,3-dihidro-1H-indol, y 1,2,3,4-tetrahydro-quinolina. Los ejemplos no limitantes de unidades heterocíclicas que tienen 2 o más anillos incluyen: hexahidro-
40 1H-pirrolizino, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-benzo[d]imidazolilo, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, cromanilo, isocromanilo, indolinilo, isoindolinilo, y decahidro-1H-cicloocta[b]pirrolilo.

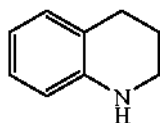
El término "heteroarilo," si se usa solo o como parte de otro grupo, en el presente documento es definido como uno o más anillos que tienen de 5 a 20 átomos en el que al menos un átomo en al
45 menos un anillo es un heteroátomo elegido entre nitrógeno (N), oxígeno (O), o azufre (S), y en el que además al menos uno de los anillos que incluye un heteroátomo es aromático. En los grupos heteroarilo que incluyen 2 o más anillos fusionados, el anillo que no porta heteroátomo puede ser un carbociclo (por ejemplo, 6,7-Dihidro-5H-ciclopentapirimidina) o arilo (por ejemplo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo). Los grupos heteroarilo a modo de ejemplo tienen de 5 a 14 átomos en el anillo
50 y contienen de 1 a 5 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno (N), oxígeno (O), o azufre (S). Uno o más átomos de N o S en un grupo heteroarilo pueden ser oxidados. Los grupos heteroarilo pueden ser sustituidos. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo que contienen un solo anillo incluyen: 1,2,3,4-tetrazolilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, triazinilo, tiazolilo, 1H-imidazolilo, oxazolilo, furanilo, tiofenoilo, pirimidinilo, 2-fenilpirimidinilo, piridinilo, 3-metilpiridinilo, y
55 4-dimetilaminopiridinilo. Los ejemplos no limitantes de anillos de heteroarilo que contienen 2 o más anillos fusionados incluyen: benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cinnolinilo, naftiridinilo, fenantridinilo, 7H-purinilo, 9H-purinilo, 6-amino-9H-purinilo, 5H-pirrol[3,2d]pirimidinilo, 7H-pirrol[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, 2-fenilbenzo[d]tiazolilo, 1H-indolilo, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indolilo, quinoxalinilo, 5-metilquinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 8-
60 hidroxiquinolinilo, y isoquinolinilo.

Un ejemplo no limitante de un grupo heteroarilo como se ha descrito anteriormente es heteroarilo C₁-

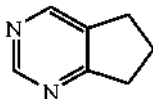
C₅, que tiene de 1 a 5 átomos de carbono en el anillo y al menos un átomo adicional en el anillo que es un heteroátomo (preferiblemente de 1 a 4 átomos adicionales en el anillo que son heteroátomos) seleccionado independientemente entre nitrógeno (N), oxígeno (O), o azufre (S). Los ejemplos de heteroarilo C₁-C₅ incluyen, pero no se limitan a, triazinilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo, 1H-imidazol-4-ilo, isoxazolin-5-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo.

A menos que se indique de otro modo, cuando dos sustituyentes se toman juntos para formar un anillo que tiene un número especificado de átomos en el anillo (por ejemplo, R² y R³ tomados junto con el nitrógeno (N) a que se unen para formar un anillo de 3 a 7 miembros), el anillo puede tener átomos de carbono y opcionalmente uno o más (por ejemplo, de 1 a 3) heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre nitrógeno (N), oxígeno (O), o azufre (S). El anillo puede estar saturado o parcialmente saturado y puede estar opcionalmente sustituido.

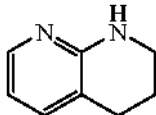
Para los fines de la presente invención se considerará que las unidades de anillos fusionados, así como anillos espirocíclicos, anillos bicíclicos y similares, los cuales comprenden un solo heteroátomo pertenecen a la familia cíclica que corresponde al anillo que contiene heteroátomo. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolina que tiene la fórmula:



se considera, para los fines de la presente invención, una unidad heterocíclica. 6,7-Dihidro-5H-ciclopentapirimidina que tiene la fórmula:



se considera, para los fines de la presente invención, una unidad de heteroarilo. Cuando una unidad de anillos fusionados contiene heteroátomos en un anillo tanto saturado como en un anillo de arilo, el anillo de arilo predominará y determinará el tipo de categoría a la cual se asigna el anillo. Por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-[1,8]naftiridina que tiene la fórmula:



se considera, para los fines de la presente invención, una unidad de heteroarilo.

Siempre que un término o cualquiera de sus raíces de prefijo aparecen en un nombre de un sustituyente, se debe interpretar que el nombre incluye esas limitaciones proporcionadas en el presente documento. Por ejemplo, siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparecen en un nombre de un sustituyente (*por ejemplo*, arilalquilo, alquilamino) se debe interpretar que el nombre incluye esas limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo."

El término "sustituido" se usa a lo largo de la memoria descriptiva. El término "sustituido" en el presente documento se define como un resto, ya sea acíclico o cíclico, que tiene uno o más átomos de hidrógeno sustituidos con un sustituyente o varios (por ejemplo, de 1 a 10) sustituyentes como se define en el presente documento a continuación. Los sustituyentes son capaces de sustituir uno o dos átomos de hidrógeno de un solo resto de una vez. Además, estos sustituyentes pueden sustituir dos átomos de hidrógeno en dos carbonos adyacentes para formar dicho sustituyente, nuevo resto o unidad. Por ejemplo, una única sustituida que requiere una sustitución de un solo átomo de hidrógeno incluye halógeno, hidroxilo, y similares. Una sustitución de dos átomos de hidrógeno incluye carbonilo, oximino, y similares. Una sustitución de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes incluye epoxi, y similares. El término "sustituido" se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva para indicar que un resto que tiene uno o más de los átomos de hidrógeno está sustituido con un sustituyente. Cuando un resto se describe como "sustituido" se puede sustituir cualquier número de los átomos de hidrógeno. Por ejemplo, difluorometilo es un alquilo C₁ sustituido; trifluorometilo es un alquilo C₁ sustituido; 4-hidroxifenilo es un anillo aromático sustituido; (N,N-dimetil-5-amino)octanilo es un alquilo C₈ sustituido; 3-guanidinopropilo es un alquilo C₃ sustituido; y 2-carboxipiridinilo es un heteroarilo sustituido.

Los grupos variables que se definen en el presente documento, *por ejemplo*, los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, arilo, heterociclo y heteroarilo que se definen en el presente documento, si se usan solos o como parte de otro grupo, pueden ser opcionalmente

sustituídos. Los grupos opcionalmente sustituidos se indicarán de ese modo.

Los siguientes son ejemplos no limitantes de sustituyentes los cuales pueden sustituir átomos de hidrógeno en un resto: halógeno (cloro (Cl), bromo (Br), flúor (F) y yodo (I)), -CN, -NO₂, oxo (=O), -OR⁹, -SR⁹, -N(R⁹)₂, -NR⁹C(O)R⁹, -SO₂R⁹, -SO₂OR⁹, -SO₂N(R⁹)₂, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)N(R⁹)₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, C₂₋₈ alqueno, C₂₋₈ alquino, C₃₋₁₄ cicloalquilo, arilo, heterociclo, o heteroarilo, en la que cada uno de los grupos alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1-10 (por ejemplo, 1-6 ó 1-4) grupos seleccionados independientemente entre halógeno, -CN, -NO₂, oxo, y R^x; en la que R^x, en cada caso, independientemente es hidrógeno, -OR¹⁰, -SR¹⁰, -C(O)R¹⁰, -C(O)OR¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)₂, -SO₂R¹⁰, -S(O)₂OR¹⁰, -N(R¹⁰)₂, -NR¹⁰C(O)R¹⁰, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈ alquino, C₂₋₈, cicloalquilo (*por ejemplo*, cicloalquilo C₃₋₆), arilo, heterociclo, o heteroarilo, o dos unidades R^x tomadas junto con el átomo o átomos a los cuales se unen formando un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido en el que dicho carbociclo o heterociclo tiene de 3 a 7 átomos en el anillo; en el que R¹⁰, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, cicloalquilo (*por ejemplo*, cicloalquilo C₃₋₆), arilo, heterociclo, o heteroarilo, o dos unidades R¹⁰ tomadas juntas con el átomo o átomos al que se unen formando un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido en el que dicho carbociclo o heterociclo tiene preferentemente de 3 a 7 átomos en el anillo.

En ciertas realizaciones, los sustituyentes son seleccionados entre

- i) -OR¹¹; por ejemplo, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃;
- ii) -C(O)R¹¹; por ejemplo, -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃;
- iii) -C(O)OR¹¹; por ejemplo, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃;
- iv) -C(O)N(R¹¹)₂; por ejemplo, -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂;
- v) -N(R¹¹)₂; por ejemplo, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃);
- vi) halógeno: -F, -Cl, -Br, y -I;
- vii) -CH_eX_g; en el que X es halógeno, m es de 0 a 2, e + g = 3; por ejemplo, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, o -CBr₃;
- viii) -SO₂R¹¹; por ejemplo, -SO₂H; -SO₂CH₃; -SO₂C₆H₅;
- ix) alquilo C₁₋₆ lineal, ramificado, o cíclico;
- x) Ciano
- xi) Nitro;
- xii) N(R¹¹)C(O)R¹¹;
- xiii) Oxo (=O);
- xiv) Heterociclo; y
- xv) Heteroarilo.

en el que cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido), o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₄ opcionalmente sustituido); o dos unidades R¹¹ pueden ser tomadas en conjunto para formar un anillo que comprende 3-7 átomos en el anillo. En ciertos aspectos, cada R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆.

En diversos lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos se desvelan en grupos o en intervalos. De forma específica se pretende que la descripción incluye a todas y cada una de las subcombinaciones individuales de los miembros de los grupos e intervalos de ese tipo. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" pretende desvelar de forma específica individualmente alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, y C₅₋₆.

Para los fines de la presente invención los términos "compuesto", "análogo", y "composición de materia" son igualmente adecuados para los compuestos fotodinámicos que se describen en el presente documento, incluyendo todas las formas enantioméricas, formas diastereoméricas, sales, y similares, y los términos "compuesto", "análogo", y "composición de materia" son usadas indistintamente a lo largo de la presente memoria descriptiva.

Para los fines de la presente invención el término "bpy" será igualmente adecuado para 2,2'-bipiridina y [2,2']bipiridina.

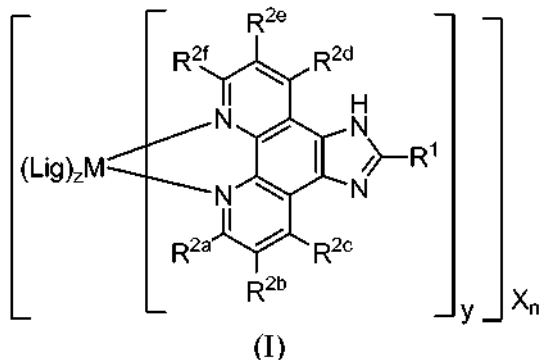
Para los fines de la presente invención el término "phen" será igualmente adecuado para [1,10]fenantrolina y 1,10-fenantrolina.

Para los fines de la presente invención el término "dmb" será igualmente adecuado para 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina.

Los compuestos que se describen en el presente documento puede contener un átomo asimétrico (también denominado centro quiral), y algunos de los compuestos pueden contener uno o más átomos o centros asimétricos, lo cual de ese modo puede dar lugar a isómeros ópticos (enantiómeros) y

- diastereómeros. Las presentes enseñanzas y compuestos que se desvelan en el presente documento incluyen enantiómeros y diastereómeros de ese tipo, así como los estereoisómeros R y S enantioméricamente puros, racémicos y resueltos, así como otras mezclas de los R y S estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los isómeros ópticos pueden ser obtenidos en forma pura mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia, los cuales incluyen, pero no se limitan a, formación de sales diastereoméricas, resolución cinética y síntesis asimétrica. Las presentes enseñanzas también incluyen los isómeros cis y trans de compuestos que contienen restos alqueno (por ejemplo, alquenos e iminas). También se entiende que las presentes enseñanzas incluyen todos los regioisómeros posibles, y mezclas de los mismos, los cuales se pueden obtener en forma pura mediante procedimientos de separación convencional conocidos por los expertos en la materia, e incluyen, pero no se limitan a, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina y cromatografía líquida de alto rendimiento.
- Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las presentes enseñanzas, que pueden tener un resto ácido, se pueden formar usando bases orgánicas e inorgánicas. Se contemplan sales tanto mono como polianiónicas, dependiendo del número de hidrógenos ácidos disponibles para la desprotonación. Las sales adecuadas formadas con bases incluyen sales de metales, tales como sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo sales de sodio, potasio, o magnesio; sales de amonio y sales de amina orgánica, tal como las formadas con morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, a alquilamina mono-, di- o tri-inferior (por ejemplo, etil-terc-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina), o una alquilamina mono-, di-, o trihidroxi inferior (por ejemplo, mono-, di- o trietanolamina). Los ejemplos no limitantes específicos de bases inorgánicas incluyen NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , y Na_3PO_4 . También se pueden formar sales internas. De forma análoga, cuando un compuesto desvelado en el presente documento contiene un resto básico, se pueden formar sales usando ácidos orgánicos e inorgánicos. Por ejemplo, se pueden formar sales a partir de los siguientes ácidos: acético, propiónico, láctico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, succínico, dicloroacético, etenosulfónico, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, mícico, naftalenosulfónico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, ftálico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, toluenosulfónico, y canforsulfónico así como otros ácidos farmacéuticamente aceptables conocidos.
- Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier componente o en cualquier fórmula, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otra aparición (por ejemplo, en $\text{N}(\text{R}^6)_2$, cada R^6 pueden ser iguales o diferentes al otro). Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.
- Los términos "tratar" y "tratando" y "tratamiento" como se usa en el presente documento, se refieren a aliviar, inhibir, mejorar y/o atenuar parcial o completamente una afección que se sospecha que un paciente padece.
- Como se usa en el presente documento, "terapéuticamente eficaz" y "dosis efectiva" se refieren a una sustancia o una cantidad que provoca una actividad o efecto biológico deseado.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "terapia fotodinámica" hará referencia a un tratamiento para destruir células y tejido mediante el uso de un fármaco que se puede activar con la luz de una cierta longitud de onda y dosis.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto fotodinámico" hará referencia a un compuesto que proporciona terapia fotodinámica.
- Excepto cuando se indica, los términos "sujeto" o "paciente" se usan indistintamente y se refieren a mamíferos tales como pacientes humanos y primates no humanos, así como a animales experimentales tales como conejos, ratas, y ratones, y otros animales. Por lo tanto, el término "sujeto" o "paciente" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier paciente o sujeto mamífero al cual se le pueden administrar los compuestos de la invención. En una realización de la presente invención a modo de ejemplo, para identificar los pacientes objeto de tratamiento de acuerdo con los métodos de la invención, se usan métodos de identificación sistemática aceptados para determinar factores de riesgo asociados con una enfermedad o afección dirigida o sospechosa o para determinar el estado de una enfermedad o afección existente en un sujeto. Estos métodos de identificación sistemática incluyen, por ejemplo, ensayos de diagnóstico convencionales para determinar factores de riesgo que pueden estar asociados con la enfermedad o afección dirigida o sospechosa. Estos y otros métodos de rutina permiten al médico seleccionar pacientes con necesidad de terapia usando los métodos y compuestos de la presente invención.
- Los Compuestos Fotodinámicos**
- Los compuestos fotodinámicos de la presente invención son tiofenos a base de metal modificables, e incluyen todas las formas enantioméricas y diastereoméricas y sales farmacéuticamente aceptables

de los mismos que tienen la fórmula (I),



incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

5 M se selecciona entre el grupo que consiste en manganeso, molibdeno, renio, hierro, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, platino, y cobre;

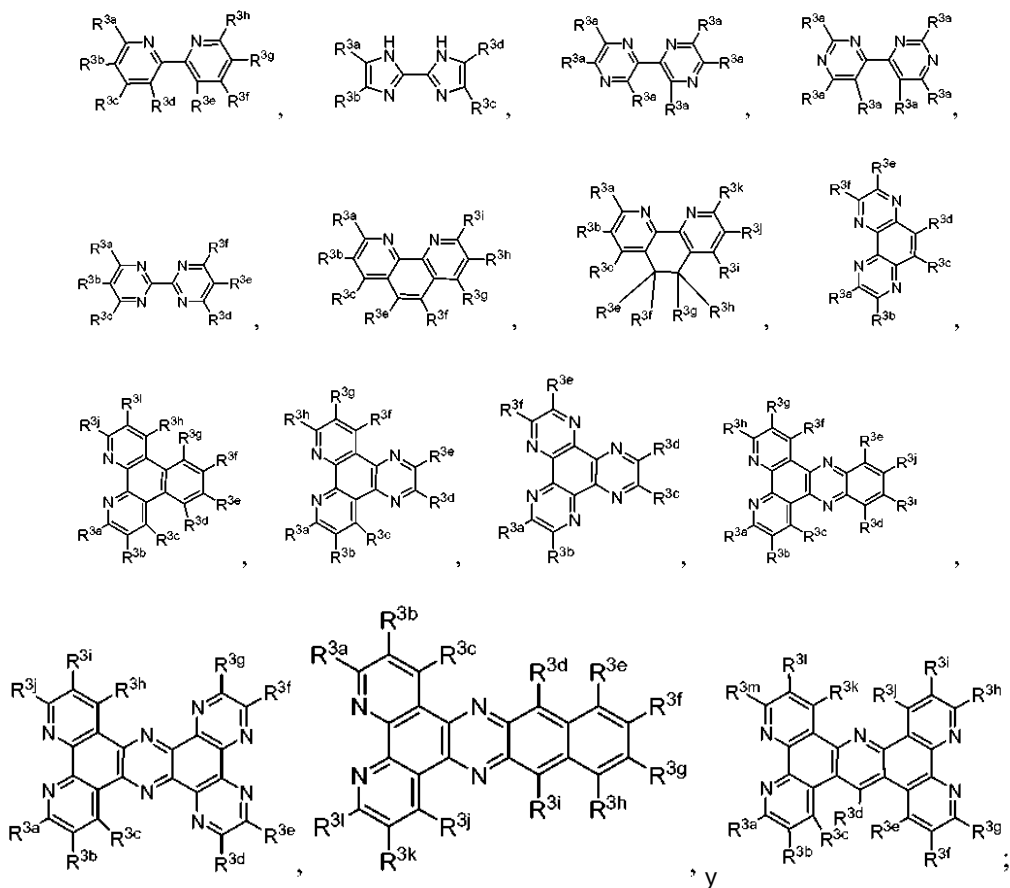
X se selecciona entre el grupo que consiste en Cl^- , PF_6^- , Br^- , BF_4^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , y SO_4^{2-} ;

$n = 0, 1, 2, 3, 4$ ó 5 ;

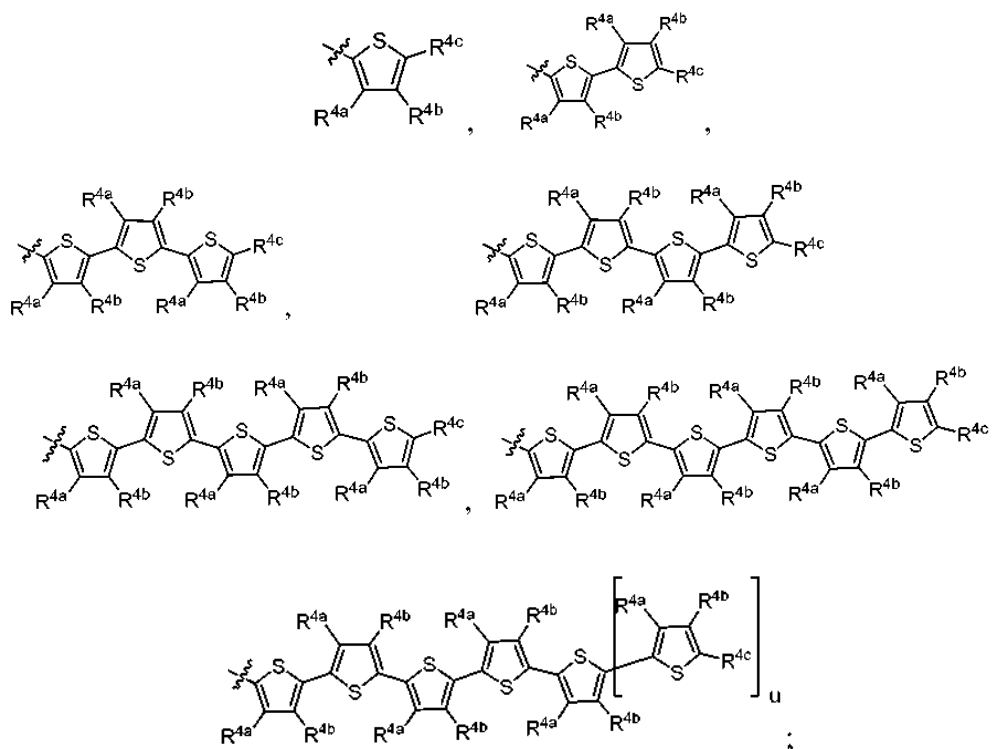
$y = 1, 2$ ó 3 ;

$z = 0, 1$ ó 2 ;

10 Lig en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en



R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en



y

u es un número entero, y en ciertas realizaciones, es 1-1000 ó 1-500 ó 1-100 ó 1-10, o es al menos 2 o al menos 3 o al menos 4 o al menos 5 o al menos 10, o es cualquier número entero de 1-5 ó 1-10 ó 1-20, o cualquier valor por encima del cual la procesabilidad se hace problemática debido a agregación y/o insolubilidad;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} en cada aparición cada uno es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁵, CONR⁶, NR⁷, sulfato, sulfonato, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R³ⁱ, R^{3j}, R^{3k}, R^{3l}, y R^{3m} en cada aparición cada uno es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y CO₂R⁸;

R^{4a}, R^{4b}, y R^{4c} en cada aparición cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado, cicloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁵, CONR⁶, NR⁷, sulfato, sulfonato, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} en cada aparición en un anillo de tiofeno se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido que tiene 6 átomos en el anillo que contienen 2 átomos de oxígeno;

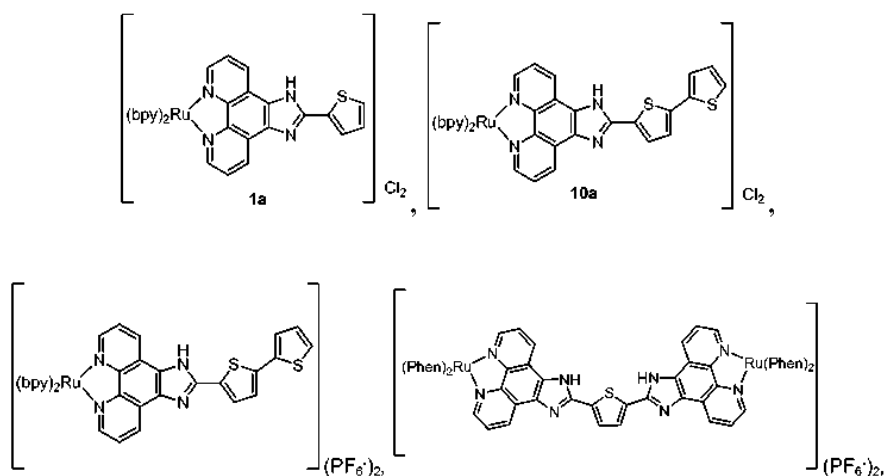
R⁵ en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

R⁶ en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

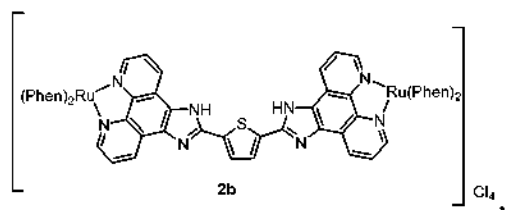
R⁷ en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

R⁸ en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

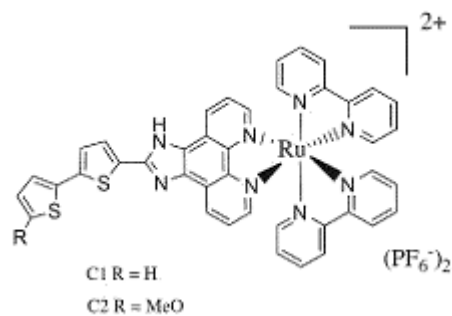
en el que el compuesto no es [2-(2-Tienil)-1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina-κN7,κN8] bis(1,10-fenantrolina-κN1,κN10)-níquel(2+), y compuestos de las estructuras



y



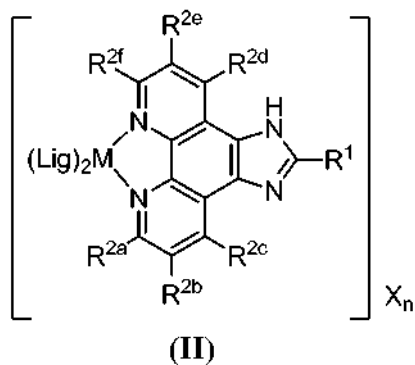
así como el compuesto C2 de la siguiente fórmula



5

están excluidos de los nuevos compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que tienen la fórmula (II),



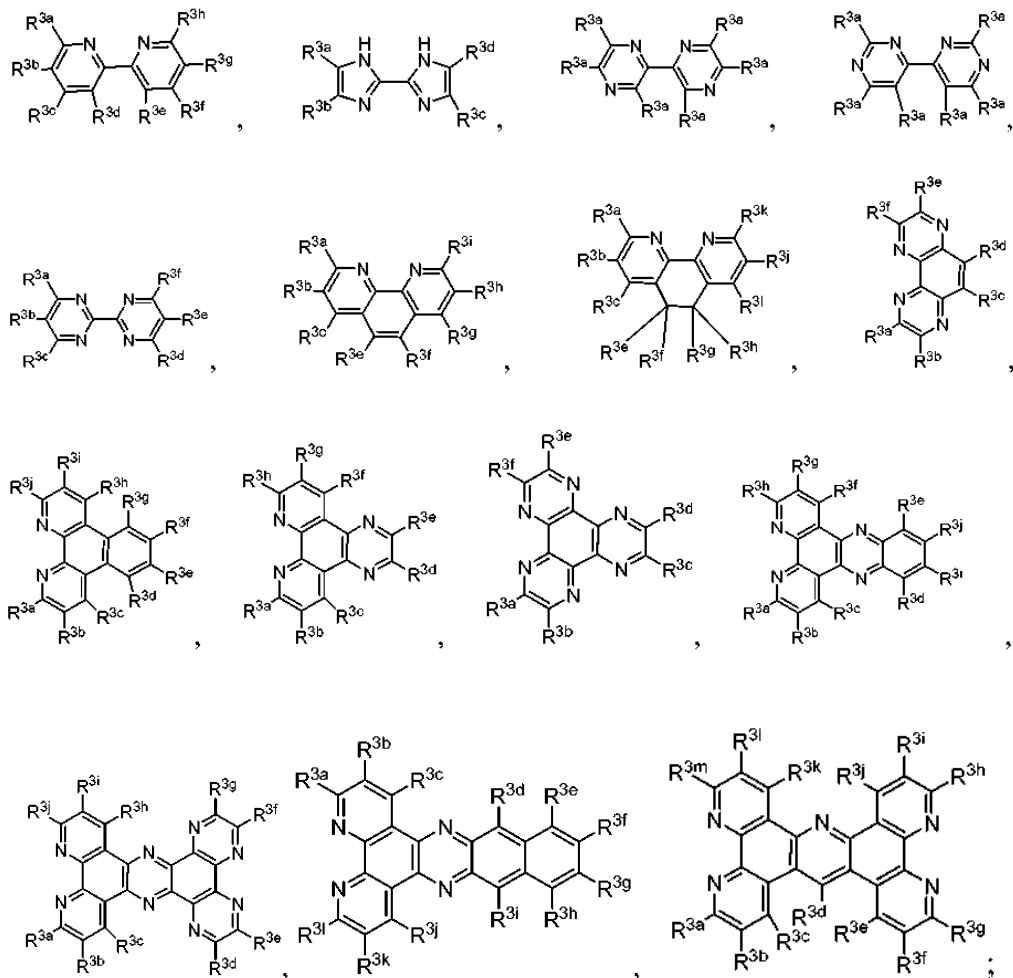
incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

10 M se selecciona entre el grupo que consiste en manganeso, molibdeno, renio, hierro, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, platino, y cobre;

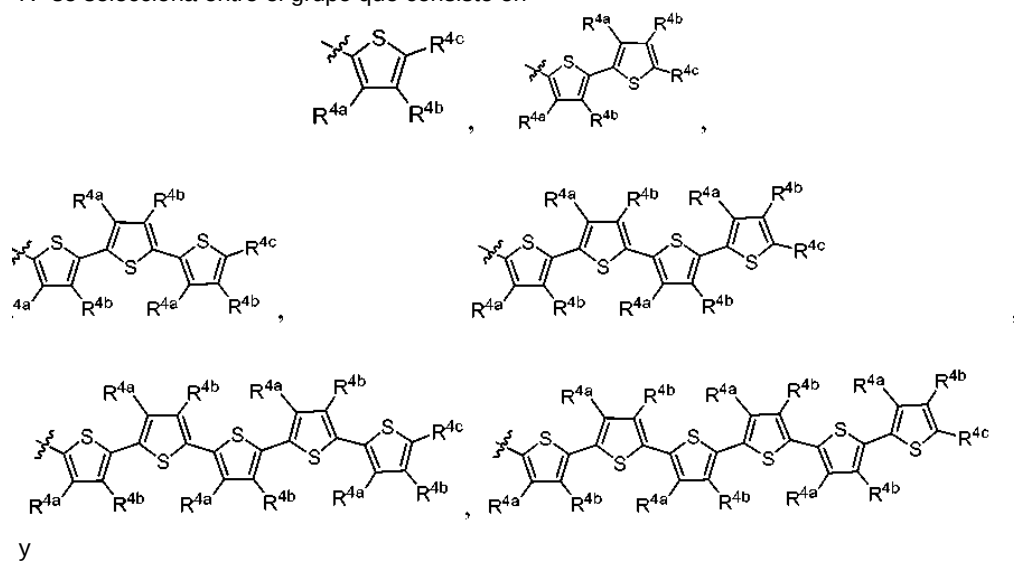
X se selecciona entre el grupo que consiste en Cl^- , PF_6^- , Br^- , BF_4^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , y SO_4^{2-} .

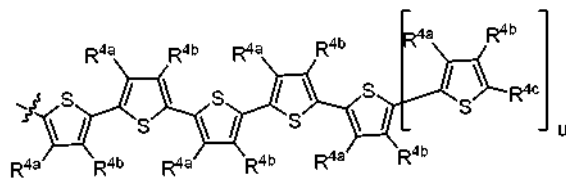
$n = 0, 1, 2 \text{ ó } 3$;

Lig en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en



R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en





u es un número entero, y en ciertas realizaciones, es 1-1000 ó 1-500 ó 1-100 ó 1-10, o es al menos 2 o al menos 3 o al menos 4 o al menos 5 o al menos 10, o es cualquier número entero de 1-5 ó 1-10 ó 1-20, o cualquier valor por encima del cual la procesabilidad se hace problemática debido a agregación y/o insolubilidad;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , y R^{2f} en cada aparición cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, CO_2R^5 , $CONR^6_2$, NR^7_2 , sulfato, sulfonato, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} , R^{3f} , R^{3g} , R^{3h} , R^{3i} , R^{3j} , R^{3k} , R^{3l} , y R^{3m} en cada aparición cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, y CO_2R^8 ;

R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} en cada aparición cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado, cicloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, CO_2R^5 , $CONR^6_2$, NR^7_2 , sulfato, sulfonato, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} en cada aparición en un anillo de tiofeno se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido que tiene 6 átomos en el anillo que contienen 2 átomos de oxígeno;

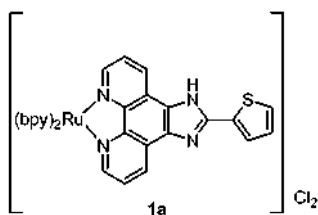
R^5 en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

R^6 en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

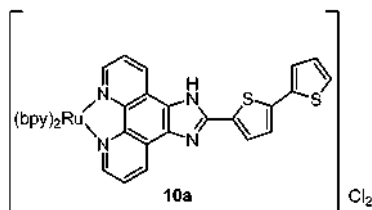
R^7 en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

R^8 en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

Los compuestos de las estructuras

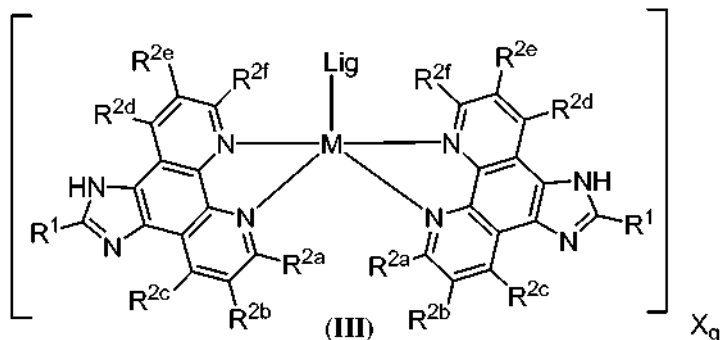


35 y



están excluidos de los nuevos compuestos de fórmula (II).

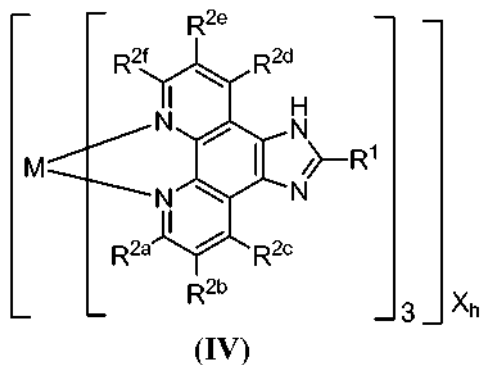
Los compuestos de la presente invención incluyen compuestos que tienen la fórmula (III),



incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que M, Lig, X y los grupos R son como se han definido anteriormente, y g es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

5

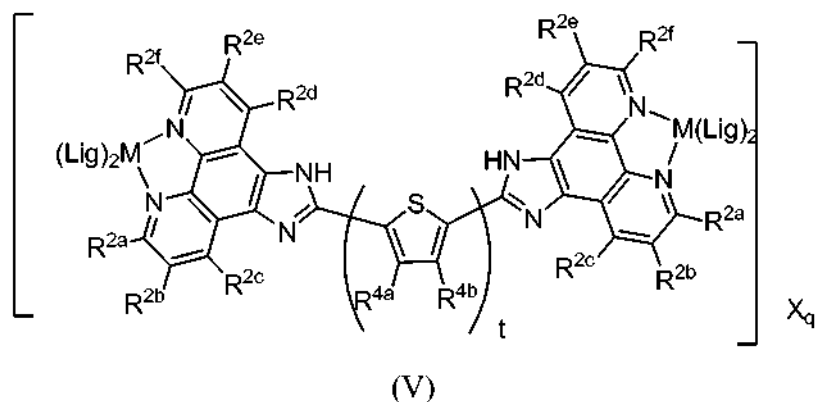
La presente invención también se dirige a nuevos compuestos de fórmula (IV):



incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que M, X y los grupos R son como se han definido anteriormente, y h es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

10

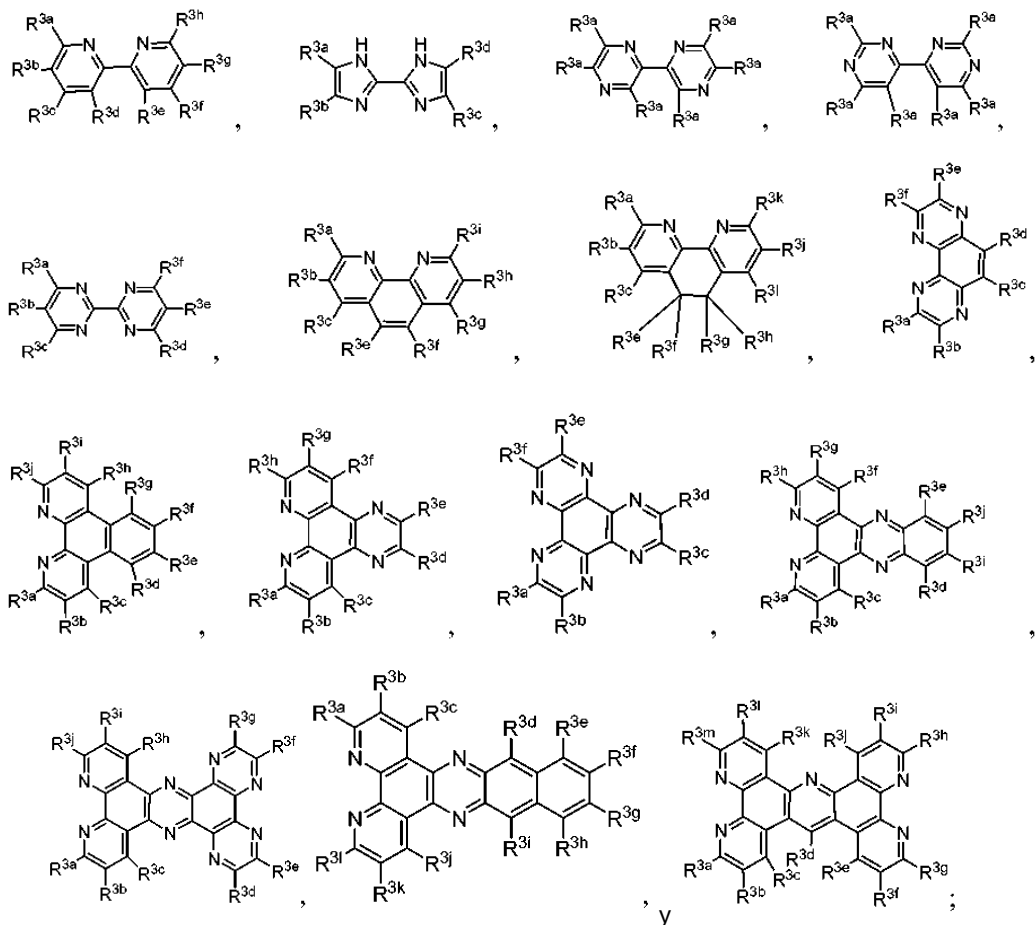
La presente invención también se dirige a nuevos compuestos de fórmula (V):



incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

15

Lig en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en

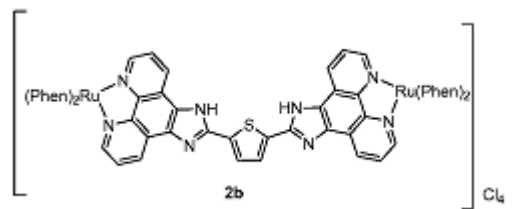


- 5 M en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en manganeso, molibdeno, renio, hierro, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, platino, y cobre;
X y los grupos R son como se han definido anteriormente;
t es un número entero, y es preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6;
q = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

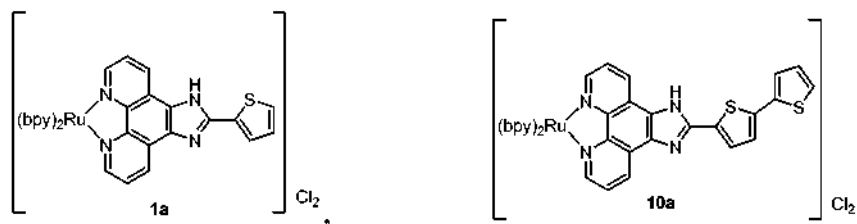
10

15

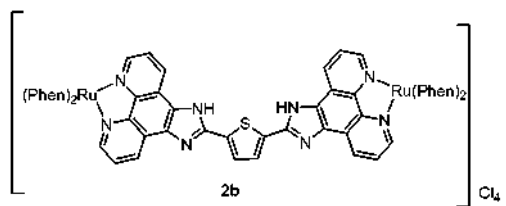
El compuesto que tiene la siguiente estructura está excluido de ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula (V):



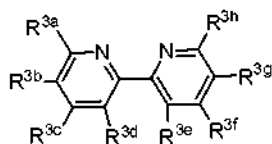
La presente invención también se dirige hacia nuevos usos de los compuestos de la estructura



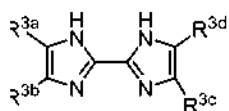
y



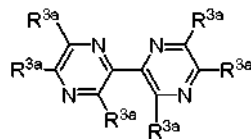
- 5 En ciertas realizaciones, M es manganeso molibdeno, renio, hierro, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, platino, o cobre.
 En ciertas realizaciones, X es Cl⁻, PF₆⁻, Br⁻, BF₄⁻, ClO₄⁻, CF₃SO₃⁻, o SO₄⁻².
 En ciertas realizaciones, n es 0 ó 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5.
 En ciertas realizaciones, y es 1 ó 2 ó 3.
- 10 En ciertas realizaciones, z es 0 ó 1 ó 2.
 En ciertas realizaciones, g es 0 ó 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5.
 En ciertas realizaciones, h es 0 ó 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5.
 En ciertas realizaciones, t es un número entero.
 En ciertas realizaciones, t es 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5 ó 6.
- 15 En ciertas realizaciones, q es 0 ó 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5.
 En ciertas realizaciones, Lig es



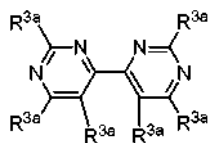
En ciertas realizaciones, Lig es



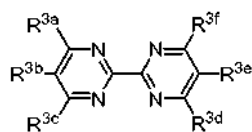
- 20 En ciertas realizaciones, Lig es



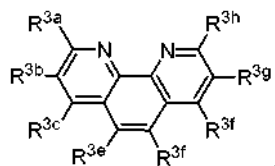
En ciertas realizaciones, Lig es



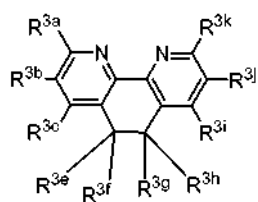
En ciertas realizaciones, Lig es



En ciertas realizaciones, Lig es

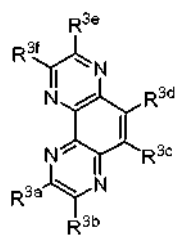


En ciertas realizaciones, Lig es

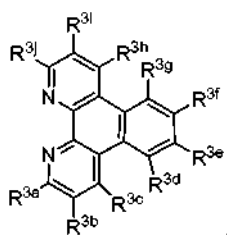


5

En ciertas realizaciones, Lig es

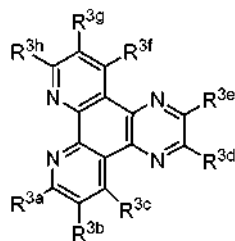


En ciertas realizaciones, Lig es

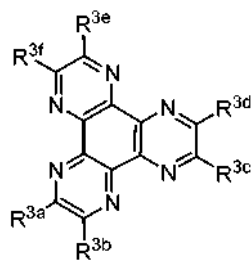


10

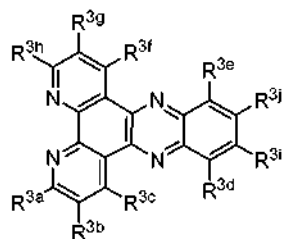
En ciertas realizaciones, Lig es



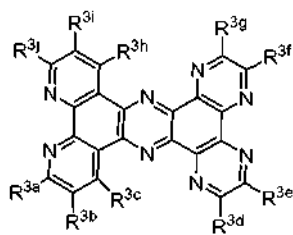
En ciertas realizaciones, Lig es



En ciertas realizaciones, Lig es

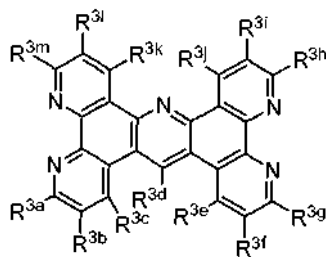


En ciertas realizaciones, Lig es

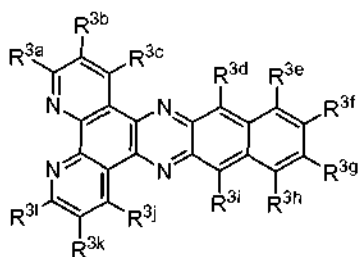


5

En ciertas realizaciones, Lig es

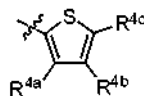


En ciertas realizaciones, Lig es

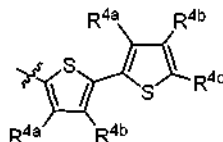


10

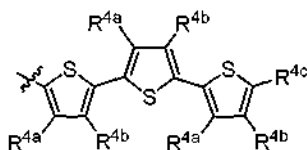
En ciertas realizaciones, R¹ es



En ciertas realizaciones, R^1 es

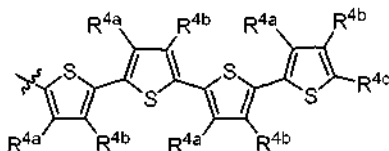


En ciertas realizaciones, R^1 es

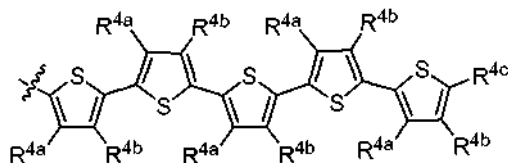


5

En ciertas realizaciones, R^1 es

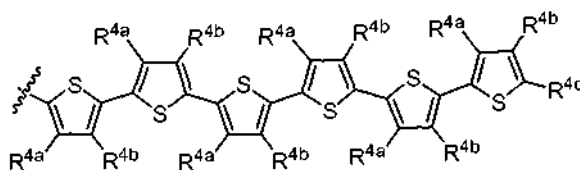


En ciertas realizaciones, R^1 es

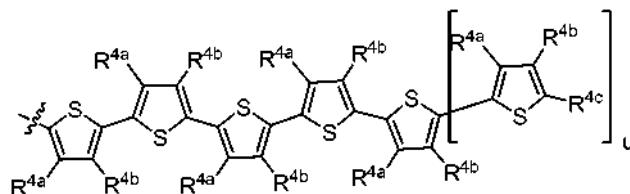


10

En ciertas realizaciones, R^1 es



En ciertas realizaciones, R^1 es



15

En ciertas realizaciones, u es un número entero, y en ciertas de estas realizaciones, es 1-1000 ó 1-500 ó 1-100 ó 1-10, o es al menos 2 o al menos 3 o al menos 4 o al menos 5 o al menos 10, o es cualquier número entero de 1-5 ó 1-10 ó 1-20, o cualquier valor por encima del cual la procesabilidad se hace problemática debido a agregación y/o insolubilidad.

En ciertas realizaciones, R^1 es



En ciertas realizaciones, R¹ es



En ciertas realizaciones, R¹ es



5

En ciertas realizaciones, R¹ es



En ciertas realizaciones, R¹ es

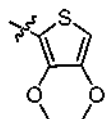


10

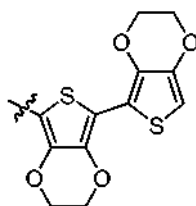
En ciertas realizaciones, R¹ es



En ciertas realizaciones, R¹ es

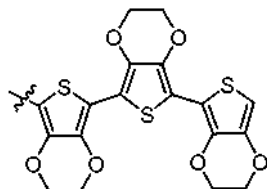


En ciertas realizaciones, R¹ es

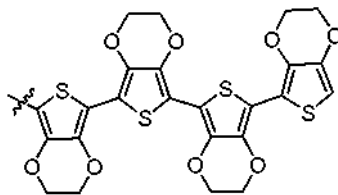


15

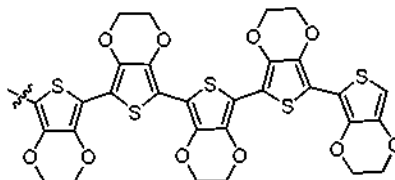
En ciertas realizaciones, R¹ es



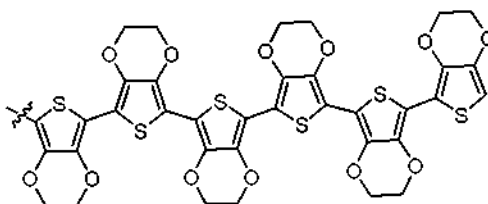
En ciertas realizaciones, R¹ es



En ciertas realizaciones, R¹ es



En ciertas realizaciones, R¹ es



5

En ciertas realizaciones, R^{2a} es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R^{2a} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2a} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado.

En ciertas realizaciones, R^{2a} es cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

10

En ciertas realizaciones, R^{2a} es haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2a} es alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2a} es CO₂R⁵.

En ciertas realizaciones, R^{2a} es CONR⁶₂.

En ciertas realizaciones, R^{2a} es NR⁷₂.

15

En ciertas realizaciones, R^{2a} es sulfato.

En ciertas realizaciones, R^{2a} es sulfonato.

En ciertas realizaciones, R^{2a} es arilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2a} es ariloxi opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2a} es heteroarilo opcionalmente sustituido.

20

En ciertas realizaciones, R^{2a} es heterociclo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2b} es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R^{2b} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2b} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado.

En ciertas realizaciones, R^{2b} es cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

25

En ciertas realizaciones, R^{2b} es haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2b} es alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2b} es CO₂R⁵.

En ciertas realizaciones, R^{2b} es CONR⁶₂.

En ciertas realizaciones, R^{2b} es NR⁷₂.

30

En ciertas realizaciones, R^{2b} es sulfato.

En ciertas realizaciones, R^{2b} es sulfonato.

En ciertas realizaciones, R^{2b} es arilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2b} es ariloxi opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2b} es heteroarilo opcionalmente sustituido.

35

En ciertas realizaciones, R^{2a} es heterociclo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2c} es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R^{2c} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R^{2c} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado.

En ciertas realizaciones, R^{2c} es cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido.

	En ciertas realizaciones, R^{2c} es haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2c} es alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2c} es CO_2R^5 .
	En ciertas realizaciones, R^{2c} es $CONR^{6_2}$.
5	En ciertas realizaciones, R^{2c} es NR^7_2 .
	En ciertas realizaciones, R^{2c} es sulfato.
	En ciertas realizaciones, R^{2c} es sulfonato.
	En ciertas realizaciones, R^{2c} es arilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2c} es ariloxi opcionalmente sustituido.
10	En ciertas realizaciones, R^{2c} es heteroarilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2c} es heterociclo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2d} es hidrógeno.
	En ciertas realizaciones, R^{2d} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2d} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado.
15	En ciertas realizaciones, R^{2d} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2d} es haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2d} es alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2d} es CO_2R^5 .
	En ciertas realizaciones, R^{2d} es $CONR^{6_2}$.
20	En ciertas realizaciones, R^{2d} es NR^7_2 .
	En ciertas realizaciones, R^{2d} es sulfato.
	En ciertas realizaciones, R^{2d} es sulfonato.
	En ciertas realizaciones, R^{2d} es arilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2d} es ariloxi opcionalmente sustituido.
25	En ciertas realizaciones, R^{2d} es heteroarilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2d} es heterociclo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2e} es hidrógeno.
	En ciertas realizaciones, R^{2e} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2e} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado.
30	En ciertas realizaciones, R^{2e} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2e} es haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2e} es alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2e} es CO_2R^5 .
	En ciertas realizaciones, R^{2e} es $CONR^{6_2}$.
35	En ciertas realizaciones, R^{2e} es NR^7_2 .
	En ciertas realizaciones, R^{2e} es sulfato.
	En ciertas realizaciones, R^{2e} es sulfonato.
	En ciertas realizaciones, R^{2e} es arilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2e} es ariloxi opcionalmente sustituido.
40	En ciertas realizaciones, R^{2e} es heteroarilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2e} es heterociclo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2f} es hidrógeno.
	En ciertas realizaciones, R^{2f} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2f} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado.
45	En ciertas realizaciones, R^{2f} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2f} es haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2f} es alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2f} es CO_2R^5 .
	En ciertas realizaciones, R^{2f} es $CONR^{6_2}$.
50	En ciertas realizaciones, R^{2f} es NR^7_2 .
	En ciertas realizaciones, R^{2f} es sulfato.
	En ciertas realizaciones, R^{2f} es sulfonato.
	En ciertas realizaciones, R^{2f} es arilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2f} es ariloxi opcionalmente sustituido.
55	En ciertas realizaciones, R^{2f} es heteroarilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{2f} es heterociclo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{3a} es hidrógeno.
	En ciertas realizaciones, R^{3a} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{3a} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado.
60	En ciertas realizaciones, R^{3a} es haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R^{3a} es alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[illegible]

	En ciertas realizaciones, R ^{3l} es hidrógeno.
	En ciertas realizaciones, R ^{3l} es alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{3l} es alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado.
5	En ciertas realizaciones, R ^{3l} es haloalquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{3l} es alcoxi C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{3l} es CO ₂ R ⁸ .
	En ciertas realizaciones, R ^{3m} es hidrógeno.
	En ciertas realizaciones, R ^{3m} es alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
10	En ciertas realizaciones, R ^{3m} es alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado.
	En ciertas realizaciones, R ^{3m} es haloalquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{3m} es alcoxi C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{3m} es CO ₂ R ⁸ .
	En ciertas realizaciones, R ^{4a} es hidrógeno.
15	En ciertas realizaciones, R ^{4a} es alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4a} es alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado.
	En ciertas realizaciones, R ^{4a} es cicloalquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4a} es haloalquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4a} es alcoxi C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
20	En ciertas realizaciones, R ^{4a} es CO ₂ R ⁵ .
	En ciertas realizaciones, R ^{4a} es CONR ⁶ ₂
	En ciertas realizaciones, R ^{4a} es NR ⁷ ₂ .
	En ciertas realizaciones, R ^{4a} es sulfato.
	En ciertas realizaciones, R ^{4a} es sulfonato.
25	En ciertas realizaciones, R ^{4a} está arilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4a} está ariloxi opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4a} está heteroarilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4a} está heterociclo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es hidrógeno.
30	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado.
	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es cicloalquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es haloalquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es alcoxi C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
35	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es CO ₂ R ⁵ .
	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es CONR ⁶ ₂
	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es NR ⁷ ₂ .
	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es sulfato.
	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es sulfonato.
40	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es arilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es ariloxi opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es heteroarilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4b} es heterociclo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es hidrógeno.
45	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es alquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado.
	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es cicloalquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es haloalquilo C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es alcoxi C ₁₋₆ opcionalmente sustituido.
50	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es CO ₂ R ⁵ .
	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es CONR ⁶ ₂
	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es NR ⁷ ₂ .
	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es sulfato.
	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es sulfonato.
55	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es arilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es ariloxi opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es heteroarilo opcionalmente sustituido.
	En ciertas realizaciones, R ^{4c} es heterociclo opcionalmente sustituido.
60	En ciertas realizaciones, R ^{4a} y R ^{4b} se toman junto con el átomo al cual están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido que tiene que 6 átomos en el anillo que contienen 2 átomos de oxígeno.
	En ciertas realizaciones, R ⁵ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R⁵ es alquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R⁶ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R⁶ es hidrógeno.
En ciertas realizaciones, R⁶ es alquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, R⁷ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido.

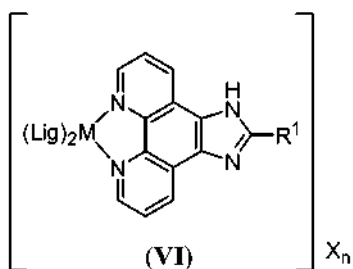
En ciertas realizaciones, R⁸ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R⁸ es alquilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones, q es 0 ó 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5.

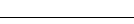
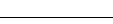
En ciertas realizaciones, t es 1 ó 2 ó 3 ó 4 ó 5 ó 6.

10 Realizaciones a modo de ejemplo incluyen compuestos que tienen la fórmula (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

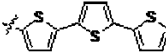
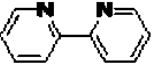
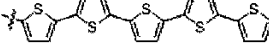
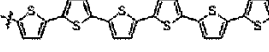
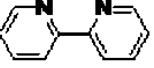
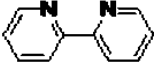
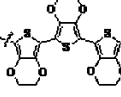
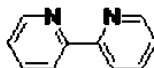
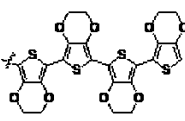
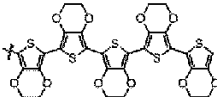
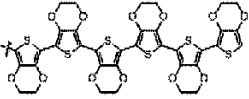


en la que los ejemplos no limitantes de M, Lig, y R¹ se definen en el presente documento a continuación en la Tabla 1.

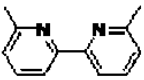
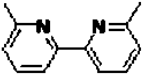
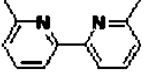
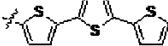
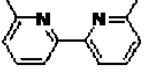
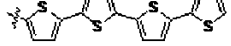
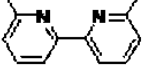
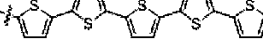
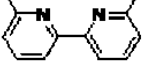
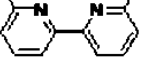
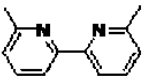
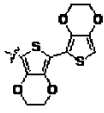
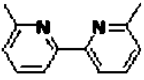
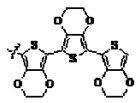
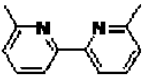
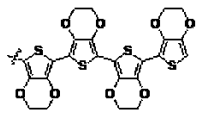
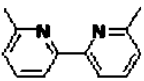
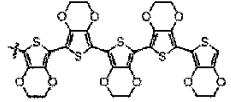
Tabla 1:

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
1	Ru			Cl	2
2	Ru			Cl	2

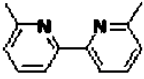
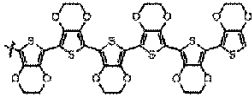
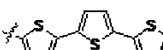
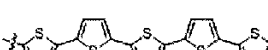
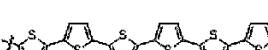
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
3	Ru			Cl	2
4	Ru			Cl	2
5	Ru			Cl	2
6	Ru			Cl	2
7	Ru			Cl	2
8	Ru			Cl	2
9	Ru			Cl	2
10	Ru			Cl	2
11	Ru			Cl	2
12	Ru			Cl	2

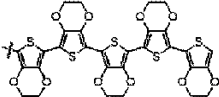
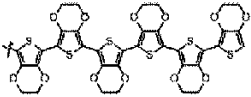
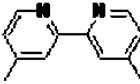
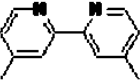
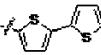
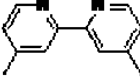
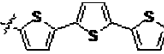
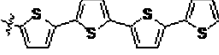
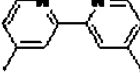
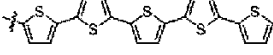
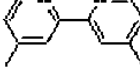
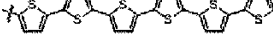
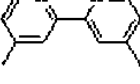
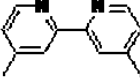
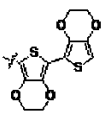
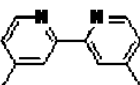
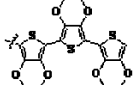
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
13	Ru			Cl	2
14	Ru			Cl	2
15	Ru			Cl	2
16	Ru			Cl	2
17	Ru			Cl	2
18	Ru			Cl	2
19	Ru			Cl	2
20	Ru			Cl	2
21	Ru			Cl	2
22	Ru			Cl	2
23	Ru			Cl	2

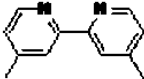
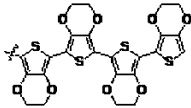
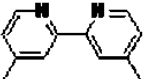
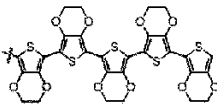
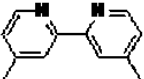
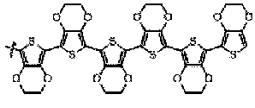
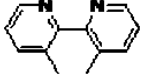
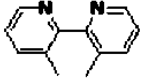
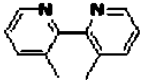
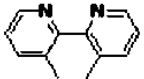
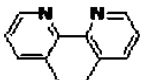
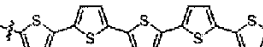
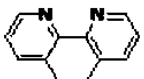
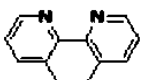
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
24	Ru			Cl	2
25	Ru			Cl	2
26	Ru			Cl	2
27	Ru			Cl	2
28	Ru			Cl	2
29	Ru			Cl	2
30	Ru			Cl	2
31	Ru			Cl	2
32	Ru			Cl	2
33	Ru			Cl	2
34	Ru			Cl	2

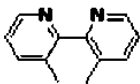
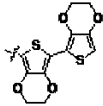
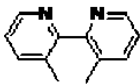
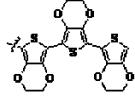
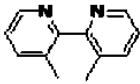
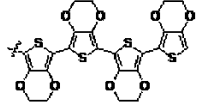
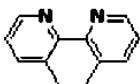
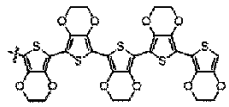
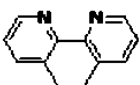
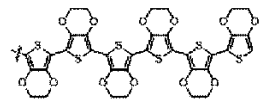
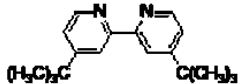
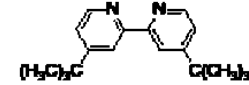
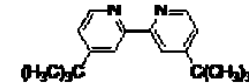
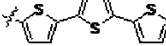
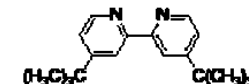
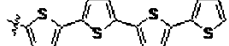
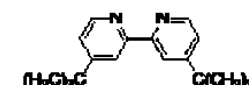
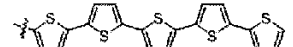
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
35	Ru			Cl	2
36	Ru			Cl	2
37	Ru			Cl	2
38	Ru			Cl	2
39	Ru			Cl	2
40	Ru			Cl	2
41	Ru			Cl	2
42	Ru			Cl	2
43	Ru			Cl	2
44	Ru			Cl	2
45	Ru			Cl	2

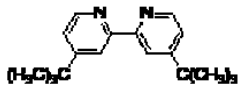
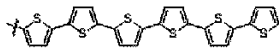
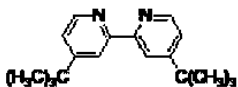
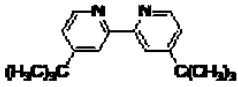
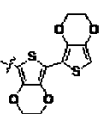
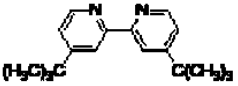
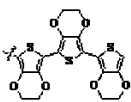
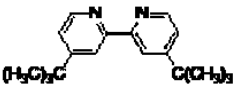
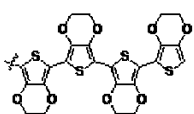
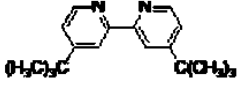
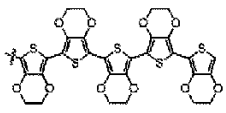
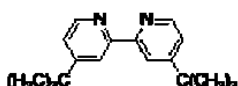
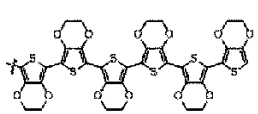
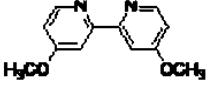
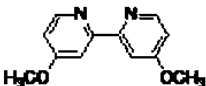
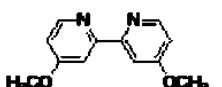
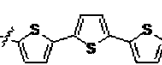
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
46	Ru			Cl	2
47	Ru			Cl	2
48	Ru			Cl	2
49	Ru			Cl	2
50	Ru			Cl	2
51	Ru			Cl	2
52	Ru			Cl	2
53	Ru			Cl	2
54	Ru			Cl	2
55	Ru			Cl	2

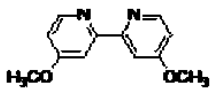
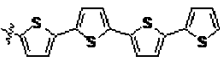
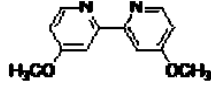
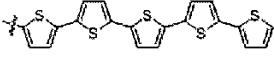
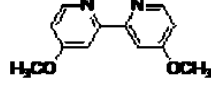
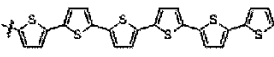
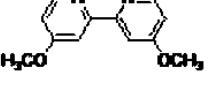
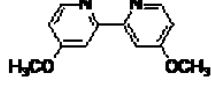
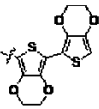
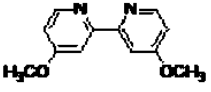
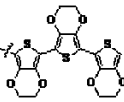
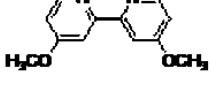
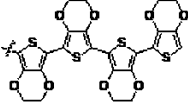
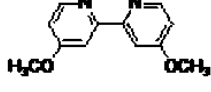
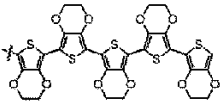
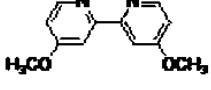
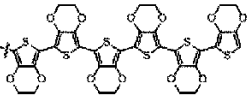
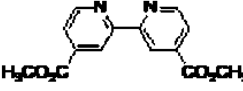
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
56	Ru			Cl	2
57	Ru			Cl	2
58	Ru			Cl	2
59	Ru			Cl	2
60	Ru			Cl	2
61	Ru			Cl	2
62	Ru			Cl	2
63	Ru			Cl	2
64	Ru			Cl	2
65	Ru			Cl	2

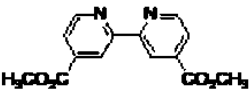
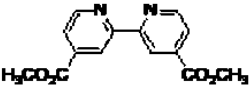
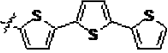
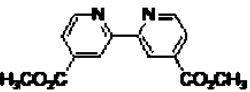
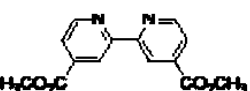
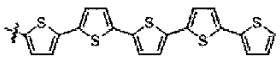
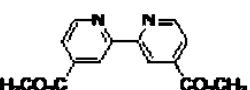
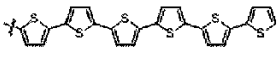
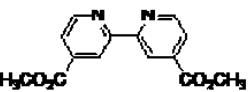
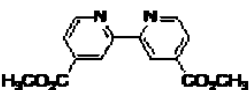
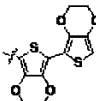
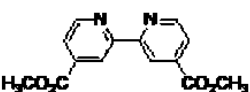
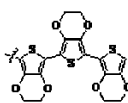
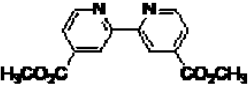
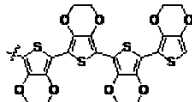
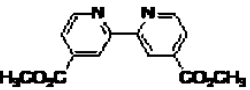
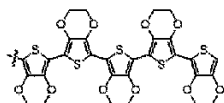
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
66	Ru			Cl	2
67	Ru			Cl	2
68	Ru			Cl	2
69	Ru			Cl	2
70	Ru			Cl	2
71	Ru			Cl	2
72	Ru			Cl	2
73	Ru			Cl	2
74	Ru			Cl	2
75	Ru			Cl	2

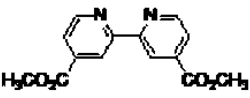
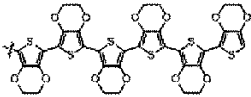
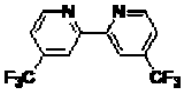
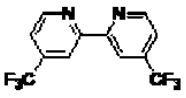
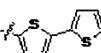
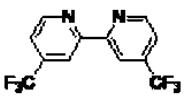
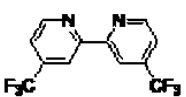
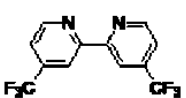
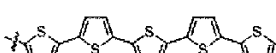
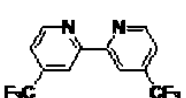
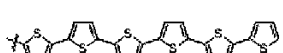
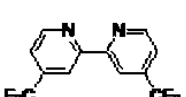
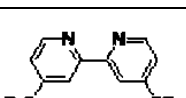
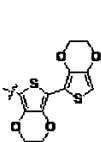
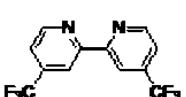
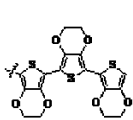
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
76	Ru			Cl	2
77	Ru			Cl	2
78	Ru			Cl	2
79	Ru			Cl	2
80	Ru			Cl	2
81	Ru			Cl	2
82	Ru			Cl	2
83	Ru			Cl	2
84	Ru			Cl	2
85	Ru			Cl	2

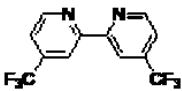
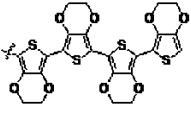
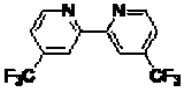
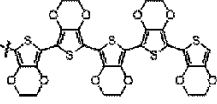
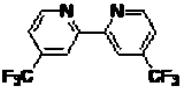
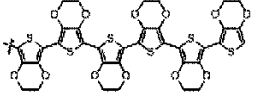
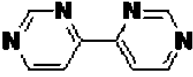
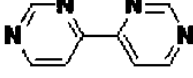
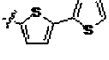
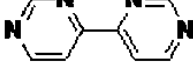
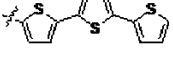
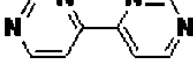
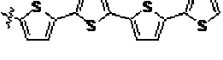
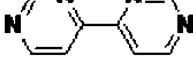
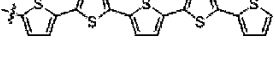
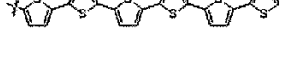
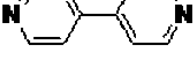
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
86	Ru			Cl	2
87	Ru			Cl	2
88	Ru			Cl	2
89	Ru			Cl	2
90	Ru			Cl	2
91	Ru			Cl	2
92	Ru			Cl	2
93	Ru			Cl	2
94	Ru			Cl	2
95	Ru			Cl	2

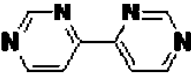
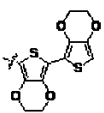
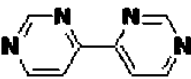
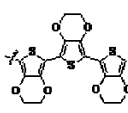
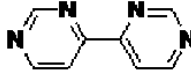
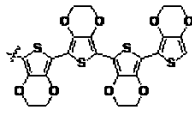
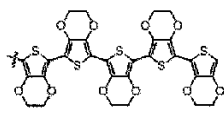
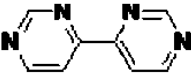
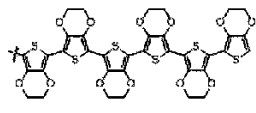
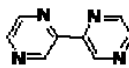
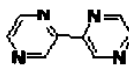
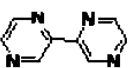
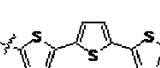
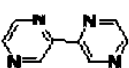
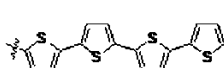
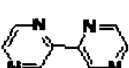
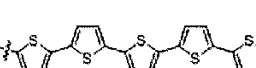
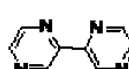
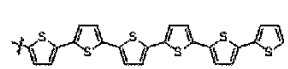
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
96	Ru			Cl	2
97	Ru			Cl	2
98	Ru			Cl	2
99	Ru			Cl	2
100	Ru			Cl	2
101	Ru			Cl	2
102	Ru			Cl	2
103	Ru			Cl	2
104	Ru			Cl	2
105	Ru			Cl	2

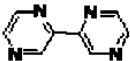
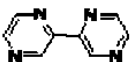
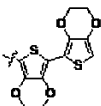
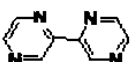
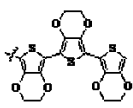
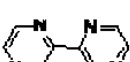
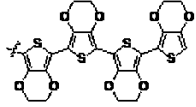
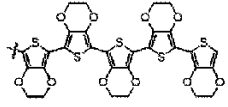
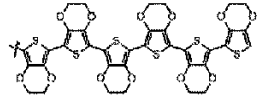
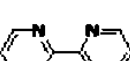
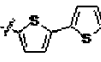
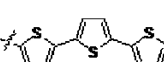
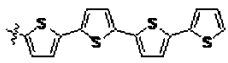
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
106	Ru			Cl	2
107	Ru			Cl	2
108	Ru			Cl	2
109	Ru			Cl	2
110	Ru			Cl	2
111	Ru			Cl	2
112	Ru			Cl	2
113	Ru			Cl	2
114	Ru			Cl	2
115	Ru			Cl	2

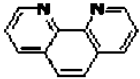
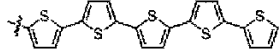
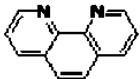
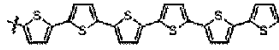
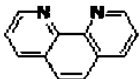
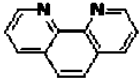
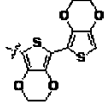
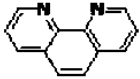
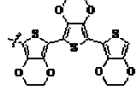
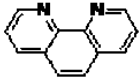
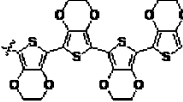
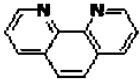
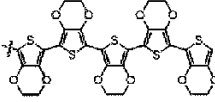
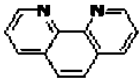
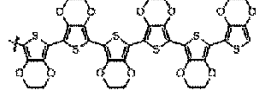
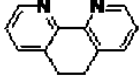
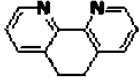
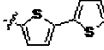
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
116	Ru			Cl	2
117	Ru			Cl	2
118	Ru			Cl	2
119	Ru			Cl	2
120	Ru			Cl	2
121	Ru			Cl	2
122	Ru			Cl	2
123	Ru			Cl	2
124	Ru			Cl	2
125	Ru			Cl	2
126	Ru			Cl	2

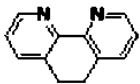
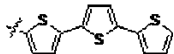
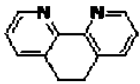
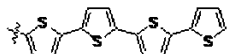
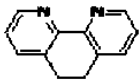
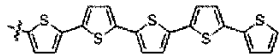
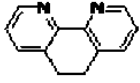
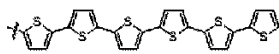
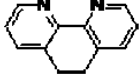
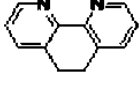
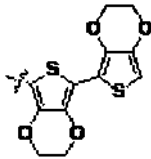
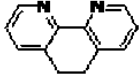
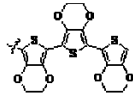
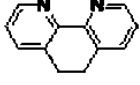
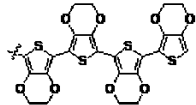
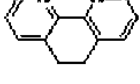
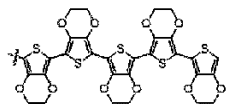
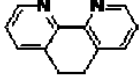
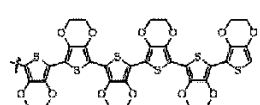
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
127	Ru			Cl	2
128	Ru			Cl	2
129	Ru			Cl	2
130	Ru			Cl	2
131	Ru			Cl	2
132	Ru			Cl	2
133	Ru			Cl	2
134	Ru			Cl	2
135	Ru			Cl	2
136	Ru			Cl	2

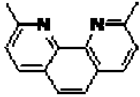
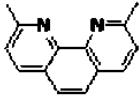
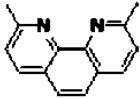
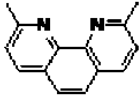
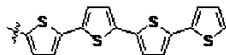
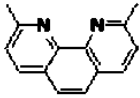
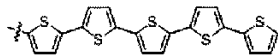
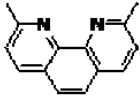
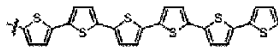
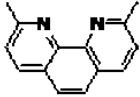
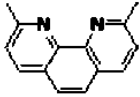
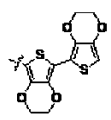
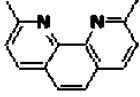
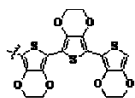
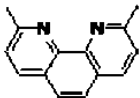
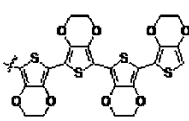
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
137	Ru			Cl	2
138	Ru			Cl	2
139	Ru			Cl	2
140	Ru			Cl	2
141	Ru			Cl	2
142	Ru			Cl	2
143	Ru			Cl	2
144	Ru			Cl	2
145	Ru			Cl	2
146	Ru			Cl	2

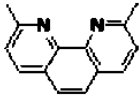
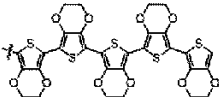
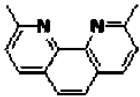
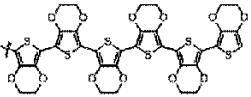
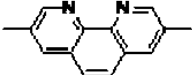
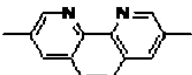
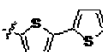
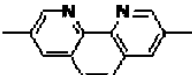
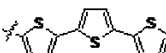
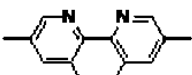
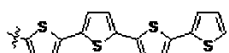
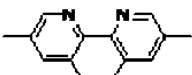
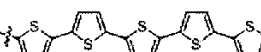
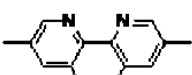
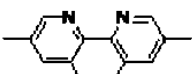
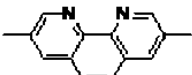
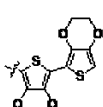
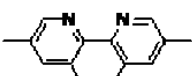
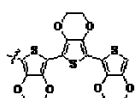
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
147	Ru			Cl	2
148	Ru			Cl	2
149	Ru			Cl	2
150	Ru			Cl	2
151	Ru			Cl	2
152	Ru			Cl	2
153	Ru			Cl	2
154	Ru			Cl	2
155	Ru			Cl	2
156	Ru			Cl	2

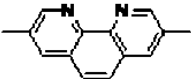
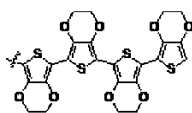
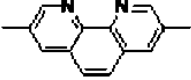
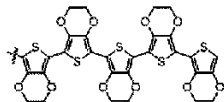
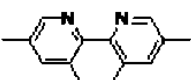
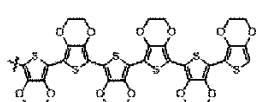
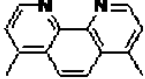
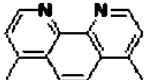
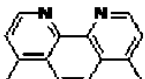
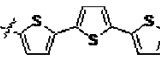
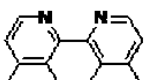
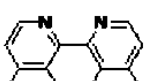
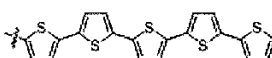
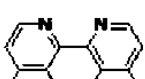
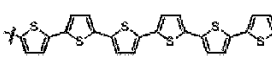
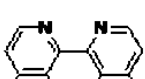
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
157	Ru			Cl	2
158	Ru			Cl	2
159	Ru			Cl	2
160	Ru			Cl	2
161	Ru			Cl	2
162	Ru			Cl	2
163	Ru			Cl	2
164	Ru			Cl	2
165	Ru			Cl	2
166	Ru			Cl	2

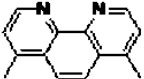
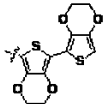
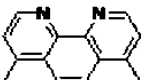
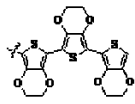
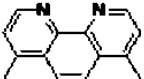
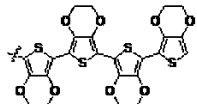
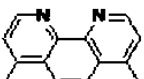
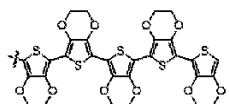
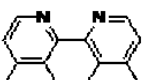
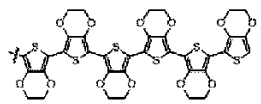
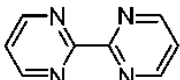
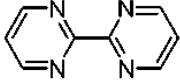
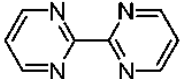
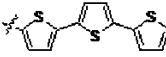
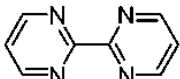
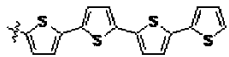
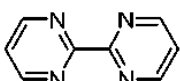
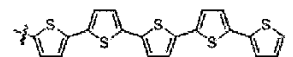
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
167	Ru			Cl	2
168	Ru			Cl	2
169	Ru			Cl	2
170	Ru			Cl	2
171	Ru			Cl	2
172	Ru			Cl	2
173	Ru			Cl	2
174	Ru			Cl	2
175	Ru			Cl	2
176	Ru			Cl	2
177	Ru			Cl	2

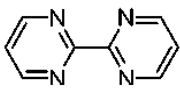
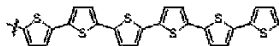
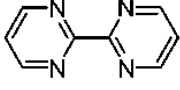
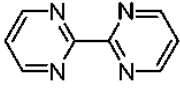
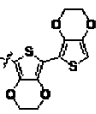
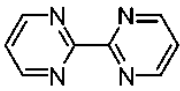
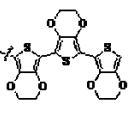
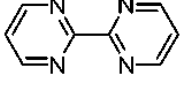
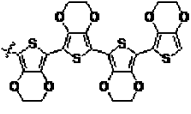
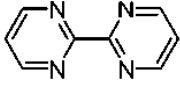
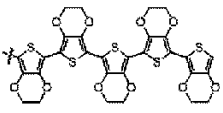
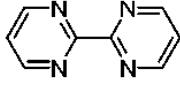
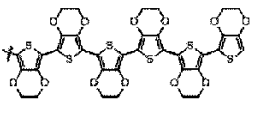
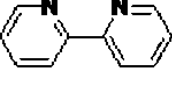
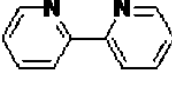
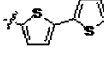
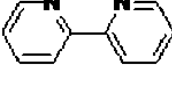
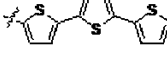
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
178	Ru			Cl	2
179	Ru			Cl	2
180	Ru			Cl	2
181	Ru			Cl	2
182	Ru			Cl	2
183	Ru			Cl	2
184	Ru			Cl	2
185	Ru			Cl	2
186	Ru			Cl	2
187	Ru			Cl	2

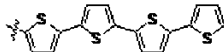
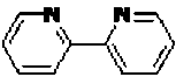
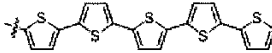
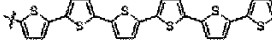
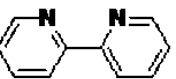
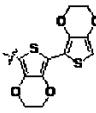
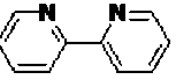
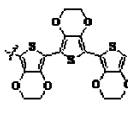
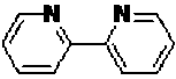
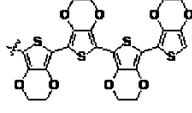
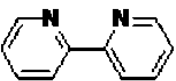
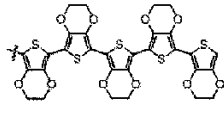
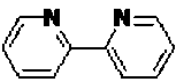
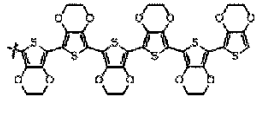
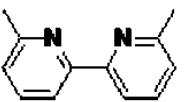
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
188	Ru			Cl	2
189	Ru			Cl	2
190	Ru			Cl	2
191	Ru			Cl	2
192	Ru			Cl	2
193	Ru			Cl	2
194	Ru			Cl	2
195	Ru			Cl	2
196	Ru			Cl	2
197	Ru			Cl	2

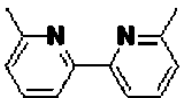
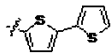
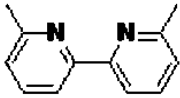
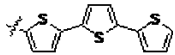
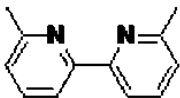
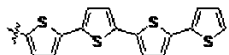
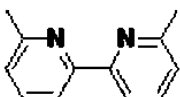
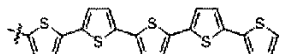
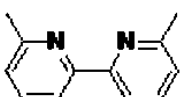
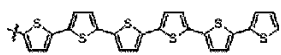
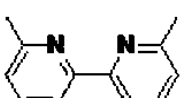
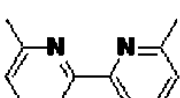
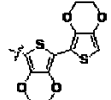
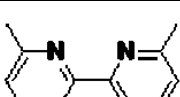
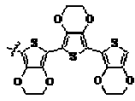
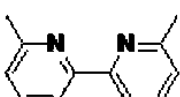
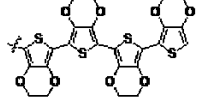
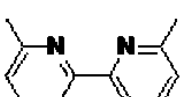
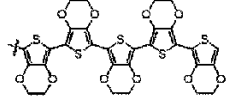
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
198	Ru			Cl	2
199	Ru			Cl	2
200	Ru			Cl	2
201	Ru			Cl	2
202	Ru			Cl	2
203	Ru			Cl	2
204	Ru			Cl	2
205	Ru			PF ₆	2
206	Ru			PF ₆	2
207	Ru			PF ₆	2

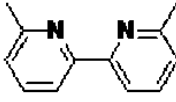
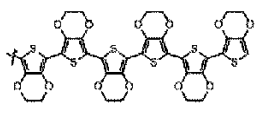
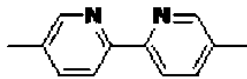
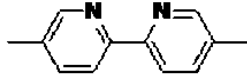
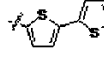
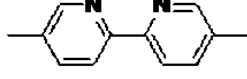
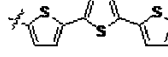
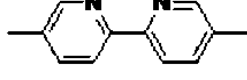
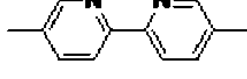
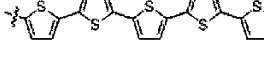
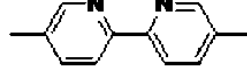
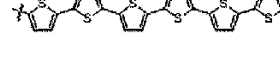
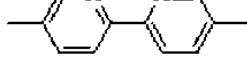
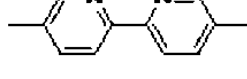
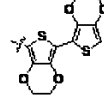
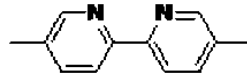
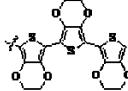
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
208	Ru			PF ₆	2
209	Ru			PF ₆	2
210				PF ₆	2
211	Ru			PF ₆	2
212	Ru			PF ₆	2
213	Ru			PF ₆	2
214	Ru			PF ₆	2
215	Ru			PF ₆	2
216	Ru			PF ₆	2
217	Ru			PF ₆	2

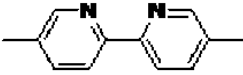
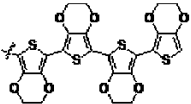
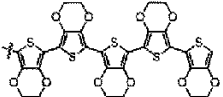
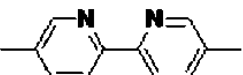
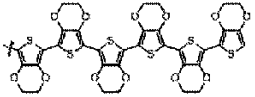
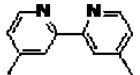
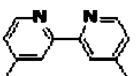
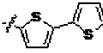
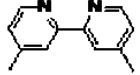
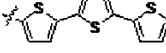
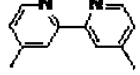
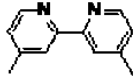
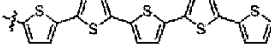
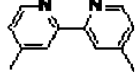
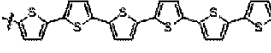
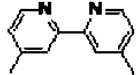
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
218	Ru			PF ₆	2
219	Ru			PF ₆	2
220	Ru			PF ₆	2
221	Ru			PF ₆	2
222	Ru			PF ₆	2
223	Ru			PF ₆	2
224	Ru			PF ₆	2
225	Ru			PF ₆	2
226	Ru			PF ₆	2
227	Ru			PF ₆	2

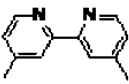
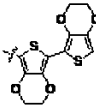
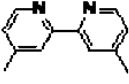
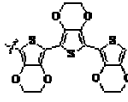
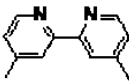
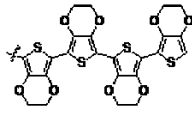
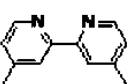
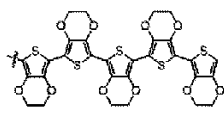
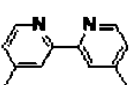
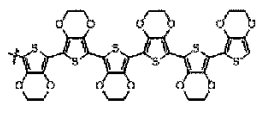
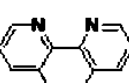
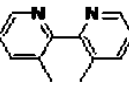
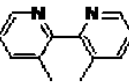
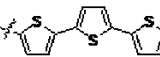
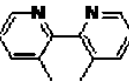
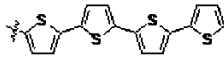
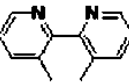
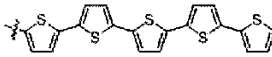
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
228	Ru			PF ₆	2
229	Ru			PF ₆	2
230	Ru			PF ₆	2
231	Ru			PF ₆	2
232	Ru			PF ₆	2
233	Ru			PF ₆	2
234	Ru			PF ₆	2
235	Ru			PF ₆	2
236	Ru			PF ₆	2
237	Ru			PF ₆	2

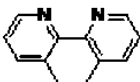
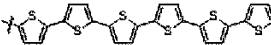
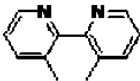
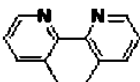
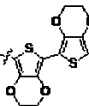
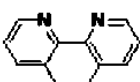
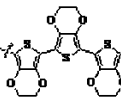
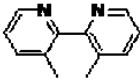
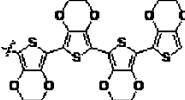
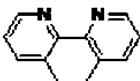
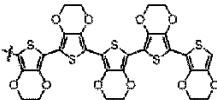
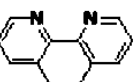
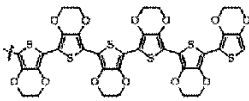
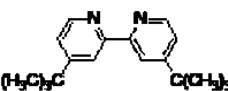
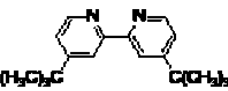
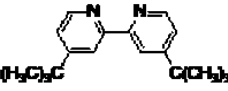
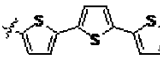
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
238	Ru			PF ₆	2
239	Ru			PF ₆	2
240	Ru			PF ₆	2
241	Ru			PF ₆	2
242	Ru			PF ₆	2
243	Ru			PF ₆	2
244	Ru			PF ₆	2
245	Ru			PF ₆	2
246	Ru			PF ₆	2
247	Ru			PF ₆	2

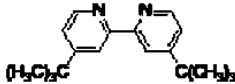
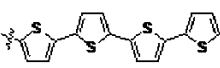
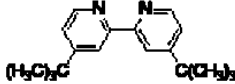
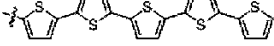
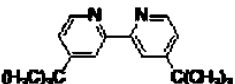
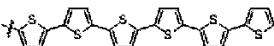
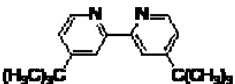
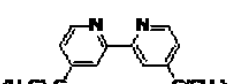
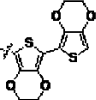
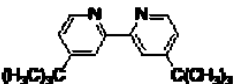
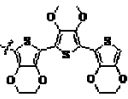
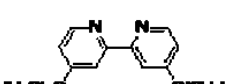
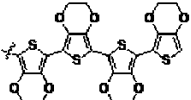
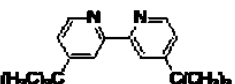
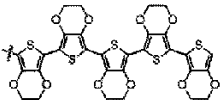
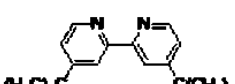
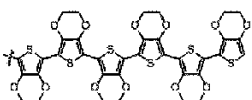
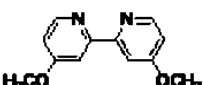
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
248	Ru			PF ₆	2
249	Ru			PF ₆	2
250	Ru			PF ₆	2
251	Ru			PF ₆	2
252	Ru			PF ₆	2
253	Ru			PF ₆	2
254	Ru			PF ₆	2
255	Ru			PF ₆	2
256	Ru			PF ₆	2
257	Ru			PF ₆	2

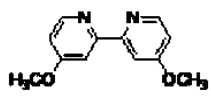
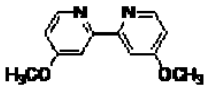
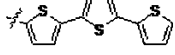
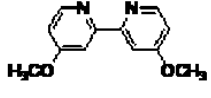
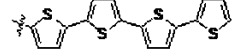
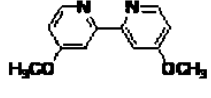
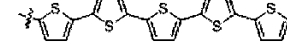
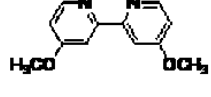
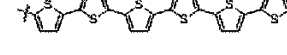
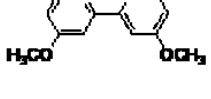
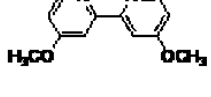
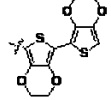
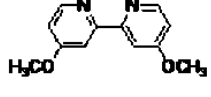
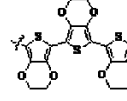
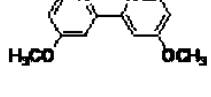
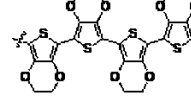
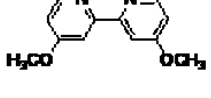
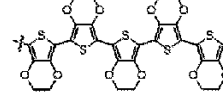
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
258	Ru			PF ₆	2
259	Ru			PF ₆	2
260	Ru			PF ₆	2
261	Ru			PF ₆	2
262	Ru			PF ₆	2
263	Ru			PF ₆	2
264	Ru			PF ₆	2
265	Ru			PF ₆	2
266	Ru			PF ₆	2
267	Ru			PF ₆	2

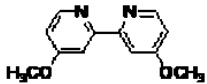
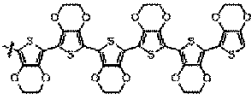
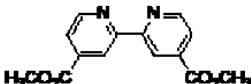
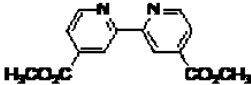
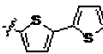
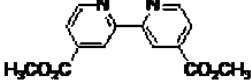
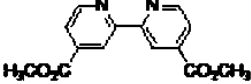
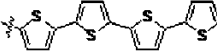
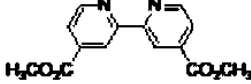
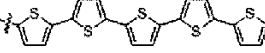
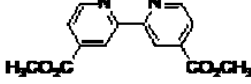
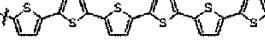
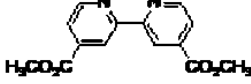
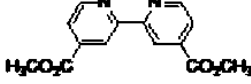
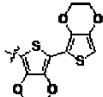
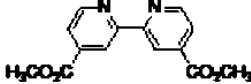
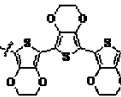
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
268	Ru			PF ₆	2
269	Ru			PF ₆	2
270	Ru			PF ₆	2
271	Ru			PF ₆	2
272	Ru			PF ₆	2
273	Ru			PF ₆	2
274	Ru			PF ₆	2
275	Ru			PF ₆	2
276	Ru			PF ₆	2
277	Ru			PF ₆	2

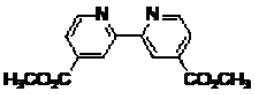
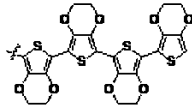
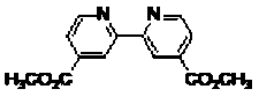
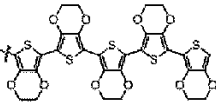
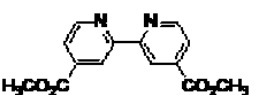
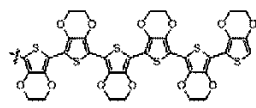
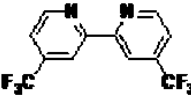
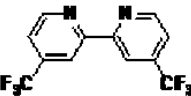
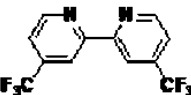
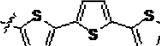
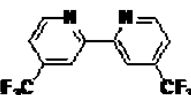
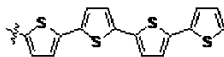
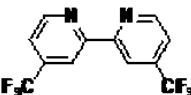
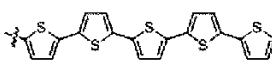
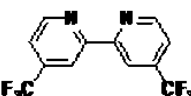
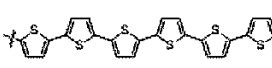
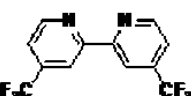
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
278	Ru			PF ₆	2
279	Ru			PF ₆	2
280	Ru			PF ₆	2
281	Ru			PF ₆	2
282	Ru			PF ₆	2
283	Ru			PF ₆	2
284	Ru			PF ₆	2
285	Ru			PF ₆	2
286	Ru			PF ₆	2
287	Ru			PF ₆	2

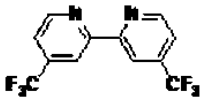
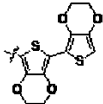
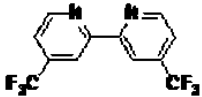
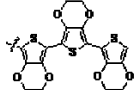
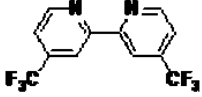
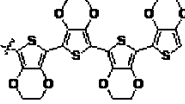
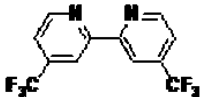
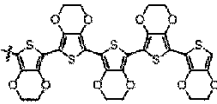
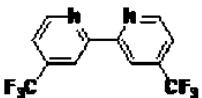
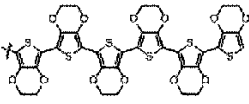
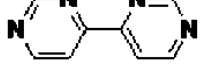
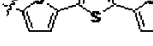
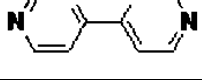
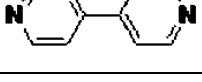
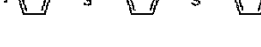
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
288	Ru			PF ₆	2
289	Ru			PF ₆	2
290	Ru			PF ₆	2
291	Ru			PF ₆	2
292	Ru			PF ₆	2
293	Ru			PF ₆	2
294	Ru			PF ₆	2
295	Ru			PF ₆	2
296	Ru			PF ₆	2
297	Ru			PF ₆	2

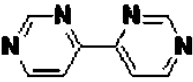
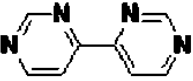
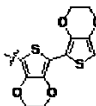
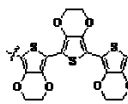
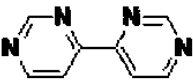
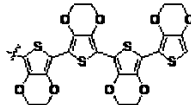
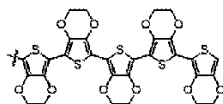
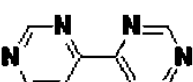
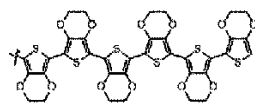
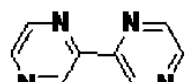
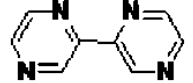
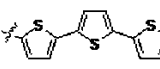
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
298	Ru			PF ₆	2
299	Ru			PF ₆	2
300	Ru			PF ₆	2
301	Ru			PF ₆	2
302	Ru			PF ₆	2
303	Ru			PF ₆	2
304	Ru			PF ₆	2
305	Ru			PF ₆	2
306	Ru			PF ₆	2
307	Ru			PF ₆	2

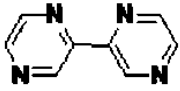
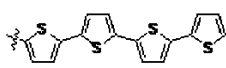
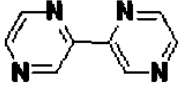
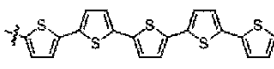
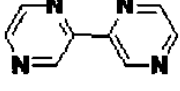
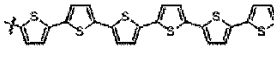
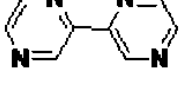
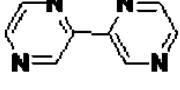
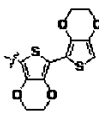
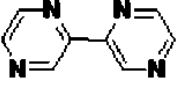
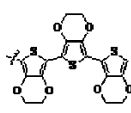
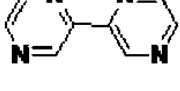
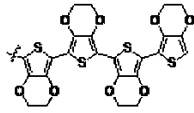
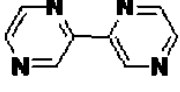
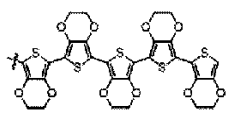
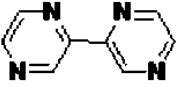
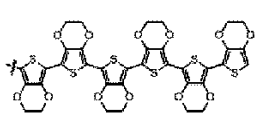
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
308	Ru			PF ₆	2
309	Ru			PF ₆	2
310	Ru			PF ₆	2
311	Ru			PF ₆	2
312	Ru			PF ₆	2
313	Ru			PF ₆	2
314	Ru			PF ₆	2
315	Ru			PF ₆	2
316	Ru			PF ₆	2
317	Ru			PF ₆	2

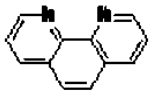
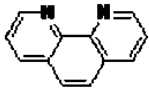
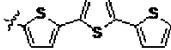
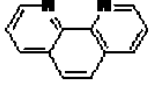
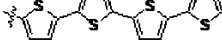
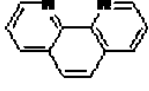
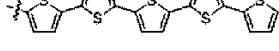
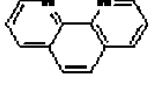
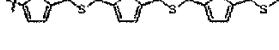
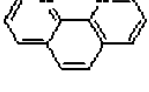
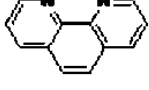
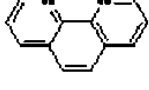
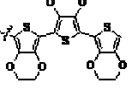
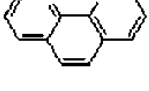
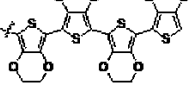
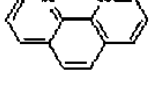
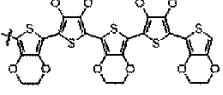
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
318	Ru			PF ₆	2
319	Ru			PF ₆	2
320	Ru			PF ₆	2
321	Ru			PF ₆	2
322	Ru			PF ₆	2
323	Ru			PF ₆	2
324	Ru			PF ₆	2
325	Ru			PF ₆	2
326	Ru			PF ₆	2
327	Ru			PF ₆	2

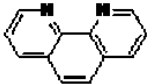
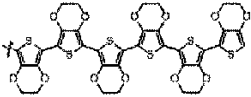
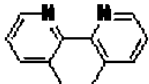
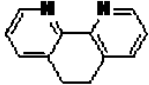
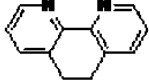
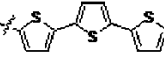
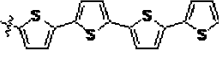
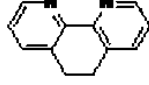
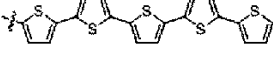
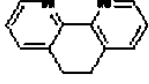
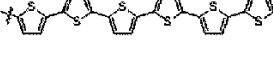
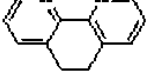
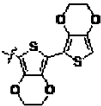
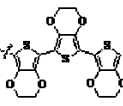
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
328	Ru			PF ₆	2
329	Ru			PF ₆	2
330	Ru			PF ₆	2
331	Ru			PF ₆	2
332	Ru			PF ₆	2
333	Ru			PF ₆	2
334	Ru			PF ₆	2
335	Ru			PF ₆	2
336	Ru			PF ₆	2
337	Ru			PF ₆	2

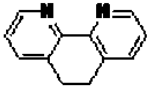
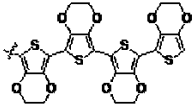
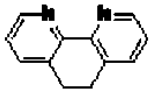
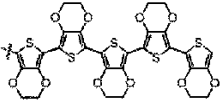
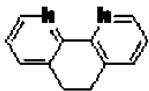
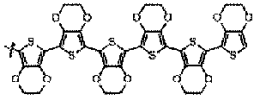
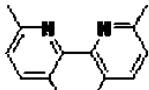
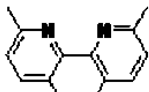
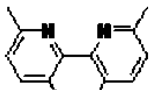
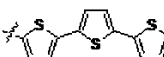
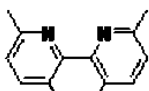
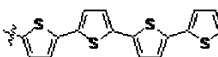
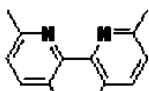
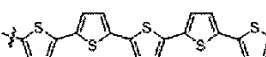
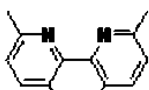
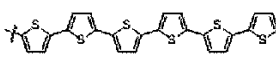
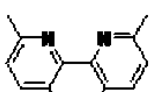
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
338	Ru			PF ₆	2
339	Ru			PF ₆	2
340	Ru			PF ₆	2
341	Ru			PF ₆	2
342	Ru			PF ₆	2
343	Ru			PF ₆	2
344	Ru			PF ₆	2
345	Ru			PF ₆	2
346	Ru			PF ₆	2
347	Ru			PF ₆	2

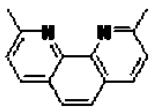
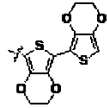
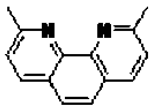
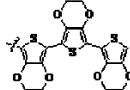
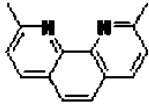
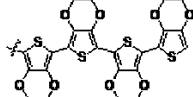
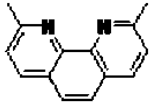
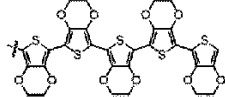
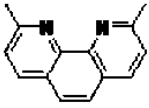
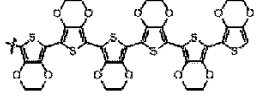
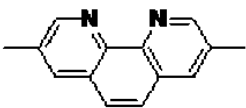
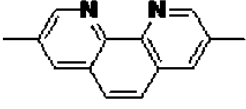
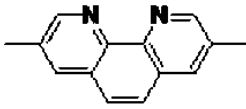
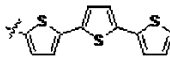
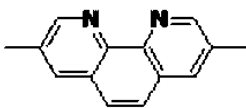
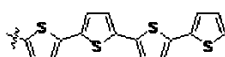
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
348	Ru			PF ₆	2
349	Ru			PF ₆	2
350	Ru			PF ₆	2
351	Ru			PF ₆	2
352	Ru			PF ₆	2
353	Ru			PF ₆	2
354	Ru			PF ₆	2
355	Ru			PF ₆	2
356	Ru			PF ₆	2
357	Ru			PF ₆	2

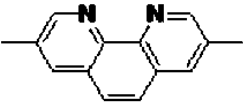
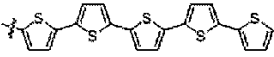
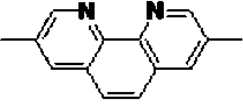
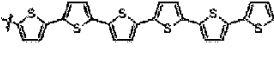
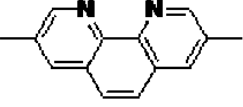
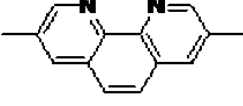
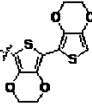
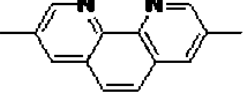
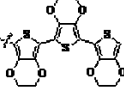
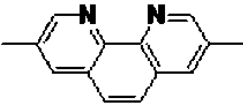
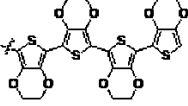
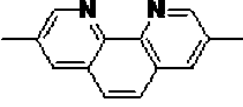
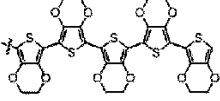
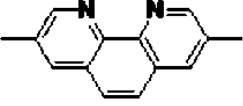
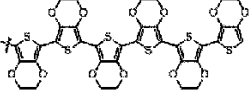
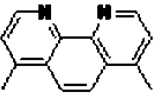
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
358	Ru			PF ₆	2
359	Ru			PF ₆	2
360	Ru			PF ₆	2
361	Ru			PF ₆	2
362	Ru			PF ₆	2
363	Ru			PF ₆	2
364	Ru			PF ₆	2
365	Ru			PF ₆	2
366	Ru			PF ₆	2
367	Ru			PF ₆	2

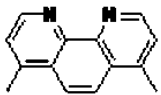
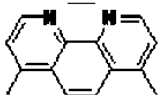
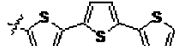
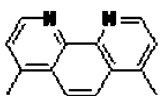
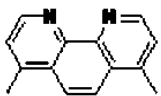
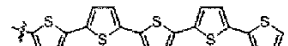
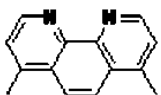
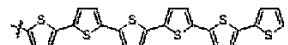
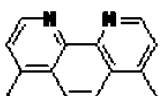
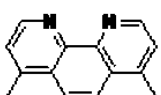
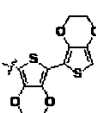
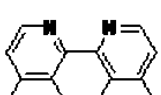
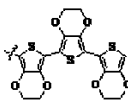
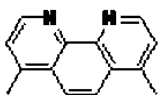
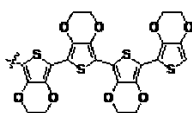
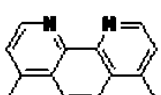
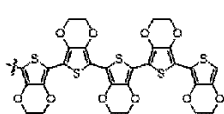
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
368	Ru			PF ₆	2
369	Ru			PF ₆	2
370	Ru			PF ₆	2
371	Ru			PF ₆	2
372	Ru			PF ₆	2
373	Ru			PF ₆	2
374	Ru			PF ₆	2
375	Ru			PF ₆	2
376	Ru			PF ₆	2

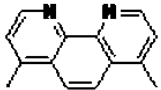
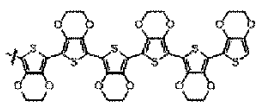
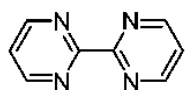
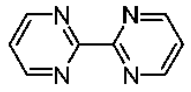
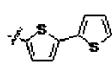
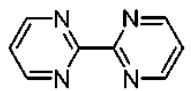
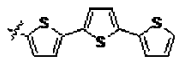
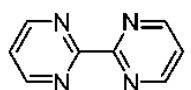
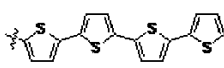
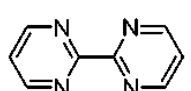
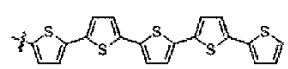
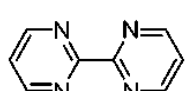
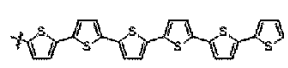
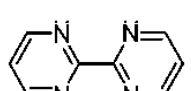
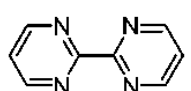
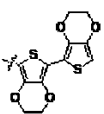
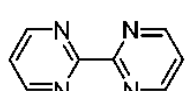
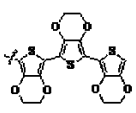
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
377	Ru			PF ₆	2
378	Ru			PF ₆	2
379	Ru			PF ₆	2
380	Ru			PF ₆	2
381	Ru			PF ₆	2
382	Ru			PF ₆	2
383	Ru			PF ₆	2
384	Ru			PF ₆	2
385	Ru			PF ₆	2

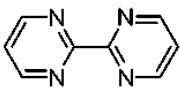
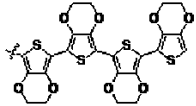
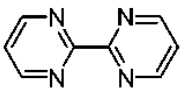
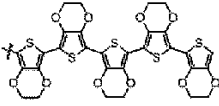
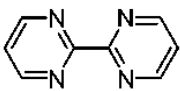
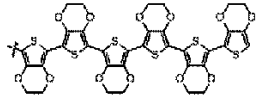
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
386	Ru			PF ₆	2
387	Ru			PF ₆	2
388	Ru			PF ₆	2
389	Ru			PF ₆	2
390	Ru			PF ₆	2
391	Ru			PF ₆	2
392	Ru			PF ₆	2
393	Ru			PF ₆	2
394	Ru			PF ₆	2
395	Ru			PF ₆	2

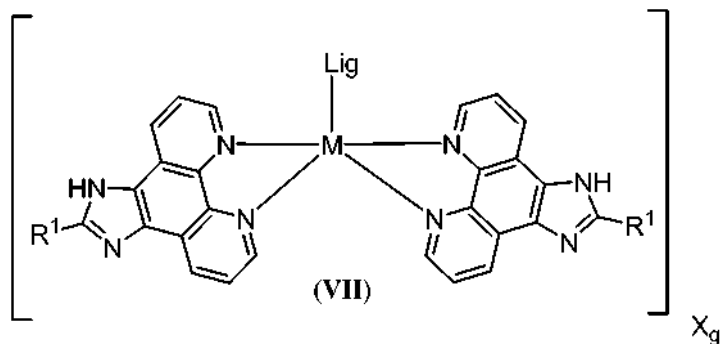
(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
396	Ru			PF ₆	2
397	Ru			PF ₆	2
398	Ru			PF ₆	2
399	Ru			PF ₆	2
400	Ru			PF ₆	2
401	Ru			PF ₆	2
402	Ru			PF ₆	2
403	Ru			PF ₆	2
404	Ru			PF ₆	2
405	Ru			PF ₆	2

(continuación)

Entrada	M	Lig	R ¹	X	n
406	Ru			PF ₆	2
407	Ru			PF ₆	2
408	Ru			PF ₆	2

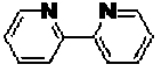
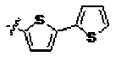
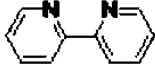
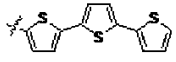
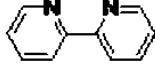
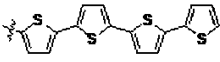
Realizaciones a modo de ejemplo incluyen compuestos que tienen la fórmula (VII) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



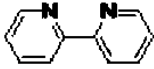
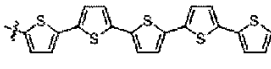
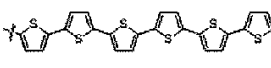
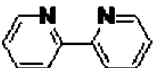
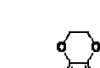
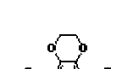
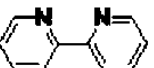
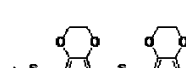
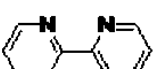
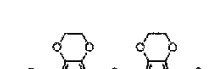
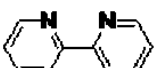
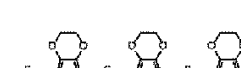
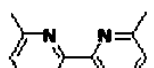
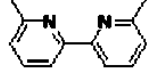
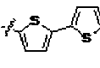
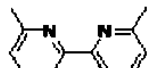
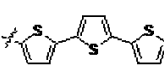
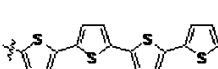
5

en la que los ejemplos no limitantes de M, Lig, y R¹ se definen en el presente documento a continuación en la Tabla 2.

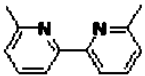
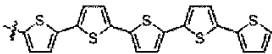
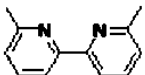
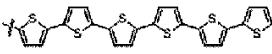
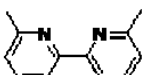
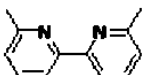
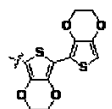
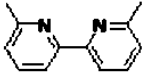
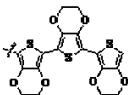
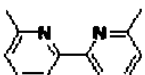
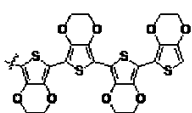
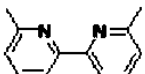
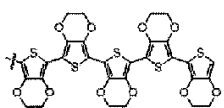
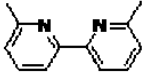
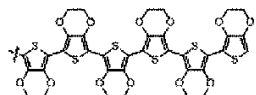
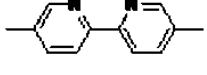
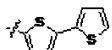
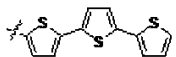
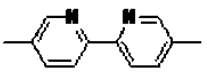
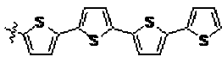
Tabla 2:

Entrada	M	Lig	R ¹	X	G
1	Ru			Cl	2
2	Ru			Cl	2
3	Ru			Cl	2
4	Ru			Cl	2

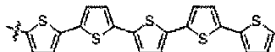
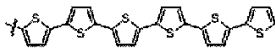
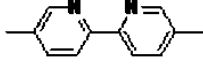
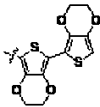
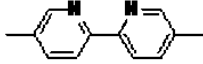
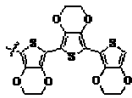
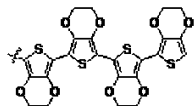
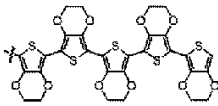
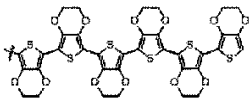
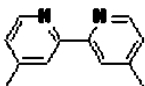
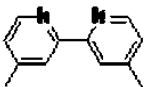
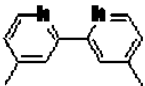
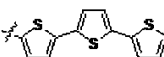
(continuación)

5	Ru			Cl	2
6	Ru			Cl	2
7	Ru			Cl	2
8	Ru			Cl	2
9	Ru			Cl	2
10	Ru			Cl	2
11	Ru			Cl	2
12	Ru			Cl	2
13	Ru			Cl	2
14	Ru			Cl	2
15	Ru			Cl	2
16	Ru			Cl	2

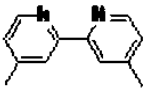
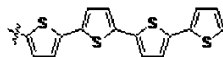
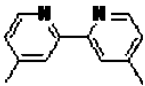
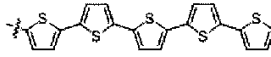
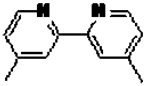
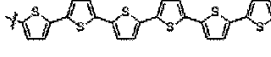
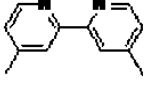
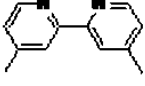
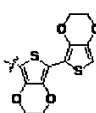
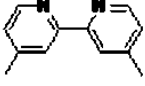
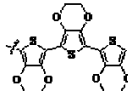
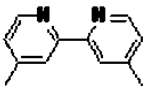
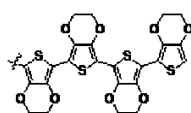
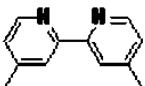
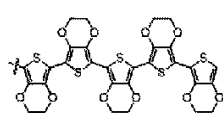
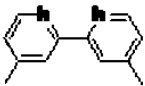
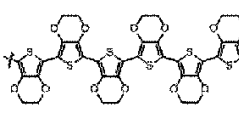
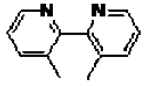
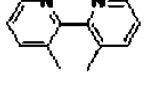
(continuación)

17	Ru			Cl	2
18	Ru			Cl	2
19	Ru			Cl	2
20	Ru			Cl	2
21	Ru			Cl	2
22	Ru			Cl	2
23	Ru			Cl	2
24	Ru			Cl	2
25	Ru			Cl	2
26	Ru			Cl	2
27	Ru			Cl	2
28	Ru			Cl	2

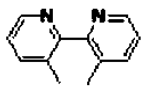
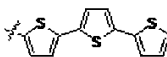
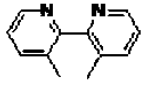
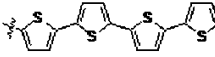
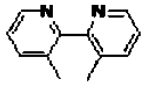
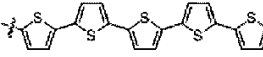
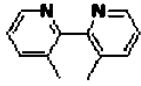
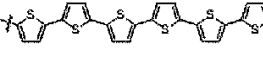
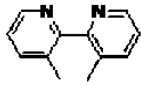
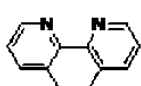
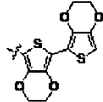
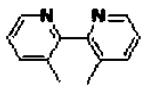
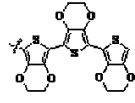
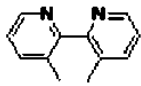
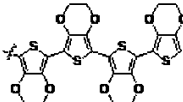
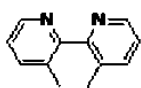
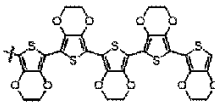
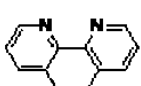
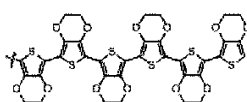
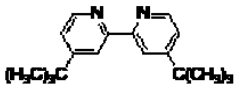
(continuación)

29	Ru			Cl	2
30	Ru			Cl	2
31	Ru			Cl	2
32	Ru			Cl	2
33	Ru			Cl	2
34	Ru			Cl	2
35	Ru			Cl	2
36	Ru			Cl	2
37	Ru			Cl	2
38	Ru			Cl	2
39	Ru			Cl	2

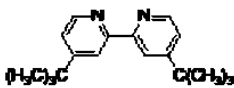
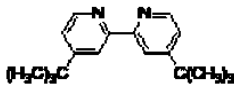
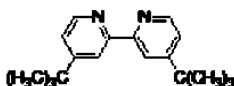
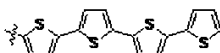
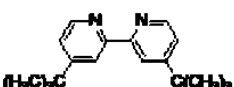
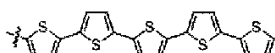
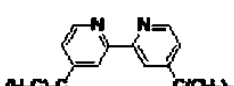
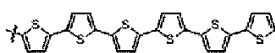
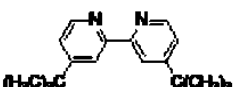
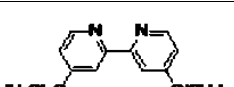
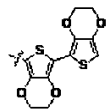
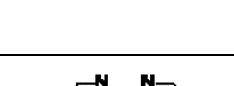
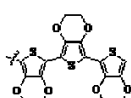
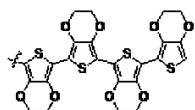
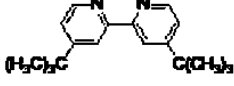
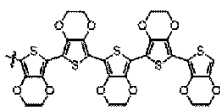
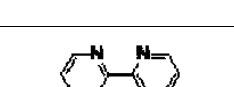
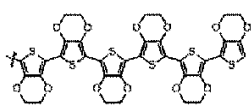
(continuación)

40	Ru			Cl	2
41	Ru			Cl	2
42	Ru			Cl	2
43	Ru			Cl	2
44	Ru			Cl	2
45	Ru			Cl	2
46	Ru			Cl	2
47	Ru			Cl	2
48	Ru			Cl	2
49	Ru			Cl	2
50	Ru			Cl	2

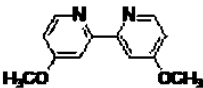
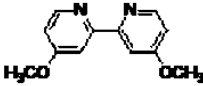
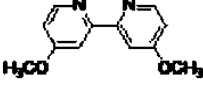
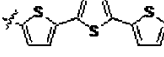
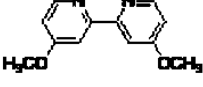
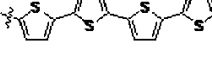
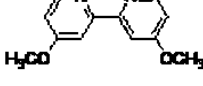
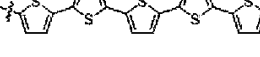
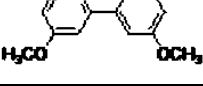
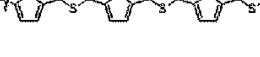
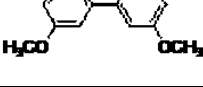
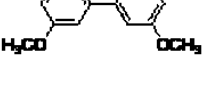
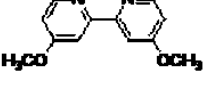
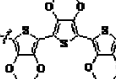
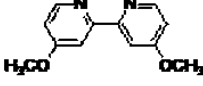
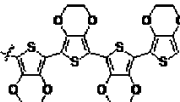
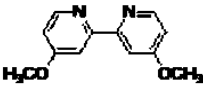
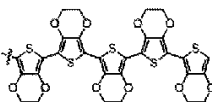
(continuación)

51	Ru			Cl	2
52	Ru			Cl	2
53	Ru			Cl	2
54	Ru			Cl	2
55	Ru			Cl	2
56	Ru			Cl	2
57	Ru			Cl	2
58	Ru			Cl	2
59	Ru			Cl	2
60	Ru			Cl	2
61	Ru			Cl	2

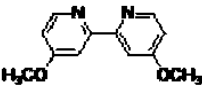
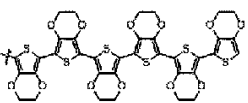
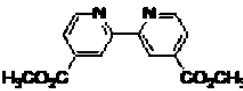
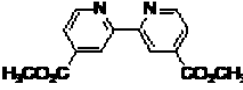
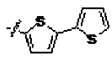
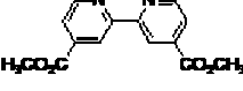
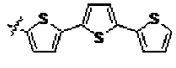
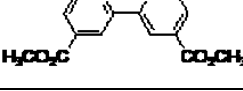
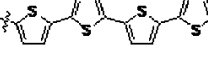
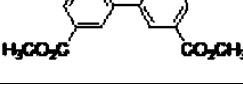
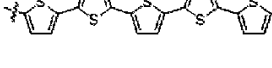
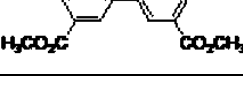
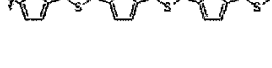
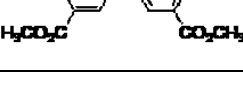
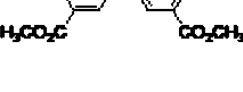
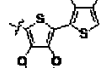
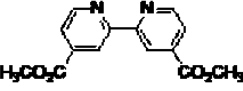
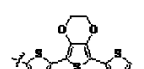
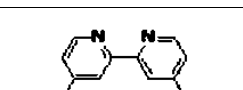
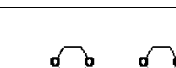
(continuación)

62	Ru			Cl	2
63	Ru			Cl	2
64	Ru			Cl	2
65	Ru			Cl	2
66	Ru			Cl	2
67	Ru			Cl	2
68	Ru			Cl	2
69	Ru			Cl	2
70	Ru			Cl	2
71	Ru			Cl	2
72	Ru			Cl	2

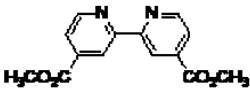
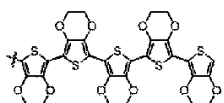
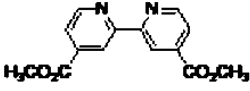
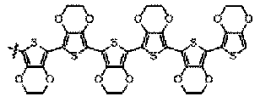
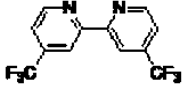
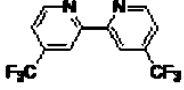
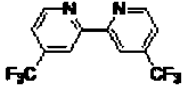
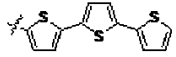
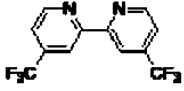
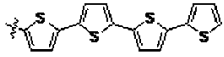
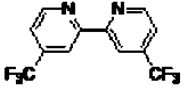
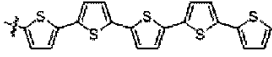
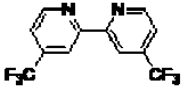
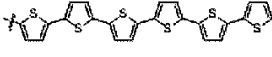
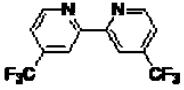
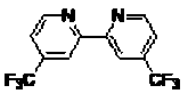
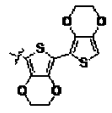
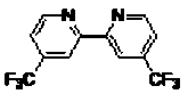
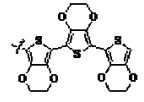
(continuación)

73	Ru			Cl	2
74	Ru			Cl	2
75	Ru			Cl	2
76	Ru			Cl	2
77	Ru			Cl	2
78	Ru			Cl	2
79	Ru			Cl	2
80	Ru			Cl	2
81	Ru			Cl	2
82	Ru			Cl	2
83	Ru			Cl	2

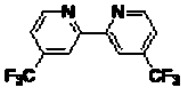
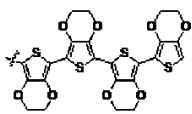
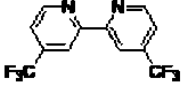
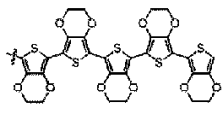
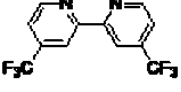
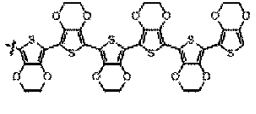
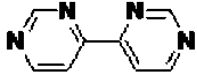
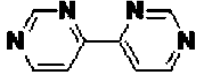
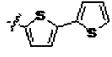
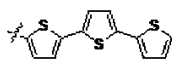
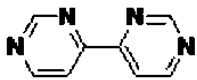
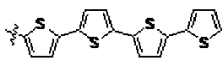
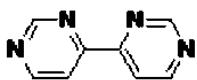
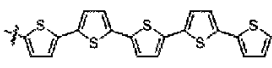
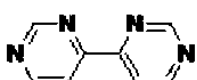
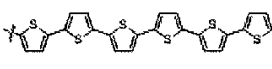
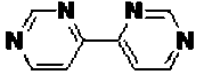
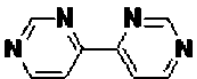
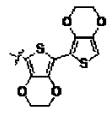
(continuación)

84	Ru			Cl	2
85	Ru			Cl	2
86	Ru			Cl	2
87	Ru			Cl	2
88	Ru			Cl	2
89	Ru			Cl	2
90	Ru			Cl	2
91	Ru			Cl	2
92	Ru			Cl	2
93	Ru			Cl	2
94	Ru			Cl	2

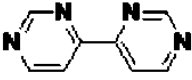
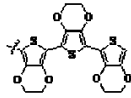
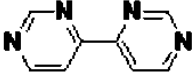
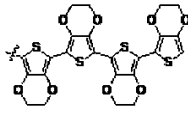
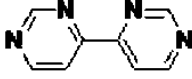
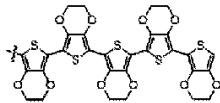
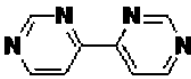
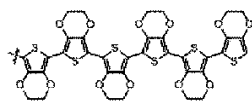
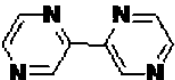
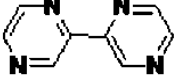
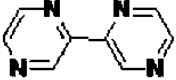
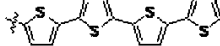
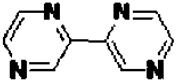
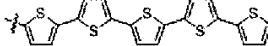
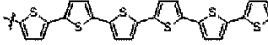
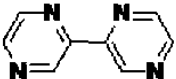
(continuación)

95	Ru			Cl	2
96	Ru			Cl	2
97	Ru			Cl	2
98	Ru			Cl	2
99	Ru			Cl	2
100	Ru			Cl	2
101	Ru			Cl	2
102	Ru			Cl	2
103	Ru			Cl	2
104	Ru			Cl	2
105	Ru			Cl	2

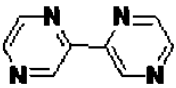
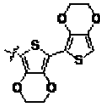
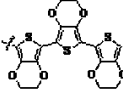
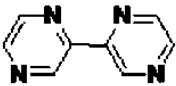
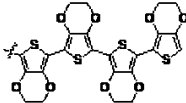
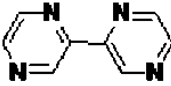
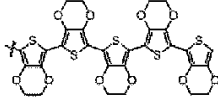
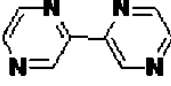
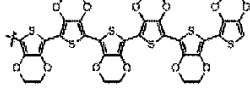
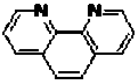
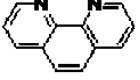
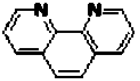
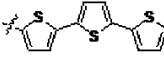
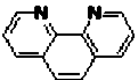
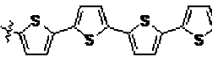
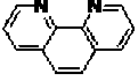
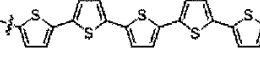
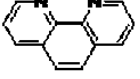
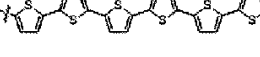
(continuación)

106	Ru			Cl	2
107	Ru			Cl	2
108	Ru			Cl	2
109	Ru			Cl	2
110	Ru			Cl	2
111	Ru			Cl	2
112	Ru			Cl	2
113	Ru			Cl	2
114	Ru			Cl	2
115	Ru			Cl	2
116	Ru			Cl	2

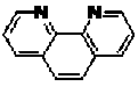
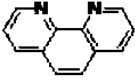
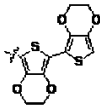
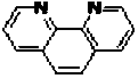
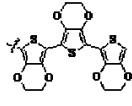
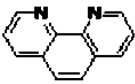
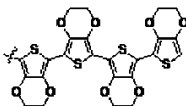
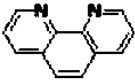
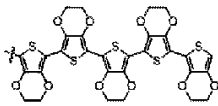
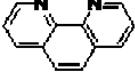
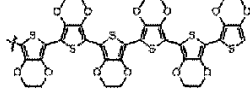
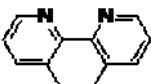
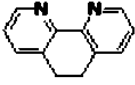
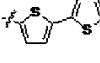
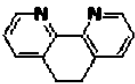
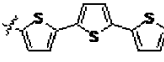
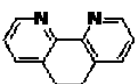
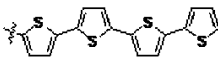
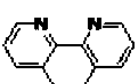
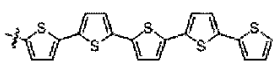
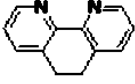
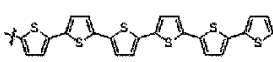
(continuación)

117	Ru			Cl	2
118	Ru			Cl	2
119	Ru			Cl	2
120	Ru			Cl	2
121	Ru			Cl	2
122	Ru			Cl	2
123	Ru			Cl	2
124	Ru			Cl	2
125	Ru			Cl	2
126	Ru			Cl	2
127	Ru			Cl	2

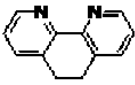
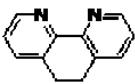
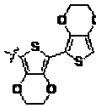
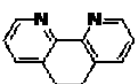
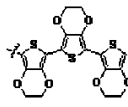
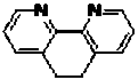
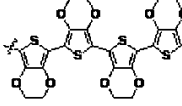
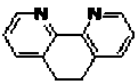
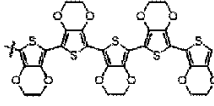
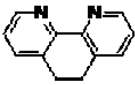
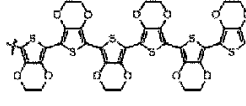
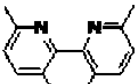
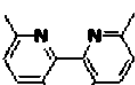
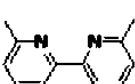
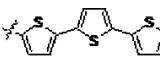
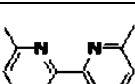
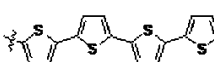
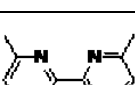
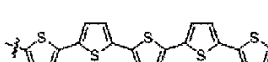
(continuación)

128	Ru			Cl	2
129	Ru			Cl	2
130	Ru			Cl	2
131	Ru			Cl	2
132	Ru			Cl	2
133	Ru			Cl	2
134	Ru			Cl	2
135	Ru			Cl	2
136	Ru			Cl	2
137	Ru			Cl	2
138	Ru			Cl	2

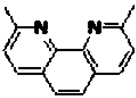
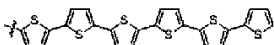
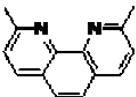
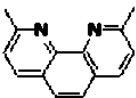
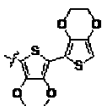
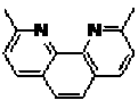
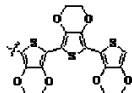
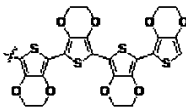
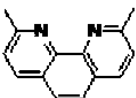
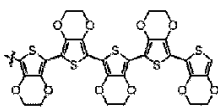
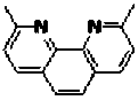
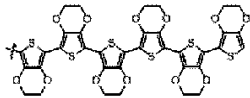
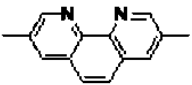
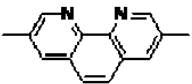
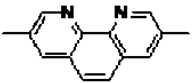
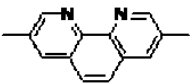
(continuación)

139	Ru			Cl	2
140	Ru			Cl	2
141	Ru			Cl	2
142	Ru			Cl	2
143	Ru			Cl	2
144	Ru			Cl	2
145	Ru			Cl	2
146	Ru			Cl	2
147	Ru			Cl	2
148	Ru			Cl	2
149	Ru			Cl	2
150	Ru			Cl	2

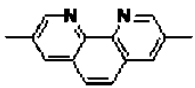
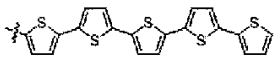
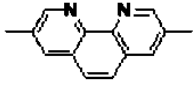
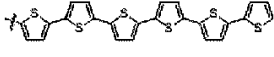
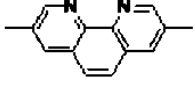
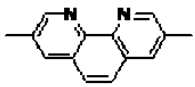
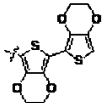
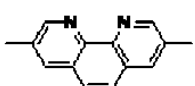
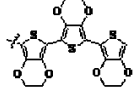
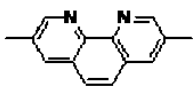
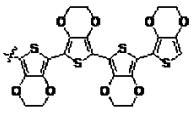
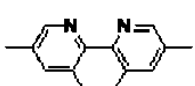
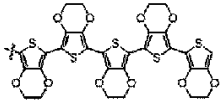
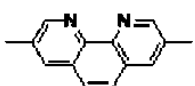
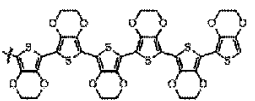
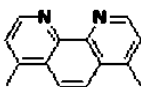
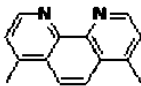
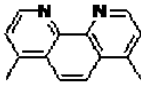
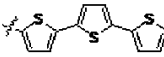
(continuación)

151	Ru			Cl	2
152	Ru			Cl	2
153	Ru			Cl	2
154	Ru			Cl	2
155	Ru			Cl	2
156	Ru			Cl	2
157	Ru			Cl	2
158	Ru			Cl	2
159	Ru			Cl	2
160	Ru			Cl	2
161	Ru			Cl	2

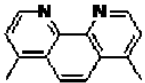
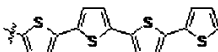
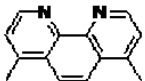
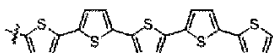
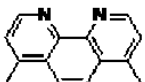
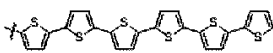
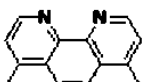
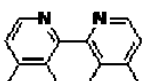
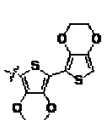
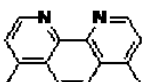
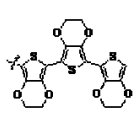
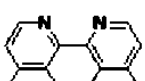
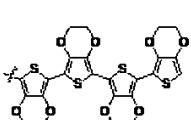
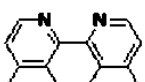
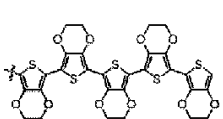
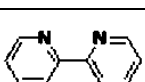
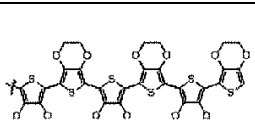
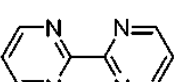
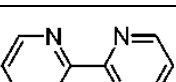
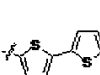
(continuación)

162	Ru			Cl	2
163	Ru			Cl	2
164	Ru			Cl	2
165	Ru			Cl	2
166	Ru			Cl	2
167	Ru			Cl	2
168	Ru			Cl	2
169	Ru			Cl	2
170	Ru			Cl	2
171	Ru			Cl	2
172	Ru			Cl	2

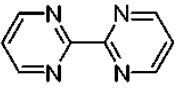
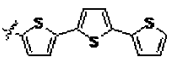
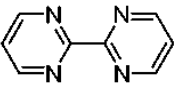
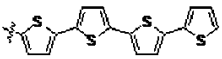
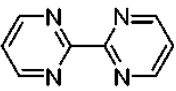
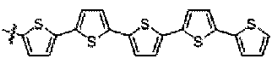
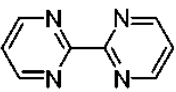
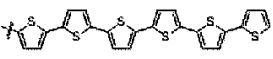
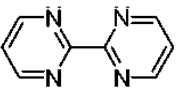
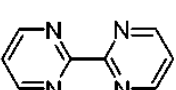
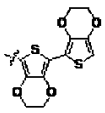
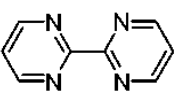
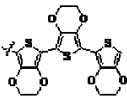
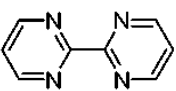
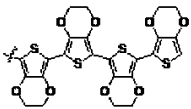
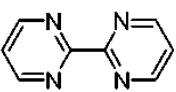
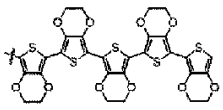
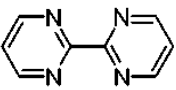
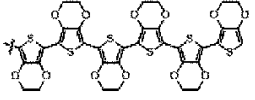
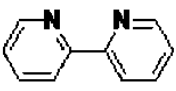
(continuación)

173	Ru			Cl	2
174	Ru			Cl	2
175	Ru			Cl	2
176	Ru			Cl	2
177	Ru			Cl	2
178	Ru			Cl	2
179	Ru			Cl	2
180	Ru			Cl	2
181	Ru			Cl	2
182	Ru			Cl	2
183	Ru			Cl	2

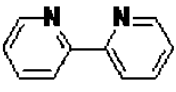
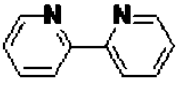
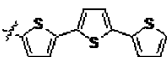
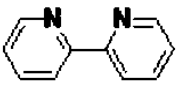
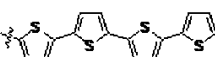
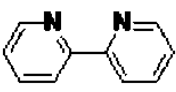
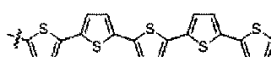
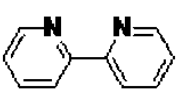
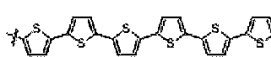
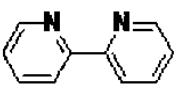
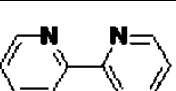
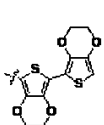
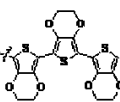
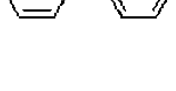
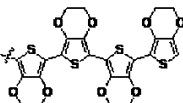
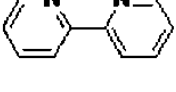
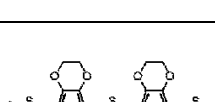
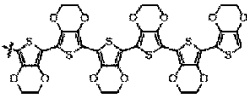
(continuación)

184	Ru			Cl	2
185	Ru			Cl	2
186	Ru			Cl	2
187	Ru			Cl	2
188	Ru			Cl	2
189	Ru			Cl	2
190	Ru			Cl	2
191	Ru			Cl	2
192	Ru			Cl	2
193	Ru			Cl	2
194	Ru			Cl	2

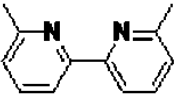
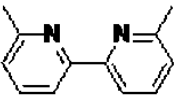
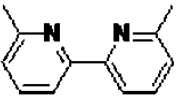
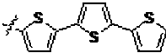
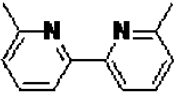
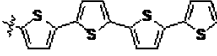
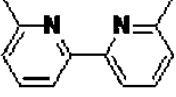
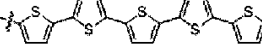
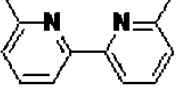
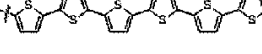
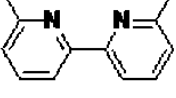
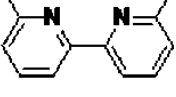
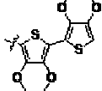
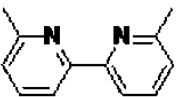
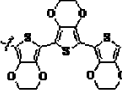
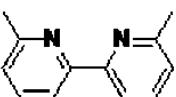
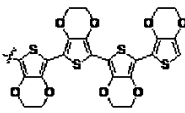
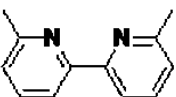
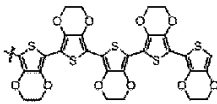
(continuación)

195	Ru			Cl	2
196	Ru			Cl	2
197	Ru			Cl	2
198	Ru			Cl	2
199	Ru			Cl	2
200	Ru			Cl	2
201	Ru			Cl	2
202	Ru			Cl	2
203	Ru			Cl	2
204	Ru			Cl	2
205	Ru			PF ₆	2

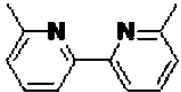
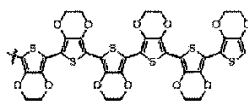
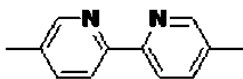
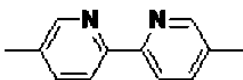
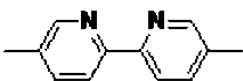
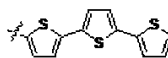
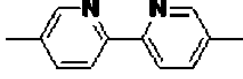
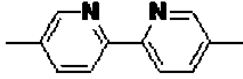
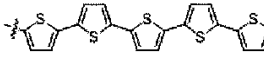
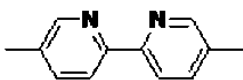
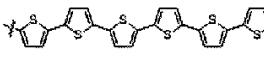
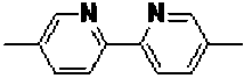
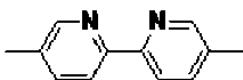
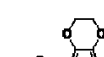
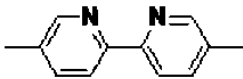
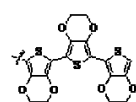
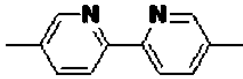
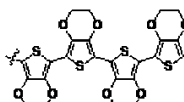
(continuación)

206	Ru			PF ₆	2
207	Ru			PF ₆	2
208	Ru			PF ₆	2
209	Ru			PF ₆	2
210				PF ₆	2
211	Ru			PF ₆	2
212	Ru			PF ₆	2
213	Ru			PF ₆	2
214	Ru			PF ₆	2
215	Ru			PF ₆	2
216	Ru			PF ₆	2

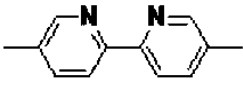
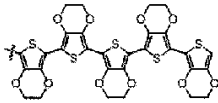
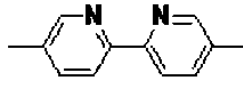
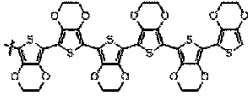
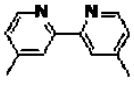
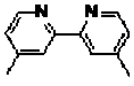
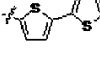
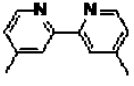
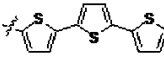
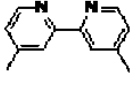
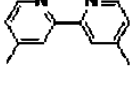
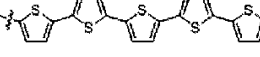
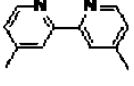
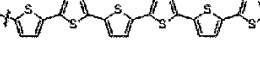
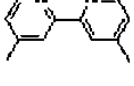
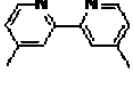
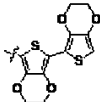
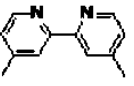
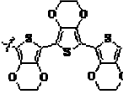
(continuación)

217	Ru			PF ₆	2
218	Ru			PF ₆	2
219	Ru			PF ₆	2
220	Ru			PF ₆	2
221	Ru			PF ₆	2
222	Ru			PF ₆	2
223	Ru			PF ₆	2
224	Ru			PF ₆	2
225	Ru			PF ₆	2
226	Ru			PF ₆	2
227	Ru			PF ₆	2

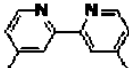
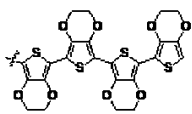
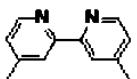
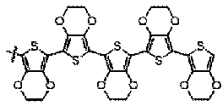
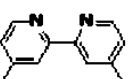
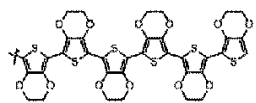
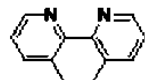
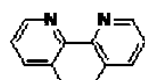
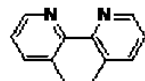
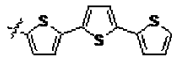
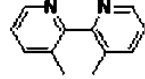
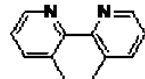
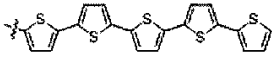
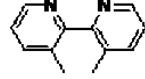
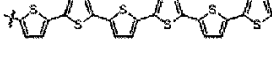
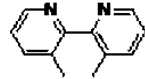
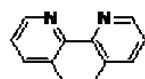
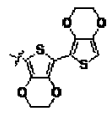
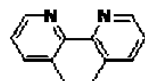
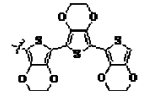
(continuación)

228	Ru			PF ₆	2
229	Ru			PF ₆	2
230	Ru			PF ₆	2
231	Ru			PF ₆	2
232	Ru			PF ₆	2
233	Ru			PF ₆	2
234	Ru			PF ₆	2
235	Ru			PF ₆	2
236	Ru			PF ₆	2
237	Ru			PF ₆	2
238	Ru			PF ₆	2

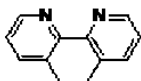
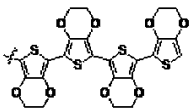
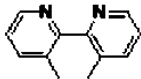
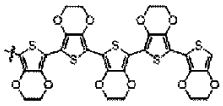
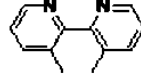
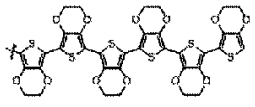
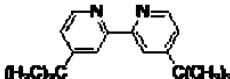
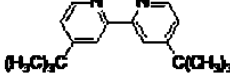
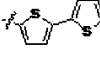
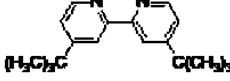
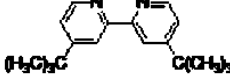
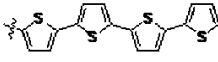
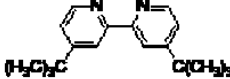
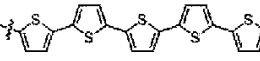
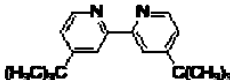
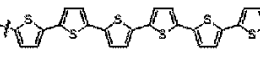
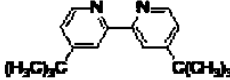
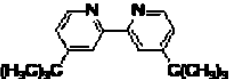
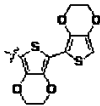
(continuación)

239	Ru			PF ₆	2
240	Ru			PF ₆	2
241	Ru			PF ₆	2
242	Ru			PF ₆	2
243	Ru			PF ₆	2
244	Ru			PF ₆	2
245	Ru			PF ₆	2
246	Ru			PF ₆	2
247	Ru			PF ₆	2
248	Ru			PF ₆	2
249	Ru			PF ₆	2

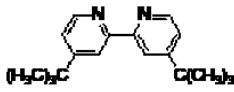
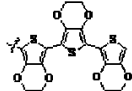
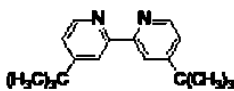
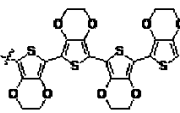
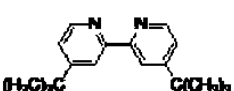
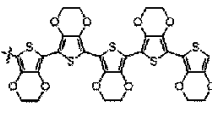
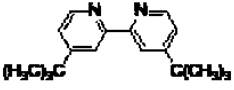
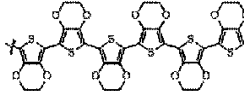
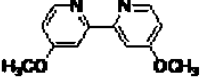
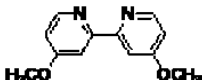
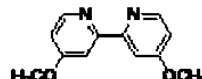
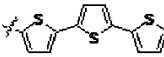
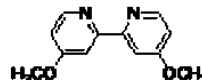
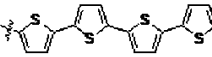
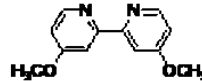
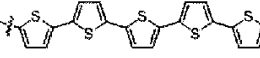
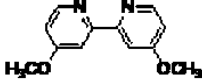
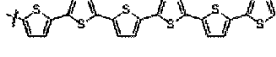
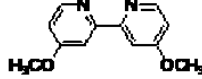
(continuación)

250	Ru			PF ₆	2
251	Ru			PF ₆	2
252	Ru			PF ₆	2
253	Ru			PF ₆	2
254	Ru			PF ₆	2
255	Ru			PF ₆	2
256	Ru			PF ₆	2
257	Ru			PF ₆	2
258	Ru			PF ₆	2
259	Ru			PF ₆	2
260	Ru			PF ₆	2
261	Ru			PF ₆	2

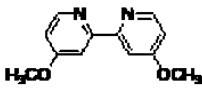
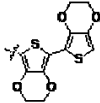
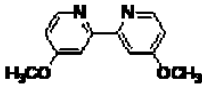
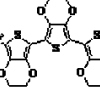
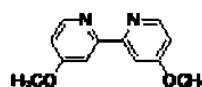
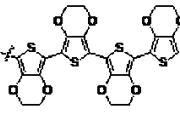
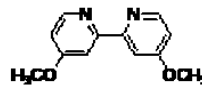
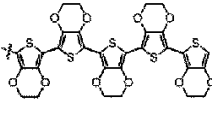
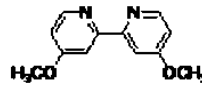
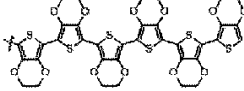
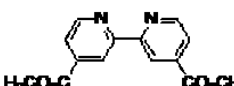
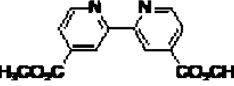
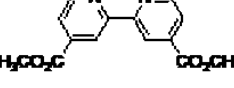
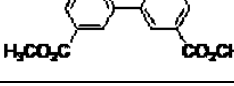
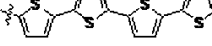
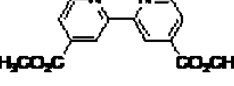
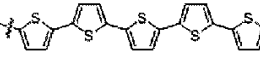
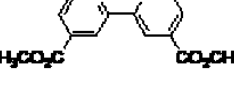
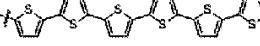
(continuación)

262	Ru			PF ₆	2
263	Ru			PF ₆	2
264	Ru			PF ₆	2
265	Ru			PF ₆	2
266	Ru			PF ₆	2
267	Ru			PF ₆	2
268	Ru			PF ₆	2
269	Ru			PF ₆	2
270	Ru			PF ₆	2
271	Ru			PF ₆	2
272	Ru			PF ₆	2

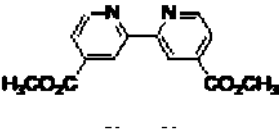
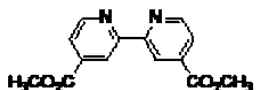
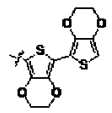
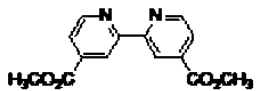
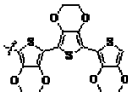
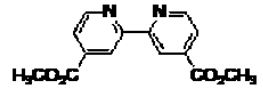
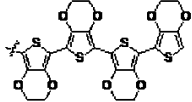
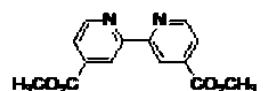
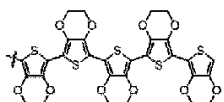
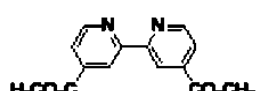
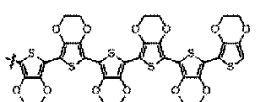
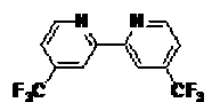
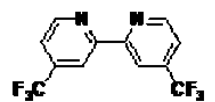
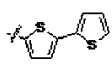
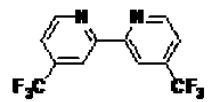
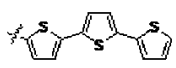
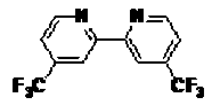
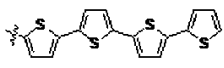
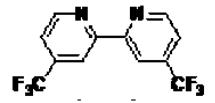
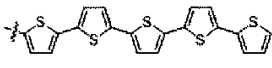
(continuación)

273	Ru			PF ₆	2
274	Ru			PF ₆	2
275	Ru			PF ₆	2
276	Ru			PF ₆	2
277	Ru			PF ₆	2
278	Ru			PF ₆	2
279	Ru			PF ₆	2
280	Ru			PF ₆	2
281	Ru			PF ₆	2
282	Ru			PF ₆	2
283	Ru			PF ₆	2

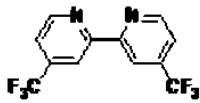
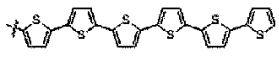
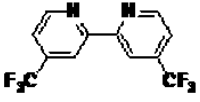
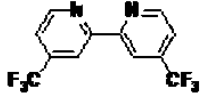
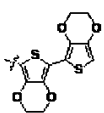
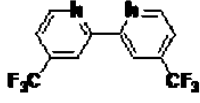
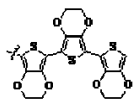
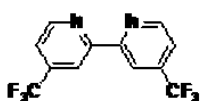
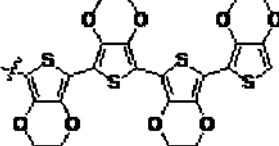
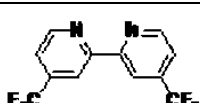
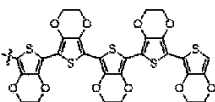
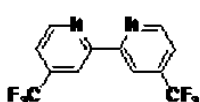
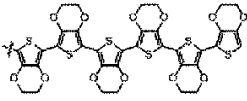
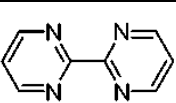
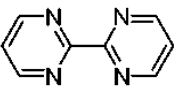
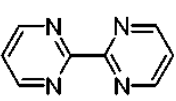
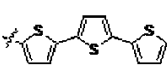
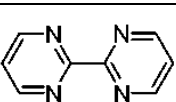
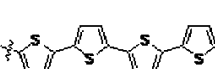
(continuación)

284	Ru			PF ₆	2
285	Ru			PF ₆	2
286	Ru			PF ₆	2
287	Ru			PF ₆	2
288	Ru			PF ₆	2
289	Ru			PF ₆	2
290	Ru			PF ₆	2
291	Ru			PF ₆	2
292	Ru			PF ₆	2
293	Ru			PF ₆	2
294	Ru			PF ₆	2

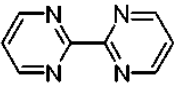
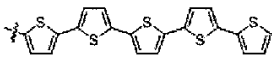
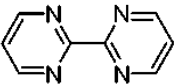
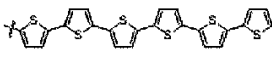
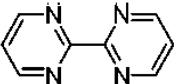
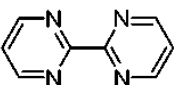
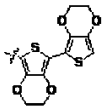
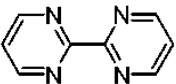
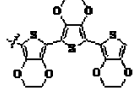
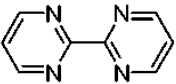
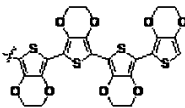
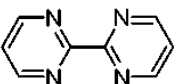
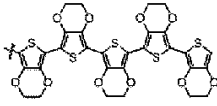
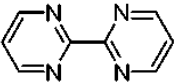
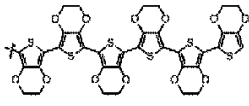
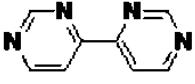
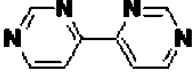
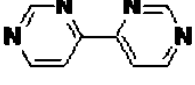
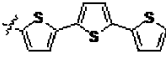
(continuación)

295	Ru			PF ₆	2
296	Ru			PF ₆	2
297	Ru			PF ₆	2
298	Ru			PF ₆	2
299	Ru			PF ₆	2
300	Ru			PF ₆	2
301	Ru			PF ₆	2
302	Ru			PF ₆	2
303	Ru			PF ₆	2
304	Ru			PF ₆	2
305	Ru			PF ₆	2

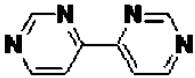
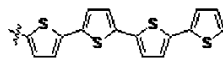
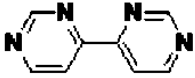
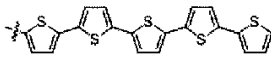
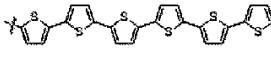
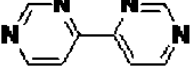
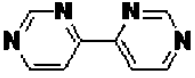
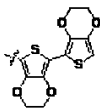
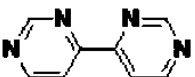
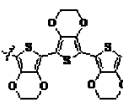
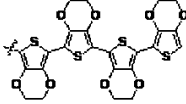
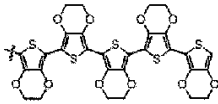
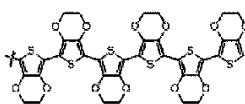
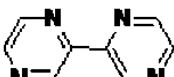
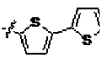
(continuación)

306	Ru			PF ₆	2
307	Ru			PF ₆	2
308	Ru			PF ₆	2
309	Ru			PF ₆	2
310	Ru			PF ₆	2
311	Ru			PF ₆	2
312	Ru			PF ₆	2
313	Ru			PF ₆	2
314	Ru			PF ₆	2
315	Ru			PF ₆	2
316	Ru			PF ₆	2

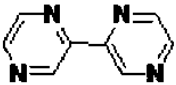
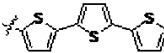
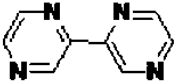
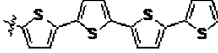
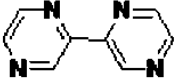
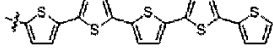
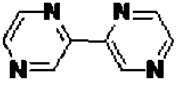
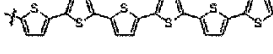
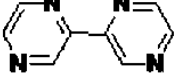
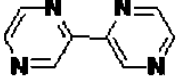
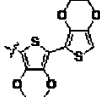
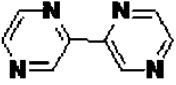
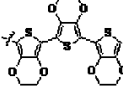
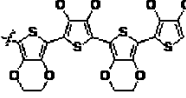
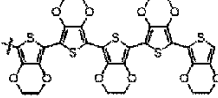
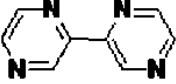
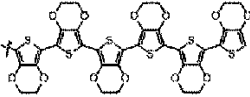
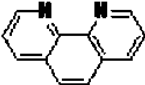
(continuación)

317	Ru			PF ₆	2
318	Ru			PF ₆	2
319	Ru			PF ₆	2
320	Ru			PF ₆	2
321	Ru			PF ₆	2
322	Ru			PF ₆	2
323	Ru			PF ₆	2
324	Ru			PF ₆	2
325	Ru			PF ₆	2
326	Ru			PF ₆	2
327	Ru			PF ₆	2

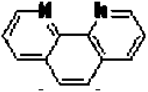
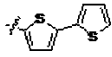
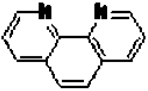
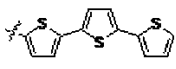
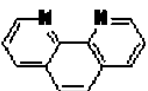
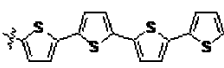
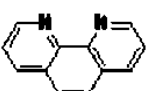
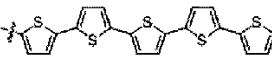
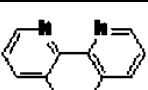
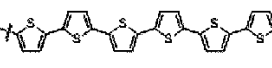
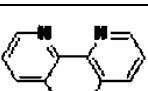
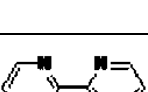
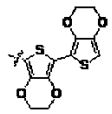
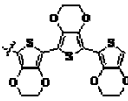
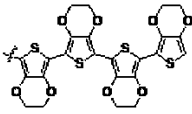
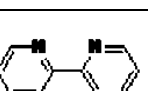
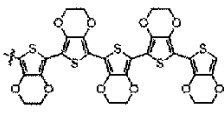
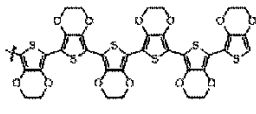
(continuación)

328	Ru			PF ₆	2
329	Ru			PF ₆	2
330	Ru			PF ₆	2
331	Ru			PF ₆	2
332	Ru			PF ₆	2
333	Ru			PF ₆	2
334	Ru			PF ₆	2
335	Ru			PF ₆	2
336	Ru			PF ₆	2
337	Ru			PF ₆	2
338	Ru			PF ₆	2

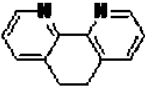
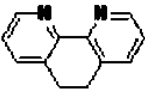
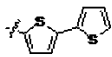
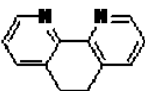
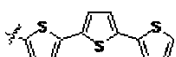
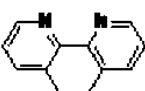
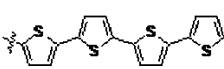
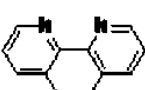
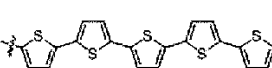
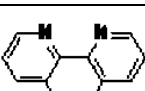
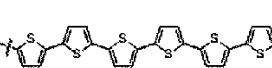
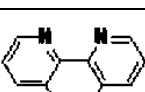
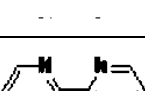
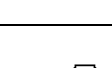
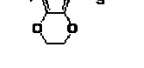
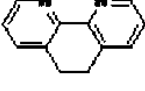
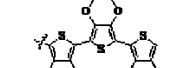
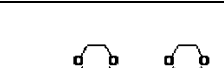
(continuación)

339	Ru			PF ₆	2
340	Ru			PF ₆	2
341	Ru			PF ₆	2
342	Ru			PF ₆	2
343	Ru			PF ₆	2
344	Ru			PF ₆	2
345	Ru			PF ₆	2
346	Ru			PF ₆	2
347	Ru			PF ₆	2
348	Ru			PF ₆	2
349	Ru			PF ₆	2

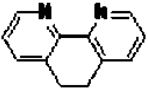
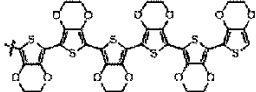
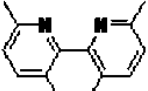
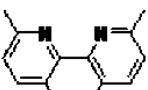
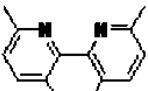
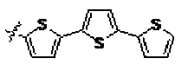
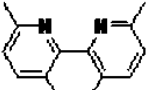
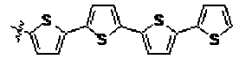
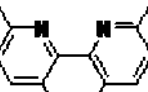
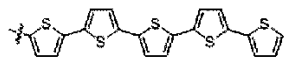
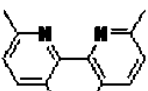
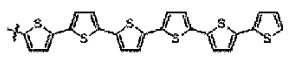
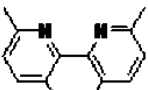
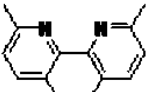
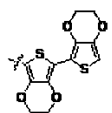
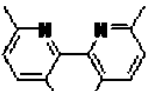
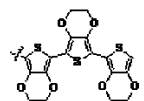
(continuación)

350	Ru			PF ₆	2
351	Ru			PF ₆	2
352	Ru			PF ₆	2
353	Ru			PF ₆	2
354	Ru			PF ₆	2
355	Ru			PF ₆	2
356	Ru			PF ₆	2
357	Ru			PF ₆	2
358	Ru			PF ₆	2
359	Ru			PF ₆	2
360	Ru			PF ₆	2

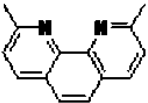
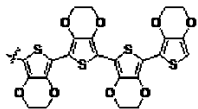
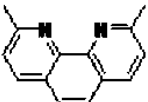
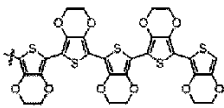
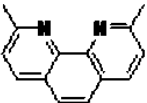
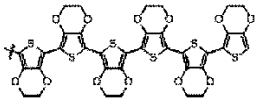
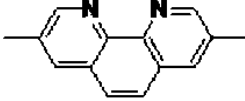
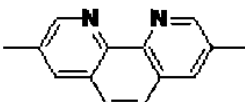
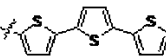
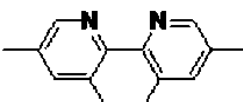
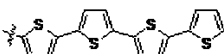
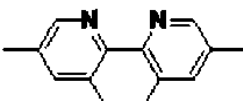
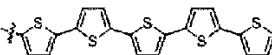
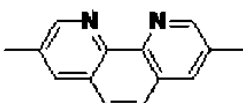
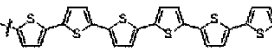
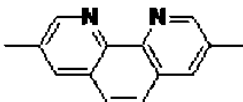
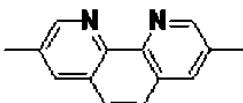
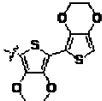
(continuación)

361	Ru			PF ₆	2
362	Ru			PF ₆	2
363	Ru			PF ₆	2
364	Ru			PF ₆	2
365	Ru			PF ₆	2
366	Ru			PF ₆	2
367	Ru			PF ₆	2
368	Ru			PF ₆	2
369	Ru			PF ₆	2
370	Ru			PF ₆	2
371	Ru			PF ₆	2

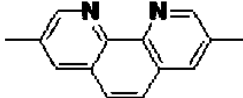
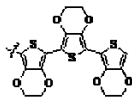
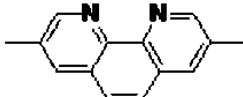
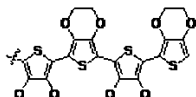
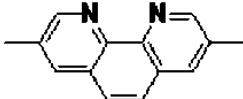
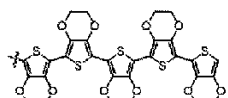
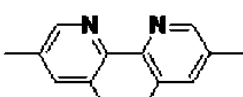
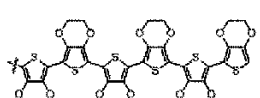
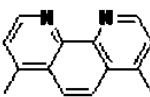
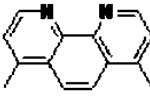
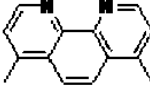
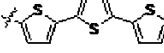
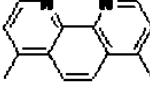
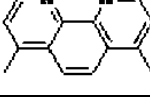
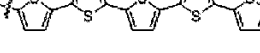
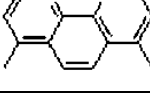
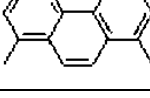
(continuación)

372	Ru			PF ₆	2
373	Ru			PF ₆	2
374	Ru			PF ₆	2
375	Ru			PF ₆	2
376	Ru			PF ₆	2
377	Ru			PF ₆	2
378	Ru			PF ₆	2
379	Ru			PF ₆	2
380	Ru			PF ₆	2
381	Ru			PF ₆	2

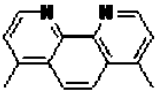
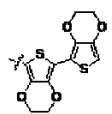
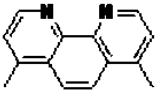
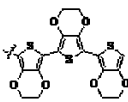
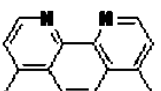
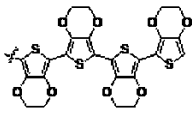
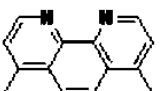
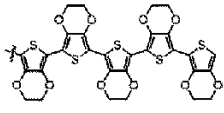
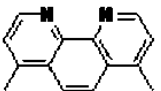
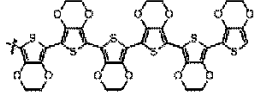
(continuación)

382	Ru			PF ₆	2
383	Ru			PF ₆	2
384	Ru			PF ₆	2
385	Ru			PF ₆	2
386	Ru			PF ₆	2
387	Ru			PF ₆	2
388	Ru			PF ₆	2
389	Ru			PF ₆	2
390	Ru			PF ₆	2
391	Ru			PF ₆	2
392	Ru			PF ₆	2

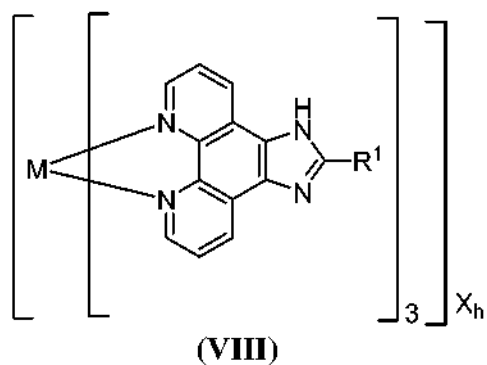
(continuación)

393	Ru			PF ₆	2
394	Ru			PF ₆	2
395	Ru			PF ₆	2
396	Ru			PF ₆	2
397	Ru			PF ₆	2
398	Ru			PF ₆	2
399	Ru			PF ₆	2
400	Ru			PF ₆	2
401	Ru			PF ₆	2
402	Ru			PF ₆	2
403	Ru			PF ₆	2

(continuación)

404	Ru			PF ₆	2
405	Ru			PF ₆	2
406	Ru			PF ₆	2
407	Ru			PF ₆	2
408	Ru			PF ₆	2

Realizaciones a modo de ejemplo incluyen compuestos que tienen la fórmula (VIII) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



- 5 en la que los ejemplos no limitantes de M, R¹, X, y h se definen en el presente documento a continuación en la Tabla 3.

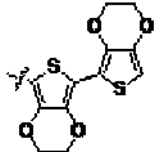
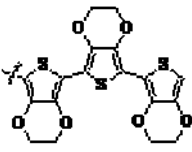
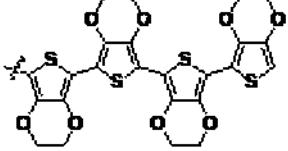
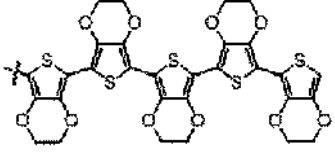
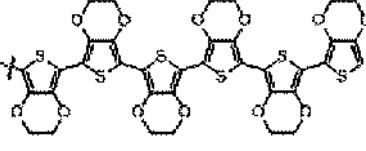
Tabla 3:

Entrada	M	R ¹	X	h
1	Ru		Cl	2
2	Ru		Cl	2

(continuación)

3	Ru		Cl	2
4	Ru		Cl	2

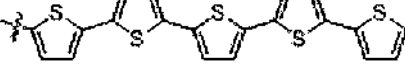
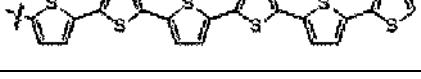
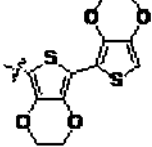
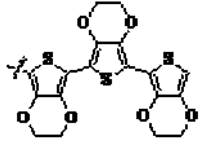
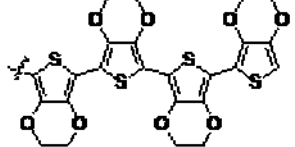
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
5	Ru		Cl	2
6	Ru		Cl	2
7	Ru		Cl	2
8	Ru		Cl	2
9	Ru		Cl	2
10	Ru		Cl	2
11	Ru		Cl	2
12	Ru		Cl	2
13	Ru		Cl	2
14	Ru		Cl	2

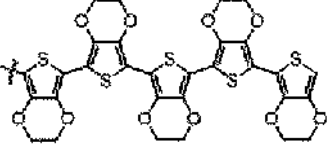
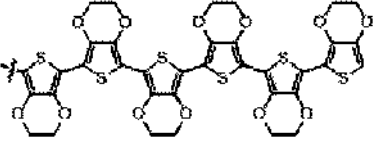
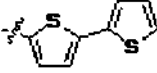
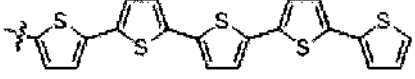
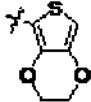
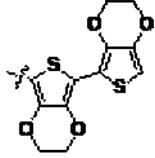
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
15	Ru		Cl	2
16	Ru		Cl	2
17	Ru		Cl	2
18	Ru		Cl	2
19	Ru		Cl	2
20	Ru		Cl	2
21	Ru		Cl	2
22	Ru		Cl	2
23	Ru		Cl	2
24	Ru		Cl	2

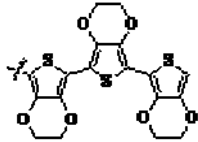
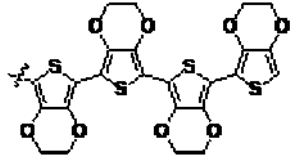
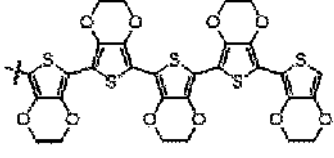
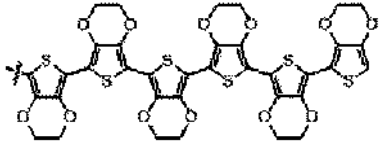
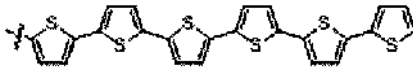
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
25	Ru		Cl	2
26	Ru		Cl	2
27	Ru		Cl	2
28	Ru		Cl	2
29	Ru		Cl	2
30	Ru		Cl	2
31	Ru		Cl	2
32	Ru		Cl	2
33	Ru		Cl	2
34	Ru		Cl	2

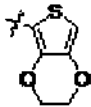
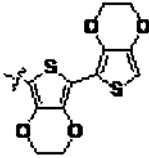
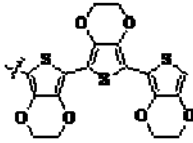
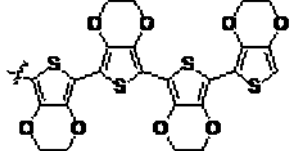
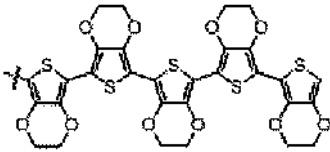
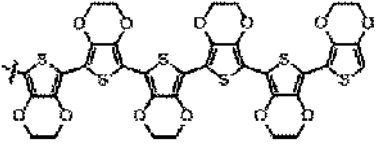
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
35	Ru		Cl	2
36	Ru		Cl	2
37	Ru		Cl	2
38	Ru		Cl	2
39	Ru		Cl	2
40	Ru		Cl	2
41	Ru		Cl	2
42	Ru		Cl	2
43	Ru		Cl	2
44	Ru		Cl	2

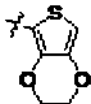
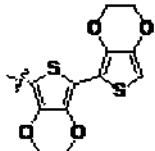
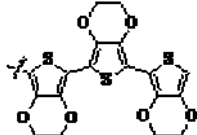
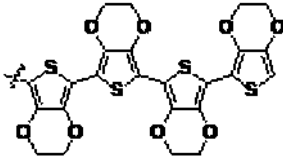
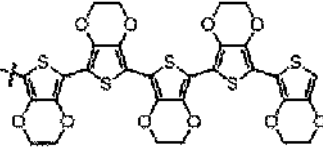
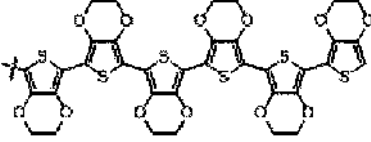
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
45	Ru		Cl	2
46	Ru		Cl	2
47	Ru		Cl	2
48	Ru		Cl	2
49	Ru		Cl	2
50	Ru		Cl	2
51	Ru		Cl	2
52	Ru		Cl	2
53	Ru		Cl	2
54	Ru		Cl	2

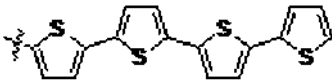
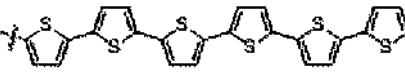
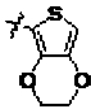
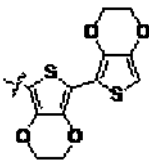
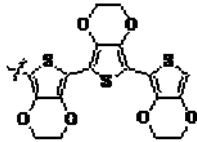
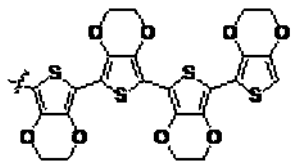
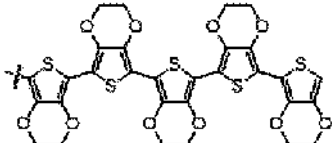
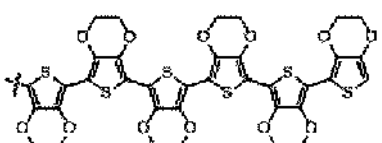
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
55	Ru		Cl	2
56	Ru		Cl	2
57	Ru		Cl	2
58	Ru		Cl	2
59	Ru		Cl	2
60	Ru		Cl	2
61	Ru		Cl	2
62	Ru		Cl	2
63	Ru		Cl	2
64	Ru		Cl	2

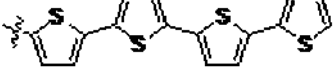
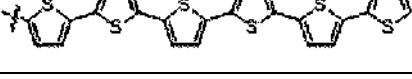
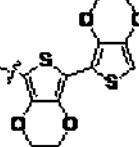
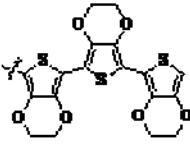
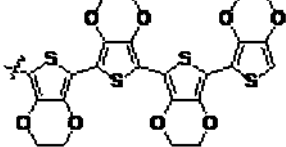
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
65	Ru		Cl	2
66	Ru		Cl	2
67	Ru		Cl	2
68	Ru		Cl	2
69	Ru		Cl	2
70	Ru		Cl	2
71	Ru		Cl	2
72	Ru		Cl	2
73	Ru		Cl	2
74	Ru		Cl	2

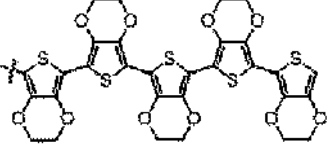
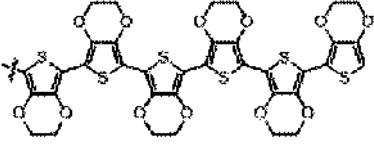
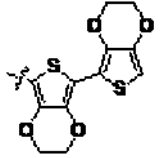
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
75	Ru		Cl	2
76	Ru		Cl	2
77	Ru		Cl	2
78	Ru		Cl	2
79	Ru		Cl	2
80	Ru		Cl	2
81	Ru		Cl	2
82	Ru		Cl	2
83	Ru		Cl	2
84	Ru		Cl	2

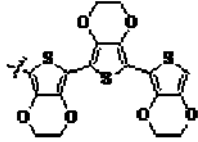
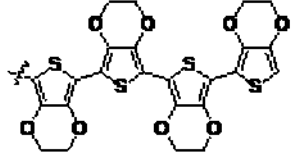
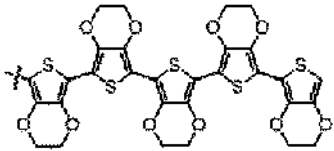
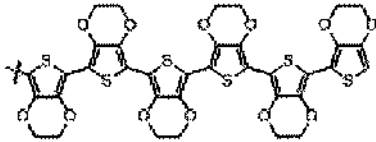
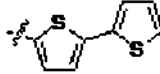
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
85	Ru		Cl	2
86	Ru		Cl	2
87	Ru		Cl	2
88	Ru		Cl	2
89	Ru		Cl	2
90	Ru		Cl	2
91	Ru		Cl	2
92	Ru		Cl	2
93	Ru		Cl	2
94	Ru		Cl	2

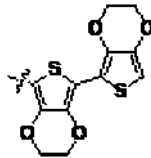
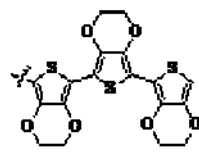
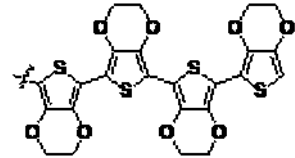
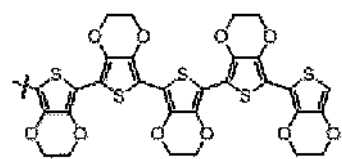
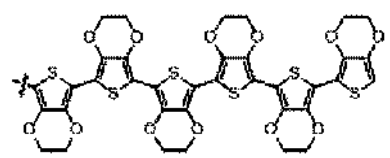
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
95	Ru		Cl	2
96	Ru		Cl	2
97	Ru		Cl	2
98	Ru		Cl	2
99	Ru		Cl	2
100	Ru		Cl	2
101	Ru		Cl	2
102	Ru		Cl	2
103	Ru		Cl	2
104	Ru		Cl	2

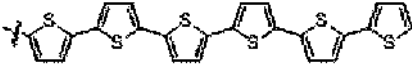
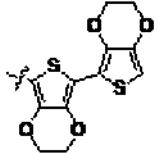
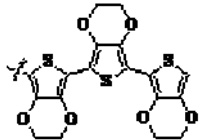
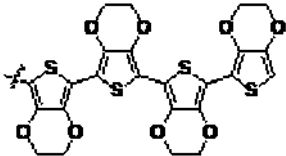
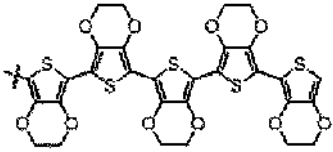
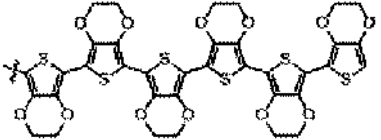
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
105	Ru		Cl	2
106	Ru		Cl	2
107	Ru		Cl	2
108	Ru		Cl	2
109	Ru		Cl	2
110	Ru		Cl	2
111	Ru		Cl	2
112	Ru		Cl	2
113	Ru		Cl	2
114	Ru		Cl	2

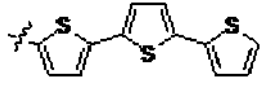
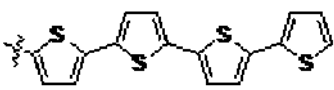
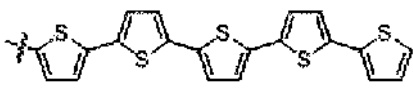
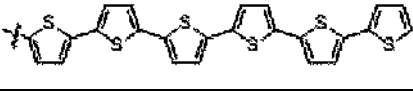
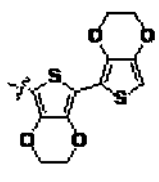
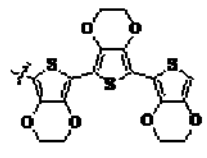
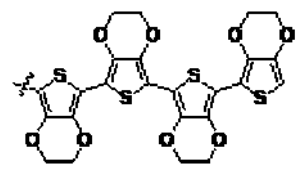
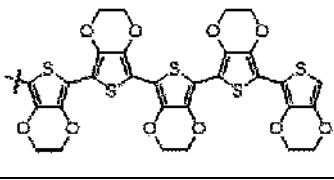
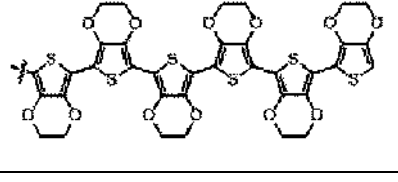
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
115	Ru		Cl	2
116	Ru		Cl	2
117	Ru		Cl	2
118	Ru		Cl	2
119	Ru		Cl	2
120	Ru		Cl	2
121	Ru		Cl	2
122	Ru		Cl	2
123	Ru		Cl	2
124	Ru		Cl	2

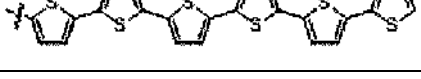
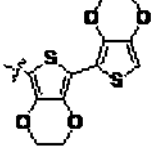
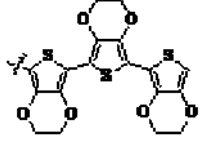
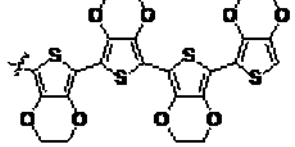
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
125	Ru		Cl	2
126	Ru		Cl	2
127	Ru		Cl	2
128	Ru		Cl	2
129	Ru		Cl	2
130	Ru		Cl	2
131	Ru		Cl	2
132	Ru		Cl	2
133	Ru		Cl	2
134	Ru		Cl	2

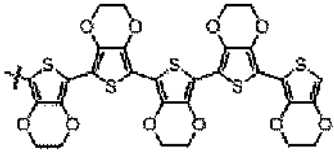
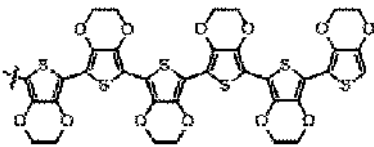
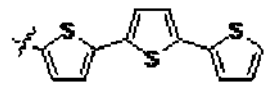
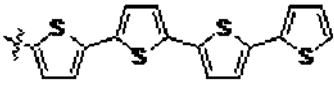
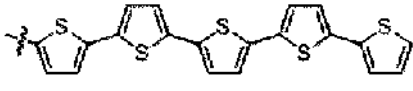
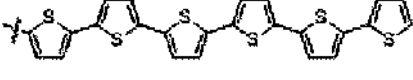
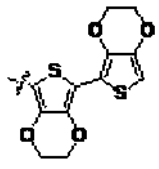
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
135	Ru		Cl	2
136	Ru		Cl	2
137	Ru		Cl	2
138	Ru		Cl	2
139	Ru		Cl	2
140	Ru		Cl	2
141	Ru		Cl	2
142	Ru		Cl	2
143	Ru		Cl	2
144	Ru		Cl	2

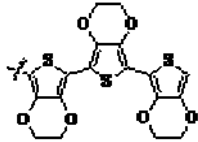
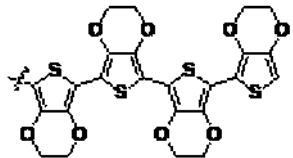
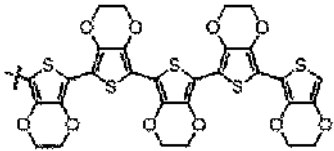
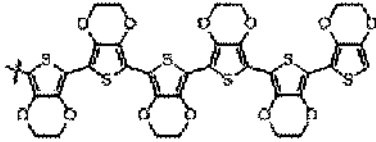
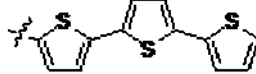
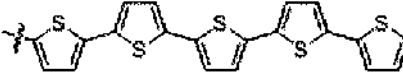
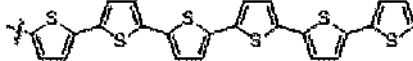
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
145	Ru		Cl	2
146	Ru		Cl	2
147	Ru		Cl	2
148	Ru		Cl	2
149	Ru		Cl	2
150	Ru		Cl	2
151	Ru		Cl	2
152	Ru		Cl	2
153	Ru		Cl	2
154	Ru		Cl	2

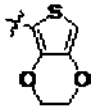
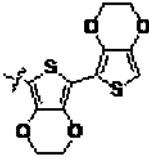
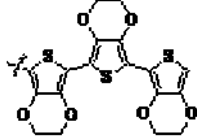
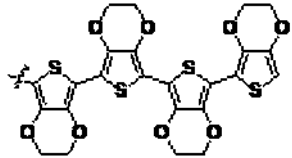
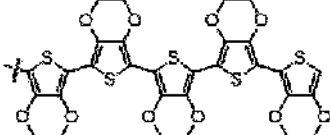
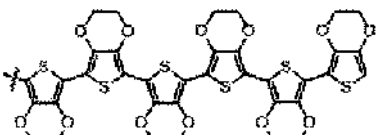
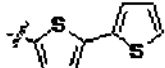
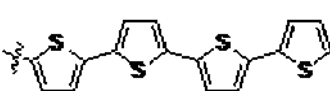
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
155	Ru		Cl	2
156	Ru		Cl	2
157	Ru		Cl	2
158	Ru		Cl	2
159	Ru		Cl	2
160	Ru		Cl	2
161	Ru		Cl	2
162	Ru		Cl	2
163	Ru		Cl	2
164	Ru		Cl	2

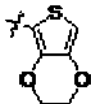
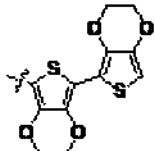
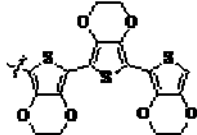
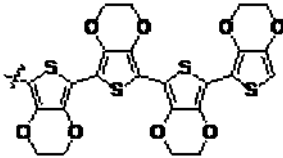
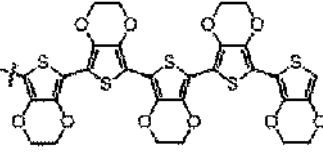
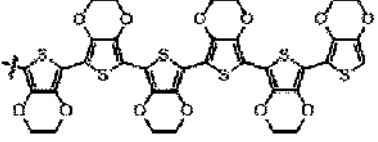
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
165	Ru		Cl	2
166	Ru		Cl	2
167	Ru		Cl	2
168	Ru		Cl	2
169	Ru		Cl	2
170	Ru		Cl	2
171	Ru		Cl	2
172	Ru		Cl	2
173	Ru		Cl	2
174	Ru		Cl	2

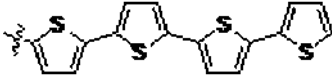
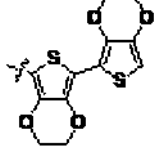
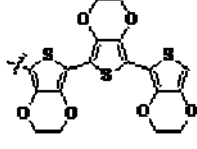
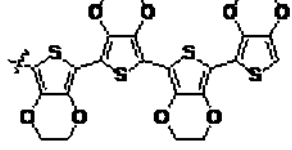
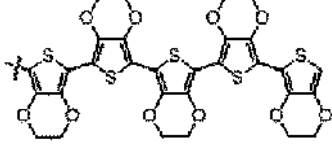
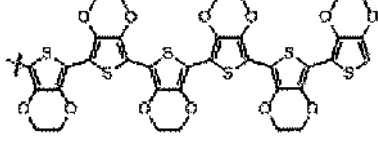
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
175	Ru		Cl	2
176	Ru		Cl	2
177	Ru		Cl	2
178	Ru		Cl	2
179	Ru		Cl	2
180	Ru		Cl	2
181	Ru		Cl	2
182	Ru		Cl	2
183	Ru		Cl	2
184	Ru		Cl	2

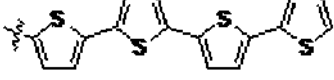
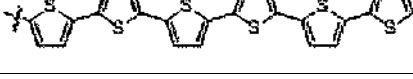
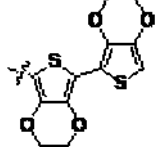
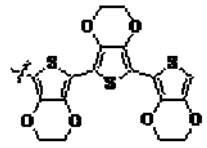
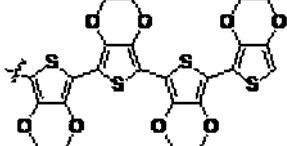
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
185	Ru		Cl	2
186	Ru		Cl	2
187	Ru		Cl	2
188	Ru		Cl	2
189	Ru		Cl	2
190	Ru		Cl	2
191	Ru		Cl	2
192	Ru		Cl	2
193	Ru		PF ₆	2
194	Ru		PF ₆	2

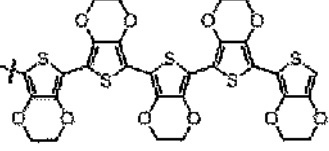
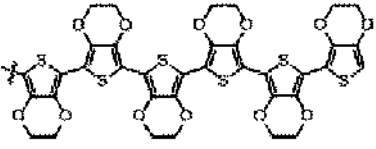
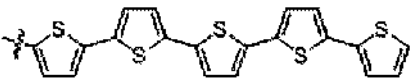
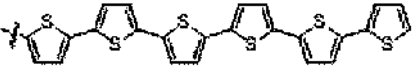
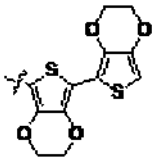
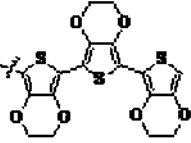
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
195	Ru		PF ₆	2
196	Ru		PF ₆	2
197	Ru		PF ₆	2
198			PF ₆	2
199	Ru		PF ₆	2
200	Ru		PF ₆	2
201	Ru		PF ₆	2
202	Ru		PF ₆	2
203	Ru		PF ₆	2
204	Ru		PF ₆	2

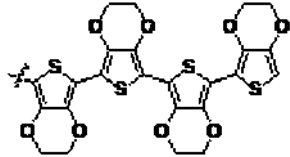
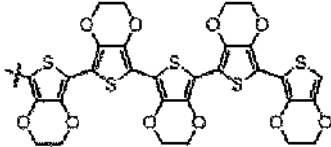
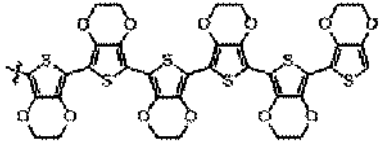
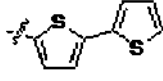
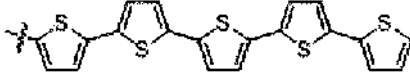
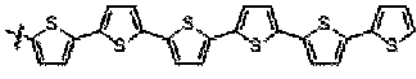
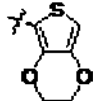
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
205	Ru		PF ₆	2
206	Ru		PF ₆	2
207	Ru		PF ₆	2
208	Ru		PF ₆	2
209	Ru		PF ₆	2
210	Ru		PF ₆	2
211	Ru		PF ₆	2
212	Ru		PF ₆	2
213	Ru		PF ₆	2
214	Ru		PF ₆	2

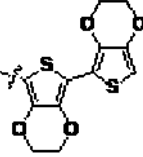
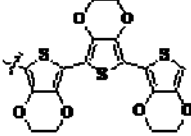
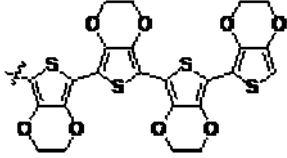
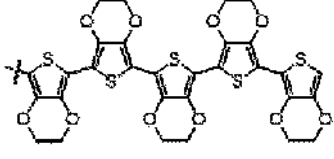
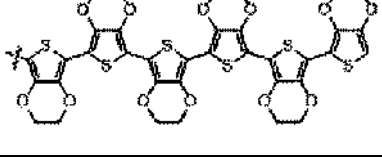
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
215	Ru		PF ₆	2
216	Ru		PF ₆	2
217	Ru		PF ₆	2
218	Ru		PF ₆	2
219	Ru		PF ₆	2
220	Ru		PF ₆	2
221	Ru		PF ₆	2
222	Ru		PF ₆	2
223	Ru		PF ₆	2
224	Ru		PF ₆	2
225	Ru		PF ₆	2

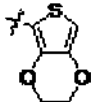
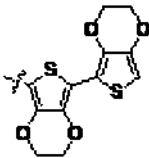
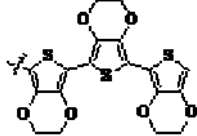
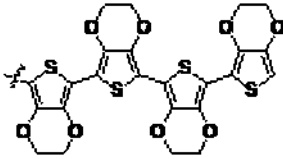
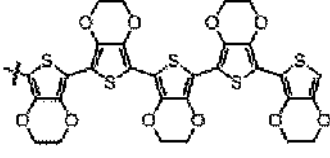
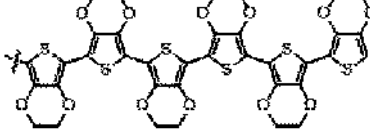
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
226	Ru		PF ₆	2
227	Ru		PF ₆	2
228	Ru		PF ₆	2
229	Ru		PF ₆	2
230	Ru		PF ₆	2
231	Ru		PF ₆	2
232	Ru		PF ₆	2
233	Ru		PF ₆	2
234	Ru		PF ₆	2
235	Ru		PF ₆	2

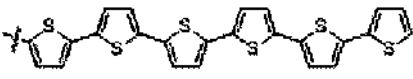
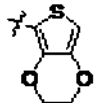
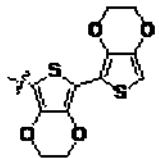
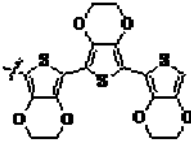
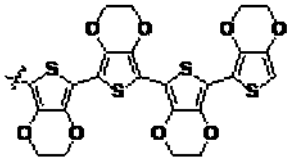
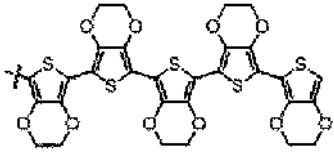
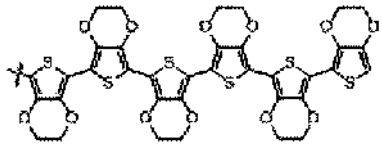
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
236	Ru		PF ₆	2
237	Ru		PF ₆	2
238	Ru		PF ₆	2
239	Ru		PF ₆	2
240	Ru		PF ₆	2
241	Ru		PF ₆	2
242	Ru		PF ₆	2
243	Ru		PF ₆	2
244	Ru		PF ₆	2
245	Ru		PF ₆	2

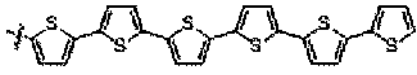
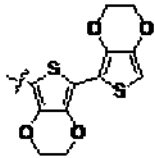
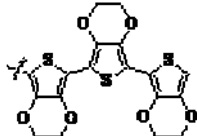
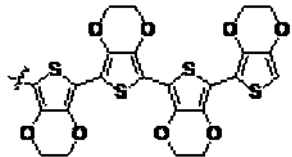
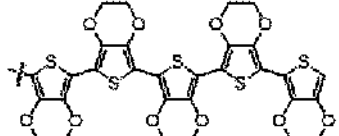
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
246	Ru		PF ₆	2
247	Ru		PF ₆	2
248	Ru		PF ₆	2
249	Ru		PF ₆	2
250	Ru		PF ₆	2
251	Ru		PF ₆	2
252	Ru		PF ₆	2
253	Ru		PF ₆	2
254	Ru		PF ₆	2
255	Ru		PF ₆	2

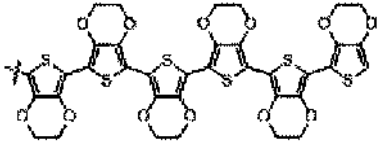
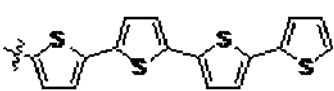
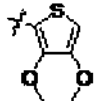
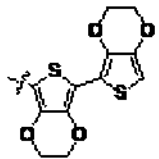
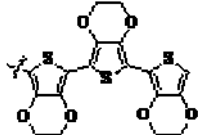
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
256	Ru		PF ₆	2
257	Ru		PF ₆	2
258	Ru		PF ₆	2
259	Ru		PF ₆	2
260	Ru		PF ₆	2
261	Ru		PF ₆	2
262	Ru		PF ₆	2
263	Ru		PF ₆	2
264	Ru		PF ₆	2
265	Ru		PF ₆	2

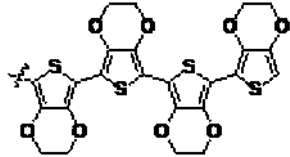
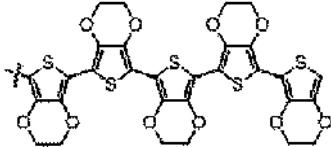
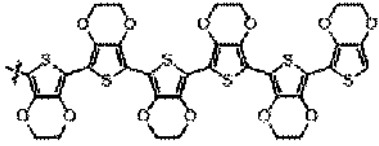
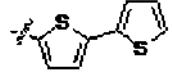
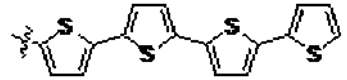
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
266	Ru		PF ₆	2
267	Ru		PF ₆	2
268	Ru		PF ₆	2
269	Ru		PF ₆	2
270	Ru		PF ₆	2
271	Ru		PF ₆	2
272	Ru		PF ₆	2
273	Ru		PF ₆	2
274	Ru		PF ₆	2
275	Ru		PF ₆	2

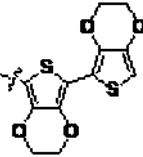
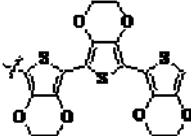
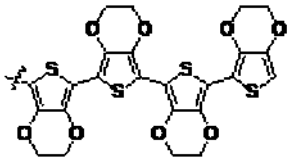
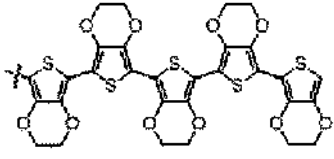
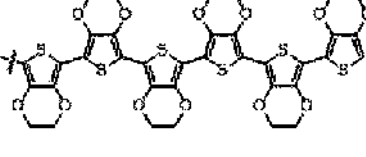
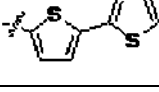
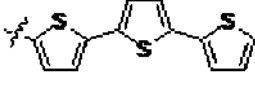
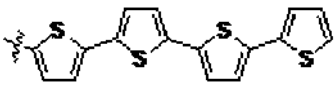
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
276	Ru		PF ₆	2
277	Ru		PF ₆	2
278	Ru		PF ₆	2
279	Ru		PF ₆	2
280	Ru		PF ₆	2
281	Ru		PF ₆	2
282	Ru		PF ₆	2
283	Ru		PF ₆	2
284	Ru		PF ₆	2
285	Ru		PF ₆	2

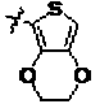
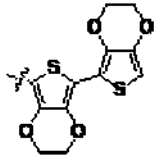
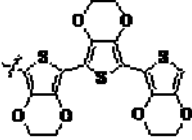
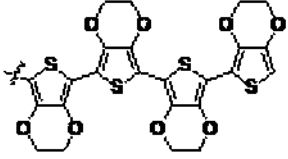
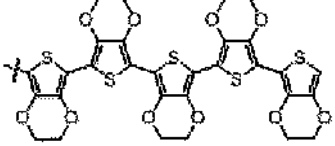
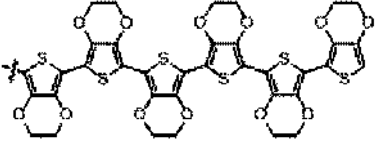
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
286	Ru		PF ₆	2
287	Ru		PF ₆	2
288	Ru		PF ₆	2
289	Ru		PF ₆	2
290	Ru		PF ₆	2
291	Ru		PF ₆	2
292	Ru		PF ₆	2
293	Ru		PF ₆	2
294	Ru		PF ₆	2
295	Ru		PF ₆	2

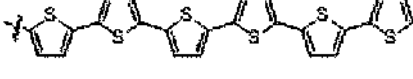
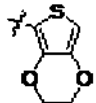
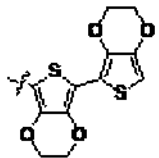
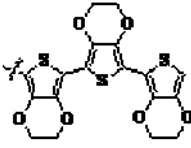
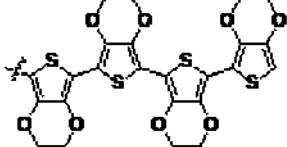
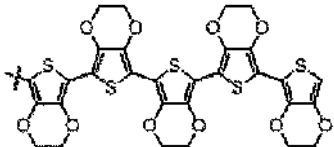
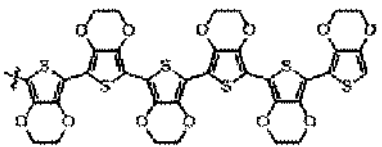
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
296	Ru		PF ₆	2
297	Ru		PF ₆	2
298	Ru		PF ₆	2
299	Ru		PF ₆	2
300	Ru		PF ₆	2
301	Ru		PF ₆	2
302	Ru		PF ₆	2
303	Ru		PF ₆	2
304	Ru		PF ₆	2
305	Ru		PF ₆	2

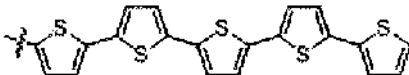
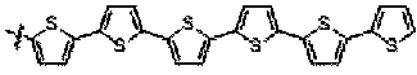
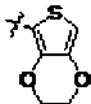
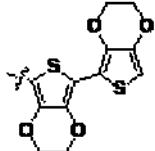
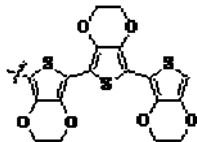
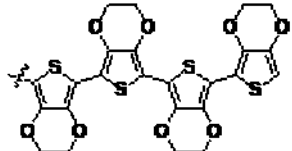
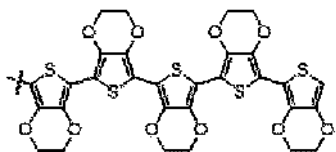
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
306	Ru		PF ₆	2
307	Ru		PF ₆	2
308	Ru		PF ₆	2
309	Ru		PF ₆	2
310	Ru		PF ₆	2
311	Ru		PF ₆	2
312	Ru		PF ₆	2
313	Ru		PF ₆	2
314	Ru		PF ₆	2
315	Ru		PF ₆	2

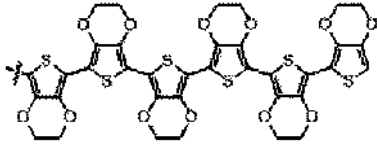
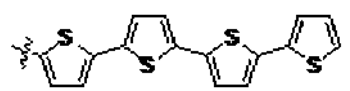
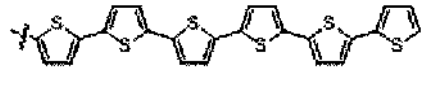
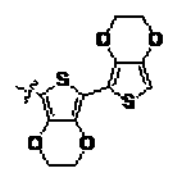
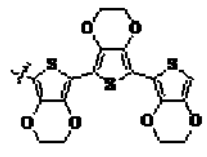
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
316	Ru		PF ₆	2
317	Ru		PF ₆	2
318	Ru		PF ₆	2
319	Ru		PF ₆	2
320	Ru		PF ₆	2
321	Ru		PF ₆	2
322	Ru		PF ₆	2
323	Ru		PF ₆	2
324	Ru		PF ₆	2
325	Ru		PF ₆	2

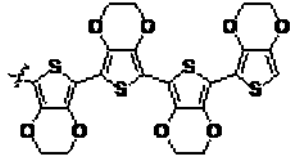
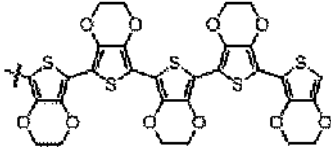
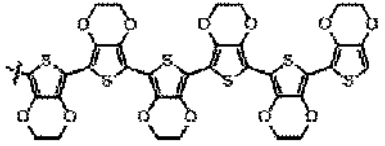
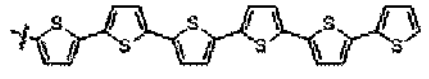
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
326	Ru		PF ₆	2
327	Ru		PF ₆	2
328	Ru		PF ₆	2
329	Ru		PF ₆	2
330	Ru		PF ₆	2
331	Ru		PF ₆	2
332	Ru		PF ₆	2
333	Ru		PF ₆	2
334	Ru		PF ₆	2
335	Ru		PF ₆	2

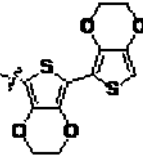
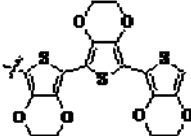
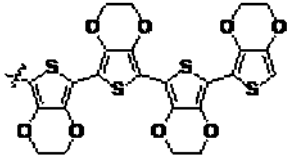
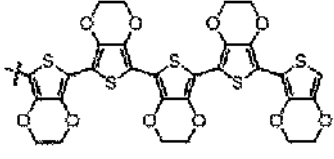
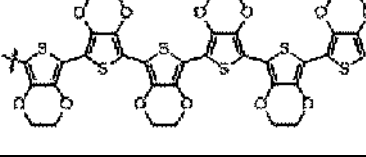
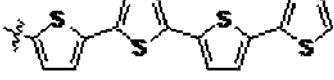
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
336	Ru		PF ₆	2
337	Ru		PF ₆	2
338	Ru		PF ₆	2
339	Ru		PF ₆	2
340	Ru		PF ₆	2
341	Ru		PF ₆	2
342	Ru		PF ₆	2
343	Ru		PF ₆	2
344	Ru		PF ₆	2
345	Ru		PF ₆	2

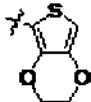
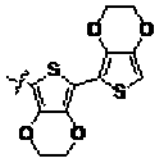
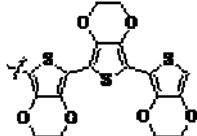
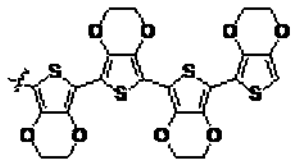
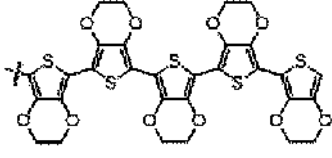
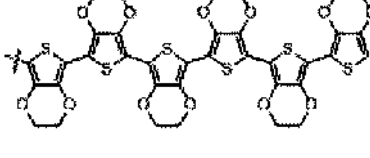
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
346	Ru		PF ₆	2
347	Ru		PF ₆	2
348	Ru		PF ₆	2
349	Ru		PF ₆	2
350	Ru		PF ₆	2
351	Ru		PF ₆	2
352	Ru		PF ₆	2
353	Ru		PF ₆	2
354	Ru		PF ₆	2
355	Ru		PF ₆	2

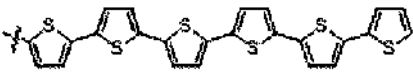
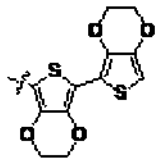
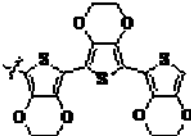
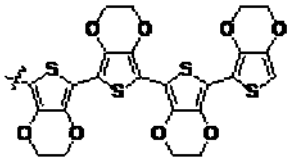
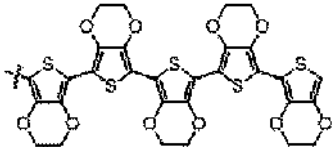
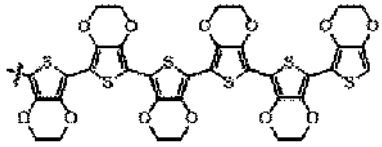
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
356	Ru		PF ₆	2
357	Ru		PF ₆	2
358	Ru		PF ₆	2
359	Ru		PF ₆	2
360	Ru		PF ₆	2
361	Ru		PF ₆	2
362	Ru		PF ₆	2
363	Ru		PF ₆	2
364	Ru		PF ₆	2
365	Ru		PF ₆	2

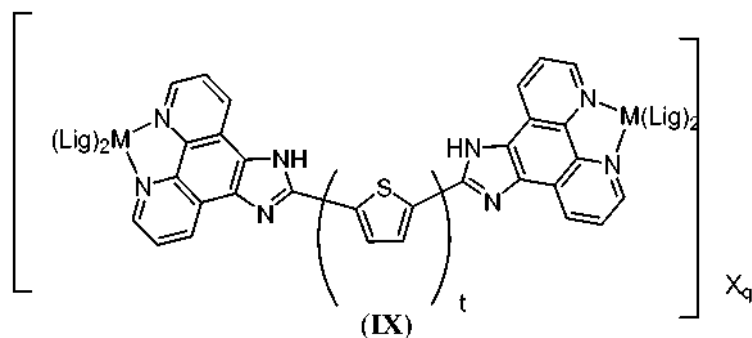
(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
366	Ru		PF ₆	2
367	Ru		PF ₆	2
368	Ru		PF ₆	2
369	Ru		PF ₆	2
370	Ru		PF ₆	2
371	Ru		PF ₆	2
372	Ru		PF ₆	2
373	Ru		PF ₆	2
374	Ru		PF ₆	2
375	Ru		PF ₆	2

(continuación)

Entrada	M	R ¹	X	h
376	Ru		PF ₆	2
377	Ru		PF ₆	2
378	Ru		PF ₆	2
379	Ru		PF ₆	2
380	Ru		PF ₆	2
381	Ru		PF ₆	2
382	Ru		PF ₆	2
383	Ru		PF ₆	2
384	Ru		PF ₆	2

Realizaciones a modo de ejemplo incluyen compuestos que tienen la fórmula (IX) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

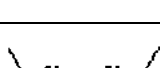
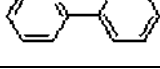
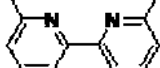


en la que los ejemplos no limitantes de M, Lig, t, X, y q son definidos en el presente documento a continuación en la Tabla 4.

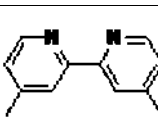
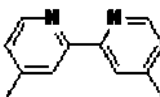
Tabla 4:

Entrada	M	Lig	t	X	q
1	Ru		1	Cl	4
2	Ru		2	Cl	4
3	Ru		3	Cl	4
4	Ru		4	Cl	4
5	Ru		5	Cl	4
6	Ru		6	Cl	4
7	Ru		1	PF ₆	4
8	Ru		2	PF ₆	4
9	Ru		3	PF ₆	4
10	Ru		4	PF ₆	4
11	Ru		5	PF ₆	4

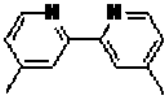
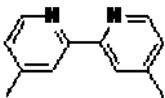
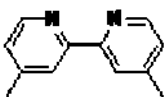
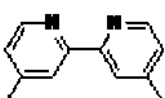
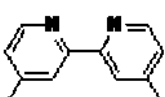
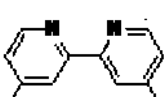
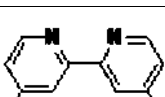
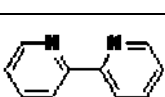
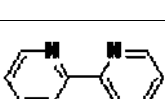
(continuación)

12	Ru		6	PF ₆	4
13	Ru		1	Cl	4
14	Ru		2	Cl	4
15	Ru		3	Cl	4
16	Ru		4	Cl	4
17	Ru		5	Cl	4
18	Ru		6	Cl	4
19	Ru		1	PF ₆	4
20	Ru		2	PF ₆	4
21	Ru		3	PF ₆	4
22	Ru		4	PF ₆	4
23	Ru		5	PF ₆	4
24	Ru		6	PF ₆	4

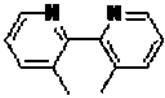
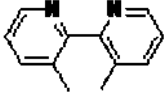
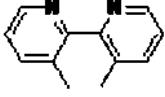
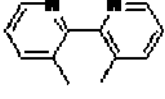
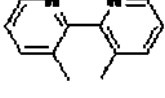
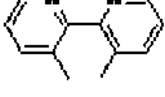
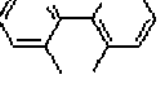
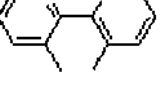
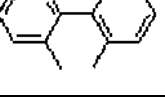
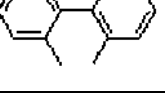
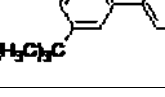
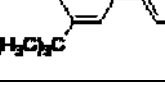
(continuación)

25	Ru		1	Cl	4
26	Ru		2	Cl	4
27	Ru		3	Cl	4
28	Ru		4	Cl	4
29	Ru		5	Cl	4
30	Ru		6	Cl	4
31	Ru		1	PF ₆	4
32	Ru		2	PF ₆	4
33	Ru		3	PF ₆	4
34	Ru		4	PF ₆	4
35	Ru		5	PF ₆	4
36	Ru		6	PF ₆	4
37	Ru		1	Cl	4
38	Ru		2	Cl	4

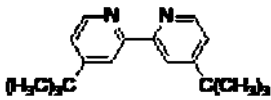
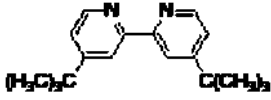
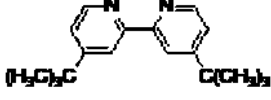
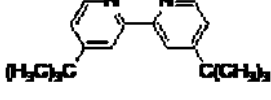
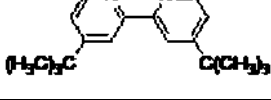
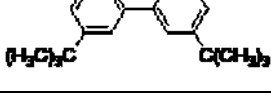
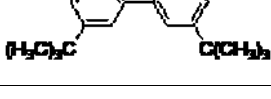
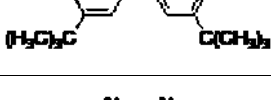
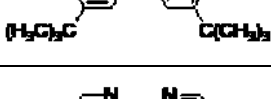
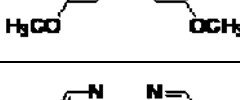
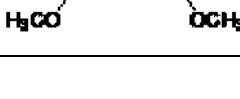
(continuación)

39	Ru		3	Cl	4
40	Ru		4	Cl	4
41	Ru		5	Cl	4
42	Ru		6	Cl	4
43	Ru		1	PF ₆	4
44	Ru		2	PF ₆	4
45	Ru		3	PF ₆	4
46	Ru		4	PF ₆	4
47	Ru		5	PF ₆	4
48	Ru		6	PF ₆	4
49	Ru		1	Cl	4
50	Ru		2	Cl	4

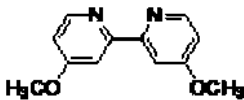
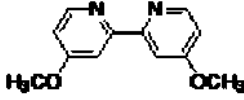
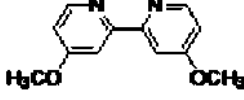
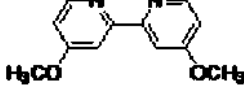
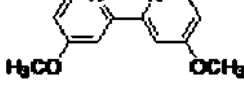
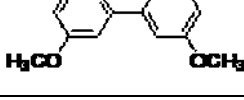
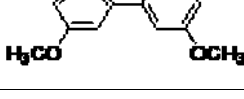
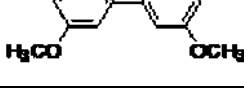
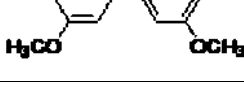
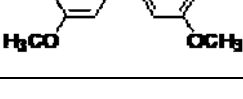
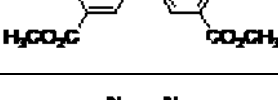
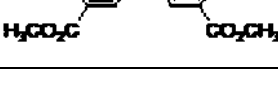
(continuación)

51	Ru		3	Cl	4
52	Ru		4	Cl	4
53	Ru		5	Cl	4
54	Ru		6	Cl	4
55	Ru		1	PF ₆	4
56	Ru		2	PF ₆	4
57	Ru		3	PF ₆	4
58	Ru		4	PF ₆	4
59	Ru		5	PF ₆	4
60	Ru		6	PF ₆	4
61	Ru		1	Cl	4
62	Ru		2	Cl	4

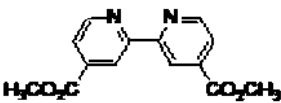
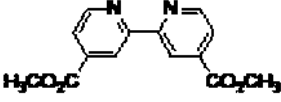
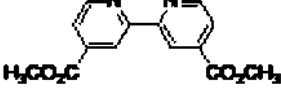
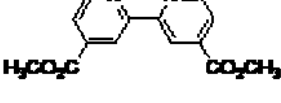
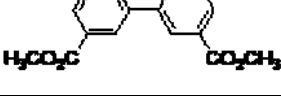
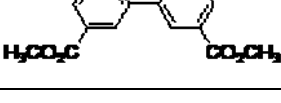
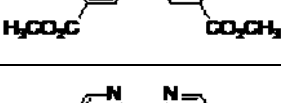
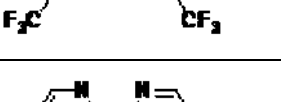
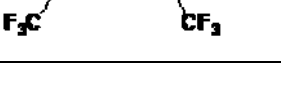
(continuación)

63	Ru		3	Cl	4
64	Ru		4	Cl	4
65	Ru		5	Cl	4
66	Ru		6	Cl	4
67	Ru		1	PF ₆	4
68	Ru		2	PF ₆	4
69	Ru		3	PF ₆	4
70	Ru		4	PF ₆	4
71	Ru		5	PF ₆	4
72	Ru		6	PF ₆	4
73	Ru		1	Cl	4
74	Ru		2	Cl	4

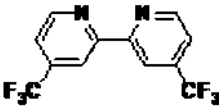
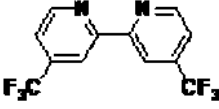
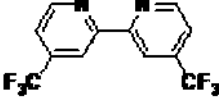
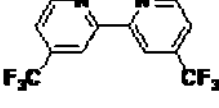
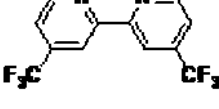
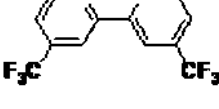
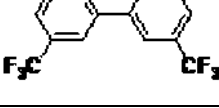
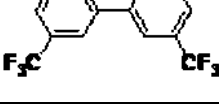
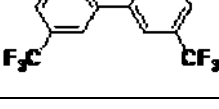
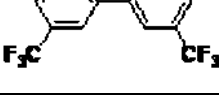
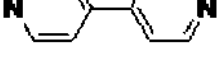
(continuación)

75	Ru		3	Cl	4
76	Ru		4	Cl	4
77	Ru		5	Cl	4
78	Ru		6	Cl	4
79	Ru		1	PF ₆	4
80	Ru		2	PF ₆	4
81	Ru		3	PF ₆	4
82	Ru		4	PF ₆	4
83	Ru		5	PF ₆	4
84	Ru		6	PF ₆	4
85	Ru		1	Cl	4
86	Ru		2	Cl	4

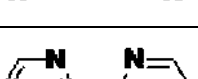
(continuación)

87	Ru		3	Cl	4
88	Ru		4	Cl	4
89	Ru		5	Cl	4
90	Ru		6	Cl	4
91	Ru		1	PF ₆	4
92	Ru		2	PF ₆	4
93	Ru		3	PF ₆	4
94	Ru		4	PF ₆	4
95	Ru		5	PF ₆	4
96	Ru		6	PF ₆	4
97	Ru		1	Cl	4
98	Ru		2	Cl	4

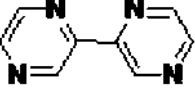
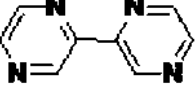
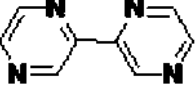
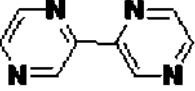
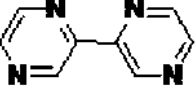
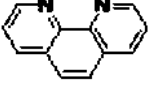
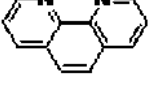
(continuación)

99	Ru		3	Cl	4
100	Ru		4	Cl	4
101	Ru		5	Cl	4
102	Ru		6	Cl	4
103	Ru		1	PF ₆	4
104	Ru		2	PF ₆	4
105	Ru		3	PF ₆	4
106	Ru		4	PF ₆	4
107	Ru		5	PF ₆	4
108	Ru		6	PF ₆	4
109	Ru		1	Cl	4

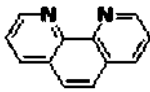
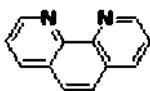
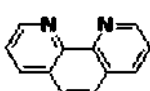
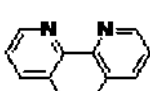
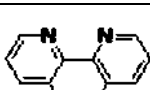
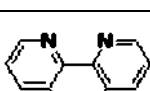
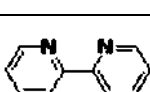
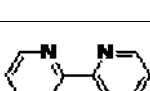
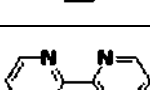
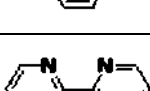
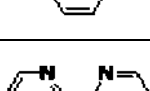
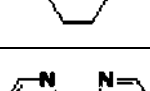
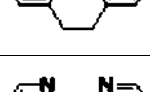
(continuación)

110	Ru		2	Cl	4
111	Ru		3	Cl	4
112	Ru		4	Cl	4
113	Ru		5	Cl	4
114	Ru		6	Cl	4
115	Ru		1	PF ₆	4
116	Ru		2	PF ₆	4
117	Ru		3	PF ₆	4
118	Ru		4	PF ₆	4
119	Ru		5	PF ₆	4
120	Ru		6	PF ₆	4
121	Ru		1	Cl	4
122	Ru		2	Cl	4

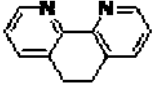
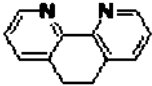
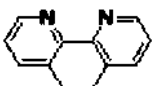
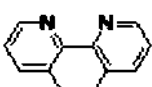
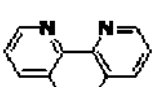
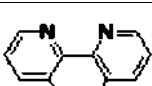
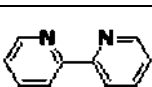
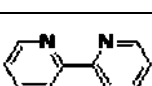
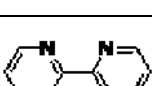
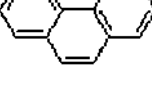
(continuación)

123	Ru		3	Cl	4
124	Ru		4	Cl	4
125	Ru		5	Cl	4
126	Ru		6	Cl	4
127	Ru		1	PF ₆	4
128	Ru		2	PF ₆	4
129	Ru		3	PF ₆	4
130	Ru		4	PF ₆	4
131	Ru		5	PF ₆	4
132	Ru		6	PF ₆	4
133	Ru		1	Cl	4
134	Ru		2	Cl	4

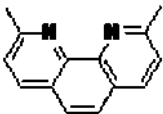
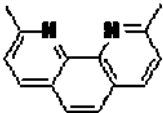
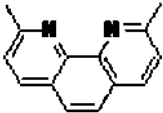
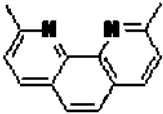
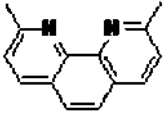
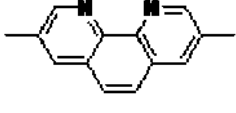
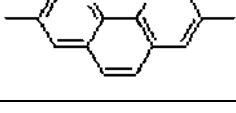
(continuación)

135	Ru		3	Cl	4
136	Ru		4	Cl	4
137	Ru		5	Cl	4
138	Ru		6	Cl	4
139	Ru		1	PF ₆	4
140	Ru		2	PF ₆	4
141	Ru		3	PF ₆	4
142	Ru		4	PF ₆	4
143	Ru		5	PF ₆	4
144	Ru		6	PF ₆	4
145	Ru		1	Cl	4
146	Ru		2	Cl	4
147	Ru		3	Cl	4

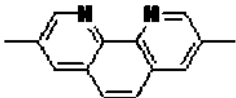
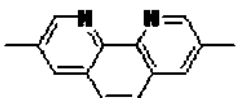
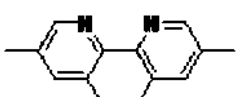
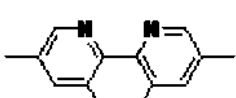
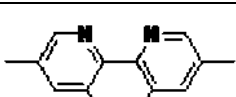
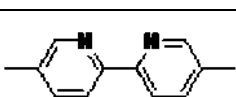
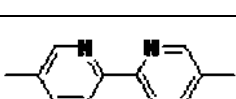
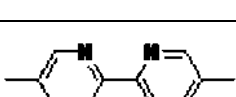
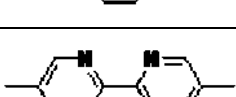
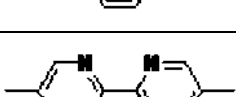
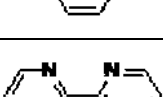
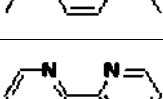
(continuación)

148	Ru		4	Cl	4
149	Ru		5	Cl	4
150	Ru		6	Cl	4
151	Ru		1	PF ₆	4
152	Ru		2	PF ₆	4
153	Ru		3	PF ₆	4
154	Ru		4	PF ₆	4
155	Ru		5	PF ₆	4
156	Ru		6	PF ₆	4
157	Ru		1	Cl	4
158	Ru		2	Cl	4
159	Ru		3	Cl	4

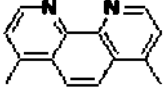
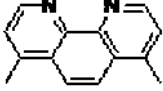
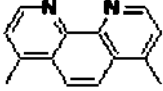
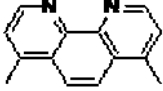
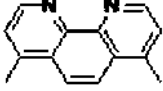
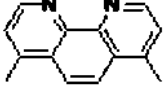
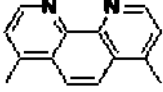
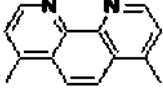
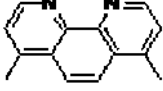
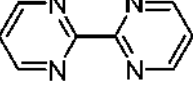
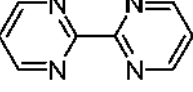
(continuación)

160	Ru		4	Cl	4
161	Ru		5	Cl	4
162	Ru		6	Cl	4
163	Ru		1	PF ₆	4
164	Ru		2	PF ₆	4
165	Ru		3	PF ₆	4
166	Ru		4	PF ₆	4
167	Ru		5	PF ₆	4
168	Ru		6	PF ₆	4
169	Ru		1	Cl	4
170	Ru		2	Cl	4

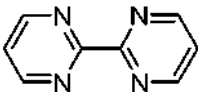
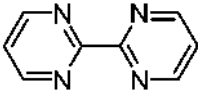
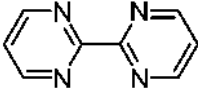
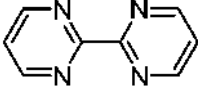
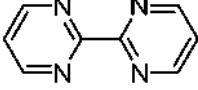
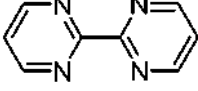
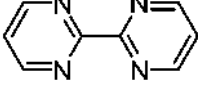
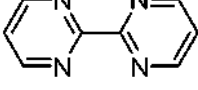
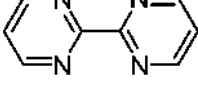
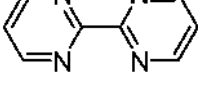
(continuación)

171	Ru		3	Cl	4
172	Ru		4	Cl	4
173	Ru		5	Cl	4
174	Ru		6	Cl	4
175	Ru		1	PF ₆	4
176	Ru		2	PF ₆	4
177	Ru		3	PF ₆	4
178	Ru		4	PF ₆	4
179	Ru		5	PF ₆	4
180	Ru		6	PF ₆	4
181	Ru		1	Cl	4
182	Ru		2	Cl	4

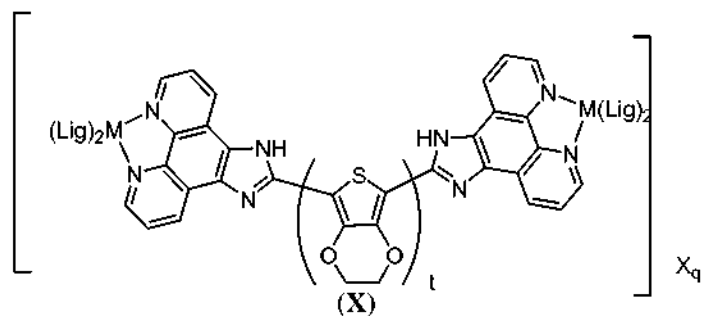
(continuación)

183	Ru		3	Cl	4
184	Ru		4	Cl	4
185	Ru		5	Cl	4
186	Ru		6	Cl	4
187	Ru		1	PF ₆	4
188	Ru		2	PF ₆	4
189	Ru		3	PF ₆	4
190	Ru		4	PF ₆	4
191	Ru		5	PF ₆	4
192	Ru		6	PF ₆	4
193	Ru		1	Cl	4
194	Ru		2	Cl	4

(continuación)

195	Ru		3	Cl	4
196	Ru		4	Cl	4
197	Ru		5	Cl	4
198	Ru		6	Cl	4
199	Ru		1	PF ₆	4
200	Ru		2	PF ₆	4
201	Ru		3	PF ₆	4
202	Ru		4	PF ₆	4
203	Ru		5	PF ₆	4
204	Ru		6	PF ₆	4

Realizaciones a modo de ejemplo incluyen compuestos que tienen la fórmula (X) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

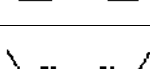
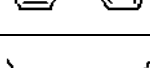
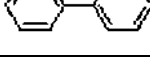
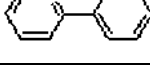
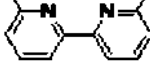


en la que los ejemplos no limitantes de M, Lig, t, X, y q son definidos en el presente documento a continuación en la Tabla 5.

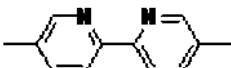
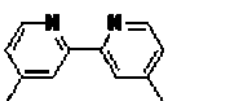
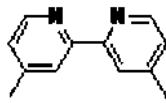
Tabla 5:

Entrada	M	Lig	t	X	Q
1	Ru		1	Cl	4
2	Ru		2	Cl	4
3	Ru		3	Cl	4
4	Ru		4	Cl	4
5	Ru		5	Cl	4
6	Ru		6	Cl	4
7	Ru		1	PF ₆	4
8	Ru		2	PF ₆	4
9	Ru		3	PF ₆	4
10	Ru		4	PF ₆	4

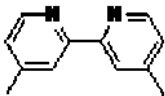
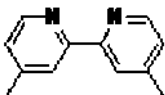
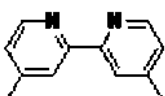
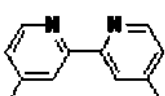
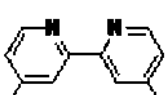
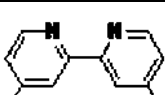
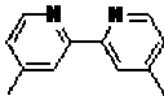
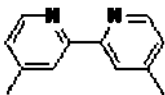
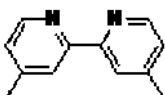
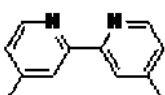
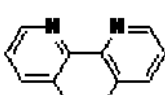
(continuación)

11	Ru		5	PF ₆	4
12	Ru		6	PF ₆	4
13	Ru		1	Cl	4
14	Ru		2	Cl	4
15	Ru		3	Cl	4
16	Ru		4	Cl	4
17	Ru		5	Cl	4
18	Ru		6	Cl	4
19	Ru		1	PF ₆	4
20	Ru		2	PF ₆	4
21	Ru		3	PF ₆	4
22	Ru		4	PF ₆	4
23	Ru		5	PF ₆	4
24	Ru		6	PF ₆	4

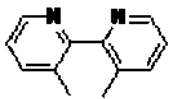
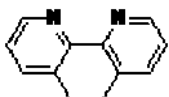
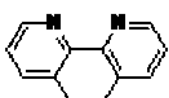
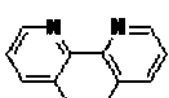
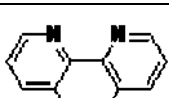
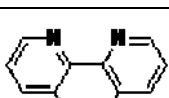
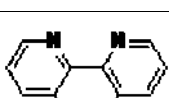
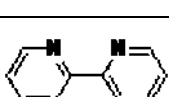
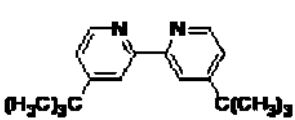
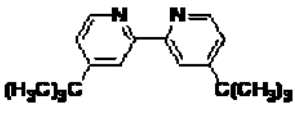
(continuación)

25	Ru		1	Cl	4
26	Ru		2	Cl	4
27	Ru		3	Cl	4
28	Ru		4	Cl	4
29	Ru		5	Cl	4
30	Ru		6	Cl	4
31	Ru		1	PF ₆	4
32	Ru		2	PF ₆	4
33	Ru		3	PF ₆	4
34	Ru		4	PF ₆	4
35	Ru		5	PF ₆	4
36	Ru		6	PF ₆	4
37	Ru		1	Cl	4
38	Ru		2	Cl	4

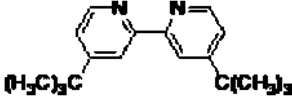
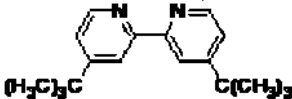
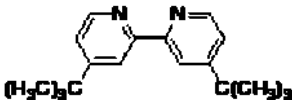
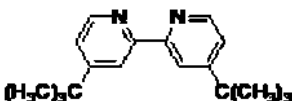
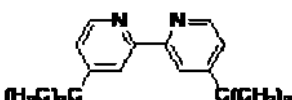
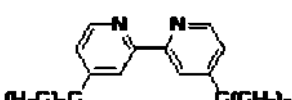
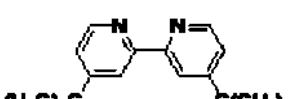
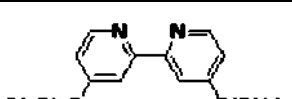
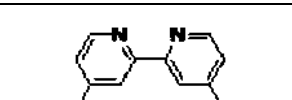
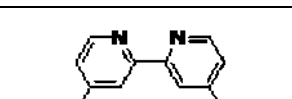
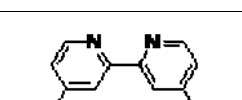
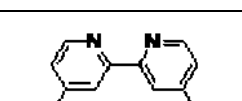
(continuación)

39	Ru		3	Cl	4
40	Ru		4	Cl	4
41	Ru		5	Cl	4
42	Ru		6	Cl	4
43	Ru		1	PF ₆	4
44	Ru		2	PF ₆	4
45	Ru		3	PF ₆	4
46	Ru		4	PF ₆	4
47	Ru		5	PF ₆	4
48	Ru		6	PF ₆	4
49	Ru		1	Cl	4
50	Ru		2	Cl	4

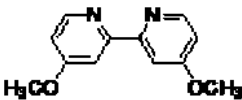
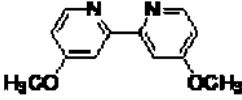
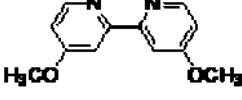
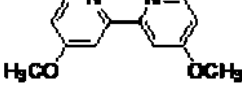
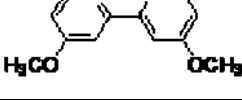
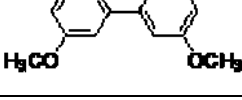
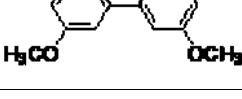
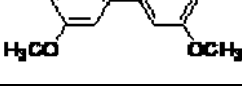
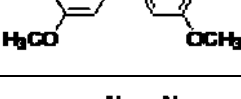
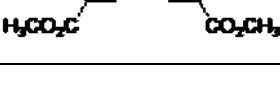
(continuación)

51	Ru		3	Cl	4
52	Ru		4	Cl	4
53	Ru		5	Cl	4
54	Ru		6	Cl	4
55	Ru		1	PF ₆	4
56	Ru		2	PF ₆	4
57	Ru		3	PF ₆	4
58	Ru		4	PF ₆	4
59	Ru		5	PF ₆	4
60	Ru		6	PF ₆	4
61	Ru		1	Cl	4
62	Ru		2	Cl	4

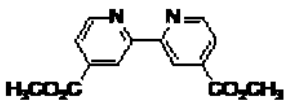
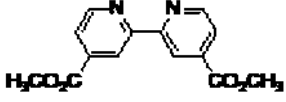
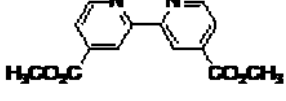
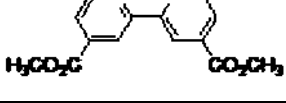
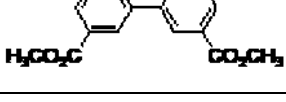
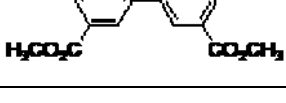
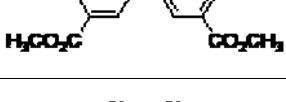
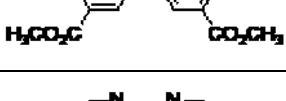
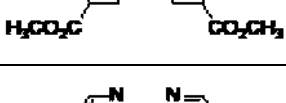
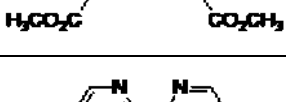
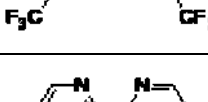
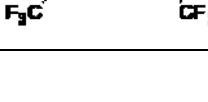
(continuación)

63	Ru		3	Cl	4
64	Ru		4	Cl	4
65	Ru		5	Cl	4
66	Ru		6	Cl	4
67	Ru		1	PF ₆	4
68	Ru		2	PF ₆	4
69	Ru		3	PF ₆	4
70	Ru		4	PF ₆	4
71	Ru		5	PF ₆	4
72	Ru		6	PF ₆	4
73	Ru		1	Cl	4
74	Ru		2	Cl	4

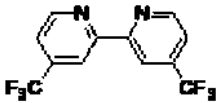
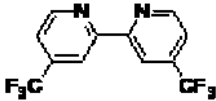
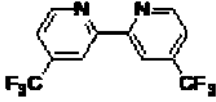
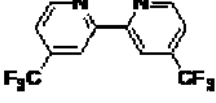
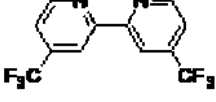
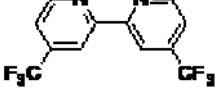
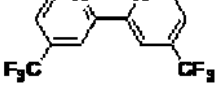
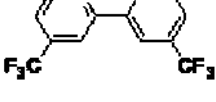
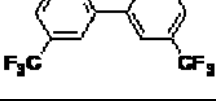
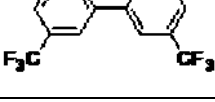
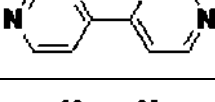
(continuación)

75	Ru		3	Cl	4
76	Ru		4	Cl	4
77	Ru		5	Cl	4
78	Ru		6	Cl	4
79	Ru		1	PF ₆	4
80	Ru		2	PF ₆	4
81	Ru		3	PF ₆	4
82	Ru		4	PF ₆	4
83	Ru		5	PF ₆	4
84	Ru		6	PF ₆	4
85	Ru		1	Cl	4
86	Ru		2	Cl	4

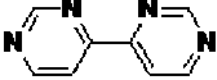
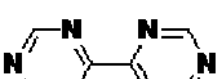
(continuación)

87	Ru		3	Cl	4
88	Ru		4	Cl	4
89	Ru		5	Cl	4
90	Ru		6	Cl	4
91	Ru		1	PF ₆	4
92	Ru		2	PF ₆	4
93	Ru		3	PF ₆	4
94	Ru		4	PF ₆	4
95	Ru		5	PF ₆	4
96	Ru		6	PF ₆	4
97	Ru		1	Cl	4
98	Ru		2	Cl	4

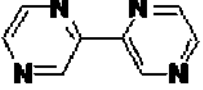
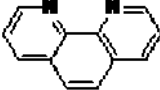
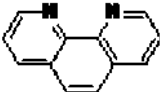
(continuación)

99	Ru		3	Cl	4
100	Ru		4	Cl	4
101	Ru		5	Cl	4
102	Ru		6	Cl	4
103	Ru		1	PF ₆	4
104	Ru		2	PF ₆	4
105	Ru		3	PF ₆	4
106	Ru		4	PF ₆	4
107	Ru		5	PF ₆	4
108	Ru		6	PF ₆	4
109	Ru		1	Cl	4
110	Ru		2	Cl	4

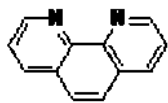
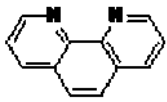
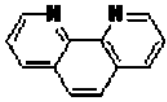
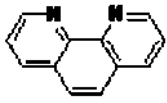
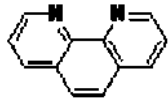
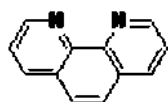
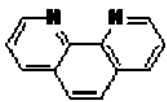
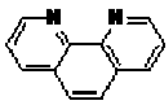
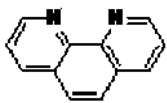
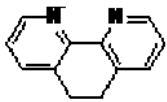
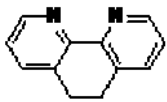
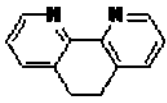
(continuación)

111	Ru		3	Cl	4
112	Ru		4	Cl	4
113	Ru		5	Cl	4
114	Ru		6	Cl	4
115	Ru		1	PF ₆	4
116	Ru		2	PF ₆	4
117	Ru		3	PF ₆	4
118	Ru		4	PF ₆	4
119	Ru		5	PF ₆	4
120	Ru		6	PF ₆	4
121	Ru		1	Cl	4
122	Ru		2	Cl	4
123	Ru		3	Cl	4

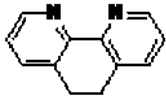
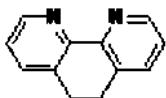
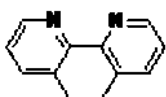
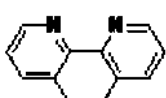
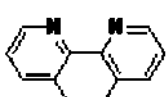
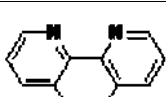
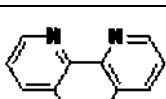
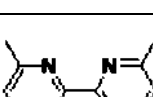
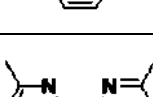
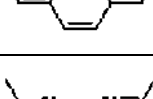
(continuación)

124	Ru		4	Cl	4
125	Ru		5	Cl	4
126	Ru		6	Cl	4
127	Ru		1	PF ₆	4
128	Ru		2	PF ₆	4
129	Ru		3	PF ₆	4
130	Ru		4	PF ₆	4
131	Ru		5	PF ₆	4
132	Ru		6	PF ₆	4
133	Ru		1	Cl	4
134	Ru		2	Cl	4
135	Ru		3	Cl	4

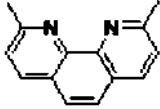
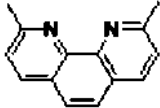
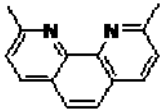
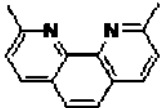
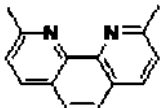
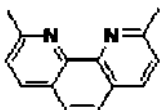
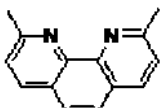
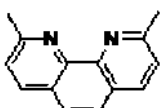
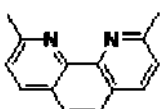
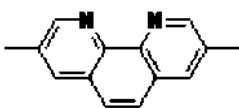
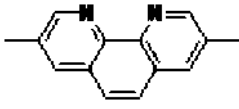
(continuación)

136	Ru		4	Cl	4
137	Ru		5	Cl	4
138	Ru		6	Cl	4
139	Ru		1	PF ₆	4
140	Ru		2	PF ₆	4
141	Ru		3	PF ₆	4
142	Ru		4	PF ₆	4
143	Ru		5	PF ₆	4
144	Ru		6	PF ₆	4
145	Ru		1	Cl	4
146	Ru		2	Cl	4
147	Ru		3	Cl	4

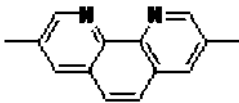
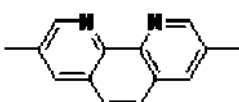
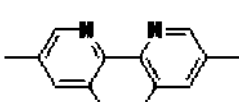
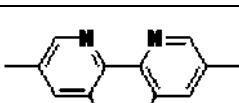
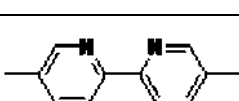
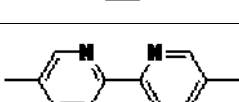
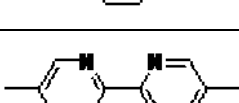
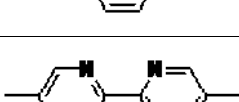
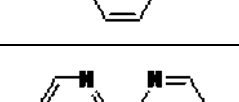
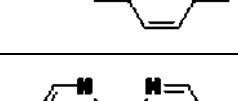
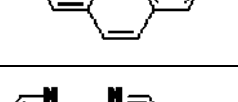
(continuación)

148	Ru		4	Cl	4
149	Ru		5	Cl	4
150	Ru		6	Cl	4
151	Ru		1	PF ₆	4
152	Ru		2	PF ₆	4
153	Ru		3	PF ₆	4
154	Ru		4	PF ₆	4
155	Ru		5	PF ₆	4
156	Ru		6	PF ₆	4
157	Ru		1	Cl	4
158	Ru		2	Cl	4
159	Ru		3	Cl	4

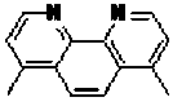
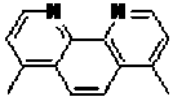
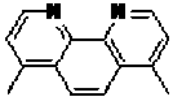
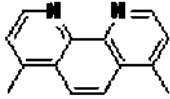
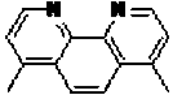
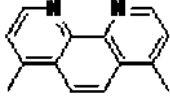
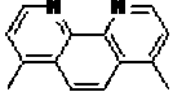
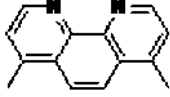
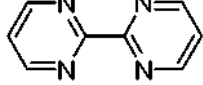
(continuación)

160	Ru		4	Cl	4
161	Ru		5	Cl	4
162	Ru		6	Cl	4
163	Ru		1	PF ₆	4
164	Ru		2	PF ₆	4
165	Ru		3	PF ₆	4
166	Ru		4	PF ₆	4
167	Ru		5	PF ₆	4
168	Ru		6	PF ₆	4
169	Ru		1	Cl	4
170	Ru		2	Cl	4

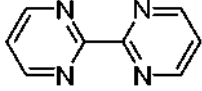
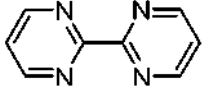
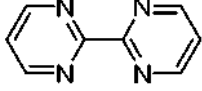
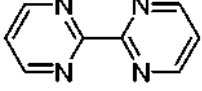
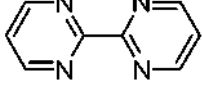
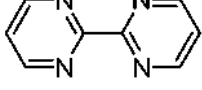
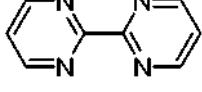
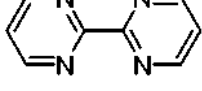
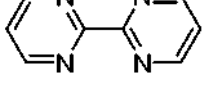
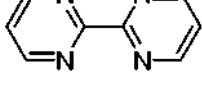
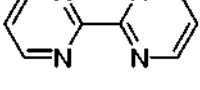
(continuación)

171	Ru		3	Cl	4
172	Ru		4	Cl	4
173	Ru		5	Cl	4
174	Ru		6	Cl	4
175	Ru		1	PF ₆	4
176	Ru		2	PF ₆	4
177	Ru		3	PF ₆	4
178	Ru		4	PF ₆	4
179	Ru		5	PF ₆	4
180	Ru		6	PF ₆	4
181	Ru		1	Cl	4

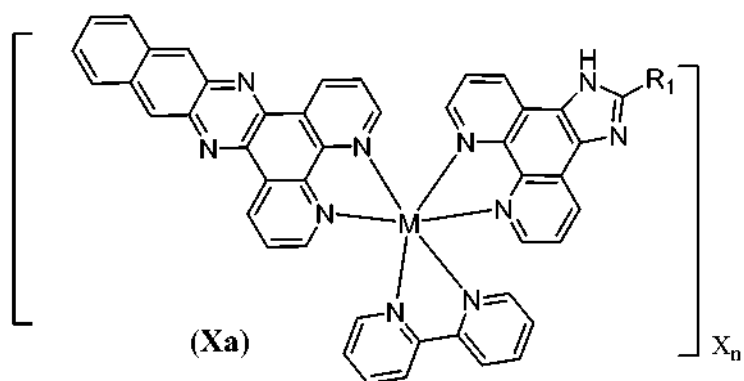
(continuación)

182	Ru		2	Cl	4
183	Ru		3	Cl	4
184	Ru		4	Cl	4
185	Ru		5	Cl	4
186	Ru		6	Cl	4
187	Ru		1	PF ₆	4
188	Ru		2	PF ₆	4
189	Ru		3	PF ₆	4
190	Ru		4	PF ₆	4
191	Ru		5	PF ₆	4
192	Ru		6	PF ₆	4
193	Ru		1	Cl	4

(continuación)

194	Ru		2	Cl	4
195	Ru		3	Cl	4
196	Ru		4	Cl	4
197	Ru		5	Cl	4
198	Ru		6	Cl	4
199	Ru		1	PF ₆	4
200	Ru		2	PF ₆	4
201	Ru		3	PF ₆	4
202	Ru		4	PF ₆	4
203	Ru		5	PF ₆	4
204	Ru		6	PF ₆	4

Realizaciones a modo de ejemplo incluyen compuestos que tienen la fórmula (**Xa**) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

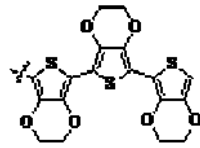
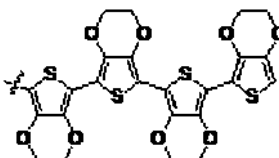
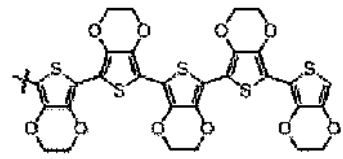
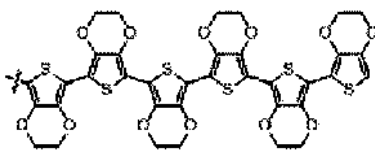
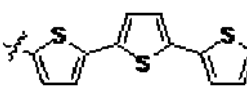
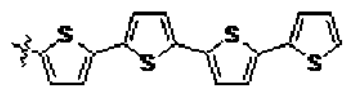
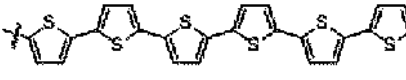
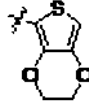


en la que los ejemplos no limitantes de M, X, n, y R¹ son definidos en el presente documento a continuación en la Tabla 5a.

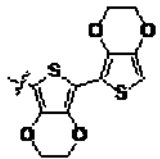
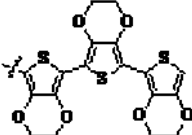
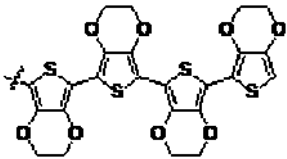
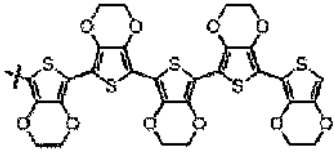
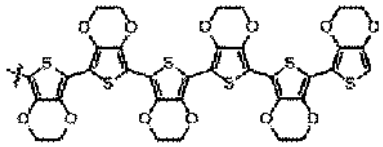
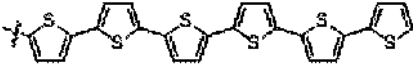
Tabla 5a:

Entrada	M	X	n	R ¹
1	Ru	Cl	2	
2	Ru	Cl	2	
3	Ru	Cl	2	
4	Ru	Cl	2	
5	Ru	Cl	2	
6	Ru	Cl	2	
7	Ru	Cl	2	
8	Ru	Cl	2	

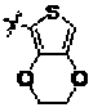
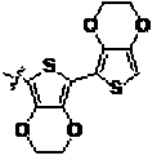
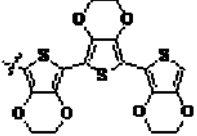
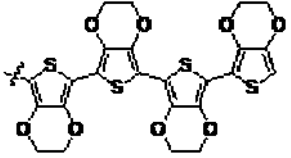
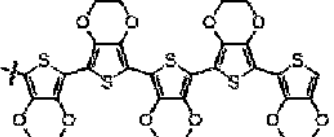
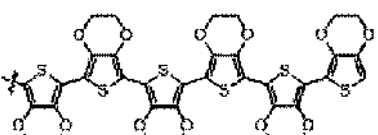
(continuación)

9	Ru	Cl	2	
10	Ru	Cl	2	
11	Ru	Cl	2	
12	Ru	Cl	2	
13	Os	Cl	2	
14	Os	Cl	2	
15	Os	Cl	2	
16	Os	Cl	2	
17	Os	Cl	2	
18	Os	Cl	2	
19	Os	Cl	2	

(continuación)

20	Os	Cl	2	
21	Os	Cl	2	
22	Os	Cl	2	
23	Os	Cl	2	
24	Os	Cl	2	
25		PF ₆	2	
26		PF ₆	2	
27		PF ₆	2	
28		PF ₆	2	
29		PF ₆	2	
30		PF ₆	2	

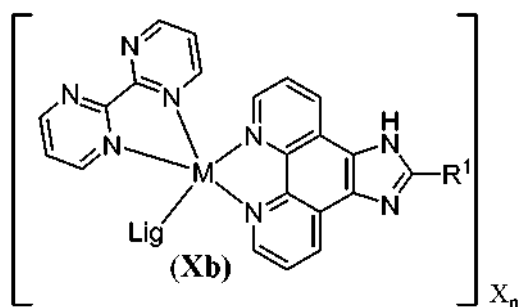
(continuación)

31		PF ₆	2	
32		PF ₆	2	
33		PF ₆	2	
34		PF ₆	2	
35		PF ₆	2	
36		PF ₆	2	
37		PF ₆	2	
38		PF ₆	2	
39		PF ₆	2	
40		PF ₆	2	

(continuación)

41		PF ₆	2	
42		PF ₆	2	
43		PF ₆	2	
44		PF ₆	2	
45		PF ₆	2	
46		PF ₆	2	
47		PF ₆	2	
48		PF ₆	2	

Realizaciones a modo de ejemplo incluyen compuestos que tienen la fórmula (Xb) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

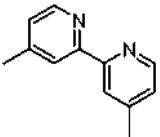
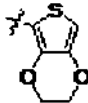
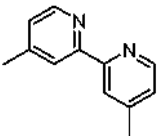
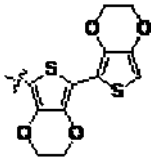
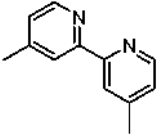
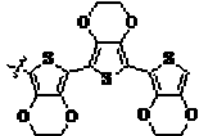
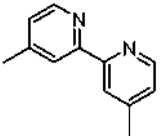
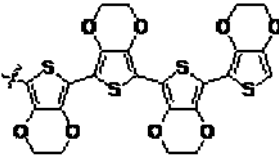
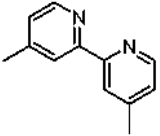
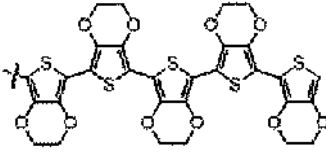
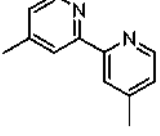
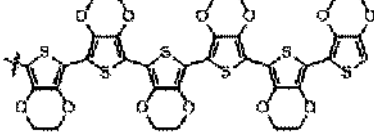
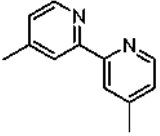
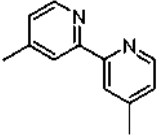
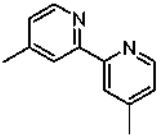


en la que los ejemplos no limitantes de M, Lig, R¹ X, y n son defiidos en el presente documento a continuación en la Tabla 5b.

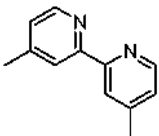
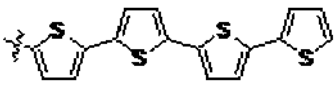
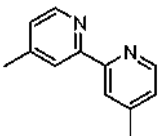
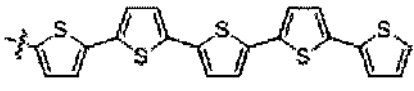
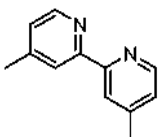
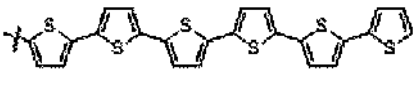
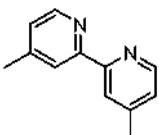
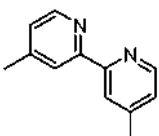
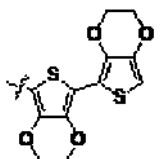
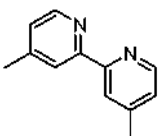
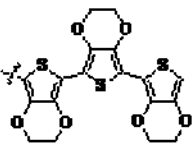
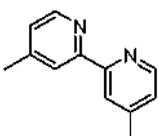
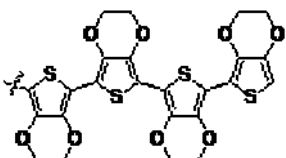
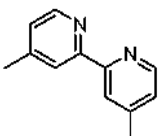
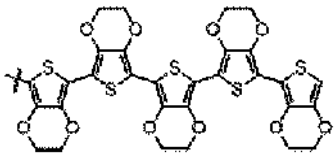
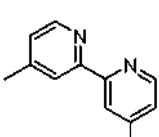
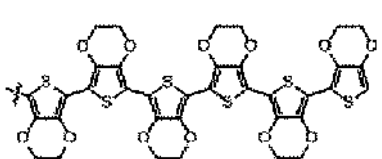
Tabla 5b:

Entrada	M	X	n	Lig	R1
1	Ru	Cl	2		
2	Ru	Cl	2		
3	Ru	Cl	2		
4	Ru	Cl	2		
5	Ru	Cl	2		
6	Ru	Cl	2		

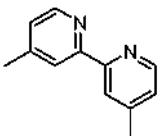
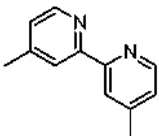
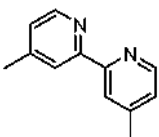
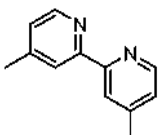
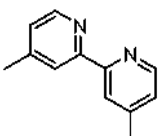
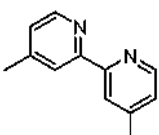
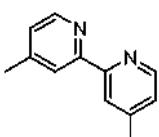
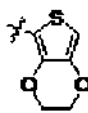
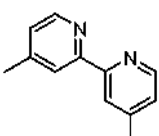
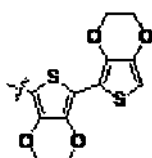
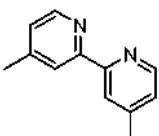
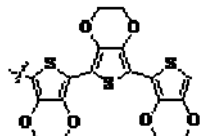
(continuación)

7	Ru	Cl	2		
8	Ru	Cl	2		
9	Ru	Cl	2		
10	Ru	Cl	2		
11	Ru	Cl	2		
12	Ru	Cl	2		
13	Os	Cl	2		
14	Os	Cl	2		
15	Os	Cl	2		

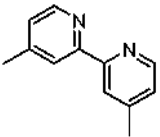
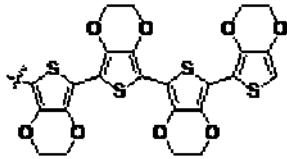
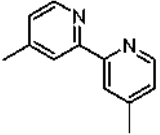
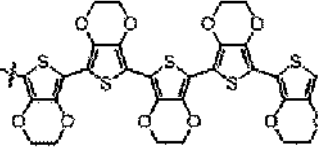
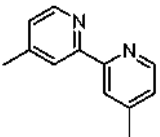
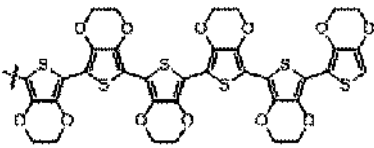
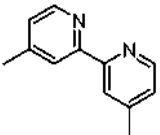
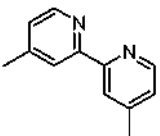
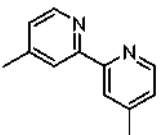
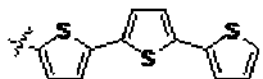
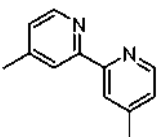
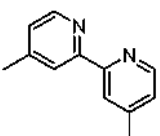
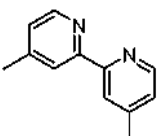
(continuación)

16	Os	Cl	2		
17	Os	Cl	2		
18	Os	Cl	2		
19	Os	Cl	2		
20	Os	Cl	2		
21	Os	Cl	2		
22	Os	Cl	2		
23	Os	Cl	2		
24	Os	Cl	2		

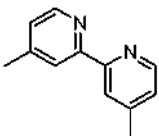
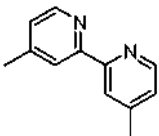
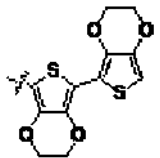
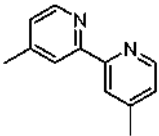
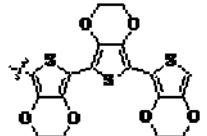
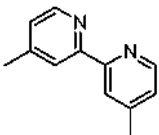
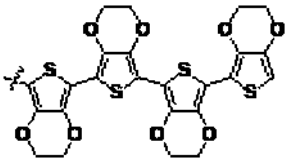
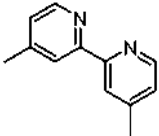
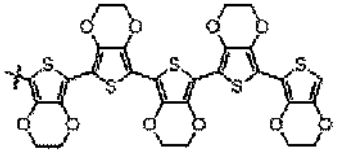
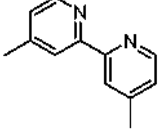
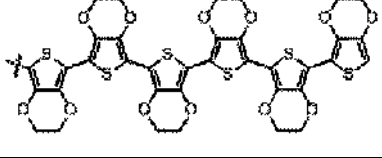
(continuación)

25	Ru	PF ₆	2		
26	Ru	PF ₆	2		
27	Ru	PF ₆	2		
28	Ru	PF ₆	2		
29	Ru	PF ₆	2		
30	Ru	PF ₆	2		
31	Ru	PF ₆	2		
32	Ru	PF ₆	2		
33	Ru	PF ₆	2		

(continuación)

34	Ru	PF ₆	2		
35	Ru	PF ₆	2		
36	Ru	PF ₆	2		
37	Os	PF ₆	2		
38	Os	PF ₆	2		
39	Os	PF ₆	2		
40	Os	PF ₆	2		
41	Os	PF ₆	2		
42	Os	PF ₆	2		

(continuación)

43	Os	PF ₆	2		
44	Os	PF ₆	2		
45	Os	PF ₆	2		
46	Os	PF ₆	2		
47	Os	PF ₆	2		
48	Os	PF ₆	2		

Para los fines de la presente invención, un compuesto representado por la fórmula racémica representará igualmente bien cualquiera de los dos enantiómeros o mezclas de los mismos, o en el caso de que esté presente un segundo centro quiral, todos los diastereómeros.

- 5 En todas las realizaciones que se proporcionan en el presente documento, los ejemplos de sustituyentes opcionales adecuados no pretenden limitar el alcance de la invención reivindicada. Los compuestos de la invención pueden contener cualquiera de los sustituyentes, o combinaciones de sustituyentes, que se proporciona en el presente documento.

Propiedades fotofísicas de los compuestos de la invención:

- 10 El carácter modular de los compuestos de la divulgación permite ajustar a medida sus propiedades fotofísicas a través de pequeños cambios en el andamiaje molecular. Por ejemplo, en la serie **1a**, **10a**, y **14a** (Figura 2), los espectros de absorción cambian de forma sistemática a longitudes de onda más largas, lo que lleva a aumentos correspondientes en los coeficientes de extinción en la región visible (Tabla 6). Cuando R es un tiofeno individual tal como en 1a, la absorción integrada de luz visible (ϵ frente a cm^{-1}) es aproximadamente 5841 (Figura 2). La incorporación de unidades adicionales de tiofeno en el grupo colgante R aumenta esta sección transversal de absorción; para **10a** y **14a**, estas mejoras son de un 40 % y un 141 %, respectivamente (Tabla 7). De acuerdo con esta progresión, la absorción de luz visible aumentará de forma sistemática en los complejos homoléticos correspondientes a medida que aumenta el número de conectores de tiofeno. Tales mejoras en la
- 20 absorción de luz visible son críticas para la optimización de PDC para aplicaciones tales como PDT.

Tabla 6: Absorción electrónica y emisión máxima para PDC y compuestos de referencia

Complejo	λ máxima Absorción (log ϵ), nm	λ_{em} , nm
1a	242 (4,54), 286 (5,00), 326 (4,42), 426 (4,10), 458 (4,21), 500 (3,37)	616
1b	220 (4,91), 260 (5,04), 286 (4,83), 326 (4,37), 424 (4,25), 454 (4,31), 500 (3,47)	604
2a	244 (4,90), 250 (4,91), 284 (5,20), 378 (4,76), 396 (4,79), 430 (4,66), 460 (4,70), 500 (3,89)	617
2b	220 (5,15), 260 (5,29), 284 (4,81), 298 (4,63), 374 (4,70), 396 (4,78), 458 (4,63), 500 (3,86)	605
3a	252 (4,86), 282 (5,13), 422 (4,79), 464 (4,75) 500 (3,94)	619
3b	220 (4,96), 260 (5,10), 284 (4,59), 298 (4,29), 420 (4,61), 462 (4,55), 500 (3,87)	613
10a	252 (4,59), 284 (4,87), 370 (4,60), 458 (4,28), 500 (3,46)	618
10b	220 (4,95), 260 (5,07), 286 (4,58), 294 (4,52) 378 (4,69), 456 (4,41), 500 (3,62)	618
14a	252 (4,61), 282 (4,83), 408 (4,62), 464 (4,37), 500 (3,60)	620
14b	220 (4,81), 260 (4,92), 286 (4,45), 410 (4,59) 458 (4,37), 500 (3,53)	618

5

Tabla 7: Perfiles de absorción integrada para PDC en el intervalo visible (25.000-15.000 cm^{-1}).

Complejo	Abs. (400-700 nm)	aumento
1a	5841	
10a	8190	40 % (1,4X)
14a	14,100	141 % (2,4X)

10

La naturaleza modular de los compuestos de la divulgación permite un ajuste a medida de sus propiedades fotofísicas a través de cambios sistemáticos en el andamiaje molecular. Por ejemplo, en la serie **1a**, **10a**, **14a**, y **16a**, los espectros de absorción se extienden a longitudes de onda más largas a medida que aumenta el número de anillos de tiofeno, lo que lleva a una absorción en la región del infrarrojo cercano cuando están presentes 4 tiofenos (**16a**). Además, la absorción integrada a partir de 400-900 nm es casi 4 veces mayor para **16a** frente a **1a** (Tabla 8 y Figura 3).

15

Tabla 8: Perfiles de absorción integrada para los PDC **1a**, **10a**, **14a**, y **16a** en la región visible y NIR.

Compuesto	Aumento relativo de absorción integrada (400-900 nm)	Aumento con respecto a 1a
1a	19	1
10a	33	1,74
14a	50	2,63
16a	69	3,63

20

Los sensibilizadores actuales para PDT dependen de la generación de $^1\text{O}_2$ para la acción fotodinámica hacia las células diana. De forma similar a la tendencia en absorción visible, los rendimientos cuánticos durante la producción de $^1\text{O}_2$ para estos compuestos también aumentan con el número de unidades de tiofeno (Figura 4). El $\Phi^1\text{O}_2$ medido durante **1a** es 0,47, mientras que **10a** y **14a** producen 0,74 y 1,0, respectivamente (Tabla 9). Se ha demostrado que dos compuestos adicionales de esta familia incluyendo **14a** (Figura 1, **3a** y **3b**), exhiben una eficacia de un 100 % durante la sensibilización

- 5 con $^1\text{O}_2$, superando al fármaco PDT FOTOFRINA ($\Phi^1\text{O}_2 = 0,75$, etanol). De forma interesante, a pesar de los notables rendimientos cuánticos de $^1\text{O}_2$, los compuestos de la divulgación tienen un rendimiento cuántico para la emisión de menos de un 1 % en solución desoxigenada (por ejemplo, **14a**, $\Phi^1\text{O}_2 < 0,15 \%$). Por lo tanto, otra vía no radiactiva se vuelve importante en ausencia de O_2 y puede predominar en condiciones de hipoxia, impartiendo independencia de O_2 a los compuestos de la divulgación como agente PDT. El hecho de que los compuestos de la divulgación fotodañen el ADN en condiciones de hipoxia es evidencia de una independencia potencial de O_2 en términos de actividad fotobiológica.

Tabla 9: Propiedades fotofísicas para PDC

Complejo	Φ_{em} (aire)	Φ_{em} (Ar)*	τ_{em} , ns (aire)	τ_{em} , ns (Ar)*	$\Phi^1\text{O}_2$
1a	$1,27 \times 10^{-2}$	$1,08 \times 10^{-1}$	150	1040	0,467
1b	$8,92 \times 10^{-3}$	$7,40 \times 10^{-2}$	112	700	0,422
2a	$4,02 \times 10^{-3}$	$5,51 \times 10^{-2}$	188	2810	0,741
2b	$2,15 \times 10^{-3}$	$5,19 \times 10^{-2}$	194	4400	0,677
3a	$3,60 \times 10^{-4}$	$1,96 \times 10^{-3}$	159	1520	1
3b	$5,40 \times 10^{-4}$	$2,06 \times 10^{-3}$	129	1240	1
10a	$4,59 \times 10^{-4}$	$3,37 \times 10^{-2}$	151	1290	0,738
10b	$3,83 \times 10^{-4}$	$1,14 \times 10^{-2}$	133	741	0,790
14a	$3,30 \times 10^{-4}$	$1,34 \times 10^{-3}$	154	575	1
14b	$4,70 \times 10^{-4}$	$1,88 \times 10^{-3}$	140	908	0,496
* Purga de argón, 30 min a 30 ± 5 mm de Hg.					

10

- Propiedades de unión a ADN de los compuestos de la divulgación:
 Como se muestra en la Figura 5, **10a** se une muy fuertemente al ADN, teniendo una de las constantes de unión más grandes conocidas para este tipo de interacción ($K_b = 9,1 \times 10^7$ a 372 nm; $4,4 \times 10^7$ a 460 nm) determinada por absorción de UV-Vis. La magnitud de esta interacción de unión se ve respaldada por mediciones de emisión ($K_b = 4,2 \times 10^7$ a 625 nm) y también se observa para otros PDC de la divulgación, tales como **14a**. Esta unión se produce en las células y se puede ver como una tinción nuclear difusa por las células PDC **14a** en HL60 cuando se observa mediante microscopía confocal de barrido de láser (Figura 6).
- 20 Los cambios en la identidad de los ligandos auxiliares (**10b**) o una reducción en el número de tiofenos en el ligando sustituido de C2 (**1a**) atenúa la afinidad de unión en un orden de magnitud, lo que indica que las modificaciones sutiles conducen a efectos profundos dentro de una sola familia de los PDC estructuralmente relacionados de la divulgación (Tabla 10).

Tabla 10: Constantes de unión a ADN de valoraciones ópticas de absorción y emisión

Complejo	K_b , s (Abs.)	K_b , s (Em.)
1a	$2,4 \times 10^6$, 0,73 (456 nm)	$3,2 \times 10^6$, 4,7 (627 nm)
10a	$4,4 \times 10^7$, 0,4 (460 nm)	$4,2 \times 10^7$, 7,6 (625 nm)
10b	$3,3 \times 10^6$, 0,19 (462 nm)	$3,6 \times 10^7$, 7,1 (619 nm)
14a	$1,6 \times 10^7$, 0,30 (452 nm)	$1,4 \times 10^7$, 5,1 (626 nm)

25

- Los PDC de la divulgación también difieren en la medida en la cual estabilizan una hélice de ADN cuando se unen (Figura 7, Tabla 11). A pesar de que **1a** exhibe una unión más débil a ADN en relación con **10a**, el resto de tiofeno adicional en **10a** conduce a una menor estabilización de la hélice tras la unión al ADN como se observa mediante solo un ligero aumento en T_m de 1 °C. De hecho, el análisis electroforético en gel indica que **10a** desestabiliza sustancialmente la estructura del ADN nativo, evidenciado por la incapacidad del intercalador bromuro de etidio para teñir el ADN de manera eficaz en [**10a**]: [ADN] > 0,4 (Figura 14, (b) Calles 8 -14); por el contrario, **1a** no interfiere con la intercalación de bromuro de etidio, y las bandas de gel producidas por tinción con bromuro de etidio permanecen visibles con la concentración creciente de PDC (Figura 14, (a) Calles 8-14).
- 30

Tabla 11: Parámetros de desnaturalización térmica para CT-ADN con **1a**, **1b**, **10a**, y **10b** añadido ([PDC]/[NP] = 0,1).

T_m para CT-ADN en ausencia de PDC fue de 78,6 °C.

Complejo	T_m , °C	ΔT_m
1a	82,7	4,1
1b	86,0	7,4
10a	79,9	1,3
10b	79,9	1,3

5

Efectos de interruptor de luz del ADN de los compuestos de la invención

Mientras que los PDC de la divulgación, excluyendo **1a** y **1b**, tienen un rendimiento cuántico para la emisión de menos de un 1 % en el aire, se vuelven sensiblemente emisivos en ausencia de oxígeno (Tabla 9) o en presencia de ADN (Figura 8), conociéndose esto último como el efecto de interruptor de luz del ADN. Este efecto aumenta con el número de unidades de tiofeno en el grupo colgante R: aproximadamente 2, 3 y 4 veces para **1a**, **10a** y **14a**, respectivamente (Tabla 12).

10

Tabla 12: Mejora medida para el efecto de interruptor de luz del ADN producida por los PDC **1a**, **10a**, y **14a**

Complejo	Mejora
1a	76 % (1,8 x)
10a	160 % (2,6 x)
14a	260 % (3,6 x)

15

La mejora en la luminiscencia puede ser explotada para detectar los PDC de la divulgación en presencia de biomoléculas y/o entornos de hipoxia o para determinar la localización subcelular. Por ejemplo, **10a** se localiza fuera del núcleo en células no irradiadas (Figura 10c) mientras que **14a** parece teñir la cromatina (Figura 12c). En las células irradiadas, tanto **10a** como **14a** son distribuidas por todo el citoplasma y el núcleo (Figuras 10d y 12d). De forma interesante, **10a** y **10b** tiñen las células no viables en la oscuridad a los 5 minutos (Figuras 10b y 11b). **1a**, siendo 1-2 órdenes de magnitud más emisivo que **10a** ó **14a** en aire o argón, se puede usar como tinción a una concentración mucho más baja.

20

Propiedades de fotoescisión de ADN de los compuestos de la divulgación:

Tal vez debido, en parte, a interacciones de unión muy fuertes con el ADN, los PDC de la divulgación causan daños extensos en el ADN en forma de roturas de la cadena sencilla tras la irradiación con luz visible. La observación de que no se producen roturas de cadena a concentraciones similares de PDC sin activación de luz es muy prometedora como mecanismo para la destrucción celular basada en la acción fotodinámica (Figuras 13 y 14). Dado que el ADN es el modelo para todas las funciones celulares, la acción fotodinámica dirigida a esta biomolécula iniciará vías apoptóticas que destruyen selectivamente las células irradiadas que han tomado el PDC de la divulgación. El mecanismo para el daño del ADN no está confirmado, pero con rendimientos cuánticos de $^1\text{O}_2$ de unidad para PDC tales como **14a**, es probable que el fotodaño mediado por $^1\text{O}_2$ juegue un papel importante en condiciones de oxigenación. En condiciones de hipoxia, el fotodaño en el ADN de estos compuestos sigue siendo significativo (Figuras 15 y 16, Tablas 12 y 13), lo que indica que las células con deficiencia de oxígeno son susceptibles a la acción fotodinámica por PDC tales como **10a** y **14a**. Este daño de ADN independiente del oxígeno es corroborado aún más por el hecho de que el rendimiento cuántico para la emisión de un compuesto tal como **14a** sigue siendo muy bajo (0,13 %) en ausencia de oxígeno. Por lo tanto, la transferencia de electrones intra o intramolecular, lo cual es común a la fotofísica de tiofeno, también contribuye a la desintegración no radiativa en estos sistemas. Dichas vías de transferencia de electrones se pueden volver importantes en ausencia de oxígeno molecular, dando lugar a fotoprocesos con biomoléculas de Tipo I. Los experimentos preliminares indican que la energía frente a la transferencia de electrones se rige por el medio ambiente. En otras palabras, puede que no haya una división de la energía del estado excitado entre numerosas vías; en su lugar, la presencia de oxígeno sirve para cambiar entre dos vías principales no radiativas: la transferencia de electrones y la transferencia de energía, siendo ambas extremadamente eficientes para invocar el daño del ADN. Este interruptor fotodinámico entre los fotoprocesos de Tipo I y Tipo II asegura que la acción fotodinámica sea óptima independientemente de la concentración de oxígeno. Un PDC tan versátil

45

elimina la necesidad de distintos fotosensibilizadores de Tipo I y Tipo II para maximizar la acción fotodinámica de acuerdo con los niveles de oxígeno en las células diana.

Tabla 12: Porcentajes calculados de las formas de ADN observadas para la fotoescisión de pUC19 mediada por PDC en una solución desoxigenada y saturada de aire con irradiación a 420 nm, Figura 15.

Calle	PDC	Tratamiento	Forma I	Forma II	Forma III
1	Ninguno	Aire, oscuridad	76	24	
2	[Ru(bpy) ₃] ²⁺	Aire, oscuridad	71	29	
3	[Ru(bpy) ₃] ²⁺	Aire, + hv	33	67	
4	[Ru(bpy) ₃] ²⁺	Ar, + hv	71	29	
5	10a	Aire, oscuridad	78	22	
6	10a	Aire, + hv	14	86	
7	10a	Ar, + hv	34	66	
8	10b	Aire, oscuridad	71	29	
9	10b	Aire, + hv	15	85	
10	10b	Ar, + hv	27	73	
11	14a	Aire, oscuridad	50	23	27
12	14a	Aire, + hv	21	79	
13	14a	Ar, + hv	30	39	31

Tabla 13: Porcentajes calculados de las formas de ADN observadas para la fotoescisión de pUC19 mediada por PDC en una solución desoxigenada saturada de aire con irradiación visible, Figura 16.

Calle	Complejo	Tratamiento	Forma I	Forma II
1	Ninguno	Aire, oscuridad	77	23
2	[Ru(bpy) ₃] ²⁺	Aire, oscuridad	72	28
3	[Ru(bpy) ₃] ²⁺	Aire, + hv	37	63
4	[Ru(bpy) ₃] ²⁺	Ar, + hv	57	43
5	10a	Aire, oscuridad	80	20
6	10a	Aire, + hv	14	86
7	10a	Ar, + hv	38	62

10 Citotoxicidad y fotocitotoxicidad de los compuestos de la invención

Un hospedador de PDC de la divulgación exhibe una marcada fotocitotoxicidad sin toxicidad en la oscuridad sustancial incluso a valores tan altos como 100 μ M (verificado a las 12, 18, 24, 36 y 48 h después de la irradiación). Como se observa para **1a**, **10a** y **14a** en términos de absorción visible integrada, $\Phi^1\text{O}_2$, unión al ADN y fotodaño de ADN, existe un profundo efecto de la estructura general sobre la fotocitotoxicidad hacia las células HL-60. A ilustrar, **10a**, que difiere de **10b** sólo en que Lig = [2,2']bipiridina en lugar de [1,10]fenantrolina, es fototóxico hacia las células a 20 μ M, mientras que **10b** no muestra fotocitotoxicidad incluso a 100 μ M (Figura 17). Para las series **1a**, **10a** y **14a**, en la que Lig = [2,2']bipiridina y R¹ difiere según el número de tiofenos que conforman la unidad colgante C2, existe una diferencia drástica en la fotocitotoxicidad hacia las células HL-60, por lo que la acción fotodinámica es un 100 % a menos de 10 μ M para **14a** y virtualmente cero a concentraciones similares de **1a** (Figura 18). De forma interesante, a medida que aumenta el número de tiofenos que componen R¹, también lo hace la acción fotodinámica hacia las células HL-60. Esta progresión fue confirmada mediante una tinción de viabilidad con azul de Tripano mediante un sistema comercial de recuento de células, así como una tinción de viabilidad de AO-EB mediante microscopía de epifluorescencia (Figura 19). Esta actividad es paralela a las tendencias observadas para la absorción visible integrada, $\Phi^1\text{O}_2$ y el fotodaño del ADN, lo cual juntos determinan la fotocitotoxicidad general para un PDC dado

hacia una célula particular.

Para discernir si existe una variabilidad de lote a lote en la acción fotodinámica para los PDC de la divulgación, fueron sintetizados **1a**, **10a** y **14a** utilizando un método novedoso para la preparación de compuestos de la divulgación usando irradiación de microondas. Sus estructuras moleculares fueron confirmadas por RMN ^1H , HRMS y análisis elemental y son idénticas a las estructuras obtenidas mediante la metodología estándar. La fotocitotoxicidad observada para los PDC **1a**, **10a** y **14a** preparados por irradiación de microondas exhibe la misma tendencia que se ha documentado para los PDC **1a**, **10a** y **14a** preparados de acuerdo con métodos estándar: en concreto, **14a** > **10a** > **1a** (Figura 20). De forma análoga, las concentraciones eficaces en las cuales la fotocitotoxicidad observada para cada PDC no varían de forma sustancial entre los dos lotes preparados independientemente para los tiempos empleados posteriores a la irradiación empleados (18 h, Figura 21 y 40 h, Figura 22). La acción fotodinámica de **14a** se ilustra mejor en las Figuras 23-25, donde se produce un 100 % de fotocitotoxicidad en el intervalo de 5-10 μM .

Activación de vías apoptóticas mediante los compuestos de la divulgación

Tanto **10a** como **14a** ejercen su fotocitotoxicidad por activación de las vías apoptóticas. La condensación nuclear y la formación de cuerpos apoptóticos se puede ver claramente con tinción de morfología nuclear de AO-EB a las 18 y 40 h después de la irradiación por microscopía de epifluorescencia de células tratadas con **10a** (Figura 26, Panel C). AO tiñe los núcleos viables y emite fluorescencia de color verde intenso (Figura 26, Panel B, celda superior derecha) mientras que EB tiñe núcleos no viables y fluoresce rojo intenso (Figura 26, Panel C, celda inferior izquierda). De forma análoga, la condensación nuclear y la formación de cuerpos apoptóticos son evidentes en las células teñidas con AO-EB tratadas con **14a** a las 18 (Figura 27) y 40 h (Figura 28) después de la irradiación.

El apoyo adicional para la apoptosis como mecanismo principal para la destrucción celular se basa en los grandes cambios en el diámetro celular que tienen lugar tras la irradiación de las células que han sido tratadas con **10a** ó **14a**. Es bien conocido que los diámetros de las células apoptóticas son significativamente más pequeños que las células normales o necróticas. Las células sanas HL-60 pueden oscilar entre 9 y 25 μm de diámetro, aunque 13 μm es lo habitual. Las células HL-60 que se usan en estos estudios de citotoxicidad tienen un diámetro promedio de 11-13 μm . En presencia de **10a** 50 μM , un 70 % de las células HL-60 irradiadas que permanecen a las 40 h tienen aproximadamente la mitad de su tamaño original (diámetro medio < 6 μm), mientras que la misma concentración de **10b** tiene poco efecto sobre el diámetro medio de la celda (Figura 29). La misma tendencia existe para **14a**, mientras que **1a**, la cual no muestra fotocitotoxicidad significativa, no altera notablemente la distribución del diámetro de la célula HL-60 irradiada (Figura 30). De forma interesante, **1a** produce una pequeña población (< 30 % a las 40 h) de células HL-60 con diámetros inferiores a 6 μm en la oscuridad. Este hallazgo es corroborado por la ligera toxicidad en la oscuridad observada para **1a** (Figura 18a). Juntos, estos cambios en la distribución del tamaño tras la irradiación de células tratadas con PDC subrayan además que la estructura de los compuestos de la divulgación tiene un efecto importante y distintivo en la fotobiología de estas PDC de la divulgación. La variación sistemática que se puede lograr en términos de sus propiedades fotofísicas, fotoquímicas y fotobiológicas ofrece una vía para el diseño racional de PDC y la optimización de los compuestos de la divulgación.

PDC de la divulgación como oxidantes y reductores en estado excitado:

Los compuestos de la divulgación son capaces de actuar como oxidantes y reductores en estado excitado. Por ejemplo, los potenciales de reducción y oxidación del estado excitado de **14a** se estiman en 1,31 y -0,87 V, respectivamente, lo que hace factible tanto la oxidación de guanina como la reducción de cistósina o timina tras la fotoactivación (Tabla 14, Figuras 31 y 32). Los compuestos de la divulgación actúan como fotorreductores para el ADN, respaldado por la observación de que los reductores endógenos tales como glutatión (GSH) y ácido ascórbico (AA) facilitan el fotodaño del ADN mediante los compuestos de la divulgación.

Tabla 14: Potenciales rédox en estado fundamental y en estado excitado de **14a**

Entrada	$E_{\text{ox}}(\text{V})$	$E_{\text{red}}(\text{V})$	$E_{0-0}(\text{eV})$	$E^*_{\text{red}}(\text{V})$	$E^{*\text{ox}}(\text{V})$
14a	1,56	-1,13	2,43	1,31	-0,87
		-1,33		1,10	
		-1,68		0,75	

La fotoescisión de ADN producida mediante **14a** es mejorada en gran medida mediante reductores endógenos tales como glutatión (GSH). Para concentraciones submicromolares de **14a**, GSH 4 mM da como resultado roturas detectables de doble cadena, mientras que el ADN expuesto solo al PDC está intacto en su mayor parte (Figura 33, Calle 1). Para **14a** 3 μM , la presencia de GSH da como resultado

una degradación total del ADN (Figura 33, Calle 6). Es bien conocido que la concentración de GSH es alta en las células tumorales humanas, disminuyendo los efectos citotóxicos de los agentes alquilantes electrofílicos (tales como cisplatino) y la radiación, y también disminuyendo los efectos de PDT. En el presente documento, los presentes inventores divulgan una familia de agentes PDT que se activan preferentemente mediante GSH.

La capacidad de GSH para facilitar el daño del ADN es de amplio alcance y es válida para compuestos adicionales de la divulgación (por ejemplo, **14c** y **16c**), y para otros reductores (ascorbato, DTT, NADH, etc.). La Figura 34 (Calles 7-16) ilustra que para **1a**, la adición de GSH (0,5-7 mM) no tiene ningún efecto en la fotoescisión del ADN, y la forma predominante de ADN es superenrollada (Forma I). Para **10a**, GSH estimula la formación de roturas de ADN de cadena sencilla y doble, y para **14a**, GSH estimula la degradación total del ADN. Para los 3 complejos, la calle 17 muestra la cantidad de daño de ADN para pBR322 que resulta con la fotoactivación de PDC 2 μ M en ausencia de GSH. A modo de comparación, la calle 14 muestra el efecto de GSH 6 mM en el fotodaño de ADN por los PDC: (a) no hay efecto sobre la fotoescisión de ADN mediante **1a**; (b) GSH facilita la formación de roturas de doble cadena mediante **10a**; y (c) GSH facilita la degradación total del ADN mediante **14a**. La Figura 35 demuestra la facilitación del fotodaño de ADN mediante **14a** para otro reductor, ácido ascórbico (AA). Una comparación entre las calles 13 y 14 muestra claramente que la presencia de AA convierte un fotoescisor de ADN principalmente monocatenario en un degradador de ADN muy potente (se ha de observar el frotis en las Calles 9-13).

Destrucción de células cancerígenas mediante los compuestos de la invención

Los compuestos de la divulgación con baja toxicidad en la oscuridad son capaces de destruir de forma eficaz las células cancerígenas mediante PDT a muy bajo contenido de células *ex vivo* (es decir, en una célula fuera de un animal). Un PDC ideal debería exhibir efectos de PDT a bajas concentraciones de PDC mientras que tiene una baja toxicidad en la oscuridad, es decir, la muerte celular del PDC sólo sin exposición a la luz. La toxicidad en la oscuridad y los efectos de PDT sobre la muerte celular para los PDC **10A**, **14A** y **16A** se sometieron a ensayo *ex vivo* en las siguientes líneas celulares: CT26.WT (carcinoma de colon murino), U87 (glioblastoma humano), F98 (glioma de rata). La irradiación se llevó a cabo a 45 J/cm² (fuente de luz TLC-3000, λ = 530 nm, intervalo de luz PS de 4-6 horas) y la viabilidad celular se midió 24 horas después de la irradiación utilizando el ensayo de viabilidad celular Presto Blue. La Figura 39 muestra que ni **10A**, **14A** ni **16A** solos (sin luz) demostraron una muerte celular significativa. Sin embargo, se observó un fuerte efecto fotodinámico (PDC más luz) con **10A**, **14A** y **16A**; un 60-100 % de muerte celular en las tres líneas celulares, dependiendo de la concentración de PDC. El mejor efecto sobre la muerte celular se mostró para **14A** y **16A**, seguido de **10A**.

Eficacia *in vivo* de los compuestos de la divulgación:

Los compuestos de la divulgación tienen dosis de PDT *in vivo* eficaces comparables a FOTOFRINA y Ácido Aminolevulínico (ALA) aprobados por la FDA. La dosis tóxica media que causa la muerte en un 50 % de los animales sometidos a ensayo (MTD₅₀) se determinó para los PDC **14A** y **14C**. MTD₅₀ se identificó por administración de una serie de dosis crecientes y decrecientes de fármaco, comenzando con una concentración 10² inferior en magnitud hasta la MTD₅₀ supuesta de los estudios *in vitro*. Las MTD₅₀ para los PDC **14A** y **14C** son las dosis eficaces que se utilizan en otros estudios de PDT. Como se muestra en la figura 40, las dosis eficaces de PDT para **14A** y **14C** caen dentro del intervalo de FOTOFRINA y ALA, es decir, 36 mg/kg para **14A**, 98 mg/kg para **14C**, 10 mg/kg para FOTOFRINA y 250 mg/kg para ALA. Nota: la dosis eficaz de protoporfirina IX (PPIX, el metabolito fotoactivo de ALA), es 1/4 de la dosis de administración de ALA.

Potencia *ex vivo* de los compuestos de la divulgación

Los compuestos de la divulgación son más eficaces en la eliminación de células cancerígenas *ex vivo* en comparación con ALA. Por ejemplo, **14A** es más eficaz en la eliminación de células cancerígenas *ex vivo* en comparación con ALA. ALA es un PDC aprobado por la FDA que se usa en la actualidad para tratar cánceres de piel, vejiga y cerebro. Como se muestra en la Figura 41, la toxicidad en la oscuridad de **14A** (PDC sólo y sin luz) fue débil o insignificante en las tres líneas celulares de cáncer (CT26.WT, U87, F980) que fue comparable al nivel de toxicidad en la oscuridad de ALA en las mismas concentraciones. La eficacia de **14A** más luz (fuente de luz TLC-3000, 530 nm, 45 J/cm²) en la eliminación de células también fue mucho mayor en comparación con la eficacia de ALA. **14A** dio como resultado una muerte celular de un 100 % a concentraciones muy bajas, mientras que ALA no produjo, o produjo muy poca, muerte celular.

Penetración tisular de los compuestos de la divulgación

Los PDC deben absorber la luz a longitudes de onda más largas con el fin de que penetren de forma eficaz en el tejido. La absorbancia a longitudes de onda más cortas logrará una menor penetración en el tejido y puede conducir a fotosensibilidad de la piel. Para medir la absorbancia de cada PDC, las soluciones de trabajo de PDC se diluyeron con el mismo solvente para lograr una densidad óptica

- (DO) de 0,2 a 525 nm (6,7 μM para **14C**, 1,2 μM para PPIX). Las densidades ópticas se midieron de 300 nm a 800 nm. Como se muestra en la figura 42, tanto **14C** como PPIX tienen una absorción similar y relativamente baja a 525 nm. La irradiación de PDT a longitudes de onda de 525 nm o más, como se ve en los compuestos de la divulgación, está clínicamente justificada, mientras que el uso de longitudes de onda más cortas no está clínicamente justificado.
- 5 Fotoestabilidad de los compuestos de la divulgación
- Los compuestos de la divulgación exhiben una mayor fotoestabilidad en comparación con PPIX. Un PDC eficaz debe mantener una alta estabilidad fotoquímica, permitiendo una larga vida útil. Para medir la fotoestabilidad, se irradió cada PDC y se midió la DO en las longitudes de onda correspondientes a la absorbancia máxima (423 nm para **14C**, 411 nm para PPIX), cada 5 minutos durante 60 minutos de tiempo de irradiación total. La Figura 43 muestra que el PDC **14C** es fotoblanqueado en aproximadamente un 50 %. PPIX se sometió a un considerable fotoblanqueo en 60 minutos de irradiación (aproximadamente un 70 %). **14C** es, por lo tanto, más fotoestable que PPIX.
- 10 Los compuestos de la divulgación aumentan el tiempo de supervivencia de ratones portadores de tumores
- 15 Los compuestos de la divulgación, ilustrados con TLD1411 (14a) y TLD1433 (14c), pueden ser usados para destruir tumores *in vivo*. Las curvas de Kaplein-Meier (Figura 44) describen los porcentajes de supervivencia animal para ratones portadores de tumores en función de los días posteriores a la TFD para ratones tratados sólo con luz (onda continua (cw) o pulsada), fotosensibilizador solo (dosis altas o bajas), o luz (cw o pulsada) en combinación con fotosensibilizador (dosis alta o baja). Los resultados demuestran que tanto la concentración del fotosensibilizador como el modo de suministro de luz (cw frente a pulsada) se pueden usar para optimizar PDT en animales vivos. Los mejores resultados en este modelo se obtuvieron con fotosensibilizadores de alta dosis activados mediante una fuente de luz cw.
- 20 Los compuestos de la divulgación pueden ser usados para destruir bacterias, particularmente en presencia de luz, un tratamiento conocido como inactivación fotodinámica (PDI) o quimioterapia antimicrobiana fotodinámica (PACT). Los compuestos se pueden usar para esterilización, incluidas las cepas de bacterias resistentes a los antibióticos. En varios casos, se pueden lograr más de 7 log de reducción con la activación de luz (Figuras 45 y 46).
- 25 Los compuestos de la divulgación se pueden usar para destruir células a baja tensión de oxígeno como se ilustra en **14a** y **14c** frente a SA y MRSA. Se pueden mantener más de 7 log de reducción en algunos casos en condiciones de hipoxia. Por lo tanto, estos compuestos pueden servir como fotosensibilizadores tipo 1 (Figuras 45 y 46).
- 30 PROCESOS
- 35 La presente solicitud desvela un proceso para la preparación de los compuestos fotodinámicos de la presente invención.
- Los compuestos de las presentes enseñanzas pueden ser preparados de acuerdo con los procedimientos que se describen en el presente documento, a partir de materiales de partida disponibles en el mercado, compuestos conocidos en la bibliografía, o compuestos intermedios
- 40 preparados con facilidad, empleando métodos sintéticos estándar y procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Los métodos y procedimientos sintéticos estándar para la preparación de moléculas orgánicas y complejos de coordinación y transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener fácilmente en la bibliografía científica pertinente o en los libros de texto estándar en el campo. Se ha de entender que cuando se dan condiciones de proceso habituales o preferentes (es decir, temperatura de la reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique de otro modo. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los particulares reactivos o disolventes usados, pero tales condiciones se pueden determinar por parte del experto en la materia mediante procedimientos de optimización de rutina. Los expertos en la materia de la
- 45 síntesis orgánica e inorgánica reconocerán que la naturaleza y el orden de las etapas sintéticas presentadas pueden variar con el fin de optimizar la formación de los compuestos que se describen en este presente documento.
- 50 Los procesos que se describen en el presente documento se pueden monitorizar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto puede ser monitorizado por medios espectroscópicos, tal como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía de infrarrojos, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas, o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alta presión (HPLC), cromatografía de gases (GC), cromatografía de permeación en gel (GPC), o cromatografía en capa fina (TLC).
- 55 La preparación de los compuestos puede implicar protección y desprotección de varios grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y
- 60

desprotección y la selección de grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (Wiley & Sons, 1991), cuya divulgación completa se incorpora por referencia en el presente documento para todos los fines.

- 5 Las reacciones o los procesos que se describen en el presente documento se pueden llevar a cabo en disolventes adecuados que pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la materia de síntesis orgánica e inorgánica. Los disolventes adecuados normalmente son sustancialmente no reactivos con los reactantes, compuestos intermedios, y/o productos a las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, es decir, temperaturas que pueden variar desde la temperatura de congelación del polímero hasta la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada se puede llevar a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa de reacción en particular, se pueden seleccionar disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

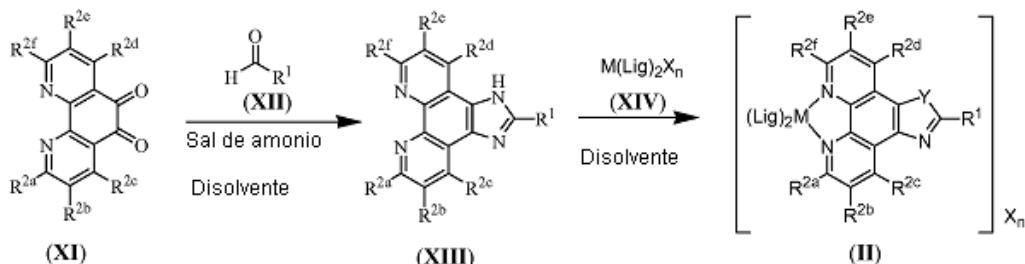
- 10 Los compuestos de estas enseñanzas pueden ser preparados mediante métodos conocidos en la técnica de la química orgánica e inorgánica. Los reactivos usados en la preparación de los compuestos de estas enseñanzas se pueden obtener en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos convencionales que se describen en la bibliografía. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el método ilustrado en los Esquemas Sintéticos Generales:

20 ESQUEMAS SINTÉTICOS GENERALES PARA LA PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Los reactivos usados en la preparación de los compuestos de la presente invención se pueden obtener en el mercado o se pueden preparar mediante procedimientos convencionales que se describen en la bibliografía. De acuerdo con la presente invención, los compuestos del género se pueden producir mediante uno de los siguientes esquemas de reacción.

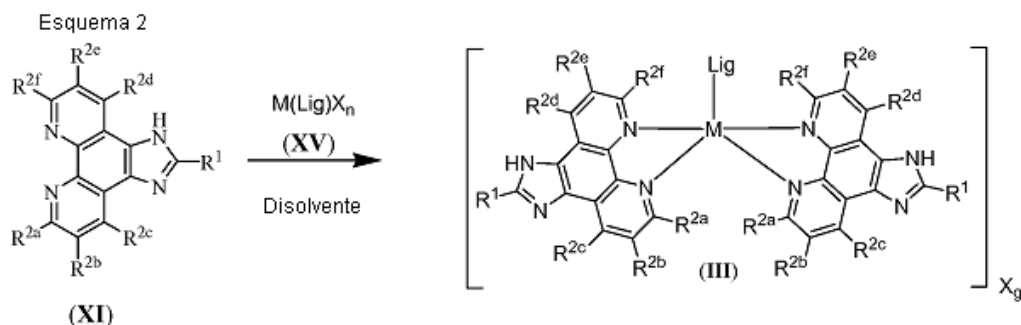
- 25 Los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados de acuerdo con el proceso reseñado en los siguientes esquemas.

Esquema 1



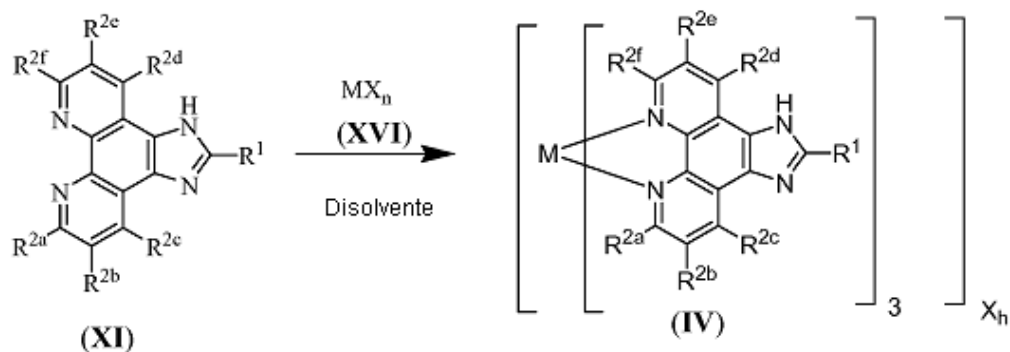
- Por lo tanto, un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (XI), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (XII) en presencia de una sal de amonio tal como acetato amónico, formiato amónico, cloruro de amonio, bromuro de amonio, sulfato de amonio y similares en un disolvente tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico y similares, opcionalmente en presencia de metanol, etanol, N,N-dimetilformamida y similares, opcionalmente calentado, opcionalmente calentado con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (XIII). Un compuesto de la fórmula (XIII) a continuación se hizo reaccionar con un compuesto de la fórmula (XIV) en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, glicerol, agua, 1,4-dioxano, dimetil formamida, mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente, y similares, opcionalmente calentado, opcionalmente calentado con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (II). Los compuestos de la fórmula (II) pueden ser convertidos en formas de sal alternativas mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de fórmula (III) pueden ser preparados de acuerdo con el proceso que se describe en el Esquema 2.



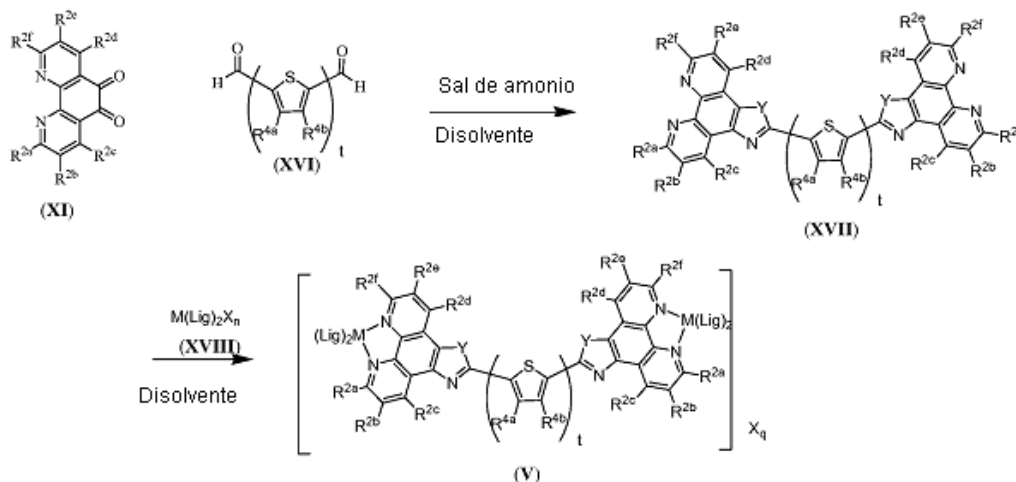
- Por lo tanto, un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (XI) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XV) en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, glicerol, agua, 1,4-dioxano, dimetil formamida, mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente, y similares, opcionalmente calentado, opcionalmente calentado con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (III). Los compuestos de la fórmula (III) pueden ser convertidos en formas de sal alternativas mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.
- Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser preparados de acuerdo con el proceso que se describe en el Esquema 3.

Esquema 3



- Por lo tanto, un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (XI) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XVI) en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, glicerol, agua, 1,4-dioxano, dimetil- formamida, mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente, y similares, opcionalmente calentado, opcionalmente calentado con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (IV). Los compuestos de la fórmula (IV) pueden ser convertidos en formas de sal alternativas mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.
- Los compuestos de fórmula (V) pueden ser preparados de acuerdo con el proceso descrito en el Esquema 4.

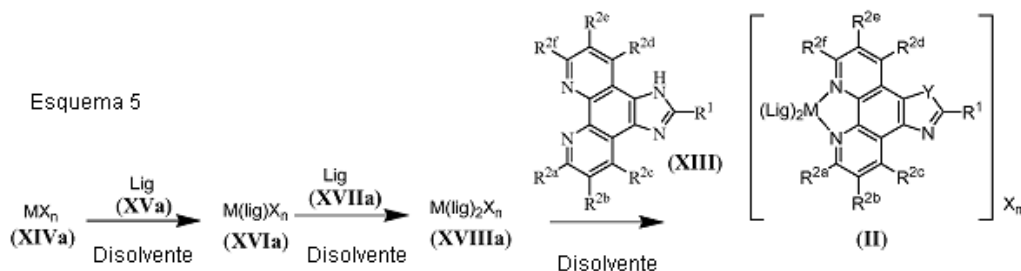
Esquema 4



Por lo tanto, un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (XI), un compuesto conocido o un compuesto preparado mediante métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (XVI) en presencia de una sal de amonio tal como acetato amónico, formiato amónico, cloruro de amonio, bromuro de amonio, sulfato de amonio y similares en un disolvente tal como ácido acético, ácido fórmico, ácido, ácido propiónico y similares, opcionalmente en presencia de metanol, etanol, N, N-dimetilformamida y similares, opcionalmente calentado, opcionalmente calentado con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (XVII). Un compuesto de la fórmula (XVII) a continuación se hizo reaccionar con un compuesto de la fórmula (XVIII) en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol etilenglicol, glicerol, agua, 1,4-dioxano y similares, opcionalmente calentado, opcionalmente calentado con irradiación de microondas, para proporcionar un compuesto de la fórmula (V). Los compuestos de la fórmula (V) pueden ser convertidos en formas de sal alternativas mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de la fórmula (II) pueden ser preparados de acuerdo con el proceso descrito en el esquema 5.

Esquema 5



Por lo tanto, un compuesto de la fórmula (XIVa) es reaccionado con un compuesto de la fórmula (XVa) en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, glicerol, agua, 1,4-dioxano, dimetil formamida, mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente, y similares, se calentó opcionalmente calentado opcionalmente calentado con irradiación de microondas, opcionalmente en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y similares para proporcionar un compuesto de la fórmula (XVIa). Un compuesto de la fórmula (XVIa) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XVIIa) en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, glicerol, agua, 1,4-dioxano, dimetil formamida, mezclas de los disolventes que se han mencionado anteriormente, y similares, opcionalmente calentado, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, y similares, opcionalmente calentado con irradiación de microondas, opcionalmente en una atmósfera de argón, opcionalmente en una atmósfera de nitrógeno para proporcionar un compuesto de la fórmula (XVIIIa). Un compuesto de la fórmula (XVIIIa) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XIII) en un disolvente tal como

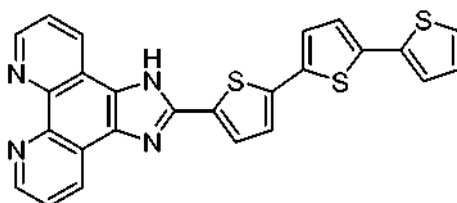
metanol, etanol, isopropanol, etilenglicol, glicerol, agua, 1,4-dioxano y similares, opcionalmente calentado, opcionalmente calentado con irradiación de microondas, opcionalmente en una atmósfera de argón, opcionalmente en una atmósfera de nitrógeno, para proporcionar un compuesto de la fórmula (II).

- 5 La invención se ilustrará con más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos, pero debe entenderse que no se considera que la presente invención se limite a esto.

Los Ejemplos que se proporcionan a continuación proporcionan métodos representativos para la preparación de compuestos a modo de ejemplo de la presente invención. El experto en la materia sabrá cómo sustituir los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, con el fin de preparar los compuestos de la presente invención.

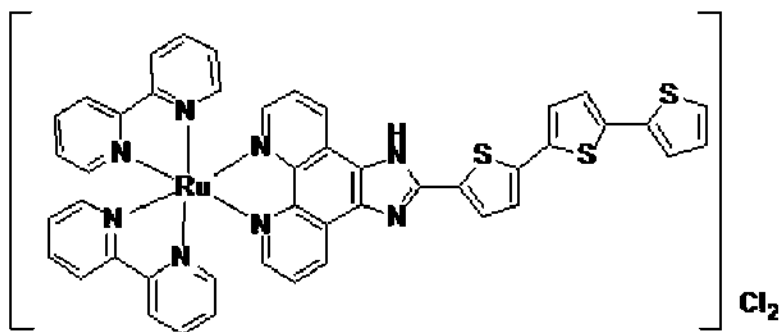
Los espectros de RMN ^1H se obtuvieron en un aparato de RMN Bruker Avance 300-MHz. Los datos de los espectros de masas de alta y baja resolución se determinaron con un instrumento Bruker Daltonics microTOF.

15 EJEMPLOS



14L

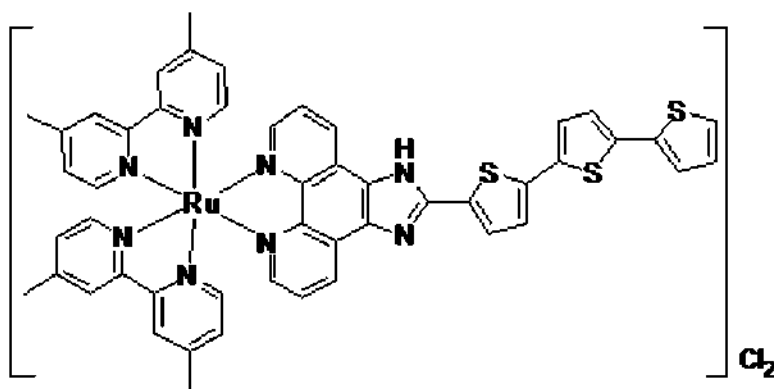
Preparación de 14L: 10-Fenantrolina-5,6-diona (166,6 mg, 0,800 mmol), acetato amónico (616 mg, 8,00 mmol) y 5-formil-2,2':5',2''-tertiofeno (221,12, 0,800 mmol) se combinaron con ácido acético glacial (4,0 ml) en una cámara de reacción de microondas y se hizo reaccionar con 300 W a 180 °C durante 10 minutos. La solución cambió de un color amarillo claro a un color rojo oscuro y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se neutralizó mediante adición gota a gota de NH_4OH acuoso (6 ml) hasta que el producto precipitó en forma de un sólido de color amarillo/marrón. El sólido se recogió usando un filtro de fritas de vidrio sinterizado y se lavó con H_2O (15 ml). El producto se secó al vacío para dar un polvo de color tostado. (256 mg, 69 %). R_f = (H_2O al 2 %, CHCl_3 al 43 %, Acetona al 25 %, MeOH al 30 % + NH_4OH al 1 %). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) 7,14 (dd; 1H; $J = 4,37$ Hz), 7,33-7,43 (m; 4H), 7,55 (m; 1H), 7,75-7,79 (m; 3H), 8,82 (d; 2H; $J = 8,01$ Hz), 8,97 (d; 2H; $J = 3,00$ Hz).



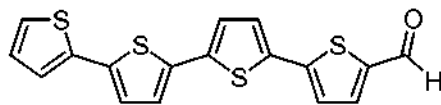
14a

Preparación de 14a: $\text{Ru}(2,2'\text{-bipyridina})_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (156,1 mg, 0,300 mmol) y 14L (140,0 mg, 0,300 mmol) y etanol al 100 % (6,0 ml) se combinaron en un tubo de microondas y se purgó en atmósfera de argón durante 10 minutos introduciendo argón a través de una aguja en la tapa del tubo. La tapa se cambió por una nueva antes de su colocación en el microondas. La solución se hizo reaccionar con 300 W a 180 °C durante 10 minutos. La solución resultante tenía un color rojo oscuro, profundo. Se añadió KPF_6 saturado gota a gota a la solución acuosa hasta que no precipitó producto adicional (2 - 4 ml). El producto en bruto se aisló por filtración a través de un filtro de fritas de vidrio sinterizado proporcionando un sólido de color rojo brillante/naranja (307,8 mg, 88 %). La purificación se llevó a

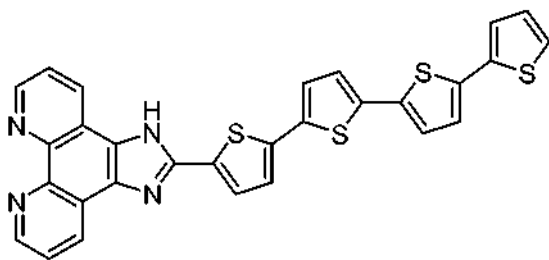
cabo en una columna de sílice, eluyendo con una solución de H₂O al 10 %:MeCN que contenía KNO₃ al 2,5 %, y la mancha de color rojo principal se recogió (*R_f* = 0,46). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se evaporaron a presión reducida, y a continuación se secaron al vacío para dar el complejo de NO₃⁻ correspondiente y exceso de KNO₃. Para retirar la sal no deseada, el producto se disolvió en H₂O con sonicación. Se añadió KPF₆ saturado (3 - 4 ml), y el producto se retiró de la solución por precipitación. El complejo de PF₆⁻ deseado se extrajo usando CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). La fase orgánica se separó, se concentró a presión reducida, y se secó al vacío para dar el producto puro final en forma de un sólido de color rojo-naranja (169 mg, 48 %). *R_f* = 0,41 (H₂O al 10 %:MeCN + KNO₃ al 2,5 %). RMN ¹H (CD₃CN): 8,65 (d; 2H; *J* = 7,89 Hz), 8,51-8,55 (m; 4H), 8,11-7,96 (m; 6H), 7,85 (d; 2H; *J* = 5,49 Hz), 7,72 (d; 1H; *J* = 3,81 Hz), 7,61-7,67 (m; 4H), 7,46 (t; 2H; *J* = 6,93 Hz), 7,37 (d; 1H; *J* = 5,10 Hz), 7,06-7,30 (m; 7H). MS (ESI+) *m/z*: 440,0 [M-2PF₆]²⁺, 879,1 [M-2PF₆-1H]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₄₅H₃₀N₈RuS₃; calcd 440,0399; encontrado 440,0382. El complejo de PF₆⁻ se disolvió en una solución a 1:1 de MeCN/MeOH y se convirtió en su correspondiente sal de C¹⁻ en resina de intercambio iónico Amberlite IRA-410 (30 cm x 1,5 cm, 30 g de resina) eluyendo con MeOH. *Anál.* Calc. C₄₅H₃₀C₁₂N₈RuS₃·4,065(H₂O): C, 52,77 %; H, 3,75 %; N, 10,94 %, Encontrado: C, 51,78 %; H, 4,25 %; N, 10,20 %.

**14c**

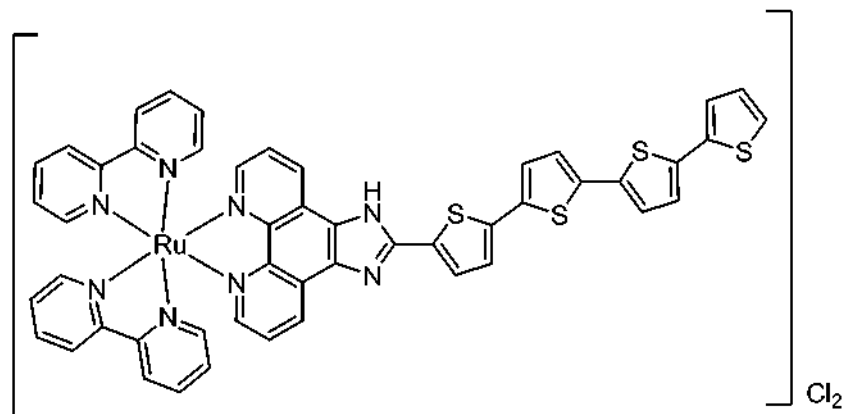
Preparación de **14c**: Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂Cl₂·2H₂O (60,2 mg, 0,104 mmol) y 14L (48,5 mg, 0,104 mmol) y etanol al 100 % (2,0 ml) se combinaron en un tubo de microondas y se purgó en atmósfera de argón durante 15 minutos introduciendo argón a través de una aguja en la tapa del tubo. La tapa se cambió por una nueva antes de su colocación en el microondas. La solución se hizo reaccionar con 300 W a 180 °C durante 10 minutos. La solución resultante tenía un color rojo oscuro, profundo. Se añadió KPF₆ saturado gota a gota a la solución acuosa hasta que no precipitó producto adicional (2 - 3 ml). El producto en bruto se aisló por filtración a través de un filtro de frit de vidrio sinterizado proporcionando un sólido de color rojo/marrón (112,6 mg, 88 %). La purificación se llevó a cabo en una columna de sílice, eluyendo con una solución de H₂O al 10 %:MeCN que contenía KNO₃ al 2,5 %, y la mancha de color rojo principal se recogió (*R_f* = 0,54). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se evaporaron a presión reducida, y a continuación se secaron al vacío para dar el complejo de NO₃⁻ correspondiente y exceso de KNO₃. Para retirar la sal no deseada, el producto se disolvió en H₂O con sonicación. Se añadió KPF₆ saturado (3 - 4 mL), y el producto se retiró de la solución por precipitación. El complejo de PF₆⁻ deseado se extrajo usando CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se concentró a presión reducida, y se secó al vacío para dar el producto puro final en forma de un sólido de color rojo-naranja (76,0 mg, 59 %). *R_f* = 0,54 (H₂O al 10 %:MeCN + KNO₃ al 2,5 %). RMN ¹H (CD₃CN): 8,87 (d; 2H; *J* = 6,60 Hz), 8,38 (d; 4H; *J* = 10,1 Hz), 8,02 (m; 2H; *J* = 4,50 Hz), 7,84 (d; 2H; *J* = 4,02 Hz), 7,74 (a; 2H), 7,67 (d; 2H; *J* = 5,67 Hz), 7,53 (d; 1H; *J* = 6,42 Hz), 7,42 (d; 2H; *J* = 5,67 Hz), 7,25-7,31 (m; 6H), 7,07-7,14 (m; 3H). MS (ESI+) *m/z*: 468,1 [M-2PF₆]²⁺, 1081,2 [M-PF₆]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₄₉H₃₈N₈RuS₃; calcd 468,0707; encontrado 468,0697. El complejo de PF₆⁻ se disolvió en una solución a 1:1 de MeCN/MeOH y se convirtió en su sal de Cl⁻ correspondiente sobre resina de intercambio iónico Amberlite IRA-410 (30 cm x 1,5 cm, 30 g de resina) eluyendo con MeOH.

**16x**

- Preparación de **16x**: éster de pinicol del ácido 2,2'-5,2"-tertiofeno-5-borónico (236,1 mg, 0,780 mmol), 5-bromo-2-tiofeno carboxaldehído (57,4 μ L, 0,59 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (55 mg) se combinaron en un tubo de microondas purgado en atmósfera de argón. El tubo de microondas se purgó de nuevo en atmósfera de argón y a continuación se añadió DME (5,66 mL) y solución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,4 mL) por separado mediante una jeringa. La solución se hizo reaccionar a 200 W y 175 °C durante 1 hora. La solución de color verde se filtró en una frita fina para retirar el catalizador y se lavó con cantidades pequeñas de acetato de etilo. El filtrado se diluyó con EtOAc adicional, se transfirió un separador de 125 ml, y se lavó con NaCl acuoso saturado (3 x 50 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida, secó al vacío para dar el producto en bruto (130,9 mg, 62 %). La purificación se llevó a cabo en una columna de sílice, eluyendo con DCM:hexanos a 1:1. Una mancha de movimiento lento que presentaba una tinción positiva para aldehído por Dinitrofenilhidrazina se recogió, se concentró a presión reducida, y se secó al vacío para dar el producto puro (14,1 mg, 6,7 %). R_f = 0,20 (DCM:hexanos a 1:1). RMN ^1H (CDCl_3) 9,86 (s; 1H), 7,67 (d; 1H; J = 3,96 Hz), 7,21-7,29 (m; 3H), 7,20 (d; 1H; J = 3,54 Hz), 7,11-7,14 (m; 3H), 7,04 (t; 1H; J = 4,89 Hz).

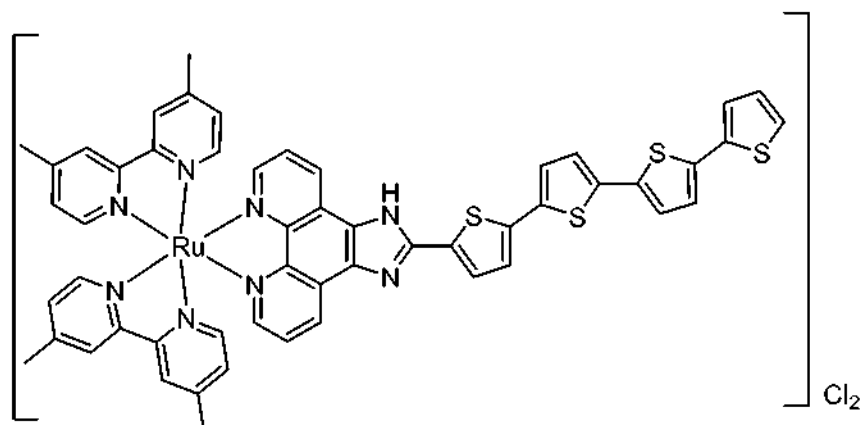
**16L**

- Preparación de **16L**: 1,10-Fenantrolina-5,6-diona (41,6 mg, 0,200 mmol), acetato amónico (154 mg, 2,00 mmol) y 16x (71,7 mg, 0,200 mmol) se combinaron con ácido acético glacial (1,0 ml) en una cámara de reacción de microondas y se hizo reaccionar a 300 W a 180 °C durante 10 minutos. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente seguido de neutralización mediante la adición gota a gota de NH_4OH acuoso (2-4 mL) hasta que el producto precipitó en forma de un sólido de color marrón. El sólido se recogió usando un filtro de frita de vidrio sinterizado y se lavó con H_2O (15 mL). El producto se secó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un polvo de color marrón (105,9 mg, 96 %). La purificación se llevó a cabo mediante recristalización en MeOH caliente para dar el producto puro (31,1 mg, 28 %). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) 9,04 (a; 2H), 8,84 (d; 2H; J = 7,35 Hz), 7,86 (br; 2H), 7,33-7,57 (m; 8H); 7,11 (br; 1H). MS (ESI+) m/z : 549,0 $[\text{M}+1\text{H}]^+$. HRMS (ESI+) m/z para $\text{C}_{29}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{S}_4$; calcd 549,0331; encontrado 549,0307.

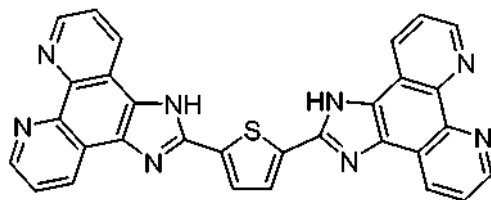


16a

Preparación de **16a**: Ru(2,2'-bipiridina)₂Cl₂·2H₂O (81,2 mg, 0,156 mmol) y 16L (85,7 mg, 0,156 mmol) y etanol al 100 % (3,0 ml) se combinaron en un tubo de microondas y se purgó en atmósfera de argón durante 10 minutos introduciendo argón a través de una aguja en la tapa del tubo. La tapa se cambió por una nueva antes de su colocación en el microondas. La solución se hizo reaccionar con 300 W a 180°C durante 10 minutos. La solución resultante tenía un color rojo oscuro, profundo. Se añadió KPF₆ saturado gota a gota a la solución acuosa hasta que no precipitó producto adicional (2 - 4 mL). El producto en bruto se aisló por filtración a través de un filtro de fritas de vidrio sinterizado proporcionando un sólido de color rojo oscuro/naranja (155,2 mg, 64 %). La purificación se llevó a cabo en una columna de sílice, eluyendo con una solución de H₂O al 7 %:MeCN que contenía KNO₃ al 2,5 %, y la mancha de color rojo principal se recogió (R_f = 0,46). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se evaporaron a presión reducida, y a continuación se secaron al vacío para dar el complejo de NO₃⁻ correspondiente y exceso de KNO₃. Para retirar la sal no deseada, el producto se disolvió en H₂O con sonicación. Se añadió KPF₆ saturado (3 - 4 ml), y el producto se retiró de la solución por precipitación. El complejo de PF₆⁻ deseado se extrajo usando CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). La fase orgánica se separó, se concentró a presión reducida, y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color rojo-naranja (169 mg, 48 %). El complejo de PF₆⁻ se disolvió en una solución a 1:1 de MeCN/MeOH y se convirtió en su sal de Cl⁻ correspondiente sobre resina de intercambio iónico Amberlite IRA-410 (30 cm x 1,5 cm, 30 g de resina) eluyendo con MeOH. El producto se purificó adicionalmente sobre Sephadex LH-50 en metanol y la mancha de color rojo principal se recogió. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se evaporaron a presión reducida, y a continuación se secaron al vacío para dar el producto final (12,7 mg, 6,5 %) R_f = 0,35 (H₂O al 10 %:MeCN + KNO₃ al 2,5 %). RMN ¹H (CD₃CN): 8,91 (d; 2H; J = 7,32 Hz), 8,50 (t; 4H; J = 7,92 Hz), 8,08 (t; 2H; J = 7,74 Hz), 7,99 (br; 4H), 7,84 (br; 3H), 7,74 (br; 4H), 7,60 (br; 2H), 7,44 (t; 2H; J = 5,55 Hz), 7,37 (br; 1H) 7,08-7,27 (m; 9H). MS (ESI+) m/z: 498,1 [M-2PF₆]²⁺. HRMS (ESI+) m/z para C₄₉H₃₂N₈RuS₄; calcd 481,0333; encontrado 481,0341.

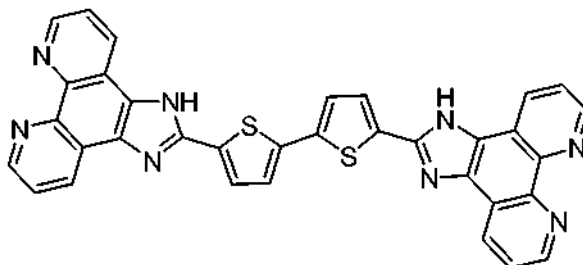
**16c**

Preparación de **16c**: Ru(dmb)₂Cl₂·2H₂O (88,93 mg, 0,156 mmol) y 16L (85,7 mg, 0,156 mmol) y etanol al 100 % (3,0 ml) se combinaron en un tubo de microondas y se purgó en atmósfera de argón durante 10 minutos introduciendo argón a través de una aguja en la tapa del tubo. La tapa se cambió por una nueva antes de su colocación en el microondas. La solución se hizo reaccionar con 300 W a 180°C durante 10 minutos. La solución resultante tenía un color rojo oscuro, profundo. Se añadió KPF₆ saturado gota a gota a la solución acuosa hasta que no precipitó producto adicional (1-2 mL). El producto en bruto se aisló por filtración a través de un filtro de fritas de vidrio sinterizado proporcionando un producto de color rojo oscuro (156,7 mg, 92 %). La purificación se llevó a cabo en una columna de sílice, eluyendo con una solución de H₂O al 7 %:MeCN que contenía KNO₃ al 2,5 %, y la mancha de color rojo principal se recogió. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se evaporaron a presión reducida, y a continuación se secaron al vacío para dar el complejo de NO₃⁻ correspondiente y exceso de KNO₃. Para retirar la sal no deseada, el producto se disolvió en H₂O con sonicación. Se añadió KPF₆ saturado (3 - 4 mL), y el producto se retiró de la solución por precipitación. El complejo de PF₆⁻ deseado se extrajo usando CH₂Cl₂ (3 x 75 mL). La capa orgánica se separó, se concentró a presión reducida, y se secó al vacío para dar el producto en forma de un sólido de color rojo (69,9 mg, 41 %). El complejo de PF₆⁻ se disolvió en una solución a 1:1 de MeCN/MeOH y se convirtió en su sal de Cl⁻ correspondiente sobre resina de intercambio iónico Amberlite IRA-410 (30 cm x 1,5 cm, 30 g de resina) eluyendo con MeOH. El producto se purificó adicionalmente sobre Sephadex LH-50 en metanol y la mancha de color rojo principal se recogió. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se evaporaron a presión reducida, y a continuación se secaron al vacío para dar el producto final (23,0 mg, 13 %) R_f = 0,33 (H₂O al 10 %:MeCN + KNO₃ al 2,5 %). RMN ¹H (CD₃CN): 8,92 (br; 2H), 8,34 (s; 4H), 7,97 (a; 2H), 7,87 (br; 1H), 7,62-7,65 (m; 4H), 6,92-7,42 (m; 14H), 2,54, (s; 6H), 2,46 (s; 6H). MS (ESI⁺) m/z: 509,1 [M-2PF₆]²⁺, 1163,1 [M-PF₆]⁺. HRMS (ESI⁺) m/z para C₅₃H₄₀N₈RuS₄; calcd 509,0646; encontrado 509,0663.

**2L**

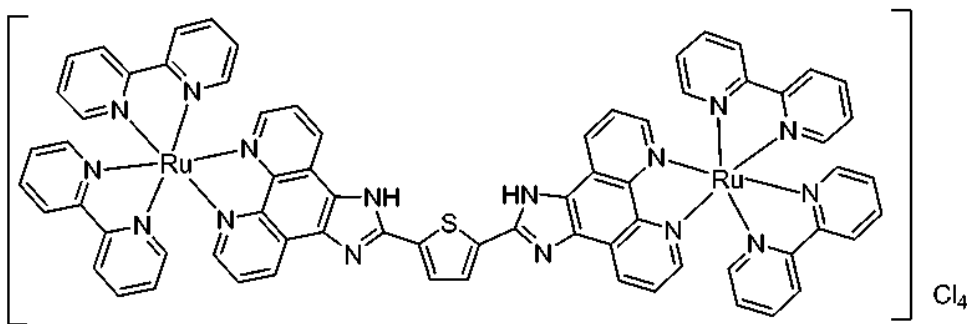
Preparación de **2L**: 1,10-Fenantrolina-5,6-diona (234,1 mg, 1,11 mmol), acetato amónico (1,77 g, 23,0 mmol) y 2,5-tiofeno dicarboxaldehído (77,9 mg, 0,556 mmol) se combinaron en ácido acético glacial (20 mL) y se calentó a reflujo en aire a 135°C durante 6 horas. La solución cambió de un color amarillo claro a un color rojo oscuro y el producto precipitado fue recogido usando un filtro de fritas de vidrio sinterizado medio y se lavó con H₂O (10 mL). El producto se secó al vacío para dar el producto puro final en forma de un polvo de color naranja claro. No fue necesaria purificación. (90,7 mg, 31,3 %). R_f = característico a 0,60 (H₂O al 2 %, CHCl₃ al 43 %, Acetona al 25 %, MeOH al 30 % + NH₄OH al 1 %).

RMN ^1H (300 MHz) $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 9,07 (d; 4H; $J = 3,03$ Hz), 8,90 (d; 4H; $J = 8,22$ Hz), 8,04 (s; 2H), 7,86-7,90 (a; 4H). MS (ESI+) m/z : 521,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI+) m/z para $\text{C}_{30}\text{H}_{17}\text{N}_8\text{S}$; calcd 521,1291; encontrado 521,1265.



3L

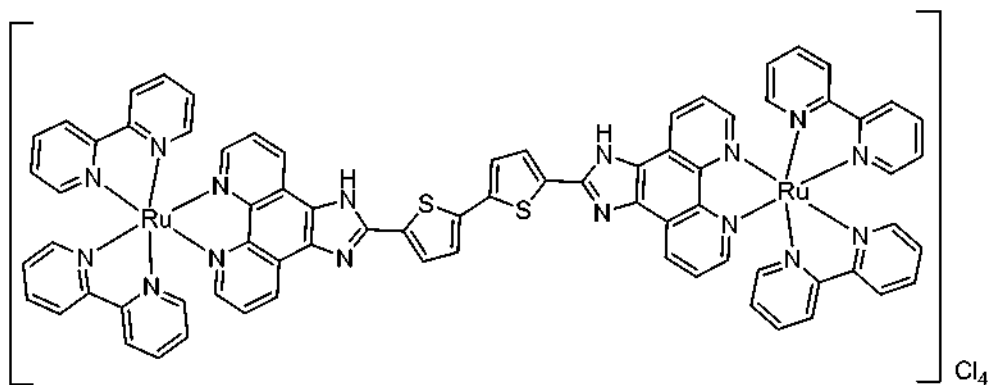
- 5 Preparación de **3L**: 1,10-Fenantrolina-5,6-diona (18,9 mg, 0,0900 mmol), acetato amónico (138,7 mg, 1,80 mmol) y 2,2'-bitiofeno-5,5'-dicarbaldehído (10 mg, 0,0450 mmol) se combinaron en ácido acético glacial (5 ml) y se calentó a reflujo en aire a 135°C durante 6 horas. La solución cambió de un color amarillo claro a un color rojo oscuro y el producto precipitó en forma de un polvo precipitado de color naranja claro. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución se neutralizó mediante
- 10 adición gota a gota de NH_4OH acuoso (5 mL) hasta que más producto deseado acabó precipitando en forma de un sólido de color naranja. El precipitado de color naranja se recogió usando un filtro de frit de vidrio sinterizado y se lavó con H_2O (10 ml). El producto se secó al vacío para dar un polvo de color naranja el cual mostraba el producto y contaminante por RMN. (12,6 mg, 47 %). También se llevó a cabo una síntesis de microondas alternativa implicaba a 1,10-Fenantrolina-5,6-diona (18,9 mg, 0,0900
- 15 mmol), acetato amónico (138,7 mg, 1,80 mmol) y 2,2'-bitiofeno-5,5'-dicarbaldehído (10 mg, 0,0450 mmol) combinados en ácido acético glacial (1,0 ml) en una cámara de reacción de microondas y se hizo reaccionar con 300 W a 180°C durante 10 minutos. La solución cambió de un color amarillo claro a un color rojo oscuro y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se observó un precipitado de color naranja del producto. La solución se neutralizó mediante adición gota a gota de NH_4OH acuoso (1 ml)
- 20 hasta que el producto más deseado acabó precipitando en forma de un sólido de color naranja. El sólido se recogió usando un filtro de frit de vidrio sinterizado y se lavó con H_2O (10 mL). El producto se secó al vacío para dar un polvo de color naranja que mostraba el producto y contaminante por RMN. (25,3 mg, 93 %) R_f = tñaza a 0,68 (H_2O al 2 %, CHCl_3 al 43 %, Acetona al 25 %, MeOH al 30 % + NH_4OH al 1 %). RMN ^1H (300 MHz) $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 9,02 (br), 8,85 (br; 4H), 7,84 (m; 2H), 7,70 (br).



2a

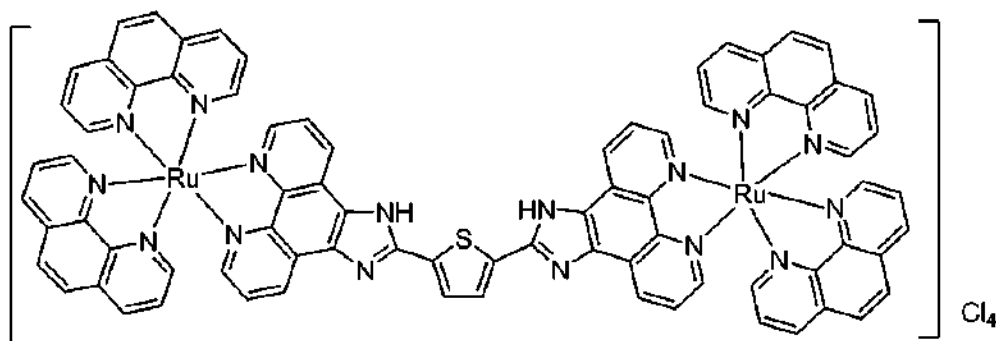
- 25 **Preparación de 2a**: $\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (60 mg, 0,115 mmol) y 2L (30 mg, 0,0576 mmol) se combinaron en glicerol (3 ml) y se calentaron a reflujo en atmósfera de argón durante 16 horas a 100°C. En primer lugar se añadió el glicerol a un matraz de reacción seco el cual estaba unido a una línea de Schlenk. El matraz de reacción se evacuó hasta que se produjo burbujeo en el glicerol y a continuación se cargó con argón seco. La evacuación y la purga con argón se repitieron dos veces
- 30 más. $\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se añadió al glicerol y el matraz de reacción se evacuó y se cargó argón tres veces más. El glicerol resultante y la solución de $\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se calentó a 100°C durante 30 minutos. Después de calentar el compuesto 2L se añadió a la solución y el matraz de reacción se evacuó y se cargó con argón tres veces más. La solución de color púrpura oscuro se puso en atmósfera de argón usando un globo cargado y se hizo reaccionar durante 16 horas a 100°C. La
- 35 solución resultante tenía un color rojo oscuro profundo/púrpura y se enfrió a temperatura ambiente. Se

- añadieron 12 mL de H₂O a la solución y se filtró sobre una frita media de vidrio sinterizado. Se añadió KPF₆ saturado gota a gota a la solución acuosa hasta que no precipitó producto adicional (1- 2 mL). El producto en bruto se aisló por filtración a través de un filtro de frita de vidrio sinterizado proporcionando un sólido de color rojo oscuro/marrón (106,1 mg, 0,0550 mmol). La purificación se llevó a cabo en una columna de sílice, eluyendo con una solución de H₂O al 20 %:MeCN que contenía KNO₃ al 2,5 %, y la mancha de color rojo principal se recogió. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se evaporaron a presión reducida, y a continuación se secaron al vacío para dar el producto y un exceso de KNO₃. Para retirar la sal no deseada, el producto se disolvió en H₂O con sonicación. El producto no se disolvió en H₂O, se añadió una cantidad de H₂O (aproximadamente 50 - 100 ml) para asegurar que el exceso de KNO₃ se podría disolver en la solución seguido de la adición de cantidades abundantes de KPF₆ saturado (10 - 12 mL). El complejo de PF₆⁻ deseado se extrajo usando CH₂Cl₂ (3 x 50-150 ml). La capa orgánica se separó, se concentró a presión reducida, y se secó al vacío para dar el producto puro final en forma de un sólido de color rojo-naranja (38,8 mg, 35 %). R_f = 0,19 (H₂O al 20 %:MeCN + KNO₃ al 2,5 %). RMN ¹H (300 MHz) [(CD₃)₂SO]: 9,02-9,10 (dd; 4H; J = 9,06 Hz), 8,88 (t; 8H; J = 8,52 Hz), 8,24 (t; 4H; J = 6,60 Hz), 8,09-8,15 (m; 10H), 7,97 (br; 4H), 7,85 (d; 4H; J = 4,14 Hz), 7,61 (m; 8H), 7,36 (t; 4H; J = 4,68 Hz). RMN ¹³C [(CD₃CN)] 158,0, 157,8, 152,8, 151,3, 148,3, 146,7, 138,7, 138,2, 135,6, 135,6, 131,2, 129,0, 128,3, 126,8, 125,1, 122,1. Anál. Calc C₇₀H₄₈F₂₄N₁₆P₄Ru₂S·6(H₂O)·0,5(C₃H₆O): C, 41,60 %; H, 3,08 %; N, 10,86 %, Encontrado: C, 41,74 %; H, 2,72 %; N, 10,16 %.
- El complejo de PF₆⁻ se disolvió en una solución a 1:1 de MeCN/MeOH y se convirtió en su sal de Cl⁻ correspondiente sobre resina de intercambio iónico Amberlite IRA-410 (30 cm x 1,5 cm, 30 g de resina) eluyendo con MeOH. MS (ESI⁺) m/z: 673,1 [M-4Cl-2H]²⁺, 449,1 [M-4Cl-H]³⁺. HRMS (ESI⁺) m/z para C₇₀H₄₆N₁₆Ru₂S; calcd 673,0944; encontrado 673,0945.

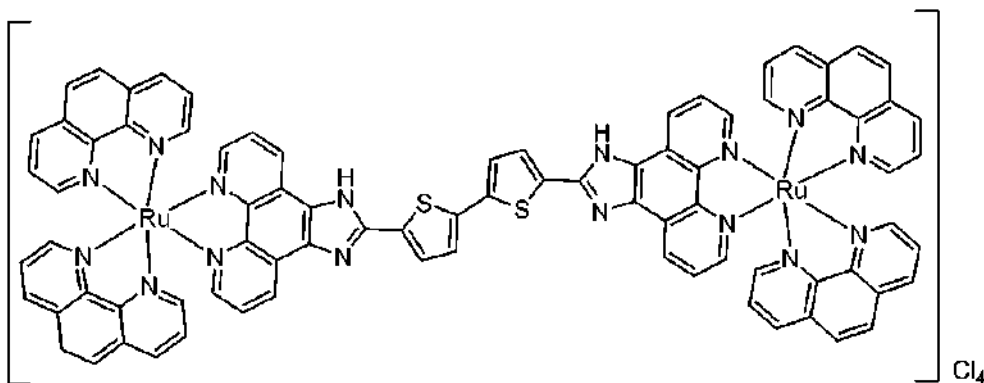
**3a**

- Preparación de 3a: Ru(bpy)₂Cl₂·2H₂O (50,0 mg, 0,0960 mmol) y 3L (30,0 mg, 0,0500 mmol) se combinaron en glicerol (3 ml) y se calentaron a reflujo en atmósfera de argón durante 16 horas a 100°C. En primer lugar se añadió el glicerol a un matraz de reacción seco el cual estaba unido a una línea de Schlenk. El matraz de reacción se evacuó hasta que se produjo burbujeo en el glicerol y a continuación se cargó con argón seco. La evacuación y la purga con argón se repitieron dos veces más. Ru(bpy)₂Cl₂·2H₂O se añadió al glicerol y el matraz de reacción se evacuó y se cargó argón tres veces más. El glicerol resultante y la solución de Ru(bpy)₂Cl₂·2H₂O se calentó a 100°C durante 30 minutos. Después de calentar el glicerol el compuesto 3L se añadió a la solución y el matraz de reacción se evacuó y se cargó con argón tres veces más. La solución de color púrpura oscuro se puso en atmósfera de argón usando un globo cargado y se hizo reaccionar durante 16 horas a 100°C. La solución resultante tenía un color rojo oscuro profundo/púrpura y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 12 mL de H₂O a la solución y se filtró sobre una frita media de vidrio sinterizado. Se añadió KPF₆ saturado gota a gota al filtrado hasta que el producto se retiró completamente de la solución por precipitación. El producto en bruto se obtuvo a través de filtración y se lavó con H₂O (5 ml). El producto crudo tenía un color rojo oscuro/negro (78,1 mg, 0,0389 mmol). La purificación se llevó a cabo en una columna de sílice, eluyendo con una solución de H₂O al 20 %:MeCN que contenía KNO₃ al 2,5 %, y la mancha de color rojo principal se recogió. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se evaporaron a presión reducida, y a continuación se secaron al vacío para dar el producto y un exceso de KNO₃. Para retirar la sal no deseada, el producto se intentó disolver en H₂O con sonicación. El producto no se disolvió en H₂O y una cantidad de H₂O (aproximadamente 50 ml) se añadió para asegurar que el exceso de KNO₃ se podría disolver en la solución seguido de la

adición de cantidades abundantes de KPF_6 (10 - 12 mL). El complejo de PF_6^- deseado se extrajo usando CH_2Cl_2 (3 x 50-150 mL). La capa orgánica se separó, se concentró a presión reducida, y se secó al vacío para dar el producto puro final en forma de un sólido de color rojo-naranja (19,4 mg, 19 %). $R_f = 0,27$ (H_2O al 20 %: MeCN + KNO_3 al 2,5 %). RMN ^1H (300 MHz) $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 9,04 (dd; 4H; $J = 11,25$ Hz), 8,87 (t; 8H; $J = 10,41$ Hz), 8,23 (t; 4H; $J = 6,57$ Hz), 8,07-8,15 (m; 8H), 7,93-8,03 (m; 6H), 7,84 (br; 4H), 7,74 (br; 2H), 7,60 (br; 8H), 7,36 (t; 4H; $J = 6,30$ Hz). Anál. Calc. $\text{C}_{74}\text{H}_{50}\text{F}_{24}\text{N}_{16}\text{P}_4\text{Ru}_2\text{S}_2 \cdot 8(\text{H}_2\text{O}) \cdot 2(\text{C}_6\text{H}_{14})$: C, 44,41 %; H, 4,07 %; N, 9,64 %, Encontrado: C, 44,76 %; H, 3,61 %; N, 8,52 %. MS (ESI+) m/z : 714,1 $[\text{M}-4\text{PF}_6-2\text{H}]^{2+}$, 476,4 $[\text{M}-4\text{PF}_6-1\text{H}]^{3+}$. HRMS (ESI+) m/z para $\text{C}_{74}\text{H}_{49}\text{N}_{16}\text{Ru}_2\text{S}_2$; calcd 476,3946; encontrado 476,3941. El complejo de PF_6^- se disolvió en una solución a 1:1 de MeCN/MeOH y se convirtió en su sal de Cl^- correspondiente sobre resina de intercambio iónico Amberlite IRA-410 (30 cm x 1,5 cm, 30 g de resina) eluyendo con MeOH.

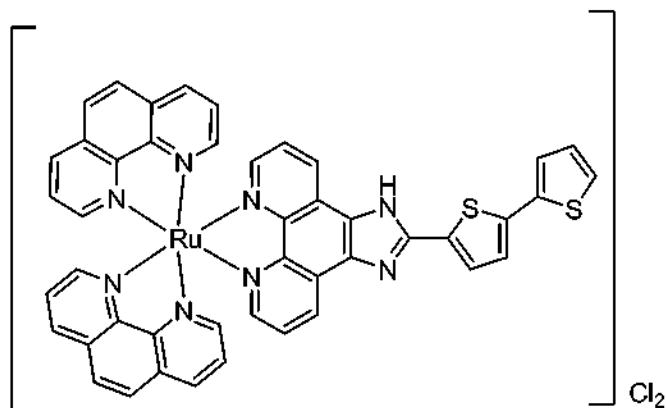
**2b**

Preparación de **2b**: El compuesto **2b** se preparó mediante el mismo procedimiento que **2a** usando $\text{Ru}(\text{phen})_2\text{Cl}_2$. RMN ^1H (300 MHz) $[(\text{CD}_3\text{CN})]$: 9,01 (d; 2H; $J = 10,17$ Hz), 8,86 (d; 2H; $J = 7,68$ Hz), 8,63 (d; 8H; $J = 7,98$ Hz), 8,29 (s; 8H), 8,13 (br; 4H), 8,00-8,04 (m; 10H), 7,66 (m; 12H). Anál. Calc. $\text{C}_{37}\text{H}_{26}\text{F}_{12}\text{N}_8\text{P}_2\text{Ru}_2\text{S} \cdot 0,5(\text{H}_2\text{O})$: C, 43,79 %; H, 2,68 %; N, 11,04 %, Encontrado: C, 44,66 %; H, 2,98 %; N, 10,16 %. El complejo de PF_6^- se disolvió en una solución a 1:1 de MeCN/MeOH y se convirtió en su sal de Cl^- correspondiente sobre resina de intercambio iónico Amberlite IRA-410 (30 cm x 1,5 cm, 30 g de resina) eluyendo MeOH. MS (ESI+) m/z : 721,1 $[\text{M}-4\text{Cl}-2\text{H}]^{2+}$, 481,1 $[\text{M}-4\text{Cl}-\text{H}]^{3+}$. HRMS (ESI+) m/z para $\text{C}_{78}\text{H}_{46}\text{N}_{16}\text{Ru}_2\text{S}$; calcd 721,0944; encontrado 721,0971.

**3b**

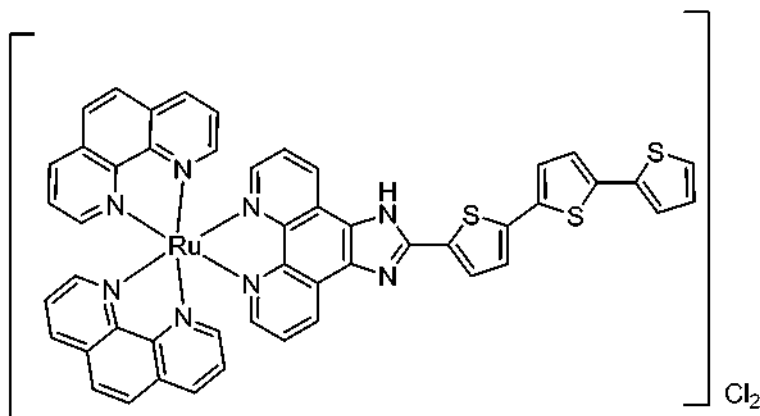
Preparación de **3b**: El compuesto **3b** se preparó con el mismo procedimiento que **2a** usando $\text{Ru}(\text{phen})_2\text{Cl}_2$. RMN ^1H (300 MHz) $[\text{CD}_3\text{CN}]$: 8,94 (d; 4H; $J = 20,31$ Hz), 8,63 (d; 8H; $J = 7,95$ Hz), 8,28 (s; 8H), 8,11 (br; 4H), 8,04 (br; 4H), 7,99 (br; 4H), 7,93 (br; 2H), 7,63-7,70 (m; 12H), 7,56 (br; 2H). Anál. Calc. $\text{C}_{92}\text{H}_{50}\text{F}_{24}\text{N}_{16}\text{P}_4\text{Ru}_2\text{S}_2 \cdot 3(\text{C}_6\text{H}_{14}) \cdot 8(\text{CH}_3\text{OH})$: C, 49,50 %; H, 4,77 %; N, 8,55 %, Encontrado: C, 49,15 %; H, 3,94 %; N, 7,64 %. MS (ESI+) m/z : 908,1 $[\text{M}-2\text{PF}_6]^{2+}$, 508,4 $[\text{M}-4\text{PF}_6-1\text{H}]^{3+}$, 381,5 $[\text{M}-4\text{PF}_6]^{4+}$. HRMS (ESI+) m/z para $\text{C}_{82}\text{H}_{50}\text{F}_{12}\text{N}_{16}\text{P}_2\text{Ru}_2\text{S}_2$; calcd 908,0603; encontrado 908,0641. El complejo de PF_6^- se disolvió en una solución a 1:1 de MeCN/MeOH y se convirtió en su sal de Cl^- correspondiente sobre resina de intercambio iónico Amberlite IRA-410 (30 cm x 1,5 cm, 30 g de

resina) eluyendo MeOH.



10b

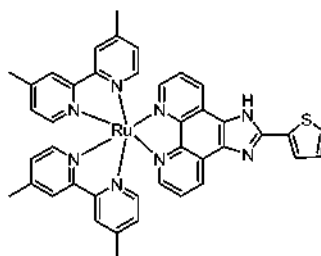
Preparación de **10b**: El compuesto **10b** se preparó con el mismo procedimiento que **2a** usando Ru(phen)₂Cl₂. RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,17 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,77 (m, 6H), 7,90 (m, 1H), 7,99 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,40 (s, 4H), 8,78 (d, 4H), 8,99 (d, 2H). MS (ESI+) m/z: 845,0 [M-2PF₆]⁺, 423,0 [M-2PF₆]²⁺. HRMS (ESI+) m/z para C₄₅H₂₈N₈RuS₂; calcd 846,0922; encontrado 846,0910. El complejo de PF₆⁻ se disolvió en una solución a 1:1 de MeCN/MeOH y se convirtió en su sal de Cl⁻ correspondiente sobre resina de intercambio iónico Amberlite IRA-410 (30 cm x 1,5 cm, 30 g de resina) eluyendo MeOH.



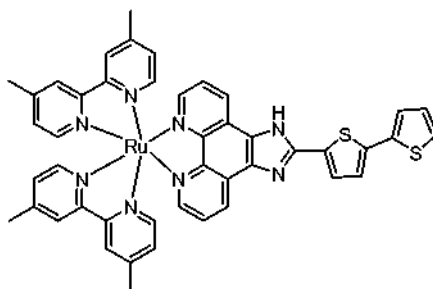
14b

Preparación de **14b**: El compuesto **14b** se preparó con el mismo procedimiento que **2a** usando Ru(phen)₂Cl₂. RMN ¹H (300 MHz) [CD₃CN]: 8,56-8,63 (m; 6H; C, 7, 4), 8,31-8,26 (m; 8H; 6, 5, 9), 8,01 (d; 2H; J = 5,10 Hz; 2), 7,88 (d; 2H; J = 4,95 Hz; A), 7,72 (br; 2H; B), 7,60 (m; 3H; 8, 1H-R), 7,29-7,40 (m; 3H; 3, 1H-R), 7,02 (m; 2H; 2H-R), 6,87 (d; 1H; J = 3,72 Hz; 1H-R), 6,68-7,73 (m; 2H; 2H-R). MS (ESI+) m/z: 464,0 [M-2PF₆]²⁺. HRMS (ESI+) m/z para C₄₉H₃₀N₈RuS₃; calcd 464,0400; encontrado 464,0381. El complejo de PF₆⁻ se disolvió en una solución a 1:1 de MeCN/MeOH y se convirtió en su sal de Cl⁻ correspondiente sobre resina de intercambio iónico Amberlite IRA-410 (30 cm x 1,5 cm, 30 g de resina) eluyendo MeOH. *Anál.* Calc. C₄₉H₃₀N₈Cl₂RuS₃ · 4(H₂O) · 6(CH₃OH): C, 52,29 %; H, 4,95 %; N, 8,87 %, Encontrado: C, 53,11 %; H, 4,31 %; N, 8,33 %.

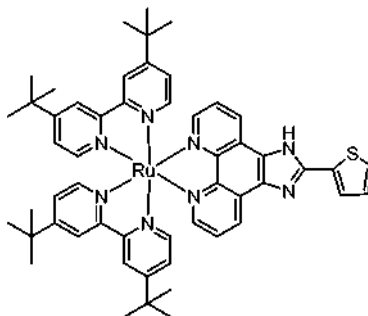
Los siguientes compuestos se pueden preparar con el procedimiento que se describe en el presente documento. El experto en la materia sabrá cómo sustituir los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, con el fin de preparar los compuestos que se proporcionan en el presente documento. A menos que se indique de otro modo en el presente documento, RMN ¹H y MS se llevaron a cabo en sales de PF₆ de los complejos, y los datos biológicos se recogieron sobre las sales de Cl.



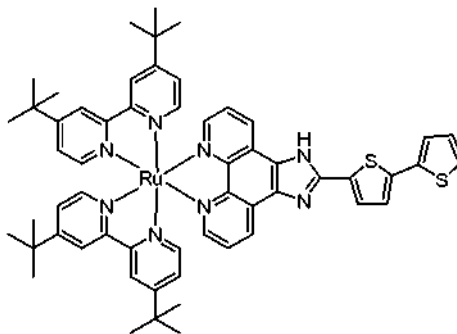
5 Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-*f*][1,10]fenantrolina) **1c** RMN ¹H (300 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,92 - 8,75 (m, 3H), 8,42 - 8,36 (m, 4H), 8,05 - 8,00 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,3, 5,2 Hz, 3H), 7,67 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,59 (s, 6H), 2,49 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z*: 386,1 [M-2PF₆]²⁺, 771,2 [M-2PF₆-H]⁺.



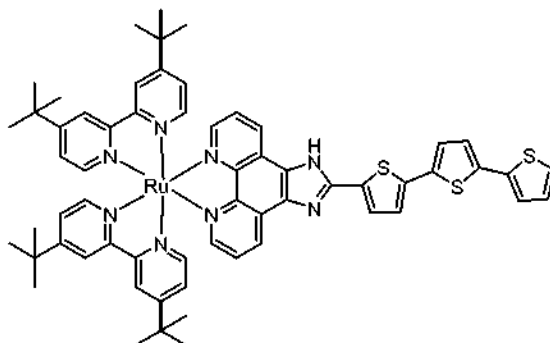
10 Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2,2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-*f*][1,10]fenantrolina) **10c** RMN ¹H (300 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,93 (s, 2H), 8,38 (d, *J* = 12,8 Hz, 4H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,77 (dd, *J* = 8,2, 5,3 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,59 (s, 6H), 2,49 (s, 6H).



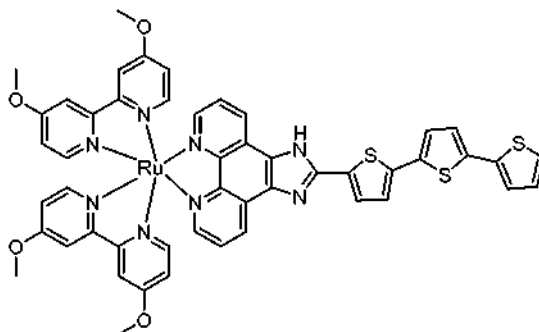
15 Ru(4,4'-di-*t*-butil-2,2'-bipiridina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-*f*][1,10]fenantrolina) **1d** RMN ¹H (300 MHz, DM-SO-*d*₆) δ 9,02 (dd, *J* = 17,7, 8,0 Hz, 2H), 8,93 - 8,81 (m, 5H), 8,07 - 7,82 (m, 6H), 7,71 - 7,57 (m, 5H), 7,46 (dd, *J* = 5,9, 2,5 Hz, 2H), 7,33 (dd, *J* = 7,9, 5,6 Hz, 3H), 1,42 (s, 18H), 1,34 (s, 18H). MS (ESI+) *m/z*: 470,2 [M-2PF₆]²⁺, 1085,3 [M-2PF₆]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₅₃H₅₈N₈RuS; calcd 470,1769; encontrado 470,1786.



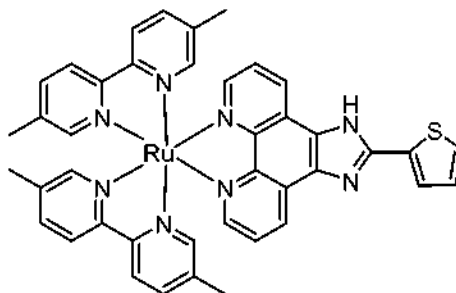
- 5 Ru(4,4'-di-*t*-butil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-*f*][1,10]fenantrolina) **10d** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 - 8,90 (m, 2H), 8,90 - 8,81 (m, 5H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J* = 6,1, 1,9 Hz, 3H), 7,55 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 3H), 7,18 - 7,10 (m, 1H), 1,43 (s, 18H), 1,34 (s, 18H). MS (ESI+) *m/z*: 511,2 [M-2PF₆]²⁺, 1021,3 [M-H-2PF₆]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₅₇H₆₀N₈RuS₂; calcd 511,1707; encontrado 511,1693.



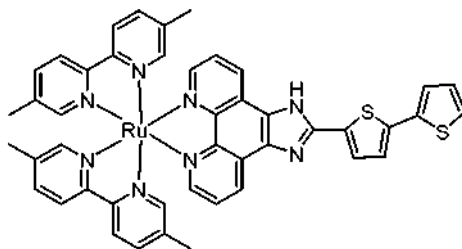
- 10 Ru(4,4'-di-*t*-butil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2''-5'',2'''-tertiofeno)-imidazo[4,5-*f*][1,10] fenantrolina) **14d** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,87 (d, *J* = 9,5 Hz, 5H), 7,96 (dt, *J* = 21,6, 7,2 Hz, 5H), 7,69 - 7,53 (m, 6H), 7,48 (dd, *J* = 10,4, 5,0 Hz, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 3H), 7,14 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 1,42 (s, 18H), 1,33 (d, *J* = 1,5 Hz, 18H). MS (ESI+) *m/z*: 552,2 [M-2Cl]²⁺, 1103,3 [M-Cl]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₆₁H₆₂N₈RuS₃; calcd 552,1646; encontrado 552,1626.



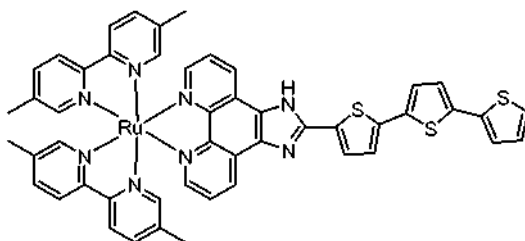
- 15 Ru(4,4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2''-5'',2'''-tertiofeno)-imidazo[4,5-*f*][1,10] fenantrolina) **14e** MS (ESI+) *m/z*: 500,1 [M-2PF₆]²⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₄₉H₃₈N₈O₄RuS₃; calcd 500,0605; encontrado 500,0597.



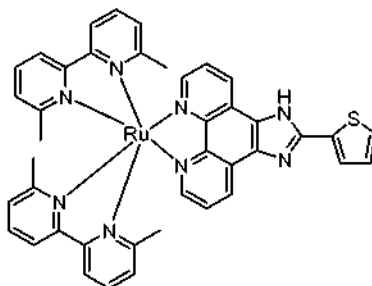
- 20 Ru(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-*f*][1,10]fenantrolina) **1f** RMN ¹H (300 MHz, DM-SO-*d*₆) δ 9,00 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 8,66 (td, *J* = 13,9, 12,1, 6,6 Hz, 5H), 8,01 (dd, *J* = 13,2, 7,8 Hz, 5H), 7,91 (d, *J* = 10,8 Hz, 5H), 7,50 (d, *J* = 16,2 Hz, 2H), 7,30 (dd, *J* = 17,9, 7,8 Hz, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,01 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z*: 386,1 [M-2PF₆]²⁺, 917,1 [M-2PF₆]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₄₁H₃₄F₆N₈PRuS; calcd 917,1307; encontrado 917,1320.



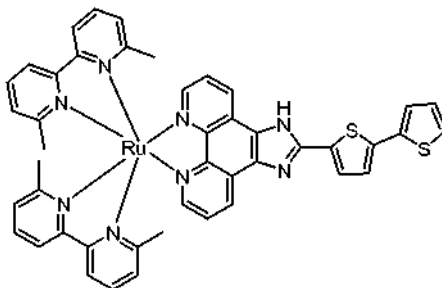
- 5 Ru(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina) **10f** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 8,69 (dd, *J* = 15,4, 8,4 Hz, 5H), 8,14 - 7,97 (m, 5H), 7,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 5H), 7,63 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,60 - 7,48 (m, 4H), 7,30 (s, 2H), 7,18 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,02 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z*: 427,1 [M-2PF₆]²⁺, 853,1 [M-H-2PF₆]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₄₅H₃₅N₈RuS₂; calcd 853,1464; encontrado 853,1481.



- 10 Ru(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2'''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina) **14f** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,97 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,75 - 8,62 (m, 5H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 5H), 7,94 - 7,83 (m, 5H), 7,58 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,01 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z*: 468,1 [M-2PF₆]²⁺, 1081,1 [M-PF₆]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₄₉H₃₈N₈RuS₃; calcd 468,0707; encontrado 468,0689.

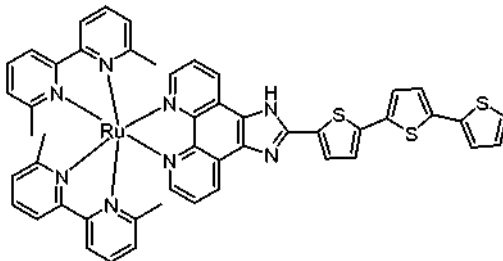


- 15 Ru(6,6'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina) **19g** RMN ¹H (300 MHz, DM-SO-*d*₆) δ 8,89 - 8,80 (m, 4H), 8,65 - 8,60 (m, 2H), 8,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 8,14 - 8,05 (m, 3H), 7,81 - 7,74 (m, 4H), 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,83 (s, 6H), 1,49 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z*: 386,1 [M-2PF₆]²⁺, 917,1 [M-PF₆]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₄₁H₃₄N₈RuS; calcd 386,0830; encontrado 386,0819.

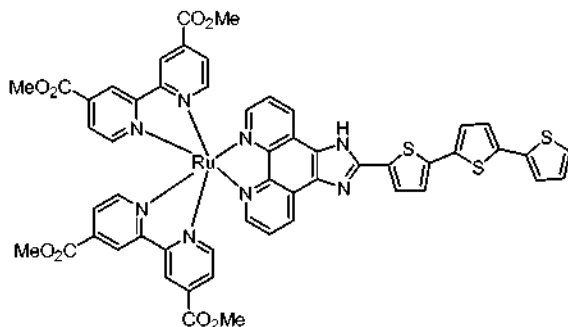


- 20 Ru(6,6'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina) **10 g** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 8,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 8,63 (dd, *J* = 8,0, 3,6 Hz, 2H), 8,32 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 8,19 (s, 3H), 7,83 (d, *J* = 17,3 Hz, 4H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,51 - 7,43

(m, 2H), 7,16 (dd, $J = 6,5, 3,7$ Hz, 1H), 7,00 (m, $J = 9,0, 4,1$ Hz, 2H), 1,83 (s, 6H), 1,49 (s, 6H). MS (ESI+) m/z : 427,1 $[M-2PF_6]^{2+}$, 999,1 $[M-PF_6]^+$. HRMS (ESI+) m/z para $C_{45}H_{36}N_8RuS_2$; calcd 427,0768; encontrado 427,0761.

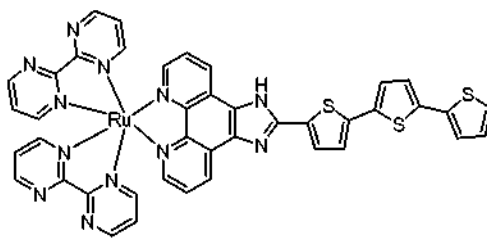


- 5 Ru(6,6'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2'''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina) **14g** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,65 - 8,57 (m, 2H), 8,32 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 8,19 (s, 2H), 7,80 (dt, $J = 16,1, 6,7$ Hz, 5H), 7,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 6,5, 3,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,09 (s, 4H), 1,85 (s, 4H), 1,51 (s, 4H). MS (ESI+) m/z : 468,1 $[M-2PF_6]^{2+}$, 1081,1 $[M-PF_6]^+$.
10 HRMS (ESI+) m/z para $C_{49}H_{38}N_8RuS_3$; calcd 468,0707; encontrado 468,0701.

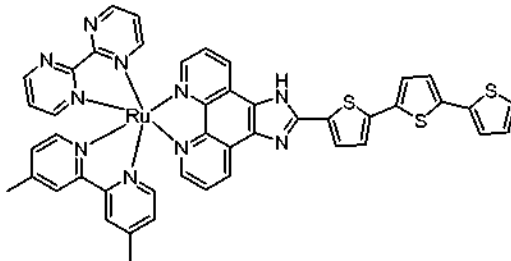


Ru(4,4'-di(metilcarboxi)-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2'''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina) **14i** MS (ESI+) m/z : 556,1 $[M-2PF_6]^{2+}$. HRMS (ESI+) m/z para $C_{53}H_{38}N_8O_8RuS_3$; calcd 556,0504; encontrado 556,0522.

15



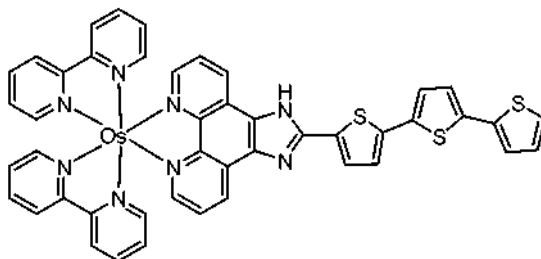
Ru(2,2'-bipirimidina)₂(2-(2',2'':5'',2'''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina) **14j** HRMS (ESI+) m/z para $C_{41}H_{26}N_{12}RuS_3$; calcd 442,0299; encontrado 442,0314.



- 20 Síntesis de Ru(2,2'-bipirimidina)(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)(2-(2',2'':5'',2'''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina) **14cj**: RuCl₃ (10,0 g, 48 mmol) y 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (10,7 g, 58 mmol) se combinaron en 50 ml de 1,0 N HCl. La mezcla se agitó para suspender los sólidos, se detuvo, y se

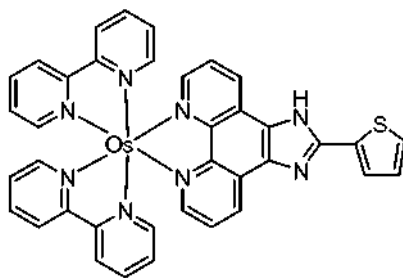
dejo en reposo durante tres semanas. El producto se aisló por filtración, se lavó con agua, y se secó adicionalmente al vacío para dar Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)Cl₄ en forma de un polvo de color negro (13,7 g) con un rendimiento de un 80 %.

- 5 Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)Cl₄ (214 mg, 0,5 mmol), 2,2'-bipirimidina (79 mg, 0,5 mmol) y trietilamina (83 mL, 0,6 mmol) se combinaron en etanol (20 mL) y se purgó al vacío con argón 3 veces. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que TLC mostró el consumo de los materiales de partida seguido de concentración a presión reducida. El sólido resultante se suspendió en éter dietílico y a continuación se recogió en una frita de vidrio sinterizado fino para producir Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)(2,2'-bipirimidina)Cl₂ con un rendimiento cuantitativo.
- 10 Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)(2,2'-bipirimidina)Cl₂ (55 mg, 0,1 mmol) y **14L** (47 mg, 0,1 mmol) se combinaron en etanol al 100 % (6 mL) purgado en atmósfera de argón y se irradió en un reactor de microondas de un solo recipiente (180 °C, 300 W) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ para retirar el ligando sin reaccionar, and a continuación una solución acuosa de NH₄PF₆ se añadió gota a gota hasta que no se formaba precipitado adicional. El producto se extrajo en CH₂Cl₂ y se concentró a presión reducida para producir un sólido de color rojo oscuro (52 mg, 43 %). RMN ¹H (300 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 9,12 (dt, *J* = 4,0, 1,8 Hz, 1H), 9,02 (dt, *J* = 4,0, 1,6 Hz, 1H), 8,87 - 8,79 (m, 2H), 8,38 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,17 - 8,13 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,73 (c, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,39 (c, *J* = 5,2, 4,7 Hz, 2H), 7,31 (dd, *J* = 9,7, 4,8 Hz, 4H), 7,20 (s, 1H), 20 7,09 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H) 2,57 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z*: 455,0 [M-2PF₆]²⁺, 1055,1 [M-PF₆]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₄₅H₃₂N₁₀RuS₃; calcd 455,0503; encontrado 455,0502.

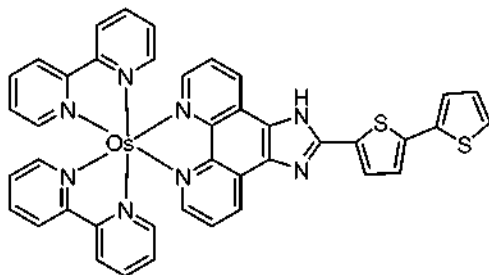


- Síntesis de Os(2,2'-bipiridina)₂(2-(2,2':5'',2'''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10] fenantrolina) **Os14a**: dicloruro de bis(2,2'-bipiridil)Os(II) se preparó por combinación de (NH₄)₂[OsCl₆] (439 mg, 1 mmol) con 2 equiv. de 2,2'-bipiridina (312 mg, 2 mmol) en etilenglicol (22 mL) y agitando a reflujo hasta que la reacción era completa por TLC. La reducción de Os³⁺ a Os²⁺ se consiguió con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₄ (22 mL) para formar un precipitado que se filtró y se lavó con agua y a continuación éter dietílico para producir un sólido de color púrpura oscuro (486 mg, 80 %). Os(bpy)₂Cl₂ (61 mg, 0,1 mmol) y **14L** (47 mg, 0,1 mmol) se combinaron en etilenglicol (2,5 ml) purgado en atmósfera de argón y se en un reactor de microondas de un solo recipiente (180 °C, 300 W) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ para retirar el ligando sin reaccionar, y a continuación una solución acuosa de NH₄PF₆ se añadió gota a gota hasta que no se formó un precipitado adicional. El producto se extrajo en CH₂Cl₂ y se concentró a presión reducida para producir un sólido de color púrpura oscuro con un rendimiento cuantitativo, que se sometió a metátesis aniónica para formar el complejo de cloruro correspondiente (40 mg, eficacia de la conversión de un 99 %) sobre Amberlite IRA-410, RMN ¹H (300 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,56 - 8,41 (m, 4H), 7,97 - 7,85 (m, 5H), 7,84 - 7,73 (m, 4H), 7,66 (m, *J* = 8,0, 5,0, 2,4 Hz, 3H), 7,50 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 4H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 7,17 - 7,08 (m, 3H). MS (ESI+) *m/z*: 485,1 [M-2PF₆]²⁺, 1115,1 [M-PF₆]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₄₅H₃₀N₈OsS₃; calcd 485,0680; encontrado 485,0666.

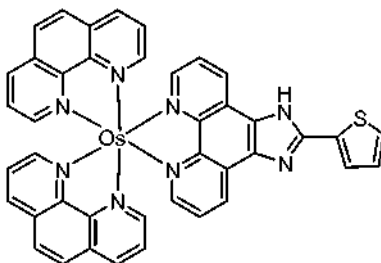
Los siguientes compuestos se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento para Os14a. El experto en la materia sabrá cómo sustituir los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, con el fin de preparar los compuestos que se proporcionan en el presente documento.



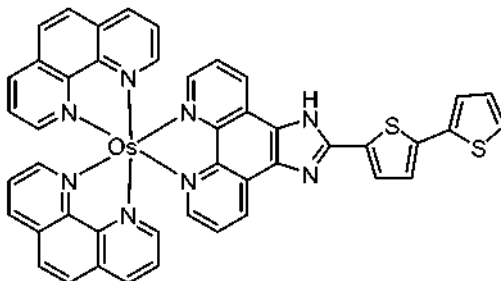
- 5 Os(2,2'-bipiridina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-*f*][1,10]fenantrolina) **Os1a** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 - 8,74 (m, 6H), 8,01 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,89 (t, *J* = 7,7 Hz, 4H), 7,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 5H), 7,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 4H), 7,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z*: 403,1 [M-2PF₆]²⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₃₇H₂₆N₈OsS; calcd 403,0802; encontrado 403,0787.



- 10 Os(2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-*f*][1,10]fenantrolina) **Os10a** RMN ¹H (300 MHz, DM-SO-*d*₆) δ 8,84 (dd, *J* = 11,9, 8,0 Hz, 6H), 8,01 (dd, *J* = 11,1, 6,3 Hz, 4H), 7,94 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,88 (s, 3H), 7,75 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,44 (m, 6H), 7,24 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,18 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H). MS (ESI+) *m/z*: 444,1 [M-2PF₆]²⁺, 1033,1 [M-PF₆]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₄₁H₂₈N₈OsS₂; calcd 444,0741; encontrado 444,0740.

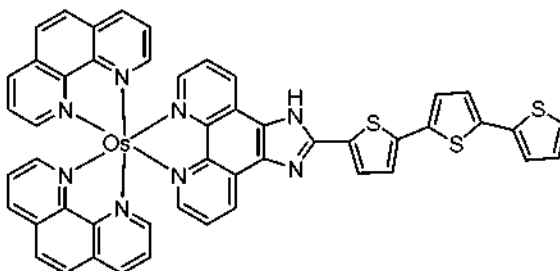


- 15 Os(1,10-fenantrolina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-*f*][1,10]fenantrolina) **Os1b** RMN ¹H (300 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H; c), 8,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,45 - 8,33 (m, 5H), 8,31 - 8,21 (m, 5H), 8,06 - 7,90 (m, 6H), 7,87 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,56 (tc, *J* = 7,6, 2,8, 2,2 Hz, 7H), 7,35 - 7,26 (m, 1H). MS (ESI+) *m/z*: 427,1 [M-2PF₆]²⁺, 853,1 [M-2PF₆-H]⁺, 999,1 [M-PF₆]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₄₁H₂₆N₈OsS; calcd 427,0802; encontrado 427,0797.

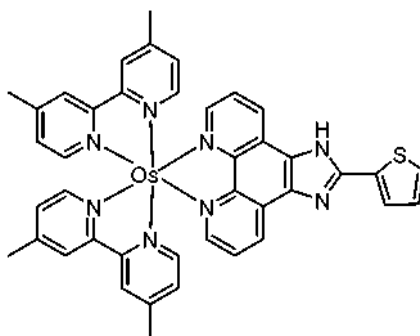


- 20 Os(1,10-fenantrolina)₂(2-(2',2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-*f*][1,10]fenantrolina) **Os10b** RMN ¹H (300 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,42 - 8,34 (m, 5H), 8,24 (s, 5H), 8,03 - 7,95 (m, 3H), 7,92 (d, *J* = 5,0 Hz, 3H), 7,89 - 7,81 (m, 4H), 7,61 - 7,50 (m, 8H), 7,46 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 6,6, 3,8 Hz), 7,13 (dd, *J* = 5,2, 3,6 Hz, 2H). MS (ESI+) *m/z*: 468,1 [M-2PF₆]²⁺,

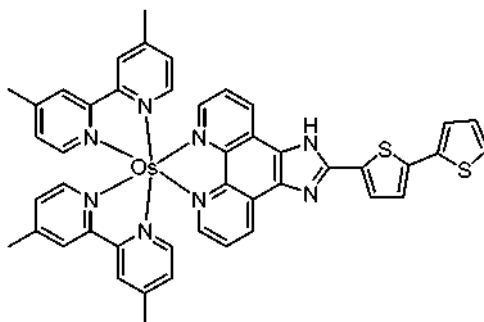
935,1 [M-2PF₆-H]⁺, 1081,1[M-PF₆]⁺. HRMS (ESI⁺) m/z para C₄₅H₂₈N₈OsS₂; calcd 468,0741; encontrado 468,0743.



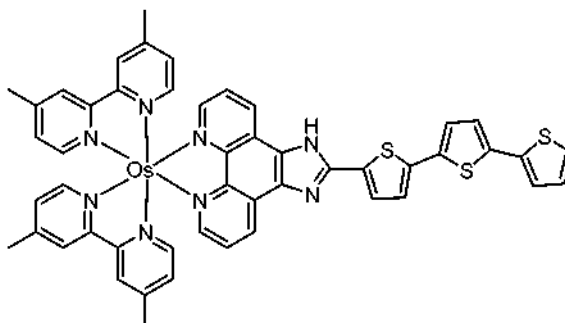
- 5 Os(1,10-fenantrolina)₂(2-(2',2'':5'',2'''-tertiopheno)-imidazo[4,5-f][1,10] fenantrolina) **Os14b** RMN ¹H (300 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 4H), 8,25 (s, 4H), 8,00 (t, *J* = 4,3 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 5,4 Hz), 7,87 (dd, *J* = 5,5, 1,2 Hz), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 6H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 5,2, 3,6 Hz, 1H). MS (ESI⁺) m/z: 509,1 [M-2PF₆]²⁺, [M-PF₆]⁺, 1017,1, [M-2PF₆-H]⁺. HRMS (ESI⁺) m/z para C₄₉H₃₀N₈OsS₃; calcd 509,0680; encontrado 509,0669.



- 10 Os(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina) **Os1c** RMN ¹H (300 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,82 - 8,67 (m, 2H), 8,66 - 8,51 (m, 2H), 8,32 (d, *J* = 15,6 Hz, 5H), 7,94 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 7,66 (dd, *J* = 8,7, 5,6 Hz, 3H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,33 - 7,15 (m, 5H), 6,93 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,64 (s, 6H), 2,52 (s, 6H). MS (ESI⁺) m/z: 431,1 [M-2PF₆]²⁺, 1007,1 [M-PF₆]⁺. HRMS (ESI⁺) m/z para C₄₁H₃₄N₈OsS; calcd 431,1115; encontrado 431,1126.
- 15

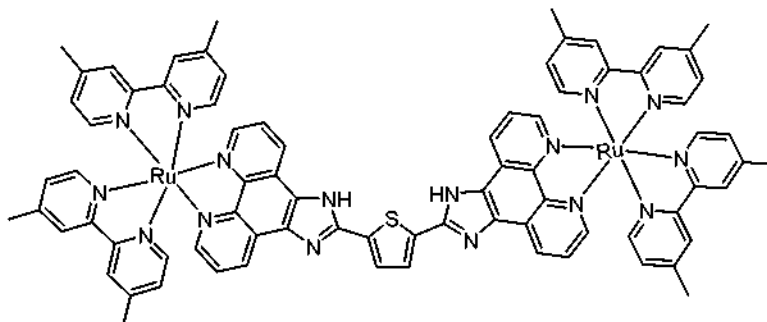


- 20 Os(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina) **Os10c** RMN ¹H (300 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 8,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 8,35 (s, 2H), 8,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,93 (s, 2H), 7,85 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,63 (m, *J* = 7,0 Hz, 3H), 7,56 (s, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 6H), 7,26 (s, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,14 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,95 (d, 2H), 2,64 (s, 6H), 2,53 (s, 6H), MS (ESI⁺) m/z: 472,1 [M-2PF₆]²⁺, 943,2 [M-2PF₆-H]⁺, 1089,1 [M-PF₆]⁺. HRMS (ESI⁺) m/z para C₄₅H₃₆N₈OsS₂; calcd 472,1054; encontrado 472,1065.



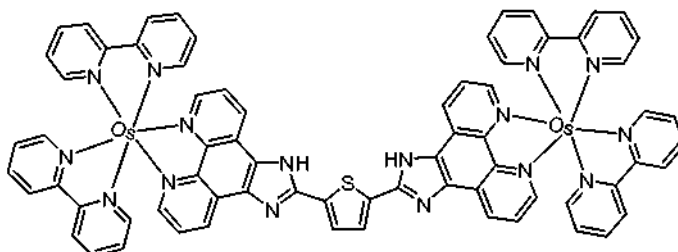
Os(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2'''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10] fenantrolina) **Os14c** RMN ¹H (300 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,34 (d, *J* = 13,5 Hz, 5H), 7,95 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 7,72 - 7,62 (m, 3H), 7,58 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 7H), 7,24 (s, 2H); 7,13 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,55 (s, 6H). MS (ESI+) *m/z*: 513,1 [M-2PF₆]²⁺, 1171,1 [M-PF₆]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₄₉H₃₈N₈OsS₃; calcd 513,0993; encontrado 513,0973.

Los siguientes compuestos puede prepararse de acuerdo con el procedimiento para **2a**. El experto en la materia sabrá cómo sustituir los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, con el fin de preparar los compuestos que se proporcionan en el presente documento.



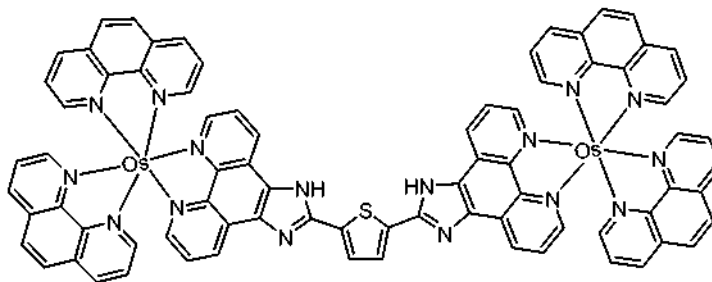
(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂Ru(2-tiofeno bis [imidazo [4,5-f] [1,10] fenantrolina)) Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂ **2c, 1c-2** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,03 (t, *J* = 7,9 Hz, 4H), 8,74 (d, *J* = 11,8 Hz, 8H), 8,16 (s, 2H), 8,10 (d, *J* = 5,1 Hz, 4H), 8,00 - 7,90 (m, 4H), 7,66 (d, *J* = 5,8 Hz, 4H), 7,46 - 7,36 (m, 8H), 7,19 - 7,13 (m, 4H), 2,56 (s, 12H), 2,46 (s, 12H). MS (ESI+) *m/z*: 365,1 [M-4PF₆]⁴⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₇₈H₆₄N₁₆Ru₂S; calcd 365,0821; encontrado 365,0836.

El siguiente compuesto se puede preparar de acuerdo con el procedimiento para **2a** excepto porque Ru(bpy)₂Cl₂ se sustituyó por Os(bpy)₂Cl₂. El experto en la materia sabrá cómo sustituir los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, con el fin de preparar los compuestos que se proporcionan en el presente documento.



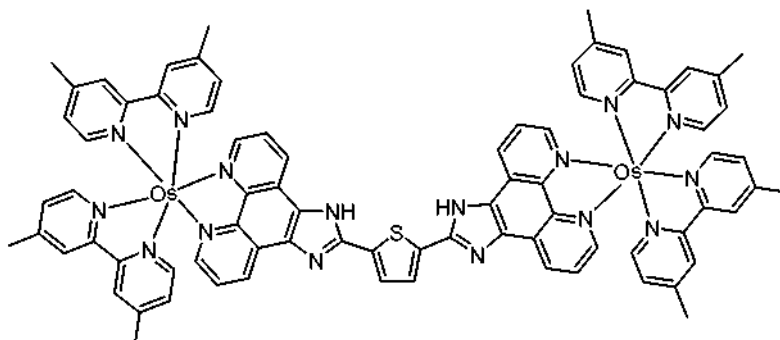
(2,2'-bipiridina)₂Os(2-tiofeno-bis[imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina)Os(2,2'-bipiridina)₂ **Os1a-2** RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (m, 8H), 8,19 (s, 2H), 8,02 (m, *J* = 7,5 Hz, 8H), 7,94 - 7,87 (m, 8H), 7,77 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H), 7,52 (t, *J* = 6,6 Hz, 8H), 7,25 (t, *J* = 6,7 Hz, 8H). MS (ESI+) *m/z*: 381,6 [M-4PF₆]⁴⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₇₀H₄₈N₁₆Os₂S; calcd 382,0794; encontrado 382,0805.

El siguiente compuesto se puede preparar de acuerdo con el procedimiento para **2a** excepto porque Ru(bpy)₂Cl₂ fue sustituido por Os(phen)₂Cl₂. El experto en la materia sabrá cómo sustituir los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los expertos en la materia, con el fin de preparar los compuestos que se proporcionan en el presente documento.



(1,10-fenantrolina)₂Os(2-tiofeno-bis[imidazo[4,5f][1,10]fenantrolina]) Os(1,10-fenantrolina)₂ **Os1b-2**
 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 - 8,76 (m, 4H), 8,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 8H), 8,40 (s, 6H), 8,17 (s, 2H),
 8,11 - 7,91 (m, 10H), 7,82 - 7,61 (m, 11H). MS (ESI+) *m/z*: 405,6 [M-4PF₆]⁴⁺, 589,1 [M-3PF₆]³⁺, 956,1
 [M-2PF₆]²⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₇₈H₄₈N₁₆Os₂S; calcd 406,0794; encontrado 406,0781.

El siguiente compuesto se puede preparar de acuerdo con el procedimiento para **2a** excepto porque
 Ru(bpy)₂Cl₂ se sustituyó por Os(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂Cl₂. El experto en la materia sabrá cómo
 sustituir los reactivos apropiados, materiales de partida y métodos de purificación conocidos por los
 expertos en la materia, con el fin de preparar los compuestos que se proporcionan en el presente
 documento.



(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂Os(2-tiofeno-bis [imidazo [4,5f] [1,10] fenantrolina]) Os(4,4'-dimetil-2,2'-
 bipiridina)₂ RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H), 8,74 - 8,64 (m, 8H), 8,17 (s, 2H),
 8,09 - 7,94 (m, 4H), 7,92 - 7,77 (m, 4H), 7,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 7,44 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* =
 6,0 Hz, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 4H), 7,07 (d, *J* = 6,0 Hz) 2,64 (s, 12H), 2,58 (s, 12H). **Os1c-2** MS (ESI+)
m/z: 409,6 [M-4PF₆]⁴⁺, 594,5 [M-3PF₆]³⁺, 964,2 [M-2PF₆]²⁺. HRMS (ESI+) *m/z* para C₇₈H₆₄N₁₆Os₂S;
 calcd 410,1107; encontrado 410,1105.

FORMULACIONES

La presente solicitud también desvela composiciones o formulaciones las cuales comprenden los
 compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención. En general, estas composiciones
 comprenden una cantidad eficaz de uno o más compuestos fotodinámicos y sales de los mismos de
 acuerdo con la presente invención las cuales son eficaces para proporcionar terapia fotodinámica; y
 uno o más excipientes.

Para los fines de la presente invención el término "excipiente" y "vehículo" se usan indistintamente a lo
 largo de la descripción de la presente invención y dichos términos se definen en el presente
 documento como "ingredientes que se usan en la práctica de formulación de una composición
 farmacéutica segura y eficaz".

El formulador comprenderá que los excipientes se usan principalmente para servir para administrar un
 producto farmacéutico seguro, estable y funcional, que sirve no sólo como parte del vehículo general
 para el suministro sino también como un medio para lograr una absorción eficaz por parte del receptor
 del principio activo. Un excipiente puede desempeñar un papel tan sencillo y directo como ser una
 carga inerte, o un excipiente como se usa en el presente documento puede ser parte de un sistema
 estabilizador de pH o revestimiento para asegurar la administración de los ingredientes de manera
 segura al estómago. El formulador también puede aprovechar el hecho de que los compuestos de la
 presente invención tienen una potencia celular mejorada, propiedades farmacocinéticas, así como una
 biodisponibilidad oral mejoradas.

Las presentes enseñanzas también proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos
 un compuesto descrito aquí y uno o más vehículos, excipientes, o diluyentes farmacéuticamente
 aceptables. Los ejemplos de dichos vehículos son bien conocidos por los expertos en la materia y se

- pueden preparar de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como, por ejemplo, los que se describen en Pharmaceutical Sciences de Remington, 17^a edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), cuya divulgación completa se incorpora por referencia en el presente documento para todos los fines. Como se usa en el presente documento,
- 5 "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para su uso en aplicaciones farmacéuticas desde un punto de vista toxicológico y no interactúa negativamente con el principio activo. Por lo tanto, los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y son biológicamente aceptables. En las composiciones farmacéuticas también se pueden incorporar principios activos suplementarios.
- 10 Los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden administrar por vía oral o parenteral, puros o en combinación con vehículos farmacéuticos convencionales. Los vehículos sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, sustancias de deslizamiento, adyuvantes de compresión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos o materiales de encapsulación. Los
- 15 compuestos se pueden formular de manera convencional, por ejemplo, de manera similar a la usada para compuestos fotodinámicos conocidos. Las formulaciones orales que contienen un compuesto que se desvela en el presente documento pueden comprender cualquier forma oral usada de forma convencional, incluyendo comprimidos, cápsulas, formas bucales, grageas, pastillas y líquidos orales, suspensiones o soluciones. En los polvos, el vehículo puede ser un sólido finamente dividido, que es
- 20 una mezcla con un compuesto finamente dividido. En los comprimidos, un compuesto que se desvela en el presente documento se puede mezclar con un vehículo que tenga las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos pueden contener hasta un 99 % del compuesto. Las cápsulas pueden contener mezclas de uno o más compuesto(s) que se desvelan en el presente
- 25 documento con carga(s) y/o diluyente(s) tales como almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, patata o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo (por ejemplo, celulosas microcristalinas y cristalinas), harinas, gelatinas, gomas, y similares. Las formulaciones de comprimido útiles se pueden preparar mediante compresión convencional, granulación en estado húmedo o métodos de granulación en estado seco y utilizar diluyentes,
- 30 aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes modificadores de la superficie (tensioactivos) farmacéuticamente aceptables, agentes de suspensión o estabilizantes, que incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma arábiga, goma de
- 35 xantano, citrato de sodio, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro sódico, ceras de baja fusión y resinas de intercambio iónico. Los agentes modificadores de superficie incluyen agentes modificadores de superficie no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de agentes modificadores de la superficie incluyen, pero no se limitan a, poloxámero 188, cloruro de benzalconio,
- 40 estearato de calcio, alcohol cetostearílico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de magnesio aluminio y trietanolamina. En el presente documento las formulaciones orales pueden utilizar formulaciones convencionales de liberación retardada o de liberación prolongada para alterar la absorción de los compuestos. La formulación oral también puede consistir en la administración de un compuesto que
- 45 se desvela en el presente documento en agua o zumo de frutas, que contiene solubilizantes o emulsionantes apropiados según sea necesario. En la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires se pueden utilizar vehículos líquidos y para la administración por inhalación. Un compuesto de las presentes enseñanzas se puede disolver o suspender en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un
- 50 compuesto orgánico, o una mezcla de ambos, o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados, tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizadores y reguladores osmóticos. Los ejemplos de vehículos líquidos para administración oral y administración parenteral
- 55 incluyen, pero no se limitan a, agua (que contienen aditivos específicos como se describe en el presente documento, por ejemplo, derivados de celulosa como una solución de celulosa carboximetil de sodio), alcoholes (incluidos alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados de los mismos, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para la administración parenteral, el vehículo puede ser un éster oleoso tal como oleato
- 60 de etilo y miristato de isopropilo. Los vehículos líquidos estériles se usan en composiciones en forma líquida estéril para administración parenteral. El vehículo líquido para composiciones presurizadas

puede ser hidrocarburo halogenado u otros propulsores farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, se pueden utilizar, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar por vía intravenosa. Las composiciones para administración oral pueden ser en forma líquida o sólida.

Preferiblemente la composición farmacéutica es en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, tal como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, o supositorios. En una forma de ese tipo, la composición farmacéutica se puede subdividir en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del compuesto. Las formas de dosificación unitarias pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringas cargadas previamente o sobres que contienen líquidos. Como alternativa, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula o comprimido, o puede ser el número apropiado de cualquiera de las composiciones de ese tipo en forma de paquete. Dicha forma de dosificación unitaria puede contener aproximadamente 1 mg/kg de compuesto y aproximadamente 500 mg/kg de compuesto, y se puede administrar en una dosis única o en dos o más dosis. Dichas dosis se pueden administrar de cualquier manera útil para dirigir el compuesto(s) al torrente sanguíneo del receptor, incluso por vía oral, a través de implantes, por vía parenteral (incluyendo inyecciones intravenosas, intraperitoneales y subcutáneas), rectal, vaginal y transdérmica.

Cuando se administra para el tratamiento o la inhibición de un estado o trastorno de enfermedad particular, se entiende que una dosis eficaz puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, el modo de administración y la gravedad de la afección que se está tratando, así como los diversos factores físicos relacionados con el individuo que se está tratando. En aplicaciones terapéuticas, un compuesto de las presentes enseñanzas se puede proporcionar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos mejorar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. La dosis a utilizar en el tratamiento de un individuo específico debe ser determinada de forma subjetiva por el médico tratante. Las variables implicadas incluyen la condición específica y su estado, así como el tamaño, la edad y el patrón de respuesta del paciente.

En algunos casos, puede ser deseable administrar un compuesto directamente a las vías respiratorias del paciente, usando dispositivos tales como, pero no limitados a, inhaladores de dosis medidas, inhaladores activados por la respiración, inhaladores de múltiples dosis de polvo seco, bombas, dispensadores de aerosol nebulizado activado por compresión, dispensadores de aerosol y nebulizadores de aerosol. Para la administración por inhalación intranasal o intrabronquial, los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden formular en una composición líquida, una composición sólida, o una composición de aerosol. La composición líquida puede incluir, a modo de ilustración, uno o más compuestos de las presentes enseñanzas disueltos, parcialmente disueltos, suspendidos en uno o más disolventes farmacéuticamente aceptables y se puede administrar, por ejemplo, mediante una bomba o un dispensador de pulverización nebulizada privada por compresión. Los disolventes pueden ser, por ejemplo, solución salina isotónica o agua bacteriostática. La composición sólida puede ser, a modo de ilustración, una preparación en polvo que incluye uno o más compuestos de las presentes enseñanzas mezclados con lactosa u otros polvos inertes que son aceptables para uso intrabronquial, y se puede administrar, por ejemplo, con un dispensador de aerosol o un dispositivo que rompe o perfora una cápsula que encierra la composición sólida y administra la composición sólida para inhalación. La composición de aerosol puede incluir, a modo de ilustración, uno o más compuestos de las presentes enseñanzas, propulsores, tensioactivos y codisolventes, y se puede administrar, por ejemplo, mediante un dispositivo medidor. Los propulsores pueden ser un clorofluorocarbono (CFC), un hidrofluoroalcano (HFA) u otros propulsores que sean fisiológica y ambientalmente aceptables.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden administrar por vía parenteral o por vía intraperitoneal. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables, hidrato, o ésteres de los mismos se pueden preparar en agua líquida mezclada con un tensioactivo tal como hidroxil-propilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para inhibir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En ciertas realizaciones, la forma se puede esterilizar y su viscosidad la permite fluir a través de una jeringa. La forma preferible es estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se puede conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol,

poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden administrar por vía transdérmica, es decir, se pueden administrar a través de la superficie del cuerpo y los revestimientos internos de los conductos corporales, incluyendo tejidos epiteliales y mucosa. Una administración de ese tipo se puede realizar usando los compuestos de las presentes enseñanzas, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, ésteres de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales).

La administración transdérmica se puede realizar a través del uso de un parche transdérmico que contiene un compuesto, tal como un compuesto que se desvela en el presente documento, y un vehículo que puede ser inerte para el compuesto, puede ser no tóxico para la piel y puede permitir la administración del compuesto para absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel. El vehículo puede adoptar cualquier cantidad de formas, tal como cremas y pomadas, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y pomadas pueden ser emulsiones líquidas viscosas o semisólidas, ya sea del tipo aceite en agua o agua en aceite. Las pastas formadas por polvos absorbentes dispersados en vaselina o vaselina hidrófila que contienen el compuesto también pueden ser adecuadas. Se puede usar una diversidad de dispositivos oclusivos para liberar el compuesto en el torrente sanguíneo, tal como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el compuesto con o sin vehículo, o una matriz que contiene el compuesto. En la bibliografía se conocen otros dispositivos oclusivos.

Los compuestos que se describen en el presente documento se pueden administrar por vía rectal o por vía vaginal en forma de un supositorio convencional. Las formulaciones de supositorios se pueden preparar a partir de materiales tradicionales, tal como manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio y glicerina. También se pueden usar bases de supositorio solubles en agua, tal como polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

Las formulaciones de lípidos o las nanocápsulas se pueden usar para introducir compuestos de las presentes enseñanzas en células hospedadoras *in vitro* o *in vivo*. Las formulaciones de lípidos y las nanocápsulas pueden ser preparadas mediante métodos conocidos en la técnica.

Para aumentar la eficacia de los compuestos de las presentes enseñanzas, puede ser deseable combinar un compuesto con otros agentes eficaces en el tratamiento de la enfermedad diana. Por ejemplo, otros compuestos activos (es decir, otros principios o agentes activos) eficaces para tratar la enfermedad diana se pueden administrar con los compuestos de las presentes enseñanzas. Los otros agentes se pueden administrar al mismo tiempo o en momentos diferentes a los compuestos que se desvela en el presente documento.

Los compuestos de las presentes enseñanzas pueden ser útiles para el tratamiento o inhibición de una afección o trastorno patológico en un mamífero, por ejemplo, un sujeto humano. Por lo tanto, las presentes enseñanzas proporcionan métodos para tratar o inhibir una afección o trastorno patológico al proporcionar un compuesto de las presentes enseñanzas fluyendo su sal farmacéuticamente aceptable) o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de las presentes enseñanzas en combinación o asociación con vehículos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de las presentes enseñanzas se pueden administrar solos o en combinación con otros compuestos o terapias terapéuticamente eficaces para el tratamiento o inhibición de la afección o trastorno patológico.

Los ejemplos no limitativos de composiciones de acuerdo con la presente invención incluyen aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg de uno o más compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención y uno o más excipientes; de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de uno o más compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención y uno o más excipientes; y de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de uno o más compuestos fotodinámicos de acuerdo con la presente invención; y uno o más excipientes.

50 PROCEDIMIENTOS

Los siguientes procedimientos se pueden utilizar para evaluar y seleccionar compuestos como compuestos fotodinámicos.

Extracción de la actividad de topoisomerasa II a partir de células HL60

Los extractos nucleares precipitaron por afinidad como se describe en 'Extractos Topo I y II de preparación a pequeña escala de células de cultivo de tejidos (optimizado para células HeLa)' en el sitio web de TopoGEN (<http://www.topogen.com/html/extracts.html>). Todas las etapas que se llevaron a cabo en hielo o a 4 °C. En resumen, se transfirieron 10 mL de células HL-60 de crecimiento exponencial (1×10^6 células/ml) a un tubo de centrifuga cónico de 15 mL estéril (Fisher Scientific, Canadá) y se sedimentaron en una centrífuga eppendorf 5804R (radio de 16,1 cm) a 2100 rpm durante 3 min a 4 °C. Las células se lavaron dos veces con 3 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) helada que contenía cloruro de potasio 2,68 mM, fosfato potásico monobásico 1,47 mM,

- cloruro sódico 0,137 M, y fosfato sódico dibásico 8,10 mM, pH 7,4, como sigue a continuación: el sedimento celular se colocó en suspensión con tampón PBS (mezclado por pipeteo hacia arriba y hacia abajo), se centrifugó a 2100 rpm (3 min, 4 °C), y el sobrenadante se vertió suavemente. Después del segundo lavado, las células se resuspendieron en 3 mL de tampón hipotónico frío (Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM, MgCl₂ 4 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 0,5 mM), y los
- 5 grumos se dispersaron pipeteando arriba y abajo. Las células se sedimentaron de nuevo (2100 rpm, 3 min, 4 °C), se resuspendieron y dispersaron en 3 ml del mismo tampón hipotónico frío, y se dejaron en hielo durante 10 minutos para que se hincharan. Las membranas celulares se rompieron con un
- 10 homogeneizador Dounce frío (Pirex, 15 mL), usando 6-8 golpes. El lisado se transfirió a un tubo de microcentrífuga estéril limpio de 1,5 ml (Fisher Scientific, Canadá) y se centrifugó (2900 rpm, 10 min, 4 °C). El sedimento, que contiene los núcleos, se lavó dos veces con el mismo tampón hipotónico frío, de la siguiente manera: el tampón frío se añadió al sedimento y los núcleos se suspendieron de nuevo pipeteando hacia arriba y hacia abajo, a continuación se sedimentaron (2900 rpm, 10 min, 4 °C), el sobrenadante se retiró suavemente y se desechó. Después del segundo lavado, los núcleos se
- 15 resuspendieron en 4 volúmenes de sedimentos (aproximadamente 500 µL) de tampón hipotónico frío sin MgCl₂. Un volumen igual de NaCl 1 M frío se añadió al sedimento resuspendido y se dejó en hielo durante 45 min, seguido de sedimentación en una microcentrífuga (14.000 rpm, 15 min, 4 °C). El sobrenadante (extracto nuclear), suspendido en Tris-HCl 5 mM (pH 7,5), EDTA 0,5 mM, PMSF 0,25 mM y NaCl 0,5 M, se usó para ensayos de relajación de ADN.
- 20 La concentración total de proteína (BSA equivalente) del extracto se determinó utilizando un kit de proteína total Micro Lowry (Kit de Proteína Total, Micro Lowry, modificación de Peterson), siguiendo las instrucciones del fabricante para 'Determinación de proteínas sin precipitación de proteínas'. En resumen, cinco patrones de proteína BSA se prepararon a partir de una solución de reserva de 400 µg/mL en agua pura hasta un volumen de 200 µL en tubos de microcentrífuga estériles de 1,5 mL (los
- 25 valores finales de BSA fueron 10, 20, 40, 60, 80 µg). Un sexto tubo que contenía agua pura sólo se usó como un blanco. Un séptimo tubo, que contiene 50 µL de extracto nuclear y 150 µL (dilución elegida de forma aleatoria), se preparó para medir su contenido de proteína contra los patrones de BSA. Todos los tubos se mezclaron bien con agitación vorticial, a continuación se añadieron 200 µL de solución de reactivo de Lowry a todos los tubos seguidos por agitación vorticial para mezclar. Las
- 30 soluciones se mantuvieron a temperatura ambiente durante 20 minutos, a continuación se añadieron 100 µL de reactivo de fenol Folin Ciocalteu (dilución 6X de solución de reserva 2 N) en cada tubo, seguido de agitación vorticial para mezclar. Se permitió que el color se desarrollara durante 30 min. Las soluciones se transfirieron una a la vez a una cubeta de cuarzo, con una longitud de trayectoria de 1 cm, y la absorbancia de los patrones y los tubos de muestra con respecto al blanco se midió a una
- 35 longitud de onda de 750 nm. Se construyó una gráfica (Excel, 2007) de los valores de absorbancia de los patrones con respecto a sus correspondientes proteínas protectores y se usó la regresión lineal para calcular la concentración de proteína en la muestra de extracto nuclear, teniendo en cuenta la dilución 10x. El resultado fue una concentración de proteína de 559 µg/mL ó 279 µg (equivalentes de BSA) del extracto nuclear.
- 40 Actividad del extracto de topoisomerasa en ensayos de relajación de ADN:
La actividad de relajación del extracto nuclear, que contiene topo I y II, se determinó detectando la conversión del ADN plasmídico superenrollado a su forma relajada en presencia de ATP. Los tubos de reacción (volúmenes de 20 µL) se ensamblaron en hielo mediante la adición ordenada de: (i) agua pura (variable, compuesta hasta un volumen de 20 µL); (ii) 4 µL de tampón de relajación (Tris-HCl 250 mM,
- 45 pH 8, NaCl 0,75 M, MgCl₂ 50 mM, ditiotretol 2,5 mM, 150 µg de BSA/ mL y ATP 10 mM); (iii) ADN plasmídico superenrollado pUC19 (250 ng, o bases 38,6 µM); y (iv) extracto de topo (1, 2, 3 ó 4 µL). La reacción se inició calentando los tubos en una incubadora a 37 °C durante 30 minutos. La reacción se detuvo añadiendo 2 µL de SDS al 10 % (en agua estéril), y la proteína unida al ADN se digirió a continuación añadiendo 2 µL de proteinasa K (0,50 mg/ml de solución de reserva en Tris-HCl 10 mM,
- 50 EDTA 1 mM, pH 7,5) y se incubó a 37 °C durante 15 min. A continuación, se cargaron 2 µL de colorante de carga con ficoll (azul de bromofenol al 0,25 %, ficoll al 15 %, en tampón IX TBE) y a continuación se añadieron muestras de ADN mediante electroforesis en gel de agarosa al 1,5 % usando tampón IX TBE (50 V, 180 min). Los geles se tiñeron con bromuro de etidio (1 µg/ml) durante 30 minutos con una destinción posterior durante 30 minutos en agua, y se visualizaron con
- 55 transiluminación de UV (transiluminador de UVP) usando el sistema de imágenes Gel-Doc-It (UVP). Una unidad de actividad de ADN topoisomerasa II se definió como la cantidad de enzima capaz de relajar 250 ng de ADN superenrollado en 30 minutos a 37 °C (en este caso, una unidad = 2 µL de extracto). La presencia de topo I se evaluó mediante el ensayo de relajación del plásmido pUC19 (250 ng) en ausencia de ATP durante 30 minutos a 37 °C. En estas condiciones, no se detectó la relajación del plásmido pUC19 (lo que indica poco o nada de topo I).
- 60 Ensayos de topoisomerasa II:

La inhibición de la actividad de topoisomerasa II por los compuestos de la divulgación se midió mediante un ensayo de relajación de ADN superenrollado usando un kit de detección de fármacos de topoisomerasa II (TopoGEN). En resumen, 0,23 µg de ADN de plásmido pUC19 superenrollado (3,5 µl de solución de reserva de 64,5 ng/µl en Tris-Cl 10 mM, pH 8,5) se suspendieron en tampón de reacción a pH 8,0 (Tris-Cl 250 mM, NaCl 0,75 M, MgCl₂ 50 mM, ditioneitol 2,5 mM, 150 µg de BSA/ml y ATP 10 mM). Se añadió agua pura (variable, formada por hasta 20 µL de volumen), a continuación se añadieron alícuotas de 2 µl de compuestos de rutenio (diluciones en serie de 1, 10, 50, 100, 500, 1000 µM), haciendo muestras finales de concentraciones de 0,1, 1, 5, 10, 50 y 100 µM. Las muestras de control se prepararon de la siguiente manera: (i) solo plásmido (sin extracto nuclear); (ii) plásmido con extracto nuclear; (iii) plásmido con la concentración de rutenio más alta (sin extracto nuclear); y (iv) plásmido con extracto nuclear (sin ATP en el tampón). Los tubos se mezclaron bien (se agitaron suavemente y se centrifugaron) antes de iniciar la reacción mediante la adición de 2 µL (una unidad) de extracto nuclear. Después de 30 minutos de incubación a 37 °C, la reacción se detuvo mediante la adición de 2 µL de SDS al 10 % (en agua estéril). La proteína unida al ADN se digirió mediante la adición de 2 µL de proteinasa K (solución de reserva de 0,50 mg/mL en Tris-HCl 10 mM, EDTA 1 mM, pH 7,5) a 37 °C durante 15 min, sin la extracción opcional con cloroformo: alcohol isoamílico (las extracciones anteriores no mostraron mejoras cosméticas en los resultados). Por último, 2 µL de tinte de carga ficoll (azul de bromofenol al 0,25 %, ficoll al 15 %, en tampón IX TBE) se analizaron y las muestras de ADN se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 1,5 % usando tampón IX TBE (50 V, 180 min). El gel se tiñó con bromuro de etidio (1 µg/mL) durante 30 minutos con subsecuente desteñido durante 30 minutos en agua pura, y se visualizó con transiluminación de UV (transiluminador de UVP) usando el sistema de formación de imágenes Gel-Doc-It (UVP).

Unión a ADN por UV-vis:

Las valoraciones ópticas se llevaron a cabo en soluciones de 0,5-2 ml de los PDC con cantidades crecientes de ADN timo de ternero o esperma de arenque para dar una relación [bases de ADN]/[PDC] entre 0,1 y 10. El ADN se necesita en incrementos de 1-5 µl para soluciones de compuesto (10 µM) en MOPS 10 mM, MOPS 10 mM con NaCl 50 mM, Tris-HCl 5 mM, o Tris-HCl 5 mM con NaCl 50 mM a pH 7,5. La dilución de los compuestos de la divulgación al final de cada valoración, aunque insignificante, se tuvo en cuenta en los análisis de unión constante. La constante de unión al ADN (K_b) se obtuvo a partir de los ajustes de los datos de valoración a equiv. 1 (Figura 36), en la que $b = 1 + K_b C_t + K_b [ADN]_t / 2$, C_t y $[ADN]_t$ representan las concentraciones totales de PDC y ADN, respectivamente, s es el tamaño del sitio de unión, y ϵ_a , ϵ_f , y ϵ_b representan los coeficientes de extinción molar de los PDC aparentes, libres y unidos, respectivamente. ϵ_f se calculó a 414 nm para 7 y 412 nm para 8 antes de la adición de ADN, y ϵ_a se determinó a estas longitudes de onda después de cada adición de ADN. El valor de ϵ_b se determinó a partir de la meseta de la valoración de ADN, en la que la adición de ADN no dio como resultado ninguna disminución adicional en la señal de absorción. Los ajustes detallados de los datos de valoración se obtuvieron usando Kaleidagraph y Gnuplot.

Se construyeron curvas de fusión de ADN midiendo la absorbancia (A_{260}) de una solución de 2 ml, de ADN 25 µM (MOPS 40 mM, pH 7,5) como una función de la temperatura (20-100 °C) en ausencia y presencia de un compuesto de la divulgación (5 µM). Se permitió que las soluciones de ADN y un compuesto de la divulgación para los experimentos de fusión se equilibraran durante 30 minutos a 25°C antes de la medición. El controlador de temperatura ETC-505T se enfrió con agua enfriada con hielo (4 °C) usando una bomba de acuario de peces, y se suministró una corriente de gas argón a través de la válvula de entrada de gas al compartimento de la muestra para evitar la condensación en las ventanas de la cubeta durante los experimentos de temperatura variable.

Valoraciones de Fotoescisión:

Los experimentos de fotoescisión de ADN se llevaron a cabo de acuerdo con un ensayo general de ADN plasmídico con volúmenes de muestra total de 20µL en tubos de microcentrífuga de 0,5 ó 1,5 ml que contienen plásmido pUC19 transformado (200 ng, > 95 % de Forma I) en tampón MOPS 10 mM y NaCl 100 mM, pH 7,4. Se suministró ADN (1-5 µl) a los tubos de ensayo como una solución en Tris-Cl 10 mM (pH 8,5) y se diluyó con MOPS (pH 7,5, concentración final 10 mM) y NaCl (concentración final 100 mM). Las soluciones de los compuestos de la divulgación se añadieron para dar de 0 a 500 µM, y la mezcla de reacciones se diluyeron hasta un volumen final de 20 µl, cuando fuera necesario, con ddH₂O. Los complejos se disolvieron inicialmente en acetonitrilo (soluciones de reserva de 2 µM), y todas las diluciones posteriores se prepararon con ddH₂O en las que los tubos de ensayo finales contenían < 1 % de acetonitrilo. Para los ensayos basados en la concentración, las muestras (sin periodo de incubación previa) se irradiaron al aire durante 30 minutos con luz de 420 nm dentro de un fotoreactor (Luzchem LZC-4X). Cuando se requirió irradiación de muestras desoxigenadas, el argón se burbujeó a través de las soluciones durante 15 minutos antes de la irradiación bajo una presión positiva de argón. Todas las muestras se enfriaron mediante la adición de tampón de carga de gel (4 µl), se cargaron sobre geles de agarosa al 1 % que contenían bromuro de etidio (0,75 µg mL⁻¹) y se

sometieron a electroforesis durante 30 minutos a 8-12 V cm⁻¹ en IX TAE (Trisacetato 40 mM, EDTA 1 mM, pH 8,2). Las bandas se visualizaron con transiluminación de UV (transiluminador de UVP) y se cuantificaron utilizando el sistema de formación de imágenes Gel Doc-It (UVP) o el Programa de manipulación de imágenes GNU (GIMP).

5 Cultivo de células HL-60:

Las células HL-60 de leucemia promielocítica humana (ATCC CCL-240) se cultivaron a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5 % en IMDM de Hyclone, suplementado con FBS al 20 % y se pasaron 3-4 veces a la semana de acuerdo con procedimientos asépticos convencionales. Los cultivos se iniciaron en 200.000 células mL⁻¹ en matraces de cultivo de tejidos de 25 cm² y se subcultivaron antes de que el crecimiento alcanzara 750.000 células mL⁻¹ para evitar la senescencia asociada con una alta densidad celular prolongada. Los medios completos se preparan en porciones de 200 mL según sea necesario combinando IMDM (160 mL), FBS (40 mL, tomando previamente alícuotas e inactivado por calor) y sulfato de gentamicina (100 µL de 50 mg mL⁻¹ de solución de reserva) en una copa de esterilización al vacío de 250 mL de Millipore (0,22 µm) y se filtró.

15 Ensayos de citotoxicidad y fotocitotoxicidad

Las células HL-60 que crecen en fase logarítmica (aproximadamente 8x10⁵) se transfirieron en partes alícuotas de 50 µL a dos microplacas de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Corning Costar, Acton, MA) que contenían 100 µL de medio de cultivo caliente y se colocaron a 37 °C, incubadora de CO₂ al 5 % con camisa de agua (Thermo Electron Corp., Forma Series II, Modelo 3110, Clase 100 de HEPA) durante una hora para equilibrar. Todos los pocillos de microplacas vacías contenían 200 µL de solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía cloruro de potasio 2,68 mM, fosfato potásico monobásico 1,47 mM, cloruro sódico 0,137 M y fosfato de sodio dibásico 8,10 mM, pH 7,4, para ayudar minimizar la pérdida por evaporación. Las alícuotas calientes de 50 µL de solución de compuestos de la divulgación (4, 20, 40, 200 µM), recién preparadas en PBS, se añadieron a las células y se incubaron a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5 % durante 4 h (las vulnerabilidades finales fueron 1, 5, 10, 50 µM). Una de las microplacas se irradió con luz visible (400 - 700 nm) en un fotorreactor Luzchem (tubos fluorescentes de luz blanca fría, 21 W/m²) durante 15 minutos; la otra microplaca se incubó en condiciones idénticas en la oscuridad. Ambas microplacas se incubaron (37 °C en atmósfera de CO₂ al 5 %) durante 40 h. Se utilizó un Cellometer Auto T4 (ESBE Scientific) para determinar el número de células, la viabilidad, el diámetro y el % de viabilidad celular. Las suspensiones celulares (20 µL) se diluyeron a 1:1 con un 0,2 % de colorante azul de tripano (Sigma Aldrich, Canadá), se cargaron en una cámara de recuento de células y se insertaron en el aparato de recuento automático de células basado en imágenes. La concentración celular y la viabilidad celular se determinaron de forma automática (Software Cellometer Auto Counter) basándose en el recuento celular total, el factor de dilución y la exclusión del colorante azul de tripano. Los parámetros óptimos del tipo de célula se establecieron importando la configuración de las células HL-60, y los datos se importaron posteriormente en una hoja de cálculo de Microsoft Excel (Microsoft Office 2010) para el análisis de datos.

Ensayos de citotoxicidad y fotocitotoxicidad:

40 Las células HL-60 que crecen en fase logarítmica se transfirieron (partes alícuotas de 25 µL) a placas de cultivo tisular de 96 pocillos (Corning Costar, Acton, MA) que contenían medio de cultivo, ya sea con o sin diferentes tipos de compuestos de la divulgación para dar volúmenes finales en los pocillos de cultivo de 100 µL y 10.000-20.000 células. Las soluciones de los compuestos de la divulgación en medios completos se prepararon en porciones de 1 mL, en las que el acetónitrilo de los compuestos iniciales de la solución de reserva de divulgación fue < 0,5 % en v/v, y las jeringas de 3 mL con filtro estéril equipadas con Filtros Nalgene de 0,22 µm. Las placas se incubaron a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5 % durante 30 minutos antes de la exposición a la luz de 420 nm en un fotorreactor Luzchem durante 30 minutos; los controles de oscuridad se incubaron en condiciones idénticas en la oscuridad. Los controles de oscuridad, o ensayos de citotoxicidad (CT), se refieren a ensayos que incluyen compuestos de la divulgación pero no que no se expusieron a la luz, y los controles de luz se refieren a ensayos expuestos a la luz que no contenían compuestos de la divulgación. Los ensayos de fotocitotoxicidad (PCT) contenían PDC y se expusieron a la luz. El recuento celular y la tinción de viabilidad se llevaron a cabo inmediatamente y a ~24 h después de la exposición a la luz. Se realizaron recuentos manuales en 25 µL de mezclas de cultivo de ensayo a 1:1 y solución de azul de tripano en un hemocitómetro de Neubauer visto bajo un microscopio óptico invertido en modo de contraste de fase (objetivo 4X, aumento total 60X). En estas condiciones, las células viables parecían de color blanco brillante y las células no viables eran de color azul. Todos los experimentos se llevaron a cabo por triplicado, y los datos que se observa en la gráfica son el promedio de tres ensayos.

Tinción de viabilidad:

60 La viabilidad se estableció de acuerdo con un protocolo publicado por el cual una solución de reserva 100X de bromuro de etidio/naranja de acridina (EB/AO) se preparó disolviendo bromuro de etidio (50

- mg) y naranja de acridina (15 mg) en etanol al 95 % (1 mL) y se diluyó a 1/50 con ddH₂O. La solución 100X se dividió en partes alícuotas de 1 mL y se almacenó a -20 °C. Se preparó una solución de trabajo IX descongelando una alícuota de 1 mL de la solución de reserva 100X y diluyendo a 1/100 con solución salina tamponada con fosfato. La solución de trabajo se almacenó en un frasco ámbar a 4 °C hasta 1 mes. Para la tinción de viabilidad celular, una alícuota de suspensión celular se ajustó a $1-5 \times 10^6$ células mL⁻¹ en IMDM tamponado con fosfato. Una alícuota de 25 µL de esta suspensión celular se mezcló con solución de tinción IX EB/AO (25 µL) en un tubo de microcentrífuga; una alícuota de 25 µL de esta mezcla de tinción celular se transfirió a un hemocitómetro y se observó bajo un microscopio de luz invertida Nikon Eclipse TE2000-U que funciona en modo de epi-fluorescencia (objetivo 10X ó 40X, aumento total 150X ó 600X). En estas condiciones, las células viables tomaron AO y excluyeron EB, dando como resultado solamente fluorescencia de color verde con excitación UV. Las células no viables (apoptóticas o necróticas) asimilaron el EB y la excitación de color rojo con verde fluorescente, superando a cualquier fluorescencia de color verde de AO. Las células apoptóticas se distinguieron de la formación de cuerpos apoptóticos más pequeños que presentaban fluorescencia de color rojo.
- Tinción nuclear para microscopía confocal de barrido láser (LSCM)
- Las células HL-60 de leucemia promielocítica humana (ATCC CCL-240) que crecen en fase logarítmica se transfirieron en partes alícuotas de 100 µL (aproximadamente 50.000 células) a una microplaca de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Corning Costar, Acton, MA) que contenía 150 µL de medio de cultivo caliente (IMDM de Hyclone suplementado con FBS al 20 %) y se colocó en una incubadora con camisa de agua a 37 °C, atmósfera de CO₂ al 5 % (Thermo Electron Corp., Forma Series II, Modelo 3110, HEPA Clase 100) durante una hora para equilibrar. A continuación, se añadieron 50 µL de una solución de 600 µM de un compuesto de la descripción (calentada a 37 °C), preparada en solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contiene cloruro de potasio 2,68 mM, fosfato potásico monobásico 1,47 mM, cloruro sódico 0,137 M, y fosfato de sodio dibásico 8,10 mM, pH 7,4. La microplaca se devolvió a la incubadora durante 15 min. La muestra de 300 µL a continuación se transfirió a una placa de cultivo de tejidos con fondo de vidrio recubierta con colágeno (FluoroDish FD35COL, World Precision Instruments Inc.) y se devolvió a la incubadora durante 10-15 minutos para permitir que las células se adhiran a la placa recubierta. El volumen de la placa de cultivo de tejidos se completó posteriormente hasta 2 mL de PBS caliente para LSCM.
- Inactivación fotodinámica (PDI) de organismos microbianos y quimioterapia antimicrobiana fotodinámica (PACT).
- Staphylococcus aureus* (SA, ATCC 25923) y *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, ATCC 33592), se cultivaron durante una noche a 37 °C en medio de Columbia (BD, Canadá) en condiciones atmosféricas aerobias o hipóxicas como se describe en el presente documento. Las placas de agar Columbia se usaron para cultivar colonias para SA, mientras que las placas de agar de detección de resistencia a oxacilina (Oxoid, Canadá) fueron necesarias para el recuento de MRSA CFU. Un LED de alta potencia, fabricado por Theralase, Inc., (530 ± 25 nm) con una irradiancia promedio de 98±2 mW cm⁻² sirvió como fuente de luz primaria para todos los experimentos de PDI.
- PDI (normoxia). Los cultivos se cultivaron durante una noche en caldo de cultivo Columbia. Las alícuotas de referencia bacterianas se prepararon mediante una dilución del cultivo durante una noche en medios recién preparados con una DO_{λ = 600nm} de 0,3, que es equivalente a 10⁸ cfu mL⁻¹. Las soluciones de reserva de PS de 2 mM se prepararon en agua purificada (MilliQ, 18,5 mΩ), y las diluciones en serie se prepararon en condiciones de poca luz para lograr concentraciones finales que varían de 12 a 0,03 µM. Las alícuotas bacterianas se añadieron a una placa de 96 pocillos (60 µL por pocillo) seguido de 60 µL de media con la dilución de PS apropiada, incluyendo los controles para cada cepa de SA sin PS. Las placas se prepararon por duplicado, por lo que una placa sirvió como control de oscuridad y se incubó durante 30 minutos con el PS en la oscuridad a 37 °C. La otra placa con bacterias y concentraciones de PS idénticas se expuso a la luz durante 10 minutos (exposición total a la radiación de 58,8 J cm⁻²). La cuantificación bacteriana se llevó a cabo mediante recuento manual. Para el recuento manual, se colocaron alícuotas de 20 µL diluidas en PBS en placas de agar Columbia y el recuento de las colonias se hizo después de 24 horas de incubación a 37 °C.
- PDI (hipoxia). Con el fin de crear condiciones hipóxicas, dos bolsas de 5 L de Anaerogen (Oxoid, Canadá) se pusieron en una cámara ambiental y una mezcla de CO₂ al 0,5 % en atmósfera de N₂ (Praxair, Toronto, ON) se introdujo durante 30 minutos para consumir el oxígeno residual. Todos los reactivos líquidos, incluyendo los medios y el agua, también se rociaron con CO₂ al 0,5 % en atmósfera de N₂. Una mezcla de tioglicolato de sodio (0,68 µM) y resazurina (17,45 µM) se añadió como medio antes de mezclar las bacterias para asegurar el consumo completo de oxígeno. Se utilizaron tubos de vidrio con tapones de goma para preservar las condiciones hipóxicas durante la incubación bacteriana antes de la exposición a la luz PDT. Para minimizar aún más el O₂, todas las herramientas y las placas de plástico se mantuvieron en la cámara con N₂ equilibrado con O₂ al 0,5

%/CO₂ al 5 % durante 12 horas antes de comenzar los experimentos. Los procedimientos de PDI posteriores se llevaron a cabo como se ha descrito para condiciones normóxicas dentro de la cámara hipóxica. El ensayo de CFU fue el método convencional utilizado para recuperar el índice de supervivencia bacteriana después del tratamiento con PDT; no se usó ensayo colorimétrico.

- 5 Citotoxicidad en oscuridad y luz hacia las células HL60 de los compuestos de la divulgación:
Las células HL-60 de leucemia promielocítica humana (ATCC CCL-240) que crecen en fase logarítmica se transfirieron en alícuotas de 50 µL (aproximadamente 40.000 células) a dos microplacas de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Corning Costar, Acton, MA) que contenían 25 µL de medio de cultivo caliente (medio RPMI-1640 suplementado con FBS al 20 %), y se colocaron en una incubadora con camisa de agua a 37 °C, CO₂ al 5 % (Thermo Electron Corp., Forma Series II, Modelo 3110, HEPA Clase 100) durante una hora para equilibrar. Las alícuotas calientes de 25 µL de compuestos de la presente invención diluidas en serie, recién preparadas en PBS (cloruro de potasio 2,68 mM, fosfato potásico monobásico 1,47 mM, cloruro sódico 0,137 M y fosfato de sodio dibásico 8,10 mM, pH 7,4), se añadieron a las células y se incubaron a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5 % durante 1-24 horas.
- 10 Después de este periodo de incubación previa con PDT, una de las microplacas se irradió con luz mientras que la otra microplaca se mantuvo en la oscuridad. La fuente de luz empleada puede variar de acuerdo con el color, la densidad de energía, el método de suministro (continuo o pulsado), etc. Un tratamiento de PDT representativo podría usar luz de 400 - 700 nm desde un proyector de 190 W (BenQ MS510) durante 1 h (0,0278 mW·cm⁻², dosis de luz total 100 J·cm⁻²). A continuación ambas
- 20 microplacas se incubaron (37°C en atmósfera de CO₂ al 5 %) durante aproximadamente 48 h. La proliferación y la viabilidad celular se determinaron mediante métodos de recuento de células manuales convencionales y mediante varios métodos de alto rendimiento. Un método representativo de alto rendimiento utilizado en la presente invención emplea el indicador redox de Alamar, el cual se basa en la capacidad de las células metabólicamente activas para convertir el reactivo en un indicador fluorescente. En resumen, se añadieron alícuotas de 10 µL de reactivo azul Alamar caliente (Life Technologies DAL 1025) a todos los pocillos de muestra aproximadamente a las 48 h después de la PDT, y las microplacas se incubaron durante otras 24 h a 37 °C en atmósfera de CO₂ al 5 %. Las microplacas a continuación se colocaron en un lector de microplacas de fluorescencia Cytofluor 4000 con el filtro de excitación ajustado a 530 ± 25 nm y el filtro de emisión ajustado a 620 ± 40 nm. Los
- 25 recuentos de fluorescencia de cada pocillo se importaron posteriormente en una hoja de cálculo de Microsoft Excel (Microsoft Office 2010) y se procesaron usando Prism 60 (GraphPad Software La Jolla, CA) para construir curvas de respuesta a la dosis.
- 30 La citotoxicidad en oscuridad y luz hacia las células HL60 de compuestos representativos de la divulgación se describe en la tabla 15:

Tabla 15: Citotoxicidad en oscuridad y luz hacia las células HL60 informada como valores de CE₅₀ para compuestos de la divulgación. PI = índice fotodinámico, definido como la proporción de toxicidad en oscuridad con respecto a luz como valores de CE₅₀. Pro-white: proyector de 190 W, 0,0278 mW·cm⁻²; PR-vis: fotorreactor con 12 tubos fluorescentes, 0,0077 mW·cm⁻²; CE₅₀ = concentración eficaz, definida como la concentración a la cual la viabilidad celular se ha reducido a un 50 % con respecto a muestras de control que no contienen compuesto. Los códigos que siguen a "Pro-white" o "PR-vis" se refieren a referencias internas para las condiciones experimentales.

PS	CE ₅₀ (µM)			Tratamiento
	Oscuridad	Luz	PI	
1a	> 300	8,3	> 36	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-116), 100 J cm ⁻²
1a	> 300	171	1,8	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 33 min (hy2-116), 50 J cm ⁻²
10a	285	1,99	143	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 33 min (hy2-121), 50 J cm ⁻²

(continuación)

14a	294	0,78	377	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 33 min (hy2-123), 50 J cm ⁻²
	294	1,16	253	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 18 min (hy2-123), 25 J cm ⁻²
	294	1,27	231	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 9 min (hy2-123), 10 J cm ⁻²
	294	3,48	84	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 5 min (hy2-123), 5 J cm ⁻²
16a	> 300	0,29	1034	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 33 min (hy2-123), 50 J cm ⁻²
	> 300	1,21	> 248	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 18 min (hy2-123), 25 J cm ⁻²
	> 300	1,43	> 210	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 9 min (hy2-123), 10 J cm ⁻²
	> 300	1,69	> 178	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 5 min (hy2-123), 5 J cm ⁻²
Os1a	153	3,7	41	Pre-PDT: 16 h, Pro-white: 1 h (sm8-128), 100 J cm ⁻²
Os10a	> 300	7,2	42	Pre-PDT: 16 h, Pro-white: 1 h (sm8-128), 100 J cm ⁻²
Os14a	235	0,50	470	Pre-PDT: 16 h, Pro-white: 1 h (sm8-128), 100 J cm ⁻²
	241	5,55	43	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 33 min (hy2-123), 50 J cm ⁻²
	241	16,9	14	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 18 min (hy2-123), 25 J cm ⁻²
	241	48,4	5,0	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 9 min (hy2-123), 10 J cm ⁻²
	241	>50	< 4,8	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 5 min (hy2-123), 5 J cm ⁻²
1b	230	6,4	36	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-118), 100 J cm ⁻²
10b	276	1,5	184	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-118), 100 J cm ⁻²
14b	> 300	0,90	> 333	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-118), 100 J cm ⁻²
Os1b	156	54	2,9	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-118), 100 J cm ⁻²
Os10b	126	17	7,4	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-118), 100 J cm ⁻²
Os14b	210	1,4	150	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-118), 100 J cm ⁻²
	220	5,12	43	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 33 min (hy2-124), 50 J cm ⁻²
1c	266	6,5	41	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-118), 100 J cm ⁻²

(continuación)

10c	> 300	2,6	> 115	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-118), 100 J cm ⁻²
14c	> 300	0,20	> 1500	Pre-PDT: 16 h, Pro-white: 1 h (sm8-128), 100 J cm ⁻²
	> 300	1,9	> 158	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-94), 7 J cm ⁻²
	> 300	0,84	> 357	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-118), 100 J cm ⁻²
	212	1,16	183	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 33 min (hy2-123), 50 J cm ⁻²
	212	1,82	116	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 18 min (hy2-123), 25 J cm ⁻²
	212	2,48	85	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 9 min (hy2-123), 10 J cm ⁻²
	212	3,07	69	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 5 min (hy2-123), 5 J cm ⁻²
16c	> 300	0,53	> 566	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 33 min (hy2-123), 50 J cm ⁻²
	> 300	0,99	> 303	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 18 min (hy2-123), 25 J cm ⁻²
	> 300	1,54	> 195	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 9 min (hy2-123), 10 J cm ⁻²
	> 300	2,43	> 123	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 5 min (hy2-123), 5 J cm ⁻²
Os1c	117	106	1,1	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-118), 100 J cm ⁻²
Os10c	38	8,1	4,7	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-118), 100 J cm ⁻²
Os14c	242	2,1	115	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-118), 100 J cm ⁻²
	> 300	0,30	> 1000	Pre-PDT: 16 h, Pro-white: 1 h (sm8-128), 100 J cm ⁻²
	> 300	17	> 18	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 33 min (hy2-123), 50 J cm ⁻²
1d	184	169	1,1	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-3), 7 J cm ⁻²
10d	79	64	1,2	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-3), 7 J cm ⁻²
14d	164	110	1,5	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-3), 7 J cm ⁻²
1f	> 300	> 300	~1	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-2), 7 J cm ⁻²
10f	167	214	0,8	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-2), 7 J cm ⁻²
14f	> 300	10,1	> 30	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-2), 7 J cm ⁻²

(continuación)

1 g	135	26	5,2	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-2), 7 J cm ⁻²
10 g	168	66	2,5	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-2), 7 J cm ⁻²
14 g	> 300	20	> 15	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-2), 7 J cm ⁻²
14i	> 300	6	> 50	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-23), 7 J cm ⁻²
14cj	218	0,35	623	Pre-PDT: 16 h, Pro-white: 1 h (hy2-87- 88-89), 100 J cm ⁻²
2a (1a-2)	> 300	86	> 3,5	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-3), 7 J cm ⁻²
	202	1,9	106	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-116), 100 J cm ⁻²
	202	6,2	33	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 33 min (hy2- 116), 50 J cm ⁻²
2b (1b-2)	82	61	1,3	Pre-PDT: 1 h, PR-vis: 15 min. (sm8-3), 7 J cm ⁻²
	> 300	6,9	> 43	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-116), 100 J cm ⁻²
	> 300	58	> 5,2	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 33 min (hy2- 116), 50 J cm ⁻²
2c (1c-2)	294	13	23	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-116), 100 J cm ⁻²
	294	167	1,8	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 33 min (hy2- 116), 50 J cm ⁻²
Os1a-2	115	32	3,6	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-115), 100 J cm ⁻²
Os1b-2	100	56	1,8	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-115), 100 J cm ⁻²
Os1c-2	138	217	0,64	Pre-PDT: 1 h, Pro-white: 1 h (hy2-115), 100 J cm ⁻²

Efecto de la terapia fotodinámica de compuestos representativos de la divulgación en condiciones normóxicas e hipóxicas:

- 5 En condiciones normóxicas, **16A** y **16C** demostraron un gran efecto de PDT a concentraciones tan bajas como 4 µM (Tabla 16). De los dos PS, sólo **16C** demostró un efecto de PDT sustancial en condiciones hipóxicas, por lo cual se requirió una mayor concentración de la PS (40 µM). Es de destacar que los cambios relativamente menores en la fórmula química de **16C** en comparación con **16A** en comparación con 16A fueron acompañados por cambios radicales en las propiedades de PS: **16C**, a diferencia de **16A**, es soluble en agua y es capaz de provocar un fuerte efecto de PDT en
- 10 condiciones hipóxicas.
- Las evidencias experimentales para PDT *in vitro* en normoxia (**16A** y **16C**) y en hipoxia (**16C**>**16A**) se muestran en la Tabla 16. Las condiciones hipóxicas se refieren a un entorno que tiene aproximadamente un 0,1-0,5 % de oxígeno. Los efectos de **16A** (4, 40 µM) y **16C** (4, 40 µM) sin luz (toxicidad en oscuridad) y con luz en la muerte celular se expresan como un porcentaje de un control combinado (sin PS, sin luz). Dosis de luz: 635 nm, 90 J·cm⁻². El efecto de PDT se calcula restando la
- 15 muerte celular debida a la luz sola y la muerte celular debida a PS solo (toxicidad en oscuridad) de la muerte celular PDT total.
- La línea celular se adquirió en ATCC (Mannassas, VA): U87MG (U87, N.º HTB-14). Se han verificado los perfiles cortos de repetición en tándem (STR) para todas las líneas celulares. Las células se

- cultivaron en medio DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10 % y penicilina al 1 % (5.000 unidades ml^{-1}) y estreptomicina (5.000 ml^{-1}) (todas de Gibco, Invitrogen, CA, USA) en matraces de 75 cm^2 (Falcon, Invitrogen, CA, USA) y se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera de CO_2 al 5 %. Las células se pasaron a un 80 % de confluencia, y el intercambio de medios completo se realizó cada 2-3 días. Se utilizaron células entre 6 y 27 pases.
- 24 horas antes de los experimentos, 15.000 células por pocillo fueron sembradas en placas duplicadas de 96 pocillos (Falcon, Invitrogen, CA, USA) utilizando 200 μl de suspensión celular por pocillo. Al día siguiente, los medios fueron reemplazados con medios más un compuesto de la divulgación a concentraciones variables. Después de 4-6 horas de carga de PS, el PS no unida se retiró mediante un intercambio de medios completo con medios recién preparados exentos de piruvato de sodio, seguido de irradiación de luz PDT.
- La irradiación de toda la placa de 96 pocillos se llevó a cabo usando una fuente de luz de matriz de LED de color rojo que emite a 635 $\pm$ 25 nm proporcionada por Theralase Inc. (Toronto, ON, Canadá). Se administró una exposición radiante de 90 J cm^{-2} a una irradiación de 125 mW cm^{-2} . La irradiación fue homogénea dentro de un 12 % en todos los pocillos. El enfriamiento activo con aire mantuvo la temperatura del medio de cultivo tisular por debajo de 3 °C a partir de la temperatura ambiente.
- Para experimentos hipóxicos, todas las soluciones usadas se mantuvieron en condiciones hipóxicas durante al menos 24 horas antes del experimento. Para facilitar la unión, las placas de 96 pocillos que contenían células se transfirieron a una cámara hipóxica (InvivoO₂ 400 Ruskinn Technology Ltd., Reino Unido) 4 horas después de la siembra normóxica. Las placas permanecieron en condiciones hipóxicas durante 24 horas antes de la irradiación de luz PDT. La cámara hipóxica tenía una atmósfera de O₂ al 0,5 %, CO₂ al 5 %, equilibrada con N₂, a 37 °C y una humedad de un 95 %. Al igual que en las condiciones normóxicas, los medios con PS se seleccionaron y a continuación se reemplazaron con medios recién preparados después de la carga de PS de 4 a 6 horas. Las células se mantuvieron durante 2 horas en una atmósfera de O₂ al 0,1 % para reducir aún más el oxígeno disponible en el pocillo experimental. Los tiempos de difusión de oxígeno a través de la columna de líquido de ~3 mm son mucho más cortos que los tiempos de exposición de ~7 min y por lo tanto es necesario limitar la reoxigenación del entorno exterior sin comprometer la supervivencia celular independiente de PDT. Después de la irradiación, las células se mantuvieron en una atmósfera de O₂ al 0,5 % durante 24 horas hasta llevar a cabo las mediciones de viabilidad celular. Para todos los procedimientos llevados a cabo en condiciones ambientales normales (irradiación de luz, mediciones de destrucción celular), las placas que contenían células hipóxicas se sellaron herméticamente con una película adhesiva impermeable al oxígeno (Evergreen Scientific, USA). Cuando las placas se devolvieron a condiciones hipóxicas, el sellado hermético se retiró y los cubreplacas se sustituyeron. Esto no alteró la pO₂ en los pocillos experimentales, como se sometió a ensayo con un ensayo colorimétrico (Sufliata, J. y Concannon, F., 1995).
- La viabilidad celular se midió en el duplicado de 96 pocillos, 24 horas después de la irradiación usando el ensayo de viabilidad celular Presto Blue (Invitrogen, CA, USA), de acuerdo con el protocolo del fabricante, con la lectura proporcionada por un SpectroMax M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA).

Tabla 16: Efecto de la terapia fotodinámica de compuestos representativos de la divulgación en condiciones normóxicas e hipóxicas

	Muerte Celular				Efecto de PDT	
	Normóxica		Hipóxica		Normóxico	Hipóxico
	Toxicidad en oscuridad	Luz Roja 90 J cm^{-2}	Toxicidad en oscuridad	Luz Roja 90 J cm^{-2}	Luz Roja 90 J cm^{-2}	Luz Roja 90 J cm^{-2}
Control	0	0	0	0	0	0
16A, 4 μM	18	100	0	2	82	2
16A, 40 μM	51	100	24	48	49	24
16C, 4 μM	28	100	0	26	72	26

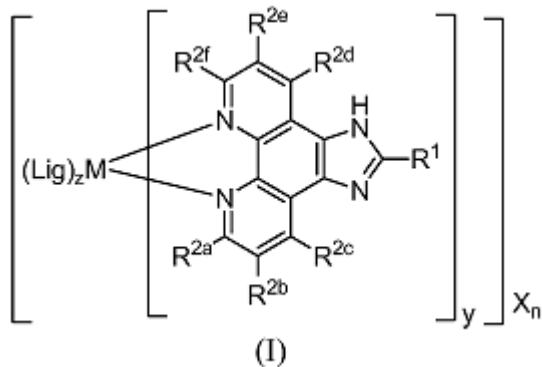
(continuación)

16c, 40 μ M	62	100	14	80	38	66
---------------------------	----	-----	----	----	----	----

- A partir de la divulgación menciona anteriormente debería ser evidente que la actividad biológica de los compuestos de la invención se puede alterar de forma significativa con una modificación estructural sutil. Por ejemplo, el aumento del número de unidades de tiofeno en la cadena de oligotiofeno aumenta la toxicidad a la luz en una serie dada con un conjunto definido de ligandos auxiliares, por lo que el índice de tiofeno aumenta de uno a cuatro y más allá. En la descripción de la presente invención, la serie 16 contiene cuatro unidades de tiofeno; la serie 14 contiene tres unidades de tiofeno; la serie 10 contiene dos unidades de tiofeno; y serie 1 contiene una unidad de tiofeno. Esta modificación racional se extiende a otros metales (además del rutenio) que incorporan un ligando de imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina sustituida en la posición 2. La Tabla 15 demuestra este concepto para Os14a/Os10a/Os1a, Os14b/Os10b/Os1b y Os14c/Os10c/Os1c así como agentes adicionales relacionados con las estructuras de base de rutenio.
- El número de unidades de tiofeno también se puede utilizar para extender la longitud de onda más larga de absorción, ilustrada comparando la absorción roja de 16c con la absorción verde de 14c, por lo que 16c contiene cuatro unidades de tiofeno mientras que 14c contiene tres.
- Dentro de una serie dada que contiene cadenas de tiofeno de longitud idéntica, la identidad de los ligandos auxiliares se puede utilizar para ajustar aún más diversas propiedades químicas, físicas y biológicas. Por ejemplo, 16c muestra PDT *in vitro* en hipoxia (actividad fotodinámica de Tipo 1) mientras que 16a no se muestra en la Tabla 16. La única diferencia entre los dos compuestos es la incorporación de dos grupos metilo en las posiciones 4,4' de 2,2'-bipiridina en el caso de 16c. Los grupos metilo adicionales también conducen a una mayor solubilidad en agua y otros medios biológicos. La identidad del ligando auxiliar también se puede utilizar para ajustar la toxicidad lumínica general de formas más radicales, y este efecto se muestra para 14d, en el que la sustitución de los grupos metilo en 14c por grupos *t*-butilo en 14d disminuye de forma significativa la actividad fotodinámica en las condiciones usadas (Tabla 15). Estos conceptos se extienden a complejos tris-heterolépticos del tipo $[Ru(LL')(LL'')(LL'')_2]X_2$, complejos obtenidos a partir de otros metales, y también a armazones multimetálicos. Por ejemplo, 14cj contiene 14L como un ligando único y 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina y 2,2'-bipirimidina como otros dos ligandos únicos. La combinación de 14L con estos dos ligandos auxiliares conduce a una actividad fotodinámica similar a la de 14a y 14c. Los complejos dinucleares obtenidos a partir de rutenio y osmio muestran actividad fotodinámica, y esta actividad también está influenciada por la naturaleza de los ligandos auxiliares (Tabla 15).
- En general, la presente invención demuestra que el número de tiofenos, la identidad de los ligandos auxiliares, el armazón empleado (mononuclear con respecto a dinuclear) y la naturaleza del metal se pueden usar para ajustar las propiedades químicas, físicas y biológicas de los compuestos para conseguir actividad fotodinámica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

M es seleccionado entre el grupo que consiste en manganeso, molibdeno, renio, hierro, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, platino, y cobre;

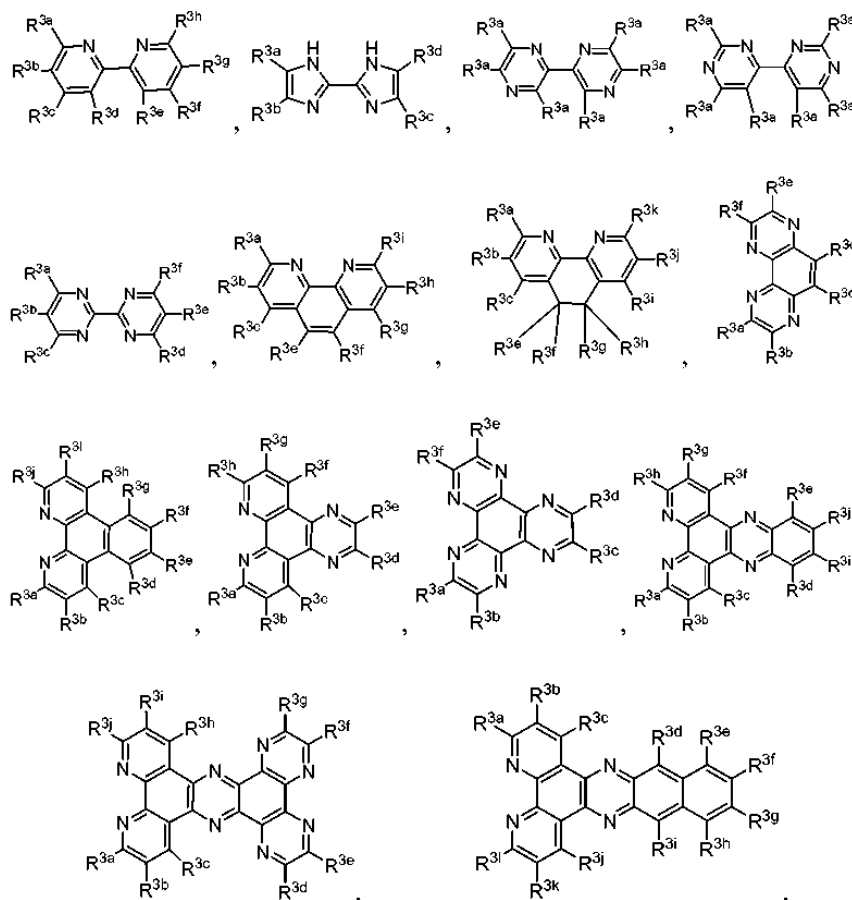
X es seleccionado entre el grupo que consiste en Cl^- , PF_6^- , Br^- , BF_4^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , y SO_4^{2-} ;

$n = 0, 1, 2, 3, 4$ ó 5 ;

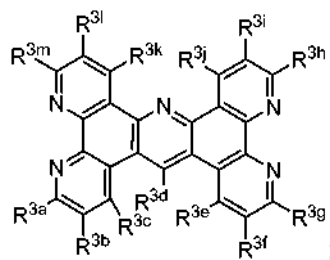
$y = 1, 2$ ó 3 ;

$z = 0, 1$ ó 2 ;

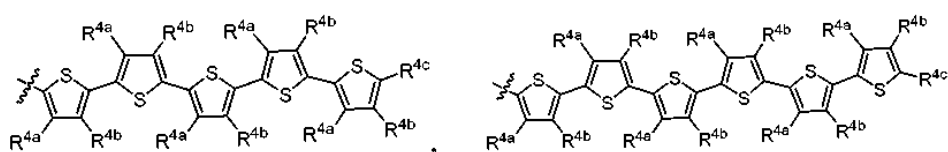
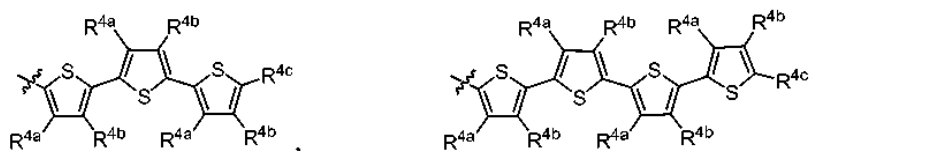
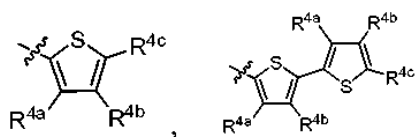
Lig en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en



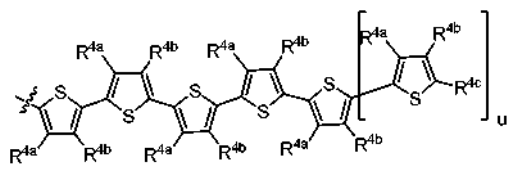
15 y



R¹ es seleccionado entre el grupo que consiste en



y



5

u es un número entero;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}, y R^{2f} en cada aparición cada uno es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado, cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁵, CONR⁶₂, NR⁷₂, sulfato, sulfonato, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R³ⁱ, R^{3j}, R^{3k}, R^{3l}, y R^{3m} en cada aparición cada uno es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, y CO₂R⁸;

R^{4a}, R^{4b}, y R^{4c} en cada aparición cada uno es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido ramificado, cicloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁵, CONR⁶₂, NR⁷₂, sulfato, sulfonato, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

R^{4a} y R^{4b} en cada aparición en un anillo de tiofeno se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido el cual tiene 6 átomos en el anillo que contienen 2 átomos de oxígeno;

R⁵ en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

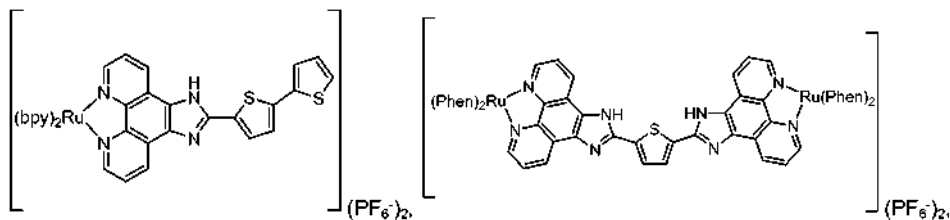
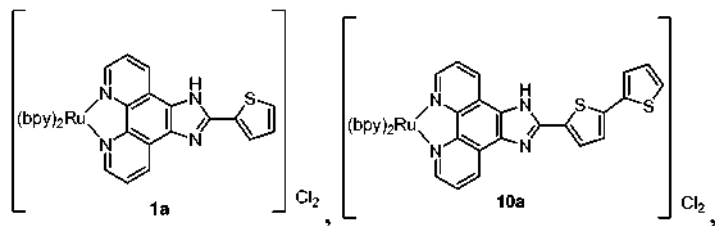
R⁶ en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

R⁷ en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

5 R⁸ en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

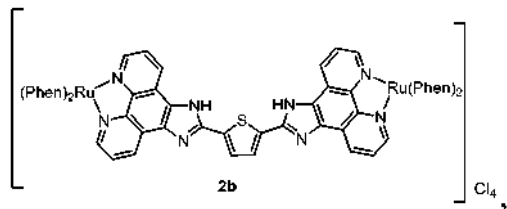
en el que el compuesto no es [2-(2-Tienil)-1H-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina-κN7,κN8]bis(1,10-fenatrolina-κN1,κN10)-níquel(2+), y

los compuestos de las siguientes estructuras están excluidos:

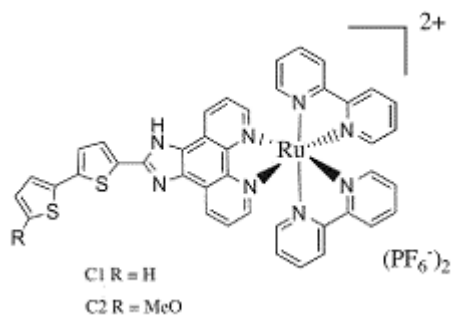


10

y

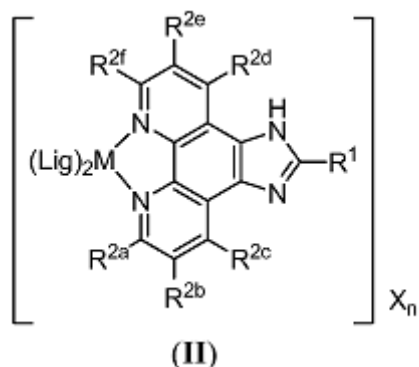


así como el compuesto C2 de la siguiente fórmula



15

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II):

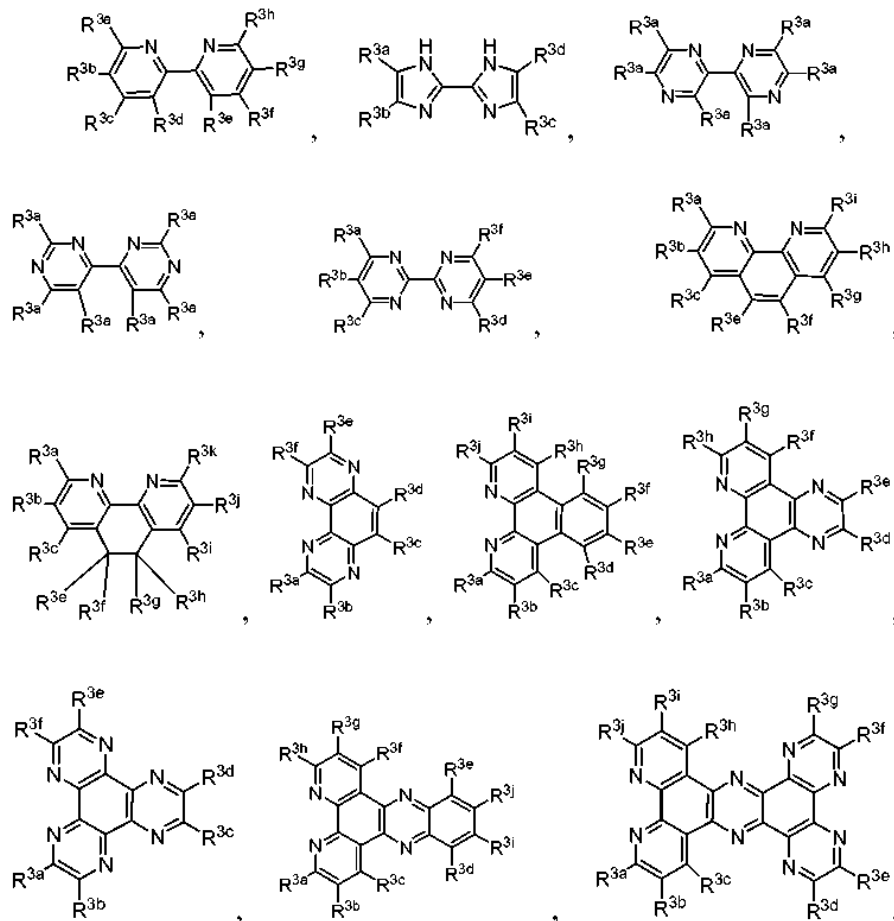


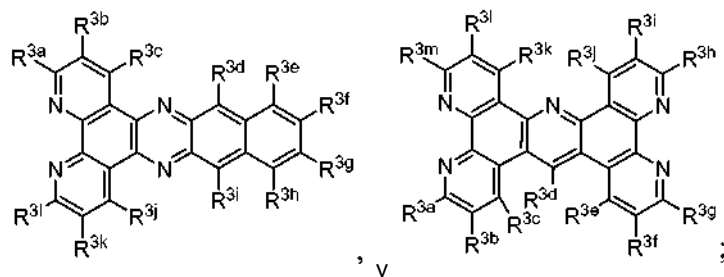
incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

M se selecciona entre el grupo que consiste en manganeso, molibdeno, renio, hierro, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, platino, y cobre;

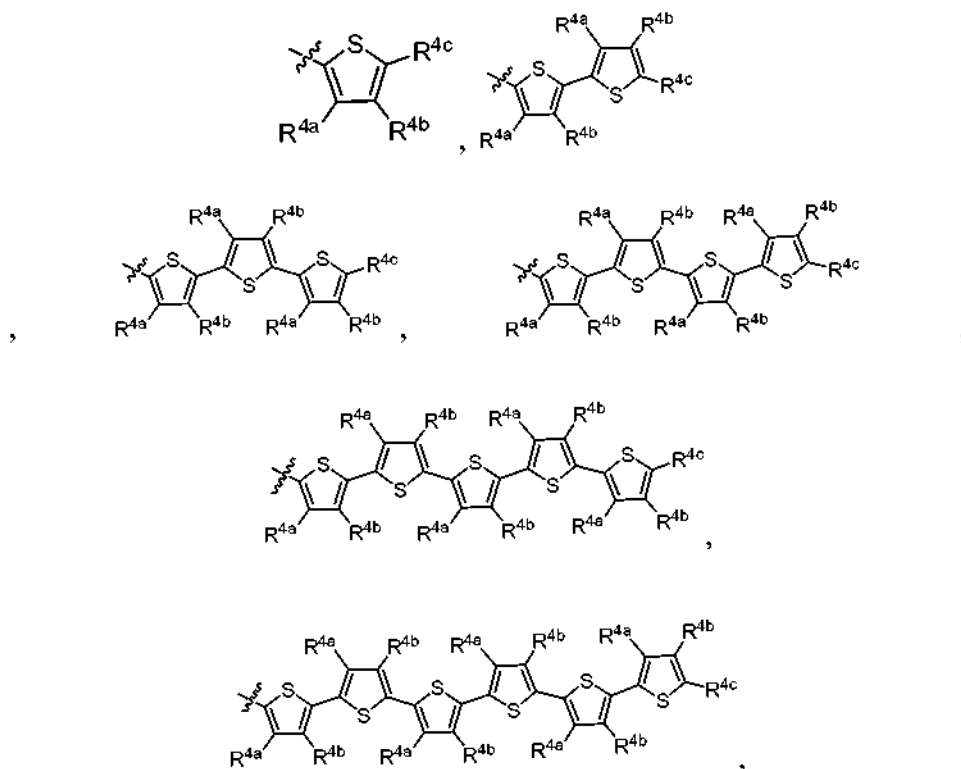
5 X es seleccionado entre el grupo que consiste en Cl^- , PF_6^- , Br^- , BF_4^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , y SO_4^{2-} ;
n = 0, 1, 2 o 3;

Lig en cada aparición es seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en

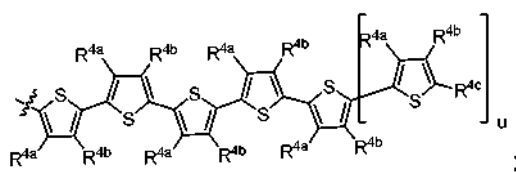




R^1 es seleccionado entre el grupo que consiste en



y



5

u es un número entero;

10 R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , y R^{2f} en cada aparición cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado, cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, CO_2R^5 , $CONR^6_2$, NR^7_2 , sulfato, sulfonato, arilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo opcionalmente sustituido;

15 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} , R^{3f} , R^{3g} , R^{3h} , R^{3i} , R^{3j} , R^{3k} , R^{3l} , y R^{3m} en cada aparición cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, y CO_2R^8 ;

R^{4a} , R^{4b} , y R^{4c} en cada aparición cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido ramificado, cicloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, CO_2R^5 , $CONR^6_2$, NR^7_2 , sulfato, sulfonato, arilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterociclo

opcionalmente sustituido;
 R^{4a} y R^{4b} en cada aparición en un anillo de tiofeno se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo opcionalmente sustituido que tiene 6 átomos en el anillo que contienen 2 átomos de oxígeno;

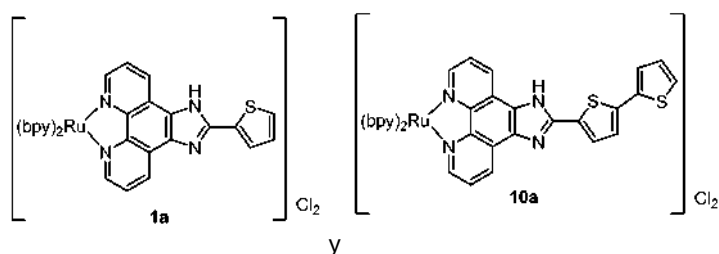
R^5 en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

R^6 en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

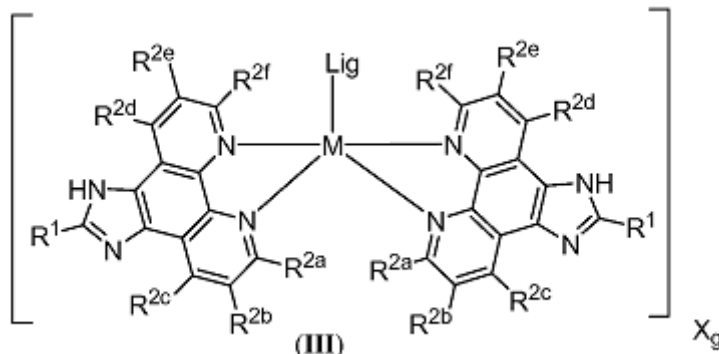
R^7 en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

R^8 en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido;

en el que los compuestos de las siguientes estructuras están excluidos:

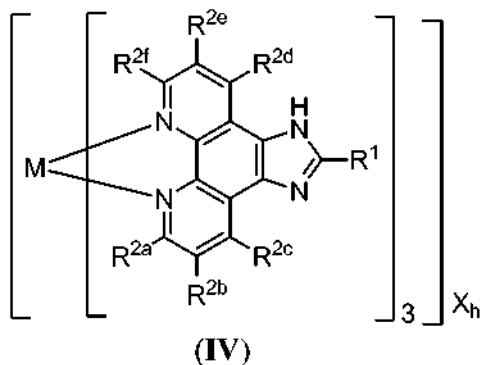


3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (III):



incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
 $g = 0, 1, 2, 3, 4$ o 5 .

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (IV):



incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:
h = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

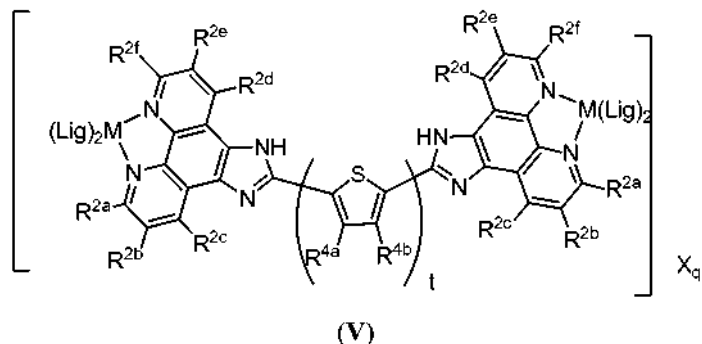
5

5. Un compuesto de la fórmula 1 que es:

- Ru(2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-cuatertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-cuatertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(4,4'-di-*t*-butil-2,2'-bipiridina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(4,4'-di-*t*-butil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(4,4'-di-*t*-butil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(4,4'-dimetoxi-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(6,6'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(6,6'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(6,6'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(4,4'-di(metilcarboxi)-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(2,2'-bipirimidina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Ru(2,2'-bipirimidina)(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina)
 Ru(1,10-fenantrolina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Os(2,2'-bipiridina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Os(2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Os(2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Os(1,10-fenantrolina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Os(1,10-fenantrolina)₂(2-(2',2'':2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Os(1,10-fenantrolina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Os(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-tiofenimidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Os(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':2''-bitiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 Os(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂(2-(2',2'':5'',2''':5''',2''''-tertiofeno)-imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina);
 o una forma de farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

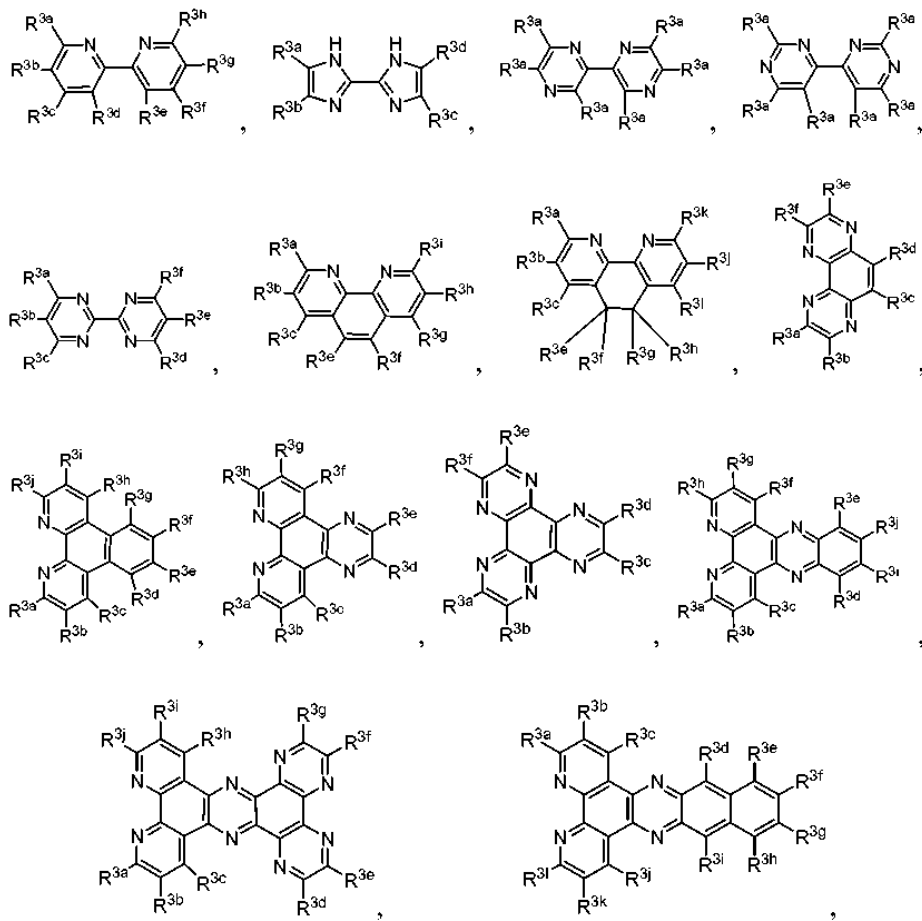
6. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (V):



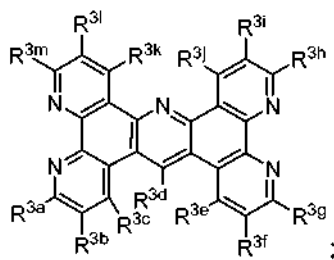
incluyendo hidratos, solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

5

Lig en cada aparición se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en



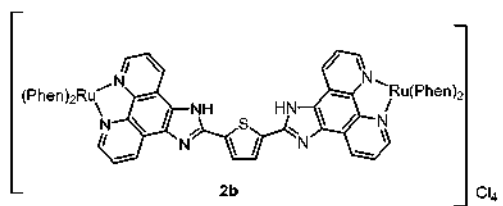
y



t es un número entero;

q = 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

en la que el siguiente compuesto está excluido:



5

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 que es:

(2,2'-bipiridina)₂Ru(2-tiofeno-bis[imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina)Ru(2,2'-bipiridina)₂;

(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂Ru(2-tiofeno-bis[imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina)Ru(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂;

(2,2'-bipiridina)₂Ru(2-(2',2''-bitiofeno)-bis[imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina)Ru(2,2'-bipiridina)₂;

(1,10-fenantrolina)₂Ru(2-(2',2''-bitiofeno)-bis[imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina)Ru(1,10-fenantrolina)₂;

(2,2'-bipiridina)₂Os(2-tiofeno-bis[imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina)Os(2,2'-bipiridina)₂;

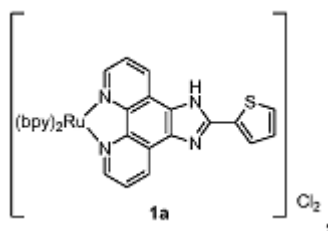
(1,10-fenantrolina)₂Os(2-tiofeno-bis[imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina)Os(1,10-fenantrolina)₂;

(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂Os(2-tiofeno-bis[imidazo[4,5-f][1,10]fenantrolina)Os(4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina)₂;

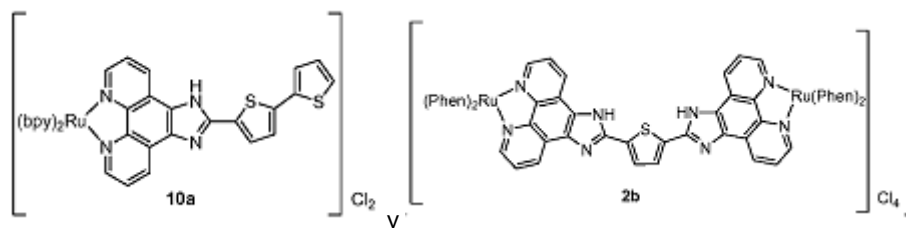
o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con células hiperproliferativas.

9. Un compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con células hiperproliferativas, teniendo dicho compuesto una estructura seleccionada entre



25

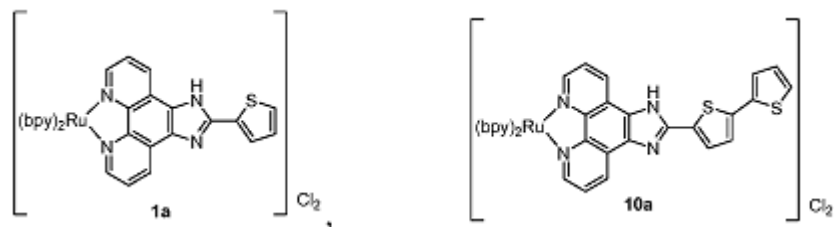


10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso para destruir

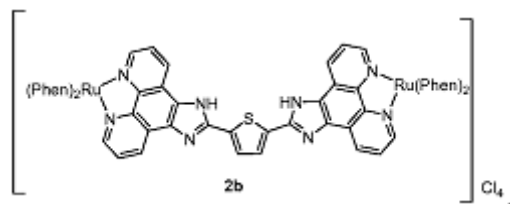
patógenos o para conseguir asepsis cuando se administra a un sujeto.

11. Un compuesto para su uso para destruir patógenos o para conseguir asepsis cuando se administra a un sujeto, teniendo dicho compuesto una estructura seleccionada entre

5



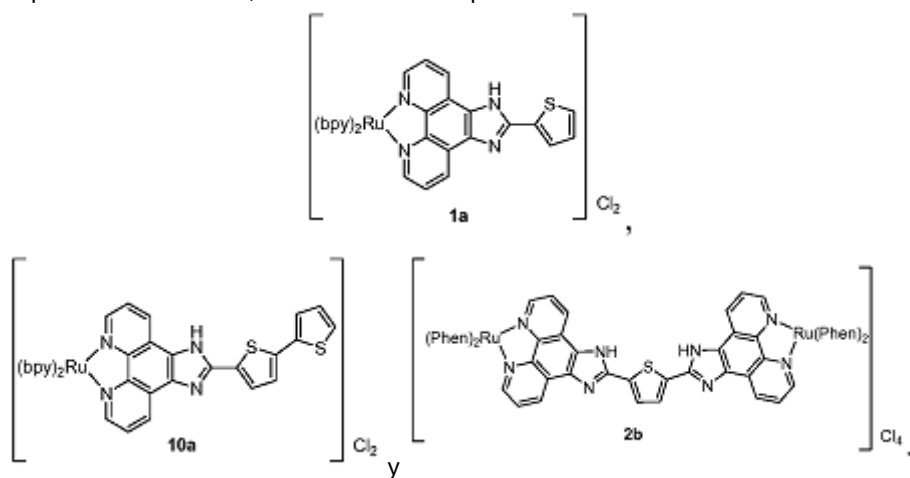
y



10 12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para destruir patógenos o esterilización, excluyendo un tratamiento médico de un cuerpo humano o animal.

13. Uso de un compuesto para destruir patógenos o esterilización, excluyendo un tratamiento médico de un cuerpo humano o animal, teniendo dicho compuesto una estructura seleccionada entre

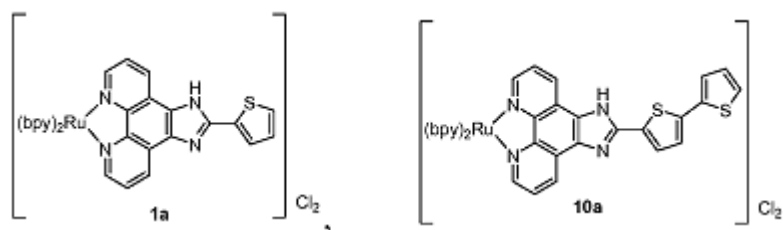
15



14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en diagnósticos.

20

15. Un compuesto para su uso en diagnóstico, teniendo dicho compuesto una estructura seleccionada entre



y

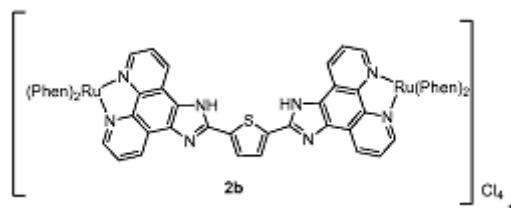
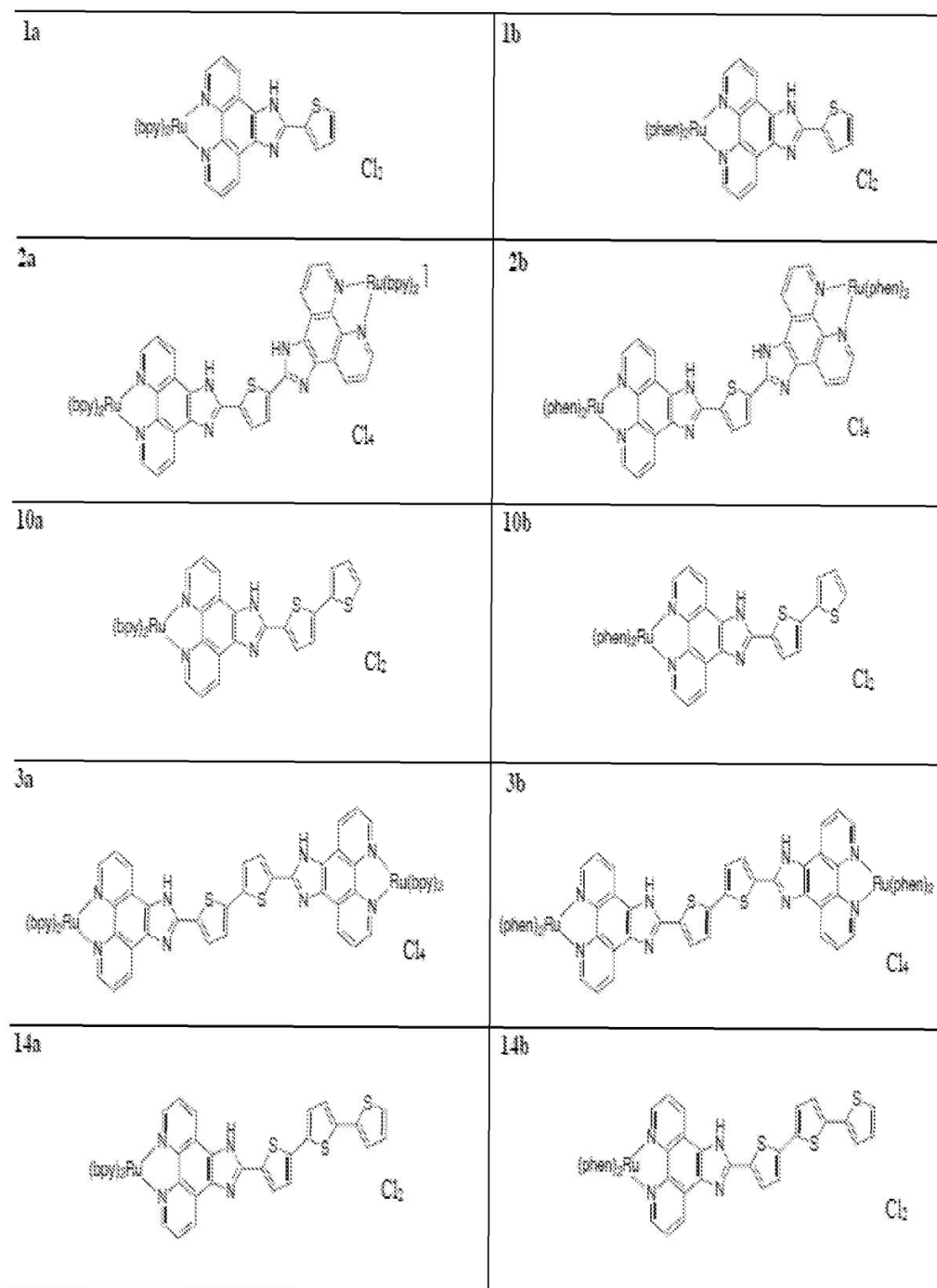


Figura 1



bpy = [2,2']Bipiridina, phen = [1,10]Fenantrolina

Figura 2

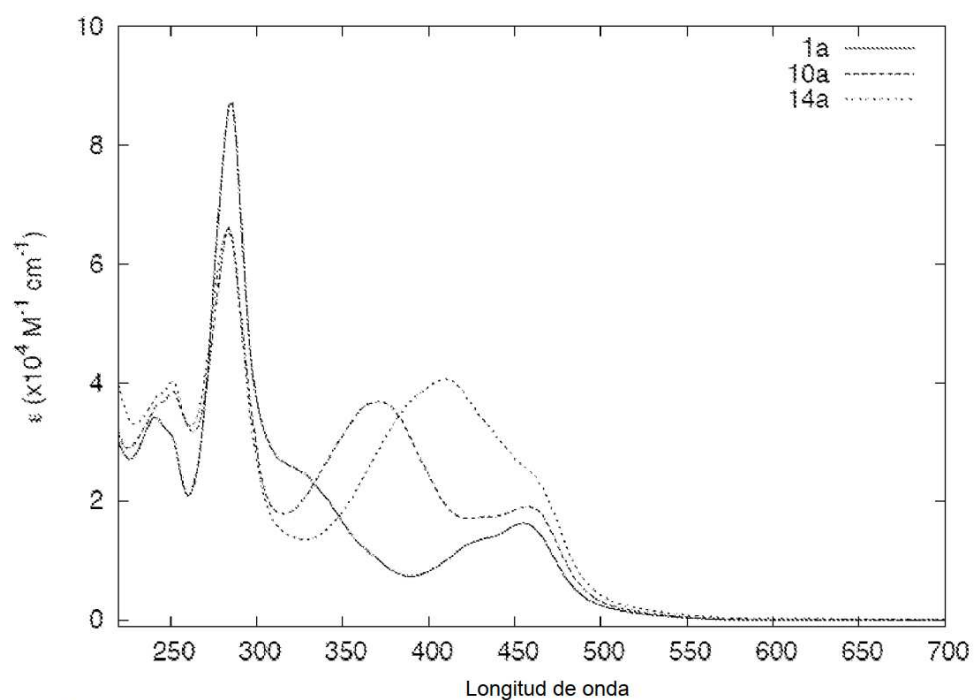


Figura 3

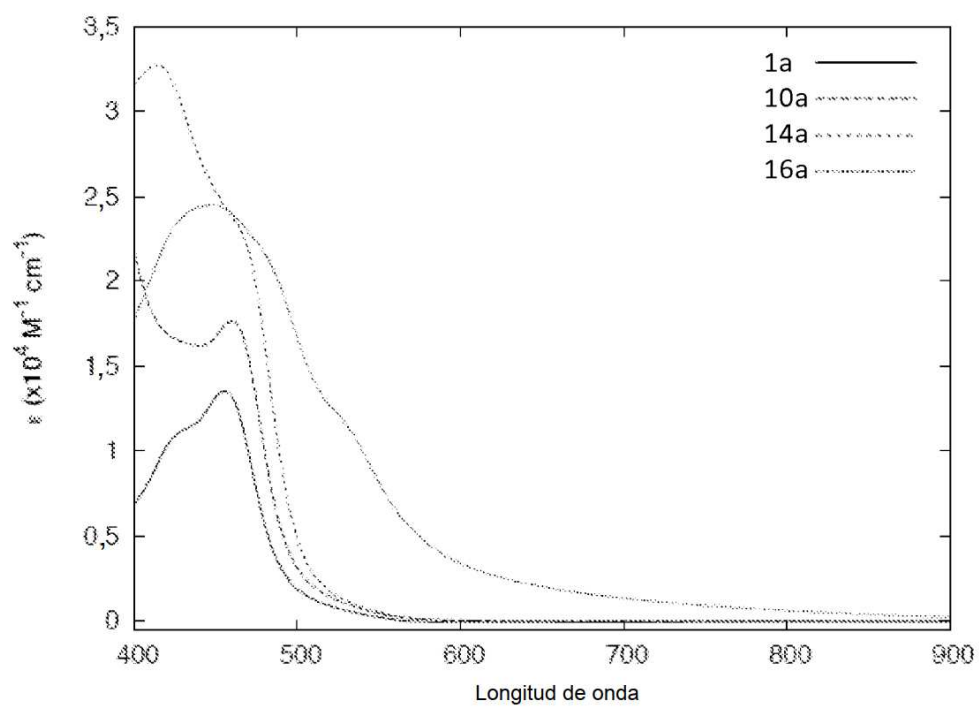


Figura 4

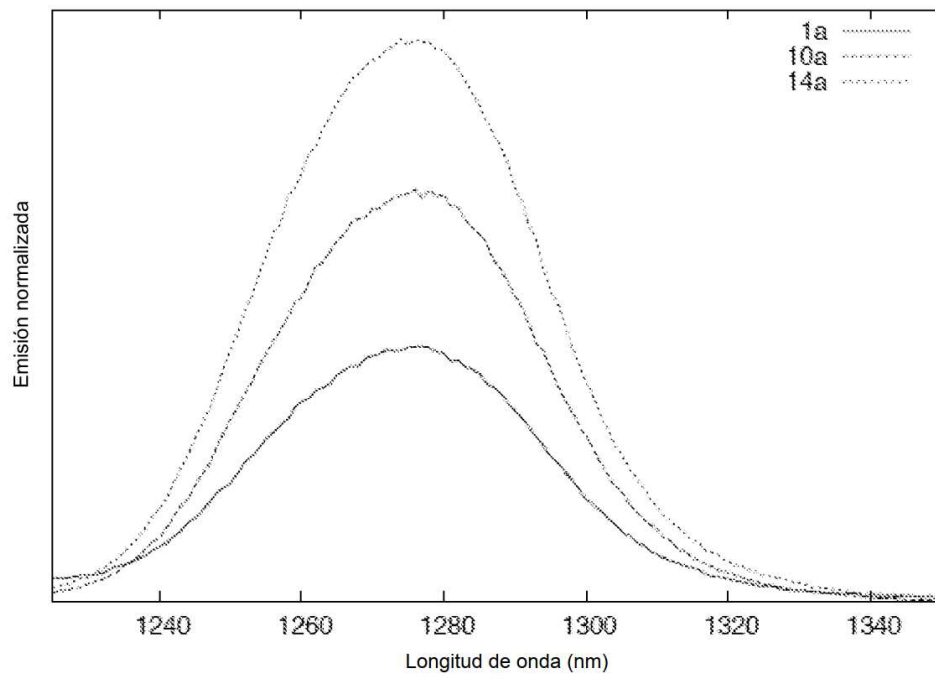


Figura 5A

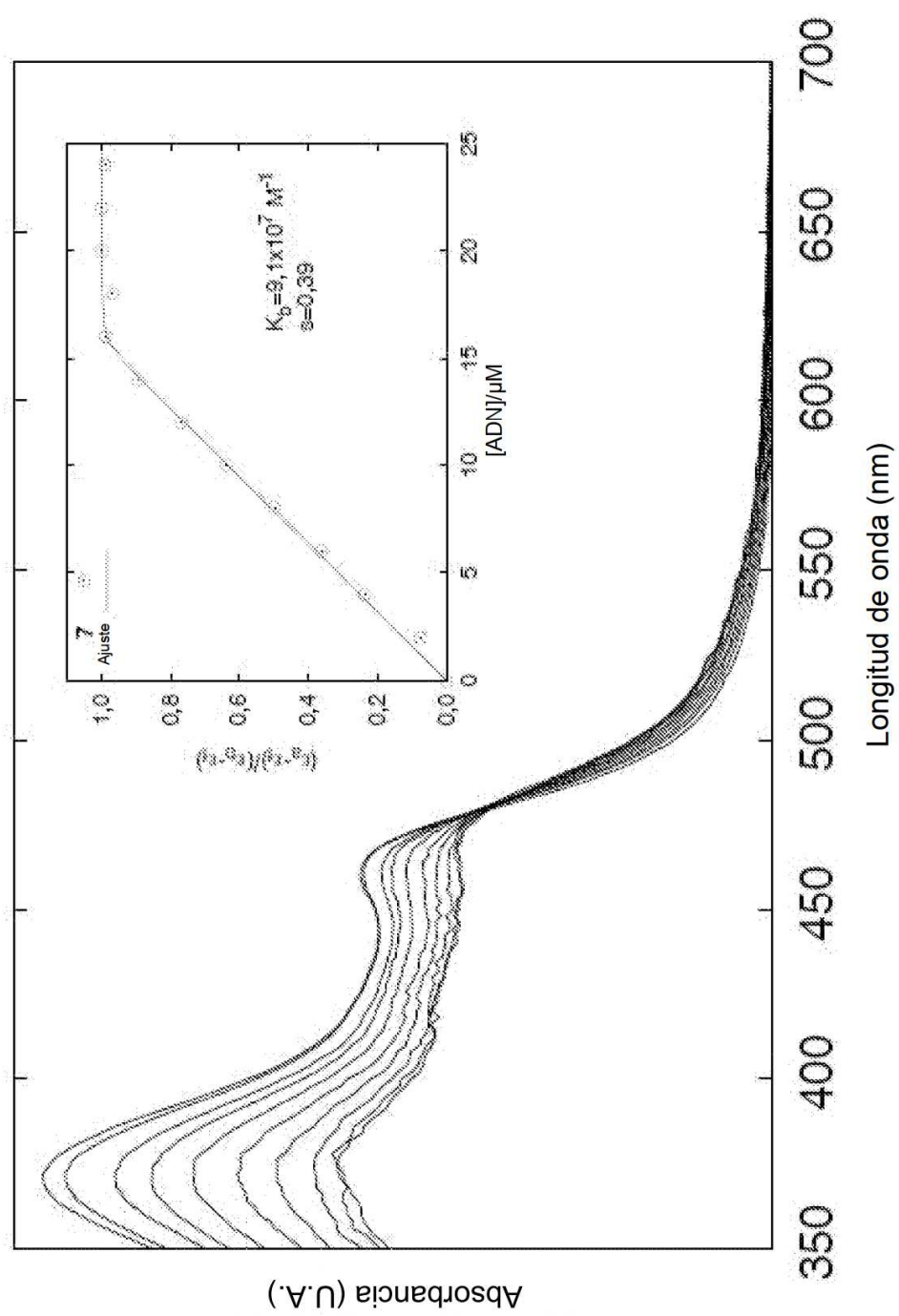


Figura 5B

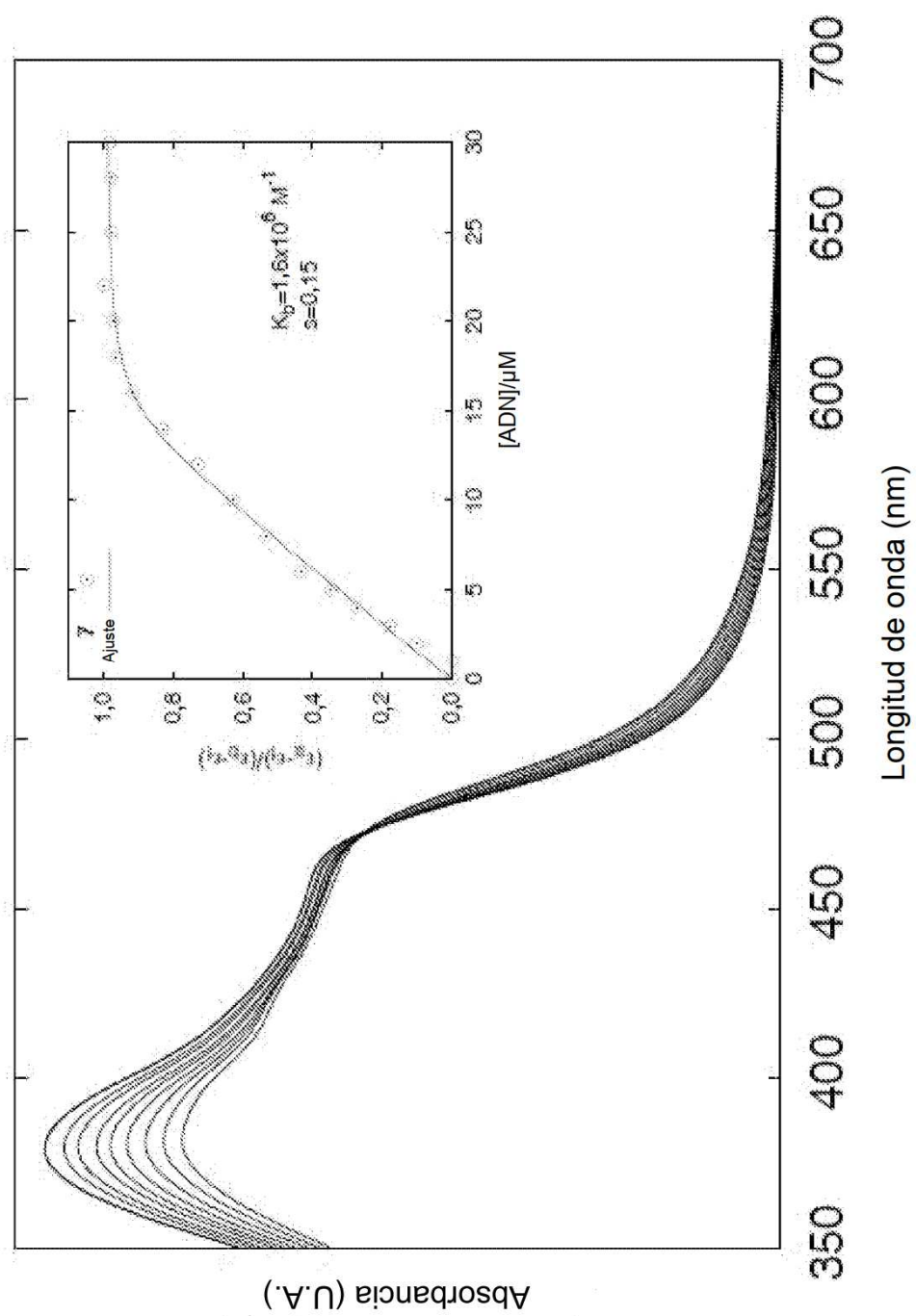


Figura 6

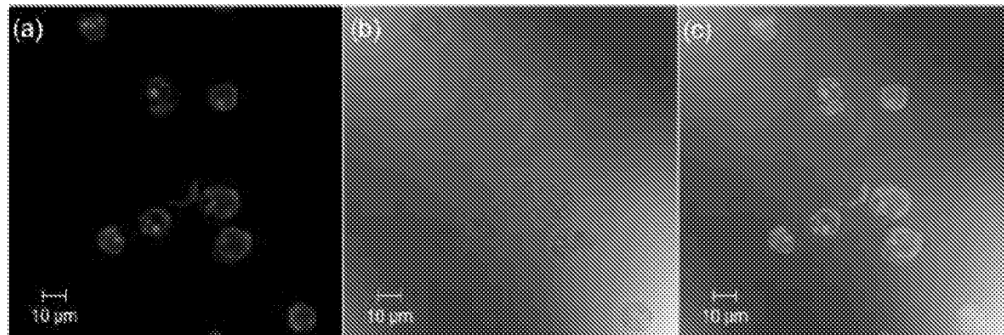


Figura 7

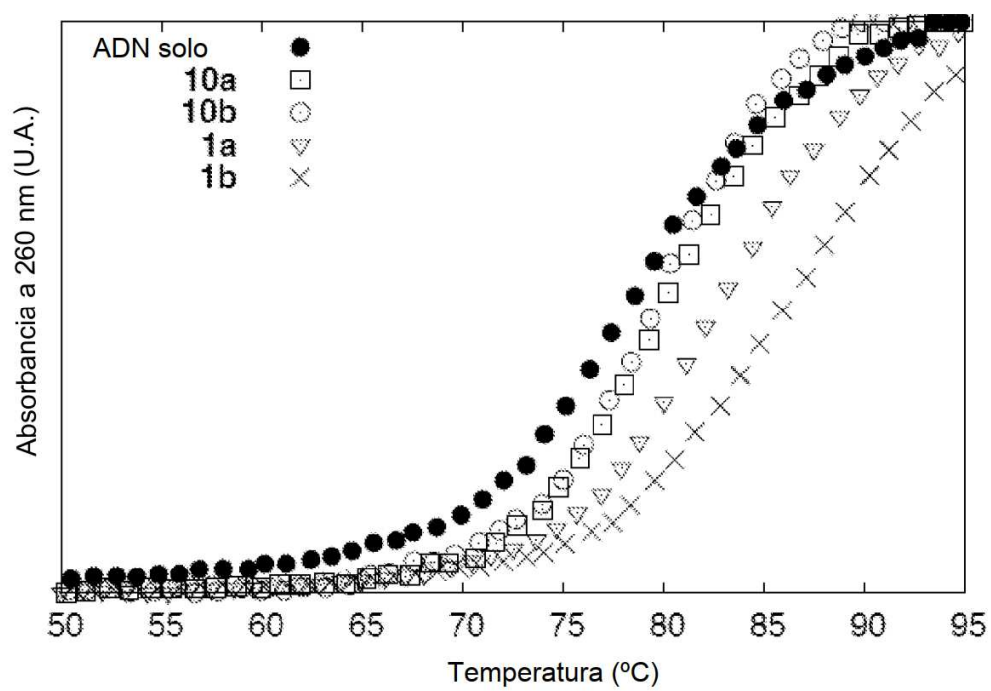


Figura 8

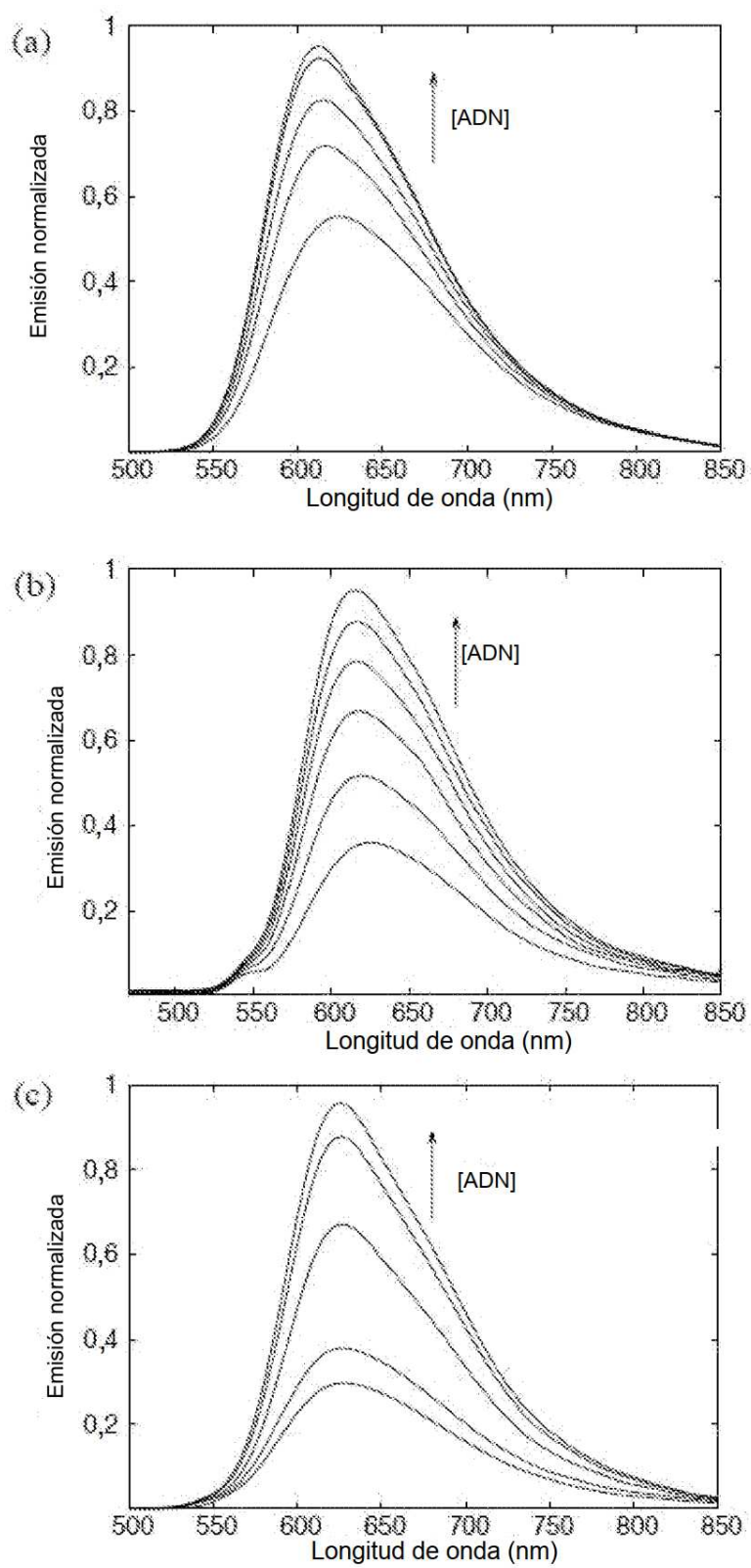


Figura 9

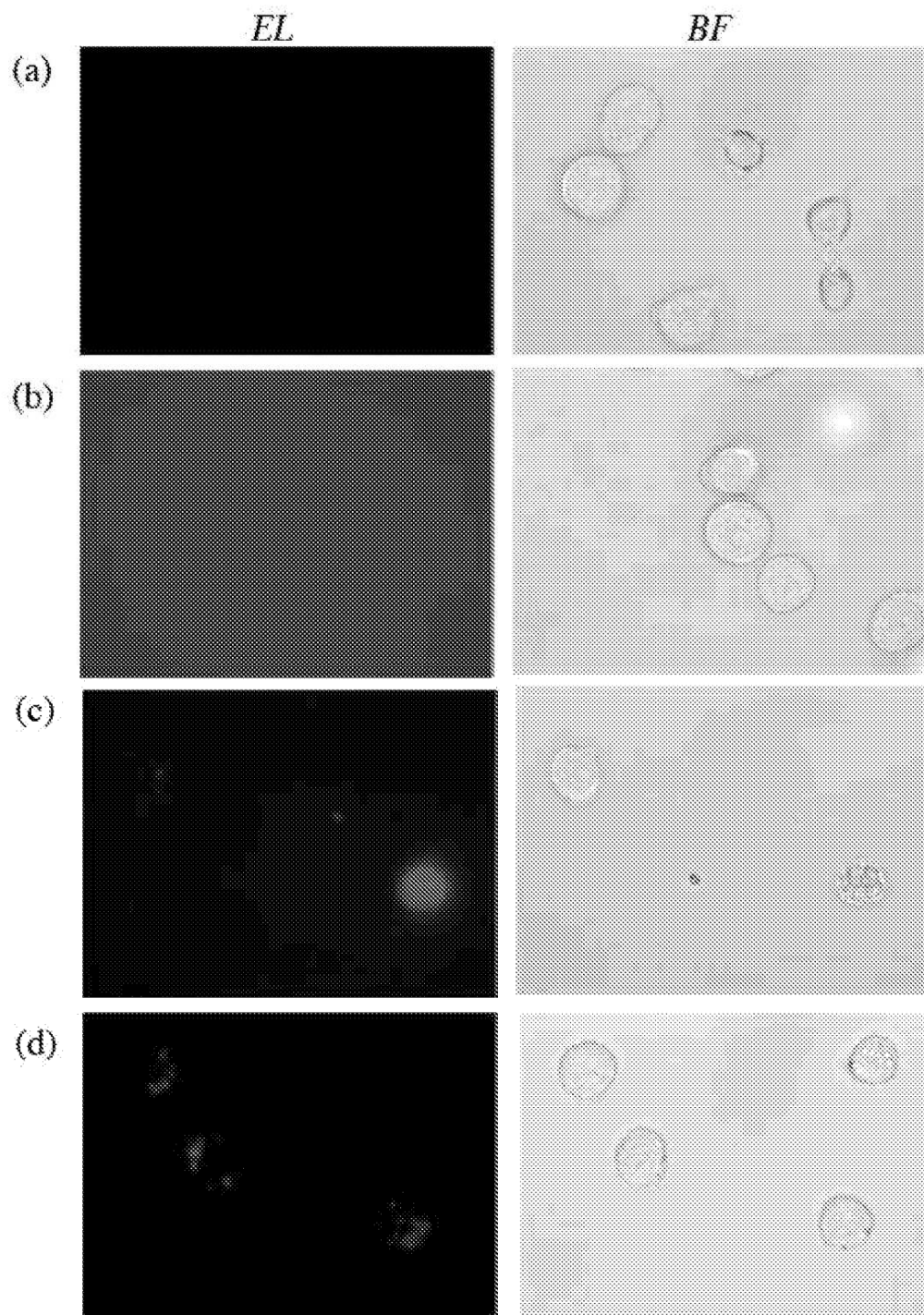


Figura 10

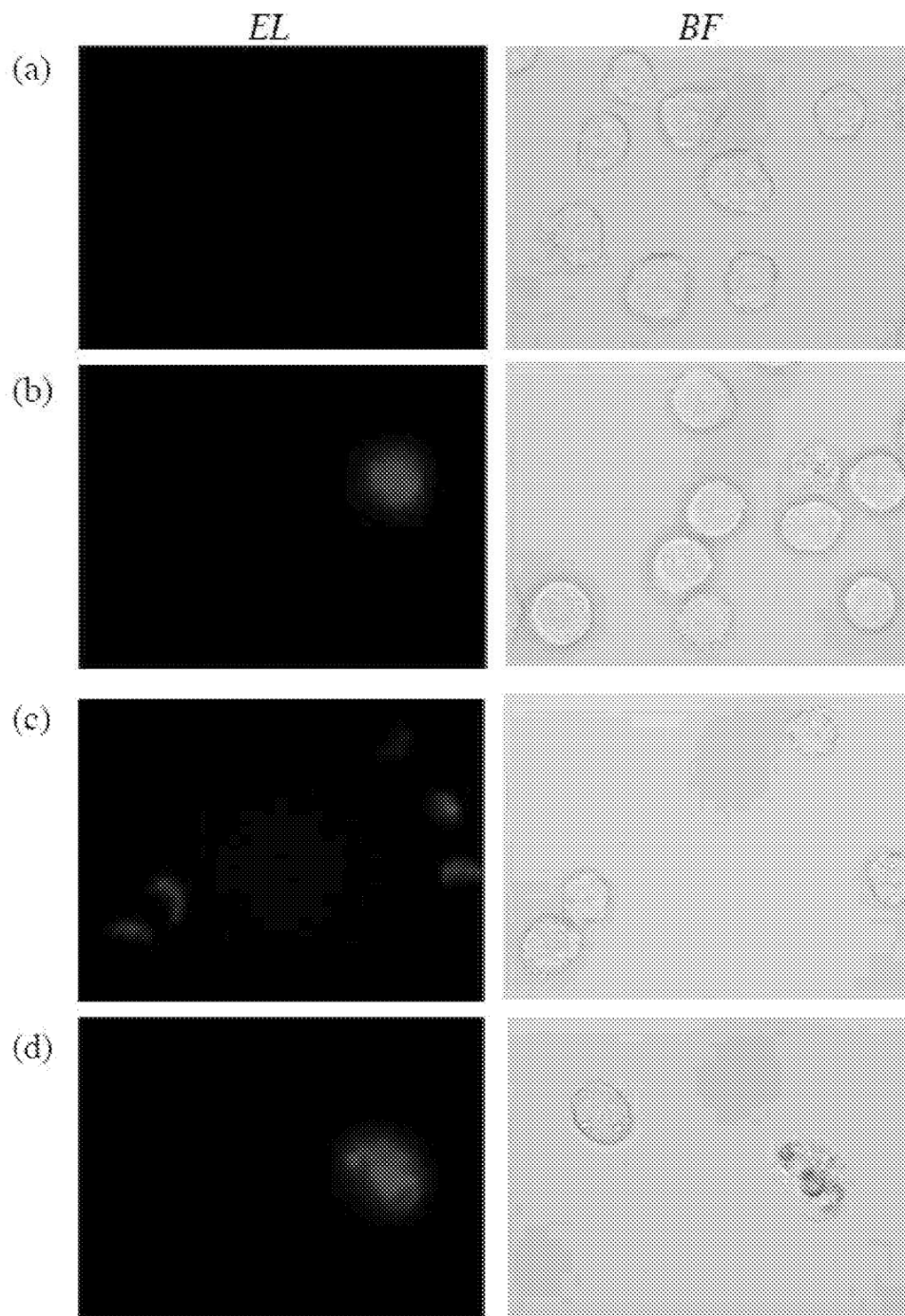


Figura 11

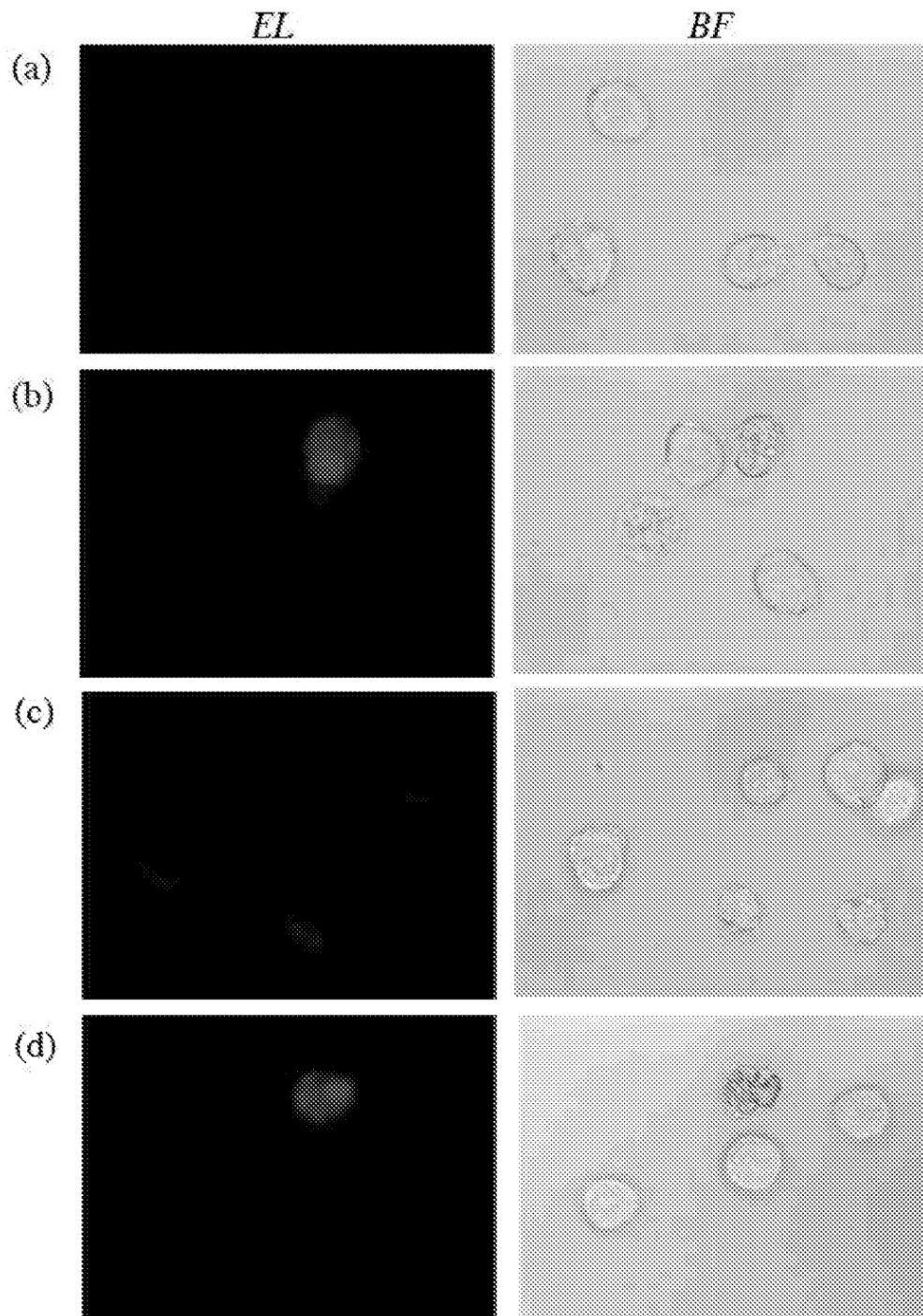


Figura 12

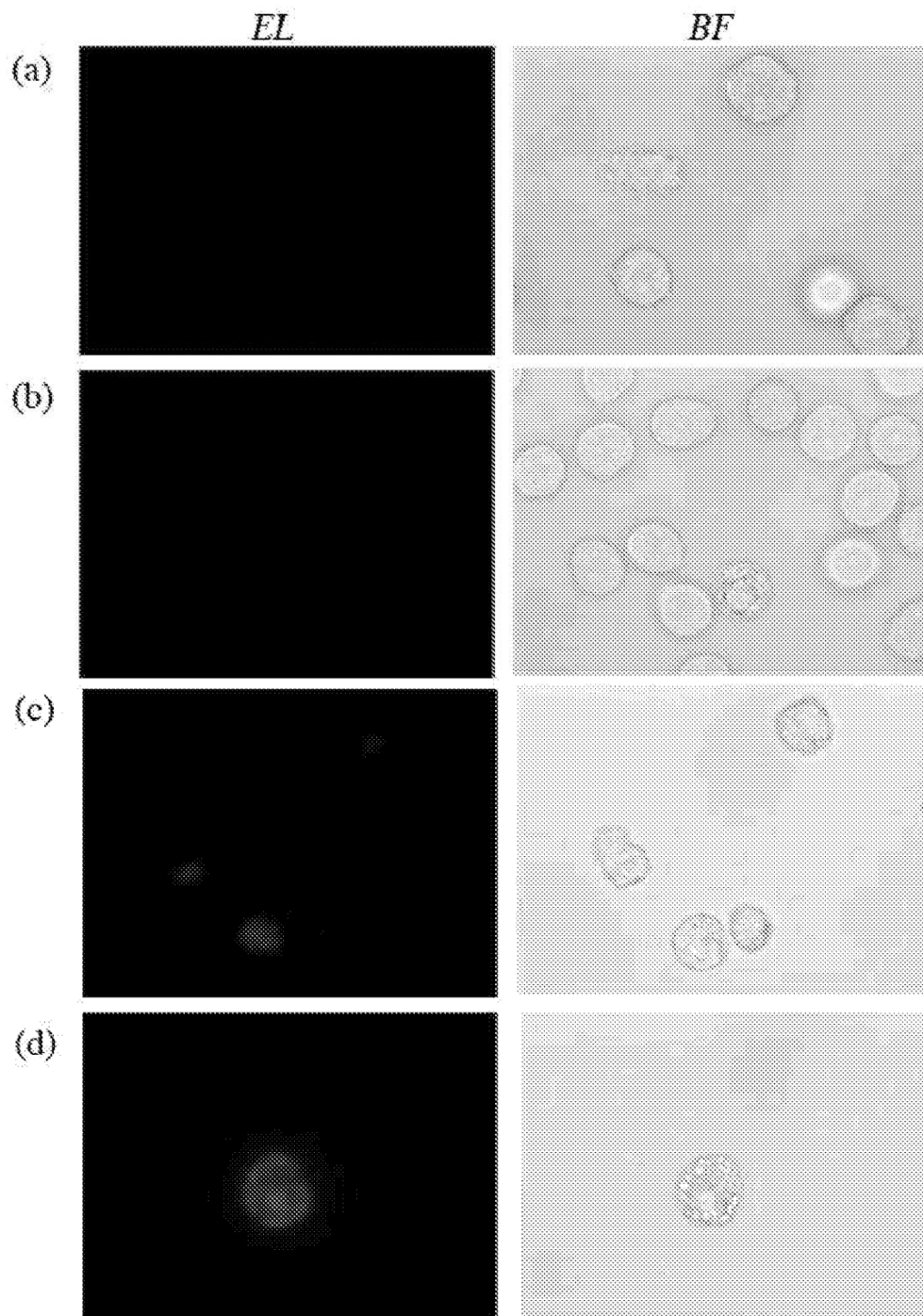


Figura 13

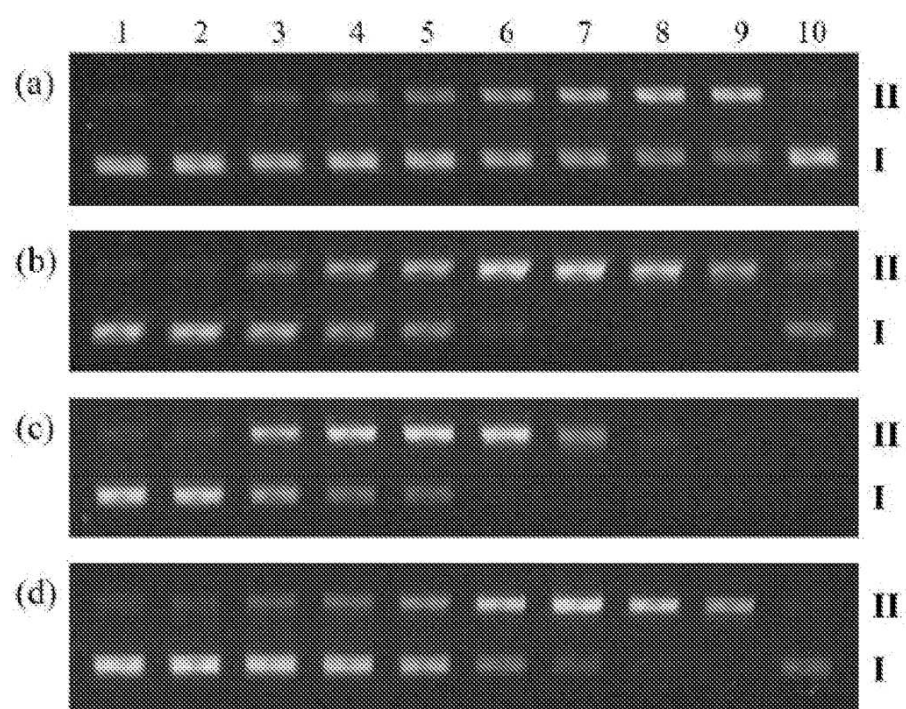


Figura 14

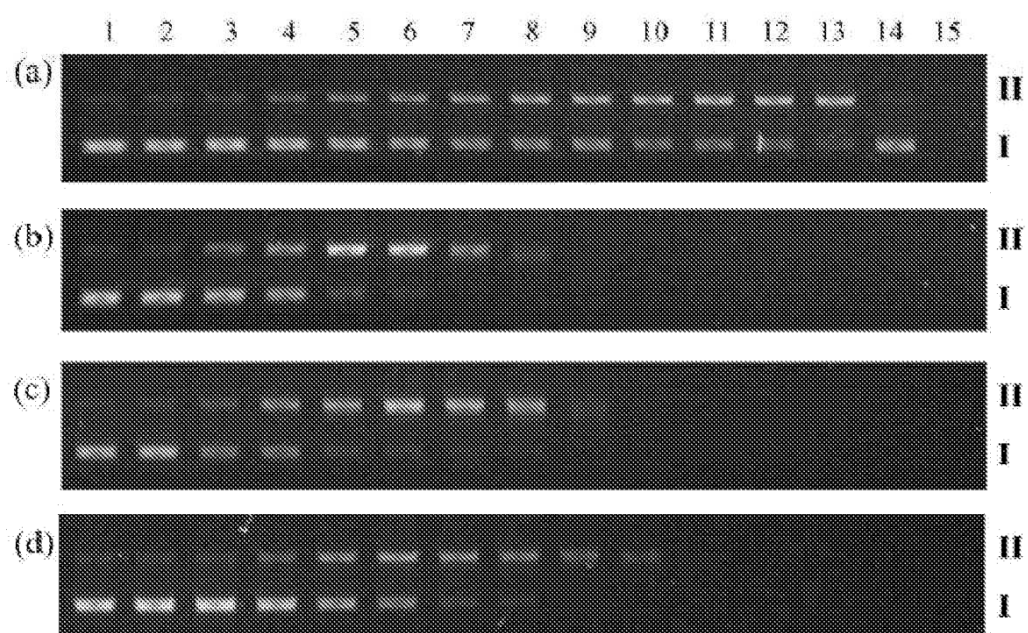


Figura 15

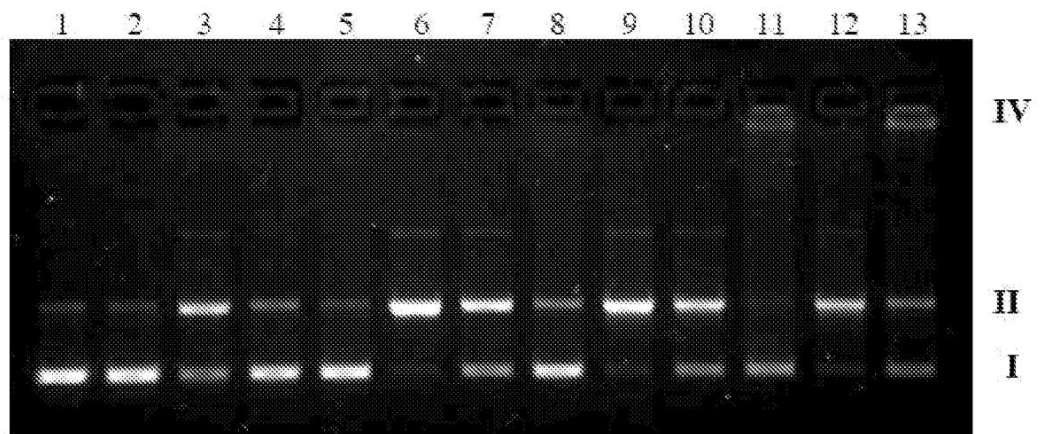


Figura 16

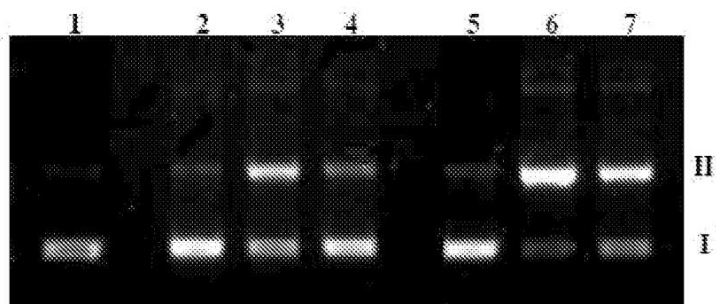


Figura 17

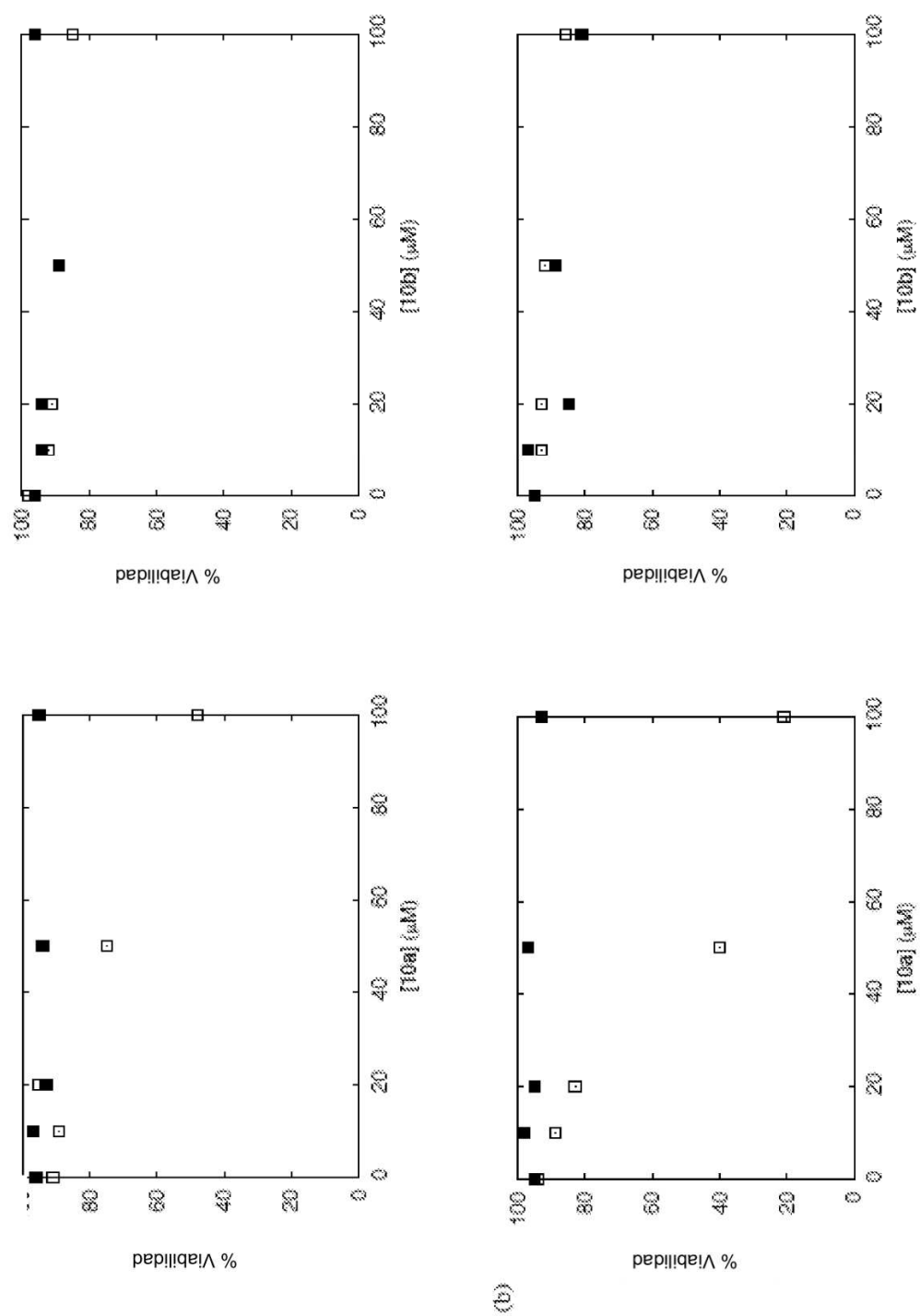


Figura 18

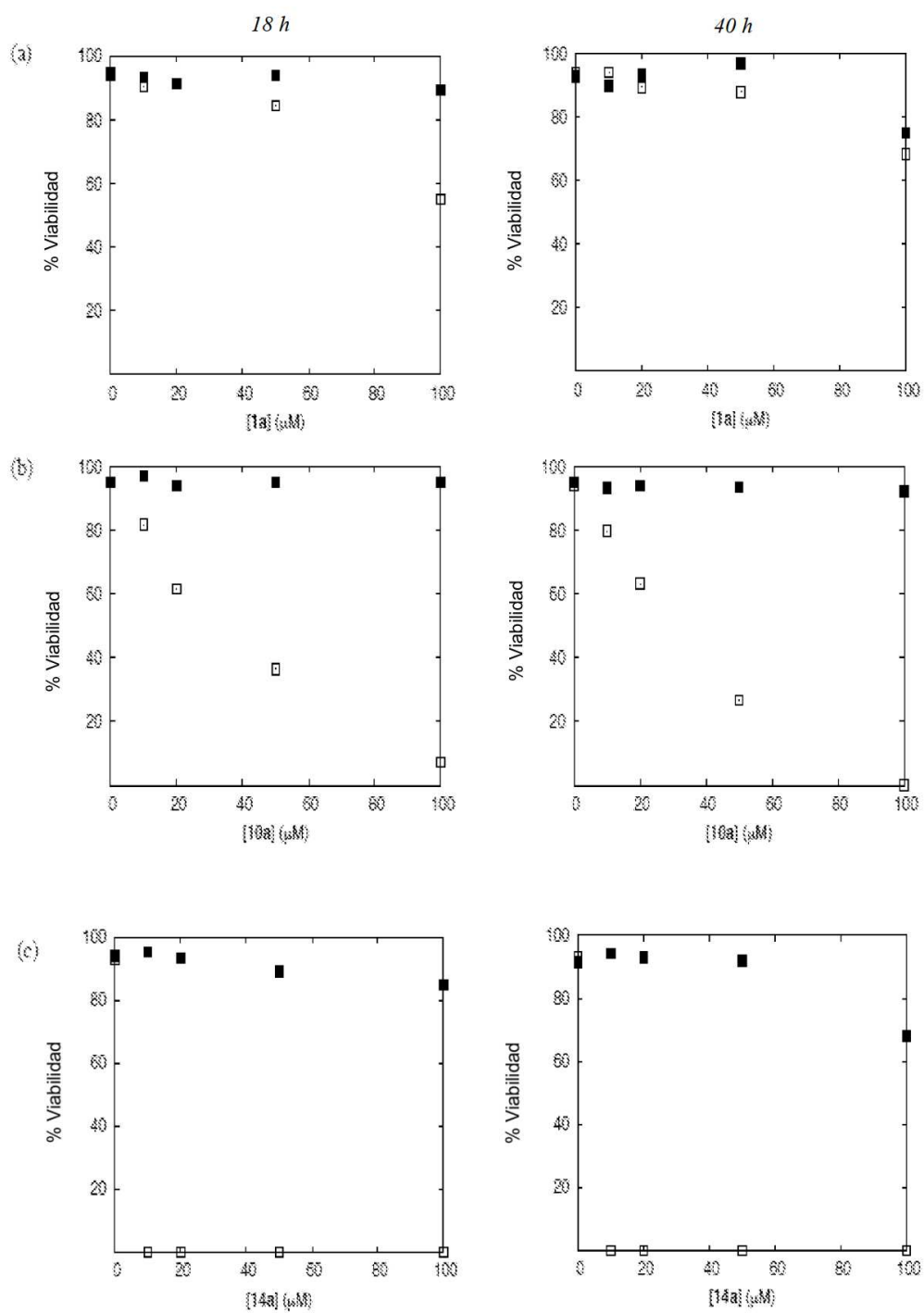


Figura 19

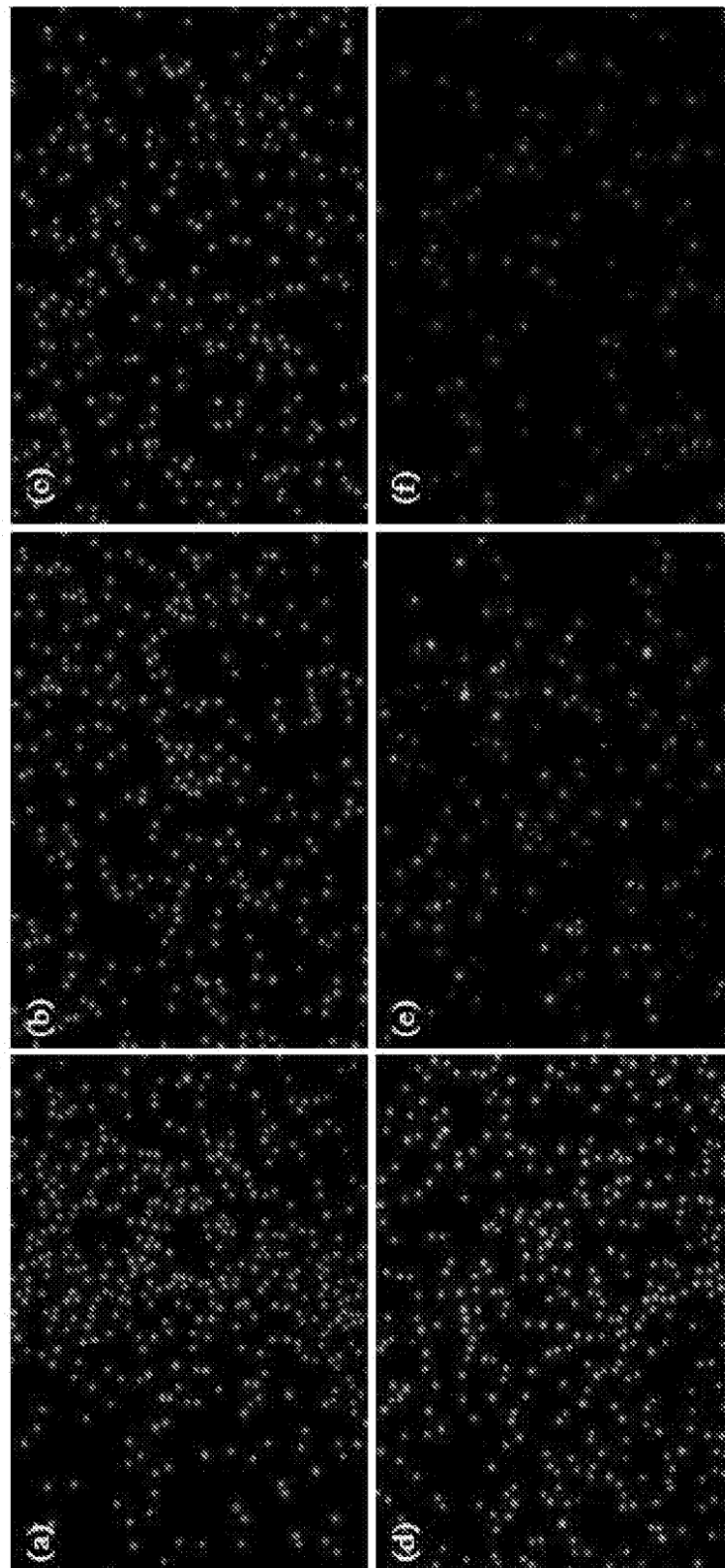


Figura 20

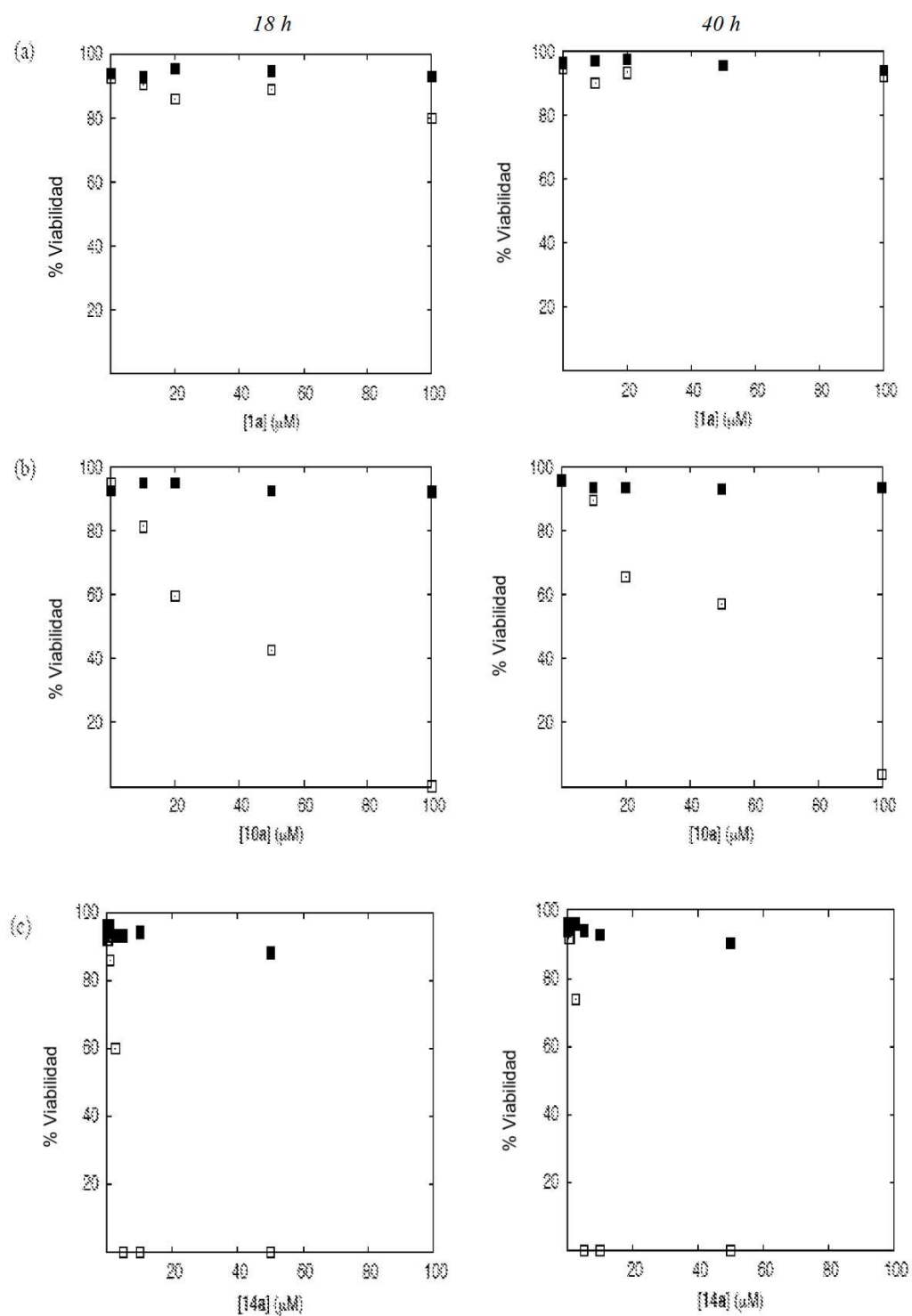


Figura 21

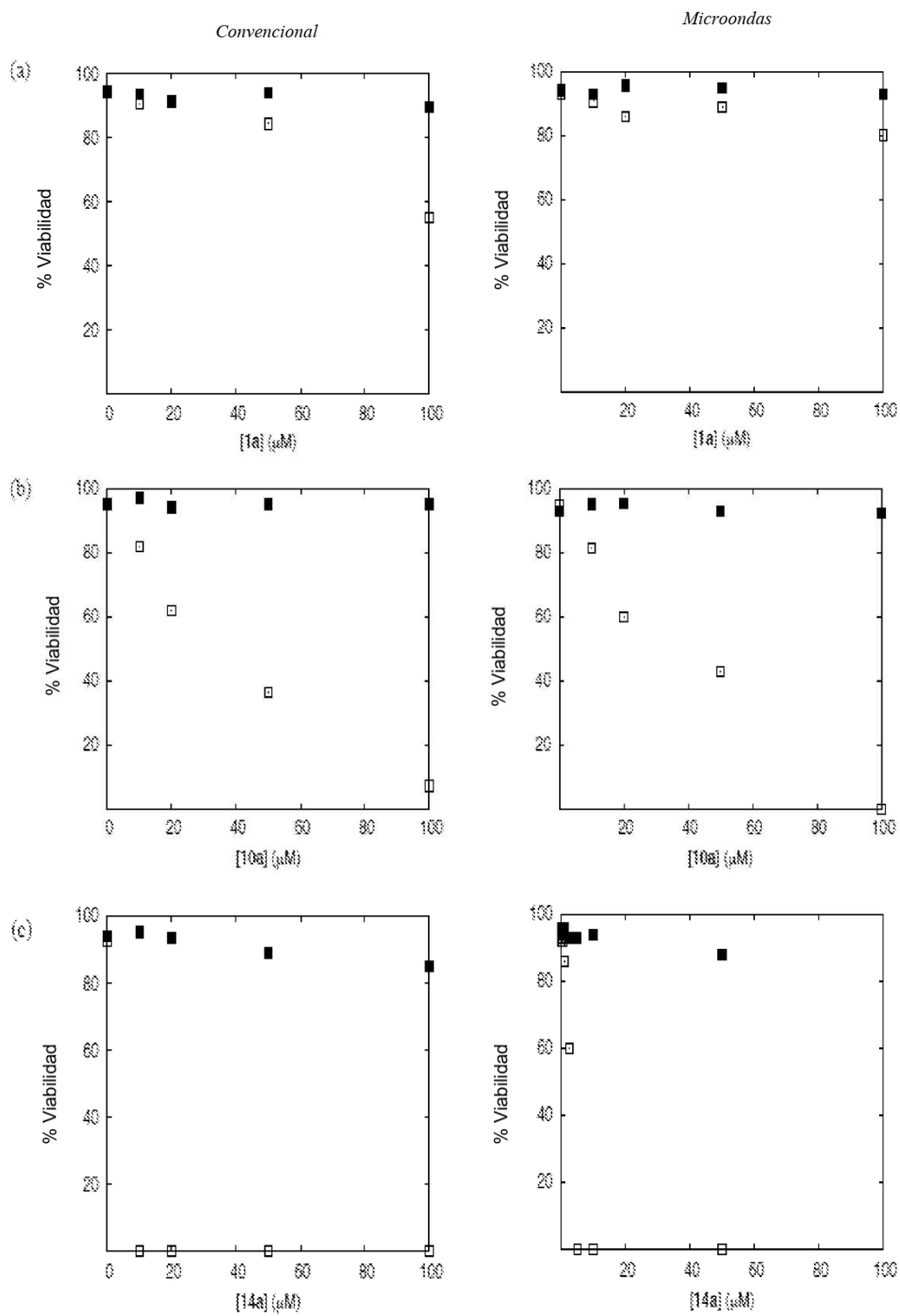


Figura 22

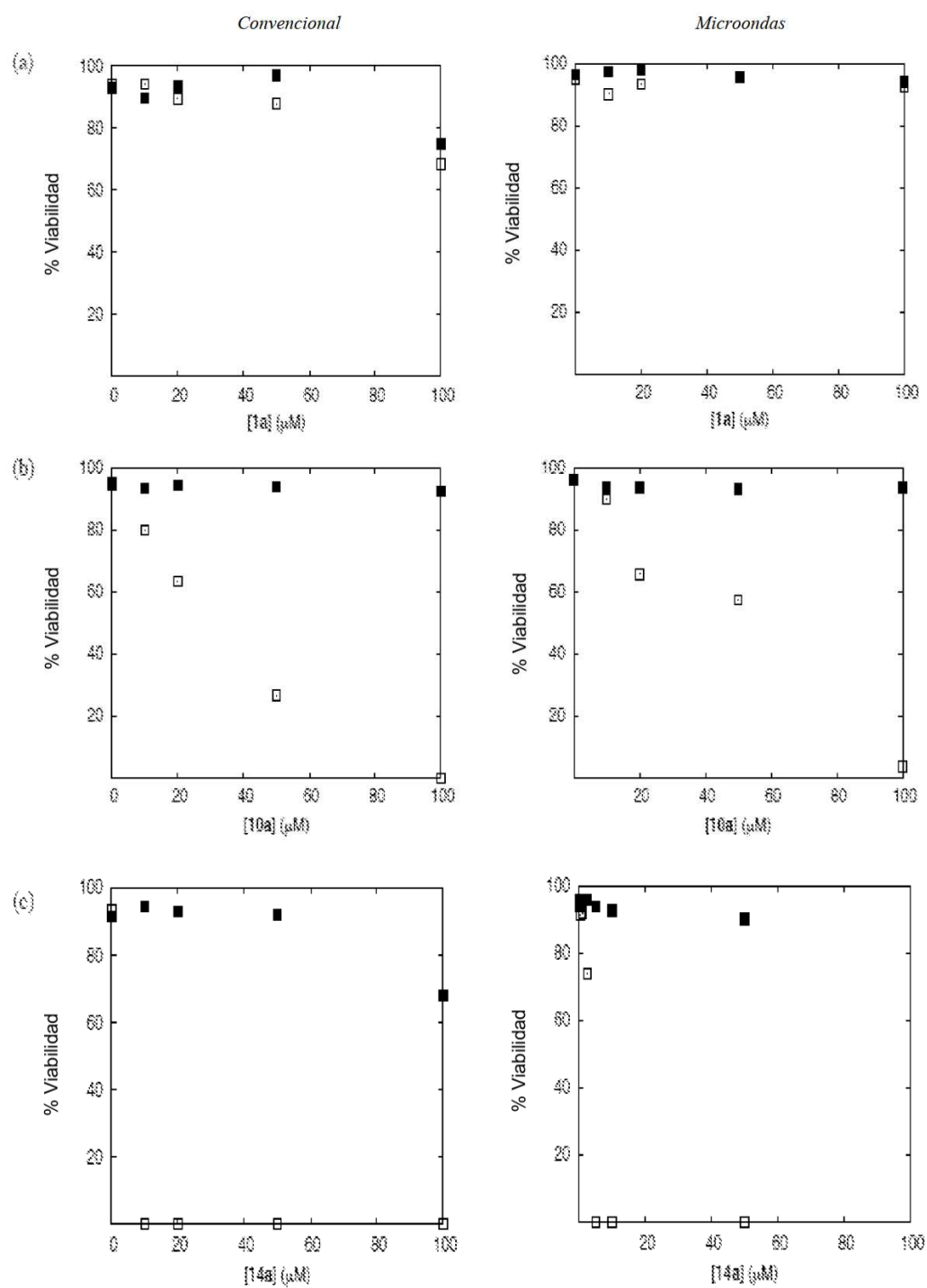


Figura 23

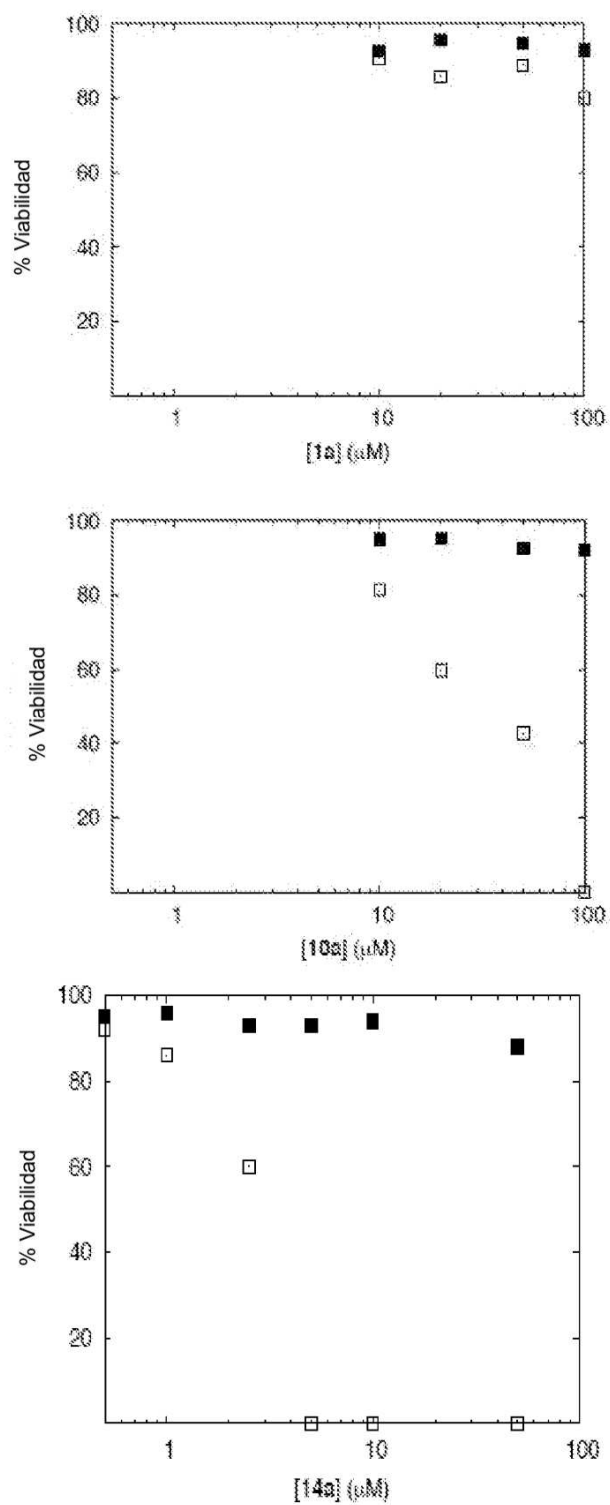


Figura 24

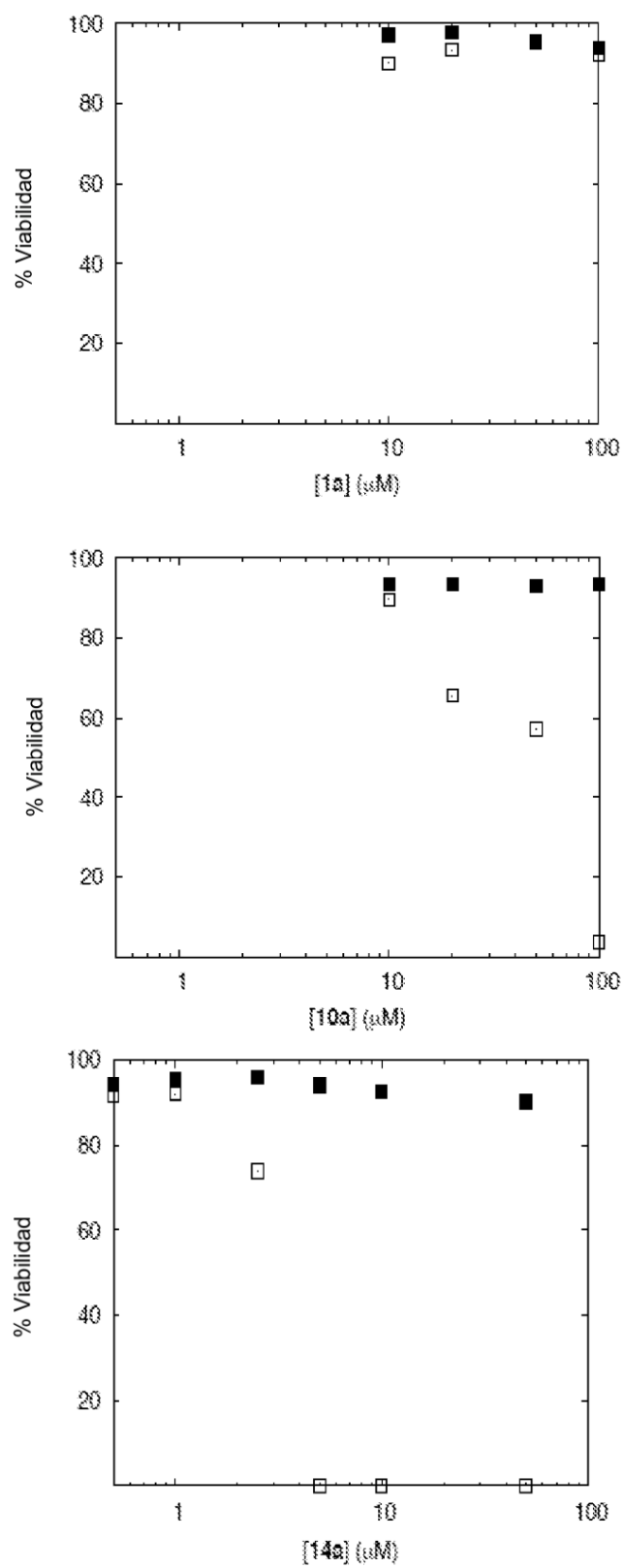


Figura 25

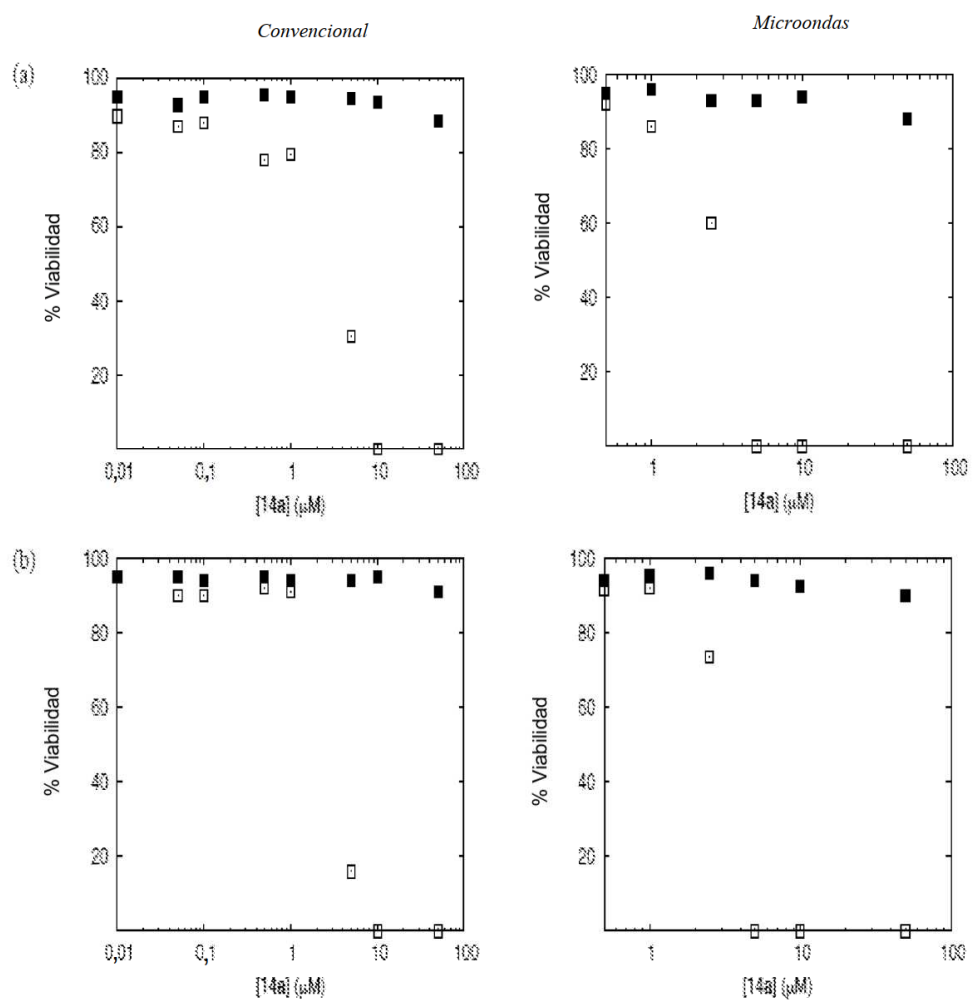


Figura 26

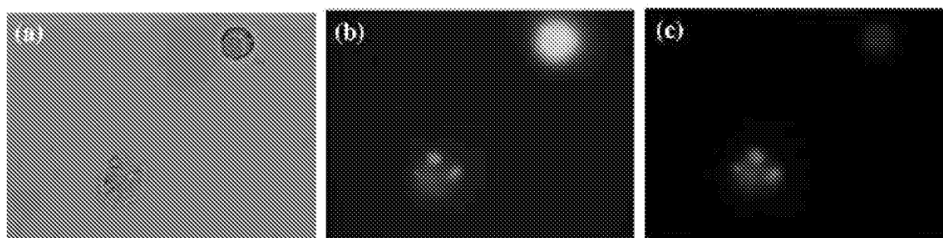


Figura 27

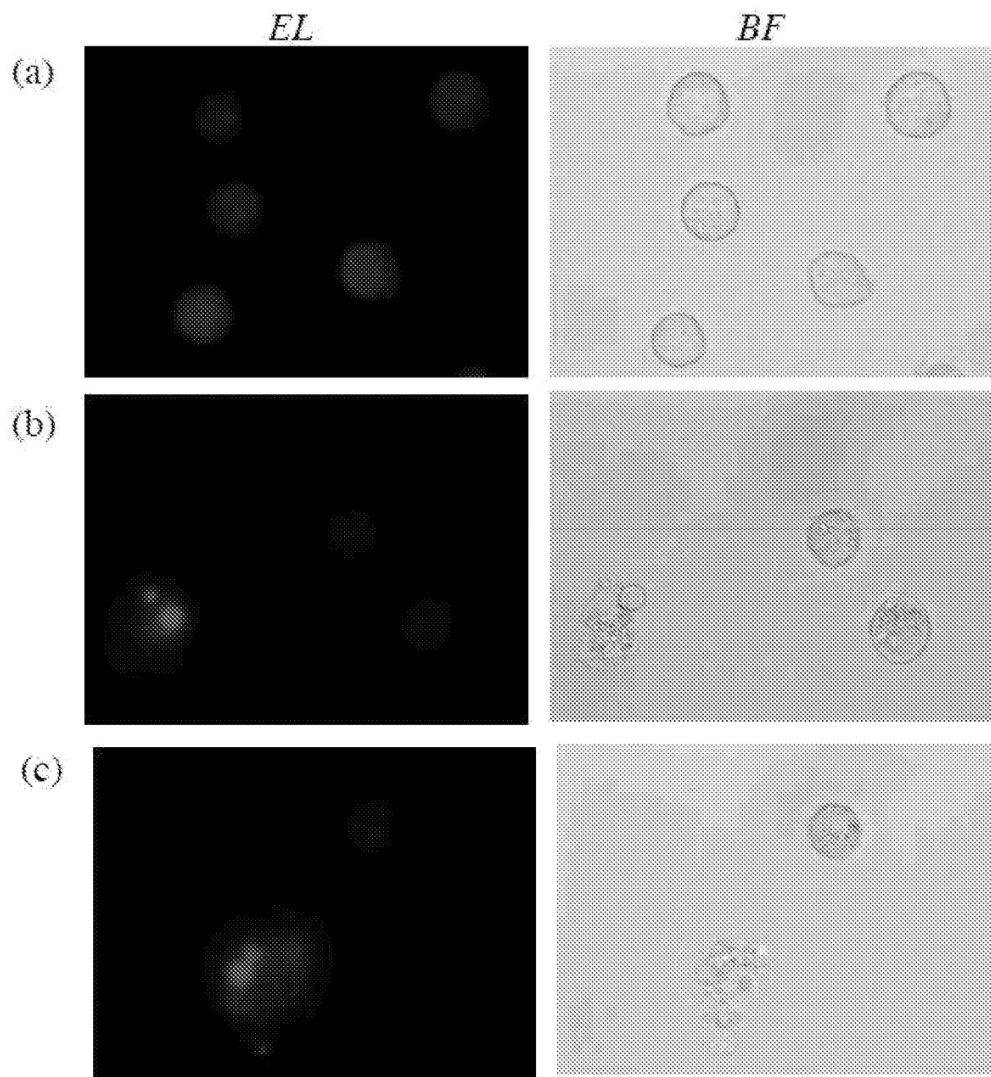


Figura 28

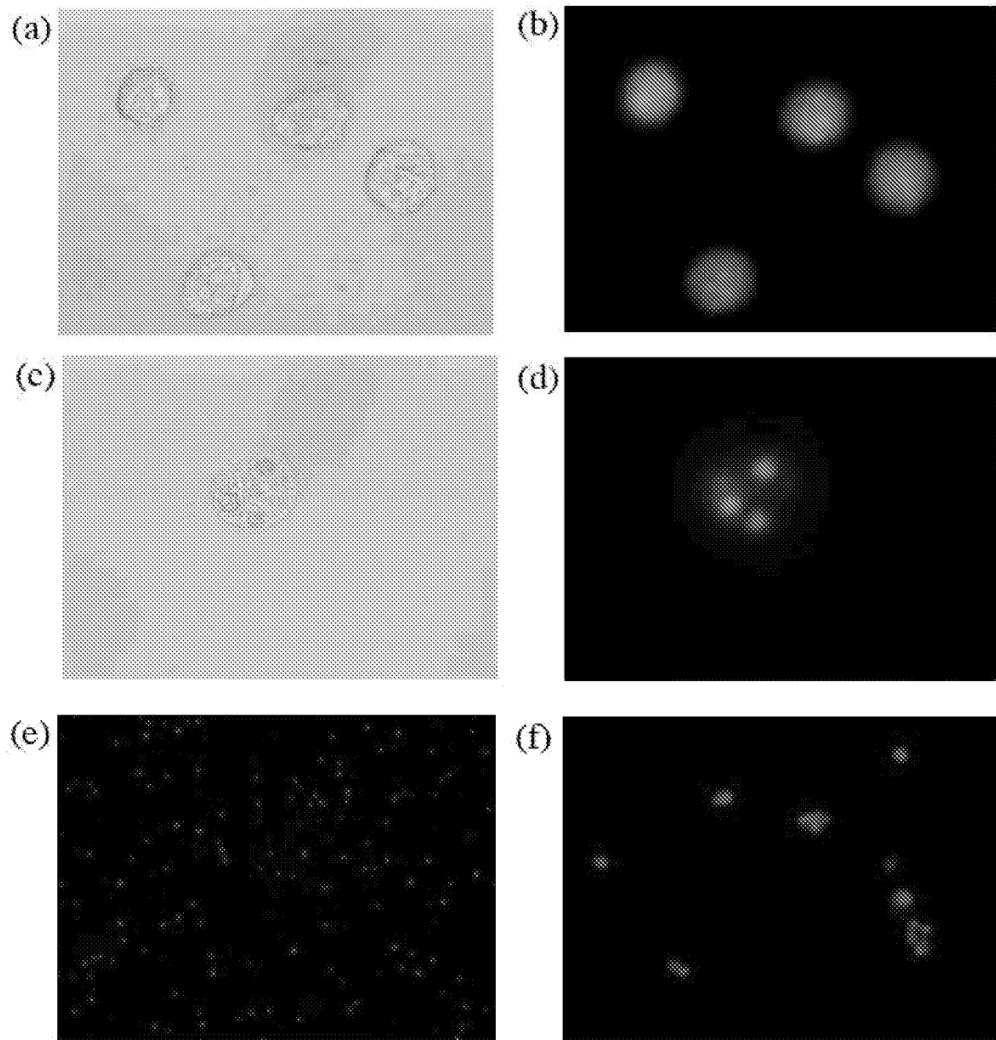


Figura 29

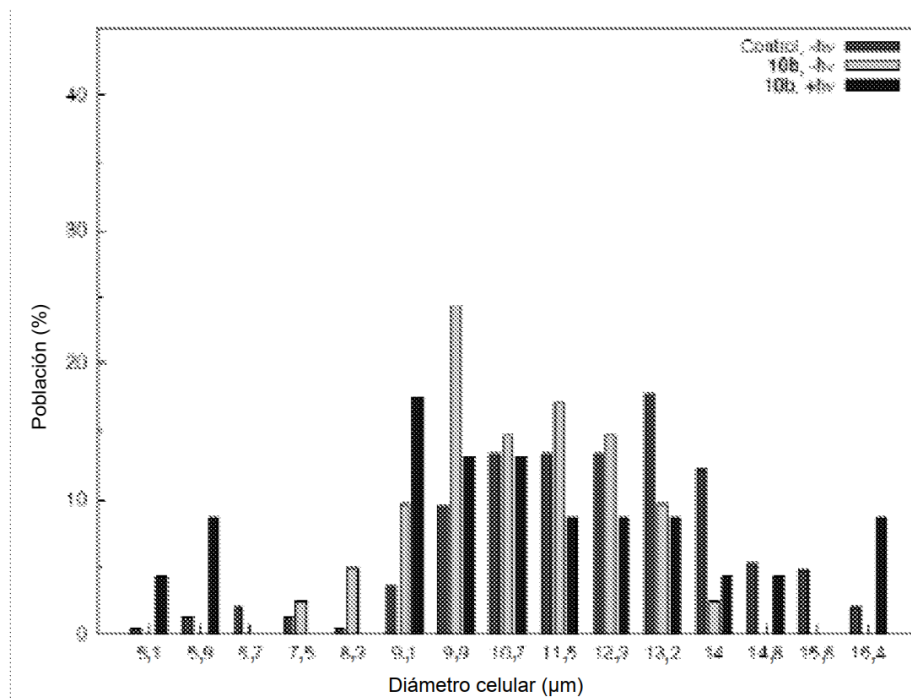
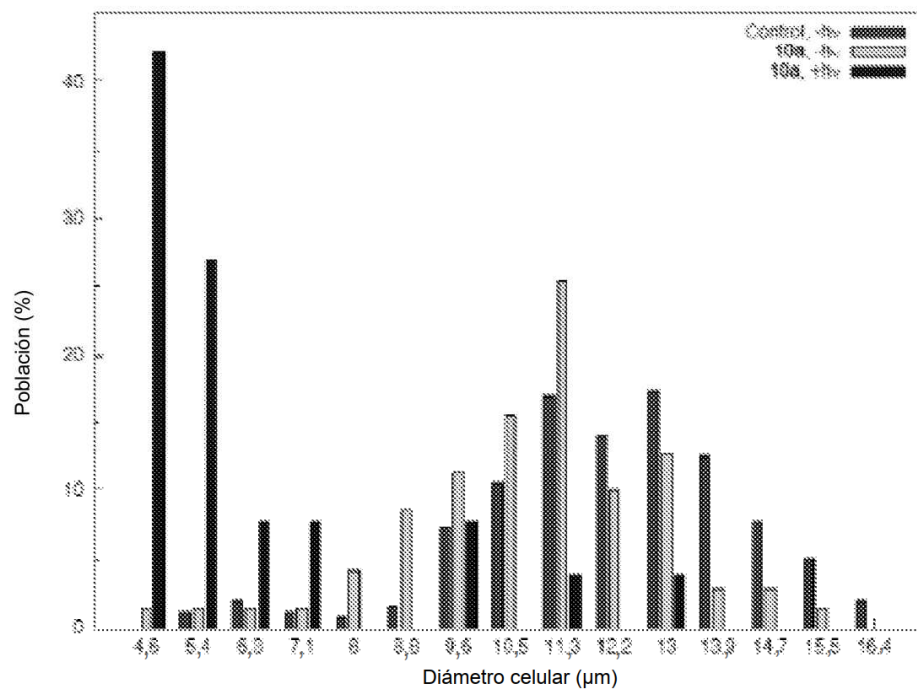
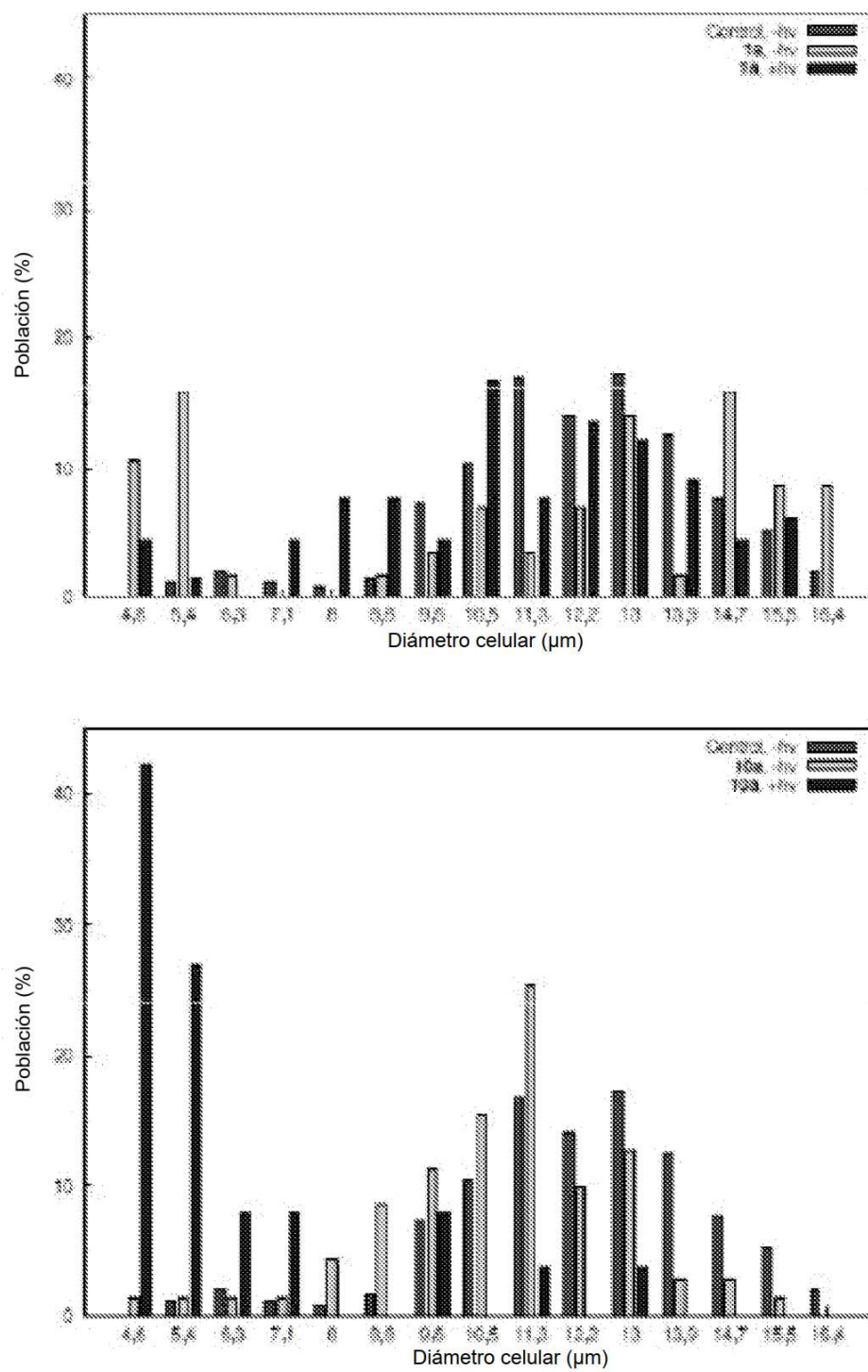


Figura 30



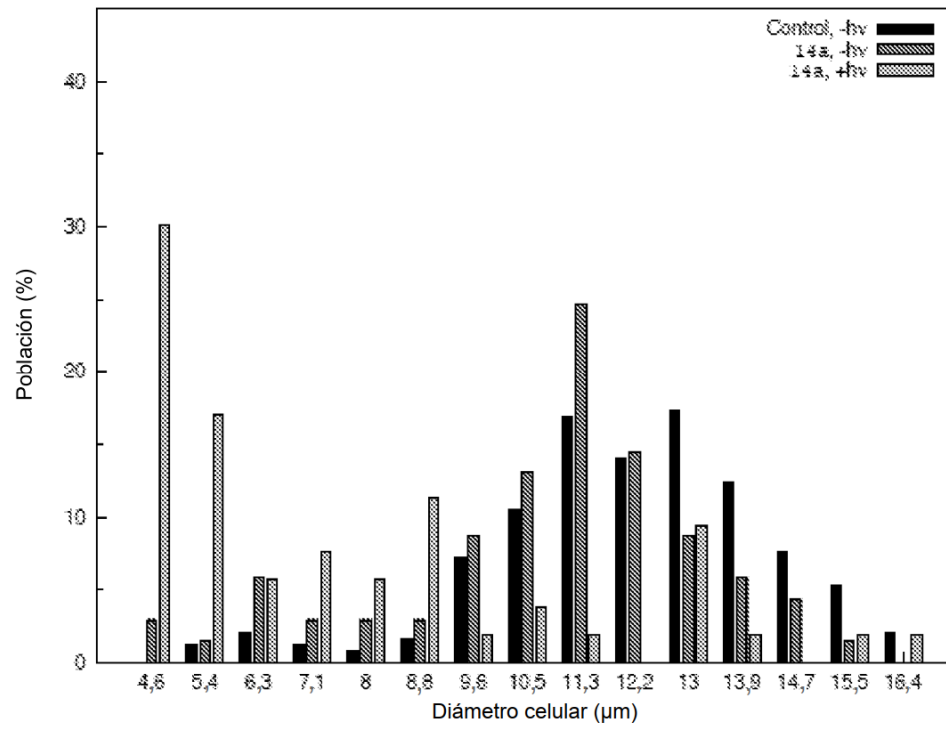


Figura 31

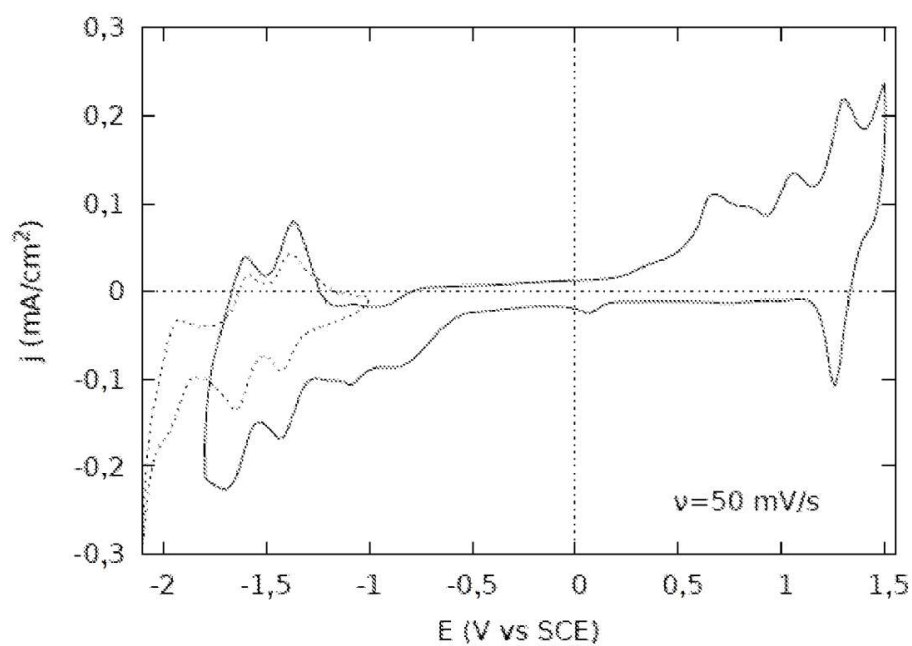


Figura 32

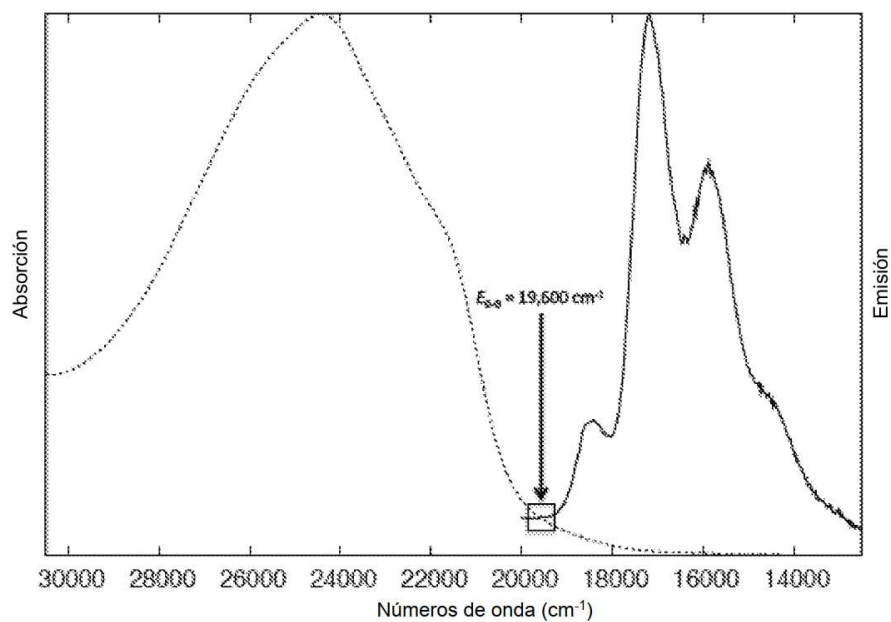


Figura 33

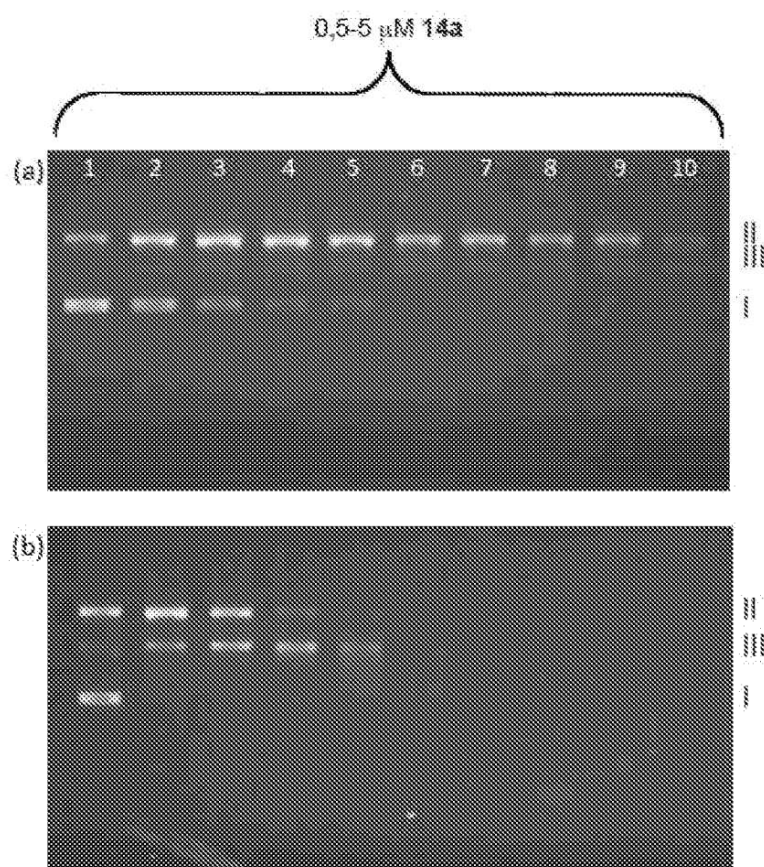


Figura 34

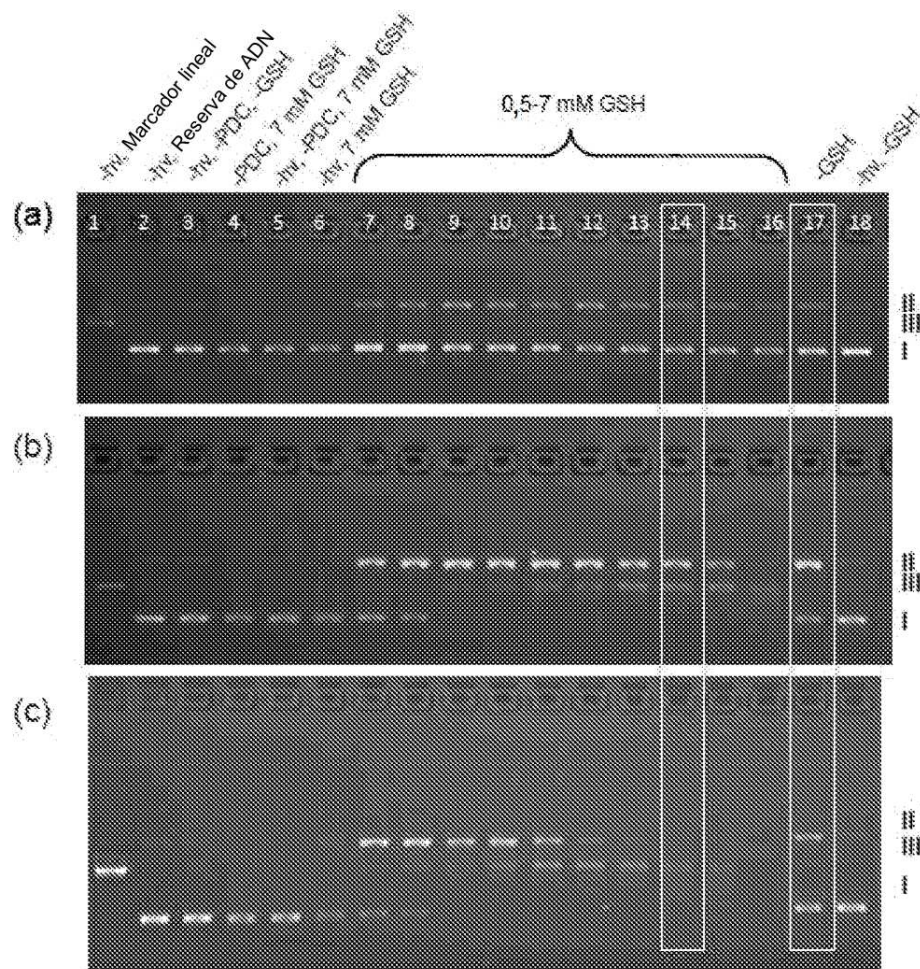


Figura 35

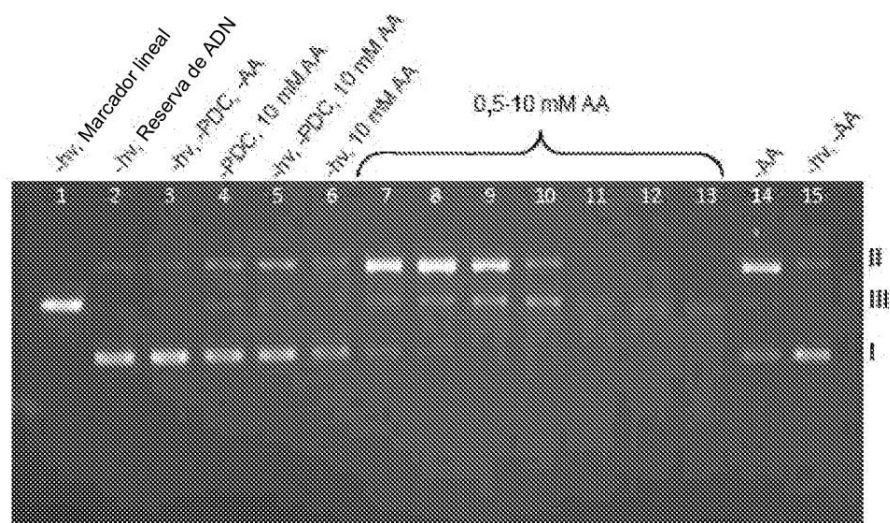


Figura 36

$$\frac{\epsilon_a - \epsilon_f}{\epsilon_b - \epsilon_f} = \frac{b - (b^2 - 2K_b^2 C_l [\text{ADN}]_i / s)^{1/2}}{2K_b C_l}$$

Figura 37

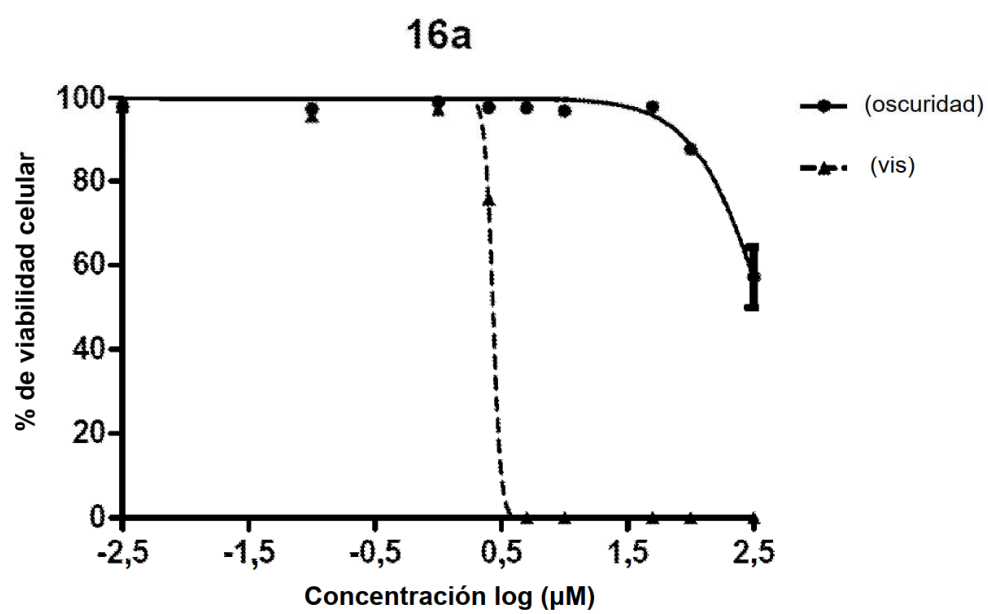


Figura 38

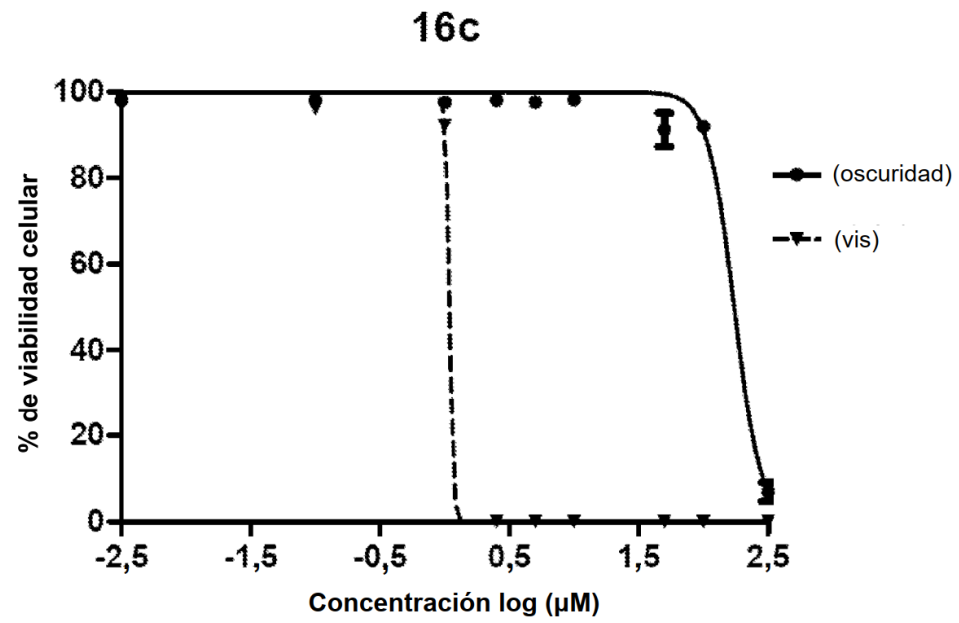


Figura 39

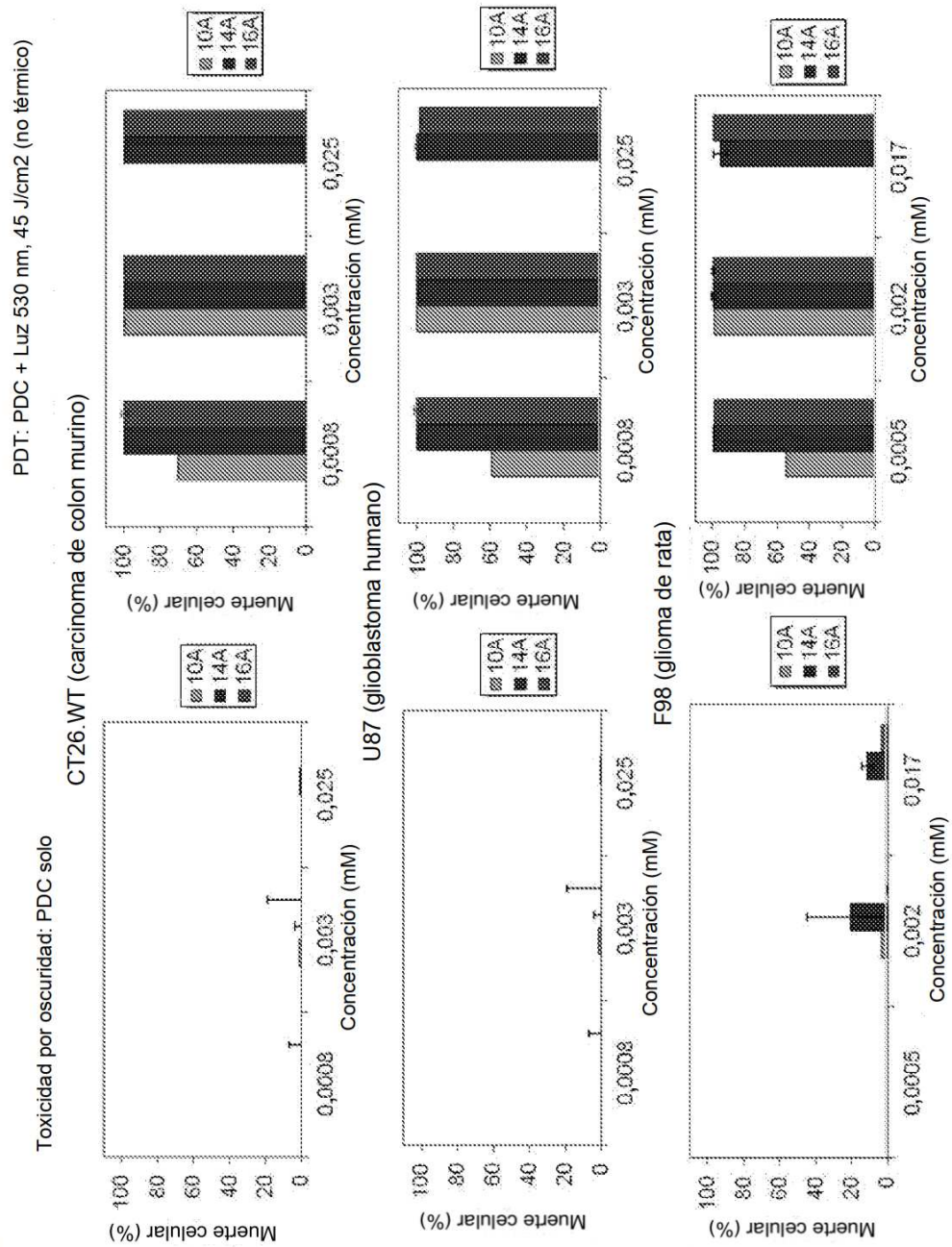


Figura 40

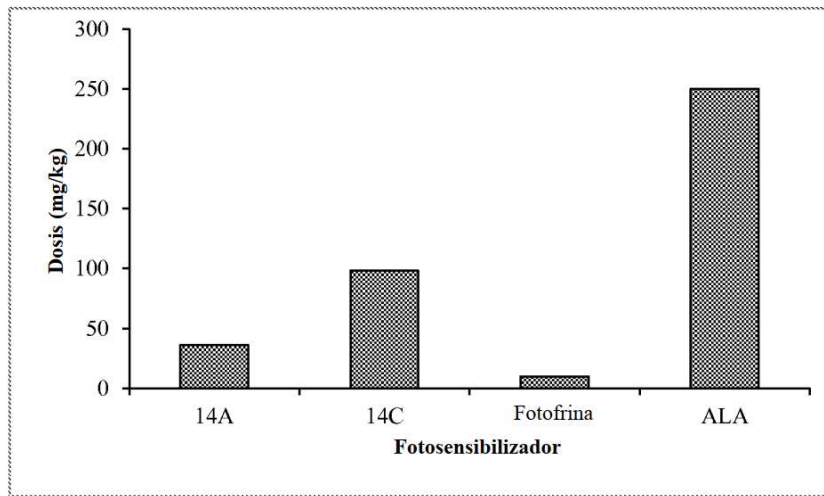


Figura 41

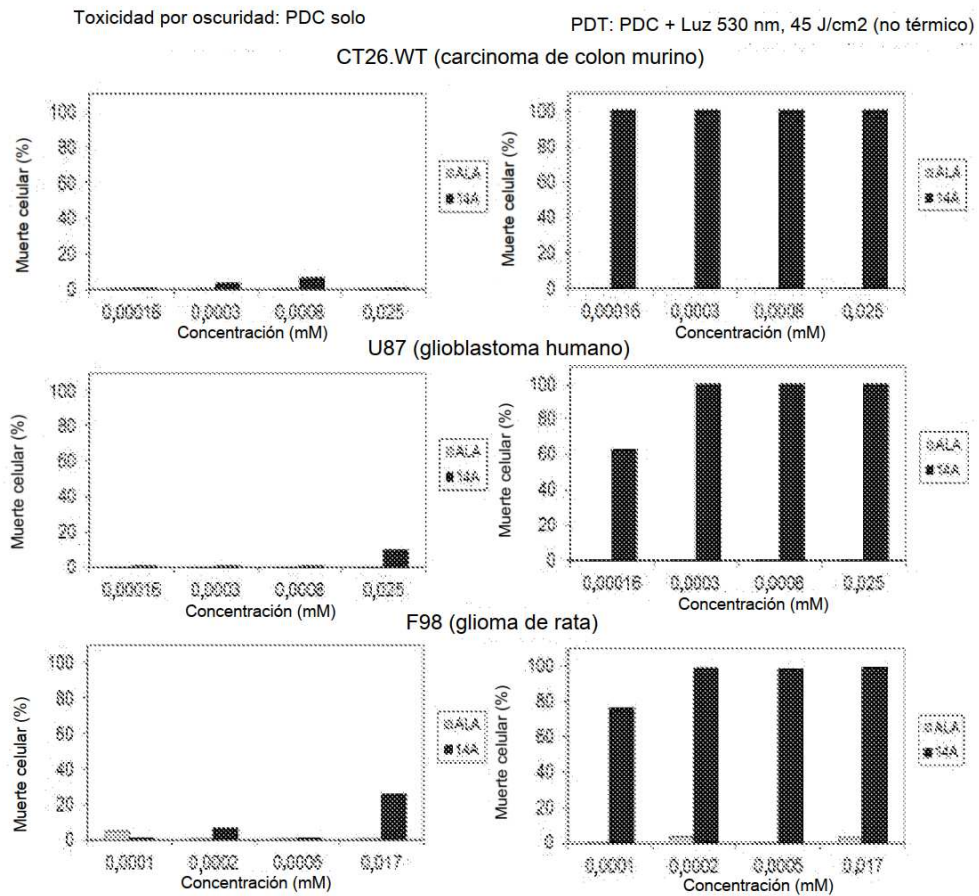


Figura 42

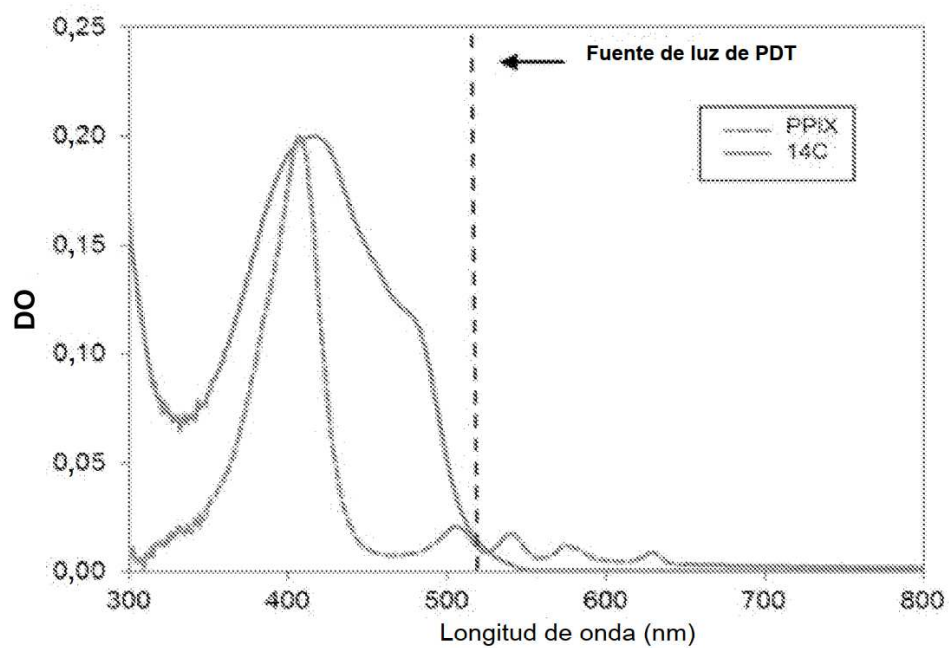


Figura 43

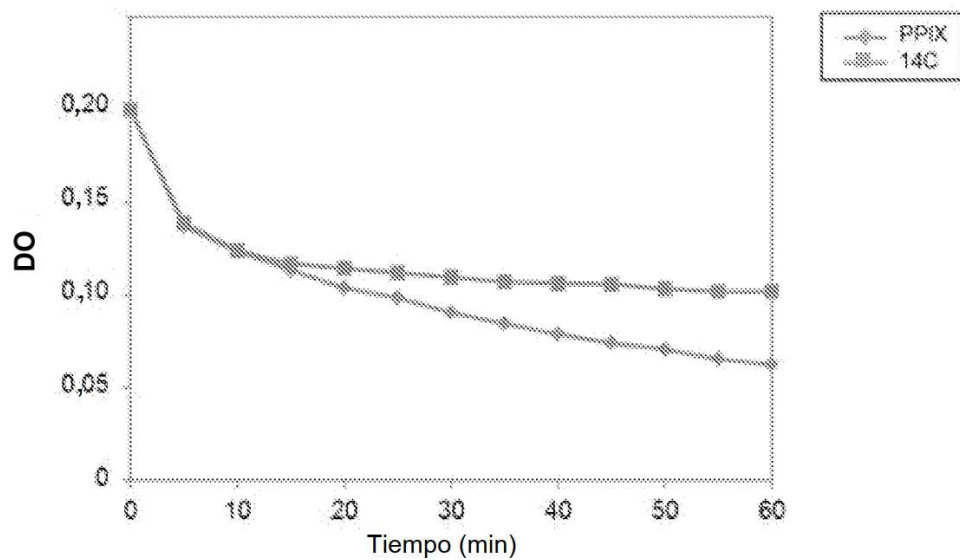


Figura 44

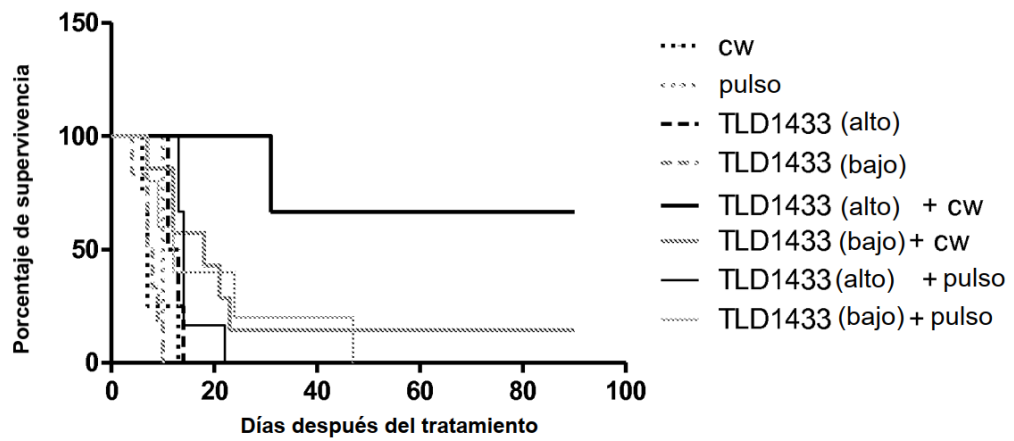
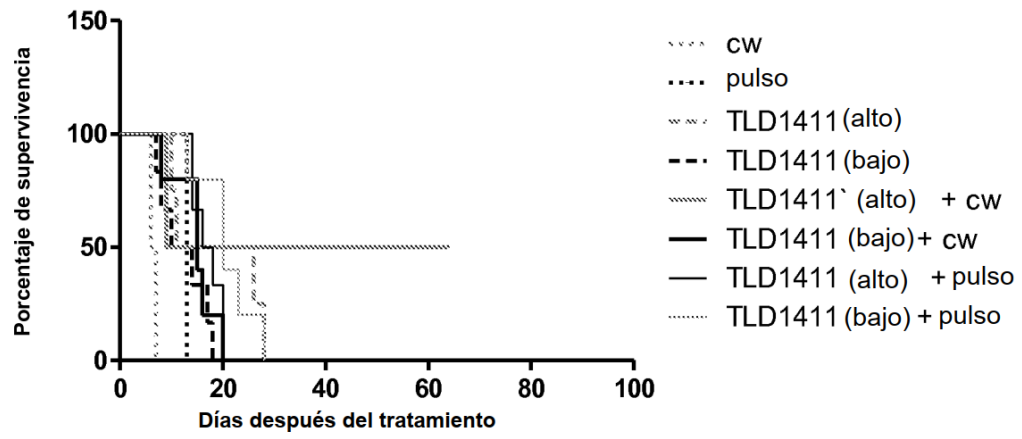


Figura 45

PDI medida para **14a** frente a SA y MRSA en normoxia e hipoxia.

[PS] (μM)	SA, Normoxia Reducción Log media (CFU ml ⁻¹)			SA, hipoxia Reducción Log media (CFU ml ⁻¹)		
	Oscuridad	Luz	PDI	Oscu- ridad	Luz	PDI
0,03	1,15	3,51	2,36	0,45	4,41	3,96
0,60	1,22	4,44	3,22	0,63	7,27	6,64
1,20	1,27	6,48	5,21	1,73	7,43	5,70
12,00	1,46	7,42	5,96	7,43	7,38	-0,05

[PS] (μM)	MRSA, Normoxia Reducción Log media (CFU ml ⁻¹)			MRSA, hipoxia Reducción Log media (CFU ml ⁻¹)		
	Oscuridad	Luz	PDI	Oscuridad	Luz	PDI
0,03	0,39	2,09	1,70	0,23	2,83	2,6
0,60	0,25	6,52	6,27	0,18	5,29	5,11
1,20	0,66	6,45	5,79	0,33	5,90	5,57
12,00	6,10	6,91	0,81	6,88	7,04	0,16

Figura 46

PDI medida para **14c** frente a SA y MRSA en normoxia e hipoxia.

[PS] (μM)	SA, Normoxia Reducción Log media (CFU ml ⁻¹)			SA, hipoxia Reducción Log media (CFU ml ⁻¹)		
	Oscuridad	Luz	PDI	Oscuridad	Luz	PDI
0,03	0,92	3,43	2,51	0,92	5,11	4,19
0,60	1,55	3,72	2,17	1,75	6,86	5,11
1,20	1,01	5,57	4,56	5,86	7,33	1,47
12,00	3,75	6,76	3,01	7,33	7,33	0

[PS] (μM)	MRSA, Normoxia Reducción Log media (CFU ml ⁻¹)			MRSA, hipoxia Reducción Log media (CFU ml ⁻¹)		
	Oscuridad	Luz	PDI	Oscuridad	Luz	PDI
0,03	1,54	5,01	3,47	0,30	3,82	3,52
0,60	0,85	8,34	7,49	0,34	6,65	6,31
1,20	2,73	8,34	5,61	0,19	6,95	6,76
12,00	7,18	6,84	-0,34	2,89	7,56	4,67

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Este listado de referencias citadas por el solicitante tiene como único fin la conveniencia del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha puesto gran cuidado en la compilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la EPO rechaza cualquier responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- PL 197232 B1 [0003]

Bibliografía no especificada en la descripción de la patente

- | | |
|---|---|
| • CAI et al. <i>J. Mol. Struct.</i> , 2011, vol. 1006 (1), 282-7 [0003] | • A. GRINGAUZ. <i>Introduction to Medicinal Chemistry</i> , 1997 [0003] |
| • PEDRAS et al. <i>Inorganica Chimica Acta</i> , 2012, vol. 381, 95-103 [0003] | • GREENE et al. <i>Protective Groups in Organic Synthesis</i> . Wiley & Sons, 1991 [0422] |
| • SRINIVASAN et al. <i>Inorganica Chimica Acta</i> , 2011, vol. 366 (1), 116-121 [0003] | • Remington's <i>Pharmaceutical Sciences</i> . Mack Publishing Company, 1985 [0495] |
| • LI et al. <i>Inorganica Chimica Acta</i> , 2011, vol. 370 (1), 132-140 [0003] | |