

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 912 780**

21) Número de solicitud: 202031190

51) Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

C07D 209/30 (2006.01)

A61K 31/28 (2006.01)

A61K 41/00 (2010.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22) Fecha de presentación:

27.11.2020

43) Fecha de publicación de la solicitud:

27.05.2022

71) Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE BURGOS (50.0%)

C/ Hospital del Rey s/n

09001 Burgos (Burgos) ES;

UNIVERSIDAD DE CASTILLA LA MANCHA

(20.0%) y

UNIVERSITAT DE GIRONA (30.0%)

72) Inventor/es:

ESPINO ORDÓÑEZ, Gustavo;

CARBAYO MARTÍN, Arancha;

VAQUERO GUTIÉRREZ, Mónica;

SANZ VILLAFRUELA, Juan;

MARTÍNEZ ALONSO, Carmen;

ECHEVARRÍA POZA, Igor;

FIDALGO ZORRILLA, Jairo;

JALÓN SOTÉS, Félix Ángel;

MANZANO MANRIQUE, Blanca Rosa;

MASSAGUER VALL-LLOVERA, Anna;

MARTÍNEZ LORENTE, María Ángeles y

BARRABÉS VERA, Silvia

74) Agente/Representante:

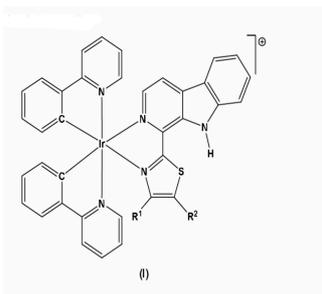
ILLESCAS TABOADA, Manuel

54) Título: **COMPLEJOS DE IRIDIO(III)**

57) Resumen:

Complejos de Iridio(III).

Se describen complejos de Iridio(III) de fórmula $(M^+)_n X^{n-}$ en el que X^{n-} es un anión y M^+ es un complejo catiónico de fórmula(I):



así como a sus composiciones, para uso como medicamento, y más en particular para uso antitumoral en terapia fotodinámica. Asimismo, la presente invención se refiere a un proceso sintético, en particular pudiendo llevarse a cabo de manera one-pot, que comprende la utilización de dichos complejos de Iridio(III) para la tiocianación regio selectiva de índoles a partir de sus correspondientes indolinas.

ES 2 912 780 A1

DESCRIPCIÓN

COMPLEJOS DE IRIDIO(III)

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se encuadra en el campo de la química de complejos organometálicos.

5 En concreto, la invención se refiere a complejos de Iridio(III) catiónicos que comprenden un ligando derivado de β -carbolina, así como a sus composiciones, para su uso como medicamento, y más en particular para su uso como fotosensibilizadores en terapia fotodinámica contra el cáncer. Además, la presente invención se refiere a un proceso de tiocianación de indoles en particular que puede llevarse a cabo de manera *one-pot* a partir de
10 las correspondientes indolinas, que comprende la utilización de dichos complejos de Iridio(III) para la fotooxidación de indolinas para obtener los respectivos indoles y, la posterior tiocianación regioselectiva de dichos indoles para dar los indoles funcionalizados con grupos tiocianato.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La sociedad actual demanda procedimientos de síntesis de compuestos químicos sostenibles, por lo que, la eliminación de reactivos corrosivos, como son algunos oxidantes, o la eliminación de pasos suplementarios de purificación, son objetivos deseados en la industria química actual. Además, el diseño de procedimientos sintéticos a temperatura ambiente es
20 también un objetivo deseado, permitiendo ahorros en la utilización de energía, que hacen el procedimiento más sostenible y más económico y haciendo que las reacciones sean más selectivas en tanto en cuanto tienen lugar en condiciones más suaves que evitan reacciones secundarias.

25 Los indoles están presentes en una amplia gama de productos naturales como el triptófano o las triptaminas, mientras que el uso de algunos de los indoles naturales o sintéticos ha sido aprobado para tratar diversas patologías, tales como diabetes, hipertensión, inflamación, enfermedades del sistema nervioso central o cáncer, y se ha constatado que otros tipos de indoles tienen propiedades antibacterianas.

30 Por otro lado, el cáncer sigue siendo una de las enfermedades que requieren el desarrollo de nuevas terapias más efectivas. A este respecto, algunos autores han descrito cómo algunos complejos de Iridio(III) muestran capacidad para inducir muerte celular por autofagia en la oscuridad en varias líneas celulares cancerígenas (He et al., *Angewandte Chemie International Edition*, 2014, 53, 45, 12137-12141). Otros autores han descrito complejos de
35

Iridio(III) que muestran capacidad de inducir muerte celular paraptótica (tipo de muerte celular programada que cursa con vacuolación citoplasmática) derivada de su acumulación en la mitocondria, inhibiendo el crecimiento de tumores in vivo (Zheng et al., *Dalt. Trans.*, 2018, 47, 6942-6953). Sin embargo, sigue siendo una necesidad el desarrollo de nuevas terapias que permitan un tratamiento más localizado, por si solas, o en combinación con otras terapias ya existentes y, que disminuyan los efectos secundarios indeseados en partes del organismo sanas.

Los indoles pueden ser preparados mediante varias rutas sintéticas, incluyendo la oxidación de indolinas en presencia de oxidantes y catalizadores. Sin embargo, estos procedimientos requieren a menudo condiciones agresivas (altas temperaturas, oxidantes corrosivos y tóxicos). Se han desarrollado también procedimientos de deshidrogenación oxidativa de enlaces C-N y C-C (Haiti et al., *Beilstein Journal of Organic Chemistry* 2017, 13, 1670-1692) que utilizan cantidades catalíticas de 1,10-fenantrolina-5,6-diona, ZnI_2 y *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS); o por aromatización oxidativa mediada por un catalizador oxidante formado por $[Cu(MeCN)_4]BF_4$ y carbonato de tert-butilperoxi-2-etilhexilo (TBPC).

Por otro lado, el grupo funcional tiocianato (-SCN) se encuentra en algunos compuestos bioactivos y, de manera más importante, los tiocianatos orgánicos son utilizados como precursores en la síntesis de otros derivados sulfurados como compuestos con tioles (R-SH), tioeteres (R-S-R'), enlaces disulfuro (R-S-S-R'), isocianatos (R-N=C=S), fosfonotioatos (RS-P(O)R₂), tiocarbamatos (RSC(O)NR₂), ácidos sulfónicos (RS(O)₂OH), cloruros de sulfonilo (RS(O)₂Cl) o sulfonil cianidas (RS(O)₂CN), así como también en la preparación de heterociclos como piridinas con grupos tioéter en posición orto respecto al nitrógeno, o de sulfenil tetrazoles. La mayor parte de los procedimientos de preparación de compuestos con el grupo tiocianato implican la utilización de oxidantes corrosivos como $K_2S_2O_8$, $Mn(OAc)_3$, ozono, DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) o reactivos de iodo hipervalente, entre otros, cuya utilización no es sencilla por su carácter corrosivo en muchos casos y que, además generan desechos tóxicos. Se han podido también desarrollar procedimientos que hacen uso de O_2 como oxidante, pero frecuentemente requieren el uso de altas temperaturas.

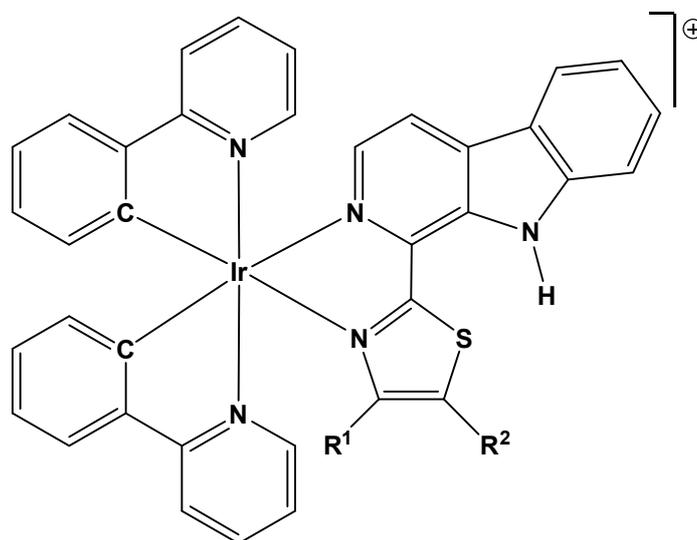
Finalmente, la oxidación fotocatalítica ha aparecido como una opción atractiva. Por ejemplo, Fan et al. (*Journal of Organic Chemistry* 2014, 79, 10588-10592) utiliza aire como oxidante y Rosa de Bengala como fotocatalizador. Además, dichos autores también describen complejos de rutenio como fotocatalizadores en la tiocianación de indoles con buenos rendimientos.

Finalmente, en el mismo trabajo también se describen complejos de iridio para uso como fotocatalizadores en la tiocianación de indoles, pero los rendimientos obtenidos son solamente moderados.

- 5 Sin embargo, no se ha descrito un procedimiento que utilice oxidantes suaves, que no generen desechos tóxicos, y que permita la obtención de indoles con un grupo tiocianato de manera regioselectiva, a partir de las correspondientes indolinas.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

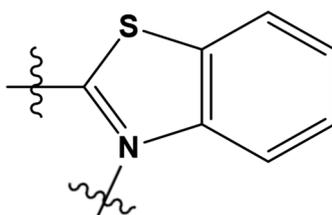
- 10 Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un complejo de Iridio(III) de fórmula $(M^+)_nX^{n-}$ en el que X^{n-} es un anión y M^+ es un complejo catiónico de fórmula (I), o un estereoisómero del mismo:



(I)

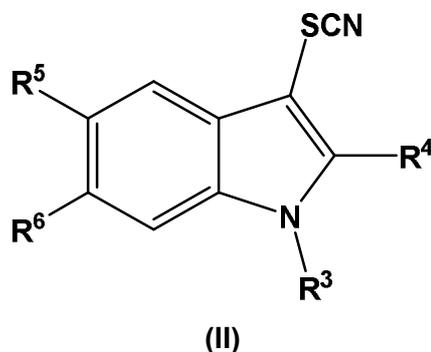
- 15 en el que:

- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y C_1-C_6 alquilo;
- o
- R^1 y R^2 están unidos formando un anillo aromático de 6 átomos de carbono para formar un grupo B:



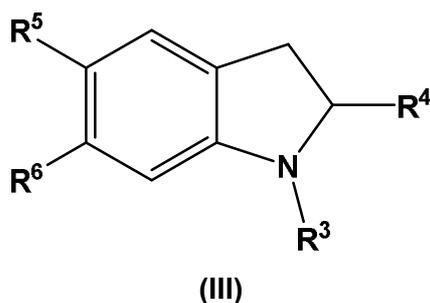
(B)

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento de obtención one-pot de un compuesto de fórmula (II):



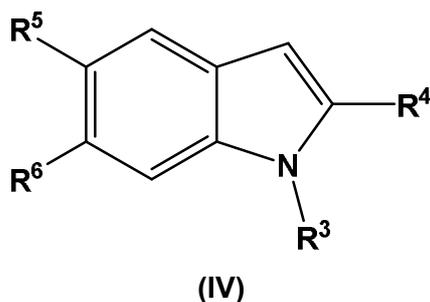
5 en donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, C_1 - C_6 alquilo y C_1 - C_6 alcoxi y en el que dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

(i) oxidar un compuesto de fórmula (III):



10

para obtener una primera mezcla que comprende un compuesto de fórmula (IV):



y

15 (ii) añadir a dicha primera mezcla una sal del anión ^-SCN ;
 en donde ambas etapas se llevan a cabo a temperatura ambiente, irradiando con luz azul y en presencia de O_2 y un complejo de Iridio(III) de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

Otro aspecto adicional se refiere al complejo de Iridio(III) de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención para uso como medicamento y, en particular, para uso como fotosensibilizador en terapia fotodinámica en el tratamiento del cáncer.

5 Finalmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un complejo de Iridio(III), de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención y, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable, así como dichas composiciones farmacéuticas para uso como medicamento y en particular para uso antitumoral en terapia fotodinámica.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Representación esquemática que muestra las energías calculadas (eje de ordenadas) para los orbitales moleculares frontera y los intervalos de energía entre HOMO y LUMO para el complejo de referencia **[1]⁺** ($[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{bpy})]^+$, en donde ppy es 2-fenilpiridinato y
15 bpy es bipyridina) y para los complejos de la invención **[IrL1]⁺**, **[IrL2]⁺** e **[IrL3]⁺**.

Figura 2: Caracterización [energía (eV) y λ (nm)] de los estados singlete y triplete (S_1 , S_2 , S_3 y T_1 , T_2 y T_3 respectivamente) del complejo de referencia **[1]⁺** y de los complejos de la invención **[IrL1]⁺**, **[IrL2]⁺** e **[IrL3]⁺**.

20

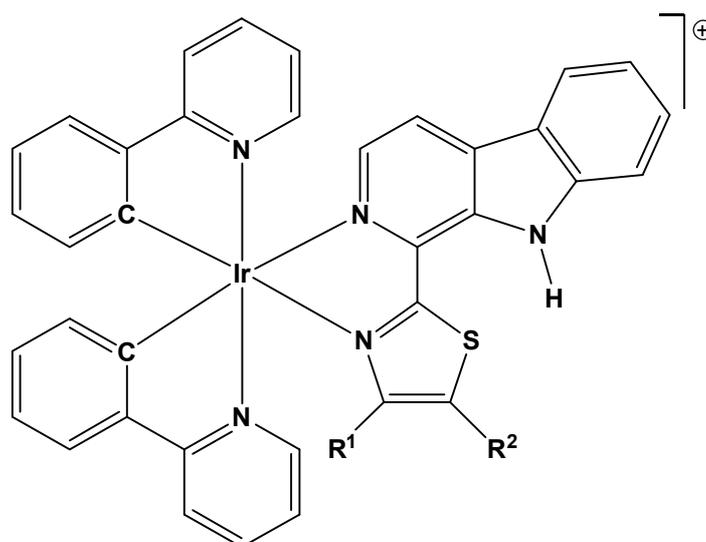
Figura 3: Diagrama de energía mostrando la diferencia de energía calculada entre el estado excitado de menor energía triplete (T_1) y el estado singlete manteniendo la geometría del respectivo triplete (S_0^*) para los complejos de la invención **[IrL1]⁺**, **[IrL2]⁺** e **[IrL3]⁺** en comparación con la del complejo de referencia **[1]⁺**.

25

Figura 4: Espectros de emisión fosforescente de los complejos de la invención **[IrL1]Cl**, **[IrL2]Cl** e **[IrL3]Cl** en acetonitrilo (10^{-5} M) a 25 °C.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

30 La presente invención se refiere a un complejo de Iridio(III) de fórmula $(M^+)_nX^{n-}$ en el que X^{n-} es un anión y M^+ es un complejo catiónico de fórmula (I), o un estereoisómero del mismo:



(I)

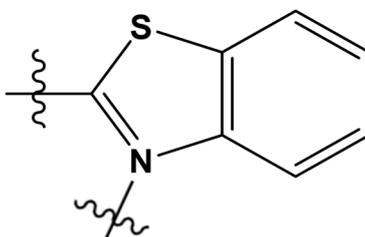
en el que:

- R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H y C₁-C₆ alquilo;

5

o

- R¹ y R² están unidos formando un anillo aromático de 6 átomos de carbono para formar un grupo B:



(B).

10 Así, la presente invención se refiere a complejos de Iridio(III) en los que el átomo de Iridio se encuentra coordinado a dos ligandos 2-fenilpiridinato, a través del átomo de nitrógeno del anillo piridina y uno de los átomos de carbono del grupo fenilo; y a un ligando derivado de beta-carbolina, a través de dos átomos de nitrógeno.

15 El ligando 2-fenilpiridinato se abrevia, a efectos de la presente descripción, como (C^N) indicando los dos átomos de unión de dicho ligando al metal Ir(III), por un lado, el átomo de nitrógeno (N) de la piridina y, por otro, un átomo de carbono (C) del grupo fenilo. De manera análoga, a efectos de la presente descripción, el ligando derivado de β-carbolina se abrevia como N^N, para indicar que la unión entre el ligando y el metal Ir(III) se lleva a cabo, por un

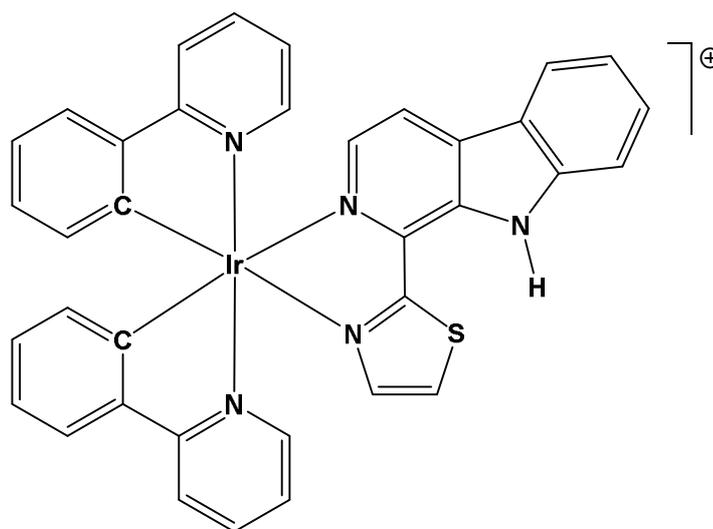
lado, por el átomo de nitrógeno (N) piridínico de la β -carbolina y, por otro, por el átomo de nitrógeno (N) del grupo tiazolilo.

5 A efectos de la presente invención el término estereoisómeros se define formalmente por la IUPAC como compuestos, que tienen constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición u orientación de los átomos o grupos en el espacio, y no son superponibles, incluyendo, por tanto, enantiómeros Δ/Λ . La mezcla de estereoisómeros que contiene la misma proporción de estereoisómeros Δ y Λ , se denomina mezcla racémica o racemato. En una realización preferente la presente invención se refiere al complejo catiónico de fórmula
10 (I), a un racemato del mismo, o a cualquiera de los enantiómeros Δ o Λ del mismo, o a una mezcla no racémica de dichos enantiómeros.

A efectos de la presente invención el anión X^{n-} puede ser cualquier anión que conforme un compuesto estable con el catión de fórmula (I) de la invención. Así, los aniones X^{n-} incluyen,
15 pero no se limitan a, por ejemplo, cloruro, bromuro, ioduro, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato, trifluorometansulfonato o triflato, p-toluenosulfonilo o tosilato, hexafluorofosfato o tetrafluoroborato. En una realización preferente X^{n-} se selecciona de entre el grupo que consiste en Cl^- , I^- , $CF_3SO_3^-$, $CH_3-C_6H_4-SO_3^-$, PF_6^- , BF_4^- y NO_3^- .

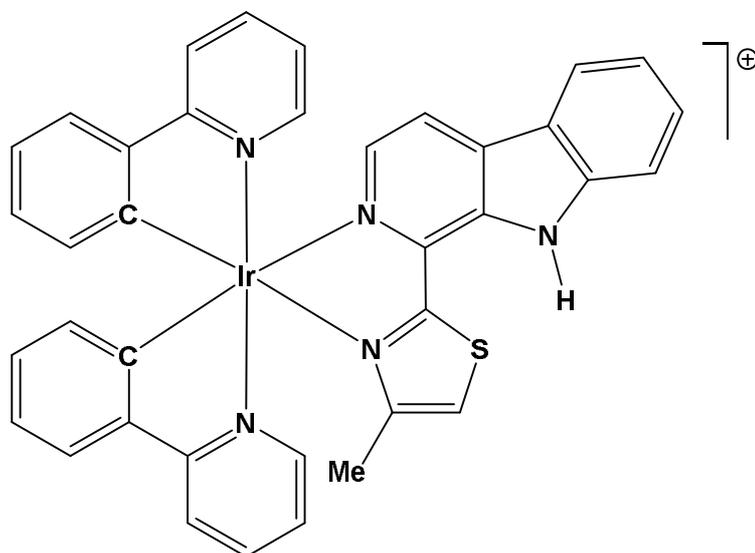
20 El ejemplo 1 proporciona detalles sobre la obtención de 3 complejos de Iridio(III) de la invención, así como su caracterización. En los complejos de Iridio(III) de la invención obtenidos experimentalmente en el ejemplo 1, X^{n-} es Cl^- y, además:

- en una realización preferente de la invención, R^1 y R^2 son ambos H. La síntesis de dicho
25 complejo de la invención, que comprende un catión M^+ de fórmula (Ia) y es denominado, a efectos de la presente invención **[IrL1]⁺**, se muestra en el ejemplo 1.4. Así, en una realización de los complejos de Iridio(III) de la invención R^1 y R^2 son ambos H y, M^+ es un complejo catiónico de fórmula (Ia), o un estereoisómero del mismo:



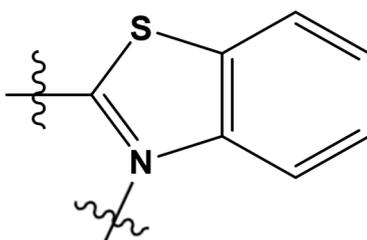
(Ia)

- 5 - en otra realización preferente de la invención, R¹ es metilo y R² es H. La síntesis de dicho complejo de la invención, que comprende un catión M⁺ de fórmula (Ib) y es denominado, a efectos de la presente invención **[IrL2]⁺**, se muestra en el ejemplo 1.5. Por tanto, en una realización de los complejos de Iridio(III) de la invención R¹ es metilo y R² es H y, M⁺ es un complejo catiónico de fórmula (Ib), o un estereoisómero del mismo:



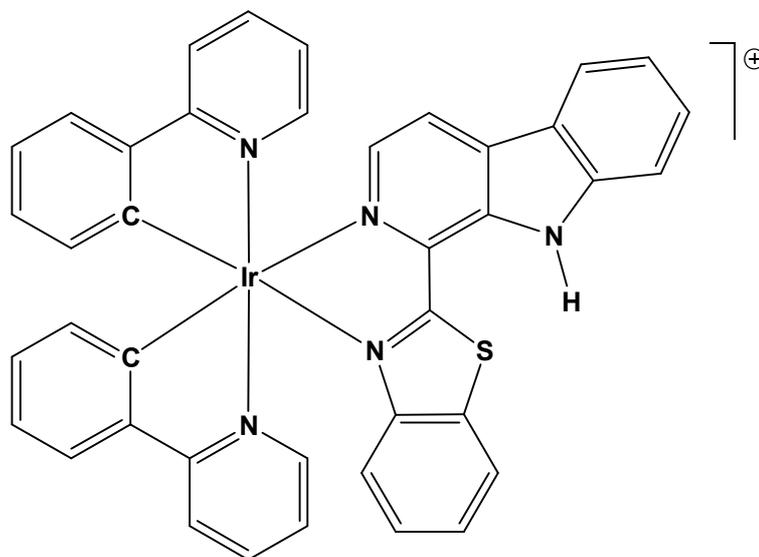
(Ib)

- 10 - en otra realización preferente de la invención, R¹ y R² están unidos formando un anillo aromático de 6 átomos de carbono. La síntesis de dicho complejo de la invención, que comprende un catión M⁺ de fórmula (Ic) y es denominado, a efectos de la presente invención **[IrL3]⁺**, se muestra en el ejemplo 1.6. Por tanto, en una realización de los complejos de Iridio(III) de la invención R¹ y R² están unidos formando un anillo aromático
- 15 de 6 átomos de carbono para formar un grupo benzotiazol (B):



(B)

y M^+ es un complejo catiónico de fórmula (Ic), o un estereoisómero del mismo:



(Ic)

5

Los complejos de Iridio(III) de la invención son fotocatalizadores o fotosensibilizadores, que interactúan con el oxígeno en presencia de la luz. En concreto, dichos complejos absorben energía proveniente de la luz, para acceder a un estado electrónico excitado y son capaces de transferir dicha energía al oxígeno formando especies reactivas, tales como oxígeno singlete o radicales superóxido que actúan como oxidantes.

10

La actividad fotocatalítica es el resultado de varios factores. Así, a la hora de escoger un fotosensibilizador las siguientes características pueden ser relevantes:

(1) poseer buena capacidad de absorción en la región del visible, dado que esto permite, por un lado, el uso de fuentes de luz convencionales, e incluso de la luz solar y, por otro lado, son fuentes de luz con menor energía que la luz ultravioleta, por lo que ayudan a minimizar la posible formación de productos secundarios debido a la activación de enlaces en los sustratos o en los productos resultantes;

15

(2) ser capaces de generar el estado excitado triplete T_1 al absorber dicha luz visible;

(3) tener un alto rendimiento cuántico de fotoluminiscencia, como prueba de su capacidad para generar el estado excitado triplete T_1 ;

(4) ser fotoestable, es decir que no se degrade bajo irradiación con la luz visible;

(5) que el tiempo de vida media del estado excitado triplete T_1 sea lo más prolongado posible, para permitir que se produzca la transferencia de energía al oxígeno de manera lo más eficaz posible.

De manera sorprendente, las propiedades estructurales y físico-químicas de los complejos de la invención hacen que tengan propiedades que los diferencian de otros complejos conocidos en el estado de la técnica. Así, tal como se muestra en el ejemplo 1.7, la estructura molecular de los complejos $[\text{IrL2}]\text{Cl}$ e $[\text{IrL3}]\text{Cl}$, de la invención muestra ángulos de torsión (C-C-C-N) y (N-C-C-N) pequeños ($< 4^\circ$ para $[\text{IrL2}]^+$ y $< 7^\circ$ para $[\text{IrL3}]^+$), en contraste marcado con los descritos para complejos también octaédricos del estado de la técnica, con otros grupos azolil- β -carbolina, en los cuales se observan ángulos N-C-C-N mayores debido a impedimentos estéricos elevados. Así, parece que la presencia del grupo tiazolil proporciona una mayor estabilidad a los complejos que, además, presentan enlaces de hidrógeno y otras interacciones débiles que estabilizan la red cristalina.

Por otro lado, tal como se muestra en el ejemplo 1.9, en los complejos del tipo $[\text{Ir}(\text{C}^{\wedge}\text{N})_2(\text{N}^{\wedge}\text{N})]^+$ conocidos en el estado de la técnica, como el complejo de referencia $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{bpy})]^+$ (a continuación, indicado como $[\mathbf{1}]^+$) y en los complejos de la invención, el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO) se encuentra localizado predominantemente sobre los ligandos $\text{N}^{\wedge}\text{N}$ y, en consecuencia, su energía se encuentra afectada de manera significativa por la identidad y las propiedades electrónicas de dicho ligando. Así, la sustitución del ligando bipyridina del complejo $[\mathbf{1}]^+$ por un ligando β -carbolina de los complejos de la invención estabiliza de manera importante el LUMO. Esto puede ser interpretado en base a la mayor conjugación π - π de las β -carbolinas en comparación con la bipyridina.

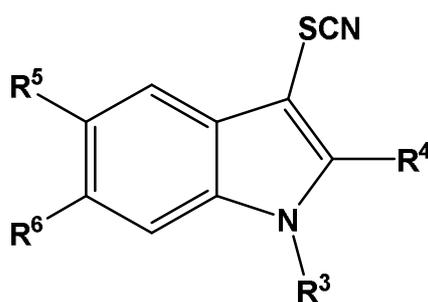
Finalmente, tal como se muestra en el ejemplo 1.9, los complejos de la invención muestran energías de emisión desplazadas hacia valores de menor energía (mayores longitudes de onda) en comparación con las del complejo de referencia $[\mathbf{1}]^+$, en concordancia con un valor de energía similar del orbital HOMO en todos ellos, pero un valor de mayor energía para el orbital LUMO en el complejo de referencia $[\mathbf{1}]^+$. Además, tal como se muestra en el ejemplo 1.8, los complejos de la invención presentan una buena fotoestabilidad bajo diferentes fuentes de luz.

Así, los complejos de Iridio(III) de la invención presentan una serie de características que los diferencian de los complejos conocidos en el estado de la técnica que los hacen útiles como fotocatalizadores o fotosensibilizadores, absorbiendo energía proveniente de la luz, y transfiriéndola al oxígeno para formar especies reactivas, tales como oxígeno singlete o radicales superóxido que actúan como oxidantes. Gracias a dichas características pueden ser usados de manera efectiva en varias aplicaciones, tanto en procedimientos de síntesis orgánica (reacciones de fotooxidación), como fotocatalizadores, como en aplicaciones terapéuticas.

En concreto, la sustitución del ligando bipyridina del complejo **[1]⁺** por un ligando β-carbolina de los complejos de la invención estabiliza de manera importante el LUMO, en base a la mayor conjugación π-π de las β-carbolinas en comparación con la bipyridina y hace que sea posible una excitación/irradiación con luz menos energética (de mayor longitud de onda), lo cual proporciona a los complejos de Iridio(III) de la invención ciertas ventajas como fotocatalizadores y en aplicaciones terapéuticas:

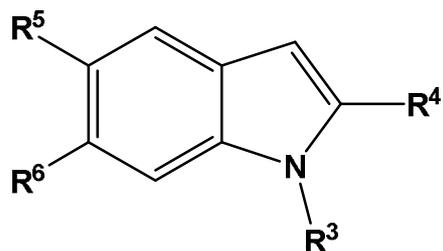
- 1) el uso de luz de menor energía implica un menor riesgo de reacciones secundarias en fotocatalisis y por lo tanto procesos más selectivos; y
- 2) la mayor capacidad de penetración de la luz de mayor longitud de onda, a través de los tejidos, permite el tratamiento de tejidos y órganos internos.

Así, un aspecto descrito en la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II):



(II)

en donde R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₆ alquilo y C₁-C₆ alcoxi y en el que dicho procedimiento comprende: (ii) mezclar un compuesto de fórmula (IV):

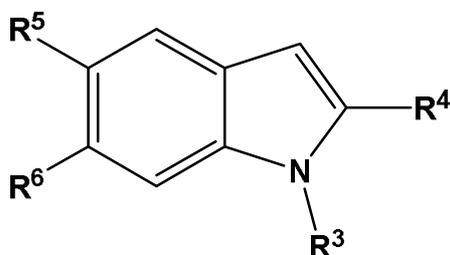


(IV)

con una sal del anión ^{-}SCN , a temperatura ambiente, irradiando con luz azul y en presencia de O_2 y de un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la invención.

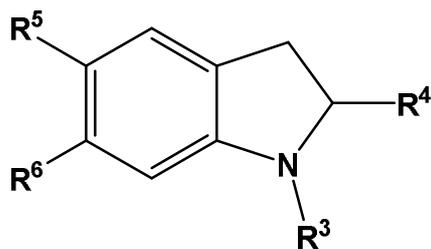
5

Otro aspecto adicional descrito en la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

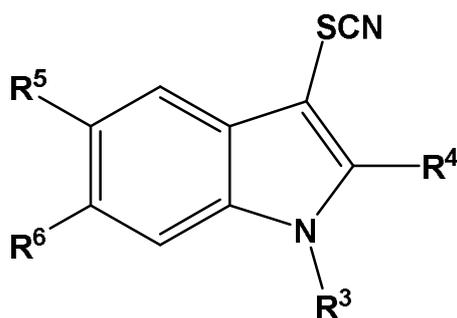
10 en donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo y $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi y en el que dicho procedimiento comprende: (i) oxidar un compuesto de fórmula (III):



(III)

15 a temperatura ambiente, irradiando con luz azul y en presencia de O_2 y de un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la invención.

Además, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención one-pot de un compuesto de fórmula (II):

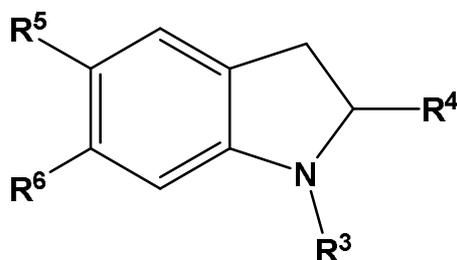


(II)

en donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, C_1 - C_6 alquilo y C_1 - C_6 alcoxi y en el que dicho procedimiento

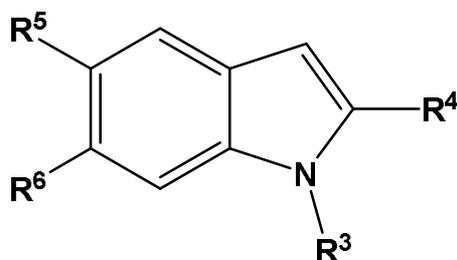
5

(i) oxidar un compuesto de fórmula (III):



(III)

para obtener una primera mezcla que comprende un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

10

y

(ii) añadir a dicha primera mezcla una sal del anión ^-SCN ;

15

en donde cada una de dichas etapas (i) e (ii) se llevan a cabo a temperatura ambiente, irradiando con luz azul y en presencia de O_2 y un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la invención.

A efectos de la presente invención el término “temperatura ambiente” se refiere a la temperatura a la cual se encuentra el medio en el cual se lleva a cabo la reacción sin que se

utilice calor o medios de enfriamiento. Preferentemente dicha temperatura ambiente es de 15 °C a 30 °C.

5 A efectos de la presente invención el término "luz azul" se refiere a luz de longitud de onda de 400 nm a 495 nm.

Preferentemente, cada una de dichas etapas se llevan a cabo en un disolvente orgánico aprótico, a una temperatura de entre 15 °C a 30 °C, irradiando con luz de longitud de onda de entre 400 nm a 495 nm y, en presencia de O₂ y un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la
10 invención. Ejemplos no limitantes de disolventes orgánicos apróticos son tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida y acetona entre otros.

Más preferentemente, cada una de dichas etapas se llevan a cabo en un disolvente orgánico aprótico, a una temperatura de entre 15 °C a 30 °C, irradiando con luz de longitud de onda de
15 entre 450 nm a 470 nm y, en presencia de O₂ y un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la invención.

Aún más preferentemente, cada una de dichas etapas se llevan a cabo en tetrahidrofurano a una temperatura de entre 15 °C a 30 °C, irradiando con luz de longitud de onda de entre 450
20 nm a 470 nm y, en presencia de O₂ y un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la invención.

En una realización preferente, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son H. En otra realización preferente de la invención, R³, R⁴ y R⁵ son H y R⁶ es un halógeno. En otra realización preferente adicional de la invención, R⁴, R⁵ y R⁶ son H y R³ es un C₁-C₆ alquilo.

25 Tal como se observa en los resultados obtenidos en el ejemplo 2, tanto el procedimiento one-pot de tiocianación de indoles a partir de indolinas, como cada una de sus etapas, es decir, el procedimiento de tiocianación de indoles y el procedimiento de deshidrogenación de indolinas, todos ellos llevados a cabo en presencia de los complejos de Iridio(III) de la presente invención, muestran buenos rendimientos, tanto cuando los sustratos comprenden
30 sustituyentes electro-donadores (electron-donating) (p.ej.: alcóxido, alquilo), como sustituyentes que retiran electrones (electron-withdrawing) (p.ej.: halógeno), en varias posiciones (C-1, C-2, C-5 y C-6), mostrando la gran versatilidad de dichos procedimientos.

Además, la utilización del complejo de la invención proporcionó un resultado mucho en el
35 proceso one-pot mejor que el de los experimentos comparativos con eosina Y o con Rosa de

Bengala. Además, todos los procesos y etapas pueden ser llevadas a temperatura ambiente, por lo que se reducen significativamente los costes energéticos, frente a otros procedimientos del estado de la técnica que requieren el uso de temperaturas más elevadas. Simultáneamente, el uso de oxígeno como oxidante, en presencia de los complejos de Iridio(III) de la presente invención, permite evitar la utilización de oxidantes más agresivos, por lo que no se generan desechos tóxicos.

Por otro lado, y de manera más preferente, los complejos de Iridio(III) de la presente invención permiten llevar a cabo la tiocianación regioselectiva de indoles, en la posición C-3, a partir de las correspondientes indolinas, de manera one-pot, produciéndose primero una deshidrogenación de la indolina y, posteriormente, la tiocianación, en ambos casos, con utilización de oxígeno, en presencia de luz y con el uso de los complejos de Iridio(III) de la invención como fotocatalizadores. Dicho procedimiento es de tipo one-pot, es decir, sin necesidad de aislar el indol intermedio, por lo que es más económico, dado que se evitan etapas de aislamiento y purificación de dichos productos intermedios. Además, la tiocianación es regioselectiva, es decir, ocurre en una posición específica del indol, sin dar lugar de manera significativa a otros productos que comprenden el grupo tiocianato en otras posiciones del indol.

El término “comprende” indica que incluye un grupo de determinadas características (por ejemplo, un grupo de características A, B y C). Se interpreta que significa que incluye esas características (A, B y C), pero que no excluye la presencia de otras características (por ejemplo, las características D o E), siempre que no hagan impracticable la reivindicación. Adicionalmente, los términos “contiene”, “incluye”, “tiene” o “engloba”, y las formas en plural de los mismos, deben tomarse como sinónimos del término “comprende” con los propósitos de la presente invención. Por otro lado, si se usa la expresión “consiste(n) en”, entonces no están presentes características adicionales en el aparato/método/producto, aparte de las que siguen a dicha expresión. En este sentido, con los propósitos de la presente invención, el término “comprende” puede ser reemplazado por cualquiera de los términos “consisten en”, o “consiste esencialmente en”. Por consiguiente, “comprende” puede referirse a un grupo de características A, B y C, que pueden incluir adicionalmente otras características, tales como E y D, con la condición de que dichas características no hagan impracticable la reivindicación, pero dicho término “comprende” también incluye la situación en la que el grupo de características “consiste en” o “consiste esencialmente” en A, B y C.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere, a efectos de la presente invención, a aquel autorizado o autorizable por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en la farmacopea europea, estadounidense u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos. El excipiente incluido en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención
- 10 se refiere, a un componente inerte tal como, pero sin limitarse a, codisolventes, tensioactivos, aceites, humectantes, emolientes, conservantes, estabilizadores y antioxidantes. Puede usarse cualquier tampón farmacológicamente aceptable, tal como TRIS o cualquier tampón fosfato.
- 15 El experto en la materia podrá seleccionar uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables que conocidos en el estado del arte, de tal forma que las composiciones farmacéuticas sean aptas para ser administradas tanto a un sujeto humano como a un animal. Dicha administración puede ser dentro de un tratamiento de un adulto o un paciente pediátrico.
- 20 Por otro lado, otro aspecto de la invención se refiere a un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la presente invención, o una composición farmacéutica que lo comprende, para uso como medicamento.
- 25 En particular, la presente invención se refiere a un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la presente invención, o una composición farmacéutica que lo comprende, para uso en el tratamiento del cáncer, y en particular para uso como antitumoral en terapia fotodinámica. Así, la presente invención se refiere a un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la presente invención, o una composición farmacéutica que lo comprende, para uso como
- 30 fotosensibilizador en terapia fotodinámica en el tratamiento del cáncer Preferentemente, la presente invención se refiere a un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la presente invención, o una composición farmacéutica que lo comprende para uso en el tratamiento del cáncer, en el que dicho complejo de Iridio(III) de la invención es administrado junto a, o antes de radioterapia.

A efectos de la presente invención, el término terapia fotodinámica se refiere a un tratamiento terapéutico en el que se utiliza un medicamento fotosensibilizador y un tipo concreto de luz. Al exponer los compuestos fotosensibilizadores a la irradiación de luz de una longitud de onda concreta producen especies reactivas de oxígeno que provocan la muerte de las células cercanas. Así, dado que los complejos de Iridio(III) de la invención, son fotocatalizadores efectivos y producen especies reactivas de oxígeno, son útiles en terapia fotodinámica para el tratamiento de tumores de manera localizada.

Los complejos de Iridio(III) de la invención, o las composiciones farmacéuticas que los comprenden, también pueden ser administradas conjuntamente, antes de, o de manera posterior, a una terapia adicional. Preferiblemente, dicha terapia adicional es radioterapia, inmunoterapia o quimioterapia.

Una realización preferente de la invención se refiere a un complejo de Iridio(III) de la invención, o a una composición farmacéutica que lo comprende, para uso en el tratamiento del cáncer, caracterizado porque dicho complejo de Iridio(III) de la invención, o dicha composición farmacéutica que lo comprende, se administra junto con, antes de, o de manera posterior a un tratamiento radioterapéutico, un tratamiento quimioterapéutico, o un tratamiento inmunoterapéutico.

Una realización más preferentemente de la invención se refiere a un complejo de Iridio(III) de la invención, o a una composición farmacéutica que lo comprende, para uso en el tratamiento del cáncer, caracterizado porque dicho complejo Iridio(III) de la invención, o dicha composición farmacéutica que lo comprende, se administra junto con, o antes de, la administración de radioterapia.

Una realización de la invención se refiere al uso de un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la presente invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer. Preferentemente, en la elaboración de un medicamento antitumoral de terapia fotodinámica. Otra realización se refiere uso de un complejo de Iridio(III) de acuerdo con la presente invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en combinación con radioterapia, es decir, en donde dicho medicamento se administra junto con, o antes de, la administración de radioterapia.

Otra realización de la presente invención se refiere a un método de tratamiento del cáncer que comprende la administración de un complejo de Irido(III) de acuerdo con la invención, o de una composición farmacéutica que lo comprende, a un sujeto que lo necesita, junto con, o antes de, la administración de radioterapia.

5

Se entiende como cantidad efectiva, o como cantidad terapéuticamente efectiva, a efectos de la presente invención, como aquella que proporciona un efecto terapéutico sin provocar efectos tóxicos inaceptables en el paciente. La cantidad o dosis efectiva del medicamento depende del compuesto y de la condición o enfermedad tratada y de, por ejemplo, la edad, peso y condición clínica del paciente tratado, la forma de administración, el historial clínico del paciente, la gravedad de la enfermedad y la potencia del compuesto administrado.

10

Existen múltiples tipos de cáncer entre los que se encuentra, por ejemplo, cáncer de la cavidad oral y faringe, cáncer de otros órganos digestivos, cáncer de otros órganos respiratorios, cáncer de hueso y cartílago articular, melanoma y otras neoplasias malignas de piel, cáncer de tejidos mesoteliales y tejidos blandos, cáncer de órganos genitales, cáncer del tracto urinario, cáncer de ojo, cerebro y otras regiones de sistema nervioso, cáncer de tiroides y otras glándulas endocrinas, tumores malignos neuroendocrinos, cáncer de tejidos linfoides, hematopoyético y relacionados, carcinomas *in situ*, tumores benignos, neoplasias de comportamiento incierto, policitemia vera y síndromes mielodisplásicos, neoplasias de otras localizaciones y neoplasia de comportamiento no especificado.

15

20

Son de especial interés el cáncer pancreático, carcinoma de vías biliares, neuroblastoma, cáncer de colon, cáncer de mama, mieloma, cáncer gástrico, cáncer de hígado, glioblastoma, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células grandes, cáncer de riñón, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer cervical o tumores de linfoma. La modificación lipídica de la membrana celular puede ser utilizada como estrategia para la prevención o tratamiento de múltiples tipos de cáncer.

25

30

En una realización de la invención el cáncer se selecciona del grupo que consiste en: cáncer de colon, carcinoma colorrectal, adenocarcinoma colorrectal, cáncer de próstata, adenocarcinoma de próstata, carcinoma de próstata, cáncer de mama, carcinoma de mama, adenocarcinoma de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer cerebral, adenocarcinoma cerebral, neuroblastoma cerebral, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma

35

de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, carcinoma de ovario, adenocarcinoma de ovario, cáncer de útero, cáncer gastroesofágico, carcinoma de células renales, carcinoma de células renales de células claras, cáncer endometrial, carcinoma de endometrio, sarcoma de estroma de endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de 5 tiroides, carcinoma de tiroides papilar metastatizante, carcinoma de tiroides folicular, carcinoma de vejiga, carcinoma de vejiga urinaria, carcinoma de células de transición de la vejiga urinaria, cáncer de hígado, cáncer metastásico de hígado, cáncer de páncreas, cánceres neuroendocrinos, carcinoma de células escamosas, osteosarcoma, rdbomiosarcoma, cánceres embrionarios, glioma, neuroblastoma, meduloblastoma, 10 retinoblastoma, nefroblastoma, hepatoblastoma, melanoma, neoplasias hematológicas tales como leucemias, linfomas y mielomas.

En una realización adicional de la presente invención, las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento comprenden al menos un componente terapéutico o 15 compuesto activo adicional. Dicho componente terapéutico o compuesto activo adicional proporciona actividades biológicas aditivas o sinérgicas. Con los propósitos de la presente descripción, los términos “compuesto activo” o “componente terapéutico” deben tomarse como sinónimos y significar una entidad química o biológica que ejerce efectos terapéuticos cuando se administra a seres humanos o animales. Dicho compuesto activo o componente terapéutico 20 ejerce efectos terapéuticos cuando se administra a seres humanos o animales, y puede ser una terapia celular, una terapia con molécula pequeña, una inmunoterapia, radioterapia, entre otros. Preferiblemente, dicho compuesto activo o dicha terapia es un agente quimioterapéutico, una terapia celular o un agente inmunoterapéutico.

25 En una realización preferente, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un agente quimioterapéutico que se selecciona del grupo que consiste en agentes antineoplásicos basados en platino, agentes quimioterapéuticos antimitóticos, un inhibidor de poli adenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP), inhibidores de topoisomerasa de tipo I, inhibidores de topoisomerasa de tipo II, epotilonas, perturbadores cicloesqueléticos, agentes 30 alquilantes, epotilonas, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de cinasas, antifolatos, inhibidores de cinasas, antibióticos peptídicos, retinoides, alcaloides de la vinca e inhibidores de timidilato sintasa. Más preferentemente, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en bevacizumab, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, busulfano, temozolomida, mecloretamina, clorambucilo, melfalán, dacarbazina, 35 daunorubicina, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona,

valrubicina, paclitaxel, docetaxel, abraxano, taxotere, epotilona, vorinostat, romidepsina, irinotecán, topotecán, camptotecina, exatecán, lurtotecán, etopósido, tenipósido, taflupósido, bortezomib, erlotinib, gefitinib, imatinib, vemurafenib, vismodegib, azacitadina, azatioprina, capecitabina, citarabina, cladribina, fludarabina, doxifluridina, fluorouracilo, gemcitabina, 5 hidroxiaurea, mercaptopurina, metotrexato, pemetrexed, tioguanina, bleomicina, actinomicina, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, tretinoína, alitretinoína, bexaroteno, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

Las composiciones de la invención pueden incluirse en cápsulas, comprimidos, saquitos o 10 sobres o cualquier otro tipo de presentación. Para elaborar dichas composiciones, se pueden utilizar técnicas convencionales para la preparación de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, el compuesto de interés puede ser mezclado con un vehículo, o diluido en un vehículo, o contenido en un vehículo en forma de ampolla, cápsula, comprimido, sobre, saquito u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como disolvente, puede ser sólido, semi- 15 sólido o líquido y actuar como excipiente o medio para dicho compuesto activo. El compuesto de interés puede ser adsorbido en un medio granular sólido. Algunos ejemplos de vehículos adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrinas, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido 20 esteárico, éteres de alquilo de celulosa, ácido silicio, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, esterres grasos de pentaeritrol, polietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Asimismo, el vehículo o soporte puede incluir materiales de liberación sostenida conocidos en el estado de la técnica, tales como gliceril monoestearato o diesterato solo o mezclado con una cera. Las formulaciones pueden también 25 incluir agentes humectantes, emulsificadores, agentes de suspensión, preservantes, edulcorantes o saborizantes. Las composiciones pueden ser formuladas para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del agente activo después de que sea administrada al paciente empleando métodos conocidos en el estado de la técnica.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y mezcladas, si así se desea, con agentes adicionales, emulsificantes, sal para influenciar la presión osmótica, tampones y/o sustancias colorantes que no reaccionan de manera adversa con los compuestos activos.

Una realización preferida dada a conocer en el presente documento se refiere a la vía de 35 administración, que puede ser cualquier vía que transporte de manera eficaz el compuesto

dado a conocer anteriormente en el presente documento, al sitio de acción apropiado o deseado, tal como oral, nasal, tópica, pulmonar, transdérmica o parenteral, por ejemplo, rectal, subcutánea.

5 Para administración oral, se pueden preparar tanto formas de dosificación sólidas como líquidas. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el compuesto de interés se mezcla en una formulación con otros ingredientes convencionales tales como talco, estearato de magnesio, fosfato bicálcico, silicato de aluminio y magnesio, almidón, lactosa, acacia, metilcelulosa y materiales similares funcionalmente tales como vehículos y diluyentes
10 farmacéuticos. Las cápsulas pueden ser preparadas mezclando el compuesto de interés con un disolvente inerte farmacéuticamente y rellenando la mezcla en una gelatina dura de tamaño apropiado. Cápsulas blandas se preparan con máquinas de encapsulación de suspensiones del compuesto de interés con un aceite vegetal, una parafina ligera o un aceite inerte aceptables. Pueden ser preparadas también, formas de dosificación líquidas tales como
15 jarabes, elixires y suspensiones. Las formas solubles en agua pueden ser disueltas en un vehículo acuoso junto con azúcar, aromas saborizantes y conservantes para formar un jarabe. Un elixir es preparado usando un vehículo hidroalcohólico (p.ej. etanol) con edulcorantes adecuados tales como azúcar o sacarina, junto con agentes aromáticos saborizantes. Las suspensiones pueden ser preparadas con un vehículo acuoso y la ayuda de un agente de
20 suspensión tal como acacia, tragacanto, metilcelulosa y similares.

Para aplicación parenteral son evidentes para el experto en la materia, el uso de soluciones o suspensiones inyectables, para uso intradérmico, intramuscular, intravascular y subcutáneo. Además del compuesto de interés las composiciones pueden incluir otros diluyentes y
25 excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo vehículos de utilización común en composiciones farmacéuticas de uso habitual en humanos o animales. El diluyente se selecciona de manera que no afecte a la actividad biológica de la composición. Ejemplos de diluyentes usados especialmente en formulaciones inyectables son soluciones salinas orgánicas e inorgánicas, solución de Ringer, solución de dextrosa y solución de Hank.
30 Además, las composiciones pueden incluir aditivos como otros excipientes, agentes adyuvantes, estabilizadores no terapéuticos y no inmunogénicos y similares. Ejemplos de excipientes que pueden incluirse en la formulación incluyen, pero no se limitan a codisolventes, tensioactivos, aceites, humectantes, emolientes, conservantes, estabilizantes y antioxidantes. Se puede utilizar cualquier tampón fisiológicamente aceptable, tal como Tris
35 o tampones de fosfato. Cantidades efectivas de diluyentes o aditivos o excipientes son

aquellas que son efectivas para obtener una formulación farmacéuticamente aceptable en términos de solubilidad y actividad biológica.

Otra realización se refiere al régimen de dosificación. El término dosis unitaria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para un sujeto en donde cada
5 unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico adecuado en asociación con el diluyente, soporte o vehículo adecuado.

EJEMPLOS

10 Los ejemplos descritos a continuación tienen carácter ilustrativo y no pretenden limitar el ámbito de la presente invención. Se detallan a continuación los materiales y métodos utilizados en los ejemplos descritos en el presente documento.

Materiales y métodos

15 Todas las manipulaciones sintéticas se llevaron a cabo bajo una atmósfera seca, libre de oxígeno usando técnicas de Schlenk estándar. Los disolventes se secaron y destilaron bajo atmósfera de nitrógeno antes de su uso. Los análisis elementales se llevaron a cabo en un Thermo Fisher Scientific Flash 2000 Elemental Microanalyzer. En algunos casos se introdujeron moléculas de disolvente en la fórmula molecular para ajustar los valores en los
20 que el % de carbono difería en más del 0,4%.

Los espectros de absorción de UV fueron medidos en un espectrofotómetro Evolution 300 UV-Vis de doble haz (Thermo Scientific). Los espectros de fluorescencia y los tiempos de vida de fluorescencia se midieron con un fluorímetro FLS980 (Edinburg Instruments) con una lámpara
25 de arco de Xenon de 450 W y un láser TCSPC, respectivamente. Los rendimientos cuánticos se determinaron usando el citado fluorímetro FLS980 y una esfera integrada Red PMT como detector. Los espectros de masas HR-ESI(+) (posición de los picos en Dalton) se registraron con un sistema Agilent LC-MS (espectrómetro de masas 1260 Infinity LC / 6545 Q-TOF MS) usando DCM/DMSO (4:1) como disolvente para la muestra y HCOOH/MeOH 0,1% en agua
30 como fase móvil. Los valores m/z experimentales se expresan en Dalton y encajan bien con los valores m/z calculados para los fragmentos monoisotópicos. Las muestras de RMN se prepararon disolviendo una cantidad apropiada del compuesto de interés en 0,5 mL del respectivo disolvente deuterado y los espectros se llevaron a cabo a 298 K en un Varian Unity Inova-400 (399.94 MHz para ^1H ; 376.29 MHz para ^{19}F ; 100.6 MHz para ^{13}C). En general, los
35 espectros de ^1H RMN se tomaron con 32 escaneos en 32 k mediciones en un ancho espectral

de 16 ppm. Los desplazamientos de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se referenciaron internamente respecto a TMS teniendo en cuenta las señales de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ residuales de DMSO ($\delta = 2.50$ ppm y $\delta = 39.52$ ppm) y CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm y $\delta = 77.16$ ppm), de acuerdo con los datos publicados por Fulmer et al, *Organometallics* **2010**, 29, 2176–2179. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se indicaron en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz. Los desdoblamientos de las resonancias de protón indicadas en los datos de ^1H RMN se definen como s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, bs = singlete ancho. Los espectros de RMN 2D tales como ^1H - ^1H gCOSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C gHSQC and ^1H - ^{13}C gHMBC se llevaron a cabo utilizando secuencias de pulsos estándar.

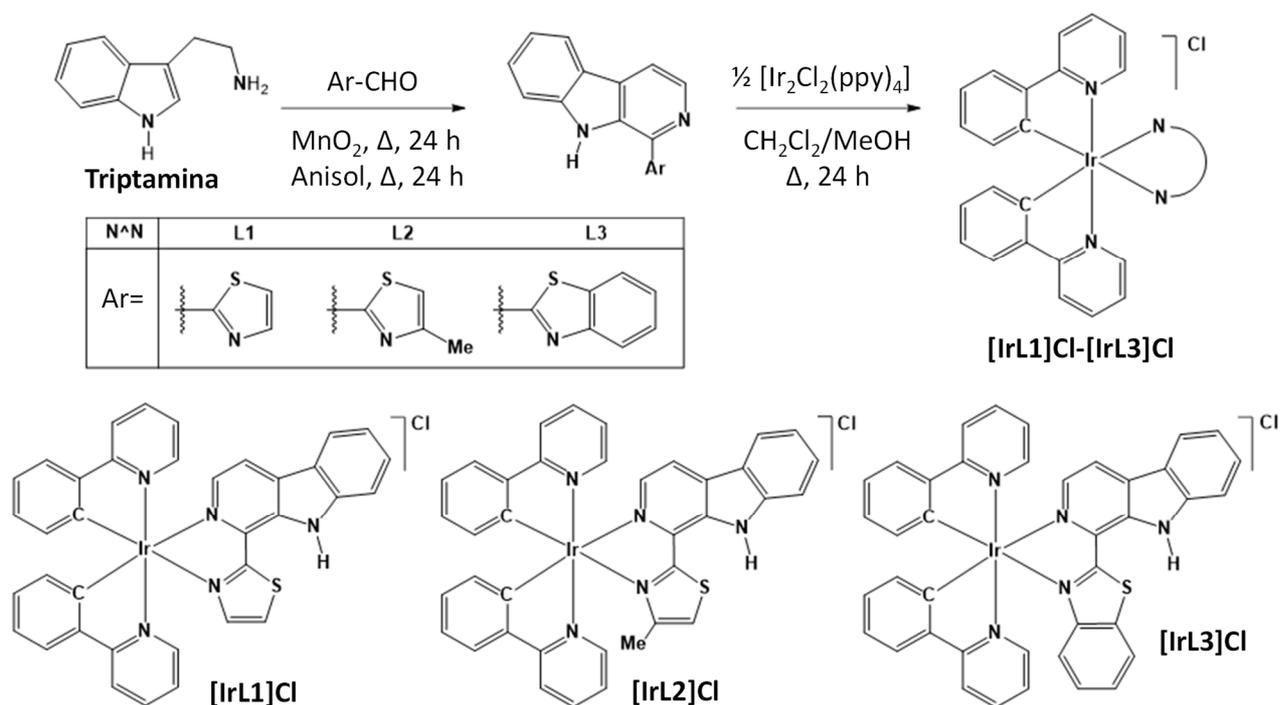
10

La temperatura (± 1 K) fue controlada por una unidad estándar calibrada con metanol como referencia. Todo el procesado de los datos de RMN se llevó a cabo utilizando el programa de software MestReNova versión 10.0.2.

15 **Ejemplo 1: Síntesis y caracterización de los complejos de Ir(III) de la presente invención**

El procedimiento sintético para la preparación de β -carbolinas fue adaptado a partir de protocolos descritos previamente (Pakhare, D. S. et al *Tetrahedron Lett.*, 2015, 56, 6012–6015. y Tan, C. et al. *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 7613–7624.). En concreto se hizo reaccionar triptamina con el carboxaldehído correspondiente en presencia de MnO_2 , usando anisol como disolvente (Esquema 1). Los complejos catiónicos de Iridio(III) de fórmula (I) con los ligandos L1, L2 y L3, se prepararon a través de una reacción de ruptura de puentes entre el precursor de Iridio(III), $\text{rac-}[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{ppy})_2]_2$ y el respectivo ligando β -carbolina L1 - L3, utilizando una relación molar 1:2 y una mezcla de disolventes $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2:1) a la temperatura de reflujo de la mezcla (Esquema 1).

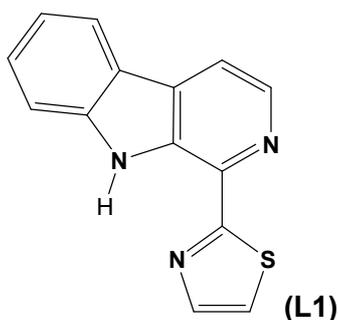
20



Esquema 1: Síntesis y estructura molecular de los ligandos L1-L3 y de los complejos [IrL1]Cl a [IrL3]Cl.

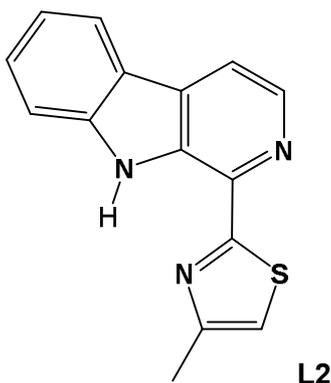
- 5 La sal de iridio, $\text{IrCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, fue comprada a Johnson Matthey y se usó tal como se recibió. Los precursores dinucleares de iridio $[\text{Ir}(\mu\text{-Cl})(\text{ppy})_2]_2$ ($\text{ppy} = 2\text{-fenilpiridinato}$), fueron preparados de acuerdo con el procedimiento descrito por S. Sprouse et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6647–6653. Otros reactivos como, triptamina, tiazolil-2-carboxaldehído, 4-metil-2-tiazolilcarboxaldehído y benzotiazolil-2-carboxaldehído fueron comprados en Sigma-Aldrich y
- 10 usados sin purificación adicional. Los disolventes deuterados (CDCl_3 y DMSO-d_6) fueron obtenidos en Eurisotop.

1.1. Síntesis de 1-(thiazol-2-il)- β -carbolina (L1):



En un matraz Schlenk se calentó una mezcla de triptamina (200 mg, 1,22 mmol) y tiazolil-2-carboxaldehido (113 μ L, 1,22 mmol) a 155 °C en anisol seco (50 mL) durante 3 h con agitación continua. A continuación, se añadió MnO₂ activado (20 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo durante un periodo adicional de 21 h. La suspensión se filtró en caliente y el disolvente fue eliminado a vacío para obtener un sólido amarillo. 227 mg, Rendimiento 74 %.

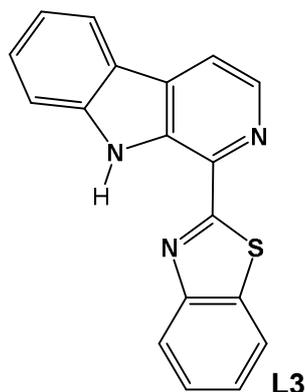
1.2. Síntesis de 1-(5-metiltiazol-2-il)- β -carbolina (L2):



En un matraz Schlenk de 100 mL se calentó una mezcla de triptamina (0,215 g, 1,35 mmol) y 4-metil-2-tiazolilcarboxaldehido (145 μ L, 1,35 mmol) a 155 °C en anisol seco (50 mL) durante 21 h con agitación continua. A continuación, se añadió MnO₂ activado (20 equiv.) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante un periodo adicional de 21 h. La suspensión fue filtrada en caliente y el disolvente fue eliminado a vacío para dar lugar a un sólido amarillo. 0,198 g, Rendimiento 55,34 %.

15

1.3. Síntesis of 1-(benzotiazol-2-il)- β -carbolina (L3):

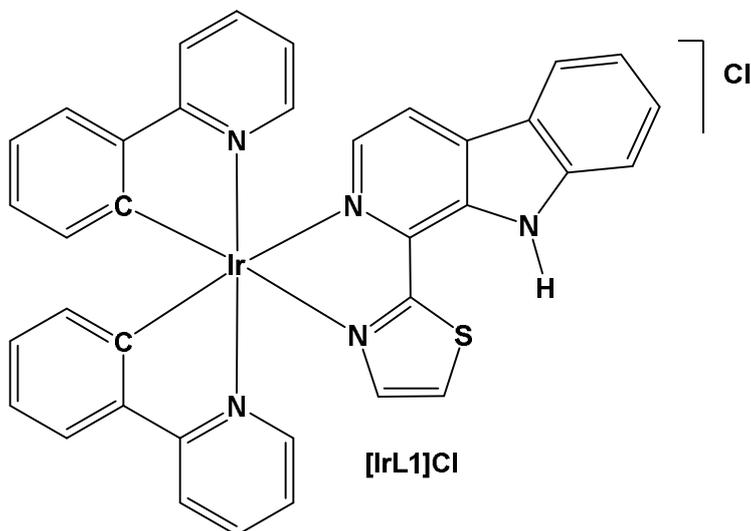


En un matraz Schlenk de 100 mL se calentó una mezcla de triptamina (0,215 g, 1,345 mmol) y benzotiazolil-2-carboxaldehido (0,216 g, 1,28 mmol) a 155 °C en anisol seco (50 mL) durante 21 h con agitación continua. A continuación, se añadió a la mezcla MnO₂ activado (20 equiv.) y se calentó a reflujo durante un periodo adicional de 21 h. La suspensión fue filtrada en

20

caliente y el disolvente fue eliminado a vacío para dar lugar a un sólido amarillo. 0,089 g, Rendimiento 58,86 %.

1.4. Síntesis de *rac*-[Ir(ppy)₂(L1)]Cl, ([IrL1]Cl):

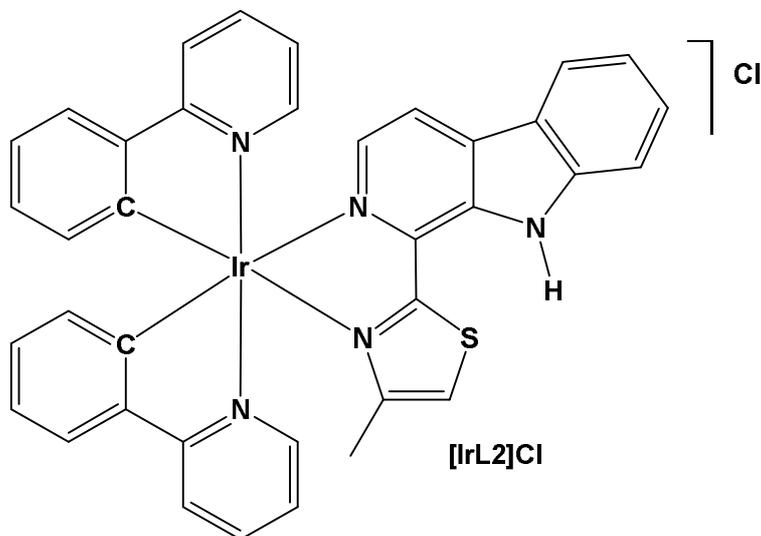


5

En un matraz Schlenk de 100 mL, purgado previamente con nitrógeno, se añadió el ligando **L1** obtenido en el ejemplo 1.1. (0,05 g, 0,199 mmol) a una disolución de [Ir(ppy)₂(μ-Cl)]₂ (0,100 g, 0,093 mmol) en una mezcla de diclorometano/metanol (25 mL, 2:1). La mezcla se agitó durante la noche a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno. El disolvente fue eliminado a vacío y el

10 crudo de reacción sólido fue lavado con metil tert-butil éter (6 mL). Finalmente, el producto fue filtrado, y secado a vacío durante 5 horas. Sólido naranja: 0,120 g, Rendimiento 82 %.

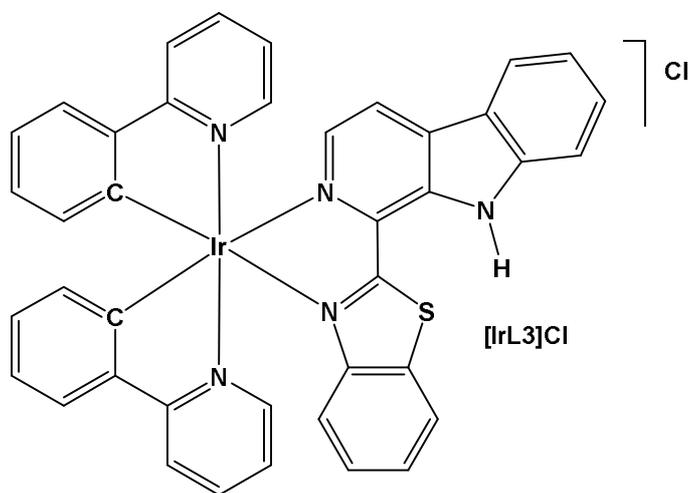
1.5. Síntesis de *rac*-[Ir(ppy)₂(L2)]Cl, ([IrL2]Cl):



En un matraz Schlenk de 100 mL, purgado con nitrógeno previamente, se añadió el ligando **L2** (0,054 g, 0,202 mmol) a una disolución de $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\mu\text{-Cl})]_2$ (0,100 g, 0,093 mmol) en una mezcla de diclorometano/metanol (25 mL, 2:1). La mezcla se mantuvo con agitación bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche a 50 °C. Se añadieron 30 mL de dietil éter para precipitar el producto y cuando el sólido se formó completamente se filtró el éter bajo atmósfera de nitrógeno. El sólido se lavó con 5 mL adicionales de Et_2O bajo agitación (10 min.), se filtró y secó a vacío durante 5 horas. Sólido naranja 0,111 g Rendimiento: 71,55 %.

1.6. Síntesis de *rac*- $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{L3})]\text{Cl}$, ($[\text{IrL3}]\text{Cl}$):

10



En un matraz Schlenk de 100 mL, previamente purgado con nitrógeno se añadió el ligando **L3** (0,054 g, 0,202 mmol) a una solución de $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\mu\text{-Cl})]_2$ (0,116 g, 1,08 mmol) en una mezcla de diclorometano/metanol (25 mL, 2:1). La mezcla se mantuvo con agitación a 50 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadieron 30 mL de dietil éter para precipitar el producto y cuando el sólido estuvo totalmente formado, se descartó el disolvente por filtración bajo atmósfera de nitrógeno. El sólido fue lavado con 5 mL adicionales de Et_2O bajo agitación (10 min.), filtrado, y secado a vacío durante 5 horas. Sólido naranja 0,102 g, Rendimiento: 57,92%.

20

Los complejos catiónicos de Ir(III) de fórmula (I) de la invención se obtuvieron en forma de racematos (Λ y Δ) en forma de sólidos naranjas o marrones con una pureza y rendimiento aceptables. Los complejos de Ir(III) de la invención sintetizados son solubles en disolventes orgánicos comunes como DMSO, acetona, metanol y diclorometano y, solo ligeramente solubles en CH_3CN y agua. Los ligandos y complejos sintetizados fueron caracterizados mediante RMN multinuclear, espectrofotometría de IR y espectrometría de masas y también,

25

mediante análisis elemental. Los espectros de RMN de ^1H se llevaron a cabo en DMSO-d_6 a $25\text{ }^\circ\text{C}$ y muestran las siguientes características distintivas: (a) dos grupos de señales para los ligandos C^N no equivalentes (16H) en consonancia con la falta de simetría de los complejos (simetría C_1); (b) un singlete ancho por encima de 12,2 ppm para el grupo N-H del ligando de β -carbolina coordinado, en comparación con la correspondiente resonancia por debajo de 11,8 ppm de los ligandos libres; y (c) un singlete a 1,74 (Me) ppm para el complejo $[\text{IrL2}]\text{Cl}$. Los espectros de masas (HR ESI(+)) MS) de los complejos catiónicos de fórmula (I) de la invención muestran relaciones masa/carga y distribuciones isotópicas completamente compatibles con sus estructuras moleculares. Así, los ligandos ($L_n=L1, L2$ o $L3$) muestran picos para los iones $[(L_n)+\text{H}]^+$, mientras que los complejos muestran picos para los cationes $[\text{Ir}(\text{C}^{\text{N}})_2(\text{N}^{\text{N}})]^+$.

1.7. Caracterización por difracción de rayos X

Se obtuvieron monocristales de $[\text{IrL2}]\text{Cl}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ y $[\text{IrL3}]\text{Cl}\cdot 0.5\text{CH}_3\text{OH}\cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ adecuados para difracción de rayos X, mediante difusión lenta de diclorometano en una solución metanólica de $[\text{IrL2}]\text{Cl}$ y por evaporación lenta de una solución de $[\text{IrL3}]\text{Cl}$ en metanol. En la Tabla 1 se recogen las distancias y los ángulos de enlace con las correspondientes desviaciones estándar.

Distancias/ángulos	$[\text{IrL2}]\text{Cl}$	Distancias/ángulos	$[\text{IrL3}]\text{Cl}$
Ir(1)-N(1)	2.159(7)	Ir(1)-N(1)	2.164(8)
Ir(1)-N(2)	2.148(8)	Ir(1)-N(2)	2.172(8)
Ir(1)-N(4)	2.042(7)	Ir(1)-N(4)	1.97(2)
Ir(1)-N(5)	2.052(7)	Ir(1)-N(5)	2.047(9)
Ir(1)-C(33)	2.008(10)	Ir(1)-C(25)	2.039(4)
Ir(1)-C(22)	2.020(9)	Ir(1)-C(36)	2.07(2)
N(2)-Ir(1)-N(1)	76.5(3)	N(1)-Ir(1)-N(2)	76.4(3)
C(33)-Ir(1)-N(5)	81.9(4)	C(25)-Ir(1)-N(5)	79.9(3)
C(22)-Ir(1)-N(4)	80.8(3)	C(36)-Ir(1)-N(4)	82.1(8)

Tabla 1: Distancias y ángulos de enlace seleccionados para los complejos $[\text{IrL2}]\text{Cl}$ e $[\text{IrL3}]\text{Cl}$.

La estructura molecular de los complejos analizados tiene una geometría pseudo-octaédrica con una disposición *trans*-N,N y *cis*-C,C para los ligandos C^N. En ambos complejos las distancias entre el átomo de iridio y los átomos de nitrógeno de los ligandos β -carbolina (2,148(8) Å a 2,172(8) Å) son más largas que los correspondientes a los de los átomos de nitrógeno de los ligandos C^N (2-fenilpiridinato). Los ángulos de torsión (C-C-C-N) y (N-C-C-

N) para el ligando C^N y ligandos auxiliares N^N respectivamente, son pequeños (< 4 Å para [IrL2]⁺ y < 7 Å para [IrL3]⁺), lo cual confirma la coplanaridad virtual de las dos entidades aromáticas que forman cada ligando. Esta coplanaridad contrasta fuertemente con los ángulos descritos para complejos octaédricos con otros ligandos azolil-β-carbolina, en los que se observan ángulos N-C-C-N mayores debido a un impedimento estérico elevado entre los grupos N-H o N-Me de la β-carbolina, y los grupos C-H y N-H del anillo azolilo. Por ejemplo, para complejos de Ir(III) similares se han descrito ángulos N-C-C-N de 23,3° y 20,5° para 1-(quinolin-2-il)-β-carbolina (He L. et al. *Chem. Sci.*, 2015, 6, 5409–5418.) y 9-metil-1-(quinolin-2-il)-β-carbolina (He L., et al., *Dalt. Trans.*, 2018, 47, 6942–6953.), respectivamente. Así, podemos inferir que la sustitución de anillos de piridilo o imidazolilo por una entidad tiazolil puede proporcionar mayor estabilidad a los complejos catiónicos de Ir(III) de fórmula (I) de la invención. El análisis de las estructuras cristalinas de los complejos de la invención también reveló la existencia de diferentes enlaces de hidrógeno e interacciones π-π que estabilizan la red cristalina.

15

1.8. Estabilidad de los complejos de la invención

La estabilidad de los complejos en disolución (10⁻² M, CD₃CN) se estudió a oscuras y, a continuación, bajo diferentes fuentes de luz (sol y luz azul), recogiendo su evolución mediante espectroscopia ¹H RMN. La figura 1 muestra el estudio de fotodegradación llevado a cabo para el complejo de la invención [IrL2]Cl como ejemplo representativo. No se observaron síntomas de degradación en ausencia de luz (24h), o bajo exposición solar (5 días).

20

1.9. Propiedades electroquímicas y fotofísicas de los complejos de la invención

Se llevaron a cabo cálculos teóricos de tipo (DFT) y de tipo (TD-DFT) para los complejos catiónicos de fórmula (I) de los complejos de la invención [IrL1]⁺ - [IrL3]⁺, así como para el complejo de referencia [Ir(ppy)₂(bpy)]⁺, [1]⁺ para entender mejor las propiedades electroquímicas y fotofísicas de los complejos de la invención en comparación con los del complejo de referencia. Los cálculos se llevaron a cabo al nivel B3LYP/(6-31G(d,p)+LANL2DZ) (Becke et al., *Chem. Phys.*, 1993, 985648-5652; Lee et al. (*Phys. Rev. B.*, 1988, 37, 785-789; Hay et al., *J. Chem. Phys.*, 1985, 82, 299-310), e incluyeron los efectos del disolvente (CH₃CN).

30

Los cálculos predicen una estructura –pseudo-octaédrica en su estado electrónico fundamental (S₀), de acuerdo con las estructuras moleculares determinadas por difracción de rayos X. Las topologías de los orbitales moleculares (MOs) frontera desde el HOMO-2

35

(HOMO= orbital molecular ocupado de más energía) hasta el LUMO+2 (LUMO= orbital molecular desocupado de menor energía) son similares para los tres complejos [IrL1]⁺ - [IrL3]⁺ estudiados. En general, en este tipo de complejos [Ir(C[^]N)₂(N[^]N)]⁺, como los complejos de la invención, o el complejo de referencia [1]⁺, el orbital LUMO se encuentra localizado predominantemente sobre los ligandos N[^]N y, en consecuencia, su energía se encuentra afectada de manera significativa por la identidad y las propiedades electrónicas de dicho ligando. Así, de manera general, el reemplazo de un ligando bipyridina del complejo [1]⁺ por un ligando β-carbolina de los complejos de la invención estabiliza de manera importante el LUMO. Esto puede ser interpretado sobre la base de la mayor conjugación π de las β-carbolinas en comparación con la bipyridina. Esto se confirma con la aún mayor estabilidad del orbital LUMO en el complejo [IrL3]⁺ en comparación con los otros complejos de la invención estudiados, debido a la presencia de la unidad benzotiazol con mayor aromaticidad. Las diferencias de energía entre los orbitales HOMO-LUMO calculados para los complejos de la invención [IrL1]⁺, [IrL2]⁺ e [IrL3]⁺ son menores que la obtenida para el complejo de referencia [1]⁺ como consecuencia de la importante estabilización del orbital LUMO con los ligandos derivados de β-carbolina. La figura 1 muestra una representación esquemática de los valores de energía de los orbitales moleculares frontera para el complejo de referencia [1]⁺ y los complejos de la invención [IrL1]⁺, [IrL2]⁺ e [IrL3]⁺.

Para los 3 complejos de la invención estudiados de manera representativa, se caracterizaron mediante TD-DFT en el nivel B3LYP/(6-31G^{**}+LANL2DZ) los estados excitados triplete y singlete, tal como se recoge en la tabla de la figura 2. Las energías de emisión fosforescente (E_{em}) estimada como la diferencia de energía vertical entre T₁ y S₀ en la geometría de mínima energía del estado T₁ se incluyen en la Tabla 2 y se muestran de manera esquemática en la figura 3.

Complejo	ΔE(eV; nm)	E _{em} (eV; nm)
[1] ⁺	2.35; 527	2.09; 595
[IrL1] ⁺	2.08; 596	1.83; 677
[IrL2] ⁺	2.14; 579	1.91; 650
[IrL3] ⁺	2.01; 618	1.77; 701

Tabla 2: Diferencias de energía entre los estados S₀ y T₁ y la energía de emisión para el estado T₁.

Los valores calculados recogidos en la tabla 2 predicen adecuadamente las tendencias observadas para los valores experimentales determinados para las longitudes de onda de

emisión. Así, los complejos de la invención muestran energías de emisión desplazadas hacia valores de menor energía (mayores longitudes de onda) en comparación con las del complejo de referencia [1]⁺, en concordancia con un valor de energía similar del orbital HOMO en todos ellos, pero un valor de mayor energía para el orbital LUMO del complejo de referencia [1]⁺.

5 Este resultado confirma una emisión con una marcada naturaleza HOMO→LUMO.

1.10 Espectroscopía de emisión

Los espectros de emisión para los complejos de la invención [IrL1]Cl, [IrL2]Cl e [IrL3]Cl se determinaron en acetonitrilo desoxigenado (10⁻⁵ M) a temperatura ambiente y se muestran en la figura 4. Todos los complejos muestran una única banda ancha desestructurada compatible con una transferencia de carga (CT) dominante para el estado excitado emisor. El máximo de la banda de emisión (tabla 3) se observa a 641 nm para el complejo [IrL1]Cl, mientras que para el complejo [IrL2]Cl el correspondiente máximo se mueve hacia el azul (605 nm) y en el caso del complejo [IrL3]Cl (652 nm) hacia el rojo. Además, dichos complejos tienen desplazamientos de Stokes amplios ($\lambda_{em} - \lambda_{ex} > 200$ nm) que son concordantes con un mecanismo de emisión por fosforescencia.

Adicionalmente, se determinaron experimentalmente los tiempos de vida media del estado excitado (τ) de dichos complejos de la invención en acetonitrilo desoxigenado. El complejo [IrL2]Cl muestra un tiempo de vida cinco veces más largo que los otros dos complejos tal como se puede ver en la tabla 3, probablemente debido a un papel protector del grupo metilo, que evita procesos de extinción de la emisión (quenching). Una vez más dichos valores son compatibles con la fosforescencia como mecanismo de emisión.

Complejo	λ_{ex} (nm)	λ_{em} (nm)	τ (ns)	Φ_{PL} (%)
[1]PF ₆	355 ^[a]	585 ^[a]	430 ^[a]	14 ^[a]
	420 ^[b]	602 ^[b]	275 ^[b]	9.29 ^[b]
[IrL1]Cl	405	641	125	2.08
[IrL2]Cl	405	605	668	1.83
[IrL3]Cl	405	652	183	0.54

25 **Tabla 3:** Propiedades fotofísicas determinadas en acetonitrilo a 25 °C.

1.11. Ensayos electroquímicos.

Los potenciales redox de los complejos de la invención [IrL1]Cl, [IrL2]Cl e [IrL3]Cl se determinaron de manera experimental en disoluciones (5x10⁻⁴ M) en acetonitrilo desoxigenado

con [ⁿBu₄N][PF₆] (0,1 M) como electrolito soporte y usando un sistema con 3 electrodos, que incluía un electrodo de trabajo de carbono vítreo. El oxígeno fue eliminado utilizando un flujo de argón (burbujeo). Los potenciales se dan frente al par ferricinio/ferroceno (Fc⁺/Fc).

- 5 Las tendencias que se observan para los band gaps electroquímicos determinados experimentalmente ($\Delta E_{1/2}$), incluidos en la tabla 4, encajan aproximadamente con los band gaps HOMO-LUMO determinados de manera teórica. Por ejemplo, los 3 complejos de la invención [IrL1]Cl, [IrL2]Cl e [IrL3]Cl muestran valores de $\Delta E_{1/2}$ y band gaps HOMO-LUMO menores que los descritos por E. Zysman-Colman et al. (Inorg. Chem. 2011, 50 (22), 11514–
10 11526) para el complejo de referencia [1]PF₆.

Complex	E ^{ox} _{1/2} (V)	E ^{red} _{1/2} (V)	$\Delta E_{1/2}$ (V)
^[b] [1]PF ₆	+0.87 (r)	-1.78 (r)	2.65
[IrL1]Cl	+0.64 (ir)	-1.63 (ir)	2.47
	+0.84 (qr)	-2.06 (rev)	
[IrL2]Cl	+0.64 (ir)	-1.65 (ir)	2.51
	+0.88 (qr)	-2.07 (rev)	
[IrL3]Cl	+0.65 (ir)	-1.52 (ir)	2.42
	+0.90 (qr)	-1.92 (rev)	

Tabla 4: Datos de voltamperometría cíclica referenciada para Fc⁺/Fc en solución de acetonitrilo 5x10⁻⁴ M para los complejos [IrL1]Cl, [IrL2]Cl e [IrL3]Cl de la invención. [b] datos publicados por Zysman-Colman et al., 2011.

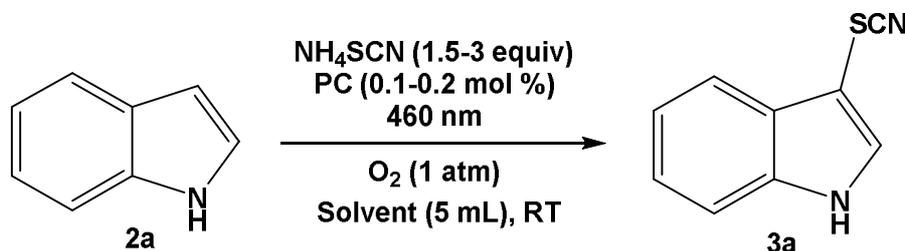
15

Ejemplo 2: Actividad fotocatalítica de los complejos de la invención

2.1. Tiocianación de 1H-indoles.

En primer lugar, se evaluó la actividad de los complejos de la invención como fotocatalizadores en reacciones de tiocianación de 1H-indoles. Para ello, se añadieron, en un tubo de ensayo grande para catálisis (20 ML), 3 equivalentes de NH₄SCN, una disolución con el correspondiente indol indicado en la tabla 5 en THF (0,5 mmol), y una disolución del correspondiente complejo de la invención ([IrL1]Cl, [IrL2]Cl e [IrL3]Cl en THF (% molar final indicado en la tabla 5) y THF. El tubo se selló con un septum y se llenó a continuación con un globo de O₂ (1 atm, 10 min) a través de una aguja. La mezcla se sometió a agitación durante
20 24 h bajo irradiación con luz (ver tabla 5) a temperatura ambiente. Después de 24 h la mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (15 mL) y lavada con salmuera. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre MgSO₄. Después de eliminar el disolvente bajo presión
25

reducida, el crudo de reacción fue purificado en una columna cromatográfica de gel de sílice usando éter de petróleo/ acetato de etilo (7:1-2:1).



Esquema 2: tiocianación regioselectiva del indol **2a**.

Complejo de la invención (mol %)	λ_{exc} (nm)	Oxidante	Disolvente	Time (h)	Rendimiento (%)
[IrL1]Cl (0.1%)	460	O ₂	THF	20	86
[IrL2]Cl (0.1%)	460	O ₂	THF	20	95
[IrL3]Cl (0.1%)	460	O ₂	THF	20	41
[1]Cl (0.1%)	460	O ₂	THF	20	63
RB (0.1%)	460	O ₂	THF	20	96
[IrL2]Cl (0.1%)	460	O ₂	THF	24	> 99
[IrL2]Cl (0.1)	Luz blanca*	O ₂	THF	24	42
[IrL2]Cl (0.2%)	460	O ₂	THF	16	97
[IrL2]Cl (0.2%)	460	O ₂	THF	20	> 99

5 **Tabla 5:** condiciones de las reacciones de tiocianación fotocatalítica del 1H-indol, **2a**, 0.5 mmol), NH₄SCN (3 equiv), complejo de la invención o RB (Rosa de bengala) (0.1 o 0.2 mol %), THF (5 mL), O₂ (1 atm, 10 min), bajo luz azul (LED, λ_{irr} = 460 nm, 23 W) o *luz blanca (Lámpara Compacta de Fluorescencia, 23 W), temperatura ambiente durante el tiempo especificado. Los rendimientos fueron determinados por ¹H RMN de los crudos de reacción y se expresan como el promedio de dos experimentos independientes. Se usó 1,3,5-trimetoxibenzeno como referencia interna para la determinación cuantitativa por RMN de ¹H .

10

Los resultados obtenidos fueron en la mayor parte de los casos muy superiores a los obtenidos con el complejo de referencia [1]Cl, y comparables a los obtenidos con Rosa de Bengala (Fan et al.). Es de remarcar que el rendimiento fue cuantitativo con la utilización de 0,1% mol de [IrL2]Cl al cabo de 24 horas, mientras que al aumentar la cantidad a 0,2% mol se obtuvo un rendimiento de 97% y cuantitativo (> 99%) a las 16 y 20 horas de reacción, respectivamente. Por otro lado, la utilización de luz azul proporciona mejores rendimientos que la luz blanca. La

15

tiocianación es regioselectiva, dado que solamente se obtuvo el producto de tiocianación en la posición C-3. El proceso es además eficiente, seguro y sostenible dado que el rendimiento obtenido es elevado, y gracias al empleo de luz visible y oxígeno, sin generar desechos tóxicos.

5

Para comprobar la naturaleza del mecanismo de la reacción se llevaron a cabo ensayos en ausencia, bien del complejo de la invención (en este caso [IrL2]Cl), o bien de luz, o bien de NH₄SCN (Tabla 6). En todos los casos se obtuvieron rendimientos nulos o muy bajos probando la naturaleza fotocatalítica del proceso y demostrando que tanto el O₂ como el NH₄SCN participan activamente en la reacción. Además, se realizaron experimentos adicionales para determinar cuál es el agente oxidante efectivo o real en la reacción. Para ello se llevaron a cabo ensayos en presencia de TEMPO, dado que elimina o neutraliza superóxidos (scavanger) y de DABCO, dado que es un compuesto que desactiva (quenching) al oxígeno singlete (Tabla 6). En ambos casos el rendimiento se redujo drásticamente sugiriendo que tanto superóxido como oxígeno singlete están involucrados en el mecanismo de reacción.

15

Complejo de la invención (mol %)	Luz	SCN ⁻	Gas (atm)	Disolvente	Rendimiento (%)
--	Blue LED	NH ₄ SCN (3 equiv)	O ₂ (1)	THF	8
[IrL2]Cl (0.1)	Oscuridad	NH ₄ SCN (3 equiv)	O ₂ (1)	THF	< 1
[IrL2]Cl (0.1)	Blue LED	NH ₄ SCN (3 equiv)	N ₂ (1)	THF	5
[IrL2]Cl (0.1) ^[b]	Blue LED	-	O ₂ (1)	THF	0
[IrL2]Cl (0.1)/TEMPO (3 eq)	Blue LED	NH ₄ SCN (3 equiv)	O ₂ (1)	THF	8
[IrL2]Cl (0.1)/DABCO (3 eq)	Blue LED	NH ₄ SCN (3 equiv)	O ₂ (1)	THF	5

Tabla 6. Condiciones generales de reacción: 1*H*-indol (**2a**, 0,5 mmol), NH₄SCN 3 equiv o 0^[b], [IrL2]Cl (0,1 mol %), disolvente (5 mL), O₂ (1 atm), luz azul (LED, λ_{exc} = 460 nm), temperatura ambiente durante 24 h. Los rendimientos son el promedio de dos experimentos independientes. 1,3,5-Trimetoxibenzeno fue usado como referencia interna para las determinaciones por RMN de ¹H cuantitativo.

20

Para comprobar la versatilidad del procedimiento en función del tipo de indol de partida, se llevaron a cabo también experimentos con una variedad de indoles (2a a 2h) como sustratos, utilizando el complejo de la invención representativo $[\text{IrL}_2]\text{Cl}$ como fotocatalizador. Los resultados se recogen en la tabla 7:

	Sustrato (indol)	Producto	Rendimiento (%) ^[b]
1			100 (97)
2			97 (91)
3			77 (72)
4			70 (62)
5			83 (78)

	Sustrato (indol)	Producto	Rendimiento (%) ^[b]
6			100 (98)
7			100 (97)
8			89 (82)

Tabla 7: Condiciones generales de reacción: indol (0,5 mmol), NH₄SCN (1,5 mmol, 3 equiv), [Ir²]Cl (0,1 mol %), THF (5 mL), O₂ (1 atm, 10 min), luz azul (LED, λ_{irr} = 460 nm, 23 W), temperatura ambiente durante 24 h. Los rendimientos fueron determinados por RMN de ¹H mediante el análisis de los crudos de reacción usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como referencia interna. Los valores entre paréntesis muestran el rendimiento aislado.

5

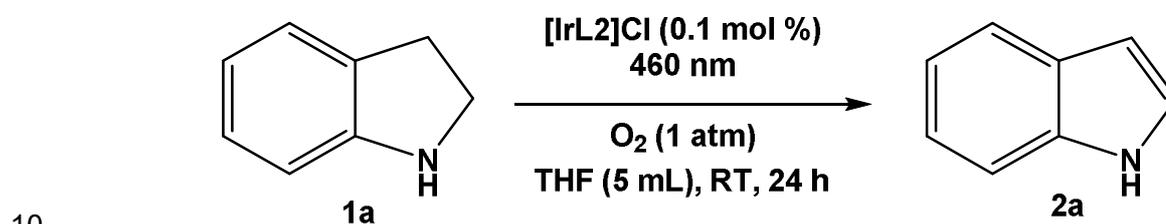
Los resultados muestran rendimientos muy elevados tanto para indoles con sustituyentes electro-donadores (electron-donating) (p.ej.: alcóxido, alquilo), como con sustituyentes que retiran electrones (electron-withdrawing) (p.ej.: halógeno), en varias posiciones (C1, C-2, C-5 y C-6), mostrando la gran versatilidad del procedimiento.

10

2.2. Deshidrogenación de indolinas.

Se llevaron a cabo también experimentos de deshidrogenación oxidativa de diferentes indolinas con la utilización de los complejos de la invención como fotocatalizadores.

Para ello se añadió en un tubo de ensayo para catálisis grande (20 ML) una disolución de la correspondiente indolina en THF y una disolución de **[IrL2]Cl** en THF (ver tabla 8 para las condiciones y cantidades específicas de reacción). Los tubos se sellaron con un septum y se llenaron a continuación con un globo de O₂ (1 atm) usando una aguja. La mezcla se mantuvo con agitación durante 24 h bajo irradiación con luz azul (460 nm, 23 W). Tras las 24 h se eliminó el disolvente y el rendimiento fue estimado por RMN de ¹H usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como referencia interna. El espectro de RMN de ¹H coincide con el descrito en la bibliografía (Ruchun Yang et al., *J. Org. Chem* **2020**, 85 (11), 1–39).



Esquema 3: deshidrogenación oxidativa de la indolina **1a**.

También se llevaron a cabo ensayos comparativos con Rosa de Bengala a diferentes concentraciones, obteniéndose rendimientos mucho peores que los obtenidos con el complejo de la invención (Tabla 8).

Además, para obtener información sobre el mecanismo de la reacción se llevaron a cabo ensayos en ausencia, del complejo de la invención (en este caso **[IrL2]Cl**), o bien de luz, o bien de NH₄SCN (Tabla 8). En todos los casos se obtuvieron rendimientos nulos o muy bajos probando la naturaleza fotocatalítica del proceso y demostrando que tanto el O₂ como el NH₄SCN participan activamente en la reacción.

Los experimentos de control realizados mostraron (tabla 8) que el mecanismo de reacción es fotocatalítico dado que para la obtención de un rendimiento adecuado se requiere tanto la presencia del fotocatalizador (complejo de la invención) como la presencia de luz.

Un experimento con N₂ confirmó que la participación de O₂ es necesaria en el proceso de deshidrogenación y, los experimentos con DABCO y TEMPO sugieren que el oxidante real es el oxígeno singlete, aunque el radical O₂^{-•} también parece participar en la oxidación.

30

Catalizador	λ_{exc} (nm)	Gas	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
[IrL2]Cl (0.1%)	460	O ₂	THF	8	72
[IrL2]Cl (0.1%)	460	O ₂	THF	24	92
RB (0.1%)	460	O ₂	THF	8	22
RB (0.1%)	460	O ₂	THF	24	40
[IrL2]Cl (0.1%)	-	O ₂	THF	24	-
-	460	O ₂	THF	24	-
[IrL2]Cl (0.1%)	460	N ₂	THF	24	5
[IrL2]Cl (0.1%) /3eq DABCO	460	O ₂	THF	24	8
[IrL2]Cl (0.1%) /3eq TEMPO	460	O ₂	THF	24	74

Tabla 8: indolina (1a, 0,5 mmol), fotocatalizador (0,1 mol %), disolvente (5 mL), O₂ (1 atm), luz azul (LED, λ_{irr} = 460 nm, 23 W), temperatura ambiente durante 8 o 24 h. Los rendimientos fueron determinados mediante análisis por ¹H RMN de los crudos de reacción usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como referencia interna.

5

Las condiciones de reacción se aplicaron a otras indolinas diferentes, comprobando que los complejos de la invención pueden ser utilizados con éxito como fotocatalizadores para la deshidrogenación de indolinas con grupos funcionales electro-donadores (alquilo, por ejemplo) o que retiran electrones (halógenos, por ejemplo) en diferentes posiciones (C-2, C-5).

10

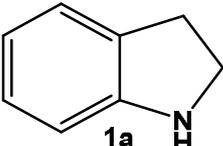
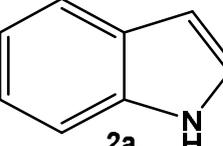
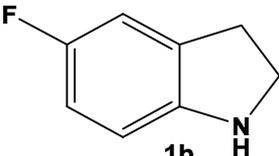
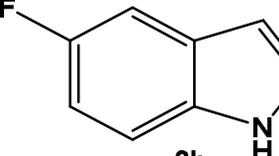
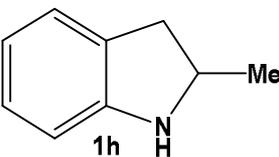
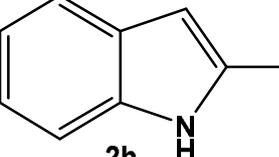
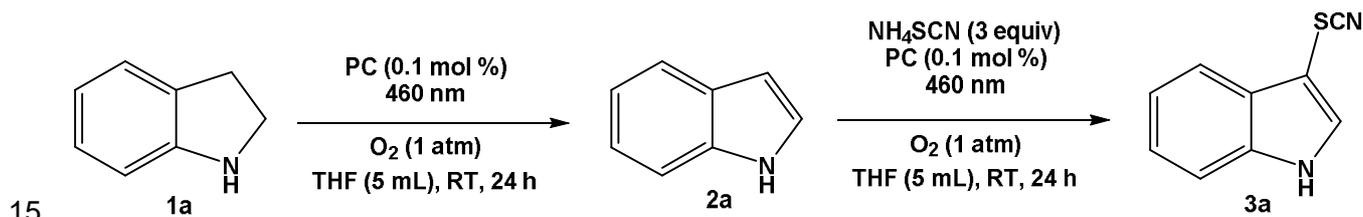
Sustrato (indolina)	Producto	Rendimiento (%)
 1a	 2a	90
 1b	 2b	70 ^[b]
 1h	 2h	83

Tabla 9: Condiciones generales de reacción: indolina (0,5 mmol), **[Ir2]Cl** (0,1 mol %), THF (5 mL), O₂ (1 atm, 10 min), luz azul (LED, 460 nm, 23 W), agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Los rendimientos fueron determinados mediante análisis de ¹H RMN de los crudos de reacción usando 1,3,5-trimetoxibenceno como referencia interna. Los valores de rendimiento son el resultado de dos experimentos independientes.

2.3. Procedimiento one-pot para la tiocianación de indoles a partir de la correspondiente indolina

A continuación, se llevaron a cabo diferentes ensayos en los que se obtuvieron indoles con el grupo tiocianato de manera regioselectiva en la posición C-3, a partir de las correspondientes indolinas, de manera one-pot, es decir, sin la necesidad de aislar el indol intermedio. La tabla 10 recoge los resultados obtenidos tomando como sustrato indolina y usando como complejo de la invención representativo **[IrL2]Cl** (esquema 4), en comparación con los resultados obtenidos con Rosa de Bengala o con eosina Y.



Esquema 4: Obtención de tiocianato-índoles a partir de indolinas mediante un proceso One-pot

Catalizador (mol %)	λ_{exc} (nm)	Gas (atm)	Disolvente	Tiempo(h)	Conversión (%) A/B/C
RB (0.1%)	460	O ₂	THF	24/24	0/50/50
Eosina Y (0.1%)	460	O ₂	THF	24/24	91/9/0
[IrL2]Cl (0.1%)	460	O ₂	THF	24/24	0/3/97

Tabla 10. Condiciones de reacción: indolina (**1a**, 0,5 mmol), NH₄SCN (1,5 mmol, 3 equiv), catalizador (0,1 mol %), disolvente (5 mL), O₂ (1 atm), luz azul LED (460 nm) a temperatura ambiente durante 2 periodos de 24 + 24 h. Los valores de % se refieren a A= % de la indolina de partida **1a** al final del procedimiento one-pot de la presente invención; B= % del indol intermedio **2a** al final del procedimiento one-pot de la presente invención; y C= % del C-3 tiocianato-indol final **3a** después del procedimiento one-pot de la presente invención.

Tal, como se puede observar, la utilización del complejo de la invención proporcionó un resultado mucho mejor que el de los experimentos comparativos con eosina y Rosa de Bengala.

- 5 El procedimiento one-pot de la invención se llevó a cabo también, tomando otras indolinas como sustratos de partida, tanto con sustituyentes electro-donadores, como con sustituyentes que retiran electrones en diferentes posiciones, tal como se muestra en la tabla 11:

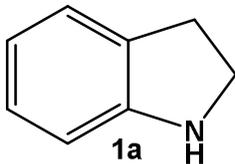
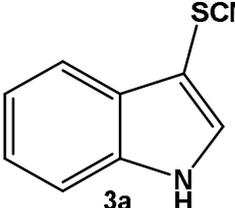
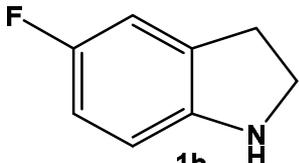
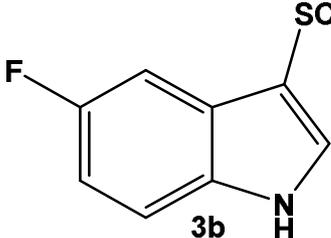
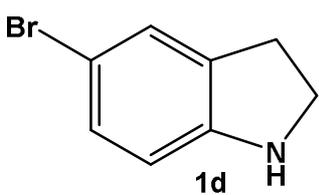
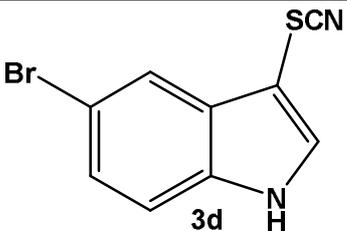
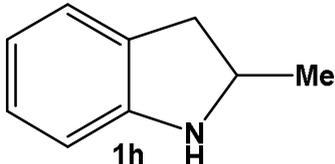
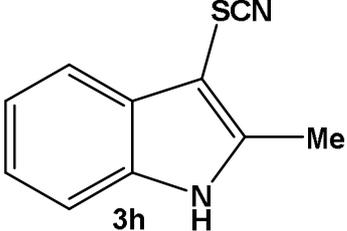
	Substrato	Producto	Rendimiento (%)
1			89
2			69 ^[b]
3			30 ^[b]
4			88

Tabla 11. Condiciones generales de reacción: indolina (0,5 mmol), **[Ir2]Cl** (0,1 mol % o ^[b] 0,3 mol %), THF (5 mL), O₂ (1 atm, 10 min), luz azul (LED, 460 nm, 23 W), agitación a temperatura ambiente durante 2 periodos de 24+24 h. Los rendimientos fueron determinados por análisis

de ^1H RMN de los crudos de reacción usando 1,3,5-trimetoxibenzeno como referencia interna. Los valores de rendimiento son el resultado de dos experimentos independientes.

Ejemplo 3: Complejos de Iridio(III) de la invención para uso antitumoral en terapia fotodinámica.

5 Se ha evaluado la actividad citotóxica de estos mismos complejos frente a células humanas de cáncer de próstata (PC-3), tanto en la oscuridad, como tras irradiación con luz.

Para realizar este ensayo, se sembraron las células PC-3 (obtenidas comercialmente de American Type Culture Collection) en placas de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 4000
10 células por pocillo. Después de una incubación de 24 h para permitir que las células se adhieran a la base de los pocillos, se trataron dos placas en paralelo con diferentes concentraciones del complejo $[\text{IrL}_3]\text{Cl}$ de la presente invención (entre 10 y 0,01 mM) disueltos en medio de cultivo. Las placas se incubaron 1 h a $37\text{ }^\circ\text{C}$ para permitir la internalización de los compuestos en las células y seguidamente, una de las placas se mantuvo en la oscuridad
15 y la otra se irradió con una lámpara LED a una longitud de onda de 450 nm durante 60 minutos, aplicando una dosis de luz de 24 J/cm^2 . Seguidamente se incubaron ambas placas a $37\text{ }^\circ\text{C}$ en atmósfera de CO_2 al 5% en la oscuridad durante 48 h.

Para determinar la viabilidad celular después del tratamiento, se realizó un ensayo MTT, que
20 se basa en la reducción metabólica del Bromuro de 3-(4,5- dimetiliazol-2-ilo)-2,5- difeniltetrazol (MTT). Para ello se eliminó el medio de cultivo y se lavaron los pocillos con PBS (solución salina tamponada con fosfato). Se añadieron 110 μL de solución MTT en proporción 1:10 con medio de cultivo a cada pocillo. Las células se incubaron durante otras 2h. Al final del período de incubación, el medio se eliminó y los cristales de formazán formados a partir
25 del MTT se disolvieron en DMSO (200 μL por pocillo).

La viabilidad celular se evaluó determinado la absorbancia de cada pocillo a 570 nm con un espectrofotómetro (BioTek, Winooski, USA). Los valores de IC_{50} (concentración de compuesto necesaria para reducir el crecimiento de las células en un 50 por ciento) se calcularon
30 mediante una curva de regresión no lineal ajustada a cuatro parámetros, usando el programa Gen5 Data Analysis (BioTeck). El índice fototóxico (PI) se estableció aplicando la fórmula: $\text{PI} = \text{IC}_{50\text{oscuridad}}/\text{IC}_{50\text{irradiación}}$.

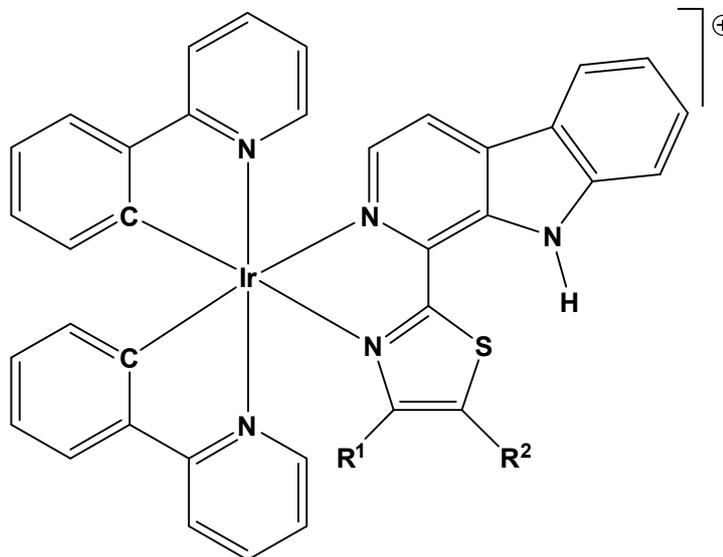
Compuesto	λ_{exc} (nm)	λ_{em} (nm)	Φ (%)	τ (ns)	IC ₅₀ (μ M) Oscuridad	IC ₅₀ (μ M)* Luz (60 min)	P.I.
[IrL3]Cl	405	652	0.53	183	3.291	0.048	68

Tabla 12. * Para irradiar se ha utilizado luz azul LED (λ_{irr} = 460 nm)

Así, se ha podido constatar cómo su actividad antiproliferativa se ve potenciada considerablemente tras activación con luz azul, lo que permite considerar su utilización como
5 fotosensibilizadores para el tratamiento de este tipo de enfermedades mediante terapia fotodinámica.

REIVINDICACIONES

1. Un complejo de Iridio(III) de fórmula $(M^+)_nX^{n-}$ en el que X^{n-} es un anión y M^+ es un complejo catiónico de fórmula (I), o un estereoisómero del mismo:



(I)

5

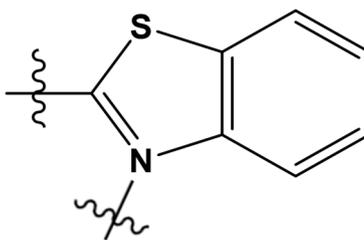
en el que:

- R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H y C_1-C_6 alquilo;

o

- R^1 y R^2 están unidos formando un anillo aromático de 6 átomos de carbono para formar un grupo B:

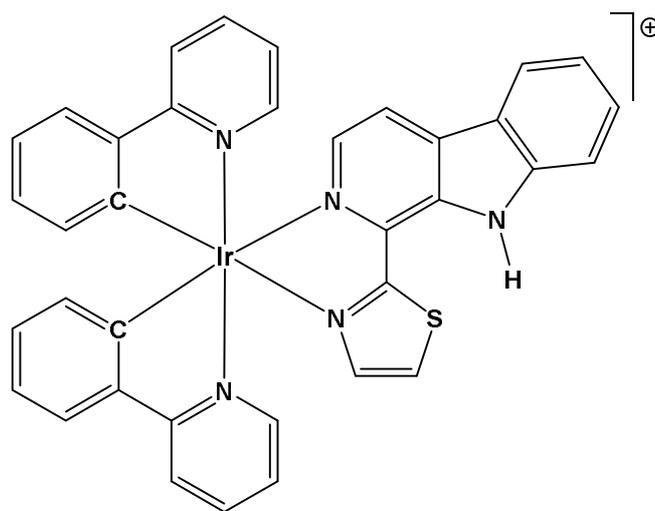
10



(B).

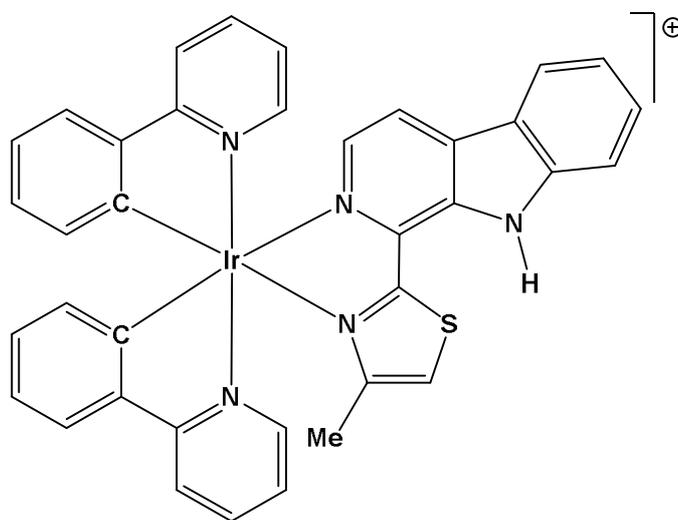
2. Un complejo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X^{n-} se selecciona de entre el grupo que consiste en Cl^- , I^- , $CF_3SO_3^-$, $CH_3-C_6H_4-SO_3^-$, PF_6^- , BF_4^- y NO_3^- .
3. Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^1 y R^2 son ambos H y, M^+ es un complejo catiónico de fórmula (Ia), o un estereoisómero del mismo:

15



(Ia)

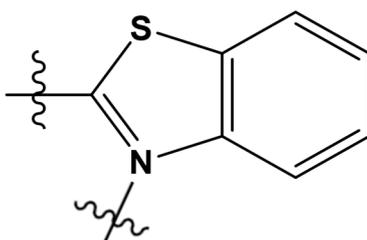
4. Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^1 es metilo y R^2 es H y, M^+ es un complejo catiónico de fórmula (Ib), o un estereoisómero del mismo:



(Ib)

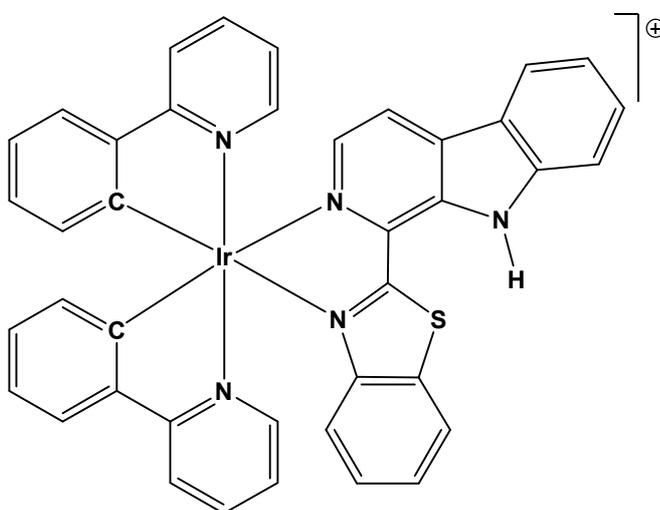
10

5. Un complejo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^1 y R^2 están unidos formando un anillo aromático de 6 átomos de carbono para formar un grupo benzotiazol (B):



(B)

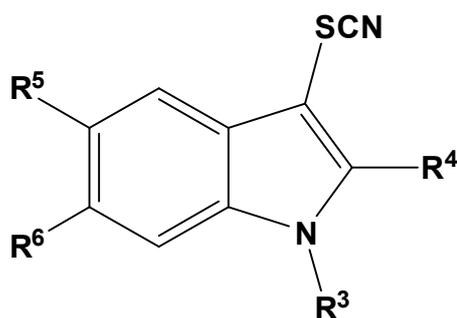
y M^+ es un complejo catiónico de fórmula (Ic), o un estereoisómero del mismo:



(Ic)

5

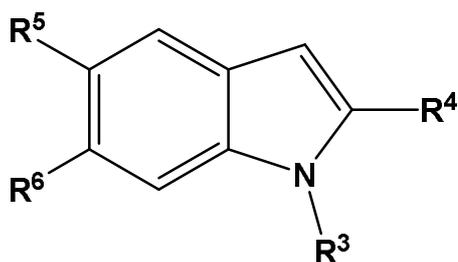
6. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II):



(II)

10

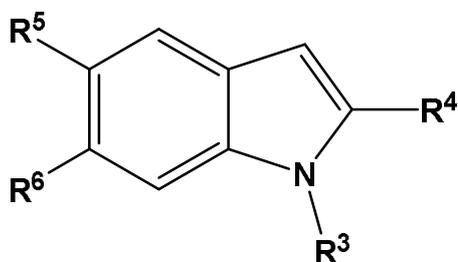
En donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, C_1 - C_6 alquilo y C_1 - C_6 alcoxi y en el que dicho procedimiento comprende: (ii) mezclar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

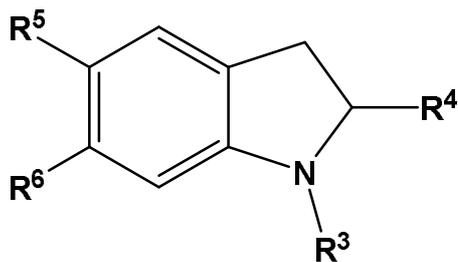
con una sal de SCN^- ; cabo a temperatura ambiente, irradiando con luz azul y en presencia de O_2 y de un complejo de Iridio(III) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

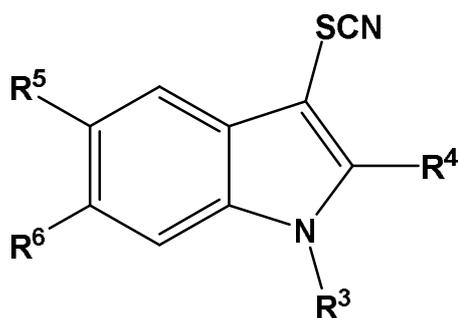
- 10 en donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo y $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi y en el que dicho procedimiento comprende: (i) oxidar un compuesto de fórmula (III):



(III)

- 15 a temperatura ambiente, irradiando con luz azul y en presencia de O_2 y un complejo de Iridio(III) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Procedimiento de obtención one-pot de un compuesto de fórmula (II):

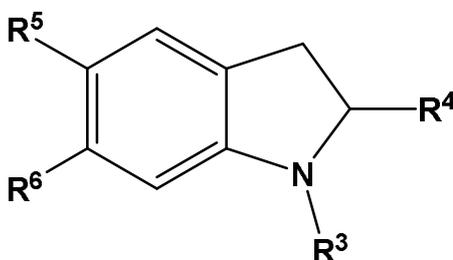


(II)

en donde R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo que consiste en H, halógeno, C_1 - C_6 alquilo y C_1 - C_6 alcoxi y en el que dicho procedimiento comprende las siguientes etapas:

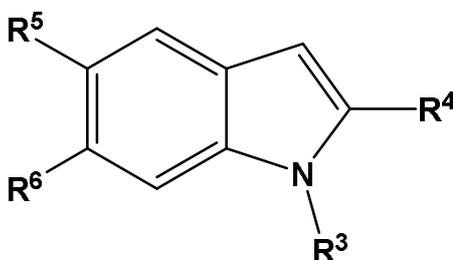
5

(i) oxidar un compuesto de fórmula (III):



(III)

para obtener una primera mezcla que comprende un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

10

y

(ii) añadir a dicha primera mezcla una sal de ^-SCN ;

15

en donde cada una de las etapas (i) e (ii) se llevan a cabo a temperatura ambiente, irradiando con luz azul y en presencia de O_2 y un complejo de Iridio(III) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son H.

10. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que R³, R⁴ y R⁵ son H y R⁶ es un halógeno.
- 5 11. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que R⁴, R⁵ y R⁶ son H y R³ es un C₁-C₆ alquilo.
12. Un complejo de Iridio(III) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como medicamento.
- 10 13. Un complejo de Iridio(III) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento del cáncer.
14. Un complejo de Iridio(III) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso antitumoral en terapia fotodinámica.
- 15 15. Un complejo de Iridio(III) para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14, en el que dicho complejo de Iridio(III) se administra junto a, o antes de, la administración de radioterapia.
- 20 16. Composición farmacéutica que comprende un complejo de Iridio(III) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 17. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, para uso como medicamento.
18. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, para uso en el tratamiento del cáncer.
- 30 19. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, para uso antitumoral en terapia fotodinámica.
- 35 20. Composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 o 19, en el que dicho complejo de Iridio(III) se administra junto a, o antes de, la administración de radioterapia.

FIGURA 1

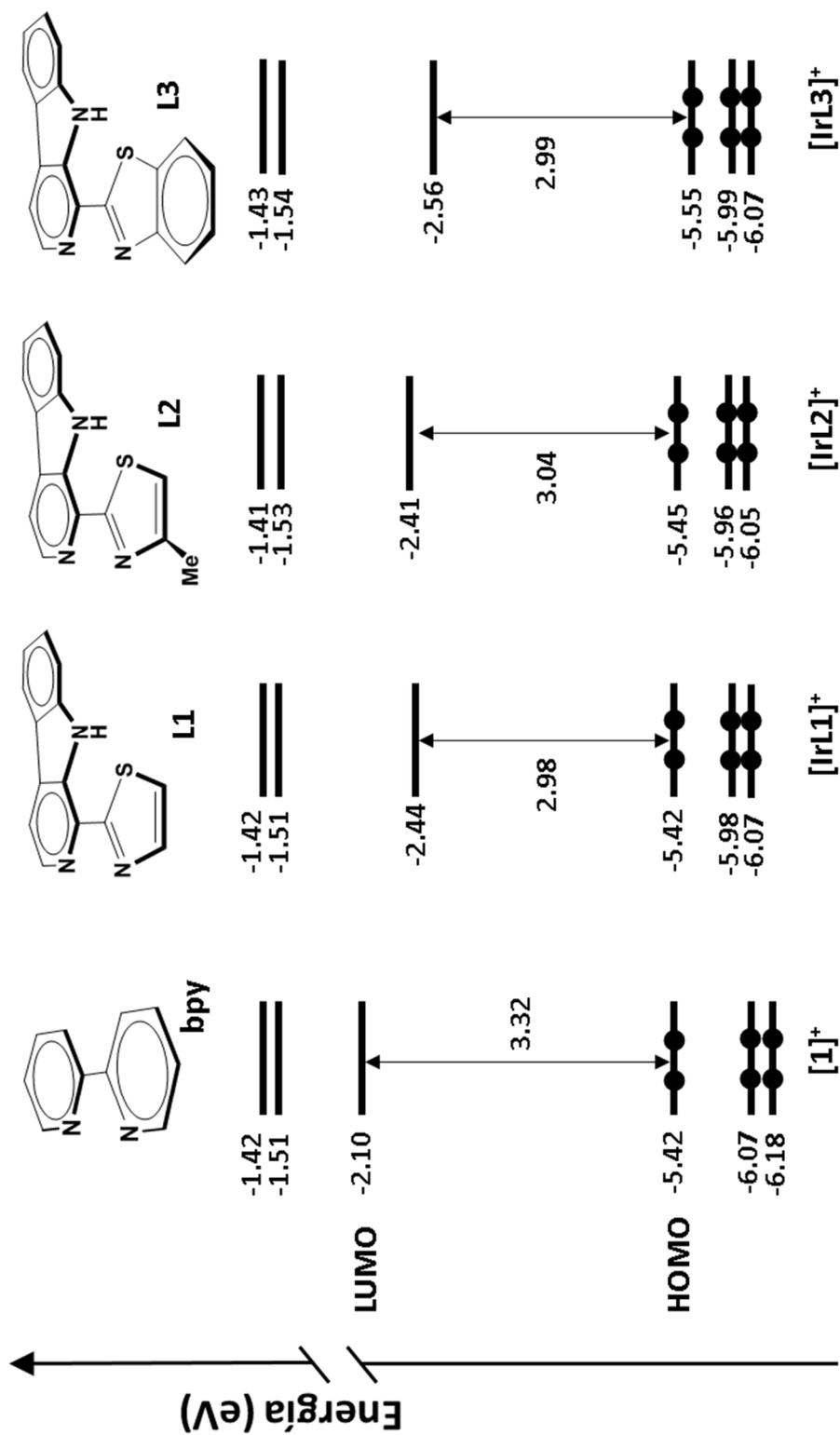


FIGURA 2

Complejo	Estado	Energía (eV)	λ (nm)
[1] ⁺	T ₁	1.717	722.10
	T ₂	2.819	439.82
	T ₃	2.880	430.50
	S ₁	2.220	558.49
	S ₂	3.024	410.00
	S ₃	3.138	395.11
[IrL1] ⁺	T ₁	1.541	804.57
	T ₂	2.394	517.90
	T ₃	2.546	486.98
	S ₁	1.933	641.41
	S ₂	2.783	445.51
	S ₃	2.816	440.28
[IrL2] ⁺	T ₁	1.728	717.50
	T ₂	2.396	517.46
	T ₃	2.570	482.43
	S ₁	1.995	621.47
	S ₂	2.786	445.03
	S ₃	2.787	444.87
[IrL3] ⁺	T ₁	1.514	818.92
	T ₂	2.330	532.12
	T ₃	2.461	503.80
	S ₁	1.890	656.00
	S ₂	2.654	467.16
	S ₃	2.686	461.59

FIGURA 3

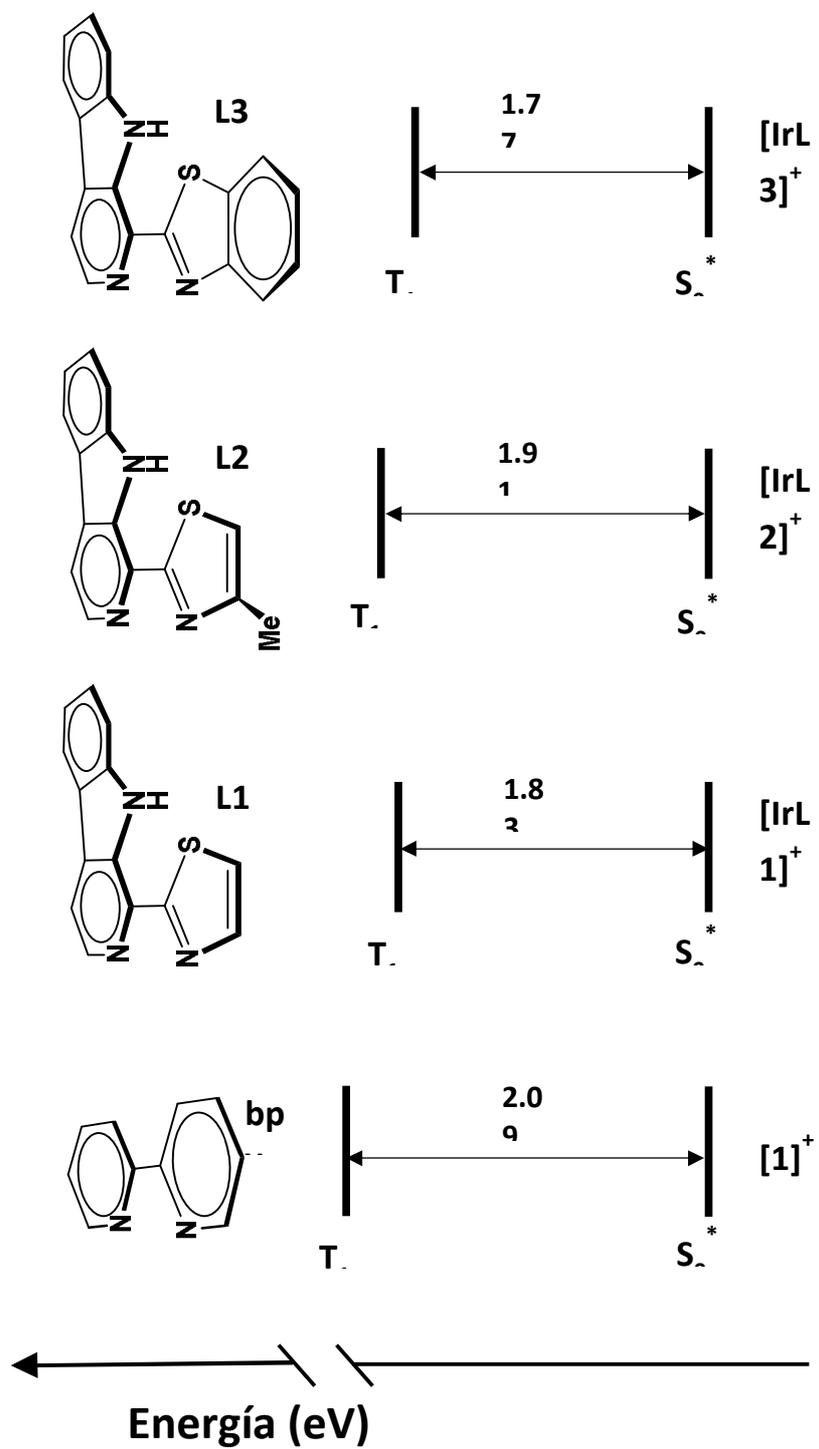
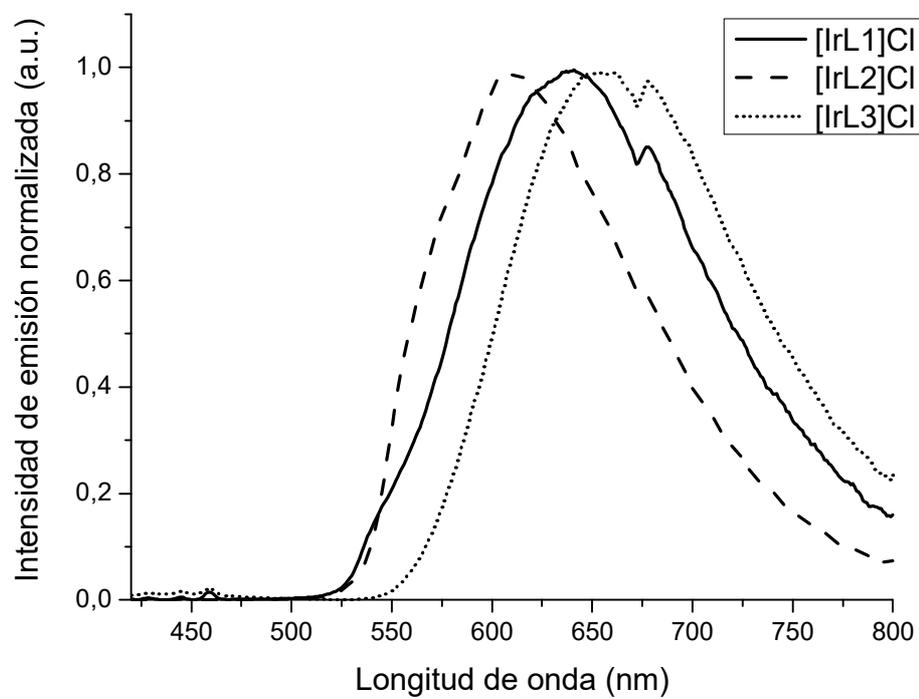


FIGURA 4





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 202031190

22 Fecha de presentación de la solicitud: 27.11.2020

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ERTL, C.D. et al. "Highly Stable Red-Light-Emitting Electrochemical Cells". Journal of the American Chemical Society 2017, Volumen 139, Número 8, páginas 3237-3248. [Disponible en línea el 03.02.2017]. DOI: 10.1021/jacs.6b13311. ISSN: 0002-7863; 1520-5126 (en línea). Ver página 3237, resumen; página 3239, esquema 1; página 3238, resultados y discusión.	1-20
A	GÄRTNER, F. et al. "Synthesis, Characterization and Application of Iridium(III) Photosensitisers for Catalytic Water Reduction". Chemistry: A European Journal 2011, Volumen 17, Número 25, páginas 6998-7006. [Disponible en línea el 06.05.2017]. DOI: 10.1002/chem.201100235; ISSN: 0947-6539; 1521-3765 (en línea). Ver página 6998, resumen; página 6999, esquema 2; página 7000.	1-20
A	HE, L. et al. "Theranostic Iridium(III) Complexes as One- and Two-Photon Phosphorescent Trackers to Monitor Autophagic Lysosomes". Angewandte Chemie International Edition 2014, Volumen 53, Número 45, páginas 12137-12141. [Disponible en línea el 22.09.2014]. DOI: 10.1002/chem.201100235; ISSN: 0044-8249; 1521-3773 (en línea). Ver página 12137, resumen; 12138, figura 1 y columna 2, párrafo 3; página 12140, columna 1, párrafo 2-columna 2, párrafo 1.	1-20
A	YANG, X.-H. et al. "Synthesis, properties, DTF calculations, and cytotoxic activity of phosphorescent iridium(III) complexes with heteroatom ancillary ligands". Journal of Coordination Chemistry 2020, Volumen 73, Número 14, páginas 2004-2014. [Disponible en línea el 07.08.2020]. DOI: 10.1002/chem.201100235; ISSN: 0044-8249; 1521-3773 (en línea). Ver página 2004, resumen; página 2005; página 2006; página 2013, conclusión.	6-11
	FAN, W. et al. "A Visible-Light-Promoted Aerobic Metal-Free C-3 Thycyanation of Indoles". Journal of Organic Chemistry 2014, Volumen 79, Número 21, páginas 10588-10592. [Disponible en línea el 09.10.2014]. DOI: 10.1021/jo5015799. ISSN: 0022-3263; 1520-6904 (en línea). Ver página 10588, resumen; página 10591, esquema 4.	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
16.11.2021

Examinador
G. Esteban García

Página
1/3



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 202031190

22 Fecha de presentación de la solicitud: 27.11.2020

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CHEN, S. et al. "Picomole-Scale Real-Time Photoreaction Screening: Discovery of the Visible-Light-Promoted Dehydrogenation of Tetrahydroquinolines under Ambient Conditions". <i>Angewandte Chemie International Edition</i> 2016, Volumen 55, Número 32, páginas 9345-9349. [Disponible en línea el 20.06.2016]. DOI: 10.1002/anie.201603530_ ISSN: 0044-8249; 1521-3773 (en línea). Ver página 9345, resumen; ver página 9346, figura 1b.	6-11
A	HATI, S. et al. "Oxidative dehydrogenation of C-C and C-N bonds: A convenient approach to access diverse (dihydro)heteroaromatic compounds". <i>Beilstein Journal of Organic Chemistry</i> 2017, Volumen 13, páginas 1670-1692. [Disponible en línea el 15.08.2017]. DOI: 10.3762/bjoc.13.162_ ISSN: 1860-5397. Ver página 1670, resumen; página 1679, esquema 17; página 1684, esquema 30.	6-11
A	LIU, J. et al. "Ruthenium(II) polypyridyl complexes as mitochondria-targeted two-photon photodynamic anticancer agents". <i>Biomaterials</i> 2015, Volumen 56, páginas 140-153. [Disponible en línea el 17.04.2015]. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.04.002_ ISSN: 0142-9612. Ver página 140, resumen; página 141, esquema 1.	12-20

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
16.11.2021

Examinador
G. Esteban García

Página
2/3

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D417/14 (2006.01)

C07F15/00 (2006.01)

C07D209/30 (2006.01)

B01J23/46 (2006.01)

B01J31/22 (2006.01)

A61K31/28 (2006.01)

A61K41/00 (2020.01)

A61P35/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, C07F, B01J, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, XPESP, NPL, PUBCHEM, GOOGLE SCHOLAR, NCBI (PUBMED)