

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 935**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00	(2006.01)	C07C 225/16	(2006.01)
C07C 217/10	(2006.01)	C07D 295/116	(2006.01)
C07D 213/20	(2006.01)	C07D 211/58	(2006.01)
C07C 45/75	(2006.01)	A61K 31/137	(2006.01)
C07C 49/813	(2006.01)	A61K 31/14	(2006.01)
C07C 271/16	(2006.01)	A61K 8/41	(2006.01)
C07C 271/20	(2006.01)	A61K 8/43	(2006.01)
C07C 279/10	(2006.01)	A61Q 11/02	(2006.01)
C07C 279/12	(2006.01)	A61L 2/08	(2006.01)
C07C 279/24	(2006.01)	A61L 2/10	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.02.2012 PCT/EP2012/053062**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.08.2012 WO12113860**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2012 E 12706540 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2678035**

54 Título: **Derivados de fenalen-1-ona, procedimiento para su producción y utilización de los mismos**

30 Prioridad:

24.02.2011 DE 102011012343

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

03.12.2019

73 Titular/es:

**TRIOPTOTEC GMBH (100.0%)
Am Biopark 13
93053 Regensburg, DE**

72 Inventor/es:

**BÄUMLER, WOLFGANG;
FELGENTRÄGER, ARIANE;
LEHNER, KARIN;
MAISCH, TIM;
REGENSBURGER, JOHANNES;
SANTARELLI, FRANCESCO y
SPÄTH, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

ES 2 733 935 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de fenalen-1-ona, procedimiento para su producción y utilización de los mismos

5 **[0001]** La presente invención se refiere a derivados de 1H- fenalen-1-ona, a su producción y su utilización.

[0002] La penetración, adhesión y la multiplicación de agentes patógenos en un huésped se denomina como infección. Las fuentes para partículas infecciosas se encuentran por todas partes. De este modo, por ejemplo, el cuerpo humano está poblado por una gran cantidad de microorganismos que en general se mantienen bajo control mediante el metabolismo normal y un sistema inmunológico intacto. Sin embargo, por ejemplo, en el caso de una debilitación del sistema inmunológico, puede producirse una importante multiplicación de los agentes patógenos y, dependiendo del tipo de patógeno, pueden producirse diferentes síntomas de una enfermedad. Para muchas enfermedades condicionadas por patógenos, la medicina tiene a disposición remedios específicos, por ejemplo, antibióticos contra bacterias, antimicóticos contra hongos o virustáticos contra virus. Sin embargo, en la utilización de esos remedios puede observarse cada vez con más frecuencia la presencia de agentes patógenos resistentes, los cuales parcialmente presentan al mismo tiempo resistencias contra varios remedios. Mediante la aparición de esos agentes patógenos resistentes o multi-resistentes, la terapia de enfermedades infecciosas se ha dificultado de manera progresiva. La consecuencia clínica de la resistencia se observa a través de un rechazo del tratamiento, ante todo en el caso de pacientes inmunosuprimidos.

20 **[0003]** Por lo tanto, un nuevo punto de partida para combatir gérmenes patógenos resistentes o multi-resistentes son, por una parte, la búsqueda de nuevos remedios, por ejemplo, antibióticos o antimicóticos y, por otra parte, la búsqueda de posibilidades de inactivación alternativas.

25 **[0004]** Como procedimiento alternativo ha dado buenos resultados la inactivación fotodinámica de microorganismos. En la inactivación fotodinámica de microorganismos dos procedimientos fotooxidativos diferentes tienen un rol decisivo. La condición previa para el desarrollo de una inactivación fotooxidativa es, por una parte, la presencia de una cantidad suficiente de oxígeno y, por otra parte, la localización de un así llamado fotosensibilizador que se excita a través de luz de una longitud de onda correspondiente. El fotosensibilizador excitado puede provocar la formación de especies de oxígeno reactivas (ROS), donde por una parte pueden formarse radicales, por ejemplo, aniones de superóxido, peróxido de hidrógeno o radicales hidroxilo, y/o por otra parte oxígeno molecular excitado, por ejemplo oxígeno singulete.

35 **[0005]** En ambas reacciones se encuentra en primer plano la fotooxidación de biomoléculas específicas, la cual se encuentra en proximidad directa con respecto a las especies de oxígeno reactivas (ROS). De este modo en particular tiene lugar la oxidación de lípidos y proteínas, los cuales por ejemplo se presentan como elementos constituyentes de la membrana celular de microorganismos. A través de la destrucción de la membrana celular se produce a su vez la inactivación de los respectivos microorganismos. Para virus y hongos se supone un procedimiento de eliminación similar.

40 **[0006]** Por ejemplo, mediante el oxígeno singulete son atacadas todas las moléculas.

[0007] Sin embargo, los ácidos grasos insaturados en las membranas de bacterias son especialmente propensos a un daño. Las células sanas, propias del cuerpo, disponen de una defensa celular contra ataques de radicales libres, las así llamadas catalasas o superóxido dismutasas. Por lo tanto, las células sanas, propias del cuerpo, pueden contrarrestar un daño a través de especies de oxígeno reactivas (ROS), por ejemplo, radicales u oxígeno singulete.

50 **[0008]** Por el estado de la técnica, por ejemplo, Maisch, T. ("A new strategy to destroy antibiotic resistant microorganisms: antimicrobial photodynamic treatment", Mini Rev. Med. Chem. 2009, 9(8), páginas 974 a 983), se conocen numerosos fotosensibilizadores que provienen por ejemplo del grupo de la porfirina y sus derivados, o ftalocianina y sus derivados, o fullereno y sus derivados, o derivados de la estructura de fenotiazinio, como por ejemplo azul de metileno o azul de toluidina, o representantes de la serie fenoxazinio, como por ejemplo azul de Nilo. La fotodinámica de azul de metileno o bien de azul de toluidina con respecto a bacterias, descrita en la solicitud WO 55 93/21992 A1, ya se utiliza por ejemplo en la odontología.

[0009] Los fotosensibilizadores conocidos por el estado de la técnica se tratan mayormente de sustancias con una estructura molecular relativamente compleja y, por tanto, con procedimientos de producción costosos.

60 **[0010]** Es conocido el hecho de que la 1H-fenalen-1-ona y la 1H-fenalen-1-ona sulfonada poseen elevados rendimientos de oxígeno de singulete, donde sin embargo la afinidad con respecto a los microorganismos es reducida. Es conocido además el hecho de que el oxígeno de singulete solamente puede difundirse sobre una distancia reducida, antes de que reaccione o se desintegre. Por lo tanto, la inactivación de microorganismos a través de 1H-fenalen-1-ona y 1H-fenalen-1-ona sulfonada es insuficiente.

65

[0011] En la solicitud US 2007/0110672 A1, entre otros, se describen compuestos de fenalen-1-ona como moléculas de comprobación para la utilización en un biosensor de glucosa in vivo.

[0012] La publicación no perteneciente a patentes, de Flors, C. und Nonell, S. (Acc. Chem. Res. 39(5), 2006, 5 Spáginas 293 a 300) se refiere a la puesta a disposición de fenalenonas fototóxicas como fitoalexinas.

[0013] La solicitud EP 0 341 018 A1 se refiere a agentes de comprobación para pruebas de oxidasa.

[0014] Por la solicitud GB 2 337 530 A se conocen tintes para el cabello a base de derivados de fenalenona, 10 en los cuales los átomos de carbono de anillo directamente pueden estar sustituidos con un grupo aminodialquilo.

[0015] En la solicitud DE 2 224 371 se describe una preparación fotosensible.

[0016] La publicación, no perteneciente a patentes, Thallaj, N.K. et al. (Eur. J. Inorg. Chem. 2007, páginas 44 15 a 47) se refiere a derivados de riboflavina en la producción de complejos de hierro.

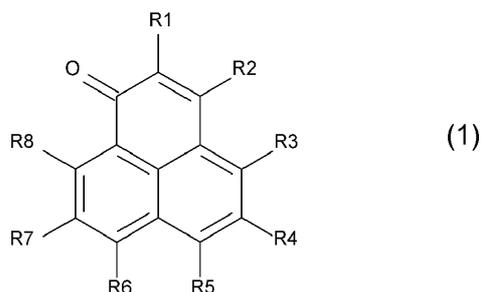
[0017] La publicación, no perteneciente a patentes, Detty, M.R. et al. (J. Med. Chem. Vol. 47(16), 2004, páginas 3897-3915) se refiere a la utilización de fotosensibilizadores en la terapia fotodinámica.

20 **[0018]** La publicación, no perteneciente a patentes, E. et al. (New J. Chem. 1999, páginas 85 a 93) describe las propiedades foto-físicas de fenalen-1-ona en N,N'-dimetilacetamida y 1,4-dioxano.

[0019] El objeto de la presente invención, por lo tanto, consiste en proporcionar nuevos fotosensibilizadores que inactiven los microorganismos de manera eficiente.

25

[0020] El objeto de la presente invención se soluciona mediante la puesta a disposición de un compuesto según la fórmula 1 con la fórmula (1):



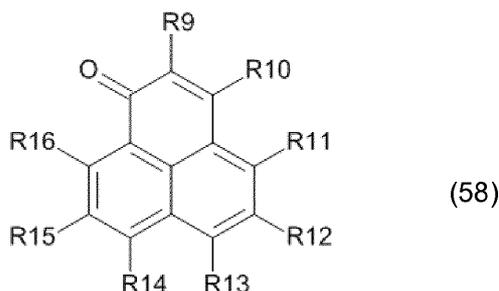
30

donde R2 a R8 representa hidrógeno y donde R1 representa el radical $-(CH_2)_k-X$, donde k es un número entero del 1 al 4, preferentemente 1, y donde X es un radical orgánico que contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva.

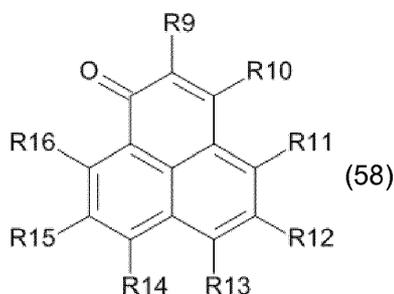
35 **[0021]** El compuesto según la invención con la fórmula (1) se trata de un derivado de 1H-fenalen-1-ona, el cual a continuación se denomina también de ese modo.

[0022] Además, el objeto se soluciona mediante la puesta a disposición de un procedimiento según la reivindicación 12 para producir el compuesto según la fórmula (1), donde el procedimiento comprende los siguientes 40 pasos:

(A1) reacción de 1H-fenalen-1-ona con al menos un agente de alquilación de la fórmula $Y-(CH_2)_n-Z$, donde Y se selecciona del grupo que se compone de H, Cl, Br, I, p-toluenosulfonilo (OTs), metanosulfonilo (OMs), OH y alquilo₂S⁺, preferentemente H, Cl, Br e I, donde alquilo puede ser igual o diferente, independientemente uno de otro, y 45 preferentemente representa metilo, etilo, propilo o butilo, de manera opcional en presencia de un catalizador, preferentemente ácido de Lewis o ácido de Broenstedt, obteniendo un compuesto con la fórmula (58):



donde R10 a R16 respectivamente representan hidrógeno y donde R9 representa el radical $-(CH_2)_h-Z$, donde h representa un número entero de 1 a 4, de modo más preferente 1, y donde Z se selecciona del grupo que se compone de Cl, Br, I, OTs, OMs, OH y alquilo₂S⁺, donde alquilo puede ser igual o diferente, independientemente uno de otro, y preferentemente representa metilo, etilo, propilo o butilo, o
 5 (A2) reacción de 1H-fenalen-1-ona con formaldehído y al menos un haluro de hidrógeno, de manera opcional en presencia de un catalizador, obteniendo un compuesto con la fórmula (58):



10

donde R10 a R16 respectivamente representan hidrógeno, y donde R9 representa el radical $-CH_2-W$, y donde W se selecciona del grupo que se compone de Cl, Br e I,

(B) reacción del compuesto obtenido en el paso (A1) o (A2) con la fórmula (58) con un compuesto orgánico que
 15 contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable, y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva, de manera opcional en presencia de una base, y de manera opcional

(C) eliminación de grupos de protección amino que se encuentran presentes, obteniendo el derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, de la fórmula (1).

20 **[0023]** El haluro de hidrógeno utilizado en el paso (A2) preferentemente se trata de HCl, HBr, HI o de mezclas de los mismos. Como haluro de hidrógeno muy adecuado ha resultado el HCl. Preferentemente, en el paso (A2) el radical $-CH_2-W$ se trata de $-CH_2-Cl$.

[0024] Preferentemente, el agente de alquilación según el paso (A2) se genera in situ. En ese caso, el radical
 25 R, por ejemplo, a través de clorometilación, de manera opcional con reactivos como ácido fosfórico, ácido clorhídrico y formaldehído, se introduce a una temperatura aumentada. Además, el objeto se soluciona mediante la puesta a disposición de una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de la fórmula (1) o de una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o complejos del mismo, así como mediante la puesta a disposición de un objeto revestido, cuya superficie presenta al menos un compuesto con la fórmula (1).

30

[0025] Además, el objeto se soluciona mediante la utilización del compuesto de la fórmula (1) en la inactivación de microorganismos.

[0026] Otras formas de realización preferentes de la presente invención están descritas en las reivindicaciones
 35 dependientes.

[0027] Como "fotosensibilizador" se entienden compuestos según la invención, los cuales absorben la radiación electromagnética, preferentemente luz visible, luz UV y/o luz infrarroja, generando a continuación especies de oxígeno reactivas (ROS), preferentemente radicales libres y/u oxígeno singulete, a partir de oxígeno triplete.

40

[0028] Como el término "terapia fotodinámica", según la invención, se entiende la inactivación inducida por la luz de células o microorganismos.

[0029] Como el término "inactivación", según la invención, se entiende la reducción de la viabilidad o la
 45 destrucción de un microorganismo, preferentemente su destrucción. Una inactivación inducida por la luz, a modo de ejemplo, puede determinarse a través de la reducción de la cantidad de microorganismos después de la irradiación de

una cantidad inicial definida de esos microorganismos en presencia de al menos un compuesto según la invención con la fórmula (1).

- [0030]** Según la invención, como una reducción de la viabilidad se entiende que la cantidad de microorganismos se reduce al menos en 99,0 %, preferentemente al menos en 99,9 %, de modo aún más preferente en 99,99 %, de modo más preferente en al menos 99,999 %, de modo más preferente en al menos 99,9999 %. De manera extremadamente preferente, la cantidad de los microorganismos se reduce en más de 99,9 a 100 %, preferentemente en más de 99,99 a 100 %.
- 10 **[0031]** Preferentemente, la reducción de la cantidad de los microorganismos, según Boyce, J.M. y Pittet, D. ("Guidelines for hand hygiene in healthcare settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force", Am.J.Infect.Control 30 (8), 2002, página 1 - 46) se indica como factor de reducción \log_{10} .
- 15 **[0032]** Según la invención, como el término "factor de reducción \log_{10} " se entiende la diferencia entre el logaritmo decádico de la cantidad de los microorganismos, antes, y el logaritmo decádico de la cantidad de los microorganismos, después de una irradiación de esos microorganismos con radiación electromagnética, en presencia de al menos un compuesto según la invención con la fórmula (1).
- 20 **[0033]** Métodos adecuados para la determinación del factor de reducción \log_{10} están descritos por ejemplo en DIN EN 14885:2007-01 "Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Anwendung Europäischer Normen für chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika" o en Rabenau, H.F. y Schwebke, I. ("Leitlinie der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) e.V. und des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Prüfung von chemischen Desinfektionsmitteln auf Wirksamkeit gegen Viren in der Humanmedizin" Boletín Oficial de Salud, Investigación sobre la salud, Protección de la salud 51(8), (2008), páginas 937 - 945).
- 25 **[0034]** Preferentemente, el factor de reducción \log_{10} , después de una irradiación de microorganismos con radiación electromagnética en presencia de al menos un compuesto según la invención con la fórmula (1) asciende por lo menos a 2 \log_{10} , preferentemente al menos a 3 \log_{10} , de modo aún más preferente a 4 \log_{10} , de modo aún más preferente al menos a 4,5 \log_{10} , de modo aún más preferente al menos a 5 \log_{10} , de modo aún más preferente al menos a 6 \log_{10} , de modo aún más preferente al menos a 7 \log_{10} , de modo aún más preferente al menos a 7,5 \log_{10} .
- 30 **[0035]** Por ejemplo, una reducción de la cantidad de los microorganismos después de una radiación de esos microorganismos con radiación electromagnética en presencia de al menos un compuesto según la invención con la fórmula (1), en 2 potencias de diez, referido a la cantidad inicial de esos microorganismos, representa un factor \log_{10} de reducción de 2 \log_{10} .
- 35 **[0036]** De manera más preferente, la cantidad de los microorganismos se reduce después de una irradiación de esos microorganismos con radiación electromagnética en presencia de al menos un compuesto según la invención con la fórmula (1) en al menos 1 potencia de diez, preferentemente en al menos 2 potencias de diez, preferentemente en al menos 4 potencias de diez, de modo aún más preferente en al menos 5 potencias de diez, de modo más preferente en al menos 6 potencias de diez, de modo aún más preferente en al menos 7 potencias de diez, referido respectivamente a la cantidad inicial de esos microorganismos.
- 40 **[0037]** Como el término "microorganismos", en el sentido de la invención, se entienden virus, arqueas, microorganismos procariontes, como bacterias y esporas de bacterias, y microorganismos eucariotes, como hongos, protozoos, esporas de hongos, algas unicelulares. Esos microorganismos pueden presentarse de forma unicelular o pluricelular, por ejemplo, como micelio.
- 45 **[0038]** Según la invención, el derivado de 1H-fenalen-1-ona presenta la fórmula (1).
- 50 **[0039]** En el compuesto según la invención con la fórmula (1) según la reivindicación 1, R2 a R8 son hidrógeno y R1 representa es $-(\text{CH}_2)_k\text{-X}$, donde k es un número entero del 1 al 4, preferentemente 1, y donde X es un radical orgánico que contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva.
- 55 **[0040]** Preferentemente, el radical R X orgánico que contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva se selecciona del grupo que se compone de radicales alquilo saturados o insaturados, radicales heteroalquilo saturados o insaturados, radicales cicloalquilo saturados o insaturados, radicales alquilo heterocíclicos saturados o insaturados, radicales arilos y radicales heteroarilo. Preferentemente, los radicales arilos presentan respectivamente como máximo 4, de modo aún más preferente como máximo 3, de modo aún más preferente 2 anillos condensados. De modo aún más preferente, los radicales arilos presentan respectivamente 1 anillo. Preferentemente, los radicales heteroarilo presentan respectivamente como máximo 4, de modo aún más preferente como máximo 3, de modo aún más preferente 2 anillos condensados. De modo aún más preferente, los radicales heteroarilo presentan respectivamente 1 anillo.
- 60 **[0040]** Preferentemente, el radical R X orgánico que contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva se selecciona del grupo que se compone de radicales alquilo saturados o insaturados, radicales heteroalquilo saturados o insaturados, radicales cicloalquilo saturados o insaturados, radicales alquilo heterocíclicos saturados o insaturados, radicales arilos y radicales heteroarilo. Preferentemente, los radicales arilos presentan respectivamente como máximo 4, de modo aún más preferente como máximo 3, de modo aún más preferente 2 anillos condensados. De modo aún más preferente, los radicales heteroarilo presentan respectivamente 1 anillo.
- 65 **[0040]** Preferentemente, el radical R X orgánico que contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva se selecciona del grupo que se compone de radicales alquilo saturados o insaturados, radicales heteroalquilo saturados o insaturados, radicales cicloalquilo saturados o insaturados, radicales alquilo heterocíclicos saturados o insaturados, radicales arilos y radicales heteroarilo. Preferentemente, los radicales arilos presentan respectivamente como máximo 4, de modo aún más preferente como máximo 3, de modo aún más preferente 2 anillos condensados. De modo aún más preferente, los radicales heteroarilo presentan respectivamente 1 anillo.

[0041] En otra forma de realización preferente, los radicales heteroarilo presentan respectivamente de 5 a 20, preferentemente de 5 a 13, de modo más preferente de 5 a 7 átomos de anillo, los cuales comprenden al menos 1 átomo de carbono y de 1 a 4 átomos de nitrógeno, así como de modo opcional 1 o 2 átomos de oxígeno o de azufre.

5 En otra forma de realización preferente, los radicales alquilo heterocíclicos saturados o insaturados presentan respectivamente de 5 a 20, preferentemente de 5 a 13, de modo más preferente de 5 a 7 átomos de anillo, los cuales comprenden al menos 1 átomo de carbono y de 1 a 4 átomos de nitrógeno, así como de modo opcional 1 o 2 átomos de oxígeno o de azufre.

10 **[0042]** En otra forma de realización preferente, los radicales alquilo saturados o insaturados se seleccionan respectivamente del grupo que se compone de metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

[0043] En otra forma de realización preferente el derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención presenta un peso molecular de menos de 1100 g/mol, preferentemente de menos de 990 g/mol, de modo aún más preferente de

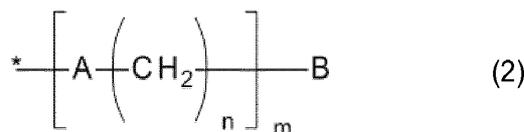
15 menos de 810 g/mol, de modo aún más preferente de menos de 690 g/mol, de modo aún más preferente de menos de 610 g/mol, de modo aún más preferente de menos de 600 g/mol, de modo aún más preferente de menos de 570 g/mol.

[0044] Los centros de quiralidad, si no se indica otra cosa, se encuentran presentes en la configuración en R o en la configuración en S. La invención se refiere tanto a los compuestos ópticamente puros, como también a mezclas estereoisoméricas, como mezclas de enantiómeros y mezclas de diastereómeros, en cualquier proporción.

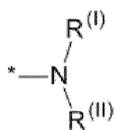
[0045] La invención preferentemente se refiere también a mesómeros y/o tautómeros del compuesto de la fórmula (1), tanto a los compuestos puros, como también a mezclas isoméricas en cualquier proporción.

25

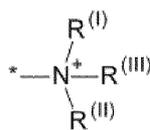
[0046] En una forma de realización preferente X se representa mediante la fórmula (2):



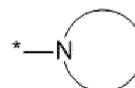
30 donde A es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno que puede estar cargado de forma neutral o positiva, y donde n es un número entero del 1 al 3, y m es un número entero del 0 al 10, y donde B está seleccionado del grupo que está compuesto por los radicales de las fórmulas (3), (4) y (5):



(3)



(4)



(5)

35

y donde cada uno de los radicales R^(I), R^(II) y R^(III), independientemente uno de otro, se selecciona de hidrógeno, amidino, guanidino, monosacárido o alquilo C1 a C20, preferentemente alquilo C2 a C18, el cual puede ser de cadena recta o ramificado, preferentemente de cadena recta, donde los radicales alquilo antes mencionados son no sustituidos o pueden estar sustituidos con al menos un radical que se selecciona del grupo que se compone de amino, metilamino,

40 dimetilamino, trimetilamonio, imino, metilimino, amidino, hidroxilo y guanidino.

[0047] Preferentemente, los monosacáridos adecuados poseen de 3 a 7 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 6 átomos de carbono, y presentan un grupo carbonilo, preferentemente un grupo aldehído o un grupo cetona, así como al menos un grupo hidroxilo, y pueden estar presentes en forma de cadena abierta o de forma cíclica, preferentemente como furanosa o piranosa.

45

[0048] Preferentemente, monosacáridos adecuados se seleccionan del grupo compuesto por D-gliceraldehído, L-gliceraldehído, D-eritrosa, L-eritrosa, D-treosa, L-treosa, D-ribosa, L-ribosa, D-arabinosa, L-arabinosa, D-xilosa, L-xilosa, D-lixosa, L-lixosa, D-alosa, L-alosa, D-altrosa, L-altrosa, D-glucosa, L-glucosa, D-manosa, L-manosa, D-gulosa, L-gulosa, D-idosa, L-idosa, D-galactosa, L-galactosa, D-talosa, L-talosa, dihidroxiacetona, D-eritrolulosa, L-eritrolulosa, D-ribulosa, L-ribulosa, D-xilulosa, L-xilulosa, D-psicosa, L-psicosa, D-fructosa, L-fructosa, D-sorbosa, L-sorbosa, D-tagatosa y L-tagatosa. De modo aún más preferente, monosacáridos adecuados se seleccionan del grupo compuesto por D-ribosa, L-ribosa, D-arabinosa, L-arabinosa, D-xilosa, L-xilosa, D-lixosa, L-lixosa, D-alosa, L-alosa, D-altrosa, L-altrosa, D-glucosa, L-glucosa, D-manosa, L-manosa, D-gulosa, L-gulosa, D-idosa, L-idosa, D-galactosa, L-galactosa, D-talosa, L-talosa, D-ribulosa, L-ribulosa, D-xilulosa, L-xilulosa, D-

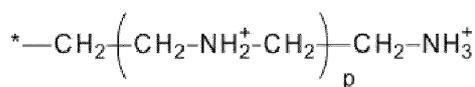
55

psicosa, L-psicosa, D-fructosa, L-fructosa, D-sorbosa, L-sorbosa, D-tagatosa y L-tagatosa.

[0049] En otra forma de realización preferente, los radicales R^(I) R^(II) y R^(III), independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo que se compone de hidrógeno o grupos alquilo de la fórmula general $-(CH_2)_n-CH_3$, donde n es un número entero de 0 a 19, preferentemente de 1 a 17.

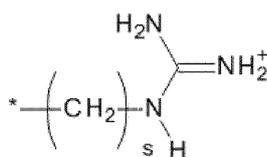
[0050] En otra forma de realización preferente, los radicales R^(I) R^(II) y R^(III), independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo que se compone de hidrógeno, metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 2-metilbut-1-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-3-ilo, 2-metilbut-4-ilo, 2,2-dimetilprop-1-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, hept-1-ilo, oct-1-ilo, 2-metilpent-1-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-3-ilo, 2-metilpent-4-ilo, 2-metilpent-5-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 3-metilpent-2-ilo, 3-metilpent-3-ilo, 2,2-dimetilbut-1-ilo, 2,2-dimetilbut-3-ilo, 2,2-dimetilbut-4-ilo, 2,3-dimetilbut-1-ilo y 2,3-dimetilbut-2-ilo. En una forma de realización especialmente preferente, los radicales R^(I) R^(II) y R^(III), independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo que se compone de metilo, etilo, prop-1-ilo, but-1-ilo, pent-1-ilo, hex-1-ilo, hept-1- y oct-1-ilo.

[0051] En otra forma de realización preferente, los radicales R^(I) R^(II) y R^(III), independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo que se compone de hidrógeno o los radicales de las fórmulas (6) a (9):

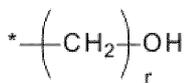


(6)

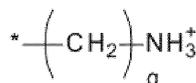
20



(7)



(8)



(9)

25 donde p representa un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 7, de modo más preferente de 1 a 3, y donde s, r, q; respectivamente de forma independiente uno de otro, representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 1 a 8, de modo más preferente de 1 a 4.

[0052] En otra forma de realización preferente, el radical con la fórmula (5):

30



35 representa un radical heterocíclico sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de anillo, los cuales comprenden al menos 1 átomo de carbono y de 1 a 4 átomos de nitrógeno, así como de manera opcional 1 o 2 átomos de oxígeno o de azufre, donde el radical heterocíclico es saturado o insaturado.

[0053] Como el término "heterocíclico", según la invención, se entienden compuestos cíclicos con átomos que forman anillos, de al menos dos elementos químicos distintos, preferentemente carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre.

40 **[0054]** En otra forma de realización preferente, el radical heterocíclico con 5 a 7 átomos de anillo se selecciona del grupo que se compone de azolileno, azolinileno, azolidinileno, diazolileno, diazolinileno, diazolidinileno, triazolileno, triazolinileno, triazolidinileno, tetrazolileno, tiazolileno, tiadiazolileno, oxazolileno, oxazolinileno, oxazolidinileno, oxadiazolileno, azinileno, dihidroazinileno, tetrahidroazinileno, diazinileno, dihidrodiazinileno, tetrahidrodiazinileno, tetrahidrodiazinileno, triazinileno, tetrazinileno, oxazinileno, dihidrooxazinileno, tetrahidrooxazinileno, tiazinileno, azepanileno, azepinileno, diazepinileno o tiaazepinileno, donde los radicales heterocíclicos antes mencionados son no sustituidos o pueden estar sustituidos con al menos un radical que se selecciona del grupo que se compone de fenilo, bencilo, alquilo de cadena recta o ramificado con 1 a 20 átomos de C, amino, metilamino, y dimetilamino.

- [0055]** En otra forma de realización preferente, el radical heterocíclico se forma a partir de compuestos con 5 a 7 átomos de anillo, donde esos compuestos se seleccionan del grupo que se compone de pirrolidina, pirrol, imidazol, imidazolina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, triazol, tetrazol, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxasol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, oxadiazoles, tiadiazoles, piperidina, 5 piridina, piperazina, pirazina, pirimida, piridazina, oxazinas, dihidrooxazinas, tetrahidrooxazinas, preferentemente morfolina, tiazina, triazinas, azepinas, azepan, diazepinas y tiazepinas, donde los compuestos antes mencionados son no sustituidos o pueden estar sustituidos con al menos un radical que se selecciona del grupo que se compone de fenilo, bencilo, alquilo de cadena recta o ramificado con 1 a 20 átomos de C, amino, metilamino, y dimetilamino.
- 10 **[0056]** En una forma de realización especialmente preferente el radical heterocíclico con 5 a 7 átomos de anillo se selecciona del grupo que se compone de piperazinio-1-ilo, 4-metilpiperazinio-1-ilo, 4-morfolinio, pirrolidinio-1-ilo, piridinio-1-ilo y 4-aminopiridio-1-ilo.

- 15 **[0057]** En otra forma de realización preferente, el radical con la fórmula (5):

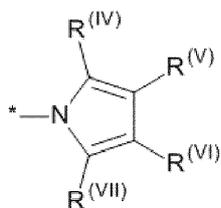


- representa un radical heteroarilo sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de anillo, los cuales comprenden al menos 1 átomo de carbono y de 1 a 4 átomos de nitrógeno, así como de manera opcional 1 o 2 átomos de oxígeno o de azufre, o un radical heteroalquilo cíclico sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de anillo, los cuales comprenden al menos 1 átomo de carbono y de 1 a 4 átomos de nitrógeno, así como de modo opcional 1 o 2 átomos de oxígeno o de azufre, o un radical heteroalquenoilo con 5 a 7 átomos de anillo, los cuales comprenden al menos 1 átomo de carbono y de 1 a 4 átomos de nitrógeno, así como de modo opcional 1 o 2 átomos de oxígeno o de azufre.

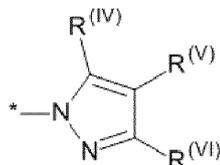
- 25 **[0058]** En otra forma de realización preferente, el radical con la fórmula (5):



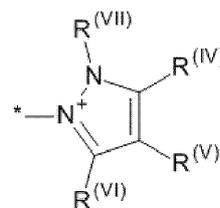
- 30 representa un radical heterocíclico sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de anillo que se selecciona del grupo que se compone de los radicales de las fórmulas (60) a (84c):



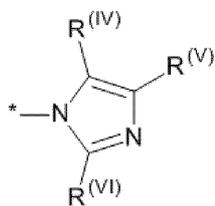
(60)



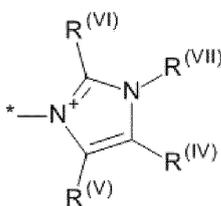
(61a)



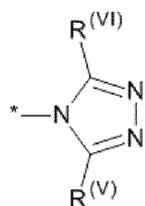
(61b)



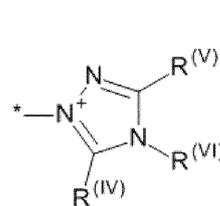
(62a)



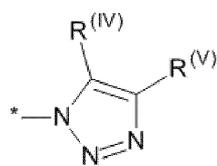
(62b)



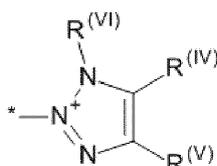
(63a)



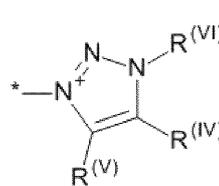
(63b)



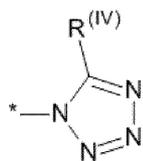
(64a)



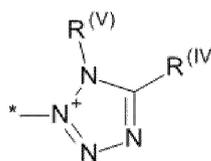
(64b)



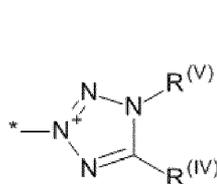
(64c)



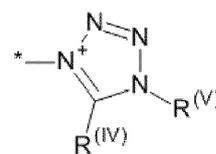
(65a)



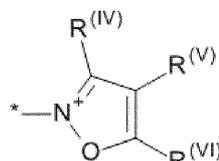
(65b)



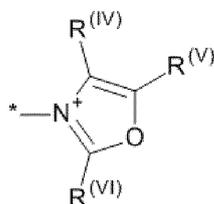
(65c)



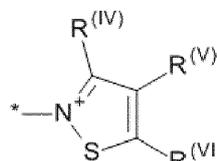
(65d)



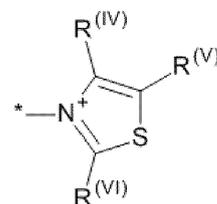
(66)



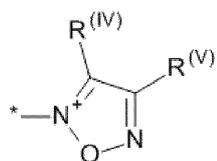
(67)



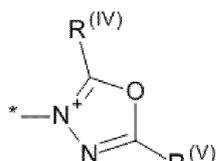
(68)



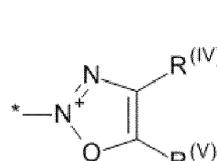
(69)



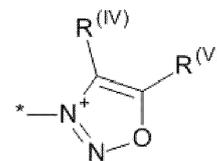
(70)



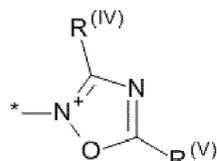
(71)



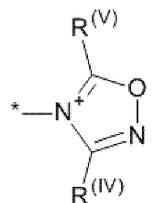
(72a)



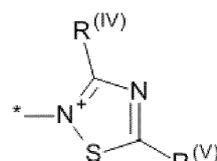
(72b)



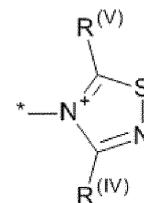
(73a)



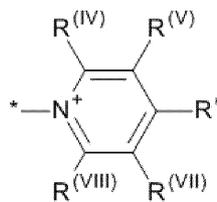
(73b)



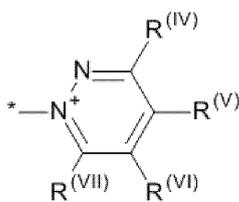
(74a)



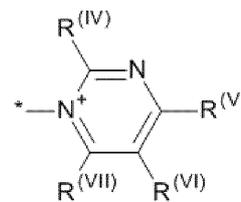
(74b)



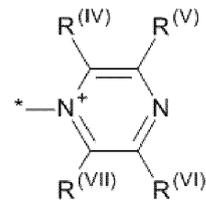
(75)



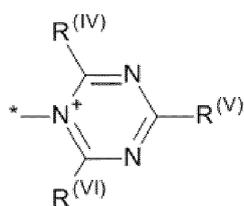
(76)



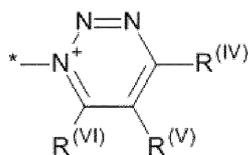
(77)



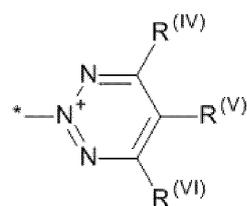
(78)



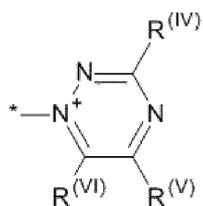
(79)



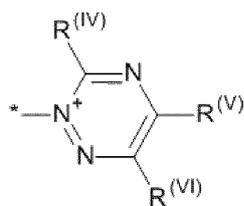
(80a)



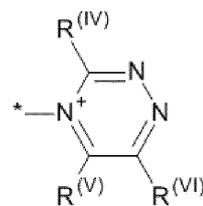
(80b)



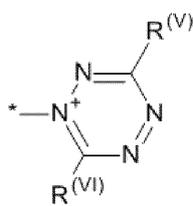
(81a)



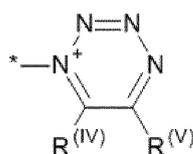
(81b)



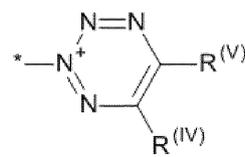
(81c)



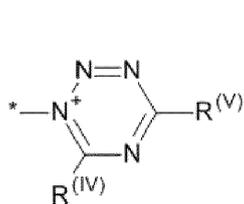
(82)



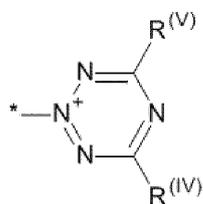
(83a)



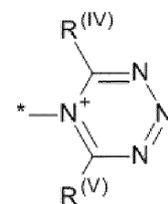
(83b)



(84a)



(84b)



(84c)

10 y donde cada uno de los radicales R^(IV), R^(V), R^(VI), R^(VII) y R^(VIII), de forma independiente uno de otro, se selecciona respectivamente del grupo que se compone de hidrógeno, fenilo, bencilo, alquilo C1 a C20, el cual puede ser de cadena recta o ramificado, amino, metilamino, y dimetilamino.

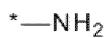
15 **[0059]** En otra forma de realización preferente del compuesto con la fórmula (1), R2 a R8 son hidrógeno y R1 es -(CH₂)_k-X, donde k es un número entero de 1 a 4, de modo más preferente es 1, y donde X es un radical con la fórmula (5):



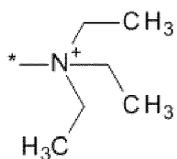
(5)

20 el cual representa un radical heterocíclico sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de anillo que se selecciona del grupo que se compone de los radicales de las fórmulas (60) a (84c):

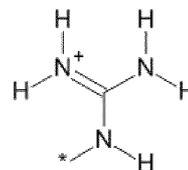
[0060] En otra forma de realización preferente del derivado de 1H-fenalen-1-ona de la fórmula (1), X se selecciona del grupo que se compone de los radicales de las fórmulas (10) a (33):



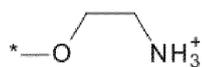
(10)



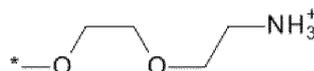
(11)



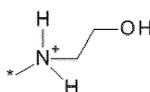
(12)



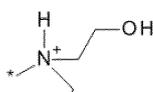
(13)



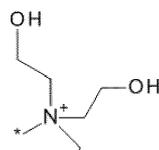
(14)



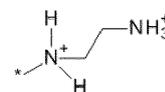
(15)



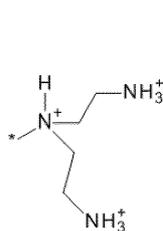
(16)



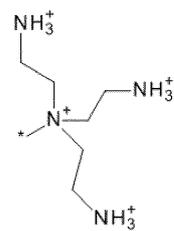
(17)



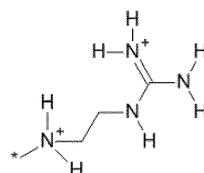
(18)



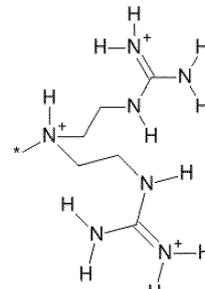
(19)



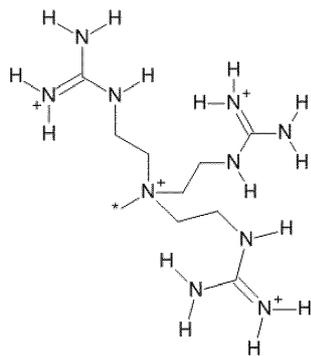
(20)



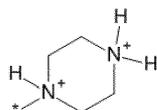
(21)



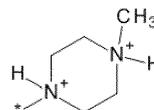
(22)



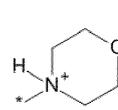
(23)



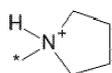
(24)



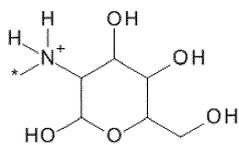
(25)



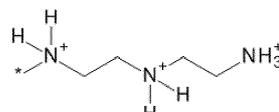
(26)



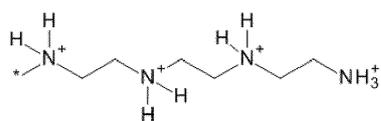
(27)



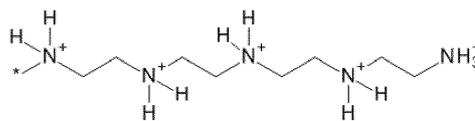
(28)



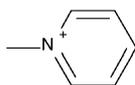
(29)



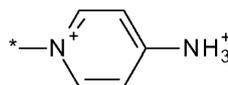
(30)



(31)

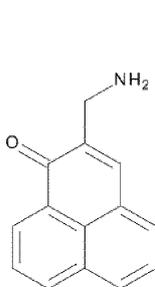


(32)

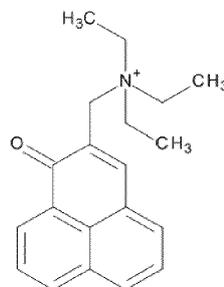


(33)

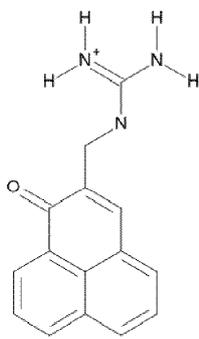
5 [0061] En otra forma de realización preferente R2 a R8 son hidrógeno y R1 es $-(CH_2)_k-X$, donde X se selecciona del grupo que se compone de los radicales de las fórmulas (9) a (33). En esa forma de realización preferente, el derivado de 1H-fenalen-1-ona se selecciona por consiguiente del grupo que se compone del compuesto con las fórmulas (34) a (57):



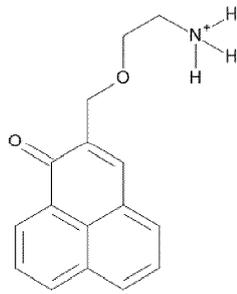
(34)



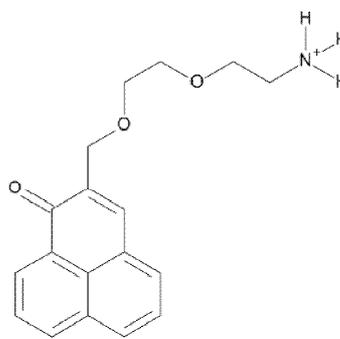
(35)



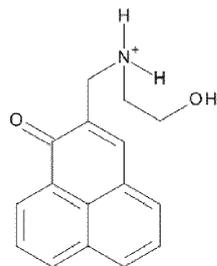
(36)



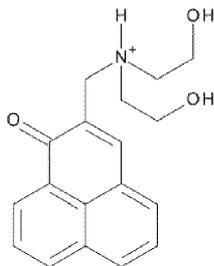
(37)



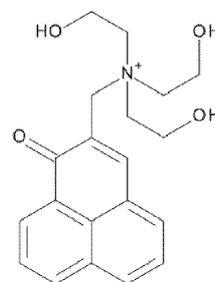
(38)



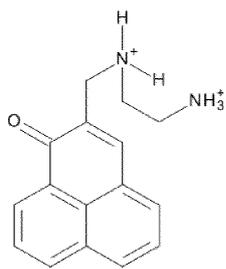
(39)



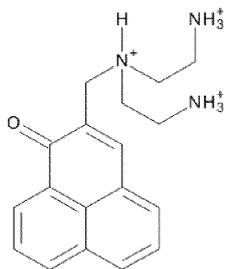
(40)



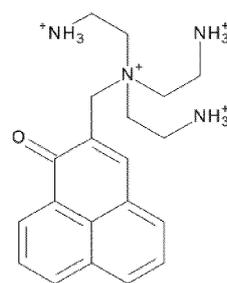
(41)



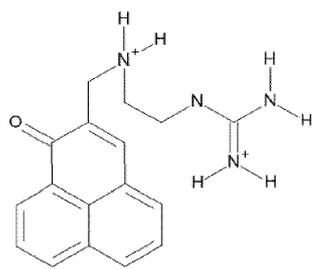
(42)



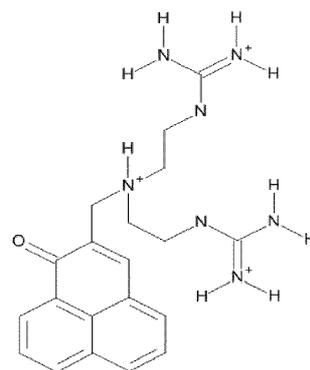
(43)



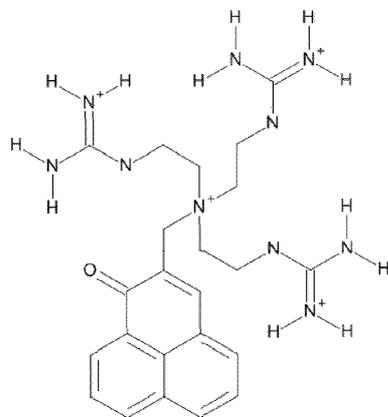
(44)



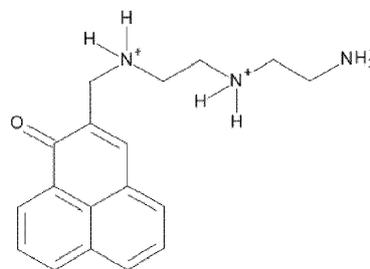
(45)



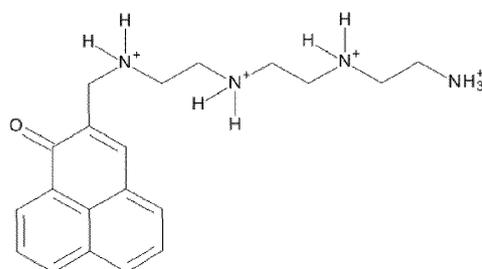
(46)



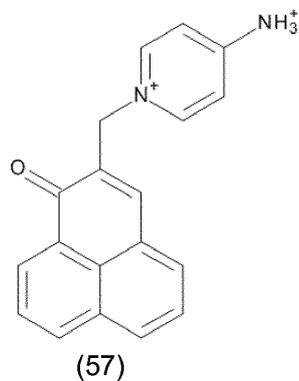
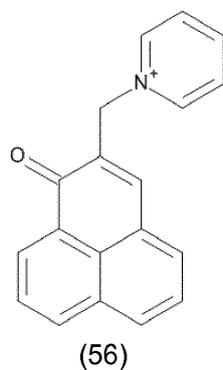
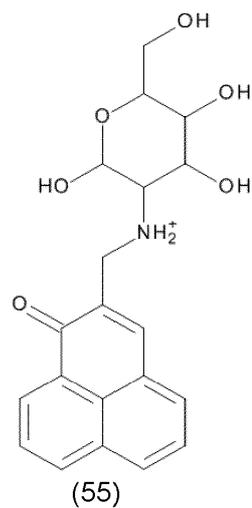
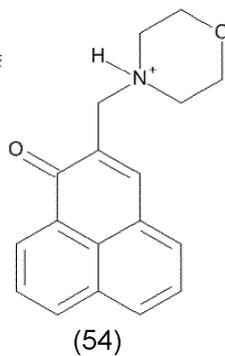
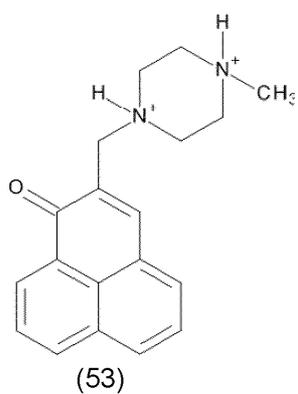
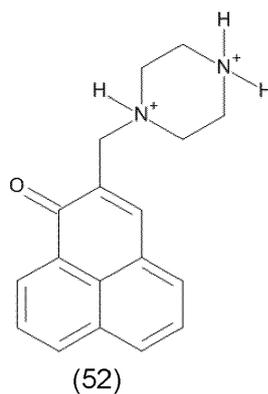
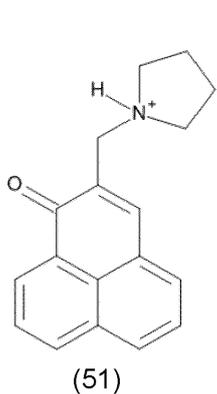
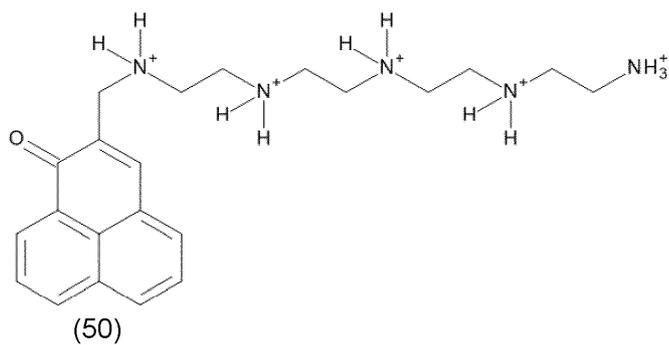
(47)



(48)



(49)



5

[0062] En otra forma de realización preferente el derivado de 1H-fenalen-1-ona presenta la fórmula (1), donde el peso molecular del derivado de 1H-fenalen-1-ona de la fórmula (1) asciende a menos de 1000 g/mol, preferentemente de menos 890 g/mol, de modo aún más preferente de menos de 750 g/mol, de modo aún más preferente de menos de 660 g/mol, de modo aún más preferente de menos de 600 g/mol, de modo aún más preferente

10

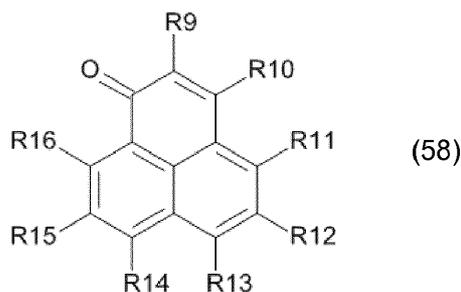
de menos de 570 g/mol.

[0063] El procedimiento según la invención para producir un derivado de 1H-fenalen-1-ona de la fórmula (1) comprende los siguientes pasos:

5

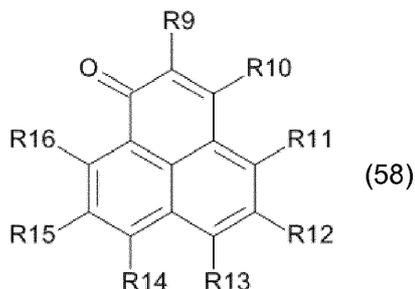
(A1) reacción de 1H-fenalen-1-ona con al menos un agente de alquilación de la fórmula $Y-(CH_2)_n-Z$, donde Y se selecciona del grupo que se compone de H, Cl, Br, I, p-toluenosulfonilo (OTs), el cual se denomina también como tosilo, metanosulfonilo (OMs), el cual se denomina también como mesilo, OH y alquilo₂S⁺, preferentemente H, Cl, Br e I, donde alquilo puede ser igual o diferente, independientemente uno de otro, y preferentemente representa metilo, etilo, propilo o butilo, de manera opcional en presencia de un catalizador, preferentemente ácido de Lewis o ácido de Broenstedt, obteniendo un compuesto con la fórmula (58):

10



15 donde R10 a R16 respectivamente representan hidrógeno y donde R9 representa el radical $-(CH_2)_n-Z$, donde h representa un número entero de 1 a 4, de modo más preferente 1, y donde Z se selecciona del grupo que se compone de Cl, Br, I, OTs, OMs, OH y alquilo₂S⁺, donde alquilo puede ser igual o diferente, independientemente uno de otro, y preferentemente representa metilo, etilo, propilo o butilo, o

20 (A2) reacción de 1H-fenalen-1-ona con formaldehído y al menos un haluro de hidrógeno, de manera opcional en presencia de un catalizador, obteniendo un compuesto con la fórmula (58):



25 donde R10 a R16 respectivamente representan hidrógeno, y donde R1 representa el radical $-CH_2-W$, y donde W se selecciona del grupo que se compone de Cl, Br e I,

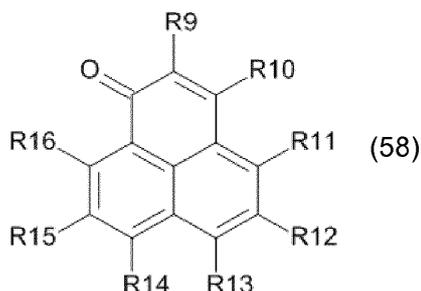
(B) reacción del compuesto obtenido en el paso (A1) o (A2) con la fórmula (58) con un compuesto orgánico que contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable, y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva, de manera opcional en presencia de una base, y de manera opcional

30

(C) eliminación de grupos de protección amino que se encuentran presentes, obteniendo el derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, de la fórmula (1).

35 **[0064]** El haluro de hidrógeno utilizado en el paso (A2) preferentemente se trata de HCl, HBr, HI o de mezclas de los mismos. Como haluro de hidrógeno muy adecuado ha resultado el HCl. Preferentemente, en el paso (A2) el radical $-CH_2-W$ se trata de $-CH_2-Cl$.

40 **[0065]** En otra forma de realización preferente del procedimiento según la invención, en el paso (A1) se obtiene un compuesto de la fórmula (58):



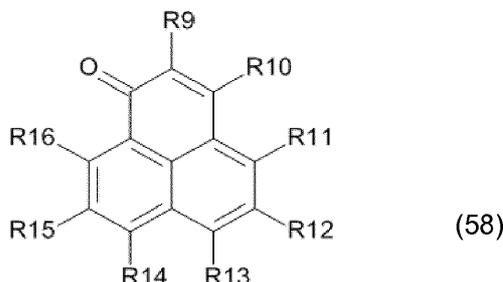
donde R9 representa el radical $-(CH_2)_h-Z$, donde h representa un número entero de 1 a 4, preferentemente 1, y donde Z se selecciona del grupo que se compone de Cl, Br, I, OTs, OMs, OH y alquilo₂S⁺, donde alquilo puede ser igual o diferente, independientemente uno de otro, y preferentemente representa metilo, etilo, propilo o butilo, y R10 a R16 representan hidrógeno.

[0066] En otra forma de realización preferente de la invención, en el paso (A2) se obtiene una utilización de la fórmula (58), donde R9 representa el radical $-CH_2-W$, donde W se selecciona del grupo que se compone Cl, Br e I. Preferentemente, R9 representa el radical $-CH_2-Cl$.

[0067] La alquilación de 1H-fenalen-1-ona puede tener lugar por ejemplo mediante una alquilación de Friedel-Crafts, la cual posibilita la alquilación de aromatos.

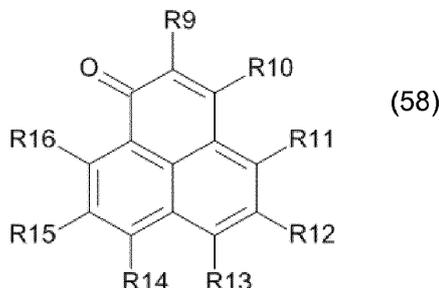
[0068] En una forma de realización preferente, el procedimiento comprende los siguientes pasos:

(A1) reacción de 1H-fenalen-1-ona con al menos un agente de alquilación, de modo opcional en presencia de un catalizador, preferentemente ácido de Lewis o ácido de Broenstedt, obteniendo un compuesto de la fórmula (58):



donde R10 a R16 representan hidrógeno, y donde R9 representa el radical $(CH_2)_i-Hal$, donde i representa un número entero de 1 a 4, y donde Hal representa un átomo de halógeno que se selecciona del grupo compuesto por Cl, Br e I,

(A2) reacción de 1H-fenalen-1-ona con formaldehído y al menos un haluro de hidrógeno, de manera opcional en presencia de un catalizador, obteniendo un compuesto con la fórmula (58):



donde R10 a R16 representan hidrógeno, y donde R9 representa el radical $-CH_2-W$, y donde W se selecciona del grupo que se compone de Cl, Br e I,

(B) reacción del compuesto obtenido en el paso (A1) o (A2) con la fórmula (58) con un compuesto orgánico que contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable, y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva, de manera opcional en presencia de una base, y de manera opcional

(C) eliminación de grupos de protección amino que se encuentran presentes, obteniendo el derivado de 1H-fenalen-

1-ona según la invención, de la fórmula (1).

[0069] El haluro de hidrógeno utilizado en el paso (A2) preferentemente se trata de HCl, HBr, HI o de mezclas de los mismos. Como haluro de hidrógeno muy adecuado ha resultado el HCl. Preferentemente, en el paso (A2) el radical $-\text{CH}_2\text{-W}$ se trata de $-\text{CH}_2\text{-Cl}$.

[0070] Un agente de alquilación adecuado es conocido por el estado de la técnica y transmite el radical $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}$, donde n representa un número entero de 1 a 4, preferentemente 1, y donde Z se selecciona del grupo que se compone de Cl, Br, I, OTs, OMs, OH y alquilo $_2\text{S}^+$, donde alquilo preferentemente es igual o, independientemente uno de otro, representa metilo, etilo, propilo o butilo.

[0071] Un agente de haloalquilación adecuado es conocido por el estado de la técnica y se selecciona del grupo que se compone de aldehídos y haluro de hidrógeno, haloalquil éter, haloalquil sulfuros, acetales y haluro de hidrógeno, di- y polihaloalcanos, haloalquenos, haloalcoholes, haloalquil sulfatos, haloalquil-p-tosilatos, haloalquil mesilatos y haloalquil ésteres de ácidos inorgánicos, donde un agente de haloalquilación adecuado transmite el radical $-(\text{CH}_2)_i\text{-Hal}$, donde i representa un número entero de 1 a 4, preferentemente 1, y donde Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente Cl, Br o I.

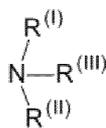
[0072] Preferentemente, el agente de haloalquilación se selecciona del grupo que se compone de aldehídos de la fórmula general $\text{H}-(\text{CH}_2)_{(i-1)}\text{-CHO}$ o de acetales del mismo, y haluro de hidrógeno, haloalquil éteres de la fórmula general $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_i\text{-O-R}^{17}$ haloalcanos de la fórmula general $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_i\text{-F}$, haloalcoholes de la fórmula general $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_i\text{-OH}$, haloalquil sulfatos de la fórmula general $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_i\text{-OSO}_3\text{H}$, haloalquil mesilatos de la fórmula general $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_i\text{-OMs}$, y haloalquil p-tosilatos de la fórmula general $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_i\text{-OTs}$, donde i representa un número entero de 1 a 4, preferentemente 1, y donde Hal representa un átomo de halógeno que se selecciona del grupo que se compone de Cl, Br e I, y donde R^{17} representa un radical alquilo con 1 a 20 átomos de C.

[0073] En una forma de realización preferente, la haloalquilación de 1H-fenalen-1-ona en el paso (B) del procedimiento según la invención tiene lugar en presencia de al menos un catalizador, preferentemente ácido de Lewis y/o ácido de Broenstedt.

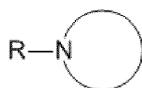
[0074] Catalizadores adecuados son conocidos por el estado de la técnica. Ácidos de Lewis adecuados como catalizador son por ejemplo AlCl_3 , FeCl_3 , FeBr_3 , ZnCl_2 , SnCl_4 , BF_3 o TiCl_4 . Ácidos de Broensted adecuados como catalizador son por ejemplo H_2SO_4 , H_3PO_4 , $\text{H}_2\text{SnCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, HCOOH o CH_3COOH .

[0075] El compuesto obtenido en el paso (B), con la fórmula (58), a continuación, en el paso (C) puede reaccionar con un compuesto orgánico que contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable, y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva, obteniendo el derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención de la fórmula (1), de modo opcional en presencia de una base, por ejemplo NaOH , LiOH , KOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 .

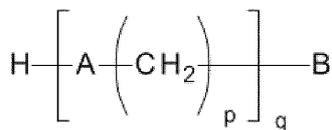
[0076] En otra forma de realización preferente, el compuesto orgánico que contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable, y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva, se selecciona del grupo que se compone de los compuestos de las fórmulas (2a), (2b) y (2c):



(2a)



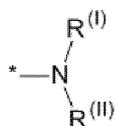
(2b)



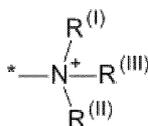
(2c)

45

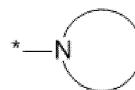
donde el radical R se selecciona de hidrógeno, de un grupo de protección PG o de un par de electrones libres, y donde A es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno que puede estar cargado de forma neutral o positiva, y donde p es un número entero del 1 al 3, y q es un número entero del 1 al 10, y donde B está seleccionado del grupo que está compuesto por los radicales de las fórmulas (3), (4) y (5):



(3)



(4)



(5)

50

y donde cada uno de los radicales R^(I), R^(II) y R^(III), independientemente uno de otro, se selecciona de PG, monosacárido, preferentemente pentosa o hexosa, o alquilo C1 a C20, preferentemente alquilo C2 a C18, el cual puede ser de cadena recta o ramificado, preferentemente de cadena recta, donde los radicales alquilo antes mencionados son no sustituidos o pueden estar sustituidos con al menos un radical que se selecciona del grupo que se compone de -NH(PG), -N(PG)₂, -N(PG)CH₃, dimetilamino, trimetilamonio, =N(PG), metilimino, amidino protegido, hidroxil y guanidino protegido, donde el radical PG representa un grupo de protección amino.

[0077] Grupos de protección amino PG adecuados son conocidos por el estado de la técnica y comprenden por ejemplo los radicales 1-(1-adamantil)-1-metiletoxicarbonilo (Adpoc), aliloxycarbonilo (Alloc), benciloxycarbonilo (Cbz), di-terc-butiloxycarbonilp (Boc), 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), trifluoracetilo (Tfa) o trifenilmetilo (Trt).

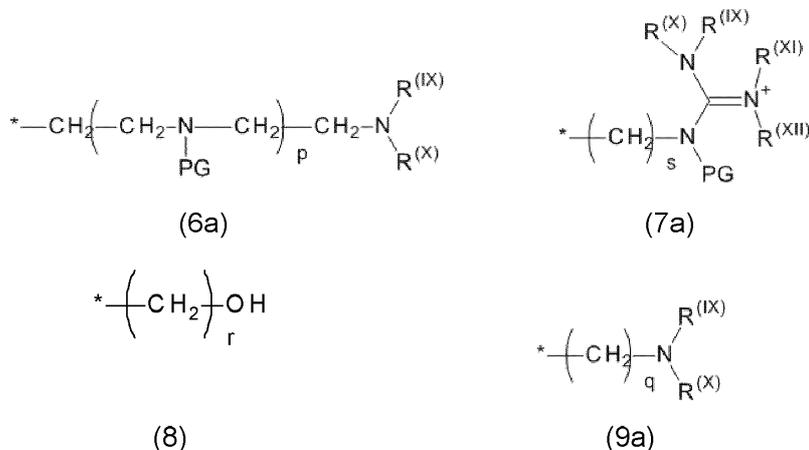
[0078] En otra forma de realización preferente, el radical con la fórmula (2a):



representa un radical heterocíclico sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de anillo, los cuales comprenden al menos 1 átomo de carbono y de 1 a 4 átomos de nitrógeno, así como de manera opcional 1 o 2 átomos de oxígeno o de azufre, donde el radical heterocíclico es saturado o insaturado, y donde el radical R se selecciona de hidrógeno, PG o de un par de electrones libres.

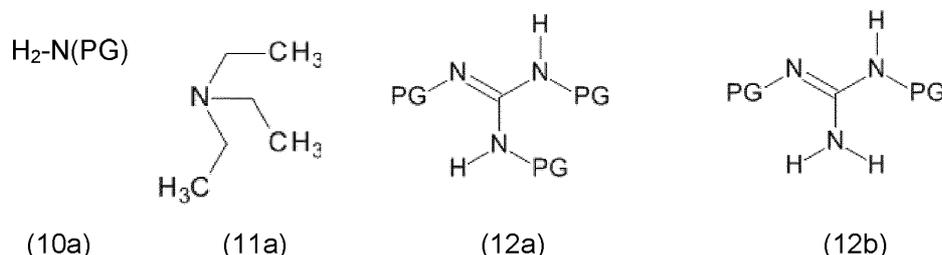
[0079] En otra forma de realización preferente el radical heterocíclico sustituido o no sustituido, con 5 a 7 átomos de anillo, se selecciona de los radicales heterocíclicos antes mencionados.

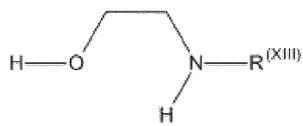
[0080] En otra forma de realización preferente, los radicales R^(I), R^(II) y R^(III), independientemente uno de otro, se seleccionan del grupo que se compone de PG y de los radicales de las fórmulas (6a), (7a), (8), (9a):



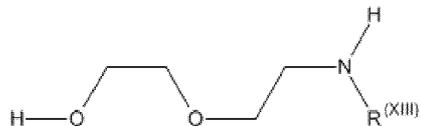
donde p representa un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 7, de modo aún más preferente de 1 a 3, y donde s, r, q, respectivamente de forma independiente uno de otro, representan un número entero de 1 a 20, preferentemente de 1 a 8, de modo aún más preferente de 1 a 4, preferentemente 1, y donde los radicales R^(IX), R^(X), R^(XI) y R^(XII), de forma independiente uno de otro, representan PG o metilo, o átomo de hidrógeno, y donde PG representa un grupo de protección amino.

[0081] En otra forma de realización preferente, el compuesto orgánico que contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable, y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva, se selecciona del grupo que se compone de los compuestos de las fórmulas (10a) a (33a):

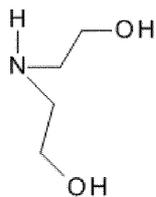




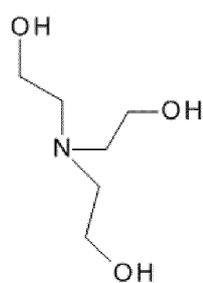
(13a)



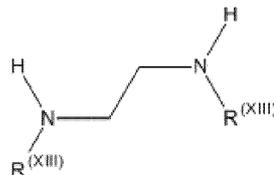
(14a)



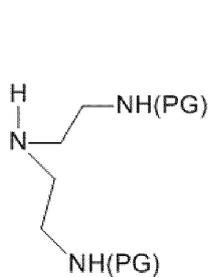
(16a)



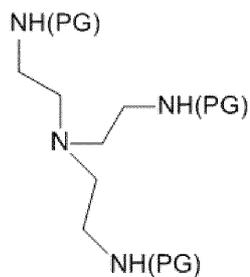
(17a)



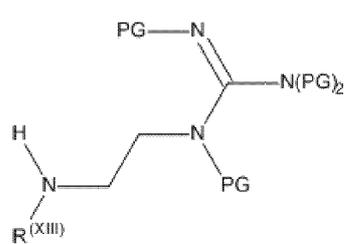
(18a)



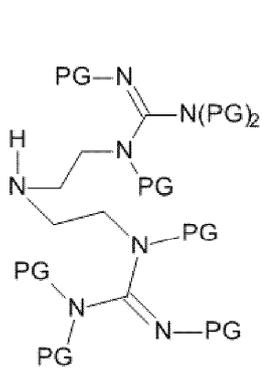
(19a)



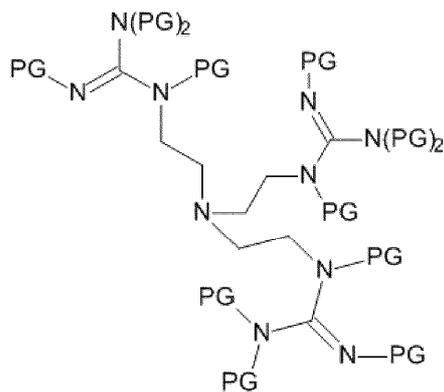
(20a)



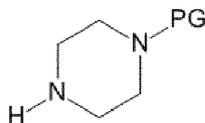
(21a)



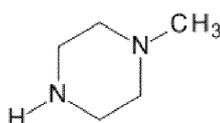
(22a)



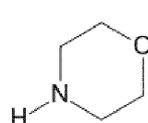
(23a)



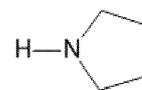
(24a)



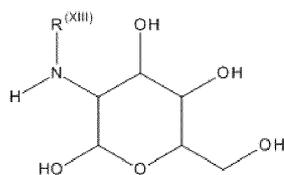
(25a)



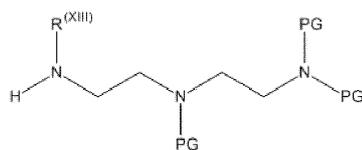
(26a)



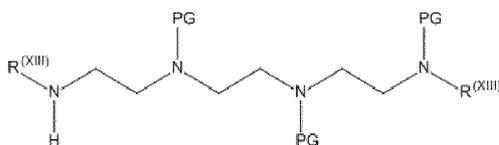
(27a)



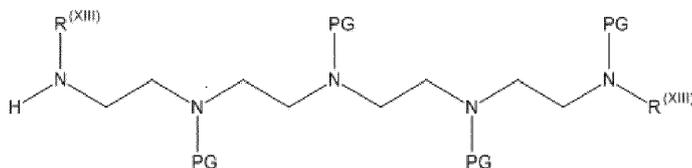
(28a)



(29a)

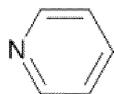


(30a)

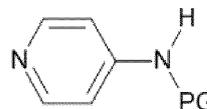


(31a)

5



(32a)



(33a)

10 donde el radical $R^{(XIII)}$ es PG o hidrógeno, y el radical PG representa un grupo de protección amino, preferentemente benciloxycarbonilo (Cbz) o di-terc-butiloxycarbonilo (Boc).

[0082] Los métodos adecuados para la eliminación del grupo de protección amino PG son conocidos por el estado de la técnica. Por ejemplo, el benciloxycarbonilo (Cbz) puede extraerse nuevamente a través de la hidratación catalítica mediante la disociación hidrogenolítica de la unión bencilo-heteroátomo con decarboxilación subsiguiente de los ácidos carbámicos inestables que se producen de ese modo, o mediante tratamiento con ácidos. El di-terc-butiloxycarbonilo (Boc) puede eliminarse por ejemplo a través de hidrólisis ácida. El aliloxycarbonilo (Alloc) puede disociarse por ejemplo mediante el efecto de tetrakis(trifenilfosfano)paladio(0) y un nucleófilo.

15

[0083] En la utilización de diferentes grupos de protección amino PG en una síntesis, resulta la posibilidad de la estrategia de grupos de protección ortogonal, donde diferentes funciones amino de una molécula pueden liberarse selectivamente una después de otra, para producir una reacción.

20

[0084] En otra forma de realización preferente los pasos (B) y/o (C) tienen lugar en presencia de uno o de varios disolventes. El paso (B) puede realizarse por ejemplo en presencia de diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo (MeCN). El paso (C) puede realizarse por ejemplo en presencia de agua/diclorometano o tolueno/yoduro de tetrabutilamonio (TBAI).

25

[0085] Los microorganismos unicelulares o pluricelulares pueden ser iniciadores de enfermedades infecciosas. Mediante la aplicación de al menos un remedio específico para un patógeno, por ejemplo, antibiótico, antimicótico o virustático, la cantidad de los patógenos puede reducirse y/o el patógeno puede inactivarse. La aplicación de un remedio específico para un patógeno puede tener lugar de forma sistémica y/o de forma tópica.

30

[0086] En la aplicación sistémica, el remedio específico para un patógeno se transfiere al sistema sanguíneo y/o linfático del cuerpo que debe tratarse y, mediante el mismo, se distribuye en todo el cuerpo. En el caso de una recepción sistémica del remedio específico para un patógeno puede producirse una descomposición del remedio y/o efectos secundarios, por ejemplo, mediante una transformación bioquímica (metabolización) del remedio.

35

[0087] En el caso de la aplicación tópica del remedio específico para un patógeno, la aplicación del remedio tiene lugar allí donde éste debe actuar terapéuticamente, por ejemplo, en una zona de la piel infectada, mientras que la piel sana no es afectada. De este modo pueden evitarse en gran medida efectos secundarios sistémicos.

5 **[0088]** Las infecciones superficiales de la piel o de las partes blandas no deben tratarse necesariamente con una aplicación sistémica de un remedio específico para un patógeno, ya que el remedio puede aplicarse directamente sobre las zonas de la piel infectadas.

[0089] Los remedios específicos para un patógeno, tanto en el caso de una aplicación sistémica, como también
10 en el caso de una aplicación tópica, presentan parcialmente efectos secundarios e interacciones importantes. Además, en el caso de una aplicación tópica mediante una toma de medicamentos poco fiable (adhesión al tratamiento) del paciente, en particular en el caso de la utilización de antibióticos, puede producirse la formación de una resistencia.

[0090] Una alternativa consiste aquí en la inactivación fotodinámica de microorganismos, en la cual son
15 desconocidas resistencias con respecto a la inactivación fotodinámica. Independientemente del tipo de microorganismos que deban combatirse y de las enfermedades infecciosas vinculadas a ello, se reduce la cantidad de los agentes patógenos y/o los agentes patógenos se eliminan. Por ejemplo, pueden combatirse mezclas de distintos microorganismos, por ejemplo, hongos y bacterias o diferentes cepas bacterianas.

20 **[0091]** En una forma de realización preferente se utiliza al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o un complejo del mismo como fotosensibilizador en la inactivación dinámica de microorganismos, preferentemente en la terapia fotodinámica

[0092] El derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, después de irradiación con radiación
25 electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas, presenta un elevado rendimiento de oxígeno singulete.

[0093] Preferentemente, la radiación electromagnética se encuentra en el rango espectral visible, en el rango ultravioleta y/o en el rango infrarrojo. De manera aún más preferente, la radiación electromagnética presenta una
30 longitud de onda desde un rango de 280 a 1000 nm, de modo más preferente de 380 a 1000 nm.

[0094] De modo más preferente, la radiación electromagnética presenta una densidad de energía desde un rango de $1 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ a $1 \text{ MW}/\text{cm}^2$, de modo más preferente de $1 \text{ mW}/\text{cm}^2$ a $1 \text{ kW}/\text{cm}^2$.

35 **[0095]** El tiempo de irradiación puede variar en función del tipo de microorganismos y/o de la gravedad de la infección. Preferentemente, el tiempo de irradiación se ubica en un rango de $1 \mu\text{s}$ a 1 h, de modo más preferente de 1 ms a 1000 s.

[0096] Preferentemente, la radiación electromagnética se genera a través de una fuente de radiación que se
40 selecciona del grupo que se compone del sol y de fuentes de radiación artificiales, por ejemplo, lámpara UV, lámpara IR, lámparas fluorescentes, diodos láser, láser o luz química.

[0097] Además, de manera llamativa, los inventores han constatado que el derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o sales farmacológicamente compatibles y/o ésteres del mismo, preferentemente presentan una
45 elevada afinidad con respecto a los microorganismos.

[0098] Debido a la afinidad, el derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención puede fijarse de manera efectiva en microorganismos y generar oxígeno singulete localmente suficiente para inactivar los microorganismos, preferentemente para eliminarlos.

50 **[0099]** En esa utilización preferente como fotosensibilizador al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención es fijado por microorganismos. Después de la irradiación con radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas, los microorganismos son inactivados, preferentemente son eliminados, a través de las especies de oxígeno reactivos producidos (ROS), preferentemente radicales de oxígeno y/u oxígeno
55 singulete.

[0100] Preferentemente, la fijación de al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona en microorganismos permite igualmente una coloración o localización de microorganismos. Debido a esto, preferentemente, también puede realizarse un seguimiento del curso de la inactivación de microorganismos o de la descolonización.

60 **[0101]** Según la invención, el término "descolonización" se entiende como la eliminación, preferentemente la eliminación completa, de microorganismos.

[0102] En otra forma de realización preferente, el derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal
65 farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo se utiliza en la inactivación de microorganismos

unicelulares o pluricelulares, los cuales preferentemente se seleccionan del grupo que se compone de virus, arqueas, bacterias, esporas de bacterias, hongos, esporas de hongos, protozoos, algas y parásitos que pueden transmitirse por la sangre.

- 5 **[0103]** Preferentemente pueden tratarse superficies del cuerpo, por ejemplo, piel o mucosa de seres humanos y animales, preferentemente de mamíferos. En esta forma de realización preferente al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o complejos del mismo, preferentemente se utiliza en una preparación farmacéutica, en la desinfección y/o en la descolonización de superficies de la piel o de tejidos blandos, donde preferentemente se mantiene la integridad de la piel.
- 10 **[0104]** En otra forma de realización preferente, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o complejos del mismo, se encuentran presentes en una preparación farmacéutica para la aplicación tópica, preferentemente nasal, oral, anal, vaginal o dérmica.
- 15 **[0105]** Como una aplicación tópica se entiende también la aplicación en el oído o cerca del mismo, preferentemente el oído externo. El oído externo comprende el cartílago del oído, el pabellón auricular, el lóbulo de la oreja y el conducto auditivo externo, o también conducto auricular, y el lado externo del tímpano.
- 20 **[0106]** Mediante una aplicación tópica se entiende igualmente la aplicación superficial en el área nasal, en mucosas, sobre la piel o cualquier cavidad corporal.
- [0107]** En otra forma de realización preferente al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o éster y/o un complejo del mismo se utiliza para producir una preparación farmacéutica en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad de la piel infecciosa, preferentemente viral, bacterial
25 y/o micótica, la cual preferentemente se selecciona del grupo que se compone del síndrome estafilocócico de la piel escaldada, impétigo, absceso de la piel, furúnculo, ántrax, flemona, celulitis, linfadenitis aguda, quiste pilonidal, piodermia, dermatitis purulenta, dermatitis séptica, dermatitis supurativa, eritrasma, erisipela, acné vulgar o infección micótica.
- 30 **[0108]** En otra forma de realización preferente, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo se utiliza para producir una preparación farmacéutica en la curación de heridas, por ejemplo, en el caso de trastornos en la curación después de intervenciones quirúrgicas.
- 35 **[0109]** Preferentemente, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo, o bien una preparación farmacéutica que contiene al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo se utiliza en la desinfección y/o la reducción de la cantidad de gérmenes en heridas infectadas.
- 40 **[0110]** En otra forma de realización preferente, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo se utiliza para producir una preparación farmacéutica en la profilaxis y/o en el tratamiento de enfermedades infecciosas, preferentemente virales, bacterianas y/o micóticas del oído, de las vías aéreas, de las cavidades bucales, de la faringe, de la garganta, de las
45 vías aéreas inferiores y/o del esófago.
- [0111]** El predominio de microorganismos patógenos es por ejemplo la causa principal de infecciones en la cavidad bucal. De este modo se presenta el problema de que los microorganismos están organizados sinérgicamente en biopelículas estructuradas de forma extremadamente compleja. Esas biopelículas, por ejemplo
50 placas o sarro, se componen de una pluralidad de capas estructuradas de forma compleja, y contienen proteínas, hidratos de carbono y microorganismos. Las placas se producen en particular allí donde las superficies del diente no pueden mantenerse libres de sarro mediante limpieza natural o artificial. Esa circunstancia torna difícil un acceso a los microorganismos fijados en la biopelícula.
- 55 **[0112]** Las terapias convencionales, como por ejemplo antibióticos, soluciones de enjuague o limpiado mecánico de los dientes, sólo pueden utilizarse de forma limitada, ya que los mismos no influyen directamente las bacterias, por ejemplo, en el caso de limpiado de los dientes, sólo pueden dosificarse y aplicarse con dificultad, por ejemplo, en el caso de antibióticos y enjuagues bucales, o una aplicación general no puede justificarse debido a un síntoma concomitante negativo.
- 60 **[0113]** En una forma de realización preferente se utiliza al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o un complejo del mismo como fotosensibilizador en la inactivación fotodinámica de microorganismos en la cavidad bucal.
- 65 **[0114]** En otra forma de realización preferente, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención

o una sal farmacológicamente compatible y/o un complejo del mismo se utiliza para producir una preparación farmacéutica en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad infecciosa, preferentemente viral, bacterial y/o micótica, del tejido dental, preferentemente placas, caries o pulpitis y/o de una enfermedad infecciosa, preferentemente viral, bacterial y/o micótica del periodonto, preferentemente gingivitis, paradontitis, endodontitis o periimplantitis.

5 **[0115]** En otra forma de realización preferente, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo, o bien una preparación farmacéutica que contiene al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo se utiliza en la limpieza de dientes, prótesis dentales y/o aparatos fijos.

10 **[0116]** En otra forma de realización preferente, el derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo, o bien una preparación farmacéutica que contiene al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo se utiliza en la descolonización nasal de microorganismos.

15 **[0117]** Por ejemplo, las cepas de *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistentes a metilicina poseen una persistencia por meses en el caso de una colonización nasal, así como una resistencia universal elevada. Por lo tanto, una descolonización nasal, es decir, la eliminación de los microorganismos, reduce en general también la colonización en otras partes del cuerpo.

20 **[0118]** Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo.

25 **[0119]** Preferentemente, la composición farmacéutica se produce mediante el mezclado de al menos un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo con uno o varios excipiente(s) fisiológicamente aceptable(s) y/o vehículo(s) y se proporciona en una forma de administración adecuada.

30 **[0120]** Una forma de administración adecuada de la composición farmacéutica según la invención preferentemente se selecciona del grupo que se compone de pomada, crema, gel, loción, mezclas que deben agitarse, solución, por ejemplo, en forma de gotas o de spray, polvo, microcápsulas y pasta.

35 **[0121]** La composición farmacéutica según la invención puede aplicarse de forma tópica, preferentemente de forma nasal, oral, anal, vaginal o dérmica.

[0122] Como excipientes fisiológicamente aceptables se consideran los agentes de carga y extendedores, emulsionantes, lubricantes, correctores del sabor, colorantes y/o sustancias tampón, líquidos o sólidos, farmacéuticamente habituales.

40 **[0123]** En otra forma de realización preferente, la composición farmacéutica contiene una cantidad efectiva de al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo, donde la cantidad efectiva comprende de 0,01 µg a 1000 µg por gramo de la composición, preferentemente de 0,1 µg a 500 µg por gramo de la composición.

45 **[0124]** En una forma de realización preferente de la invención, la composición farmacéutica comprende al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo y al menos otro componente farmacéuticamente activo.

50 **[0125]** Preferentemente, al menos otro componente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que se compone de antibióticos, antimicóticos, virustáticos, antihistamínicos, simpaticomiméticos, antihemorrágicos, emolientes y agentes para el cuidado de la piel, analgésicos, desinfectantes, sueros inmunes, inmunoglobulinas, sustancias antiparasitarias, insecticidas, repelentes y corticosteroides.

55 **[0126]** En otra forma de realización preferente, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo, o bien una preparación farmacéutica que contiene al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo es aplicado por el propio usuario y, de manera opcional, a continuación, es irradiado con una fuente de radiación adecuada que genera radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas.

60 **[0127]** En otra forma de realización preferente, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo, o bien una preparación que contiene al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o un complejo del mismo se utiliza en la inactivación de microorganismos en productos sanguíneos médicos.

65

[0128] En una de realización preferente, al menos un derivado de de 1H-fenalen-1-ona según la invención se utiliza para la inactivación de microorganismos sobre superficies de toda clase. De modo más preferente, el derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención se utiliza en la limpieza y/o el revestimiento de superficies, preferentemente de productos médicos, envases de alimentos o artículos de higiene.

5

[0129] De modo más preferente, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención se aplica y/o introduce sobre superficies y, de modo opcional, a continuación, es irradiado con una fuente de radiación adecuada que genera radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas. Preferentemente, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, durante la irradiación, provoca una "auto-desinfección" de la superficie.

10

[0130] La irradiación puede tener lugar directamente después del tratamiento de la superficie con al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, preferentemente después de la aplicación de al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención sobre la superficie y/o de la introducción de al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención en la superficie, y/o en un momento posterior.

15

[0131] De modo más preferente se tratan objetos que presentan una durabilidad limitada térmicamente, por ejemplo, objetos de materiales plásticos termoplásticos, o que son atacados por desinfectantes.

20

[0132] Los objetos que presentan una durabilidad térmicamente limitada, por ejemplo, pueden esterilizarse sólo de forma insuficiente, ya que los mismos pierden su forma o se vuelven quebradizos a temperaturas más elevadas.

[0133] Además, en el caso de una aplicación no adecuada conforme al uso y/o excesiva de desinfectantes puede producirse la formación de resistencia a través de la selección de microorganismos robustos, por ejemplo, cuando la concentración del componente activo y el tiempo de acción, y con ello, el efecto reductor de gérmenes, son demasiado reducidos.

25

[0134] En otra forma de realización preferente al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención se utiliza para la inactivación de microorganismos sobre superficies de productos médicos, preferentemente de medios auxiliares médicos invasivos, como por ejemplo catéteres, sondas, mangueras o agujas.

30

[0135] Preferentemente, los productos médicos se seleccionan de apósitos, vendas, catéteres, sondas, mangueras o agujas.

35

[0136] De modo más preferente, como productos médicos se entienden también impresiones dentales o elementos artificiales de sustitución, por ejemplo, prótesis, coronas o implantes.

[0137] Preferentemente, a través de un tratamiento de la superficie de productos médicos con al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención y/o del revestimiento y/o inmovilización de al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención sobre la superficie de productos médicos, y de la irradiación subsiguiente con radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas, se reduce, preferentemente se impide, la colonización de microorganismos sobre las superficies tratadas.

40

[0138] La irradiación puede tener lugar directamente después del tratamiento de la superficie con al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, preferentemente después de la aplicación de al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención sobre la superficie y/o de la introducción de al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención en la superficie, y/o en un momento posterior, antes o durante la utilización del producto médico tratado.

45

[0139] En otra utilización preferente de al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o de una de sus sales farmacológicamente compatibles y/o ésteres y/o complejos del mismo, en apósitos y/o vendas, por ejemplos gasas de algodón, durante o después de la aplicación de un apósito y/o vendaje que contiene al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o de una de sus sales farmacológicamente compatibles y/o ésteres y/o complejos del mismo, puede tener lugar una irradiación con radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas, debido a lo cual a continuación se produce una reducción, preferentemente una inactivación de microorganismos en el área infectada o en las zonas de la piel tratadas.

50

[0140] En otra forma de realización preferente, el apósito y/o la venda, junto con al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención o una sal farmacológicamente compatible y/o ésteres y/o complejos del mismo, comprende otros elementos constituyentes, preferentemente agentes absorbentes, por ejemplo, alginato de calcio o espuma de poliuretano, u otras sustancias farmacéuticamente activas.

60

[0141] En otra forma de realización preferente, al menos un derivado de de 1H-fenalen-1-ona según la invención se utiliza para la inactivación de microorganismos sobre superficies de envases de alimentos.

65

[0142] En otra forma de realización preferente, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención se utiliza para la inactivación de microorganismos en un líquido o en una preparación líquida, preferentemente acuosa, por ejemplo, en una tinta de dispersión.

5 **[0143]** Preferentemente, el líquido se trata de agua.

[0144] De este modo, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención puede utilizarse para la preparación de agua para la industria de bebidas y alimentos, la industria farmacéutica, química y cosmética, la industria eléctrica. Además, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención puede utilizarse en el
10 acondicionamiento de agua potable y agua de lluvia, en el tratamiento de aguas residuales o en el acondicionamiento de agua para la utilización en la ingeniería climática.

[0145] En esa utilización preferente de al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, el líquido o la preparación líquida, a continuación, puede irradiarse con una fuente de radiación adecuada que genera radiación
15 electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas. Preferentemente, el derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, durante la irradiación, provoca una "auto-desinfección" del líquido o de la preparación líquida.

[0146] En el caso de otra utilización preferente de al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, el derivado de 1H-fenalen-1-ona puede estar presente fijado en un portador sólido, utilizándose, así como
20 parte de una matriz sólida. De manera especialmente preferente, al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, fijado en un portador sólido, se introduce en el líquido que debe tratarse, preferentemente agua o sangre.

[0147] Como portador se considera especialmente preferente un polímero que porta al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, fijado en el mismo de modo covalente. Esa composición que comprende el
25 portador y al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención desarrolla una actividad antimicrobiana tan pronto como la misma se expone a radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas.

[0148] Además, la presente invención se refiere a un objeto revestido que contiene al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención y/o que está revestido con el mismo.
30

[0149] Preferentemente, la superficie del objeto revestido presenta al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención.

[0150] A continuación, el objeto revestido puede ser irradiado con una fuente de radiación adecuada que genera radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas. Preferentemente, el
35 derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, durante la irradiación, provoca una "auto-desinfección" de la superficie del objeto revestido.

[0151] La irradiación puede tener lugar directamente después del tratamiento del objeto revestido con al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, preferentemente después de la aplicación de al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención sobre la superficie del objeto revestido y/o de la introducción de al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención en la superficie del objeto revestido, y/o en un momento posterior, preferentemente antes o durante la utilización del objeto revestido.
40

[0152] Objetos adecuados se seleccionan preferentemente del grupo que se compone de productos médicos, envases de alimentos o artículos de higiene.
45

[0153] Otra forma de realización preferente del objeto revestido se trata de partículas revestidas con al menos un derivado de 1H-fenalen-ona según la invención, por ejemplo, partículas inorgánicas u orgánicas.
50

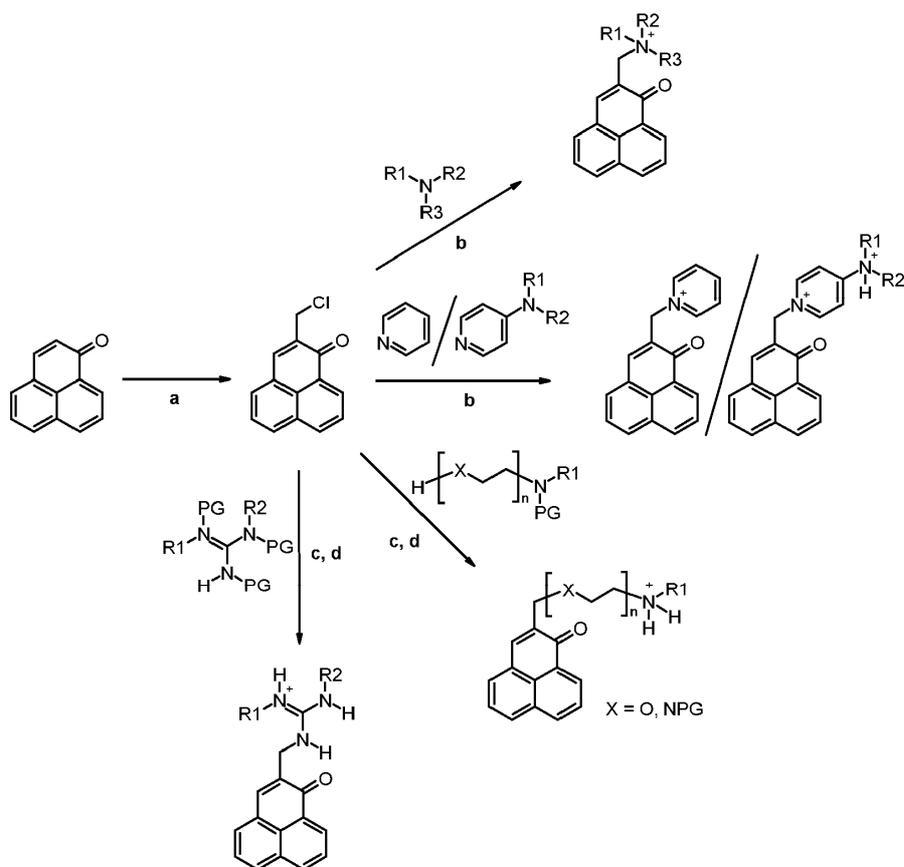
[0154] De modo aún más preferente, las partículas comprenden al menos un derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención que se encuentra fijado de forma covalente en la partícula.

[0155] A continuación la invención se explica mediante figuras y ejemplos, sin estar limitada a los mismos.
55

Ejemplo 1) - 19) Producción de distintos derivados de 1H-fenalen-1-ona.

Resumen sobre las síntesis

60 **[0156]**

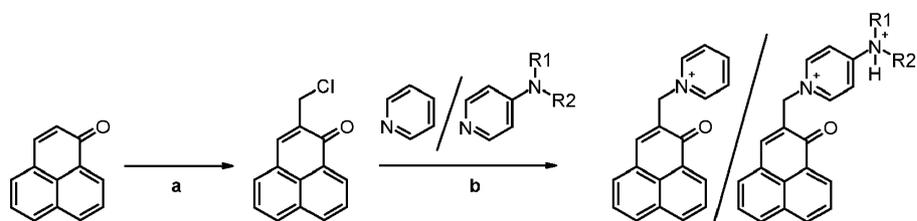
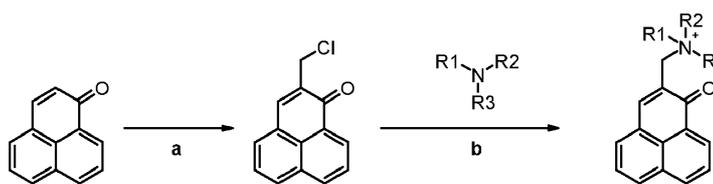


Condiciones: a) $HCHO$, $HOAc$, H_3PO_4 , HCl , $110^\circ C$; b) DCM o DMF o $MeCN$, K_2CO_3 o Cs_2CO_3 o $NaOH$; c) $NaOH$, H_2O , DCM o $tolueno$, $TBAI$; d) $PG = Boc$: HCl , RT , $3h$ o $PG = Cbz$: Pd/C , H_2 , $10bar$, RT , $1d$, por tanto HCl o $PG = Alloc$: $Tetrakis(trifenilfosfano)Pd(0)$, Nur , $4h$ $NPG = \text{átomo de nitrógeno con grupo de protección (PG)}$

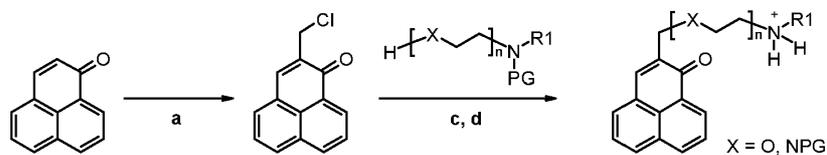
Síntesis concretas

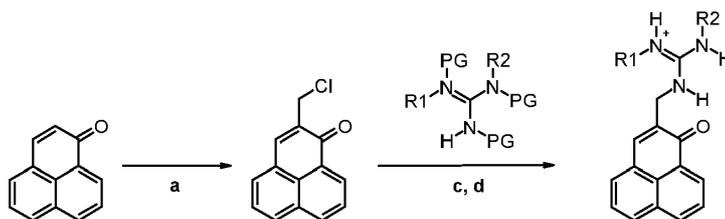
5

[0157]



10



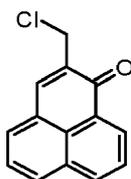


Condiciones: a) $HCHO$, $HOAc$, H_3PO_4 , HCl , $110^\circ C$; b) DCM o DMF o $MeCN$, K_2CO_3 o CS_2CO_3 o $NaOH$; c) $NaOH$, H_2O , DCM o tolueno, $TBAI$; d) $PG = Boc$: HCl , RT , $3h$ o $PG = Cbz$: Pd/C , H_2 , $10bar$, RT , $1d$, por tanto HCl o $PG = Alloc$: $Tetrakis(trifenilfosfano)Pd(0)$, Nur , $4h$

Ejemplo 1) 2-clorometil-1H-fenalen-1-ona

5

[0158]



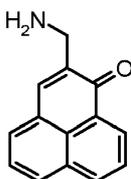
[0159] Perinaftenona (1,725 g, 9,58 mmol) y paraformaldehído (5,49 g, 24 mmol) se calentaron en ácido acético (40 mL) y ácido fosfórico (25 mL) a $110^\circ C$ con agitación intensa, hasta que se produjo una solución clara. A continuación, a la solución amarilla, lentamente y en cantidades reducidas, se agregó HCl acuoso (32 % w/w, 30 mL) y se calentó otras 8 h a reflujo, hasta que se produjo una solución marrón clara. Después de enfriarse a temperatura ambiente se agregaron 75 mL de agua destilada y la solución se neutralizó con K_2CO_3 . La mezcla de reacción se extrajo varias veces con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas se concentraron, se secaron mediante $MgSO_4$ y se retiró el disolvente. El producto oleoso se purificó a través de cromatografía en columna ($DCM/éter$ de petróleo (PE) 1:1, $R_f = 0,3$). El producto cristaliza como polvo amarillo (1,54 g, 6,72 mmol, 70 % de la teoría).

^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 4,68 (s, 2 H), 7,60 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 8 Hz), 7,78 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 8,20 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 8,64 (d, 1 H, $J = 8$ Hz); - $^{13}C-NMR$ (75 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 41,5 (1 C), 126,8 (1 C), 127,2 (1 C), 127,2 (1 C), 127,3 (1 C), 129,0 (1 C), 130,9 (1 C), 132,0 (1 C), 132,1 (1 C), 132,2 (1 C), 135,2 (1 C), 135,6 (1 C), 140,4 (1 C), 183,5 (1 C); - IR (neat): ν (cm^{-1}) = 2940 (m), 2870 (m), 1630 (m), 1570 (m), 1206 (s), 1150 (s), 1050 (m), 775 (m), 636 (m); - MS (ESI-MS, $CH_2Cl_2/MeOH$ + 10 mmol NH_4OAc): e/z (%) = 229,1 (100, MH^+), 115,0 (16, $(M+2H)^{2+}$); - UV (MeOH): λ (ϵ) = 249 (15400), 319 (2400), 360 (7300), 386 (6800);

Ejemplo 2) 2-aminometil-1H-fenalen-1-ona

25

[0160]



[0161] Ftalimida de potasio (93 mg, 0,5 mmol) se colocó en DMF seco (1 mL). Lentamente mediante goteo se agregó una solución de 2-clorometil-1H-fenalen-1-ona (114 mg, 0,5 mmol) en DMF seco (0,5 mL) y a continuación la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después de la adición de 5 mL de DMF la mezcla de reacción se calentó 12h a $70^\circ C$, después se agregaron etanol (5 mL) e hidrazina (30 μL) y la carga se mantuvo por otras 2-3 h bajo reflujo (control DC (EtOH/acetato de etilo (EE) 3:1). Después de enfriarse, los disolventes se evaporaron y el residuo se disolvió en un poco de etanol tibio. La solución se separó por filtración del residuo no disuelto y se evaporó hasta una desecación completa. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EE/EtOH 3:1, EE/EtOH 1:1, EtOH puro). Se obtuvieron 114 mg de una sustancia sólida amarilla, en polvo 0,335 mmol, 67 % de la teoría).

^1H-NMR (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 4,70 (s, 2 H), 7,80 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 8 Hz), 7,88 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 8,22 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 8,60 (d, 1 H, $J = 8$ Hz); - IR (neat): ν (cm^{-1}) = 2946 (m), 2880 (m), 1632 (m), 1580 (m), 1208 (m), 1152 (s), 1054 (m), 776 (m), 634 (m); - MS (ESI-MS, $CH_2Cl_2/MeOH$ + 10 mmol NH_4OAc): e/z (%) = 210,1 (100, MH^+), 105,6 (8, $(M+2H)^{2+}$); - UV (MeOH): λ (ϵ) = 248 (15200), 318 (2300), 362 (7300), 384 (6600);

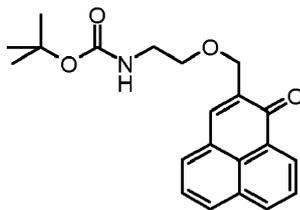
Ejemplo 3) Instrucciones generales para la reacción catalítica de transferencia de fases de 2-clorometil-1H-fenalen-1-ona con alcoholes

[0162] 2-clormetil-1H-fenalen-1-ona (23 mg, 0,1 mmol) y un alcohol amino protegido (0,4 mmol), como se indica respectivamente en los ejemplos 4a) y 5a), se disolvieron en tolueno (1 mL). Se agregó lejía de sosa (1 mL, 5 M, 5,0 mmol), seguida por yoduro de tetrabutilamonio (5 mg) y la carga se agitó intensamente durante 20 h. Se diluyó con 10 mL de DCM, se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó además dos veces con agua (5 mL). Después del secado mediante MgSO₄ se retiró el disolvente y el residuo se purificó a través de cromatografía de columna con DCM/etanol 40:1.

[0163] Para desproteger el grupo Boc, la etapa protegida respectivamente obtenida se disolvió en DCM (0,5 mL) y se agitó con una solución saturada de HCl en dietiléter (0,5 mL) durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, el producto precipitó con dietiléter, se centrifugó y se secó a presión reducida.

Ejemplo 4a) [2-(1-oxo-1H-fenalen-2-ilmetoxi)-etil]-acetato de terc-butilo de ácido carbámico

15 **[0164]**



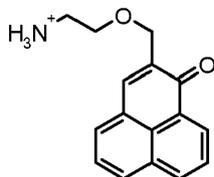
[0165] (2-hidroxi-etil)-acetato de terc-butilo de ácido carbámico (64 mg, 0,4 mmol), como alcohol amino protegido, se hizo reaccionar como se indica en el Ejemplo 3). Se obtuvieron 32 mg de una sustancia sólida amarilla espesa (0,091 mmol, 91 % de la teoría).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,43 (s, 9 H), 3,72 (d, 2 H, *J* = 6,4 Hz), 4,16 (d, 2 H, *J* = 6,4 Hz), 4,66 (s, 2 H), 5,18 (bs, 1 H), 7,62 (dd, 1 H, *J* = 7 Hz, 8 Hz), 7,76 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 8,22 (d, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 8,62 (d, 1 H, *J* = 8 Hz); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): *e/z* (%) = 354,2 (100, MH⁺), 298,2 (86, MH⁺ - C₄H₉), 254,1 (53, MH⁺ - CO₂ - C₄H₉); - **UV** (MeOH): λ (ε) = 247 (15100), 319 (2400), 361 (7200), 385 (6800);

25

Ejemplo 4b) 2-((2-aminoetoxi)metil)-1H-fenalen-1-ona hidrocloreuro

[0166]

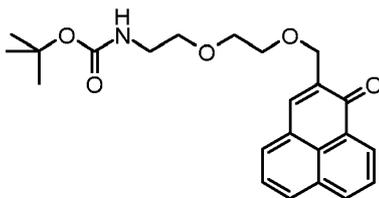


30

[0167] De la etapa protegida obtenida en el Ejemplo 4a), 32 mg (0,09 mmol) se desprotegeron como se indica en el Ejemplo 3). Se obtuvieron 25 mg de un polvo amarillo (0,086 mmol, 96 % de la teoría).

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 3,75 (m, 2 H), 4,21 (m, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 7,81 (dd, 1 H, *J* = 7 Hz, 8 Hz), 7,89 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 8,26 (d, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 8,71 (d, 1 H, *J* = 8 Hz); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): *e/z* (%) = 254,1 (100, M⁺); - **UV** (MeOH): λ (ε) = 245 (15300), 318 (2200), 362 (7300), 383 (6800);

40 **[0168]**



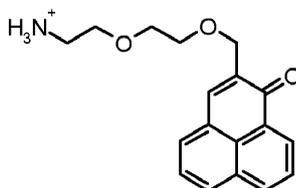
[0169] [2-(2-hidroxi-etoxi-etil)-acetato de terc-butilo de ácido carbámico (82 mg, 0,4 mmol), como alcohol amino protegido, se hizo reaccionar como se indica en el Ejemplo 3). Se obtuvieron 35 mg de una sustancia sólida amarilla espesa (0,088 mmol, 88 % de la teoría).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,42 (s, 9 H), 3,11 (d, 2 H, *J* = 6,4 Hz), 3,32 (d, 2 H, *J* = 6,4 Hz), 3,54 (d, 2 H, *J* = 6,4 Hz), 4,09 (d, 2 H, *J* = 6,4 Hz), 4,64 (s, 2 H), 5,14 (bs, 1 H), 7,64 (dd, 1 H, *J* = 7 Hz, 8 Hz), 7,70 (m, 2 H), 7,87 (s,

1 H), 8,02 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 8,31 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 8,58 (d, 1 H, $J = 8$ Hz); - **MS** (ESI-MS, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10$ mmol NH_4OAc): e/z (%) = 398,2 (100, MH^+), 342,2 (71, $\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 298,1 (46, $\text{MH}^+ - \text{CO}_2 - \text{C}_4\text{H}_9$); - **UV** (MeOH): λ (ϵ) = 248 (15200), 317 (2300), 362 (7400), 383 (6600);

5 Ejemplo 5b) 2-((2-(2-aminoetoxi)etoxi)metil)-1H-fenalen-1-ona hidrocloreuro

[0170]



- 10 [0171] De la etapa protegida obtenida en el Ejemplo 5a), 32 mg (0,08 mmol) se desprotegeron como se indica en el ejemplo 3). Se obtuvieron 23 mg de un polvo amarillo (84 % de la teoría; 0,067 mmol)
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 3,16 (m, 2 H), 3,34 (d, 2 H, $J = 6,4$ Hz), 3,58 (d, 2 H, $J = 6,4$ Hz), 4,13 (d, 2 H, $J = 6,4$ Hz), 4,65 (s, 2 H), 7,83 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 8 Hz), 7,87 (m, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 8,24 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 8,66 (d, 1 H, $J = 8$ Hz); - **MS** (ESI-MS, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10$ mmol NH_4OAc): e/z (%) = 298,1 (100, M^+); -
 15 **UV** (MeOH): λ (ϵ) = 246 (15200), 316 (2200), 364 (7400), 386 (6800);

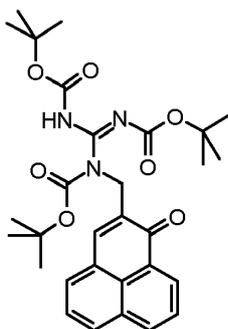
Ejemplo 6) Reacción catalítica de transferencia de fases de 2-clorometil-1H-fenalen-1-ona con guanidinas

- [0172] 2-clorometil-1H-fenalen-1-ona (23 mg, 0,1 mmol) y N,N',N'' -tri-Boc-guanidina (144 mg, 0,4 mmol) se
 20 disolvieron en tolueno (1 mL). Se agregó lejía de sosa (1 mL, 5M, 5,0 mmol), seguida por yoduro de tetrabutilamonio (5 mg) y la carga se agitó intensamente durante 20 h. Se diluyó con 10 mL de DCM, se separó la fase acuosa y la fase orgánica se lavó además dos veces con agua (5 mL). Después del secado mediante MgSO_4 se retiró el disolvente y el residuo se purificó a través de cromatografía de columna con DCM/etanol 40:1.
 25 [0173] Para desproteger el grupo Boc, el producto en bruto se disolvió en DCM (0,5 mL) y se agitó con una solución saturada de HCl en dietiléter (0,5 mL) durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, el producto precipitó con dietiléter, se centrifugó y se secó a presión reducida.

Ejemplo 6a) N,N',N'' -tri(terc-butoxicarbonil)- N -(1-oxo-1H-fenalen-2-ilmetil)-guanidina

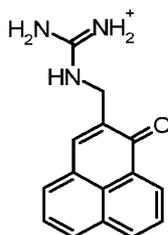
30

[0174]



- [0175] Se obtuvieron 51 mg de una sustancia sólida amarilla espesa (0,092 mmol, 92 % de la teoría).
 35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,41 (s, 9 H), 1,43 (s, 9 H), 1,44 (s, 9 H), 4,62 (s, 2 H), 7,65 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 8 Hz), 7,78 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 8,17 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 8,67 (d, 1 H, $J = 8$ Hz); - **MS** (ESI-MS, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10$ mmol NH_4OAc): e/z (%) = 552,2 (100, MH^+), 496,2 (61, $\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$), 452,1 (46, $\text{MH}^+ - \text{CO}_2 - \text{C}_4\text{H}_9$); - **UV** (MeOH): λ (ϵ) = 246 (15200), 320 (2300), 360 (7300), 384 (6700);
 40 **Ejemplo 6b) N-(1-oxo-1H-fenalen-2-ilmetil)-guanidina hidrocloreuro**

[0176]



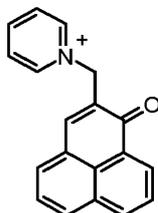
[0177] De la etapa protegida obtenida en el Ejemplo 6a), 50 mg (0,09 mmol) se desprotegeron como se indica en el Ejemplo 6). Se obtuvieron 26 mg de un polvo amarillo (0,091 mmol, 91 % de la teoría).

5 **¹H-NMR** (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 4,61 (s, 2 H), 7,81 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 8 Hz), 7,89 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 8,34 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 8,72 (d, 1 H, $J = 8$ Hz); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): m/z (%) = 452,1 (100, M⁺); - **UV** (MeOH): λ (ϵ) = 245 (15200), 321 (2300), 366 (7200), 385 (6700);

Ejemplo 7) Síntesis de 2-(4-piridinil)metil-1H-fenalen-1-ona

10

[0178]



[0179] 2-clorometil-1H-fenalen-1-ona (182 mg, 0,8 mmol) en etanol (4,0 mL) se mezclaron con piridina (316 μ L, 4,0 mmol) y durante toda la noche se calentaron bajo reflujo a 80 °C. Después de enfriarse, se extrajeron el disolvente y la piridina excedente. Para otra purificación, el producto se disolvió en DCM (0,5 mL) y precipitó con dietiléter (10 mL). Se obtuvieron 230 mg de un polvo amarillo pálido (0,749 mmol, 94 % de la teoría).

HPLC: Gradiente-elución en agua [0,0059 w% ácido trifluoroacético] (solución A) y acetonitrilo [0,0059 w% ácido trifluoroacético] (solución B). [t(min), %B]: (0, 5), (30, 98): Producto-pico a temperatura ambiente: 7,963 min; pureza: 95,8 %

20 **¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,92 (s, 2 H), 7,80 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 8 Hz), 7,88 (dd, 1 H, $J = 7,6$ Hz, 8,5 Hz), 8,20 (m, 3 H), 8,30 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 8,63 (m, 3 H), 8,68 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 9,31 (m, 2 H); - **¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 59,6 (-, 1 C), 125,9 (C_{cuat}, 1 C), 126,5 (C_{cuat}, 1 C), 127,3 (+, 1 C), 127,5 (+, 2 C), 127,8 (+, 2 C), 127,9 (C_{cuat}, 1 C), 130,4 (+, 1 C), 131,5 (C_{cuat}, 1 C), 131,6 (C_{cuat}, 1 C), 133,4 (+, 1 C), 133,9 (+, 1 C), 136,1 (+, 1 C), 25 144,1 (+, 1 C), 145,3 (+, 1 C), 145,8 (+, 1 C), 171,9 (C_{cuat}, 1 C), 182,9 (C_{cuat}, 1 C); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): m/z (%) = 272,1 (100, MH⁺); - **UV** (MeOH): λ (ϵ) = 224 (21600), 248 (17400), 317 (2600), 363 (7200), 386 (6900);

Ejemplo 8) Instrucciones generales para la reacción de 2-clorometil-1H-fenalen-1-ona con aminas

30

[0180] 2-clorometil-1H-fenalen-1-ona (23 mg, 0,1 mmol) y una amina (0,4 mmol), como se indica respectivamente en los ejemplos 9) a 14) y 15a) a 19a), se disolvieron en acetonitrilo (1,0 mL). Se agregaron agua (0,02 mL) y carbonato de potasio (70 mg, 0,5 mmol) y la carga se calentó bajo reflujo durante 30 h a 80°C. Después de enfriarse, se extrajeron el disolvente y todos los componentes volátiles.

35

[0181] En los ejemplos 9) a 14) el producto final se disolvió en DCM (0,5 mL) y precipitó con dietiléter (10 mL).

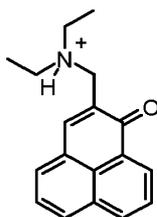
[0182] En los ejemplos 15a) a 19a) el residuo se purificó a través de cromatografía de columna con DCM/etanol 40:1.

40

[0183] A continuación, en los ejemplos 15a) a 19a) para desproteger el grupo Boc, respectivamente la etapa protegida se disolvió en DCM (0,5 mL) y se agitó con una solución saturada de HCl en dietiléter (0,5 mL) durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, el producto precipitó con dietiléter y fue centrifugado. Para otra purificación, el producto se disolvió en DCM (0,5 mL) y precipitó nuevamente con dietiléter (10 mL). Por último, se secó a una 45 presión reducida.

Ejemplo 9) 2-((N,N-dietil)aminometil)-1H-fenalen-1-ona hidrocioruro

[0184]

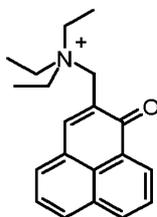


[0185] Dietilamina (29 mg, 0,4 mmol), como amina, se hizo reaccionar como se indica en el Ejemplo 8). El producto en bruto obtenido se purificó a través de cromatografía de columna, con DCM/EtOH 6:1 y se protonizó con 5 HCl. Se obtuvieron 18 mg de una sustancia sólida amarilla espesa (0,06 mmol, 60 % de la teoría).

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1,42 (t, 6 H, $J = 7,1$ Hz), 3,14 (q, 4 H, $J = 7,1$ Hz), 4,68 (s, 2 H), 7,87 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 8 Hz), 7,81 (dd, 1 H, $J = 7,6$ Hz, 8,5 Hz), 8,10 (m, 1 H), 8,26 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 8,62 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 9,31 (m, 2 H); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): e/z (%) = 267,1 (100, M⁺); - **UV** (MeOH): λ (ϵ) = 246 (15100), 319 (2200), 365 (7100), 388 (6700);

Ejemplo 10) 2-((N,N,N-trietil)aminometil)-1H-fenalen-1-ona hidrocloreto

[0186]



15

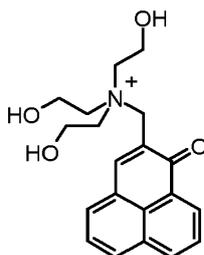
[0187] Trietilamina (40 mg, 0,4 mmol), como amina, se hizo reaccionar como se indica en el Ejemplo 8). Se obtuvieron 24 mg de una sustancia sólida amarilla espesa (0,076 mmol, 76 % de la teoría).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,04 (t, 9 H, $J = 7,1$ Hz), 2,57 (q, 6 H, $J = 7,1$ Hz), 5,24 (s, 2 H), 7,72 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 8 Hz), 7,83 (dd, 1 H, $J = 7,6$ Hz, 8,5 Hz), 8,14 (m, 1 H), 8,22 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 8,65 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 9,26 (m, 2 H); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): e/z (%) = 295,1 (100, M⁺); - **UV** (MeOH): λ (ϵ) = 244 (15200), 319 (2200), 360 (7200), 384 (6700);

25

Ejemplo 11) 2-[[tris-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil]-fenalen-1-ona hidrocloreto

[0188]



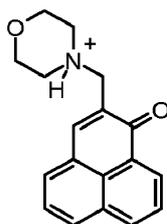
[0189] Trietanolamina (61 mg, 0,4 mmol), como amina, se hizo reaccionar como se indica en el Ejemplo 8). Se obtuvieron 27 mg de una sustancia sólida amarilla espesa (0,071 mmol, 71 % de la teoría).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2,54 (t, 6 H, $J = 7,1$ Hz), 3,66 (t, 6 H, $J = 7,1$ Hz), 3,76 (bs, 3 H), 4,21 (s, 2 H), 7,39 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 8 Hz), 7,61 (dd, 1 H, $J = 7,6$ Hz, 8,5 Hz), 7,73 (m, 1 H), 7,92 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 8,07 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 8,18 (m, 1 H), 8,22 (m, 1 H); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): e/z (%) = 343,1 (100, M⁺); - **UV** (MeOH): λ (ϵ) = 244 (15000), 320 (2300), 362 (7300), 386 (6800);

35

Ejemplo 12) 2-morfolin-4-ilmetil-fenalen-1-ona hidrocloreto

[0190]



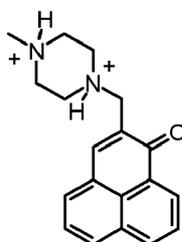
[0191] Morfolina (34 mg, 0,4 mmol), como amina, se hizo reaccionar como se indica en el Ejemplo 8). El producto en bruto se purificó a través de cromatografía de columna, con DCM/EtOH 6:1 y se protonizó con HCl. Se

5 obtuvieron 18 mg de una sustancia sólida amarilla espesa (0,081 mmol, 81 % de la teoría).
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3,16 (m, 4 H), 4,01 (m, 4 H), 4,29 (s, 2 H), 7,63 (dd, 1 H, *J* = 7 Hz, 8 Hz), 7,79 (m, 2 H), 8,02 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 8,13 (m, 1 H), 8,24 (dd, 1 H, *J* = 7,6 Hz, 8,5 Hz), 8,63 (d, 1 H, *J* = 8,5 Hz), 8,81 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): e/z (%) = 281,1 (100, M⁺); - **UV** (MeOH): λ (ε) = 246 (15200), 322 (2200), 363 (7200), 384 (6700);

10

Ejemplo 13) 2-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenalen-1-ona hidrocloreuro

[0192]



15

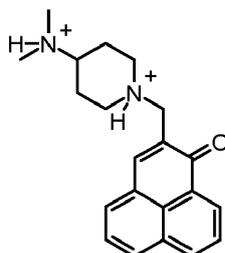
[0193] 1-N-metil-piperazina (29 mg, 0,4 mmol), como amina, se hizo reaccionar como se indica en el Ejemplo 8). El producto en bruto se purificó a través de cromatografía de columna, con DCM/EtOH 6:1 y se protonizó con HCl. Se

20 obtuvieron 24 mg de una sustancia sólida amarilla (0,064 mmol, 64 % de la teoría).
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2,33 (s, 3H), 2,78 (m, 2 H), 3,21 (m, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 7,58 (dd, 1 H, *J* = 7 Hz, 8 Hz), 7,78 (m, 2 H), 8,02 (m, 1 H), 8,13 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 8,58 (dd, 1 H, *J* = 7,5 Hz, 8,5 Hz), 8,91 (m, 1 H); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): e/z (%) = 294,1 (100, M⁺); - **UV** (MeOH): λ (ε) = 246 (15100), 318 (2200), 364 (7300), 388 (6700);

Ejemplo 14) 2-(4-dimetilamino-piperidin-1-ilmetil)-fenalen-1-ona hidrocloreuro

25

[0194]



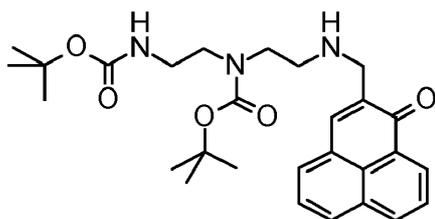
[0195] 4-dimetilaminopiperidina (42 mg, 0,4 mmol), como amina, se hizo reaccionar como se indica en el

30 Ejemplo 8). El producto en bruto se purificó a través de cromatografía de columna, con DCM/EtOH 6:1 y se protonizó con HCl. Se obtuvieron 25 mg de una sustancia sólida amarilla (0,067 mmol, 67 % de la teoría).
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,76 (m, 5H), 2,38 (s, 6 H), 2,23 (m, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 6,32 (s, 2 H), 7,69 (dd, 1 H, *J* = 7 Hz, 8 Hz), 7,82 (dd, 1 H, *J* = 7,6 Hz, 8,5 Hz), 8,12 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 8,17 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 8,26 (d, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 8,70 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 9,42 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): e/z (%) = 322,1

35 (100, M⁺); - **UV** (MeOH): λ (ε) = 245 (15100), 319 (2400), 363 (7200), 386 (6800);

Ejemplo 15a) ((2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-{2-[(1-oxo-1H-fenalen-2-ilmetil)-amino]-etil}-amino)-acetato de terc-butilo de ácido acético

40 **[0196]**



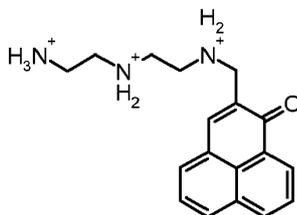
[0197] (2-amino-etil)-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-amino]acetato de terc-butilo de ácido acético (116 mg, 0,4 mmol), como amina, se hizo reaccionar como se indica en el Ejemplo 8). Se obtuvieron 26 mg de una sustancia

5 sólida amarilla, a modo de una cera (0,057 mmol, 57 % de la teoría).
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,41 (s, 9 H), 1,43 (s, 9 H), 2,93 (m, 2 H), 3,21 - 3,58 (m, 8 H), 3,91 (s, 2 H), 5,58 (bs, 1 H), 6,02 (bs, 1 H), 7,58 (dd, 1 H, *J* = 7 Hz, 8 Hz), 7,81 (m, 3 H), 8,01 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 8,22 (d, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 8,62 (d, 1 H, *J* = 8 Hz); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): *e/z* (%) = 510,2 (100, MH⁺), 454,2 (49, MH⁺ - C₄H₉), 410,1 (21, MH⁺ - CO₂ - C₄H₉); - **UV** (MeOH): λ (ε) = 245 (15200), 318 (2200), 362 (7300), 386 (6800);

10

Ejemplo 15b) 2-[[2-(2-amino-etilamino)-etilamino]-metil]-fenalen-1-ona hidrocioruro

[0198]



15

[0199] De la etapa protegida obtenida en el Ejemplo 15a), 26 mg (0,05 mmol) se desprotegeron como se indica en el Ejemplo 8). Se obtuvieron 17 mg de un polvo amarillo (0,045 mmol, 90 % de la teoría).

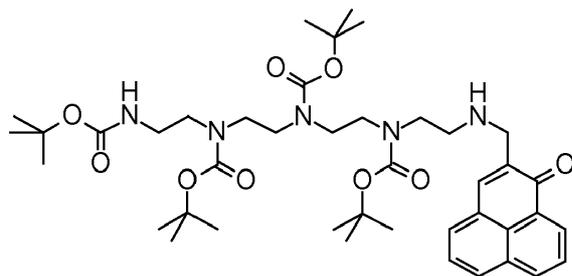
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 2,96 (m, 2 H), 3,16 - 3,72 (m, 6 H), 4,12 (s, 2 H), 7,63 (dd, 1 H, *J* = 7 Hz, 8 Hz), 7,88 (m, 3 H), 8,06 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 8,17 (d, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 8,67 (d, 1 H, *J* = 8 Hz); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): *e/z* (%) = 310,1 (100, M⁺); - **UV** (MeOH): λ (ε) = 242 (15400), 317 (2500), 361 (7100), 383 (6900);

20

Ejemplo 16a) ([2-({2-[(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-terc-butoxicarbonilmetil-amino]-etil)-terc-butoxicarbonilmetil-amino)-etil]-2-[(1-oxo-1H-fenalen-2-ilmetil)-amino]-etil)-amino]acetato de terc-butilo de ácido acético

25

[0200]



[0201] {(2-amino-etil)-[2-({2-[(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-terc-butoxicarbonilmetil-amino]-etil)-terc-butoxicarbonilmetil-amino)-etil]-amino]acetato de terc-butilo de ácido acético (240 mg, 0,4 mmol), como amina, se hizo reaccionar como se indica en el Ejemplo 8). Se obtuvieron 33 mg de una sustancia sólida espesa amarilla (39 % de la teoría; 0,039 mmol)

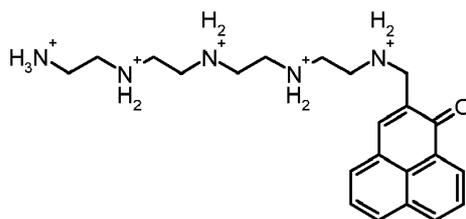
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,41 (s, 18 H), 1,43 (s, 18 H), 2,53 (m, 6 H), 3,21 - 3,54 (m, 10 H), 3,93 (s, 2 H), 4,46 (bs, 1 H), 5,02 (bs, 1 H), 5,31 (bs, 1 H), 5,74 (bs, 1 H), 7,56 (dd, 1 H, *J* = 7 Hz, 8 Hz), 7,83 (m, 3 H), 8,03 (d, 1 H, *J* = 8 Hz), 8,20 (d, 1 H, *J* = 7,5 Hz), 8,65 (d, 1 H, *J* = 8 Hz); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): *e/z* (%) = 823,2 (100, MH⁺), 767,2 (78, MH⁺ - C₄H₉), 723,1 (13, MH⁺ - CO₂ - C₄H₉); - **UV** (MeOH): λ (ε) = 2465 (15100), 322 (2400), 360 (7300), 384 (7000);

35

Ejemplo 16b) 2-[[2-({2-[(2-amino-etilamino)-etilamino]-etilamino)-etilamino]-metil]-fenalen-1-ona hidrocioruro

40

[0202]



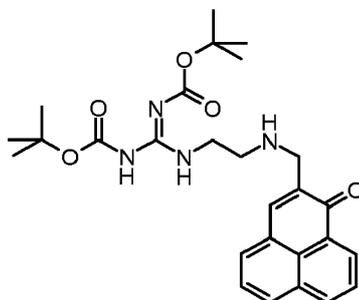
[0203] De la etapa protegida obtenida en el Ejemplo 16a), 27 mg (0,033 mmol) se desprotegeron como se indica en el Ejemplo 8). Se obtuvieron 17 mg de un polvo amarillo (0,029 mmol, 88 % de la teoría).

5 **¹H-NMR** (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 2,56 (m, 6 H), 3,18 - 3,57 (m, 8 H), 3,98 (s, 2 H), 7,58 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 8 Hz), 7,86 (m, 3 H), 8,07 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 8,18 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 8,62 (d, 1 H, $J = 8$ Hz); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): e/z (%) = 386,1 (100, M⁺); - **UV** (MeOH): λ (ϵ) = 245 (15500), 321 (2500), 361 (7200), 385 (6900);

Ejemplo 17a) N,N'-terc-butoxicarbonil-N''-{2-[(1-oxo-1H-fenalen-2-ilmetil)-amino]-etil}-guanidina

10

[0204]



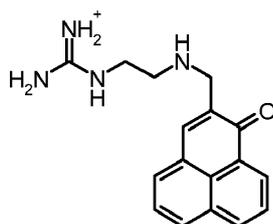
[0205] N,N'-terc-butoxicarbonil-N''-(2-amino-etil)-guanidina (106 mg, 0,4 mmol), como amina, se hizo reaccionar como se indica en el Ejemplo 8). Se obtuvieron 14 mg de una sustancia sólida amarilla espesa (0,037 mmol, 37 % de la teoría).

15 **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,42 (s, 18 H), 2,62 (m, 2 H), 3,38 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 7,58 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 8 Hz), 7,78 (m, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 8,18 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 8,63 (d, 1 H, $J = 8$ Hz); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): e/z (%) = 494,2 (100, MH⁺), 438,2 (62, MH⁺ -C₄H₉), 394,1 (34, MH⁺ - CO₂ - C₄H₉); - **UV** (MeOH): λ (ϵ) = 244 (15100), 319 (2200), 360 (7200), 384 (6700);

20

Ejemplo 17b) N''-{2-[(1-oxo-1H-fenalen-2-ilmetil)-amino]-etil}-guanidina hidrocloreuro

[0206]



25

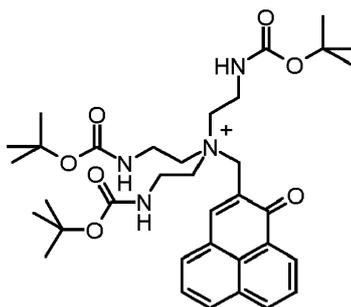
[0207] De la etapa protegida obtenida en el Ejemplo 17a), 12 mg (0,033 mmol) se desprotegeron como se indica en el Ejemplo 8). Se obtuvieron 10 mg de un polvo amarillo (0,027 mmol, 81 % de la teoría).

30 **¹H-NMR** (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 2,64 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 7,56 (dd, 1 H, $J = 7$ Hz, 8 Hz), 7,82 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 8,21 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz), 8,61 (d, 1 H, $J = 8$ Hz); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): e/z (%) = 295,1 (100, M⁺); - **UV** (MeOH): λ (ϵ) = 244 (15400), 321 (2200), 360 (7400), 386 (6800);

Ejemplo 18a) 2-[[tris-(2-terc-butoxicarbonil-amino-etil)-amino]-metil]-fenalen-1-ona hidrocloreuro

35

[0208]

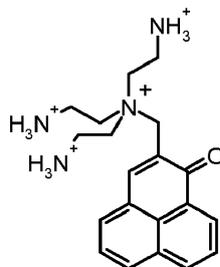


[0209] tris-(2-terc-butoxicarbonil-amino-etil)-amina (164 mg, 0,4 mmol), como amina, se hizo reaccionar como se indica en el Ejemplo 8). Se obtuvieron 48 mg de una sustancia sólida amarilla (0,073 mmol, 73 % de la teoría).

- 5 **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,42 (s, 27 H), 2,53 (m, 6 H), 3,49 (m, 6 H), 4,68 (s, 2 H), 7,65 (dd, 1 H, J = 7 Hz, 8 Hz), 7,77 (m, 3 H), 8,03 (d, 1 H, J = 8 Hz), 8,21 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 8,61 (d, 1 H, J = 8 Hz); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): e/z (%) = 640,1 (100, MH⁺), 584,2 (67, MH⁺ - C₄H₉), 540,1 (24, MH⁺ - CO₂ - C₄H₉); - **UV** (MeOH): λ (ε) = 246 (15300), 316 (2300), 359 (7400), 388 (7100);

10 Ejemplo 18b) 2-[[tris-(2-amino-etil)-amino]-metil]-fenalen-1-ona hidrocloreuro

[0210]



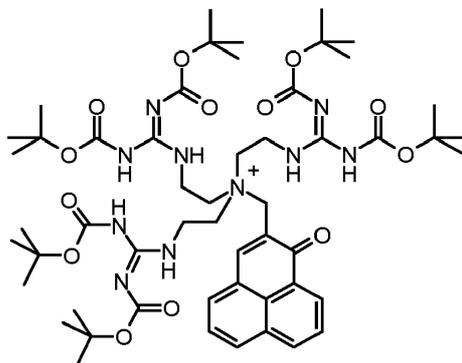
15 **[0211]** De la etapa protegida obtenida en el Ejemplo 18a), 46 mg (0,07 mmol) se desprotegeron como se indica en el Ejemplo 8). Se obtuvieron 30 mg de un polvo amarillo (89 % de la teoría; 0,062 mmol).

¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 2,51 (m, 6 H), 3,53 (m, 6 H), 4,66 (s, 2 H), 7,62 (dd, 1 H, J = 7 Hz, 8 Hz), 7,74 (m, 3 H), 8,05 (d, 1 H, J = 8 Hz), 8,23 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 8,67 (d, 1 H, J = 8 Hz); - **UV** (MeOH): λ (ε) = 246 (15500), 321 (2600), 360 (7200), 385 (6900);

20

Ejemplo 19a) 2-[[tris-(2-(N,N'-terc-butoxicarbonil-guanidino)etil)-amino]-metil]-fenalen-1-ona hidrocloreuro

[0212]



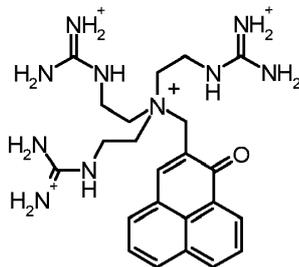
25

[0213] tris-(2-(N,N'-terc-butoxicarbonil-guanidino)etil)-amina (330 mg, 0,4 mmol), como amina, se hizo reaccionar como se indica en el Ejemplo 8). Se obtuvieron 81 mg de una sustancia sólida espesa amarilla (78 % de la teoría; 0,078 mmol)

- 30 **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,41 (s, 27 H), 1,44 (s, 27 H), 2,48 (m, 6 H), 3,47 (m, 6 H), 4,71 (s, 2 H), 7,66 (dd, 1 H, J = 7 Hz, 8 Hz), 7,79 (m, 3 H), 8,01 (d, 1 H, J = 8 Hz), 8,25 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 8,57 (d, 1 H, J = 8 Hz); - **MS** (ESI-MS, CH₂Cl₂/MeOH + 10 mmol NH₄OAc): e/z (%) = 1066,2 (100, MH⁺), 1010,2 (58, MH⁺ - C₄H₉), 966,1 (37, MH⁺ - CO₂ - C₄H₉); - **UV** (MeOH): λ (ε) = 246 (15400), 319 (2500), 363 (7500), 384 (6900);

Ejemplo 19b) 2-[[tris-(2-guanidino-etil)-amino]-metil]-fenalen-1-ona hidrocloreuro

[0214]



- 5 [0215] De la etapa protegida obtenida en el Ejemplo 19a), 73 mg (0,07 mmol) se desprotegeron como se indica en el Ejemplo 8). Se obtuvieron 35 mg de un polvo amarillo (0,058 mmol, 83 % de la teoría).
¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 2,56 (m, 6 H), 3,53 (m, 6 H), 4,66 (s, 2 H), 7,68 (dd, 1 H, J = 7 Hz, 8 Hz), 7,84 (m, 3 H), 8,04 (d, 1 H, J = 8 Hz), 8,22 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 8,60 (d, 1 H, J = 8 Hz); - UV (MeOH): λ (ε) = 245 (15100), 317 (2200), 361 (7200), 385 (6900);

10

Ejemplo 20 Determinación de la actividad fotodinámica con respecto a bacterias gram positivas y gram negativas.

Producción de las placas de prueba y cepas de bacterias

15

[0216] Una muestra de la cepa de bacteria *taphylococcus aureus* (número ATCC: 25923) o *Escherichia coli* (número ATCC: 25922) se tomó de un cultivo crio-congelado, se aisló en placas de agar Müller-Hinton, y se cultivó bajo condiciones aerobias a 37°C en un cultivo "overnight". A continuación, se inocularon 10 ml de agente líquido Müller-Hinton con una aplicación del cultivo de bacterias (colonia individual) y se incubó durante la noche a 37°C. La suspensión de bacterias así obtenida se centrifugó durante 15 minutos a 3000 Upm y el pellet de bacterias obtenido se re-suspendió en 10 ml de PBS estéril. La densidad óptica de las suspensiones de bacterias para la prueba de fototoxicidad ascendió a OD_{600nm} = 0.6, lo cual corresponde a una cantidad de bacterias de ~ 8x10⁸ - 10¹² bacterias por ml. El análisis bioquímico y la determinación de resistencia de las bacterias se realizó con el sistema VITEK2 según las directivas M100-S14 del NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards guidelines 2004).

25

[0217] Para la prueba de sensibilidad de agentes patógenos médicamente significativos con respecto a antibióticos y sulfonamidas, según las directivas de NCCLS se utilizaron medios Müller-Hinton con la siguiente composición (Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universidad de Bonn, Alemania):

30

- Müller-Hinton-Bouillon (Oxoid, Wesel, Alemania) contenido: 2,0 g/l de carne de res, infusión secada de 300 g, 17,5 g/l hidrolisato de caseína, 1,5 g/l almidón, pH: 7,4 + 0,2
- Müller Hinton-Agar (Oxoid, Wesel, Alemania) contenido: ver Müller-Hinton-Bouillon y 13 g/l agar agar

35

Realización de la prueba de fototoxicidad:

[0218] 200 µl de una suspensión de bacterias (densidad de bacterias: 10⁸ - 10¹² /ml) en cada caso con 200 µl de los fotosensibilizadores indicados en la Tabla 1, de diferentes concentraciones, se incubaron a 37 °C en la oscuridad, durante 15 minutos. Después, las bacterias se lavaron dos veces con PBS, se re-suspendieron en 200 µl, el volumen total se transfirió a una placa de microtitulación de 96 pocillos, y a continuación se irradió.

40

[0219] Para la sensibilización se utilizó la lámpara V 236 (emisión 380 - 480nm, con un máximo de emisión E_{max}: 418nm) de ingeniería médica Waldman y las placas situadas sobre la fuente de luz fueron irradiadas desde abajo, para evitar una dispersión a través del líquido. La dosis de luz aplicada ascendió a 12.3 J/cm². Como controles fueron empleadas suspensiones de bacterias irradiadas, no irradiadas e incubadas solamente con fotosensibilizador, las cuales fueron incubadas tanto con, como sin fotosensibilizador.

45

[0220] A continuación, se realizó el ensayo KBE para determinar las unidades formadoras de colonias por ml (KBE). Para ello se produjeron diluciones seriales de 10⁻¹ a 10⁻⁹ de de las suspensiones de bacterias correspondientes. 100 µl se colocaron sobre las placas Müller-Hinton y se incubaron a 37 °C por 24 h. A continuación, se determinó la cantidad de las colonias sobrevivientes, mediante conteo, y se marcó gráficamente como unidades formadoras de colonias (KBE) por ml, versus la concentración de fotosensibilizador respectivamente utilizada.

50

55 Resultados de los experimentos de fototoxicidad:

[0221] Los resultados de los experimentos de fototoxicidad están representados en las figuras 1 a 5. Las figuras 1 a 5 muestran las reducciones logarítmicas de las KBE/ml 24 horas después de la irradiación, así como los controles correspondientes (sólo bacterias irradiadas; bacterias incubadas con fotosensibilizador, pero no irradiadas; bacterias no tratadas), para el fotosensibilizador respectivamente utilizado. Como puede observarse en las figuras 1 a 5, una irradiación de los microorganismos utilizados *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *Escherichia coli* (*E. coli*) con una dosis de luz 12.3 J/cm² con luz azul (E_{max} : 418 nm) por un periodo de 30 min en ausencia de un fotosensibilizador, no tiene ninguna influencia sobre la cantidad de los microorganismos sobrevivientes, en comparación con controles no expuestos (barra gris: 0 µM fotosensibilizador = control de luz, sólo irradiado vs. barra negra: 0 µM fotosensibilizador = bacterias pur sin luz y sin fotosensibilizador). Además, los resultados representados en las figuras 1 a 5 muestran que la incubación (15 min) del respectivo fotosensibilizador con los microorganismos, sin una exposición subsiguiente, tampoco tiene una influencia sobre la cantidad de los microorganismos sobrevivientes (barra negra: 1 µM, 10 µM, 50 µM, 80 µM y 100 µM = control oscuro, sin irradiación vs barra negra: 0 µM = bacterias sin fotosensibilizador y sin irradiación).

15 **[0222]** Como puede observarse en las figuras 1 a 5, después de la incubación (15 min) de los microorganismos, en función de la concentración utilizada de los respectivos fotosensibilizadores (1 µM, 10 µM, 50 µM, 80 µM y 100 µM) y de la irradiación subsiguiente con una dosis de luz de 12.3 J/cm², tiene lugar una reducción de las KBE/ml.

[0223] La efectividad de la fototoxicidad con respecto a las bacterias después de la irradiación fue establecida según las siguientes directivas para higiene de manos en el área de la salud (Boyce, J. M., y D. Pittet. 2002. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 23, página 3 - 40):

- 25 - Reducción de las KBE/ml en la etapa 1 $\log_{10} \cong 90$ % efectividad
- Reducción de las KBE/ml en etapas 3 $\log_{10} \cong 99,9$ % efectividad
- 30 - Reducción de las KBE/ml en etapas 5 $\log_{10} \cong 99,999$ % efectividad

[0224] Por ejemplo, para permitir una desinfección de manos higiénica, un producto de prueba debe conducir a una reducción de las KBE/ml en al menos 5 etapas \log_{10} (Gebel, J. 2002. Catálogo de requisitos para la aceptación de procedimientos de desinfección químicos en la lista de desinfectantes de la DGHM. Comisión de desinfectantes de la DGHM, páginas 5-22).

35 **[0225]** Como inactivación efectiva, por lo tanto, puede suponerse la reducción de etapas $\geq 3 \log_{10}$, donde *S. aureus* y *E. coli* fueron seleccionados como ejemplos de representantes del grupo de las bacterias gram positivas y gram negativas. La concentración necesaria, respectivamente para lograr una reducción en etapas $\geq 3 \log_{10}$, está representada en la tabla 1.

[0226] Como puede observarse en la tabla 1, las sustancias sintetizadas en los ejemplos 2), 4b), 5b), 7) y 10), en comparación con la sustancia inicial perinaftenona, presentan una acción antimicrobiana mejorada, ya que se necesita una concentración más reducida de esos compuestos para lograr una reducción de la cantidad de gérmenes en etapas 3 \log_{10} .

[0227] En comparación con la sustancia inicial perinaftenona se necesita una concentración aproximadamente 10 veces más reducida, de las sustancias sintetizadas en los ejemplos 2), 4b), 5b), 7) y 10), para alcanzar una reducción en etapas 3 \log_{10} .

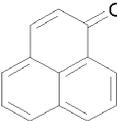
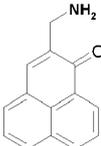
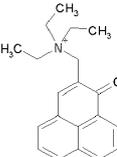
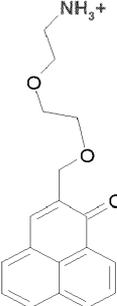
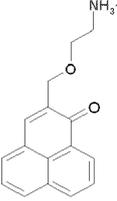
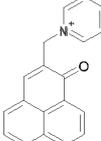
50 **[0228]** Una reducción en etapas 3 \log_{10} corresponde respectivamente a una reducción de las unidades formadoras de colonias, en 99.9 %.

55

60

65

Tabla 1: Concentración requerida para lograr una reducción en etapas $\geq 3\log_{10}$,

	Fotosensibilizador	Concentración requerida para lograr una reducción en etapas $\geq 3\log_{10}$,
Comparación		200 μM para <i>S. aureus</i> ; 300 μM para <i>E. coli</i>
Ejemplo 2)		1 μM para <i>S. aureus</i> ; 50 μM para <i>E. coli</i>
Ejemplo 10)		50 μM para <i>S. aureus</i> ; 50 μM para <i>E. coli</i>
Ejemplo 5b)		50 μM para <i>S. aureus</i> ; 80 μM para <i>E. coli</i>
Ejemplo 4b)		50 μM para <i>S. aureus</i> ; 300 μM para <i>E. coli</i>
Ejemplo 7)		80 μM para <i>S. aureus</i> ; 10 μM para <i>E. coli</i>

Ejemplo 21: Utilización de distintos derivados de 1H-fenalen-1-ona para la desinfección de superficies de mangueras de catéter.

5

[0229] Partes de catéteres de 5 cm de largo se llenaron con 1 ml de una solución estable de *S aureus* (1 E+12 cfu/ml) y se incubó toda la noche a 37°C. Después del secado de la solución se pulverizaron respectivamente 2 ml de una solución de PBS que contenía una concentración correspondiente (0, 1, 10, 50, 80 y 100 μM) de los compuestos producidos en los Ejemplos 2), 4b), 5b), 7) y 10) y 1H-fenalen-1-ona. Después de un breve periodo de acción de 5 minutos en la oscuridad, las partes de catéteres, con una dosis de luz de 12.3 J/cm², fueron expuestas a luz blanca (E_{max} : 418nm) por un periodo de 30 min.

10

[0230] Como control se utilizaron respectivamente partes de catéteres no expuestas, en las cuales se aplicaron los compuestos producidos en el Ejemplo 1b) - f) en las concentraciones correspondientes (0, 1, 10, 50, 80 y 100 μM) y 1H-fenalen-1-ona.

15

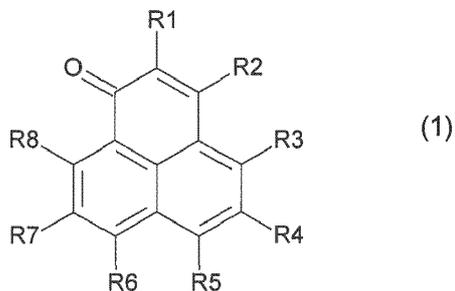
[0231] Para determinar la cantidad de células, las partes de catéteres expuestas y no expuestas se llenaron con 1 ml de PSB y se sometieron a ultrasonido. La solución de lavado, en diferentes diluciones (10^0 a 10^7), se mezcló con medio de cultivo y se extendió sobre placas de agar. La cantidad de células se contó después de 24h de incubación

a 37 °C.

[0232] En comparación con la sustancia inicial perinaftenona se necesita una concentración aproximadamente 10 veces más reducida, de las sustancias sintetizadas en los Ejemplos 2), 4b), 5b), 7) y 10), para alcanzar una 5 reducción en etapas $3\log_{10}$.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto con la fórmula (1):

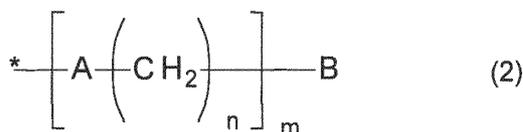


5

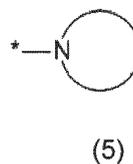
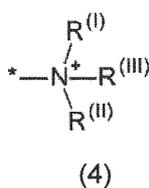
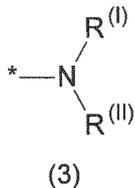
donde R2 a R8 es hidrógeno y donde R1 representa el radical $-(CH_2)_k-X$, donde k es un número entero del 1 al 4, y donde X es un radical orgánico que contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva.

10

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde X representa un radical de la fórmula (2):



15 y donde A es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o un átomo de nitrógeno, y donde n es un número entero del 1 al 3, y m es un número entero del 0 al 10, y donde B está seleccionado del grupo que está compuesto por los radicales de las fórmulas (3), (4) y (5):



20

y donde cada uno de los radicales R^(I), R^(II) y R^(III) se selecciona independientemente uno de otro, de nitrógeno o alquilo C1-C20, el cual puede ser de cadena recta o ramificado, y donde el radical con la fórmula (5)

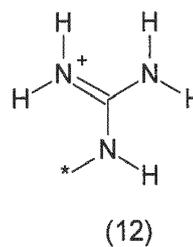
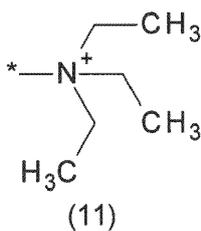
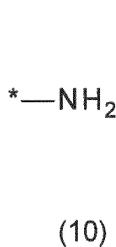


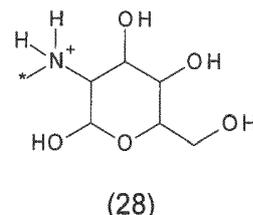
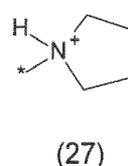
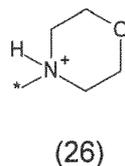
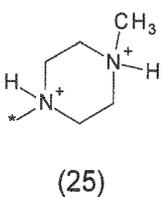
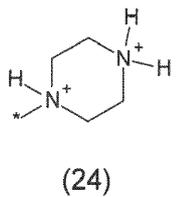
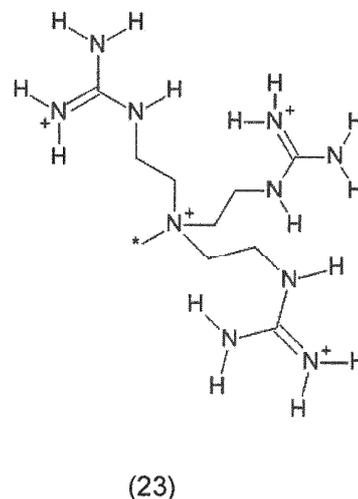
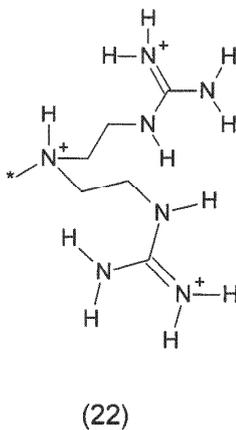
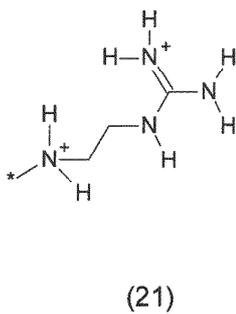
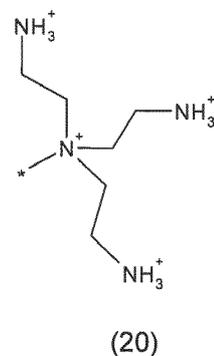
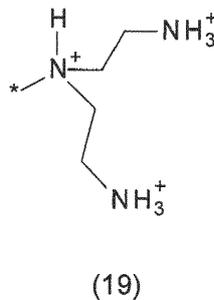
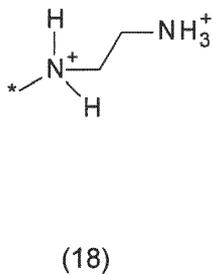
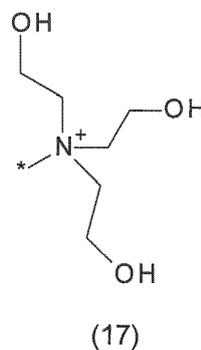
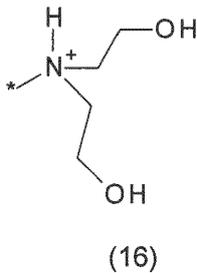
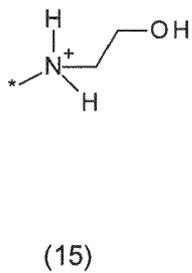
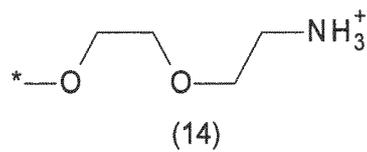
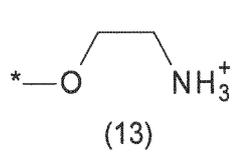
25

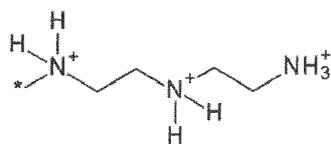
representa un radical heterocíclico sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de anillo, los cuales comprenden al menos 1 átomo de carbono y de 1 a 4 átomos de nitrógeno, así como de manera opcional 1 o 2 átomos de oxígeno o de azufre, donde el radical heterocíclico es saturado o insaturado.

30

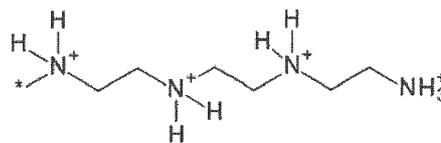
3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde X respectivamente se selecciona del grupo que se compone de los radicales de las fórmulas (10) a (33):



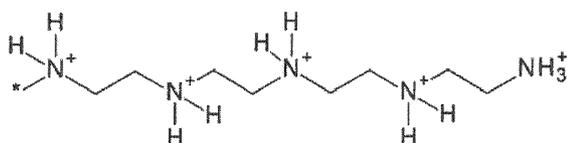




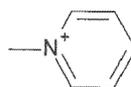
(29)



(30)



(31)



(32)



(33)

5

4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 para la utilización como fotosensibilizador, preferentemente en la terapia fotodinámica.

10 5. Compuesto según una de las reivindicaciones a 1 a 4 para la utilización en la inactivación de microorganismos que preferentemente se seleccionan del grupo que se compone de virus, arqueas, bacterias, esporas de bacterias, hongos, esporas de hongos, protozoos, algas y parásitos que pueden transmitirse por la sangre.

6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la utilización en la limpieza de dientes, prótesis dentales y/o aparatos fijos y/o para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad del tejido dental y/o del periodonto.

7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la utilización en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad de la piel infecciosa.

20

8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4 para la utilización en la limpieza de superficies y/o en el revestimiento de superficies.

9. Compuesto según la reivindicación 8 para la utilización en la limpieza de superficies y/o en el revestimiento de superficies de productos médicos, envases de alimentos o artículos de higiene.

25

10. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal del mismo, farmacológicamente compatible.

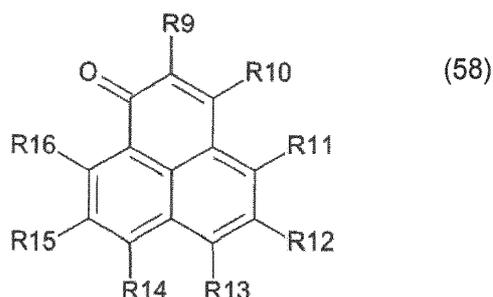
30 11. Objeto revestido **caracterizado porque** la superficie del objeto presenta al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3.

12. Procedimiento para producir un compuesto según la reivindicación 1, donde el procedimiento comprende los siguientes pasos:

35

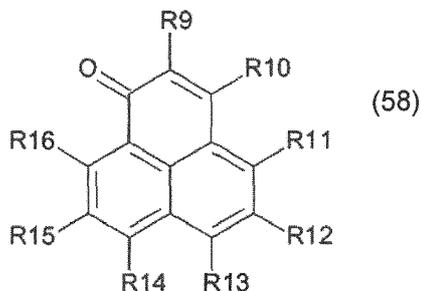
(A1) reacción de 1H-fenalen-1-ona con al menos un agente de alquilación de la fórmula $Y-(CH_2)_n-Z$, donde Y se selecciona del grupo que se compone de H, Cl, Br, I, p-toluenosulfonilo (OTs), metanosulfonilo (OMs), OH y alquilo₂S⁺, donde alquilo puede ser igual o diferente, independientemente uno de otro, y preferentemente representa metilo, etilo, propilo o butilo, de manera opcional en presencia de un catalizador, obteniendo un compuesto con la fórmula (58):

40



(58)

donde R10 a R16 respectivamente representan hidrógeno y donde R9 representa el radical $-(CH_2)_h-Z$, donde h representa un número entero de 1 a 4, y donde Z se selecciona del grupo que se compone de Cl, Br, I, p-toluenosulfonilo (OTs), metanosulfonilo (OMs), OH y alquilo₂S⁺, donde alquilo puede ser igual o diferente, independientemente uno de otro, y preferentemente representa metilo, etilo, propilo o butilo, o
 5 (A2) reacción de 1H-fenalen-1-ona con formaldehído y al menos un haluro de hidrógeno, de manera opcional en presencia de un catalizador, obteniendo un compuesto con la fórmula (58):



10

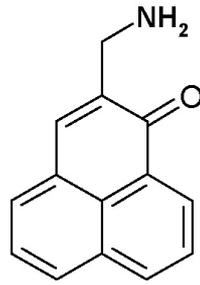
donde R10 a R16 respectivamente representan hidrógeno, y donde R9 representa el radical $-CH_2-W$, y donde W se selecciona del grupo que se compone de Cl, Br e I,

(B) reacción del compuesto obtenido en el paso (A1) o (A2) con la fórmula (58) con un compuesto orgánico que
 15 contiene a) al menos un átomo de nitrógeno neutral, protonizable, y/o b) al menos un átomo de nitrógeno cargado de forma positiva, de manera opcional en presencia de una base, y de manera opcional

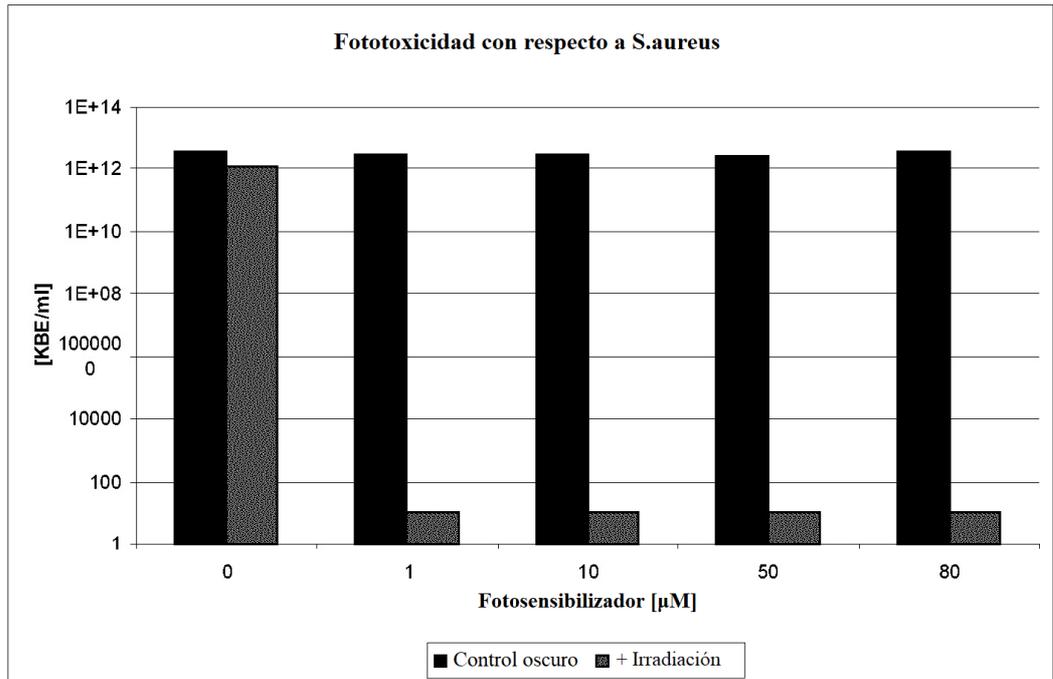
(C) eliminación de grupos de protección amino que se encuentran presentes, obteniendo el derivado de 1H-fenalen-1-ona según la invención, de la fórmula (1).

20

Figura 1:



A)



B)

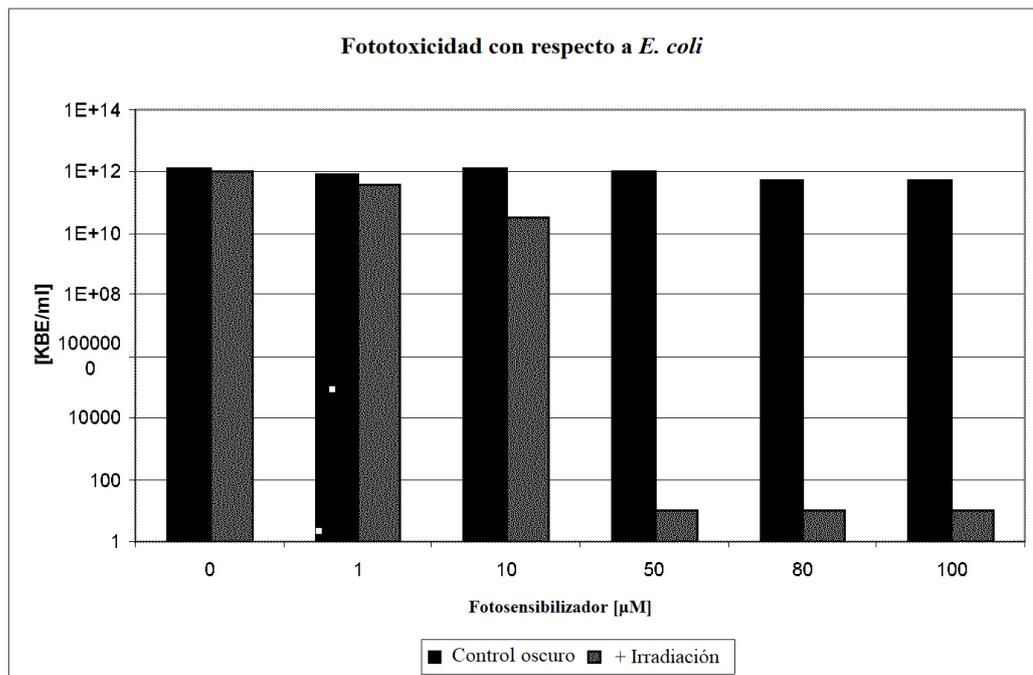
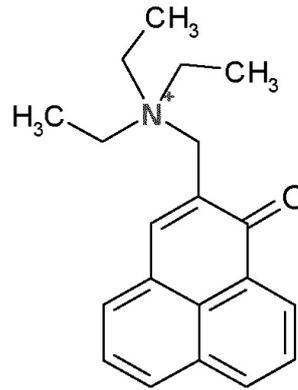
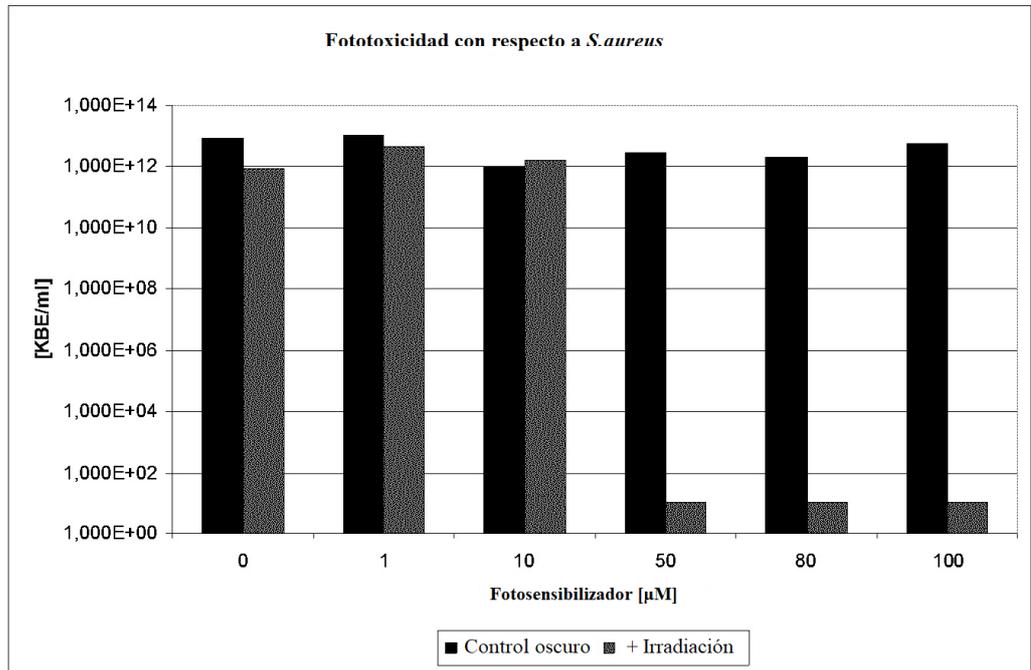


Figura 2:



A)



B)

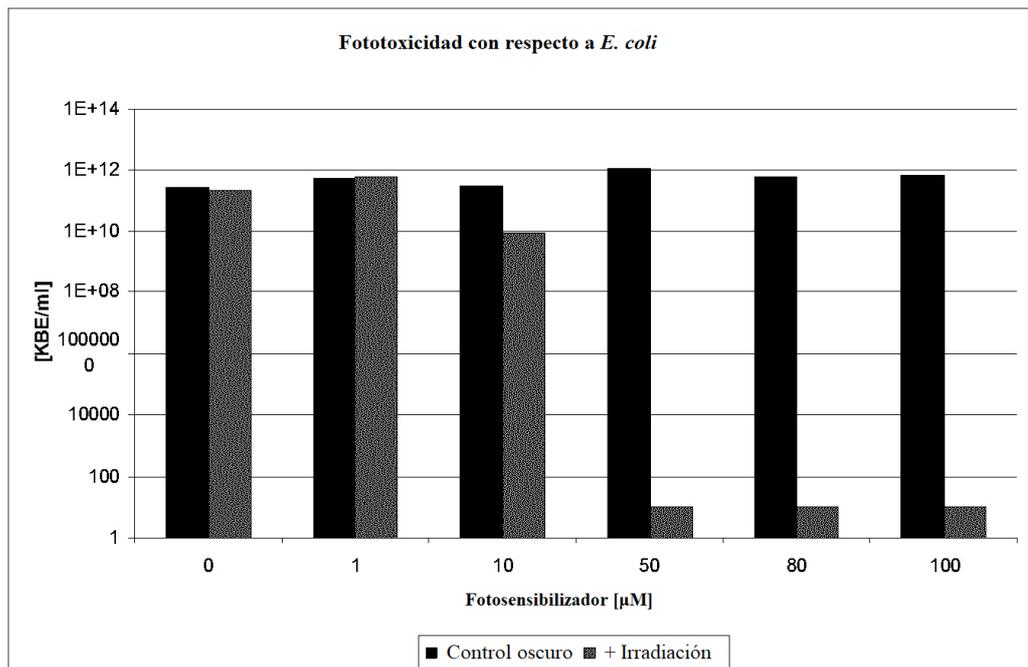
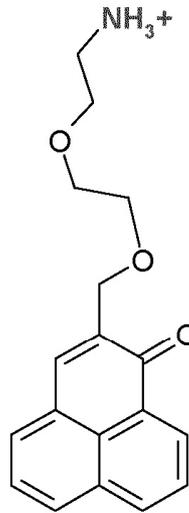
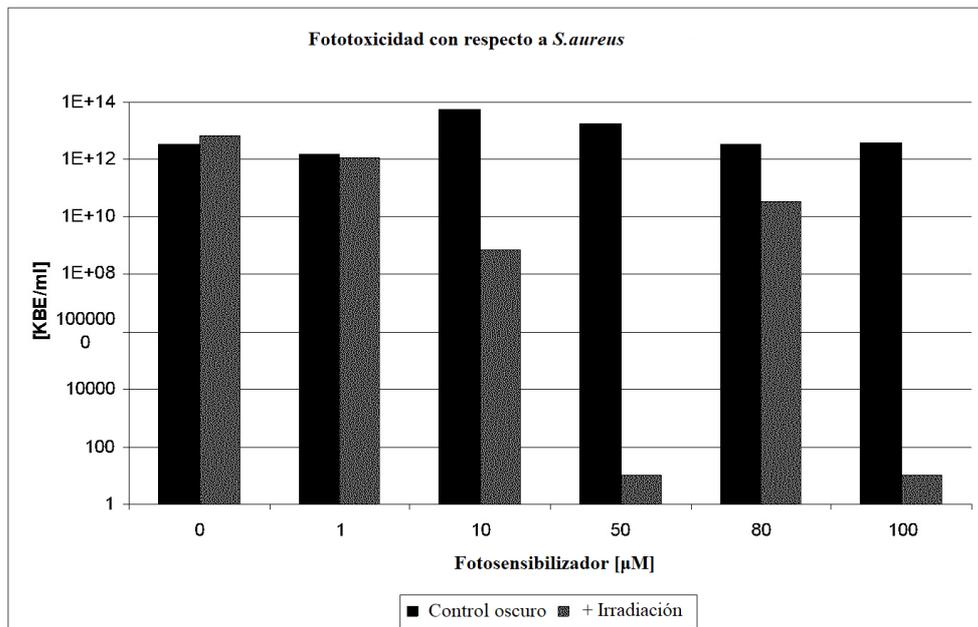


Figura 3:



A)



B)

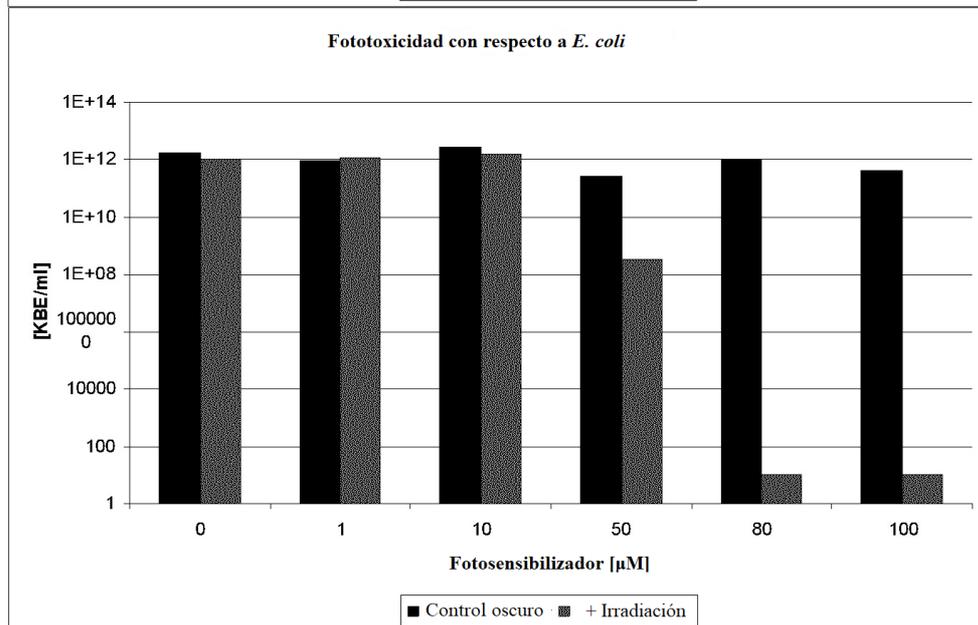
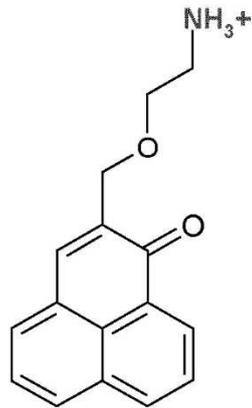
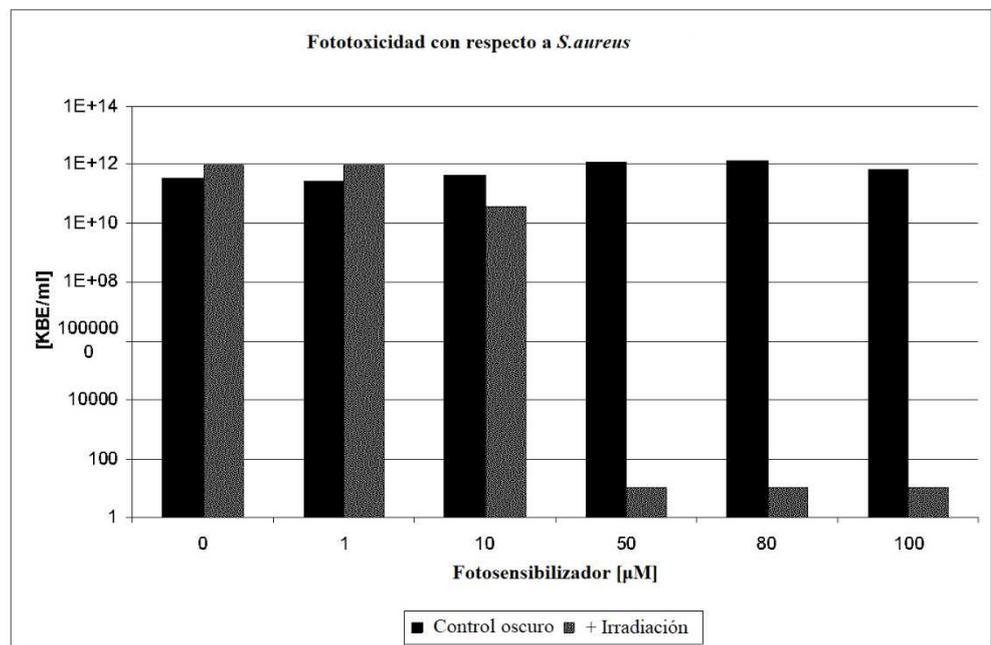


Figura 4:



A)



B)

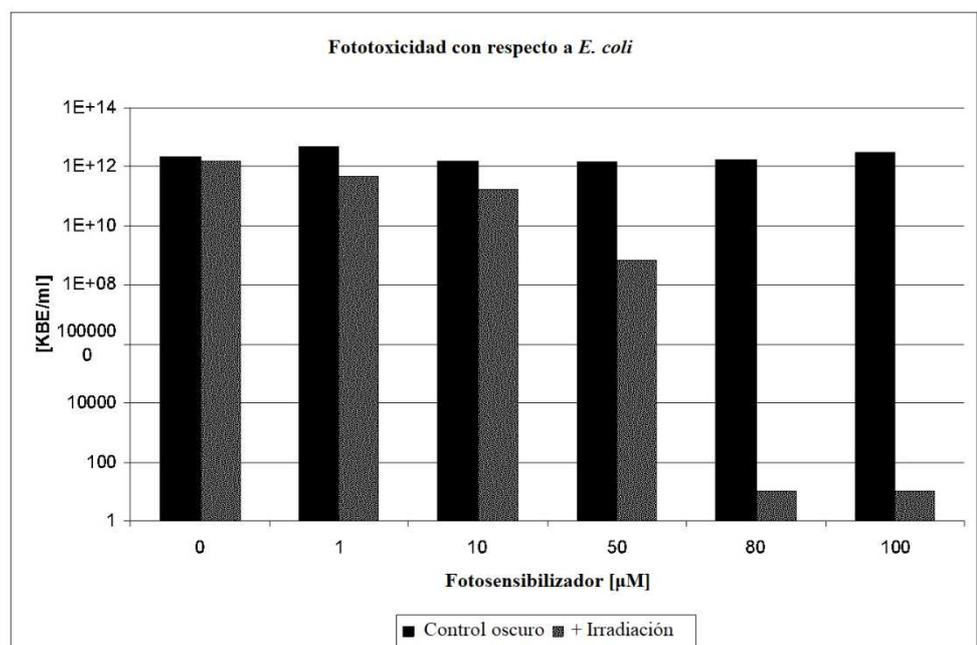
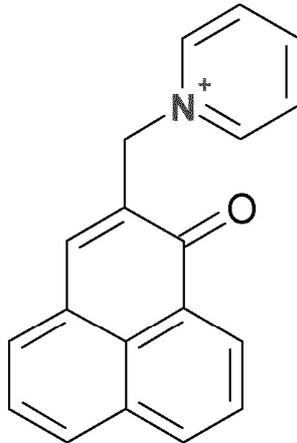
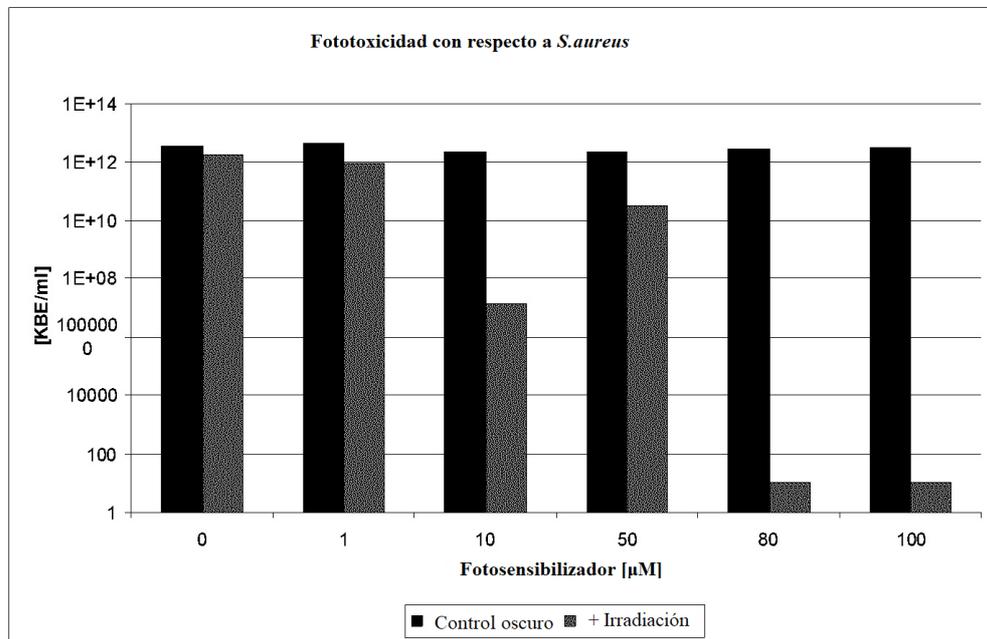


Figura 5:



A)



B)

