

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 752 229**

51 Int. Cl.:

**A01N 35/02** (2006.01)  
**A01N 47/44** (2006.01)  
**A01N 55/02** (2006.01)  
**A01N 55/08** (2006.01)  
**A01N 57/34** (2006.01)  
**C07F 9/54** (2006.01)  
**C07C 279/08** (2006.01)  
**C07C 217/08** (2006.01)  
**C07C 217/18** (2006.01)  
**C07C 217/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2015** **E 15182597 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019** **EP 3135110**

54 Título: **Derivados de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona, procedimiento para la preparación y uso de los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.04.2020**

73 Titular/es:  
**TRIOPTOTEC GMBH (100.0%)**  
**Am Biopark 13**  
**93053 Regensburg, DE**

72 Inventor/es:  
**SPÄTH, ANDREAS;**  
**PLÄTZER, KRISTJAN;**  
**MAISCH, TIM y**  
**EICHNER, ANJA**

74 Agente/Representante:  
**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 752 229 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 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona, procedimiento para la preparación y uso de los mismos

5

La presente invención se refiere a derivados de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona, su preparación y uso.

10

La terapia de enfermedades bacterianas se ha vuelto más difícil debido a la aparición recurrente de nuevas bacterias aisladas multirresistentes. El incremento de estándares de higiene más estrictos y una propagación mundial de infecciones nosocomiales han despertado el interés en nuevos preparados, métodos y aplicaciones que puedan evitar la propagación de gérmenes multirresistentes.

15

La investigación de terapias antibióticas alternativas es de enorme importancia para el tratamiento de infecciones, por ejemplo, aquellas provocadas por bacterias, especialmente debido a la identificación y aparición más frecuente de cepas bacterianas resistentes a la vancomicina (VRSA) desde el año 2002 en Japón y EE. UU. En Europa se aisló en 2013 en Portugal la primera cepa de VRSA de un paciente.

20

También, el aumento de resistencias de las infecciones de hongos contra los preparados antimicóticos agudiza visiblemente la problemática del tratamiento de infecciones cutáneas. Las consecuencias clínicas de la resistencia contra los preparados antimicóticos se manifiestan mediante el fracaso del tratamiento, especialmente en los pacientes inmunodeprimidos.

25

Nuevos enfoques para combatir gérmenes de enfermedades resistentes y multirresistentes son, por un lado, la búsqueda de nuevos antidotos, por ejemplo, antibióticos o antimicóticos, y por otro lado la búsqueda de posibilidades de inactivación alternativas.

30

Como procedimiento alternativo se ha mostrado eficaz la inactivación fotodinámica de microorganismos. En la inactivación fotodinámica de microorganismos juegan un rol fundamental dos procedimientos de fotooxidación.

35

Se excita un fotosensibilizador mediante luz de una determinada longitud de onda. El fotosensibilizador excitado puede provocar la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO), donde por un lado se pueden formar radicales, por ejemplo, aniones superoxidados, peróxidos de hidrógeno o radicales hidroxilos, y/o por otro lado oxígeno molecular excitado, por ejemplo, oxígeno singulete.

40

En las dos reacciones se provoca la fotooxidación en primer plano de biomoléculas específicas, las cuales se encuentran en vecindad directa a IA representapécie reactiva de oxígeno (ERO). Especialmente tiene lugar una oxidación de lípidos y proteínas, las que se encuentran por ejemplo formando parte de la membrana celular de microorganismos. Mediante la destrucción de la membrana celular acontece nuevamente la inactivación de los microorganismos implicados. Se asume para los virus y los hongos un procedimiento de eliminación similar.

45

Por ejemplo, mediante oxígeno singulete se ataca preferentemente moléculas sensibles a la oxidación. Las moléculas sensibles a la oxidación son moléculas, por ejemplo, las que contienen dobles enlaces o grupos sensibles a la oxidación como fenoles, tioles o sulfuros. Especialmente susceptible a ser dañados son los ácidos grasos insaturados de las membranas bacterianas.

50

Son conocidos a partir del estado de la técnica numerosos fotosensibilizadores, los cuales tienen su origen, por ejemplo, a partir del grupo porfirina y sus derivados o de ftalocianina y sus derivados o de fulereno y sus derivados o de derivados de IA representatruktura de fenotiazinio, como por ejemplo azul de metileno o azul de toluidina, o representantes de la línea del fenoxazinio, como por ejemplo azul del Nilo. La fotodinámica del azul de metileno y azul de toluidina frente a bacterias se emplea actualmente, por ejemplo, en odontología.

55

Los fotosensibilizadores conocidos a partir del estado de la técnica, son sustancias en su mayoría con una estructura molecular relativamente compleja y por tanto con unos procedimientos de síntesis laboriosos.

60

La curcumina (1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona) es uno de los más importantes curcuminoides de la cúrcuma. La cúrcuma (*Curcuma longa*) es un tipo de planta dentro de la familia de las cingiberáceas. El rizoma representa de un color amarillo intenso. La coloración amarilla proviene principalmente de la curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina.

65

La curcumina natural presenta una fotoestabilidad baja. La decoloración de una disolución de curcumina ocurre a la luz del día, por ejemplo, dentro de un periodo de 30 min.

La curcumina natural presenta además una baja solubilidad en agua. En muchos casos es necesario el uso de disolventes como el DMSO u otros productos no biocompatibles, para permitir su empleo en medio acuoso. Su actividad contra bacterias gram-negativas también es limitada, dado que IA representatruktura de la pared celular de

estos microorganismos dificulta una captación eficiente de la curcumina.

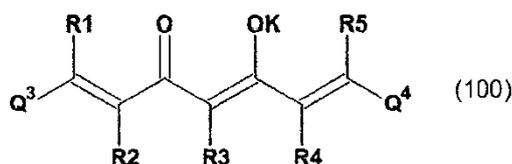
La referencia que no pertenece a una patente de Florez, L.E.F y col. (Sci. J. Dent. 2015, 2, páginas 22 a 27; DOI: 10.15713/ins.sjod.18) describe el uso de la curcumina, hipericina y Photogem en la terapia fotodinámica antimicrobiana. La referencia que no pertenece a una patente de Baltazar, L.M y col. (Front. Microbiol. 2015, 6, página 202; DOI: 10.3389/fmicb.la.2015.00202) describe el uso de la terapia fotodinámica antimicrobiana para controlar las infecciones micóticas. La referencia que no pertenece a una patente de Manjunatha, J.R. y col. (Food Chem. 2013,136(2), páginas 650 a 658; DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.08.052) describe la síntesis de conjugados de aminoácidos de tetrahidrocurcumina y una evaluación de sus propiedades antibacterianas. La referencia que no pertenece a una patente de Felouat, A. y col. (J. Org. Chem. 2013, 78 (9), páginas 4446 a 4455; DOI: 10.1021/jo400389h) describe la síntesis y las propiedades fotofísicas de los complejos de difluoroboro de los derivados curcuminoides con diferentes restos aromáticos terminales y un anillo meso-arílico. La referencia que no pertenece a una patente de Raghavan, S. y col. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015, 25(17), páginas 3601 a 3605; DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.06.068) describe la síntesis y la actividad anticancerosa de los nuevos híbridos de quinolona y curcumina.

Una de las tareas de la presente invención es, por tanto, la preparación de nuevos fotosensibilizadores que sean más eficientes en la inactivación de microorganismos.

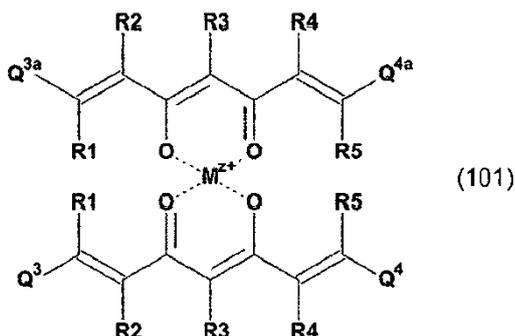
Una tarea adicional de la presente invención es la preparación de nuevos fotosensibilizadores, que permitan una esterilización fotodinámica de objetos y/o líquidos y/o pacientes mediante terapia y/o profilaxis.

El objetivo de la presente invención se alcanza mediante la preparación de un procedimiento no terapéutico para la inactivación de microorganismos, que comprenden preferentemente virus, arqueas, bacterias, esporas de bacterias, hongos, esporas de hongos, protozoos, algas, parásitos hemáticos o combinaciones de los mismos, donde el procedimiento engloba las siguientes etapas:

(A) poner en contacto los microorganismos con al menos un fotosensibilizador, donde el fotosensibilizador es al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100):



y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (101):



o respectivamente una sal y/o éster farmacéuticamente compatible y/o un complejo del mismo,

donde los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$ ,  $Q^4$  y  $Q^{4a}$  representan, respectivamente independientes unos de otros, 1 resto aromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, o 1 resto heteroaromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico,

donde el compuesto de fórmula (100) no contiene ningún grupo  $-OH$  que esté directamente unido a los restos orgánicos  $Q^3$  o  $Q^4$ , y

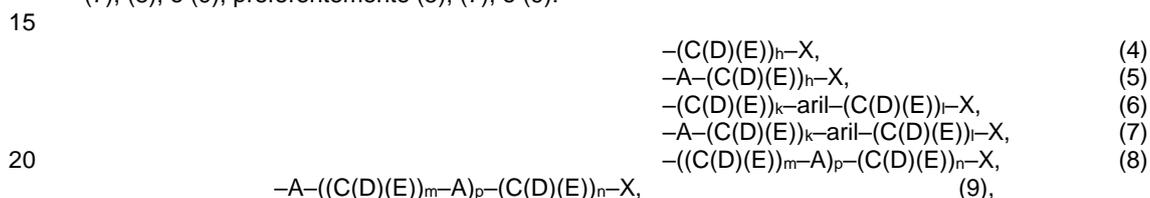
donde el compuesto de fórmula (101) no contiene ningún grupo  $-OH$  que esté directamente unido a los restos orgánicos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$ ,  $Q^4$  o  $Q^{4a}$ , y

donde K representa hidrógeno o un catión, y

donde  $M^{z+}$  representa un catión de un metal, donde z es el número de oxidación formal del metal M y z es un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 5, y donde

5 (a1) al menos uno de los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$ ,  $Q^4$  y  $Q^{4a}$  representa sustituido, respectivamente independientes uno de otro, por un resto heteroaromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, el cual presenta al menos un anillo de 5 átomos, donde los átomos del anillo contienen al menos un átomo de carbono y al menos un átomo de nitrógeno, preferentemente protonable, o

10 (a2) al menos uno de los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$ ,  $Q^4$  y  $Q^{4a}$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^3$  y  $Q^4$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^3$  y  $Q^{3a}$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$ , y  $Q^4$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$ ,  $Q^4$  y  $Q^{4a}$ , respectivamente independientes unos de otros, está sustituido con al menos uno de los restos orgánicos W1, preferentemente de 1 a 9, especialmente preferible de 1 a 7, especialmente preferible de 1 a 5, especialmente preferible de 1 a 4, especialmente preferible de 2 a 3, el cual presenta la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8), o (9), preferentemente (5), (7), o (9):



25 donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n y p, respectivamente, son un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

30 donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno,  $G\text{---}R^{(I)}$  o  $G\text{---}C(=G)\text{---}R^{(II)}$ , donde G es oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, y donde los restos  $R^{(I)}$  y  $R^{(II)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo pueden estar sustituidos o no,

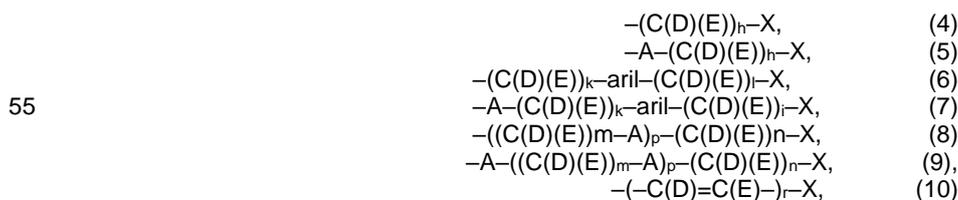
35 donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

40 donde X es un resto orgánico, respectivamente independiente uno de otro, sustituido o no sustituido, el cual (i) contiene al menos un átomo de nitrógeno neutro, protonable, o (ii) al menos un átomo de nitrógeno, preferentemente cuaternario, cargado positivamente, o (iii) al menos un átomo de fósforo, preferentemente cuaternario, cargado positivamente, y

45 donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5 son, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C,

o donde,

50 (b) el resto R3 es un resto orgánico W2, el cual presenta la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8), (9), o (10), preferentemente (4):



65 donde, opcionalmente, respectivamente independientes uno de otro, al menos en uno de los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$ ,  $Q^4$  y  $Q^{4a}$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^3$  y  $Q^4$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^3$  y  $Q^{3a}$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$  y  $Q^4$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$ ,  $Q^4$  y  $Q^{4a}$ , preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, está sustituido por el(los) resto(s) orgánico(s) W1, el cual presenta la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8) o

(9), preferentemente (5), (7) o (9),

donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n, p y r representan, respectivamente independientes uno de otro, un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup> o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>, donde G es oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo pueden estar sustituidos o no,

donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

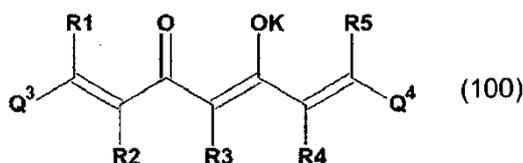
donde X representa un resto orgánico, respectivamente independientes uno de otro, el cual (i) contiene al menos un átomo de nitrógeno neutro, protonable, (ii) al menos un átomo de nitrógeno cargado positivamente, preferentemente cuaternario, o (iii) al menos un átomo de fósforo cargado positivamente, preferentemente cuaternario, y

donde los restos R1, R2, R4 y R5 representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C, 11.

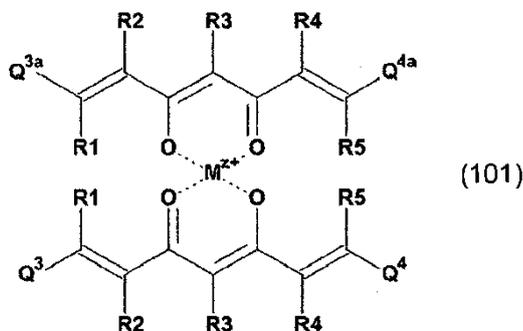
(B) irradiar los microorganismos y al menos un fotosensibilizador con radiación electromagnética de longitud de onda e intensidad adecuadas.

Preferentemente, se utiliza el procedimiento de acuerdo con la invención para la inactivación de microorganismos durante la desinfección fotodinámica de una superficie de un objeto o un líquido.

La tarea de la presente invención se soluciona igualmente mediante la preparación de al menos uno de los derivados de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100)



y/o al menos uno de los derivados de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (101):



o, respectivamente, una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo del mismo escogido para su uso como fotosensibilizador para el tratamiento médico en la inactivación de microorganismos, los cuales están compuestos, preferentemente, del grupo de los virus, arqueas, bacterias, esporas de bacterias, hongos, esporas de hongos, protozoos, algas y parásitos de transmisión hemática,

donde Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup> representan, respectivamente independientes unos de otros, 1 resto aromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, o un resto heteroaromático sustituido en un o no sustituido monocíclico o

policíclico,

donde el compuesto de fórmula (100) no contiene ningún grupo –OH que esté directamente unido a los restos orgánicos Q<sup>3</sup> o Q<sup>4</sup>, y

5 donde el compuesto de fórmula (101) no contiene ningún grupo –OH que esté directamente unido a los restos orgánicos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup>, y

donde K representa hidrógeno o un catión, y

10 donde M<sup>z+</sup> representa un catión de un metal, donde z es el número de oxidación formal del metal M y z es un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 5, y donde

15 (a1) al menos uno de los restos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup> representa sustituido, respectivamente independientes uno de otro, por un resto heteroaromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, el cual presenta al menos un anillo de 5 átomos, donde los átomos del anillo contienen al menos un átomo de carbono y al menos un átomo de nitrógeno, preferentemente protonable, o

20 (a2) al menos uno de los restos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup>, preferentemente cada uno de los restos Q<sup>3</sup> y Q<sup>4</sup>, preferentemente cada uno de los restos Q<sup>3</sup> y Q<sup>3a</sup>, preferentemente cada uno de los restos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, y Q<sup>4</sup>, preferentemente cada uno de los restos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup>, respectivamente independientes unos de otros, está sustituido con al menos uno de los restos orgánicos W1, preferentemente de 1 a 9, especialmente preferible de 1 a 7, especialmente preferible de 1 a 5, especialmente preferible de 1 a 4, especialmente preferible de 2 a 3, el cual presenta la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8), o (9), preferentemente (5), (7), o (9):

25

$$\begin{array}{ll} \text{---(C(D)(E))}_h\text{---X,} & (4) \\ \text{---A---(C(D)(E))}_h\text{---X,} & (5) \\ \text{---(C(D)(E))}_k\text{---aril---(C(D)(E))}_l\text{---X,} & (6) \\ \text{---A---(C(D)(E))}_k\text{---aril---(C(D)(E))}_l\text{---X,} & (7) \\ \text{---((C(D)(E))}_m\text{---A)}_p\text{---(C(D)(E))}_n\text{---X,} & (8) \\ \text{---A---((C(D)(E))}_m\text{---A)}_p\text{---(C(D)(E))}_n\text{---X,} & (9), \end{array}$$

30

35 donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n y p, respectivamente, son un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

40 donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G–R<sup>(I)</sup> o G–C(=G)–R<sup>(II)</sup>, donde G es oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo pueden estar sustituidos o no,

45 donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

50 donde X es un resto orgánico, respectivamente independiente uno de otro, sustituido o no sustituido, el cual (i) contiene al menos un átomo de nitrógeno neutro, protonable, o (ii) al menos un átomo de nitrógeno, preferentemente cuaternario, cargado positivamente, o (iii) al menos un átomo de fósforo, preferentemente cuaternario, cargado positivamente, y

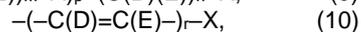
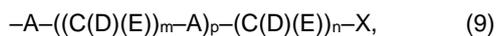
55 donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5 son, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C,

o donde,

60 (b) es el resto R3 es un resto orgánico W2, el cual presenta la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8), (9), o (10), preferentemente (4):

65

$$\begin{array}{ll} \text{---(C(D)(E))}_h\text{---X,} & (4) \\ \text{---A---(C(D)(E))}_h\text{---X,} & (5) \\ \text{---(C(D)(E))}_k\text{---aril---(C(D)(E))}_l\text{---X,} & (6) \\ \text{---A---(C(D)(E))}_k\text{---aril---(C(D)(E))}_l\text{---X,} & (7) \\ \text{---((C(D)(E))}_m\text{---A)}_p\text{---(C(D)(E))}_n\text{---X,} & (8) \end{array}$$



y

5 donde, opcionalmente, respectivamente independientes uno de otro, al menos en uno de los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$ ,  $Q^4$  y  $Q^{4a}$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^3$  y  $Q^4$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^3$  y  $Q^{3a}$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$  y  $Q^4$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$ ,  $Q^4$  y  $Q^{4a}$ , preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, está sustituido por el resto(s) orgánico(s) W1, el cual presenta la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8) o (9), preferentemente (5), (7) o (9),

15 donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n, p y r representan, respectivamente independientes uno de otro, un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

20 donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno,  $G-R^{(I)}$  o  $G-C(=G)-R^{(II)}$ , donde G es oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno, y donde los restos  $R^{(I)}$  y  $R^{(II)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no,

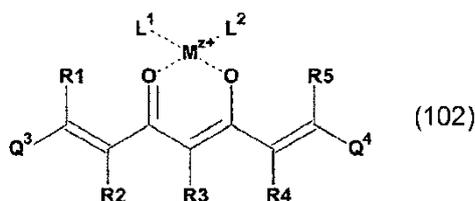
25 donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

30 donde X representa un resto orgánico, respectivamente independientes uno de otro, el cual (i) contiene al menos un átomo de nitrógeno neutro, protonable, (ii) al menos un átomo de nitrógeno cargado positivamente, preferentemente cuaternario, o (iii) al menos un átomo de fósforo cargado positivamente, preferentemente cuaternario, y

35 donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5, representan, respectivamente independientes unos de otros, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, o glicol con 1 a 12 átomos de C.

Preferentemente, se irradian los microorganismos y al menos uno de los fotosensibilizadores con radiación electromagnética de intensidad de energía y longitud de onda adecuados.

40 En una forma de realización preferida de la invención, en el compuesto de fórmula (100) K representa un catión  $M^{z+}$  de un metal M, donde z es el número de oxidación formal del metal M y donde z es un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 3, y donde el compuesto de la fórmula (102) presenta:

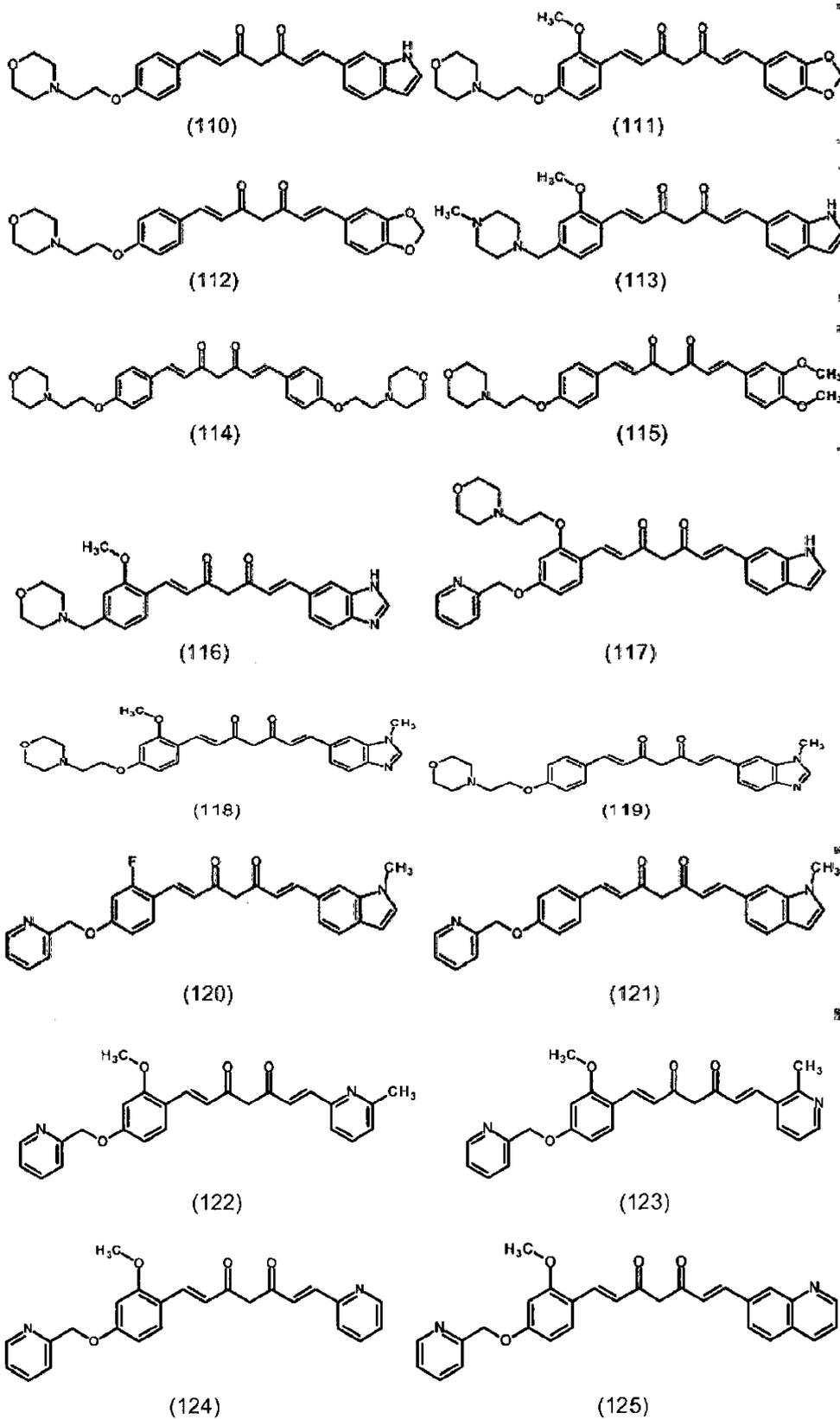


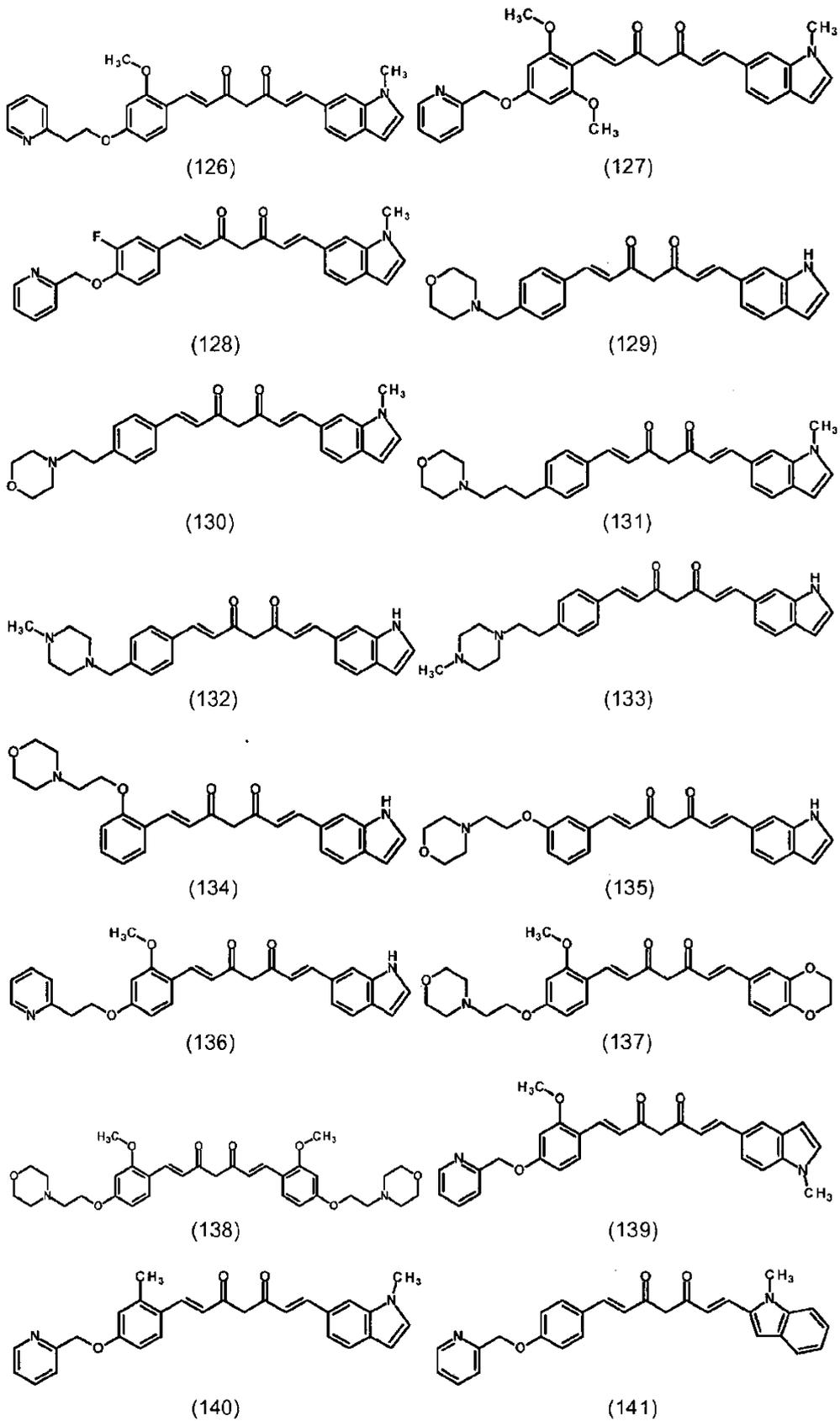
45 donde  $L^1$  y  $L^2$  representan, respectivamente independientes uno de otro, agua, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, sulfato, hidrogenosulfato, tosilato, mesilato o, al menos, una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C y/o mezclas de los mismos. Preferentemente es una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C, formiato, acetato, n-propionato, lactato, oxalato, fumarato, maleinato, tartrato, succinato, benzoato, salicilato, citrato y/o mezclas de los mismos.

50 Los derivados adecuados de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100) y su síntesis se describen, por ejemplo, en el documento CA 2 888 140 A1.

55 Preferentemente, es un derivado adecuado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100), al menos

un compuesto de la fórmula (110) a (141):

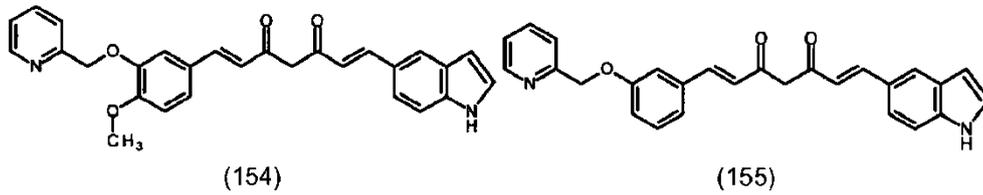
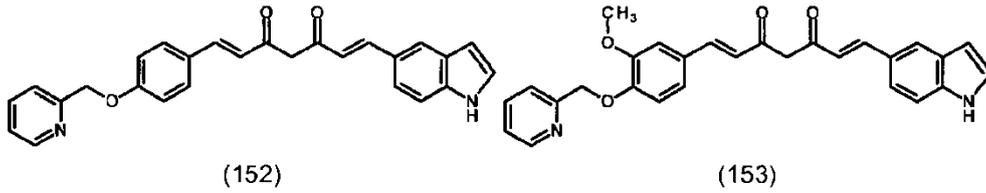
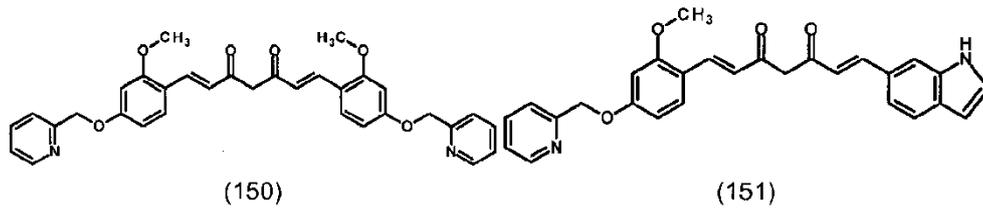




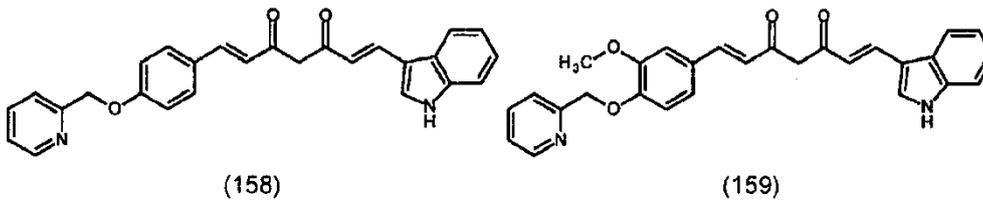
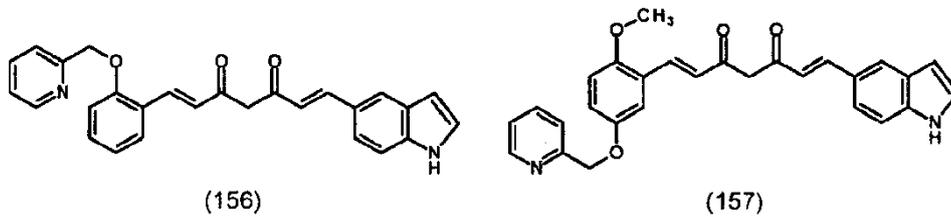
Los derivados adecuados de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100) y su síntesis se describen también en el documento EP 2 698 368 A1.

Preferentemente, es un derivado adecuado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100), al menos, un compuesto de fórmula (150) a (227), preferentemente, al menos, un compuesto de fórmula (150) a (211):

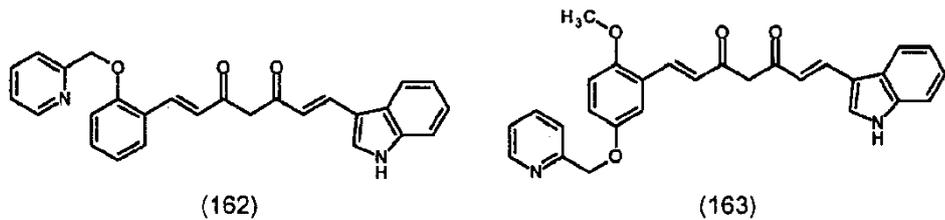
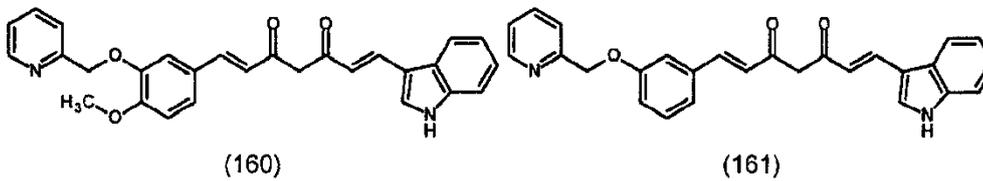
5

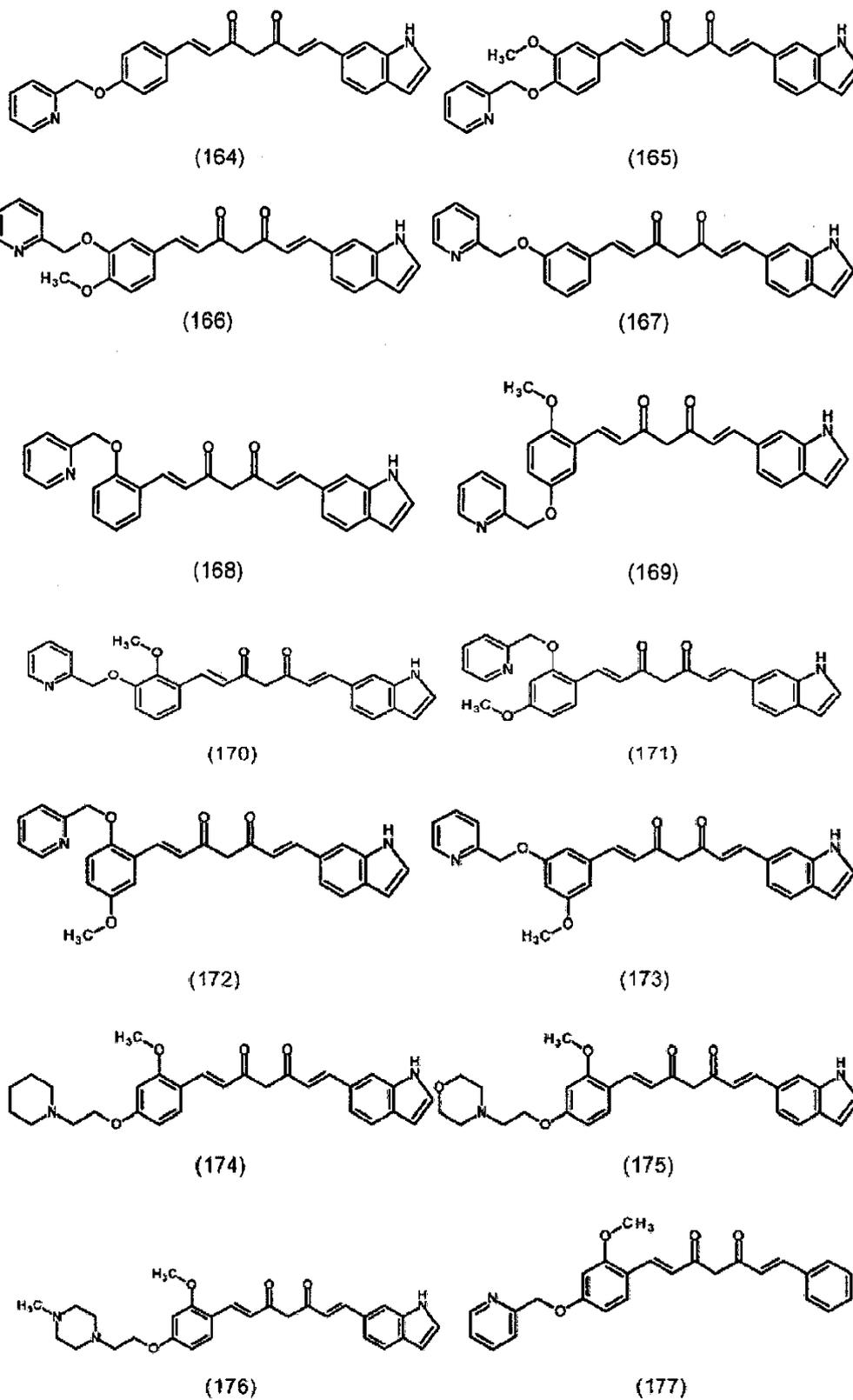


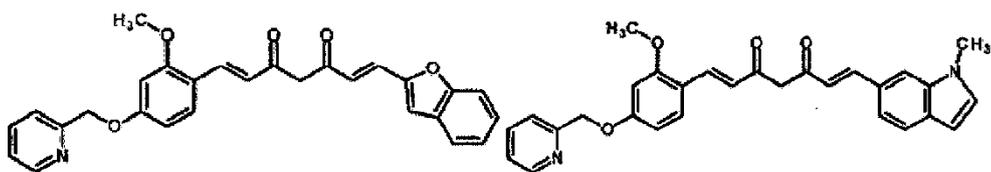
10



15

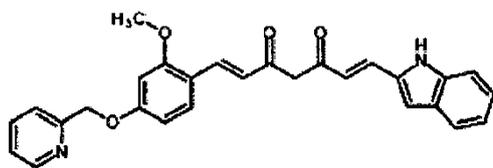




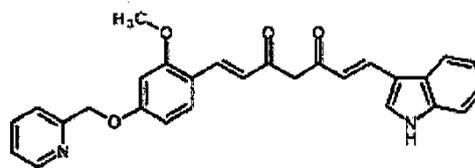


(178)

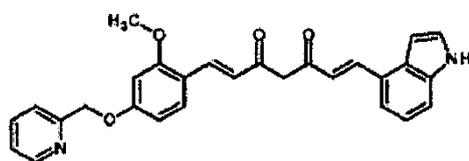
(179)



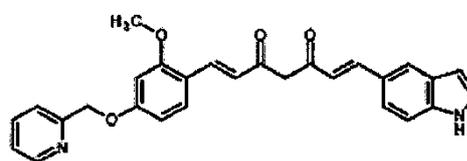
(180)



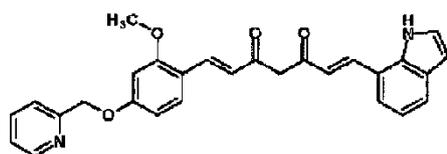
(181)



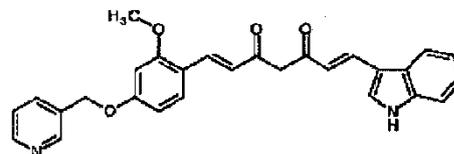
(182)



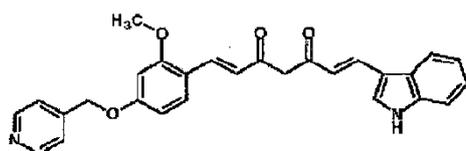
(183)



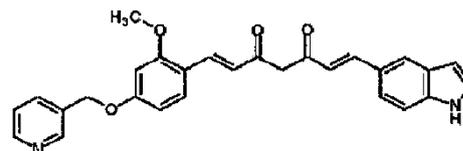
(184)



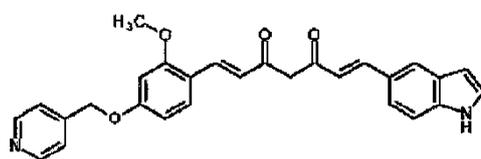
(185)



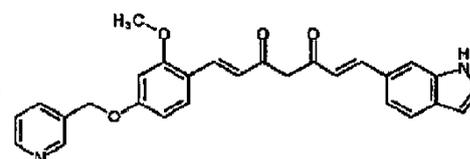
(186)



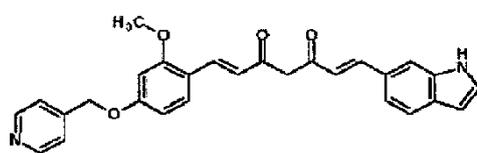
(187)



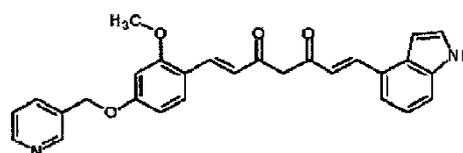
(188)



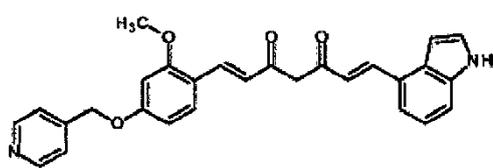
(189)



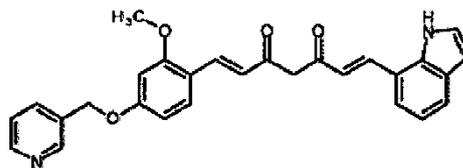
(190)



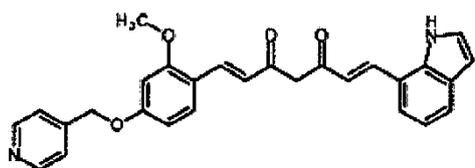
(191)



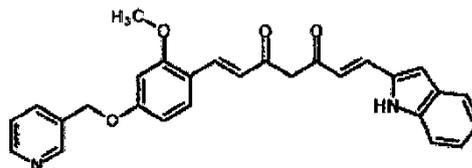
(192)



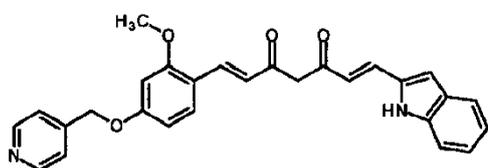
(193)



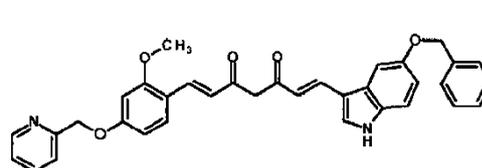
(194)



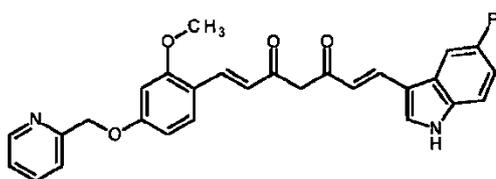
(195)



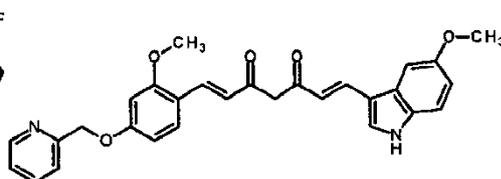
(196)



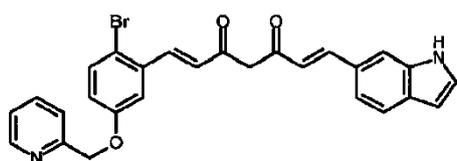
(197)



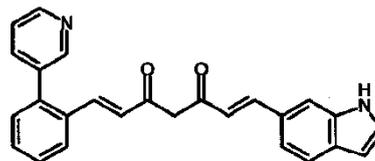
(198)



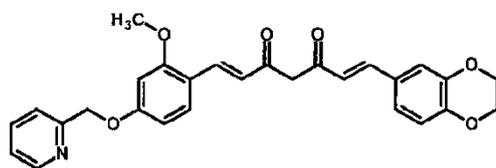
(199)



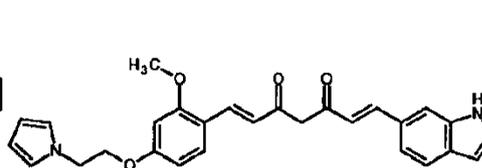
(200)



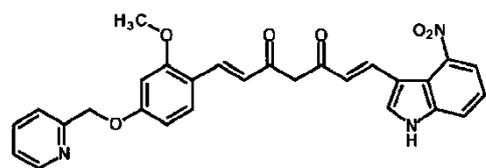
(201)



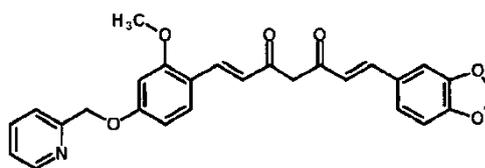
(202)



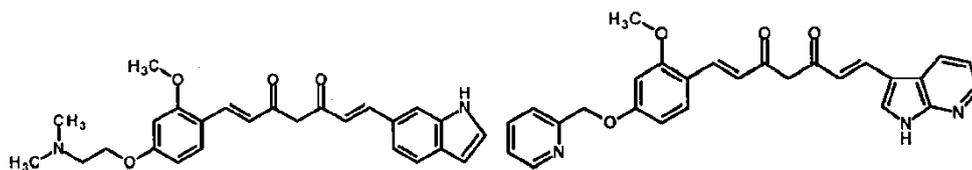
(203)



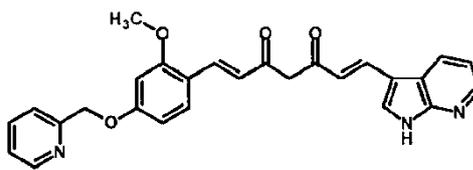
(204)



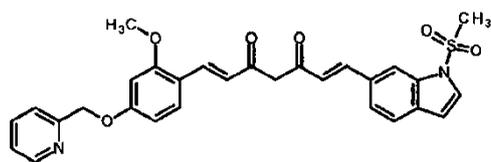
(205)



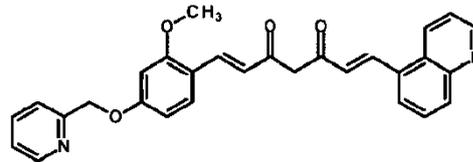
(206)



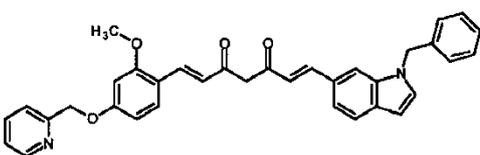
(207)



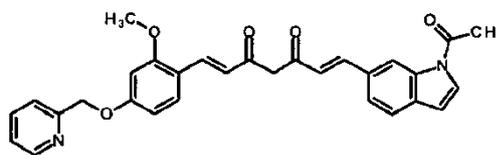
(208)



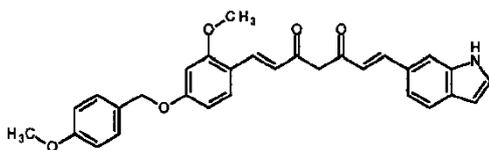
(209)



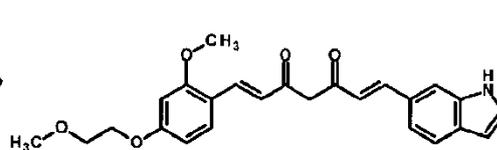
(210)



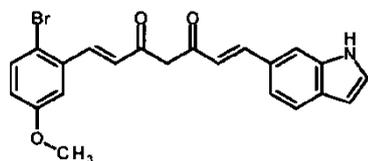
(211)



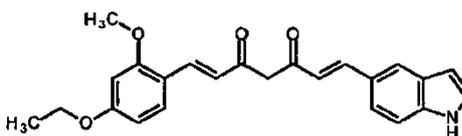
(212)



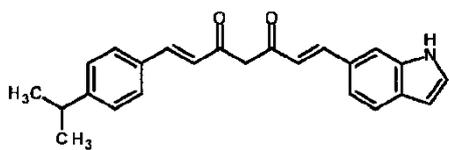
(213)



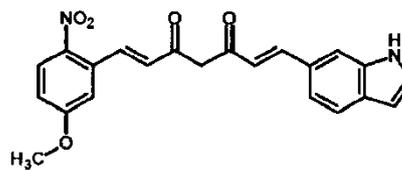
(214)



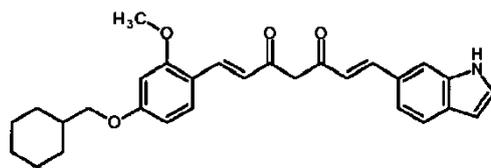
(215)



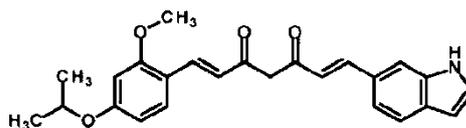
(216)



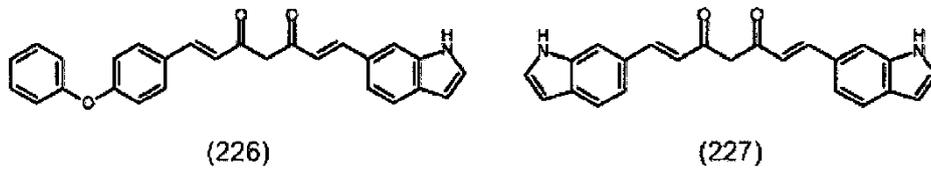
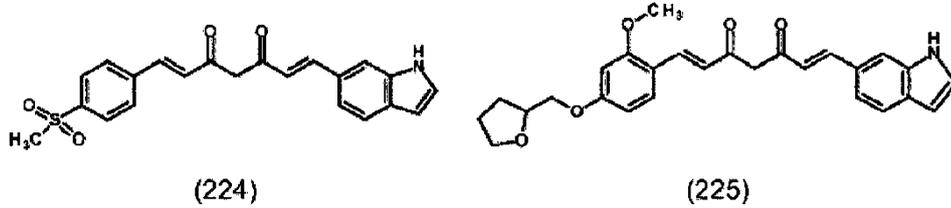
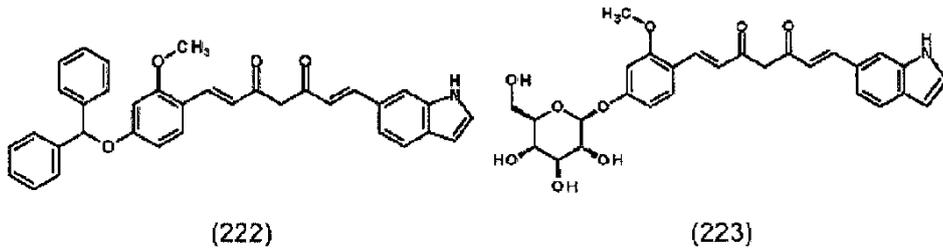
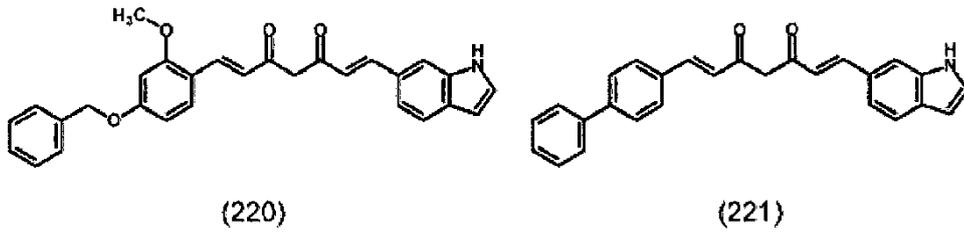
(217)



(218)



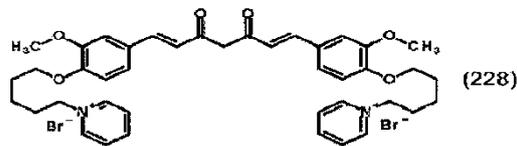
(219)



5

10 Un derivado adecuado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100) y su síntesis se describen también en Taka y col. (Bioorg. Med. Chem. Lett. 24, 2014, páginas 5242 a 5246). Preferentemente, es un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula

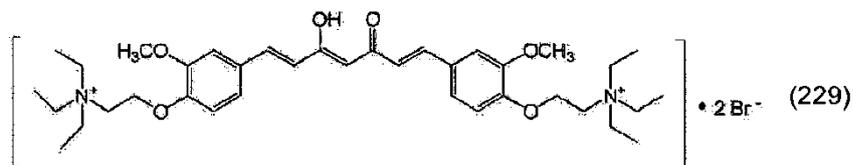
(100) un compuesto de fórmula (228):



15

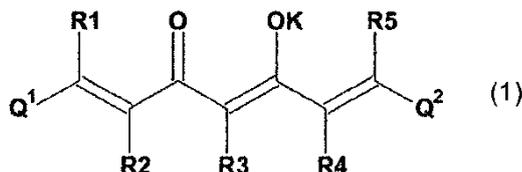
Un derivado adecuado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100) y su síntesis se describen en el documento CN 103952008 A1.

20 Preferentemente, el compuesto de fórmula (229) es un derivado adecuado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100):



25 El objetivo de la presente invención se alcanza mediante la preparación de un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-

3,5-diona de fórmula (1)



5 donde los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, respectivamente independientes uno de otro, representan restos aromáticos (número = 1) sustituidos o no sustituidos, monocíclicos o policíclicos.

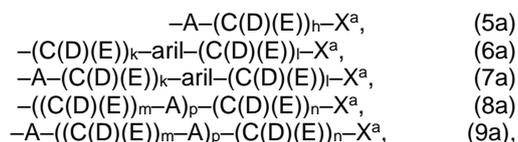
donde el compuesto de fórmula (1) no contiene ningún grupo –OH que esté directamente unido a los restos orgánicos Q<sup>1</sup> o Q<sup>2</sup>, y

10

donde K representa hidrógeno o un catión, y donde

(a) al menos uno de los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, preferentemente cada uno de los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, están sustituidos, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, con resto(s) orgánico(s) W1a de fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (9a), preferentemente (5a), (7a), o (9a):

15



20

25 donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n y p, respectivamente, son un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

30

donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

35

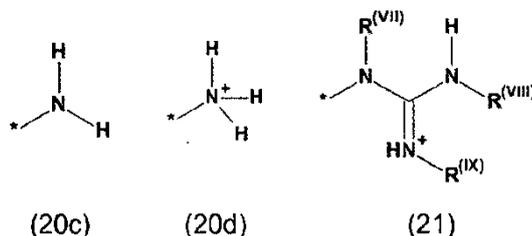
donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G–R<sup>(I)</sup> o G–C(=G)–R<sup>(II)</sup>, donde G es oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo pueden estar sustituidos o no,

40

donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

45

donde X<sup>a</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d) o (21):



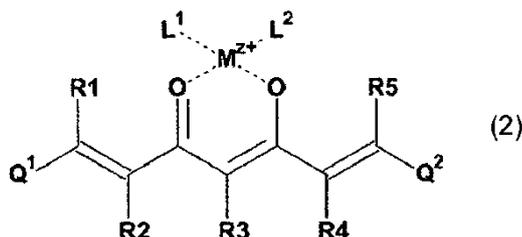
50

donde cada uno de los restos R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup> y R<sup>(IX)</sup> son, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, preferentemente hidrógeno, y

donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5 representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C.

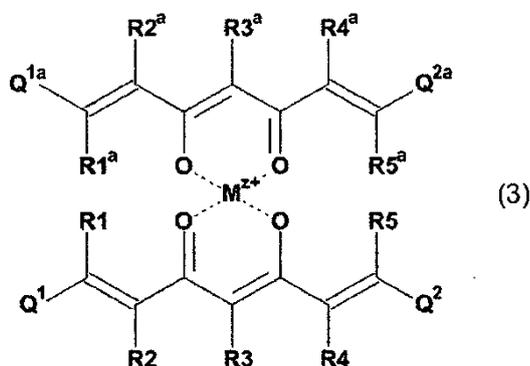
En una forma de realización preferida de la invención, en el compuesto de fórmula (1) hay un catión K de un metal M como M<sup>z+</sup>, donde z es el número de oxidación formal del metal M y donde z es un número entero de 1 a 7,

preferentemente de 2 a 3, y donde el compuesto de fórmula (2) presenta:



5 donde  $L^1$  y  $L^2$  representan, respectivamente independientes uno de otro, agua, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, sulfato, hidrogenosulfato, tosilato, mesilato o, al menos, una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C y/o mezclas de los mismos. Preferentemente es una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C, formiato, acetato, n-propionato, lactato, oxalato, fumarato, maleinato, tartrato, succinato, benzoato, salicilato, citrato y/o mezclas de los mismos.

10 El objetivo de la presente invención se alcanza igualmente mediante la preparación de un compuesto de fórmula (3):



15 donde  $M^{z+}$  es un catión de un metal, donde z es el número de oxidación formal del metal M y donde z es un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 5, y

donde los restos  $Q^1$  y  $Q^2$  representan, respectivamente independientes uno de otro, restos aromáticos monocíclicos o policíclicos sustituidos o no sustituidos, y

20 donde el compuesto de fórmula (3) no contiene ningún grupo  $-OH$  que esté directamente unido a los restos orgánicos  $Q^1$ ,  $Q^{1a}$ ,  $Q^2$  o  $Q^{2a}$ ,

25 donde los restos  $Q^{1a}$  y  $Q^{2a}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, restos aromáticos sustituidos o no sustituidos, monocíclicos o policíclicos, o restos heteroaromáticos, preferentemente sustituidos o no sustituidos, monocíclicos o policíclicos,

y donde

30 (a) al menos uno de los restos  $Q^1$  y  $Q^2$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^1$  y  $Q^2$ , están sustituidos, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, con resto(s) orgánico(s)  $W1a$  de fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (9a), preferentemente (5a), (7a), o (9a):



40 donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n y p, respectivamente, son un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

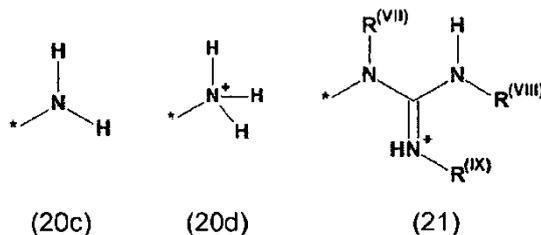
45

donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup> o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>,  
 donde G es oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan,  
 donde fenilo o bencilo pueden estar sustituidos o no,

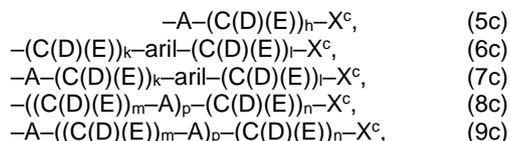
donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

donde X<sup>a</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d) o (21):



donde cada uno de los restos R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup> y R<sup>(IX)</sup> son, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, preferentemente hidrógeno, y

donde al menos uno de los restos Q<sup>1a</sup> y Q<sup>2a</sup>, preferentemente cada uno de los restos Q<sup>1a</sup> y Q<sup>2a</sup>, respectivamente independientes uno de otro con al menos uno de ellos sustituido, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, con un resto(s) orgánico(s) W1c de fórmula general (5c), (6c), (7c), (8c) o (9c), preferentemente (5c), (7c) o (9c):



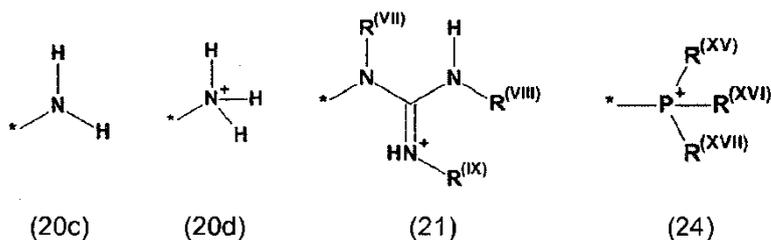
donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n y p, respectivamente, son un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup> o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>,  
 donde G es oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan,  
 donde fenilo o bencilo pueden estar sustituidos o no,

donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

donde X<sup>c</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico que contiene al menos (i) un átomo de nitrógeno neutro protonable, o al menos (ii) un átomo de nitrógeno con carga positiva, preferentemente cuaternario, o al menos (iii) un átomo de fósforo con carga positiva, preferentemente cuaternario, donde preferentemente X<sup>c</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d), (21) o (24), más preferentemente un resto de fórmula (20c), (20d) o (21), más preferentemente un resto de fórmula (24):

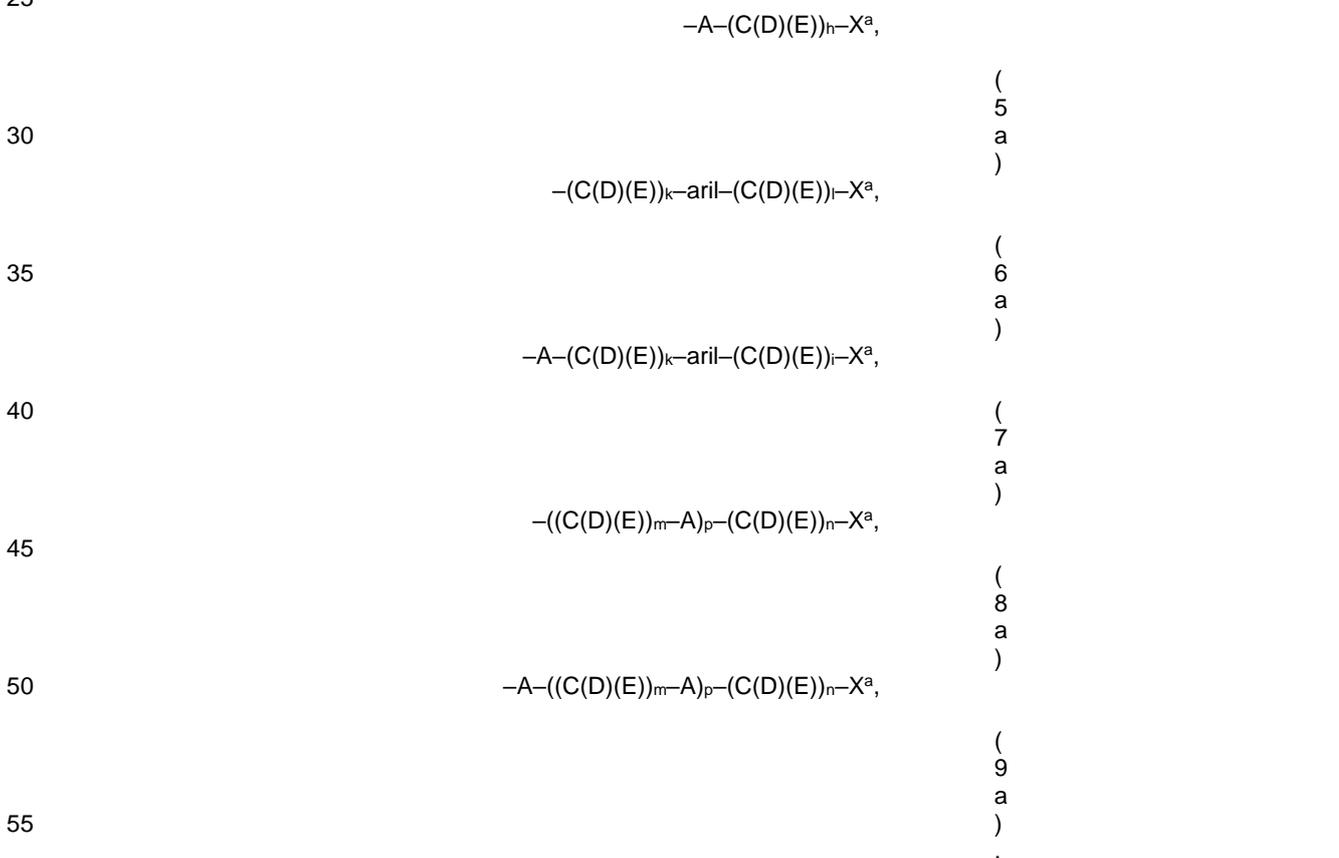


5 donde cada uno de los restos  $R^{(VII)}$ ,  $R^{(VIII)}$  y  $R^{(IX)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, preferentemente hidrógeno, y donde cada uno de los restos  $R^{(XV)}$ ,  $R^{(XVI)}$  y  $R^{(XVII)}$  son, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, preferentemente un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, o un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C,

15 donde los restos  $R_1$ ,  $R_1^a$ ,  $R_2$ ,  $R_2^a$ ,  $R_3$ ,  $R_3^a$ ,  $R_4$ ,  $R_4^a$ ,  $R_5$  y  $R_5^a$  representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C.

Los restos  $Q^1$ ,  $Q^{1a}$ ,  $Q^2$  y  $Q^{2a}$  representan preferentemente en el compuesto de fórmula (3), respectivamente independientes uno de otro, un resto aromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, y

20 1. (a) al menos uno de los restos  $Q^1$ ,  $Q^{1a}$ ,  $Q^2$  y  $Q^{2a}$  están sustituidos, preferentemente cada uno de los restos  $Q^1$  y  $Q^2$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^1$  y  $Q^{1a}$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^1$ ,  $Q^{1a}$  y  $Q^2$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^1$ ,  $Q^{1a}$ ,  $Q^2$  y  $Q^{2a}$ , respectivamente independientes uno de otro, con al menos un resto orgánico  $W_1a$ , preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, de fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (9a), preferentemente (5a), (7a) o (9a):



donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10,

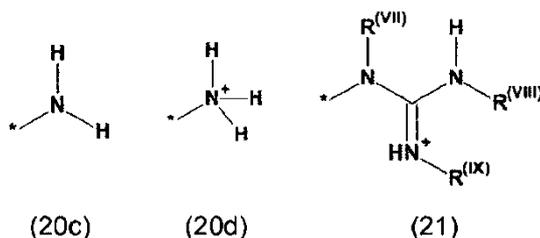
preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n y p, respectivamente, son un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

5 donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup> o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>, donde G es oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo pueden estar sustituidos o no,

donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

15 donde X<sup>a</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d) o (21):



20 donde cada uno de los restos R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup> y R<sup>(IX)</sup> son, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, preferentemente hidrógeno, y

25 donde los restos R1, R1<sup>a</sup>, R2, R2<sup>a</sup>, R3, R3<sup>a</sup>, R4, R4<sup>a</sup>, R5 y R5<sup>a</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (1), de fórmula (2) y de fórmula (3) representan, respectivamente, un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona y que a partir de ahora se designará de esta forma.

35 Como contraión para el átomo de nitrógeno de carga positiva, por ejemplo, un átomo de nitrógeno protonado o un átomo de nitrógeno cuaternario, o un átomo de fósforo de carga positiva, por ejemplo, un átomo de fósforo cuaternario, se puede utilizar cualquier anión adecuado. Preferentemente como contraión para el átomo de nitrógeno o el átomo de fósforo de carga positiva se utilizan aniones, los cuales permiten a través de su preparación formar una sal farmacéuticamente aceptable.

40 En una forma de realización preferida de la presente invención X, X<sup>a</sup>, X<sup>b</sup> y/o X<sup>c</sup> son, en el derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona, de acuerdo con la invención, de fórmula (1), de fórmula (2), y/o de fórmula (3), así como los derivados utilizados, de acuerdo con la invención, de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100), de fórmula (101) y/o de fórmula (102), un resto orgánico con al menos un átomo de nitrógeno protonable, o al menos un átomo de fósforo cuaternario, preferentemente un resto orgánico de fórmula general (20b), (20d), (21) o (24), que presenta como contraión fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, tosilato, mesilato o al menos una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C y/o mezclas de los mismos. Preferentemente es una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C, formiato, acetato, n-propionato, lactato, oxalato, fumarato, maleinato, tartrato, succinato, benzoato, salicilato, citrato y/o mezclas de los mismos.

Realizaciones adicionales preferidas de la presente invención se describen en las reivindicaciones subordinadas.

50 En otra forma de realización preferida de la invención el derivado, de acuerdo con la invención, de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (1), de fórmula (2) y/o de fórmula (3), así como el derivado empleado, de acuerdo con la invención, de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100), de fórmula (101) y/o de fórmula (102), no contiene ningún átomo de nitrógeno neutro, protonable, por ejemplo, resto amino, resto metilamino o dimetilamino, y ningún átomo de nitrógeno de carga positiva, preferentemente cuaternario como, por ejemplo, resto piridin-1-ilo o resto trimetilamonio, así como ningún átomo de fósforo de carga positiva, preferentemente cuaternario, el cual está directamente ligado al resto orgánico Q<sup>1</sup>, Q<sup>1a</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>2a</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup>.

Con "directamente" se entiende, que el átomo de nitrógeno y/o el átomo de fósforo están unidos directamente al resto

aromático Q<sup>1</sup>, Q<sup>1a</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>2a</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup>.

5 Los inventores han determinado sorprendentemente, que la disposición directa del átomo de nitrógeno y/o del átomo de fósforo en un anillo de un sistema aromático de los restos Q<sup>1</sup>, Q<sup>1a</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>2a</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup> lleva a una reducción significativa del rendimiento de IA representativa de oxígeno reactivo.

10 La posibilidad de un alto rendimiento de especies de oxígeno reactivo es necesaria para una actividad antimicrobiana en terapia fotodinámica o en IA representativa de esterilización fotodinámica de superficies o líquidos. En una disposición directa del átomo de nitrógeno y/o fósforo en el anillo del sistema aromático de los restos Q<sup>1</sup>, Q<sup>1a</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>2a</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup> la energía absorbida se emite predominantemente a través de un efecto de fluorescencia. Esto lleva a una reducción significativa de la eficiencia fotodinámica, por tanto, a una reducción de la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) mediante procedimientos fotodinámicos y/o la formación de oxígeno molecular excitado mediante procedimientos fotodinámicos.

15 Además, los inventores han determinado, sorprendentemente, que la disposición de al menos un átomo de nitrógeno neutro, protonable, y/o al menos un átomo de nitrógeno con carga positiva, preferentemente cuaternario, y/o al menos un átomo de fósforo con carga positiva, preferentemente cuaternario, a través de un átomo de carbono, por ejemplo, en la forma de grupo metileno, que así mismo está separado del resto aromático Q<sup>1</sup>, Q<sup>1a</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>2a</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup>, no influye negativamente las propiedades fotofísicas del compuesto de fórmula (1) y/o del compuesto de fórmula (2) y/o del compuesto de fórmula (3) y/o del compuesto de fórmula (100) y/o del compuesto de fórmula (101) y/o del compuesto de fórmula (102).

25 Una carga positiva en el átomo de nitrógeno y/o fósforo, además lleva a una fijación más efectiva del compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (1), de fórmula (2) y/o de fórmula (3) y/o el compuesto empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), de fórmula (101) y/o fórmula (102) a un compuesto cargado negativamente en la pared celular de microorganismos. De este modo, al menos un átomo de carbono, por ejemplo en la forma de grupo metileno, actúa también como separador, tal que la voluminosa estructura del compuesto de fórmula (1) y/o el compuesto de fórmula (2) y/o el compuesto de fórmula (3) y/o el compuesto de fórmula (100) y/o el compuesto de fórmula (101) y/o el compuesto de fórmula (102) se pueda situar de forma eficiente en la pared celular de los microorganismos.

35 Además los inventores han determinado, sorprendentemente, que la colocación de al menos un átomo de nitrógeno neutro, protonable, y/o al menos un átomo de nitrógeno con carga positiva, preferentemente cuaternario, y/o al menos un átomo de fósforo con carga positiva, preferentemente cuaternario, mejora la solubilidad en disolventes polares, por ejemplo agua, del compuesto de fórmula (1), de fórmula (2) y/o de fórmula (3) y/o de los compuestos utilizados de acuerdo con la invención de fórmula (100), de fórmula (101) y/o de fórmula (102).

40 El derivado, de acuerdo con la invención, de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (1), de fórmula (2) y/o de fórmula (3), así como del derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona utilizado de acuerdo con la invención de fórmula (100), de fórmula (101) y/o de fórmula (102), no contiene ningún grupo –OH directamente unido a los restos orgánicos Q<sup>1</sup>, Q<sup>1a</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>2a</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup>.

45 Con "directamente" se entiende, que el grupo –OH está unido directamente al resto aromático Q<sup>1</sup>, Q<sup>1a</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>2a</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup>.

50 Los inventores han determinado, sorprendentemente, que la colocación de un grupo –OH en un anillo aromático de los restos Q<sup>1</sup>, Q<sup>1a</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>2a</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup> lleva a un significativo empeoramiento de la fotoestabilidad del fotosensibilizador. Un empeoramiento de la fotoestabilidad lleva a una decoloración más rápida y con ello una desactivación más rápida del fotosensibilizador por irradiación con radiación electromagnética de longitud de onda adecuada.

Preferentemente, al menos el átomo de nitrógeno neutro, protonable, y al menos el átomo de nitrógeno cargado positivamente, preferentemente cuaternario, no es ninguna carboxamida.

55 En una forma de realización preferida el derivado, de acuerdo con la invención, de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (1), de fórmula (2) y/o de fórmula (3), así como el derivado empleado, de acuerdo con la invención, de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100), de fórmula (101) y/o de fórmula (102), no contiene ningún resto carbamato, que preferentemente esté conectado directamente a los restos orgánicos Q<sup>1</sup>, Q<sup>1a</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>2a</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup>.

60 Los inventores han determinado que la colocación directa de un resto carbamato a un sistema de anillo aromático de los restos Q<sup>1</sup>, Q<sup>1a</sup>, Q<sup>2</sup>, Q<sup>2a</sup>, Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup> lleva a un significativo empeoramiento de la fotoestabilidad del fotosensibilizador. Un empeoramiento de la fotoestabilidad lleva a una decoloración más rápida y con ello una desactivación más rápida del fotosensibilizador por irradiación con radiación electromagnética de longitud de onda adecuada.

65

Como “fotosensibilizador” en el sentido de la invención se entienden compuestos que absorben radiación electromagnética, preferentemente luz visible, luz UV y/o luz infrarroja, para luego generar especies de oxígeno reactivo (ERO), preferentemente radicales libres y/o oxígeno singulete a partir de oxígeno triplete.

5 Bajo el concepto “terapia fotodinámica” se entiende, de acuerdo con la invención, la inactivación inducida por luz de células o microorganismos, los cuales comprenden virus, arqueas, bacterias, esporas de bacterias, hongos, esporas de hongos, protozoos, algas, parásitos de transmisión hemática o combinaciones de los mismos, sobre y/o en los pacientes.

10 Bajo el concepto “esterilización fotodinámica” se entiende, de acuerdo con la invención, la inactivación de microorganismos inducida por luz, los cuales comprenden virus, arqueas, bacterias, esporas de bacterias, hongos, esporas de hongos, protozoos, algas, parásitos de transmisión hemática o combinaciones de los mismos, en superficies de objetos y/o alimentos y/o líquidos.

15 Bajo el concepto “inactivación” se entiende, de acuerdo con la invención, la reducción de la capacidad de supervivencia o la destrucción de microorganismos, preferentemente su destrucción. Una inactivación inducida por luz puede determinarse, por ejemplo, mediante la reducción del número de microorganismos tras la irradiación de una cantidad definida de estos microorganismos en presencia de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (1), de fórmula (2) y/o de fórmula (3) y/o el compuesto para su empleo de acuerdo con la invención de fórmula (100),  
20 de fórmula (101) y/o de fórmula (102).

De acuerdo con la invención se entiende como reducción de la capacidad de supervivencia que el número de microorganismos se reduzca por lo menos un 80,0 %, preferentemente por lo menos un 99,0 %, preferentemente por lo menos un 99,9 %, preferentemente por lo menos un 99,99 %, preferentemente por lo menos un 99,999 %.  
25 Especialmente preferido es que el número de microorganismos se reduzca más de un 99,9 % al 100 %, preferentemente más de un 99,99 % al 100 %.

Preferentemente la reducción del número de microorganismos de acuerdo con 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, páginas 1 – 46) se indica como el factor de reducción  $\log_{10}$ .  
30

De acuerdo con la invención se entiende el concepto “factor de reducción  $\log_{10}$ ” como la diferencia entre el logaritmo base 10 del número de microorganismos antes y después de la irradiación de estos microorganismos con radiación electromagnética en presencia de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (1), de fórmula (2) y/o de fórmula (3) y/o el compuesto para su empleo de acuerdo con la invención de fórmula (100), de fórmula (101) y/o de fórmula (102).  
35

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 der Robert Koch-Instituts (RKI) zur Prüfung von chemischen Desinfektionsmitteln auf Wirksamkeit gegen Viren in der Humanmedizin” Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 51(8), (2008), páginas 937 – 945)  
40  
45

Preferentemente el factor de reducción  $\log_{10}$  asciende al menos a 2  $\log_{10}$ , preferentemente 3  $\log_{10}$ , más preferentemente 4  $\log_{10}$ , más preferentemente 4,5  $\log_{10}$ , más preferentemente 5  $\log_{10}$ , más preferentemente 6  $\log_{10}$ , aún más preferentemente 7  $\log_{10}$ , aún más preferentemente 7,5  $\log_{10}$ , tras una irradiación de microorganismos con radiación electromagnética en presencia de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (1), de fórmula (2) y/o de fórmula (3) y/o el compuesto para su empleo de acuerdo con la invención de fórmula (100), de fórmula (101) y/o de fórmula (102).  
50

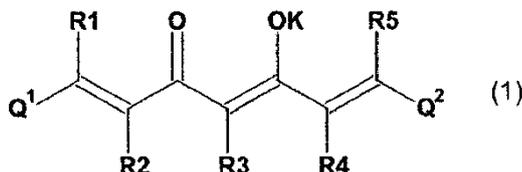
Por ejemplo, una reducción del número de microorganismos, tras una irradiación de estos microorganismos con radiación electromagnética en presencia de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (1), de fórmula (2) y/o de fórmula (3) y/o el compuesto para su empleo de acuerdo con la invención de fórmula (100), de fórmula (101) y/o de fórmula (102) de 2 potencias de 10, en relación a la cantidad inicial de estos microorganismos, representa un factor de reducción  $\log_{10}$  de 2  $\log_{10}$ .  
55

Más preferido es que la reducción del número de microorganismos, tras una irradiación de estos microorganismos con radiación electromagnética en presencia de al menos un compuesto de acuerdo con la invención de fórmula (1), de fórmula (2) y/o de fórmula (3) y/o el compuesto para su empleo de acuerdo con la invención de fórmula (100), de fórmula (101) y/o de fórmula (102) sea una potencia de 10, más preferido al menos 2 potencias de 10, preferentemente al menos 4 potencias de 10, más preferido al menos 5 potencias de 10, más preferido 6 potencias de 10, aún más preferido 7 potencias de 10, cada una referida a la cantidad de partida de estos microorganismos.  
60  
65

Bajo el concepto “microorganismos” se entiende, en el sentido de la invención, particularmente, virus, arqueas,

microorganismos procariotas, como hongos, protozoos, esporas de hongos y algas unicelulares. Los microorganismos pueden presentarse de forma unicelular o pluricelular, por ejemplo, como micelio de hongos.

Un derivado, de acuerdo con la invención, de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona presenta la fórmula (1)

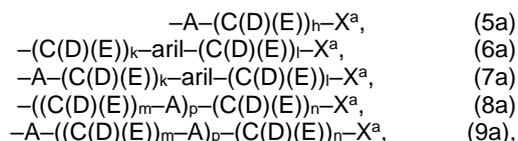


donde los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, respectivamente independientes uno de otro, representan un resto aromático sustituidos o no sustituido, monocíclico o policíclico.

donde el compuesto de fórmula (1) no contiene ningún grupo –OH que esté directamente unido a los restos orgánicos Q<sup>1</sup> o Q<sup>2</sup>, y

donde K es hidrógeno o un catión.

En la variante (a) del derivado de acuerdo con la invención de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (1) los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, sustituidos o no, restos aromáticos monocíclicos o policíclicos, donde K es hidrógeno o un catión, y al menos uno de los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, preferentemente cada uno de los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, respectivamente independientes uno de otro, están sustituidos, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, con el resto(s) orgánico(s) W1a de fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (9a), preferentemente (5a), (7a) o (9a):



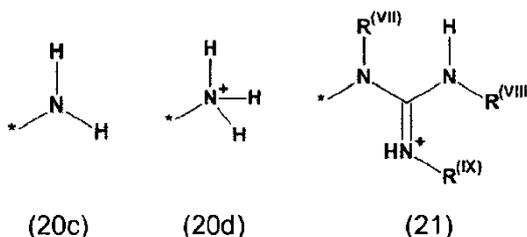
donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n y p, respectivamente, son un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G–R<sup>(I)</sup> o G–C(=G)–R<sup>(II)</sup>, donde G es oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo pueden estar sustituidos o no,

donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

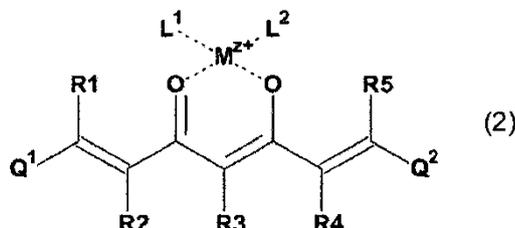
donde X<sup>a</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d) o (21):



donde cada uno de los restos R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup> y R<sup>(IX)</sup> son, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, preferentemente hidrógeno, y

donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5 representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C.

- 5 En una forma de realización preferida del compuesto de fórmula (1), K es un catión  $M^{z+}$  de un metal M, donde z es el número de oxidación formal del metal M y donde z es un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 5, más preferentemente de 2 a 3 y donde el compuesto de fórmula (2) muestra:

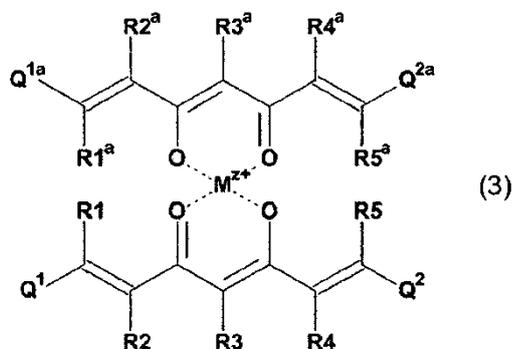


10 donde  $L^1$  y  $L^2$  representan, respectivamente independientes uno de otro, agua, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, cianuro, carbonilo, tiocianato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, sulfato, hidrogenosulfato, acetilacetato, acetoacetato de etilo, acetonitrilo, tosilato, mesilato o al menos una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C, y/o combinaciones de los mismos.

15 Preferentemente es una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C, formiato, acetato, n-propionato, lactato, oxalato, fumarato, maleinato, tartrato, succinato, benzoato, salicilato, citrato, y/o combinaciones de los mismos.

20 Más preferidos son  $L^1$  y  $L^2$  iguales, por ejemplo, un ligando multidentado. Los ligandos multidentados adecuados presentan dos o más puntos de coordinación que se pueden unir al catión  $M^{z+}$ . Ligandos multidentados adecuados son, por ejemplo, etilendiamina, ácido nitrilotriacético (NTA), sal de etilendiamintetraacetato (EDTA), acetilacetato, acetoacetato de etilo, citrato, bis(2-metoxietil)éter (diglima), 8-hidroxiquinolina, 2,2'-bipiridina, 1,10-fenantrolina (phen), ácido dimercaptosuccínico, tartrato u oxalato.

- 25 Un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención presenta igualmente la fórmula (3).



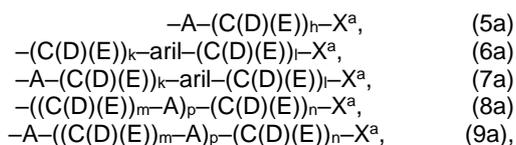
30 En la variante (a) del derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (3),  $M^{z+}$  representa un catión de un metal M, donde z es el número de oxidación formal del metal M y donde z es un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 3, y

35 donde los restos  $Q^1$  y  $Q^2$ , respectivamente independientes uno de otro, representan un resto aromático sustituidos o no sustituido, monocíclico o policíclico.

donde el compuesto de fórmula (3) no contiene ningún grupo  $-OH$  que esté directamente unido a los restos orgánicos  $Q^1$ ,  $Q^{1a}$ ,  $Q^2$  o  $Q^{2a}$ ,

40 donde los restos  $Q^{1a}$  y  $Q^{2a}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, restos aromáticos sustituidos o no sustituidos, monocíclicos o policíclicos, o restos heteroaromáticos, preferentemente sustituidos o no sustituidos, monocíclicos o policíclicos,

45 y donde al menos uno de los restos  $Q^1$  y  $Q^2$ , preferentemente cada uno de los restos  $Q^1$  y  $Q^2$ , están sustituidos, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, por al menos un resto(s) orgánico(s)  $W1a$  de fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (9a), preferentemente (5b), (7b) o (9b):



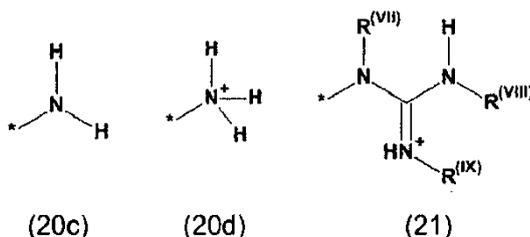
5 donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n y p, respectivamente, son un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

10 donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

15 donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup> o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>, donde G es oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo pueden estar sustituidos o no,

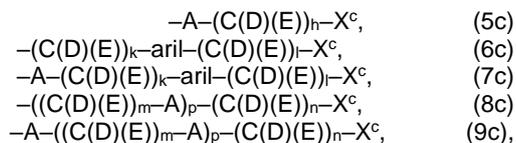
20 donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

donde X<sup>a</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d) o (21):



25 donde cada uno de los restos R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup> y R<sup>(IX)</sup> son, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, preferentemente hidrógeno, y

30 donde al menos uno de los restos Q<sup>1a</sup> y Q<sup>2a</sup>, preferentemente cada uno de los restos Q<sup>1a</sup> y Q<sup>2a</sup>, respectivamente independientes uno de otro con al menos uno de ellos sustituido, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, con un resto(s) orgánico(s) W1c de fórmula general (5c), (6c), (7c), (8c) o (9c), preferentemente (5c), (7c) o (9c):



45 donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n y p, respectivamente, son un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

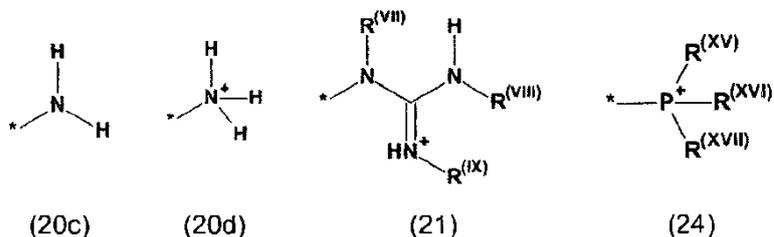
donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

50 donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup> o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>, donde G es oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo pueden estar sustituidos o no,

55 donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

donde X<sup>c</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico que contiene al menos (i) un átomo de nitrógeno neutro protonable, o al menos (ii) un átomo de nitrógeno con carga positiva, preferentemente

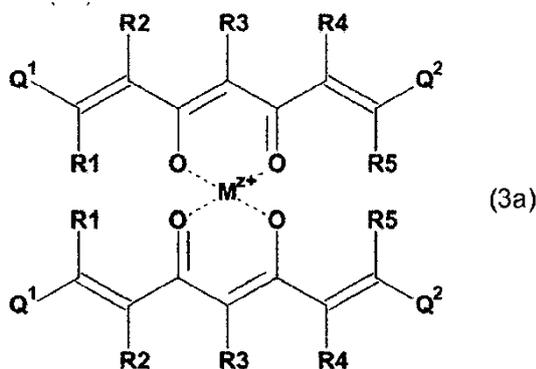
cuaternario, o al menos (iii) un átomo de fósforo con carga positiva, preferentemente cuaternario, donde preferentemente X<sup>c</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d), (21) o (24), más preferentemente un resto de fórmula (20c), (20d) o (21), más preferentemente un resto de fórmula (24):



donde cada uno de los restos R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup> y R<sup>(IX)</sup> pueden ser, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, preferentemente hidrógeno, y donde cada uno de los restos R<sup>(XV)</sup>, R<sup>(XVI)</sup> y R<sup>(XVII)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, preferentemente un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, o un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C,

donde los restos R1, R1<sup>a</sup>, R2, R2<sup>a</sup>, R3, R3<sup>a</sup>, R4, R4<sup>a</sup>, R5 y R5<sup>a</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C.

En forma de realización preferida del compuesto de fórmula (3) presenta el compuesto la fórmula (3a):



En la variante (a) del derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (3a), M<sup>z+</sup> es el catión de un metal M, donde z es el número de oxidación formal del metal M y donde z es un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 3, y

donde los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, respectivamente independientes uno de otro, representan 1 resto aromático sustituidos o no sustituido, monocíclico o policíclico,

donde el compuesto de fórmula (3a) no contiene ningún grupo -OH que esté directamente unido a los restos orgánicos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, y

donde al menos uno de los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, preferentemente de cada uno de los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup> están sustituidos, respectivamente independientes uno de otro, con al menos, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, resto(s) orgánico(s) W1a de fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (9a), preferentemente (5a), (7a) o (9a):



(  
5  
a  
)



(  
6  
a  
)



(  
7  
a  
)



(  
8  
a  
)



(  
9  
a  
)



,

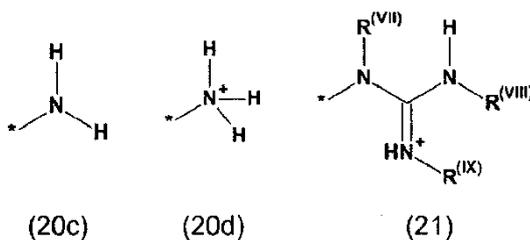
25 donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n y p, respectivamente, son un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

30 donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup> o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>, donde G es oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo o bencilo pueden estar sustituidos o no,

35 donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

40 donde X<sup>a</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d) o (21):



45 donde cada uno de los restos R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup> y R<sup>(IX)</sup> son, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, preferentemente hidrógeno, y

50 donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5 representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C.

55 En una forma de realización preferida del compuesto de fórmula (2), y/o del compuesto de fórmula (3), y/o el compuesto de fórmula (3a), y/o del compuesto de fórmula (101), y/o del compuesto de fórmula (102) el metal M se escoge del grupo de los alcalinos, alcalino-térreos, metales de transición, metales y semi-metales del tercer, cuarto, quinto y sexto grupo del sistema periódico de elementos y combinaciones de los mismos, preferentemente el metal M se escoge del grupo que conforman Be, Mg, Ca, Sr, Ba, Ti, Zr, Hf, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Mn, Tc, Rh, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd, Pt, Cu, Ag, Au, Zn, B, Al, Ga, In, Si, Ge, Sn, Bi, Se, Te y combinaciones de los mismos.

Más preferentemente el metal M se escoge del grupo formado por B, Al, Zn, Cu, Mg, Ca, Fe, Si, Ga, Sn, Rh, Co, Ti, Zr, V, Cr, Mo, Mn, Ru, Pd, Ir, Ni y combinaciones de los mismos. Más preferentemente  $M^{z+}$  es  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $B^{3+}$  o  $Si^{4+}$ .

5 De acuerdo con la invención los restos  $Q^1$  y  $Q^2$  del compuesto de fórmula (1), o del compuesto de fórmula (2), o del compuesto de fórmula (3a), o los restos  $Q^1$ ,  $Q^{1a}$ ,  $Q^2$  y  $Q^{2a}$  del compuesto de fórmula (3) son un resto aromático, respectivamente independientes uno de otro, sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico que preferentemente representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto fenilo, un resto naftilo, un resto antracilo, un resto fenaleno, un resto acenaftilo, un resto fluoreno, un resto fenantreno, un resto antraceno, un resto fluoranteno, un resto pireno, un resto benzo[a]antraceno, un resto criseno, un resto benzo[b]fluoranteno, un resto benzo[h]fluoranteno, un resto benzo[a]pireno, un dibenzo[a,h]antraceno, un resto tetraceno, un resto trifenileno, un resto pentaceno o un resto hexaceno, más preferentemente un resto fenilo, un resto naftilo, un resto fenaleno o un resto antraceno.

15 De acuerdo con la invención, los restos  $Q^3$  y  $Q^4$  del compuesto de fórmula (100) o del compuesto de fórmula (102), o los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$ ,  $Q^4$  y  $Q^{4a}$  del compuesto de fórmula (101) son un resto aromático, respectivamente independientes uno de otro, sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico que preferentemente representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto fenilo, un resto naftilo, un resto azuleno, un resto fenaleno, un resto acenaftilo, un resto fluoreno, un resto fenantreno, un resto antraceno, un resto fluoranteno, un resto pireno, un resto benzo[a]antraceno, un resto criseno, un resto benzo[b]fluoranteno, un resto benzo[h]fluoranteno, un resto benzo[a]pireno, un resto dibenzo[a,h]antraceno, un resto tetraceno, un resto trifenileno, un resto pentaceno o un resto hexaceno, más preferentemente un resto fenilo, un resto naftilo, un resto fenaleno o un resto antraceno, o son un resto heteroaromático, respectivamente independientes uno de otro, sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico que preferentemente representan, respectivamente independientes uno de otro, que presenta preferentemente un anillo de 5 átomos, donde el anillo contiene al menos 1 átomo de carbono y al menos, preferentemente protonable, 1 átomo de nitrógeno, donde el resto heteroaromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, más preferentemente, respectivamente independientes uno de otro, es un resto pirrol, un resto piridinio, un resto quinolinio, un resto isoquinolinio, un resto indol, un resto isoindol, un resto pirimidinio, un resto pirazinio, un resto imidazol, un resto acridinio, más preferentemente un resto piridinio, un resto quinolinio, un resto isoquinolinio o un resto indol.

30 Preferentemente, el resto heteroaromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico presenta un anillo con 5 a 14, más preferentemente con 6 a 10 átomos, donde el anillo contiene al menos un átomo de carbono y al menos un átomo de nitrógeno, preferentemente protonable. Más preferentemente, el anillo con 1 a 3 átomos, contiene un átomo de nitrógeno, preferentemente protonable, que más preferentemente no esté situado de forma adyacente.

35 En la variante (a1) del compuesto de fórmula (100), del compuesto de fórmula (101) y/o del compuesto de fórmula (102), al menos uno de los restos  $Q^3$ ,  $Q^{3a}$ ,  $Q^4$  y  $Q^{4a}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto heteroaromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico que presenta un anillo de al menos 5, preferentemente de 5 a 14, más preferentemente de 6 a 10 átomos, donde el anillo contiene al menos un átomo de carbono y al menos un átomo de nitrógeno, preferentemente protonable. Más preferentemente el anillo contiene de 1 a 3, preferentemente 1 o 2, átomos de nitrógeno, que son preferentemente protonables. Los átomos de nitrógeno preferentemente no se sitúan adyacentemente.

45 Preferentemente los restos aromáticos monocíclicos o policíclicos sustituidos mencionados anteriormente, o los restos heteroaromáticos monocíclicos o policíclicos sustituidos, están sustituidos con al menos un resto orgánico W1 o un resto orgánico W1a o un resto orgánico W1b o un resto orgánico W1c y/o con halógeno, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O-alquilo con 1 a 12 átomos de C, O-alqueno con 2 a 12 átomos de C, O-arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, éster de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, amida de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, donde preferentemente el átomo de carbono del grupo carboxamida está unido con el anteriormente mencionado resto aromático monocíclico o policíclico sustituido, o resto heteroaromático monocíclico o policíclico sustituido, alquilo con 1 a 12 átomos de C, O-alqueno con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalqueno con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo con 4 a 20 átomos de C que no contiene ningún átomo de nitrógeno.

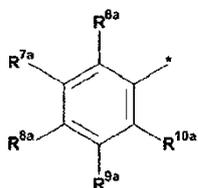
55 Más preferentemente los anteriormente mencionados restos aromáticos monocíclicos o policíclicos sustituidos o restos heteroaromáticos monocíclicos o policíclicos están sustituidos con un resto orgánico W1 o un resto orgánico W1a o un resto orgánico W1b o un resto orgánico W1c y/o con halógeno, nitro, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O-alquilo con 1 a 12 átomos de C, O-alqueno con 2 a 12 átomos de C, O-arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, éster de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alqueno con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalqueno con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo con 4 a 20 átomos de C que no contiene ningún átomo de nitrógeno.

65 Preferentemente el resto aromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico presenta un anillo de al menos 5 átomos, preferentemente de 5 a 16, más preferentemente de 6 a 14, más preferentemente de 6 a 10, que respectivamente, contiene al menos un átomo de carbono y opcionalmente al menos uno, preferentemente de 1 a 2,

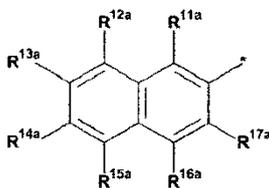
átomos de oxígeno, los cuales preferentemente no están situados de forma adyacente.

Preferentemente el resto Q<sup>1</sup> en el compuesto de fórmula (1), y/o el compuesto de fórmula (2), y/o el compuesto de fórmula (3a), o el resto Q<sup>3</sup> en el compuesto de fórmula (100) y/o el compuesto de fórmula (102) es un resto aromático de fórmula general (11a), (12a), (13a), (14a), (15a), (16a), (17a), (18a) o (19a):

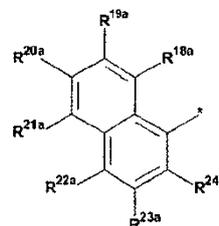
5



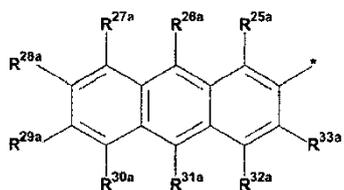
(11a)



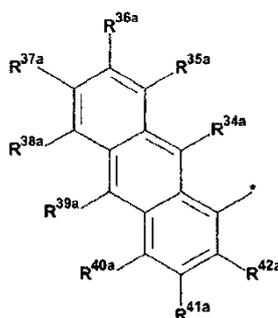
(12a)



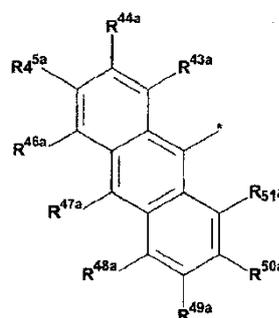
(13a)



(14a)

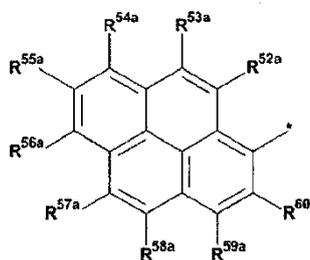


(15a)

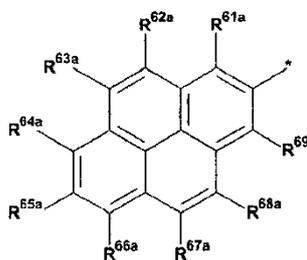


(16a)

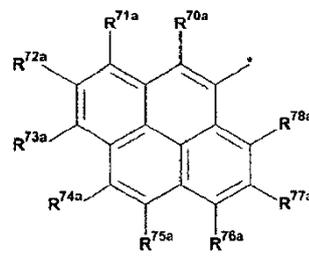
10



(17a)



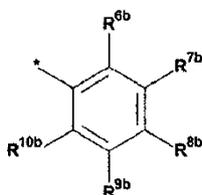
(18a)



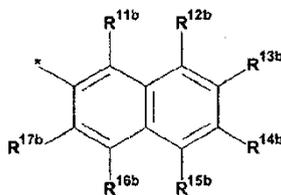
(19a)

donde el resto Q<sup>2</sup> en el compuesto de fórmula (1), y/o el compuesto de fórmula (2), y/o el compuesto de fórmula (3a), o el resto Q<sup>4</sup> en el compuesto de fórmula (100) y/o el compuesto de fórmula (102) es un resto aromático de fórmula general (11b), (12b), (13b), (14b), (15b), (16b), (17b), (18b) o (19b):

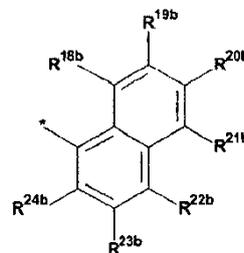
15



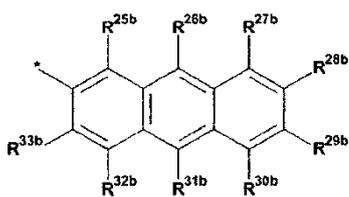
(11b)



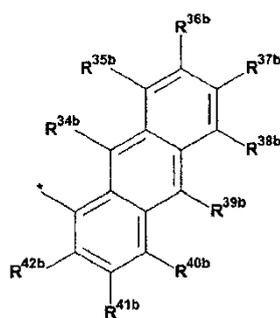
(12b)



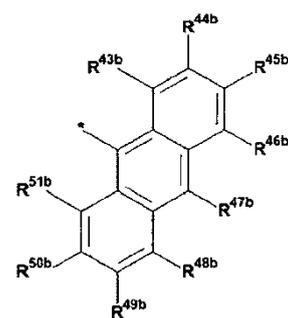
(13b)



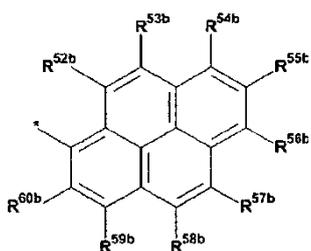
(14b)



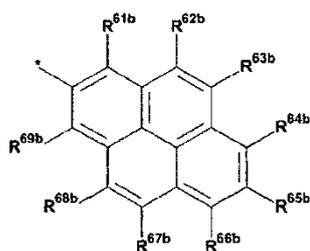
(15b)



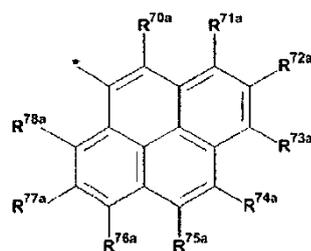
(16b)



(17b)



(18b)

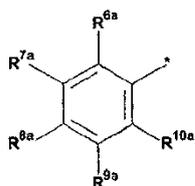


(19b)

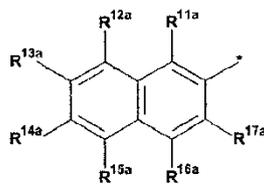
5 donde respectivamente al menos 1, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, el/los resto(s) R<sup>6a</sup> a R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> a R<sup>17a</sup>, R<sup>18a</sup> a R<sup>24a</sup>, R<sup>25a</sup> a R<sup>33a</sup>, R<sup>34a</sup> a R<sup>42a</sup>, R<sup>43a</sup> a R<sup>51a</sup>, R<sup>52a</sup> a R<sup>60a</sup>, R<sup>61a</sup> a R<sup>69a</sup>, R<sup>70a</sup> a R<sup>78a</sup>, R<sup>6b</sup> a R<sup>10b</sup>, R<sup>11b</sup> a R<sup>17b</sup>, R<sup>18b</sup> a R<sup>24b</sup>, R<sup>25b</sup> a R<sup>33b</sup>, R<sup>34b</sup> a R<sup>42b</sup>, R<sup>43b</sup> a R<sup>51b</sup>, R<sup>52b</sup> a R<sup>60b</sup>, R<sup>61b</sup> a R<sup>69b</sup>, o R<sup>70b</sup> a R<sup>78b</sup>, respectivamente independientes uno de otro, es un resto orgánico W1 o un resto orgánico W1a o un resto orgánico W1b o un resto orgánico W1c, y

10 donde los restos R<sup>6a</sup> a R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> a R<sup>17a</sup>, R<sup>18a</sup> a R<sup>24a</sup>, R<sup>25a</sup> a R<sup>33a</sup>, R<sup>34a</sup> a R<sup>42a</sup>, R<sup>43a</sup> a R<sup>51a</sup>, R<sup>52a</sup> a R<sup>60a</sup>, R<sup>61a</sup> a R<sup>69a</sup>, R<sup>70a</sup> a R<sup>78a</sup>, R<sup>6b</sup> a R<sup>10b</sup>, R<sup>11b</sup> a R<sup>17b</sup>, R<sup>18b</sup> a R<sup>24b</sup>, R<sup>25b</sup> a R<sup>33b</sup>, R<sup>34b</sup> a R<sup>42b</sup>, R<sup>43b</sup> a R<sup>51b</sup>, R<sup>52b</sup> a R<sup>60b</sup>, R<sup>61b</sup> a R<sup>69b</sup>, o R<sup>70b</sup> a R<sup>78b</sup> que no son un resto orgánico W1, o un resto orgánico W1a, o un resto orgánico W1b, o un resto orgánico W1c, respectivamente independientes uno de otro iguales o diferentes, son hidrógeno, halógeno, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O–alquilo con 1 a 12 átomos de C, O–alqueno con 2 a 12 átomos de C, O–arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, éster de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, amida de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, donde preferentemente, respectivamente el átomo de carbono del grupo carboxamida está unido a uno de los restos Q<sup>1</sup> a Q<sup>4</sup>, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alqueno con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalqueno con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo, que no contiene ningún átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C, preferentemente hidrógeno, halógeno, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O–alquilo con 1 a 12 átomos de C, O–alqueno con 2 a 12 átomos de C, O–arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, éster de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alqueno con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalqueno con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo que no contiene ningún átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C.

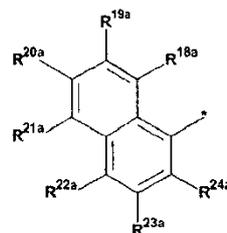
Más preferentemente, el resto Q<sup>1</sup> o bien el resto Q<sup>3</sup> es un resto aromático de fórmula general (11a), (12a) o (13a)



(11a)

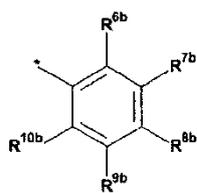


(12a)

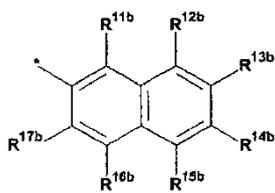


(13a)

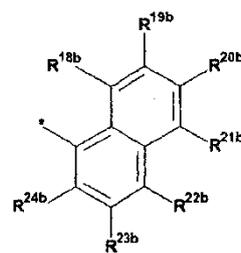
30 y el resto Q<sup>2</sup> o bien el resto Q<sup>4</sup> es un resto aromático de fórmula general (11b), (12b) o (13b),



(11b)



(12b)

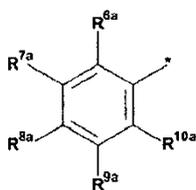


(13b)

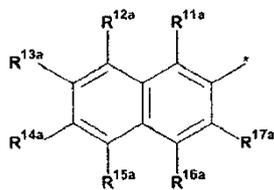
5 donde respectivamente al menos 1, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, el/los resto(s) R<sup>6a</sup> a R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> a R<sup>17a</sup>, R<sup>18a</sup> a R<sup>24a</sup>, R<sup>6b</sup> a R<sup>10b</sup>, R<sup>11b</sup> a R<sup>17b</sup> o R<sup>18b</sup> a R<sup>24b</sup> respectivamente independientes uno de otro, es un resto orgánico W1, o un resto orgánico W1a, o un resto orgánico W1b, o un resto orgánico W1c, y donde los restos R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> a R<sup>17a</sup>, R<sup>18a</sup> a R<sup>24a</sup>, R<sup>6b</sup> a R<sup>10b</sup>, R<sup>11b</sup> a R<sup>17b</sup> y R<sup>18b</sup> a R<sup>24b</sup>, respectivamente independientes uno de otro iguales o diferentes, no son un resto orgánico W1, o un resto orgánico W1a, o un resto orgánico W1b, o un resto orgánico W1c, son hidrógeno, halógeno, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O–alquilo con 1 a 12 átomos de C, O–alquenilo con 2 a 12 átomos de C, O–arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, éster de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, amida de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, donde preferentemente, respectivamente el átomo de carbono del grupo carboxamida está unido a uno de los restos Q<sup>1</sup> a Q<sup>4</sup>, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alquenilo con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalquenilo con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo, que no contiene ningún átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C, preferentemente hidrógeno, halógeno, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O–alquilo con 1 a 12 átomos de C, O–alquenilo con 2 a 12 átomos de C, O–arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, éster de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alquenilo con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalquenilo con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo que no contiene ningún átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C.

10 Preferentemente los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>1a</sup> en el compuesto de fórmula (3) o los restos Q<sup>3</sup> y Q<sup>3a</sup> en el compuesto de fórmula (101), representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto aromático de fórmula general (11a), (12a), (13a), (14a), (15a), (16a), (17a), (18a) o (19a):

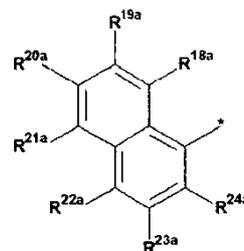
25



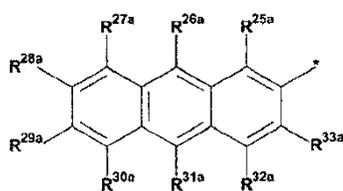
(11a)



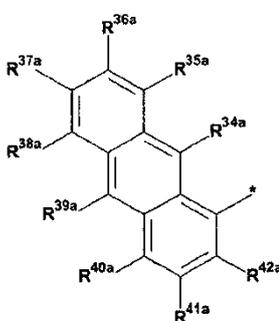
(12a)



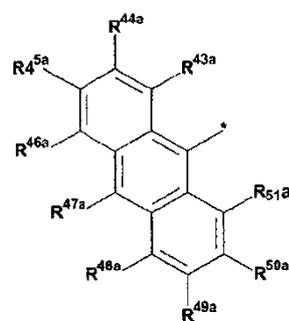
(13a)



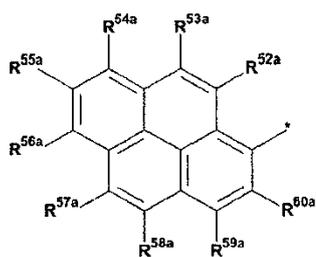
(14a)



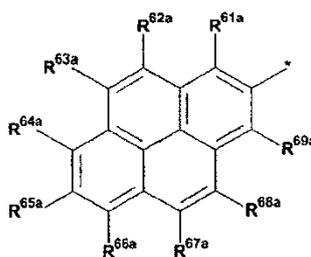
(15a)



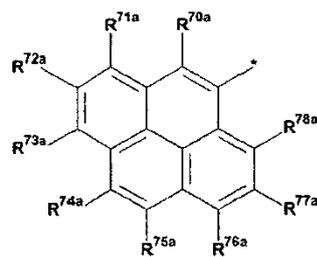
(16a)



(17a)



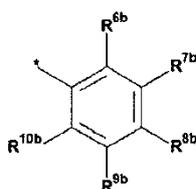
(18a)



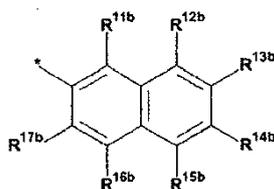
(19a)

y donde los restos Q<sup>2</sup> y Q<sup>2a</sup> en el compuesto de fórmula (3), o los restos Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup> en el compuesto de fórmula (101), respectivamente independientes uno de otro, son un resto aromático de fórmula general (11b), (12b), (13b), (14b), (15b), (16b), (17b), (18b) o (19b):

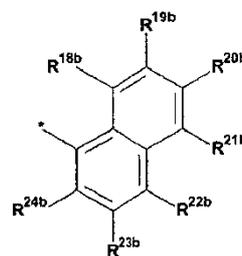
5



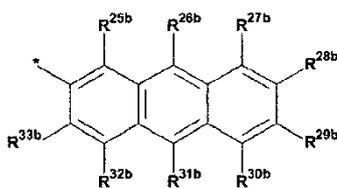
(11b)



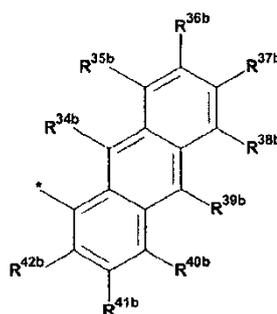
(12b)



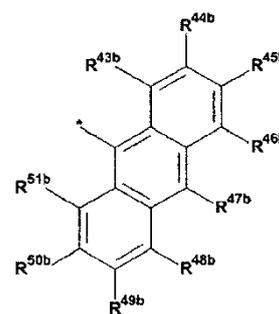
(13b)



(14b)

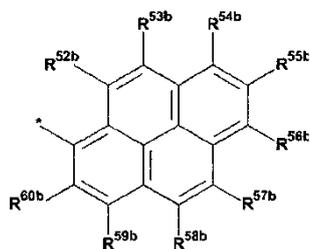


(15b)

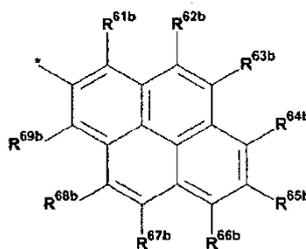


(16b)

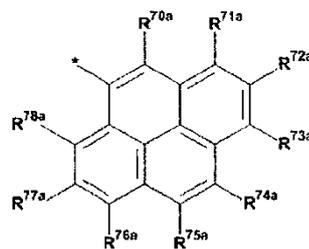
10



(17b)



(18b)



(19b)

donde respectivamente al menos 1, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, el resto(s) R<sup>6a</sup> a R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> a R<sup>17a</sup>, R<sup>18a</sup> a R<sup>24a</sup>, R<sup>25a</sup> a R<sup>33a</sup>, R<sup>34a</sup> a R<sup>42a</sup>, R<sup>43a</sup> a R<sup>51a</sup>, R<sup>52a</sup> a R<sup>60a</sup>, R<sup>61a</sup> a R<sup>69a</sup>, R<sup>70a</sup> a R<sup>78a</sup>, R<sup>6b</sup> a R<sup>10b</sup>, R<sup>11b</sup> a R<sup>17b</sup>, R<sup>18b</sup> a R<sup>24b</sup>, R<sup>25b</sup> a R<sup>33b</sup>, R<sup>34b</sup> a R<sup>42b</sup>, R<sup>43b</sup> a R<sup>51b</sup>, R<sup>52b</sup> a R<sup>60b</sup>, R<sup>61b</sup> a R<sup>69b</sup>, o R<sup>70b</sup> a R<sup>78b</sup>, respectivamente independientes uno de otro, es un resto orgánico W1 o un resto orgánico W1a o un resto orgánico W1b o un resto orgánico W1c, y

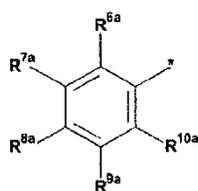
15

donde los restos R<sup>6a</sup> a R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> a R<sup>17a</sup>, R<sup>18a</sup> a R<sup>24a</sup>, R<sup>25a</sup> a R<sup>33a</sup>, R<sup>34a</sup> a R<sup>42a</sup>, R<sup>43a</sup> a R<sup>51a</sup>, R<sup>52a</sup> a R<sup>60a</sup>, R<sup>61a</sup> a R<sup>69a</sup>, R<sup>70a</sup> a R<sup>78a</sup>, R<sup>6b</sup> a R<sup>10b</sup>, R<sup>11b</sup> a R<sup>17b</sup>, R<sup>18b</sup> a R<sup>24b</sup>, R<sup>25b</sup> a R<sup>33b</sup>, R<sup>34b</sup> a R<sup>42b</sup>, R<sup>43b</sup> a R<sup>51b</sup>, R<sup>52b</sup> a R<sup>60b</sup>, R<sup>61b</sup> a R<sup>69b</sup>, o R<sup>70b</sup> a R<sup>78b</sup> que no son un resto orgánico W1, o un resto orgánico W1a, o un resto orgánico W1b, o un resto orgánico W1c, respectivamente independientes uno de otro iguales o diferentes, son hidrógeno, halógeno, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O-alquilo con 1 a 12 átomos

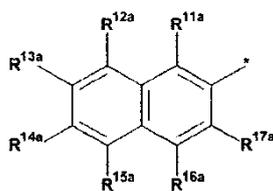
20

de C, O–alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, O–arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, éster de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, amida de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, donde preferentemente, respectivamente el átomo de carbono del grupo carboxamida está unido a uno de los restos Q<sup>1</sup> a Q<sup>4</sup>, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalqueniilo con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo, que no contiene ningún átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C, preferentemente hidrógeno, halógeno, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O–alquilo con 1 a 12 átomos de C, O–alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, O–arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, éster de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalqueniilo con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo que no contiene ningún átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C.

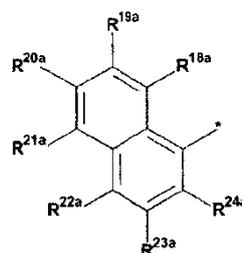
Más preferido, los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>1a</sup> en el compuesto de fórmula (3) o los restos Q<sup>3</sup> y Q<sup>3a</sup> en el compuesto de fórmula (101), representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto aromático de fórmula general (11a), (12a) o (13a):



(11a)

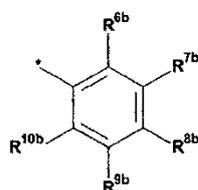


(12a)

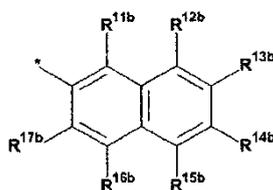


(13a)

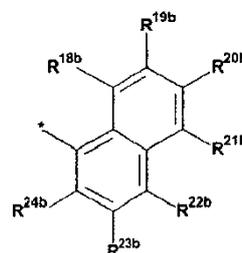
y donde los restos Q<sup>2</sup> y Q<sup>2a</sup> en el compuesto de fórmula (3), o los restos Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup> en el compuesto de fórmula (101), respectivamente independientes uno de otro, son un resto aromático de fórmula general (11b), (12b) o (13b):



(11b)



(12b)



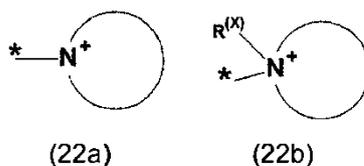
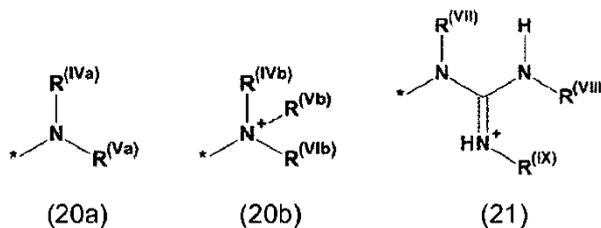
(13b)

donde respectivamente al menos 1, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 7, más preferentemente de 1 a 5, más preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 2 a 3, el resto(s) R<sup>6a</sup> a R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> a R<sup>17a</sup>, R<sup>18a</sup> a R<sup>24a</sup>, R<sup>6b</sup> a R<sup>10b</sup>, R<sup>11b</sup> a R<sup>17b</sup> o R<sup>18b</sup> a R<sup>24b</sup>, respectivamente independientes uno de otro, es un resto orgánico W1 o un resto orgánico W1a o un resto orgánico W1b o un resto orgánico W1c, y

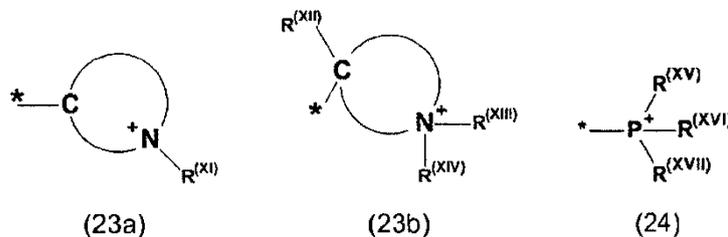
donde los restos R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> a R<sup>17a</sup>, R<sup>18a</sup> a R<sup>24a</sup>, R<sup>6b</sup> a R<sup>10b</sup>, R<sup>11b</sup> a R<sup>17b</sup> y R<sup>18b</sup> a R<sup>24b</sup> que no son un resto orgánico W1, o un resto orgánico W1a, o un resto orgánico W1b, o un resto orgánico W1c, respectivamente independientes uno de otro iguales o diferentes, son hidrógeno, halógeno, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O–alquilo con 1 a 12 átomos de C, O–alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, O–arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, éster de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, amida de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, donde preferentemente, respectivamente el átomo de carbono del grupo carboxamida está unido a uno de los restos Q<sup>1</sup> a Q<sup>4</sup>, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalqueniilo con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo, que no contiene ningún átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C, preferentemente hidrógeno, halógeno, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O–alquilo con 1 a 12 átomos de C, O–alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, O–arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, éster de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalqueniilo con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo que no contiene ningún átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C.

En una forma de realización preferida del compuesto de fórmula (100), el compuesto de fórmula (101) y/o el compuesto

de fórmula (103), el resto orgánico X representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20a), (20b), (21), (22a), (22b), (23a), (23b) o (24):



5



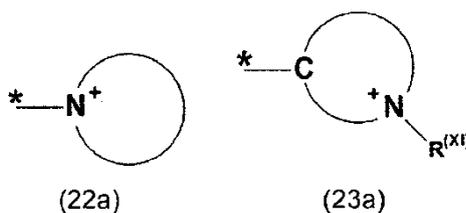
10

donde cada uno de los restos  $R^{(IVa)}$ ,  $R^{(Va)}$ ,  $R^{(IVb)}$ ,  $R^{(Vb)}$ ,  $R^{(VII)}$ ,  $R^{(VIII)}$ ,  $R^{(IX)}$ ,  $R^{(X)}$ ,  $R^{(XI)}$ ,  $R^{(XII)}$ ,  $R^{(XIII)}$  y  $R^{(XIV)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, y

15

donde cada uno de los restos  $R^{(XV)}$ ,  $R^{(XVI)}$  y  $R^{(XVII)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, y

donde el resto con la fórmula (22a) y el resto con la fórmula (23a):

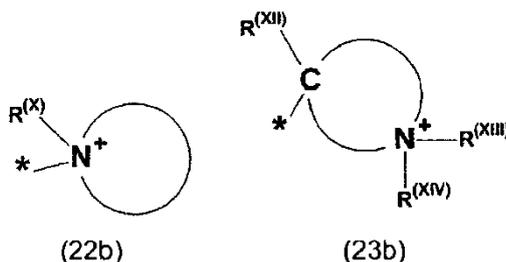


20

representa un resto heterocíclico sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de C, que engloban al menos 1 átomo de carbono y al menos 1 átomos de nitrógeno, así como, opcionalmente, 1 o 2 átomos de oxígeno, donde 1 átomo de nitrógeno forma un doble enlace, y

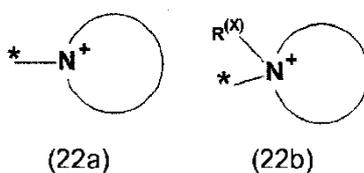
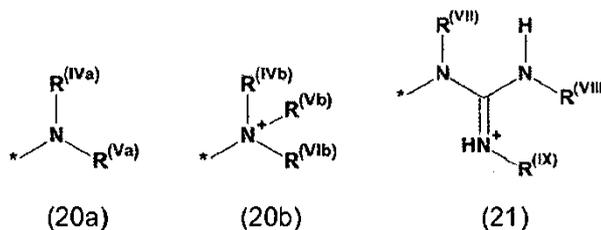
25

donde el resto de fórmula (22b) y el resto de fórmula (23b):

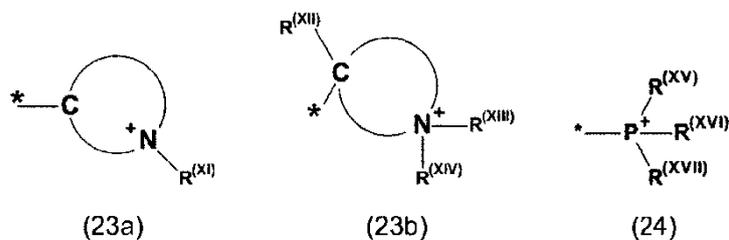


representa un resto heterocíclico sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de C, que engloban al menos 1 átomo de carbono y al menos 1 átomos de nitrógeno, así como, opcionalmente, 1 o 2 átomos de oxígeno, donde 1 átomo de nitrógeno forma un enlace sencillo.

- 5 En una forma de realización preferida del compuesto de fórmula (3), el resto orgánico X<sup>c</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20a), (20b), (21), (22a), (22b), (23a), (23b) o (24):



10



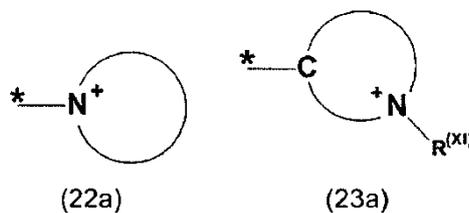
15

donde cada uno de los restos R<sup>(IVa)</sup>, R<sup>(Va)</sup>, R<sup>(IVb)</sup>, R<sup>(Vb)</sup>, R<sup>(VIb)</sup>, R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup>, R<sup>(IX)</sup>, R<sup>(X)</sup>, R<sup>(XI)</sup>, R<sup>(XII)</sup>, R<sup>(XIII)</sup> y R<sup>(XIV)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, y

20

donde cada uno de los restos R<sup>(XV)</sup>, R<sup>(XVI)</sup> y R<sup>(XVII)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, y

donde el resto con la fórmula (22a) y el resto con la fórmula (23a):

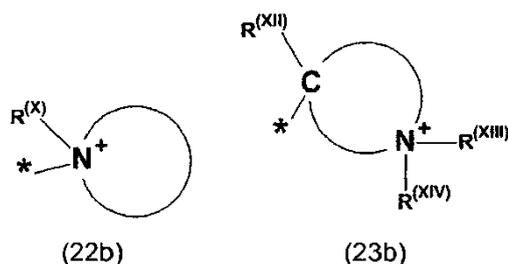


25

representa un resto heterocíclico sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de C, que engloban al menos 1 átomo de carbono y al menos 1 átomos de nitrógeno, así como, opcionalmente, 1 o 2 átomos de oxígeno, donde 1 átomo de nitrógeno forma un doble enlace, y

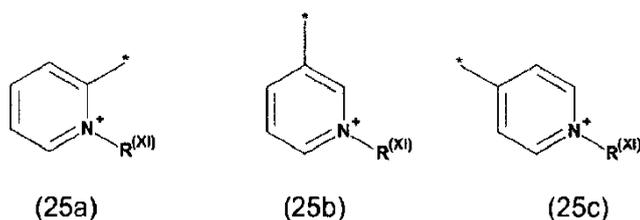
30

donde el resto de fórmula (22b) y el resto de fórmula (23b):



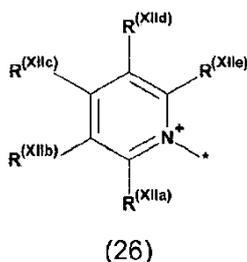
5 representa un resto heterocíclico sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de C, que engloban al menos 1 átomo de carbono y al menos 1 átomos de nitrógeno, así como, opcionalmente, 1 o 2 átomos de oxígeno, donde 1 átomo de nitrógeno forma un enlace sencillo.

Es más preferido, respectivamente, el resto de la fórmula (23a) escogido a partir del grupo formado por los restos de las fórmulas (25a), (25b) y (25c):



10 donde R<sup>(XI)</sup> puede ser respectivamente un resto arilo con 5 a 20 átomos de C, por ejemplo, fenilo o bencilo, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado, con 1 a 20 átomos de C, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo o t-butilo, un resto alqueno que puede ser lineal o ramificado con 2 a 20 átomos de C, un resto hidroxialquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 20 átomos de C, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo o 1-hidroxi-1-metil-etilo, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 2 a 20 átomos de C, por ejemplo, metoximetil éter, metoxietil éter, etoximetil éter, etoxietil éter, etoxipropil éter, propoximetil éter, propoxietil éter o propoxipropil éter.

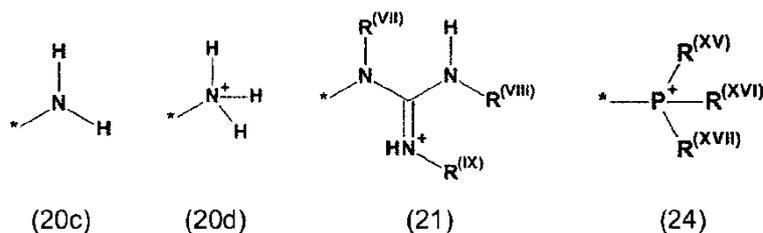
20 En una forma de realización más preferida, respectivamente, el resto de la fórmula (22a) escogido a partir del grupo formado por los restos de la fórmula (26):



25 donde los restos R<sup>(XIId)</sup> a R<sup>(XIIe)</sup> pueden ser, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 20 átomos de C, por ejemplo fenilo o bencilo, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado, con 1 a 20 átomos de C, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo o t-butilo, un resto alqueno que puede ser lineal o ramificado, con 2 a 20 átomos de C, un resto hidroxialquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 20 átomos de C, por ejemplo hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo o 1-hidroxi-1-metil-etilo, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 2 a 20 átomos de C, por ejemplo metoximetil éter, metoxietil éter, metoxipropil éter, etoximetil éter, etoxietil éter, etoxipropil éter, propoximetil éter, propoxietil éter o propoxipropil éter. Preferentemente los restos R<sup>(XIId)</sup> a R<sup>(XIIe)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, prop-1-ilo, but-1-ilo, pent-1-ilo, hex-1-ilo, hept-1-ilo u oct-1-ilo.

35 En una forma de realización preferida el resto de fórmula (21 b) es 1-metilpirrolidin-1-ilo-1-ilo, 1-metilpiperazin-1-ilo-1-ilo o 4-metilmormofolin-4-ilo-4-ilo.

40 En otra forma de realización preferida, en el compuesto de fórmula (100), el compuesto de fórmula (101) y/o el compuesto de fórmula (103), el resto orgánico X representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d) o (21), más preferentemente un resto de fórmula (24):

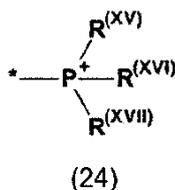


donde cada uno de los restos  $R^{(VII)}$ ,  $R^{(VIII)}$  y  $R^{(IX)}$  pueden ser, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, preferentemente hidrógeno, y donde cada uno de los restos  $R^{(XV)}$ ,  $R^{(XVI)}$  y  $R^{(XVII)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, preferentemente un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, o un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C.

En otra forma de realización preferida, los restos  $R^{(IVa)}$ ,  $R^{(Va)}$ ,  $R^{(IVb)}$ ,  $R^{(Vb)}$ ,  $R^{(VIb)}$ ,  $R^{(VII)}$ ,  $R^{(VIII)}$ ,  $R^{(IX)}$ ,  $R^{(X)}$ ,  $R^{(XI)}$ ,  $R^{(XII)}$ ,  $R^{(XIII)}$ ,  $R^{(XIV)}$ ,  $R^{(XV)}$ ,  $R^{(XVI)}$  y  $R^{(XVII)}$  en el compuesto de fórmula (100), el compuesto de fórmula (101) y/o el compuesto de fórmula (103), se escogen, independientemente uno de otro, a partir del grupo formado por hidrógeno y grupos alquilo de fórmula general  $-(CH_2)_n-CH_3$ , donde n es un número entero de 0 a 19, preferentemente de 1 a 17.

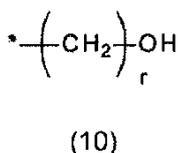
En otra forma de realización preferida los restos  $R^{(IVa)}$ ,  $R^{(Va)}$ ,  $R^{(IVb)}$ ,  $R^{(Vb)}$ ,  $R^{(VIb)}$ ,  $R^{(VII)}$ ,  $R^{(VIII)}$ ,  $R^{(IX)}$ ,  $R^{(X)}$ ,  $R^{(XI)}$ ,  $R^{(XII)}$ ,  $R^{(XIII)}$  y  $R^{(XIV)}$  en el compuesto de fórmula (1), y/o el compuesto de fórmula (2), y/o el compuesto de fórmula (3), y/o el compuesto de fórmula (3a), y/o el compuesto de fórmula (100), y/o el compuesto de fórmula (101), y/o el compuesto de fórmula (102), se escogen, independientemente uno de otro, del grupo formado por hidrógeno, metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo, 2-metilprop-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-3-ilo, 2,2-dimetilbut-4-ilo, 2,3-dimetilbut-1-ilo, 2,3-dimetilbut-2-ilo, fenilo y bencilo.

En una forma de realización especialmente preferida, el derivado de acuerdo con la invención de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (3), así como los derivados para su empleo de acuerdo con la invención de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100), de fórmula (101) y/o de fórmula (102), se escogen los restos  $R^{(XV)}$ ,  $R^{(XVI)}$  y  $R^{(XVII)}$  de la fórmula (24),



independientemente uno de otro, del grupo formado por 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, 3-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, fenilo y bencilo.

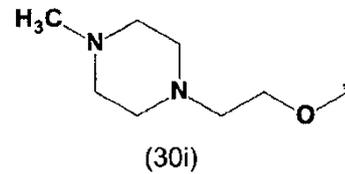
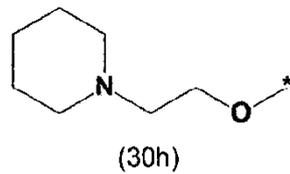
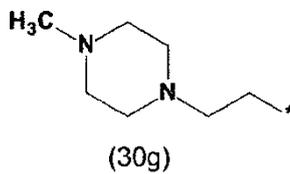
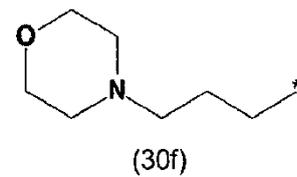
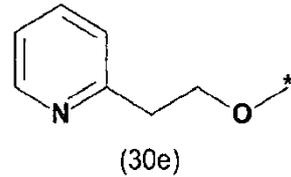
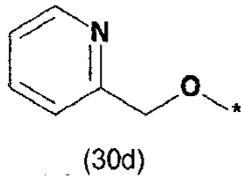
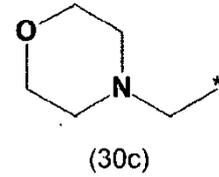
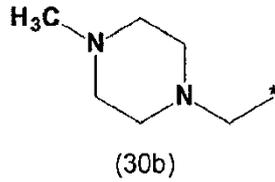
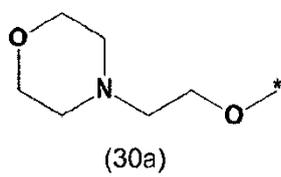
En otra forma de realización preferida, los restos  $R^{(IVa)}$ ,  $R^{(Va)}$ ,  $R^{(IVb)}$ ,  $R^{(Vb)}$ ,  $R^{(VIb)}$ ,  $R^{(VII)}$ ,  $R^{(VIII)}$ ,  $R^{(IX)}$ ,  $R^{(X)}$ ,  $R^{(XI)}$ ,  $R^{(XII)}$ ,  $R^{(XIII)}$ ,  $R^{(XIV)}$ ,  $R^{(XV)}$ ,  $R^{(XVI)}$  y  $R^{(XVII)}$  en el compuesto de fórmula (100), en el compuesto de fórmula (101) y/o en el compuesto de fórmula (103), se escogen independientemente uno de otro entre hidrógeno o el resto de fórmula (10):



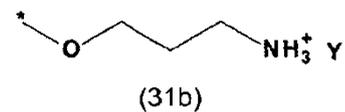
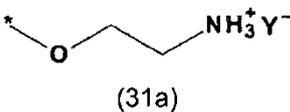
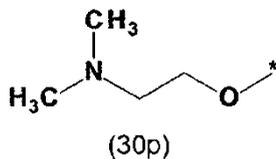
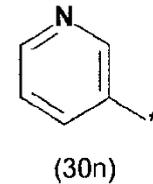
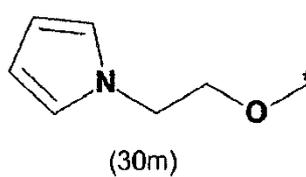
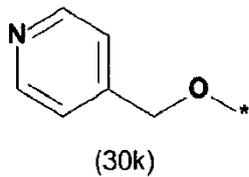
donde r, es respectivamente un número entero entre 1 y 20, preferentemente entre 1 y 8, más preferentemente entre 1 y 4.

En otra forma de realización preferida para su empleo del derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (100) y/o de fórmula (101) y/o de fórmula (102), el resto orgánico W2 y/o W1 representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico de fórmula general (30a), (30b), (30c), (30d), (30e), (30f), (30g), (30h), (30i), (30k), (30m), (30n), (30p), (31a), (31b), (32), (33), (34), (35), (36), (37a) o (37b):

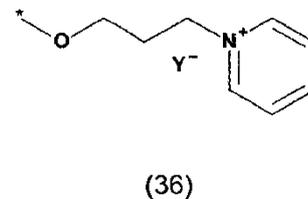
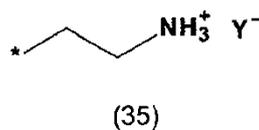
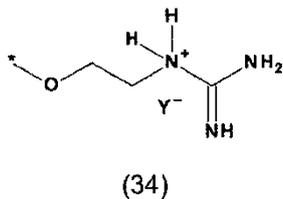
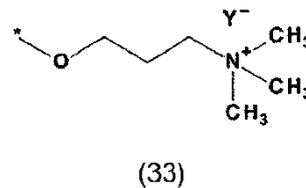
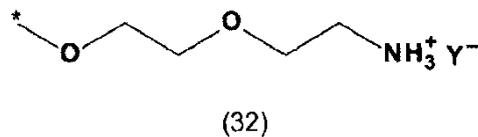
5

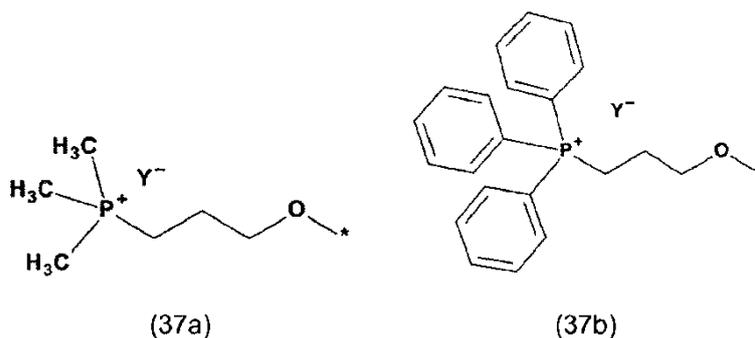


10



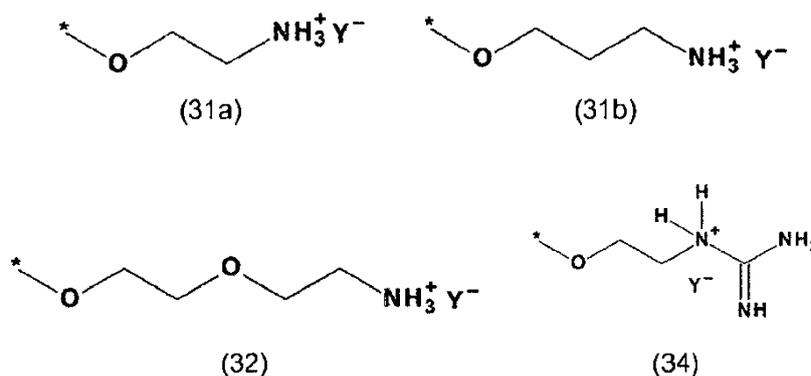
15





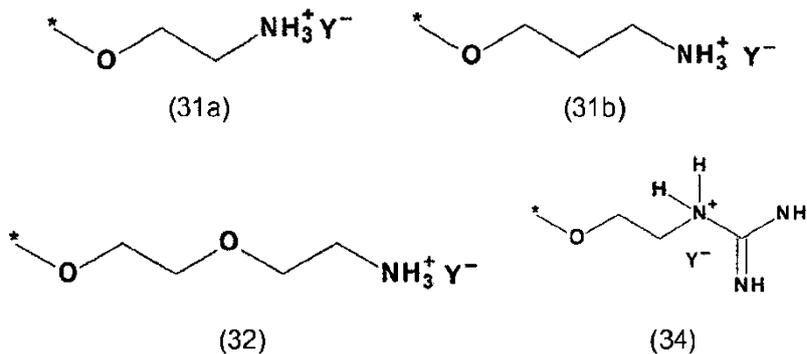
5 donde  $Y^-$  es un anión que representa, respectivamente independientes uno de otro, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, tosilato, mesilato, o al menos una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C. Preferentemente, es una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C, independientes uno de otro, formiato, acetato, n-propionato, lactato, oxalato, fumarato, maleinato, tartrato, succinato, benzoato, salicilato o citrato.

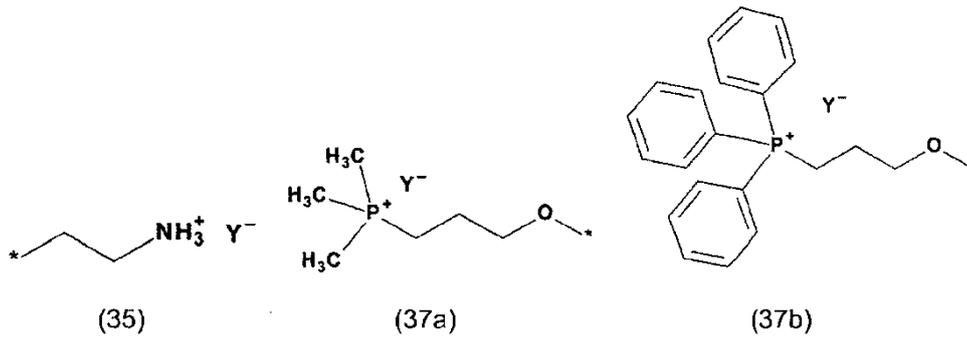
10 En otra forma de realización preferida del derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención, de fórmula (1) y/o de fórmula (2) y/o de fórmula (3) y/o de fórmula (3a), el resto orgánico W1a representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico de fórmula general (31a), (31b), (32) o (34):



15 )  
 donde  $Y^-$  es un anión que representa, respectivamente independientes uno de otro, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, tosilato, mesilato, o al menos una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C. Preferentemente, es una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C, independientes uno de otro, formiato, acetato, n-propionato, lactato, oxalato, fumarato, maleinato, tartrato, succinato, benzoato, salicilato o citrato.

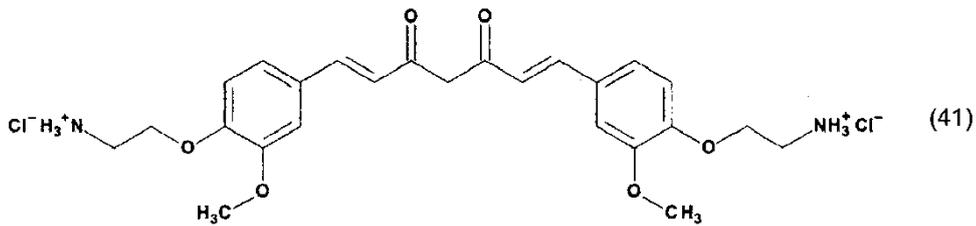
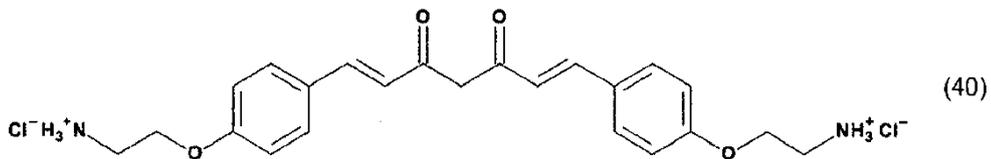
20 En otra forma de realización preferida del derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención, de fórmula (3), el resto orgánico W1c representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico de fórmula general (31a), (31b), (32), (34), (35), (37a) o (37b):



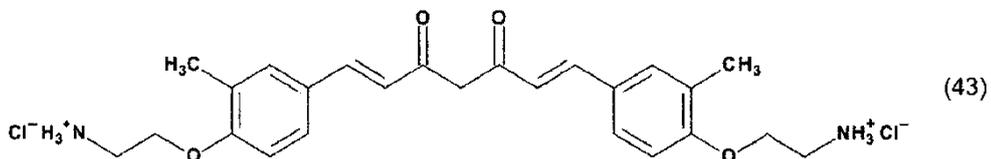
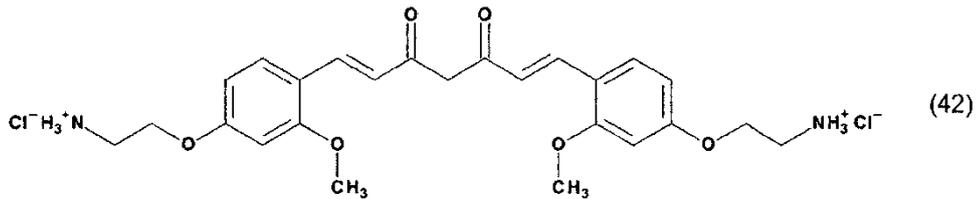


5 donde  $Y^-$  es un anión que representa, respectivamente independientes uno de otro, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, tosilato, mesilato, o al menos una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C. Preferentemente, es una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C, independientes uno de otro, formiato, acetato, n-propionato, lactato, oxalato, fumarato, maleinato, tartrato, succinato, benzoato, salicilato o citrato.

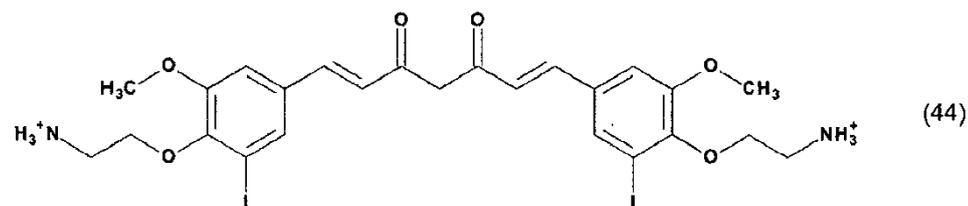
10 En otra forma de realización preferida para su empleo del derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (100), el compuesto es al menos un compuesto de fórmula (40) a (67):

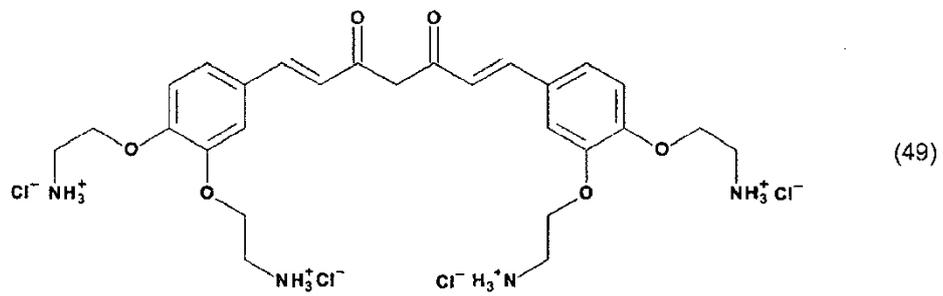
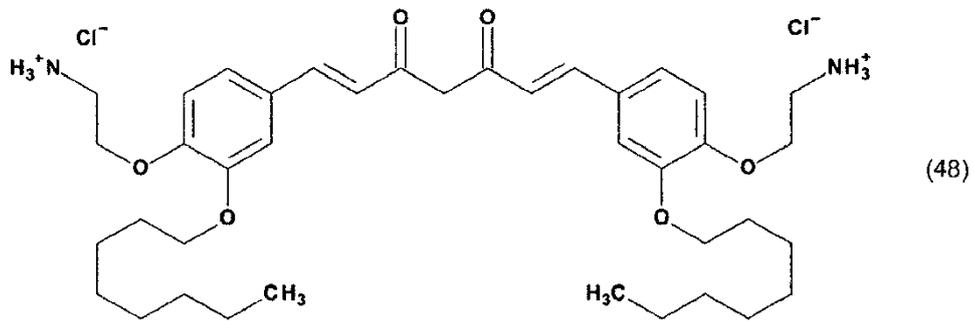
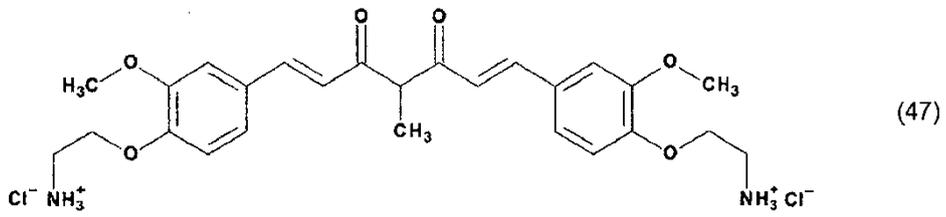
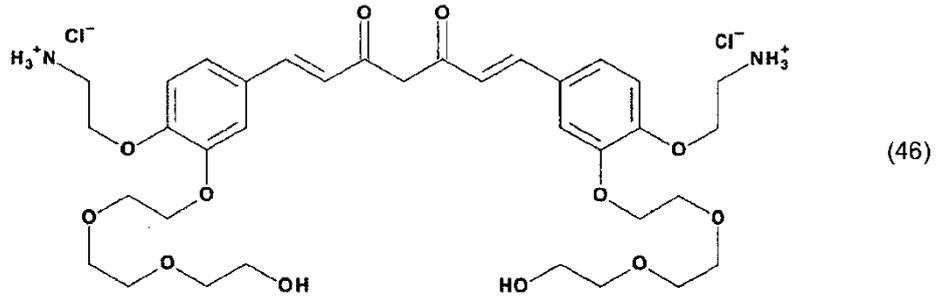
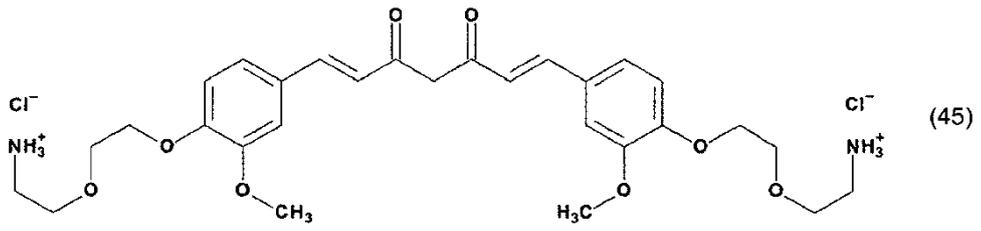


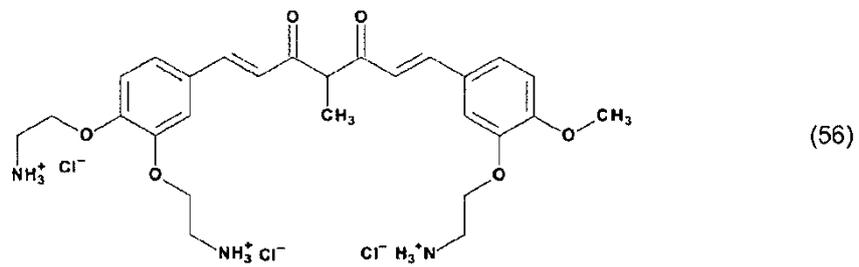
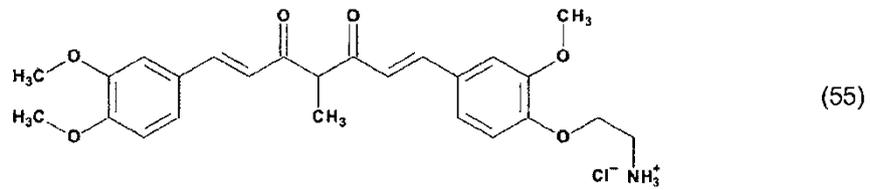
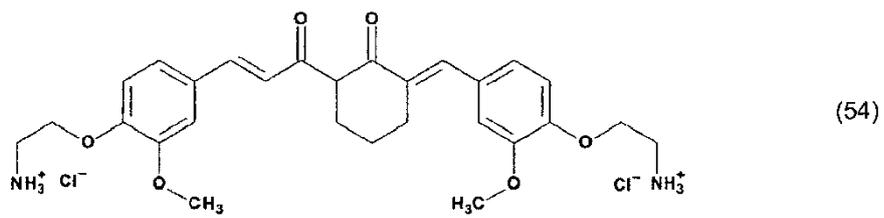
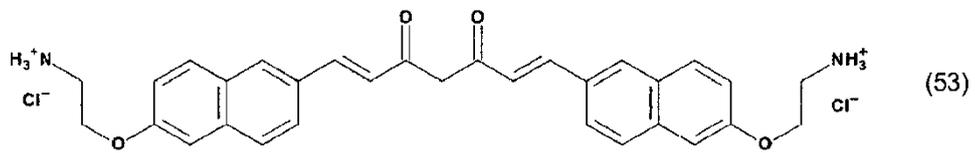
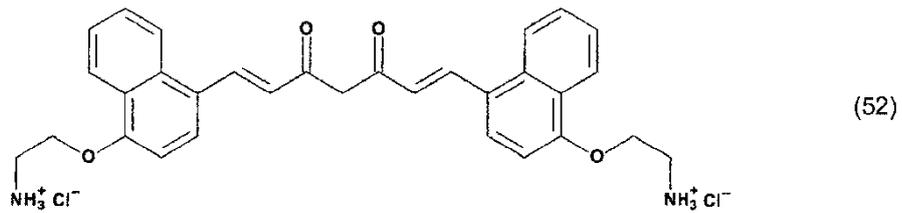
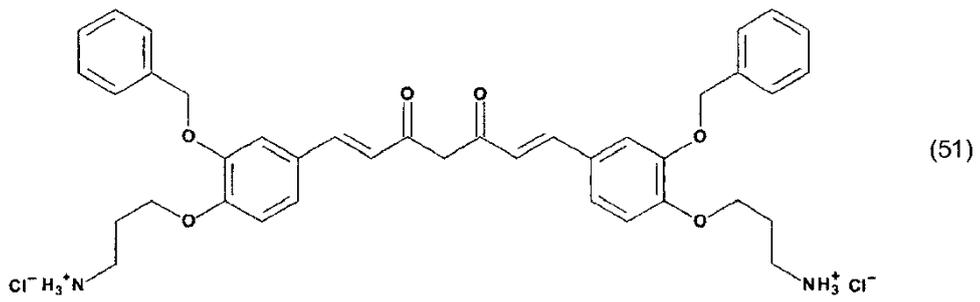
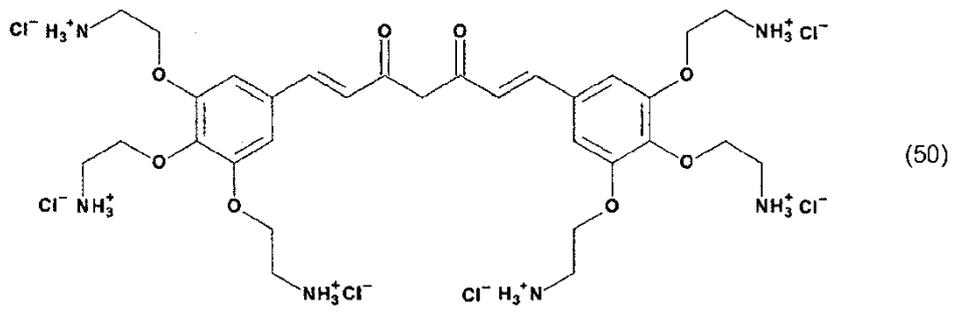
15

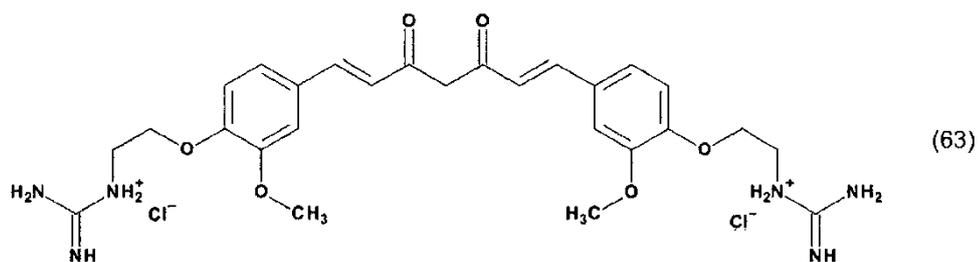
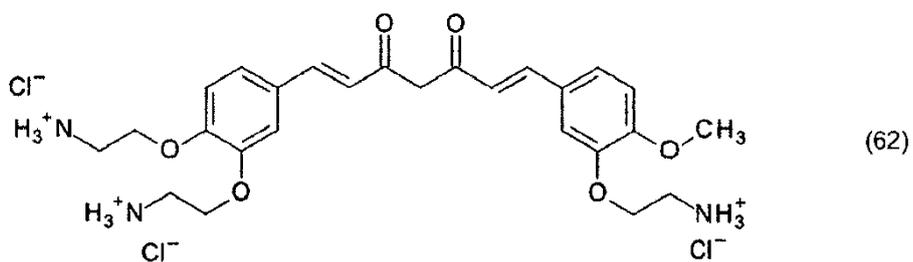
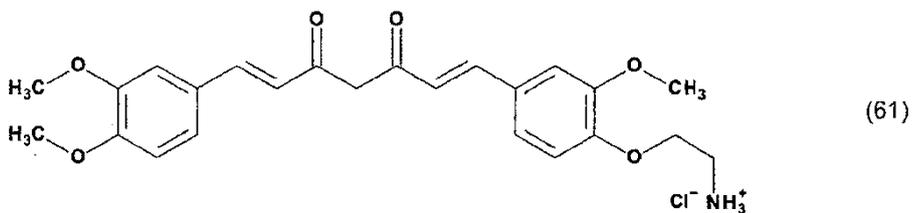
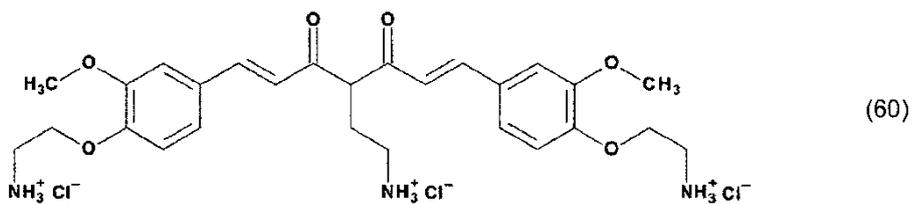
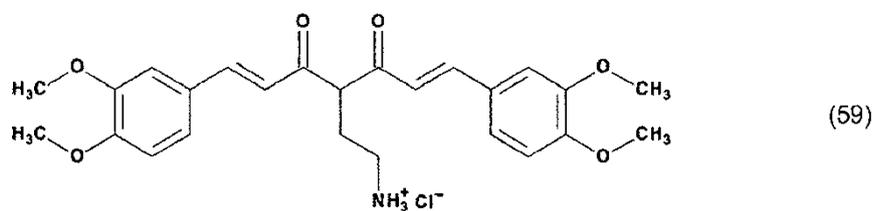
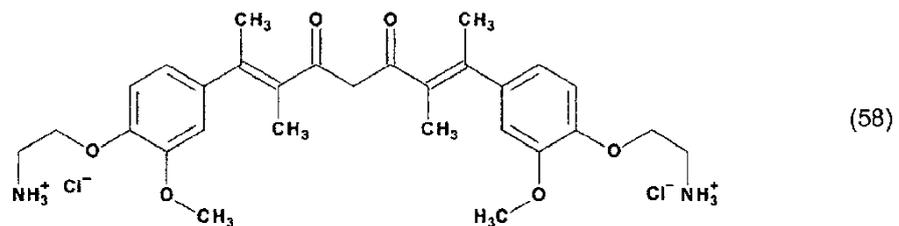
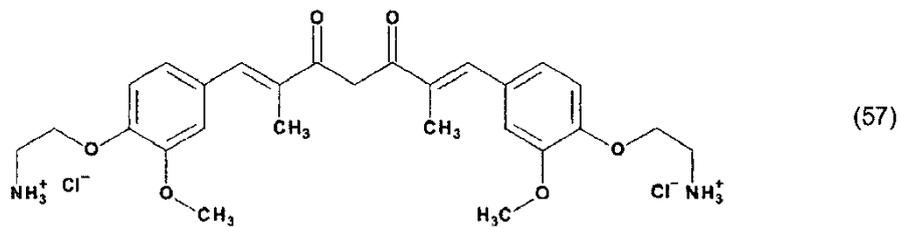


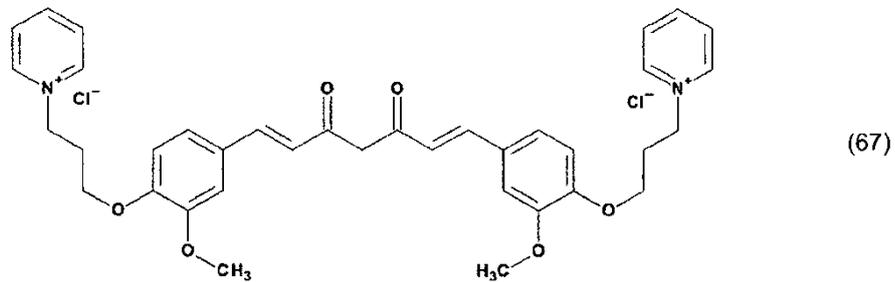
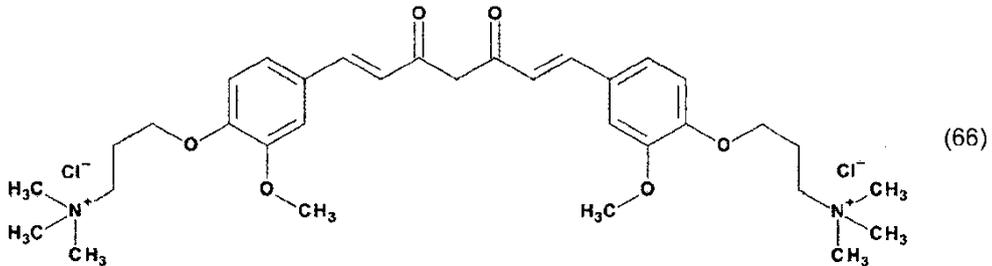
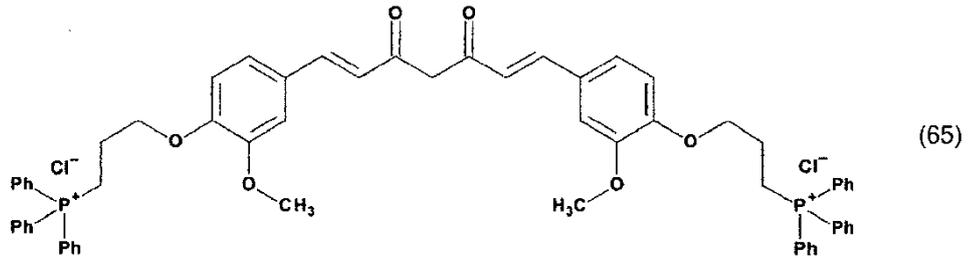
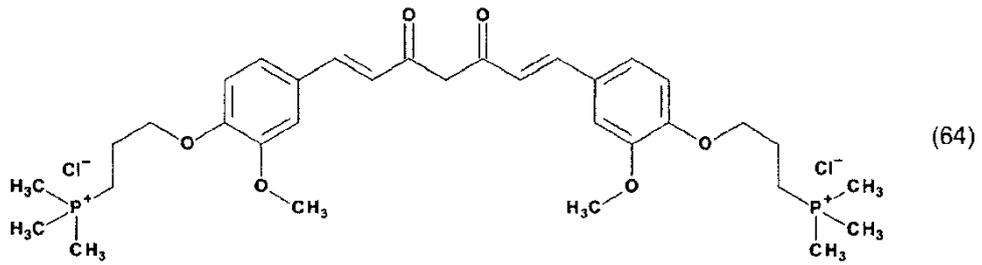
20





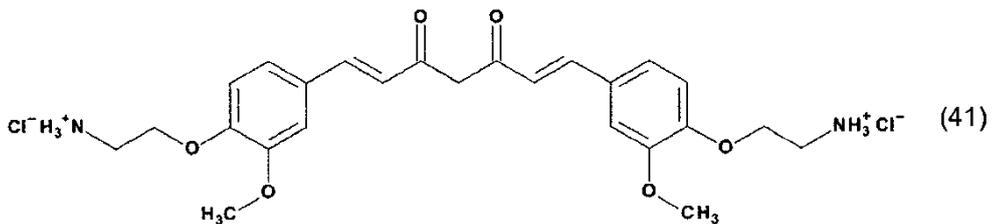
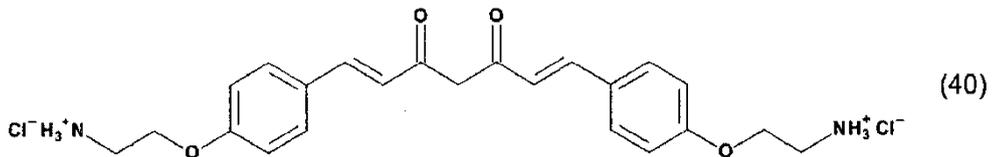


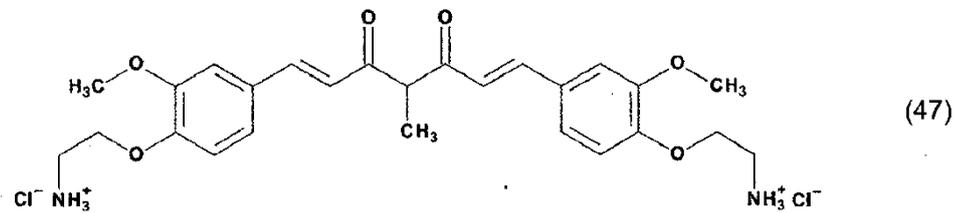
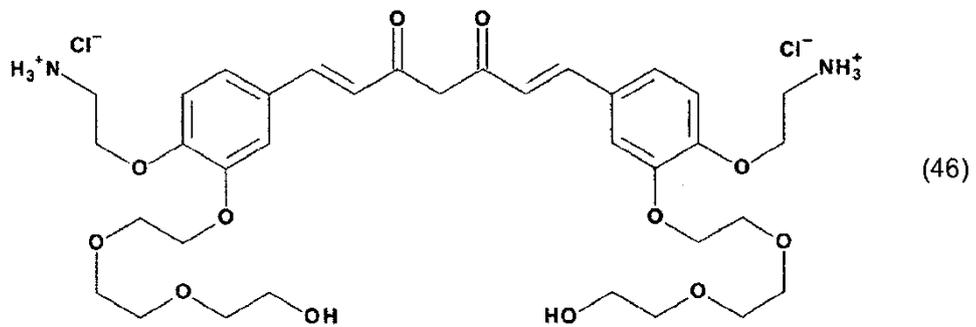
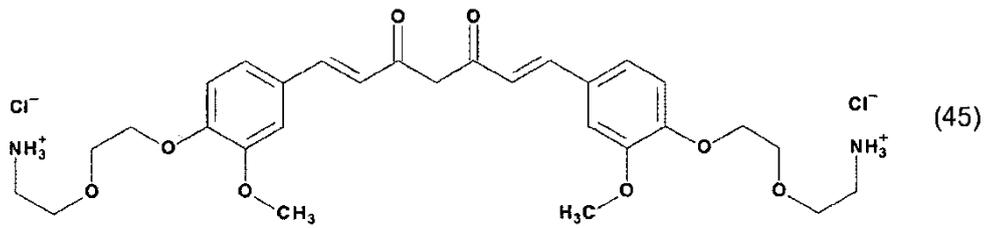
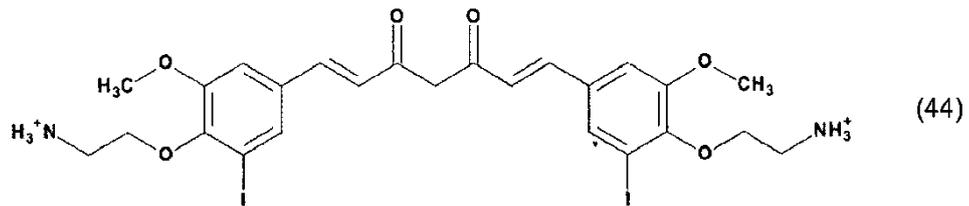
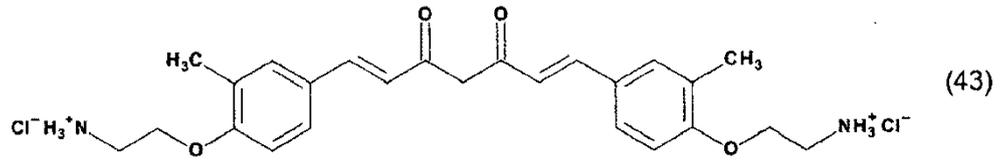
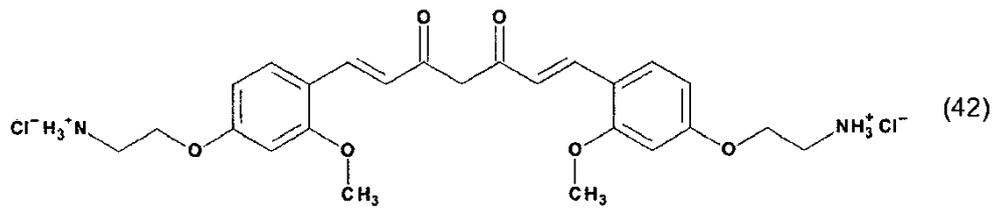


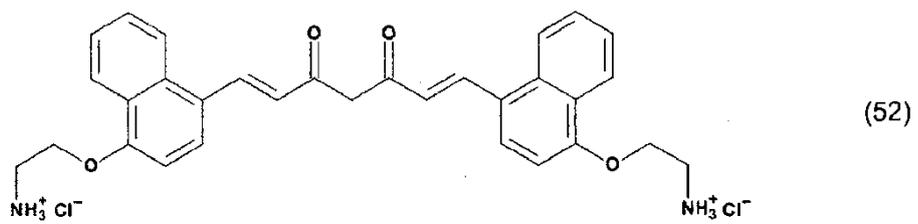
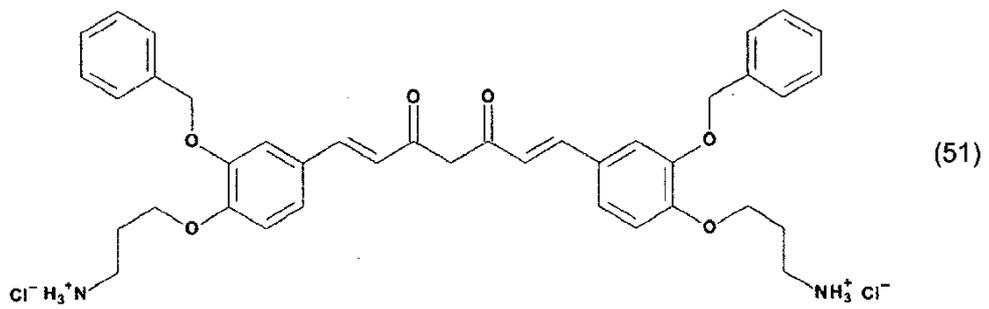
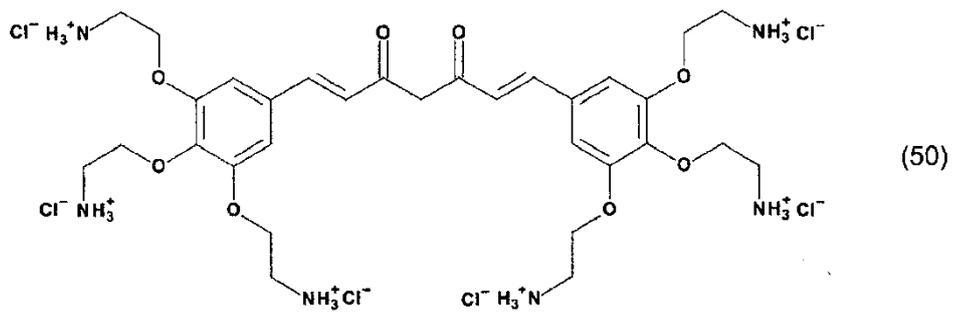
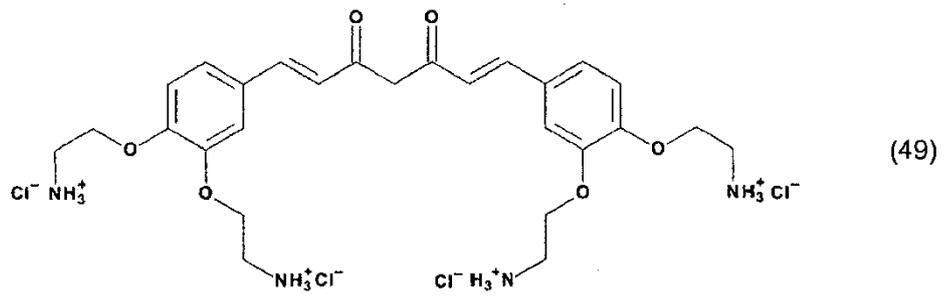
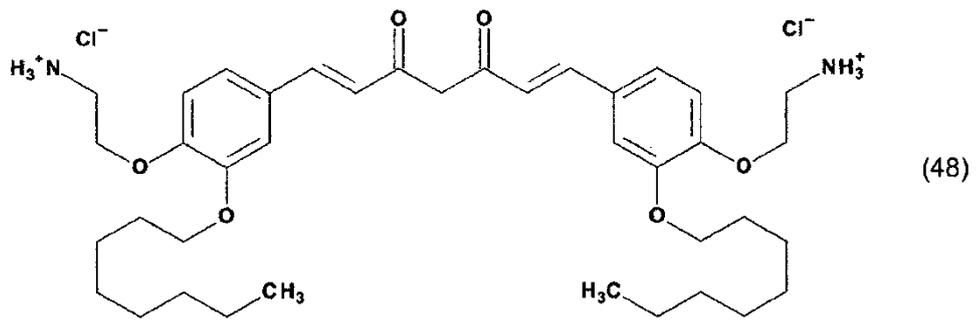


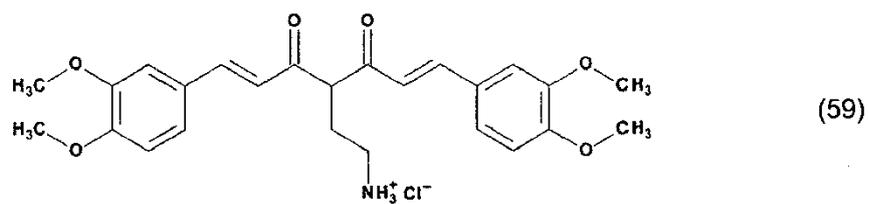
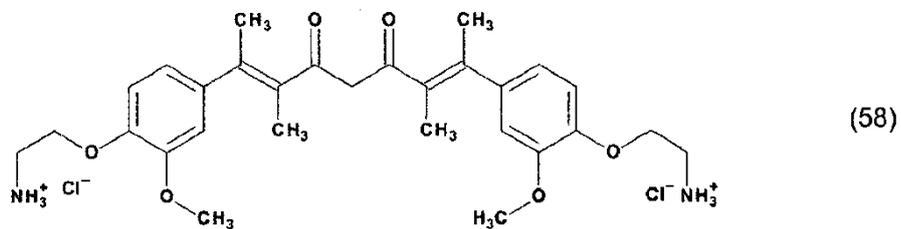
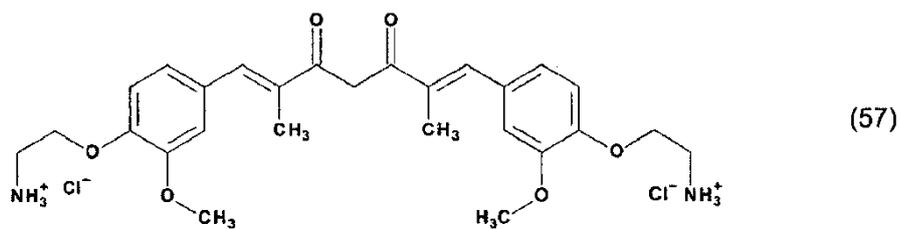
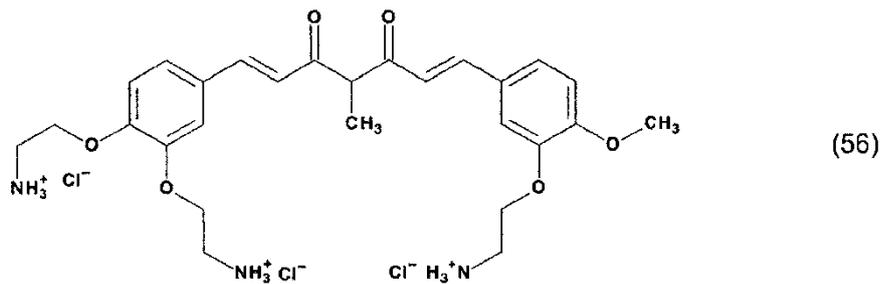
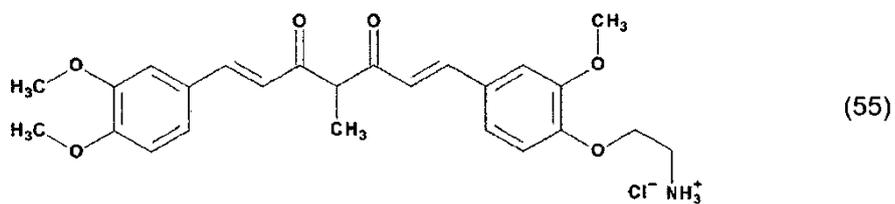
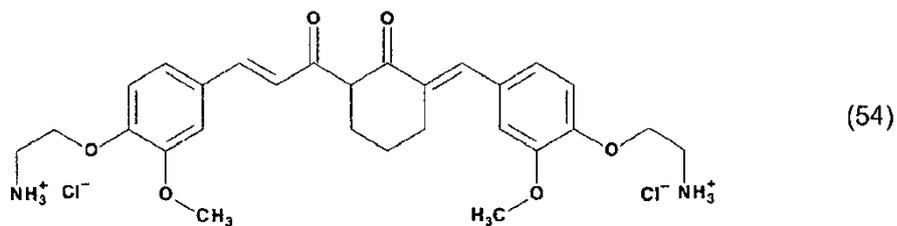
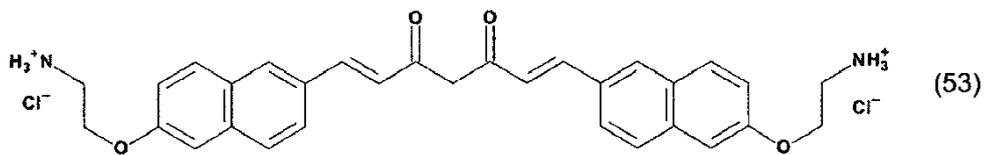
10 En otra forma de realización preferida para su empleo del derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (100), el compuesto es al menos un compuesto de fórmula (40) a (67) y (110) a (229).

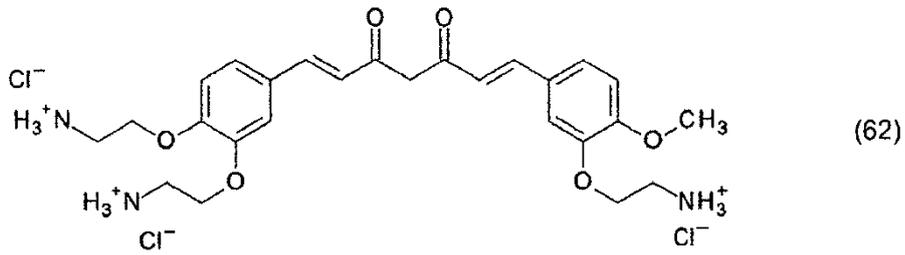
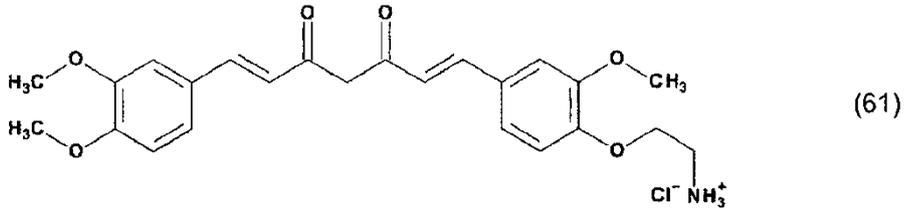
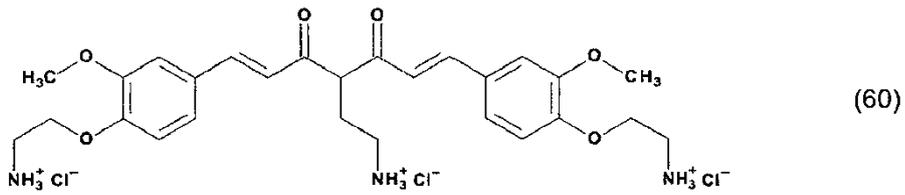
15 En otra forma de realización preferida del derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), el compuesto es al menos un compuesto de fórmula (40) a (63), preferentemente al menos un compuesto de fórmula (40) a (62):



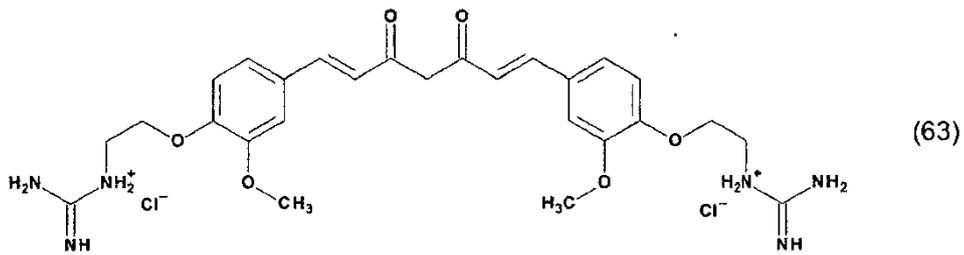






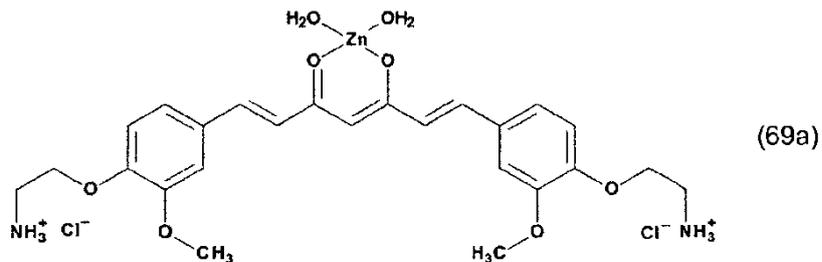
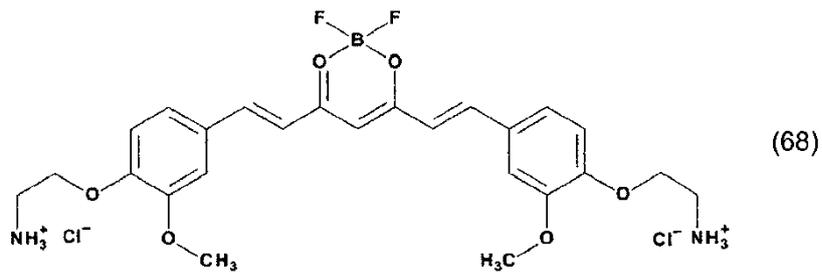


5

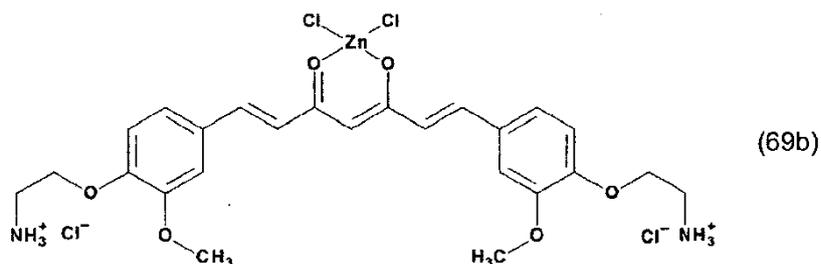


10

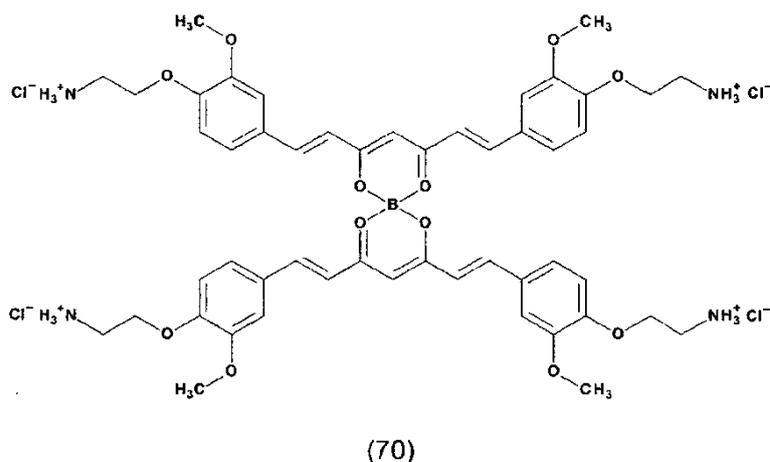
En otra forma de realización preferida del derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (2) o del derivado para su empleo de acuerdo con la invención de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (102), el compuesto es al menos un compuesto de fórmula (68), (69a) o (69b):



15



5 En otra forma de realización preferida del derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (3) o del derivado para su empleo de acuerdo con la invención de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (101), el compuesto es al menos un compuesto de fórmula (70):



10 En los derivados de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1) y/o de fórmula (2) y/o de fórmula (3) y/o de fórmula (3a), así como el derivado para su empleo de acuerdo con la invención de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100) y/o de fórmula (101) y/o de fórmula (102) y/o de fórmula (3a), los restos anteriormente mencionados aldehído, cetona, ácido carboxílico, carboxamida, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquilo, alquenilo lineal o ramificado, preferentemente lineal, pueden estar sustituidos o no, con al menos un resto halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, nitro, hidroxilo, alquiloxi, preferentemente metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi o n-pentiloxi, o alcanoiloxi, preferentemente formiloxi, acetoxi o n-propanoiloxi.

15 En una forma de realización más preferida los restos alquilo antes mencionados, respectivamente independientes uno de otro, se escogen del grupo formado por metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

20 En otra forma de realización preferida los restos alquilo anteriormente mencionados pueden ser restos poliál no cíclicos de fórmula general  $-\text{CH}_2(\text{CH}(\text{OH}))_g\text{CH}_2\text{OH}$ , donde g es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4. Más preferentemente los restos poliál no cíclicos se escogen del grupo formado por arabitol, ribitol, xilitol, eritritol, treitol, lactitol, manitol y sorbitol, más preferentemente D-ribitol y D-arabitol.

25 En otra forma de realización preferida los restos, anteriormente mencionados, cicloalquilo y cicloalquenilo pueden presentar átomos de oxígeno en el anillo y pueden estar sustituidos o no con al menos un resto que puede ser hidroxilo, alquiloxi, preferentemente metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi o n-pentiloxi, o alcanoiloxi, preferentemente formiloxi, acetoxi o n-propanoiloxi.

30 En otra forma de realización preferida los anteriormente mencionados restos cicloalquilo y cicloalquenilo que presentan átomos de oxígeno en el anillo, respectivamente independientes uno de otro, se escogen del grupo formado por tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, dioxolanilo y dioxanilo.

35 En otra forma de realización preferida los anteriormente mencionados restos arilo, respectivamente presentan como máximo 4, más preferentemente 3, más preferentemente 2 anillos. Incluso más preferentemente los restos arilo presentan respectivamente 1 anillo.

40 Preferentemente, los restos arilo anteriormente mencionados, respectivamente independientes uno de otro, se escogen del grupo formado por bencilo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo y pirenilo.

En una realización preferida, los restos de alquenos mencionados anteriormente, respectivamente independientes

uno de otro, presentan de 2 a 17 átomos de C, más preferentemente de 2 a 13 átomos de C, más preferentemente de 2 a 9 átomos de C, más preferentemente de 2 a 5 átomos de C. En otra forma de realización preferida, los restos de alqueniilos mencionados anteriormente, respectivamente independientes uno de otro, se seleccionan del grupo que se compone de etenilo, n-propenilo y n-butenilo.

5 En otra forma de realización preferida, los aldehídos anteriormente mencionados, respectivamente independientes uno de otro, presentan de 1 a 17 átomos de C, más preferentemente de 1 a 13 átomos de C, más preferentemente de 1 a 9 átomos de C, más preferentemente de 1 a 5 átomos de C. En otra forma de realización preferida, los aldehídos anteriormente mencionados, respectivamente independientes uno de otro, se seleccionan del grupo que se compone de metanal-1-ilo (formilo), etanal-1-ilo (2-oxoetilo), n-propanal-1-ilo (3-oxopropilo) y n-butanal-1-ilo (4-oxobutilo).

10 En otra forma de realización preferida, los aldehídos anteriormente mencionados, respectivamente independientes uno de otro, presentan de 2 a 17 átomos de C, más preferentemente de 3 a 14 átomos de C, más preferentemente de 3 a 9 átomos de C. En otra forma de realización preferida, los aldehídos anteriormente mencionados, respectivamente independientes uno de otro, se seleccionan del grupo que se compone de dimetilcetilo, metil-etil-cetilo, etil-metil-cetilo, dietilcetilo, metil-propil-cetilo, etil-propil-cetilo, propil-metil-cetilo, propil-etil-cetilo y dipropil-cetilo, que puede ser lineal o ramificado.

15 En otra forma de realización preferida, los restos aldehído y/o los restos cetona anteriormente mencionados pueden ser monosacáridos, preferentemente restos pentosa o cetosa.

20 Preferentemente los restos monosacárido adecuados tienen, respectivamente independientes uno de otro, de 3 a 7 átomos de C, preferentemente de 5 a 6 átomos de C y presentan un grupo carbonilo, preferentemente un grupo aldehído o cetona, así como al menos un grupo hidroxilo y pueden ser cíclicos o de cadena abierta, preferentemente como furanosa o piranosa.

25 Preferentemente, los restos de monosacáridos adecuados se derivan de los monosacáridos, respectivamente independientes uno de otro, se seleccionan del grupo que se compone de 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. Más preferentemente, los monosacáridos adecuados se seleccionan del grupo que se compone de 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-psicosa, L-psicosa, D-fructosa, L-fructosa, D-sorbosa, L-sorbosa, D-tagatosa y L-tagatosa.

30 En otra forma de realización preferida, los ésteres de ácido carboxílico anteriormente mencionados presentan, respectivamente independientes uno de otro, presentan de 1 a 17 átomos de C, más preferentemente de 1 a 15 átomos de C, más preferentemente de 1 a 12 átomos de C, donde preferentemente el átomo de carbono del grupo carboxilato está unido a uno de los restos Q<sup>1</sup> a Q<sup>4</sup>. En una forma de realización preferida, los ésteres de ácido carboxílico, respectivamente independientes uno de otro, se escogen del grupo formado por etiléster, n-propiléster, i-propiléster, n-butiléster, sec-butiléster, terc-butiléster y benciléster. Más preferentemente los ésteres de ácido carboxílico anteriormente mencionados se escogen del grupo formado por metoxicarbonilo, 2-metoxi-2-oxo-et-1-ilo, 3-metoxi-3-oxo-prop-1-ilo, 4-metoxi-4-oxo-but-1-ilo, etoxicarbonilo, 2-etoxi-2-oxo-et-1-ilo, 3-etoxi-3-oxo-prop-1-ilo, 4-etoxi-4-oxo-but-1-ilo, propoxicarbonilo, 2-oxi-2-propoxi-et-1-ilo, 3-oxo-3-propoxi-prop-1-ilo, 4-oxo-4-propoxi-but-1-ilo, isopropoxicarbonilo, 2-isopropoxi-2-oxo-et-1-ilo, 3-isopropoxi-3-oxo-prop-1-ilo, 4-isopropoxi-4-oxo-but-1-ilo, butoxicarbonilo, 2-butoxi-2-oxo-et-1-ilo, 3-butoxi-3-oxo-prop-1-ilo, 4-butoxi-4-oxo-but-1-ilo, isobutoxicarbonilo, 2-isobutoxi-2-oxo-et-1-ilo, 3-isobutoxi-3-oxo-prop-1-ilo, 4-isobutoxi-4-oxo-but-1-ilo, terc-butoxicarbonilo, 2-terc-butoxi-2-oxo-et-1-ilo, 3-terc-butoxi-3-oxo-prop-1-ilo, 4-terc-butoxi-4-oxo-but-1-ilo, fenoxicarbonilo, 2-oxi-2-fenoxi-et-1-ilo, 3-oxo-3-fenoxi-prop-1-ilo, 4-oxo-4-fenoxi-but-1-ilo, benciloxicarbonilo, 2-benciloxi-2-oxo-et-1-ilo, 3-benciloxi-3-oxo-prop-1-ilo y 4-benciloxi-4-oxo-but-1-ilo.

35 En otra forma de realización preferida, las carboxamidas anteriormente mencionadas presentan, respectivamente independiente uno de otro, de 1 a 17 átomos de C, más preferentemente de 1 a 15 átomos de C, más preferentemente de 1 a 12 átomos de C, donde preferentemente el átomo de carbono de la carboxamida representará unido, respectivamente, a uno de los restos Q<sup>1</sup> a Q<sup>4</sup>.

40 Las carboxamidas anteriormente mencionadas preferentemente no son ninguna carbamida.

45 En otra forma de realización preferida, las carboxamidas anteriormente mencionadas, respectivamente independientes uno de otro, se escogen del grupo formado por carbamoilo, 2-amino-2-oxo-et-1-ilo, 3-amino-3-oxo-prop-1-ilo, 4-amino-4-oxo-but-1-ilo, metilcarbamoilo, 2-(metilamino)-2-oxo-et-1-ilo, 3-(metilamino)-3-oxo-prop-1-ilo, 4-(metilamino)-4-oxo-but-1-ilo, dimetilcarbamoilo, 2-(dimetilamino)-2-oxo-et-1-ilo, 3-(dimetilamino)-3-oxo-prop-1-ilo, 4-(dimetilamino)-4-oxo-but-1-ilo, etilcarbamoilo, 2-(etilamino)-2-oxo-et-1-ilo, 3-(etilamino)-3-oxo-prop-1-ilo, 4-(etilamino)-4-oxo-but-1-ilo,

etil(metil)carbamoilo, 2-[etil(metil)amino]-2-oxo-et-1-ilo, 3-[etil(metil)amino]-3-oxo-prop-1-ilo, 4-[etil(metil)amino]-4-oxo-but-1-ilo, dimetilcarbamoilo, 2-(dimetilamino)-2-oxo-et-1-ilo, 3-(dimetilamino)-3-oxo-prop-1-ilo, 4-(dimetilamino)-4-oxo-but-1-ilo, dipropilcarbamoilo, 2-(dipropilamino)-2-oxo-et-1-ilo, 3-(dipropilamino)-3-oxo-prop-1-ilo, 4-(dipropilamino)-4-oxo-but-1-ilo, diisopropilcarbamoilo, 2-(diisopropilamino)-2-oxo-et-1-ilo, 3-(diisopropilamino)-3-oxo-prop-1-ilo, 4-(diisopropilamino)-4-oxo-but-1-ilo, dibutilcarbamoilo, 2-(dibutilamino)-2-oxo-et-1-ilo, 3-(dibutilamino)-3-oxo-propilo, 4-(dibutilamino)-4-oxo-but-1-ilo, di-terc-butilcarbamoilo, 2-(di-terc-butilamino)-2-oxo-et-1-ilo, 3-(di-terc-butilamino)-3-oxo-propilo, y 4-(di-terc-butilamino)-4-oxo-but-1-ilo.

En otra forma de realización preferida, los restos heteroarilo anteriormente mencionados que no contienen ningún átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C, se escogen del grupo formado por furanilo y benzofuranilo.

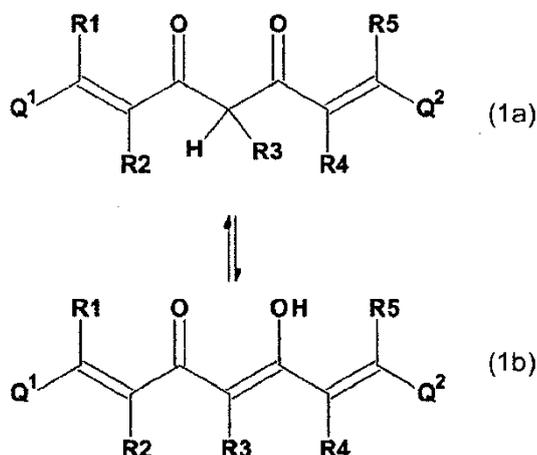
En otra forma de realización preferida, los restos de éter anteriormente mencionados, respectivamente independientes uno de otro, presentan de 2 a 17 átomos de C, más preferentemente de 2 a 13 átomos de C, más preferentemente de 2 a 9 átomos de C. En otra forma de realización preferida, los restos de éter anteriormente mencionados se seleccionan del grupo compuesto de metoximetilo, metoxietilo, metoxi-n-propilo, etoximetilo, n-propoximetilo, 2-etoxietoxietilo, 2-(2-etoxietoxi)etilo, i-propoximetilo, terc-butiloximetilo, dioxa-3,6-heptilo y benciloximetilo. En una forma de realización más preferida los restos éter anteriormente mencionados pueden ser restos éter sencillos, oligoéteres, poliéteres o mezclas de los mismos.

De acuerdo con la invención se entiende como halógeno, respectivamente independientes uno de otro, flúor, cloro, bromo o yodo. De acuerdo con la invención se entiende como halogenuro, respectivamente independientes uno de otro, fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

Los centros quirales, si no se especifica de otro modo, pueden estar en la configuración R- o en la configuración S-. La invención se refiere tanto a los compuestos ópticamente puros, así como las mezclas estereoisoméricas, tanto mezclas enantioméricas como diastereoméricas, en cualquier proporción.

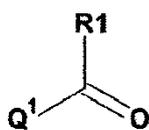
La invención se refiere, preferentemente, también a mesómeros y/o tautómeros del compuesto de fórmula (1) y/o el compuesto de fórmula (2) y/o el compuesto de fórmula (3) y/o el compuesto de fórmula (100) y/o el compuesto de fórmula (101) y/o el compuesto de fórmula (102), tanto los compuestos puros como las mezclas de isómeros en cualquier proporción.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (1) en la forma cetónica (1a) o en la forma enólica (1b) presenta:

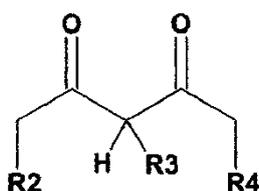


Una variante del procedimiento para la síntesis de derivados de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,6-diona comprende las siguientes etapas:

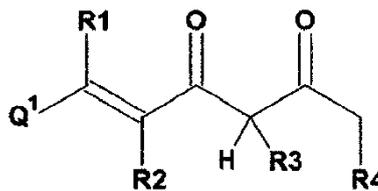
(A) Conversión de una arilcetona sustituida de fórmula (80) con una acetilacetona sustituida de fórmula (81) en presencia de un disolvente, preferentemente acetato de etilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformiato (DMF) o mezclas de los mismos, en presencia de un agente deshidratante, preferentemente tributilborato, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> o mezclas de los mismos y una amina primaria o secundaria, preferentemente n-butilamina, morfolina, piperidina o mezclas de las mismas, para obtener un compuesto de fórmula (82),



(80)



(81)



(82)

donde Q<sup>1</sup> es un resto aromático monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido, y

5 donde el resto Q<sup>1</sup> esta sustituido al menos por un resto orgánico W1a que presenta la fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (9a):



10

(

5

a

)



15

(

6

a

)



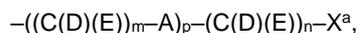
20

(

7

a

)



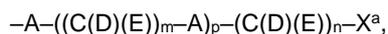
25

(

8

a

)



30

(

9

a

)

35

,

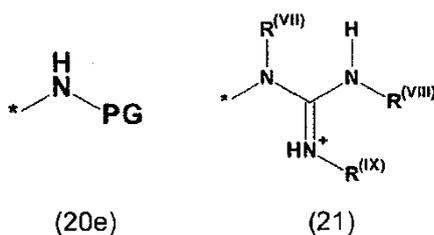
40 donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n y p, respectivamente, son un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

45 donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro,

50 donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup>, o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>, donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no,

donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

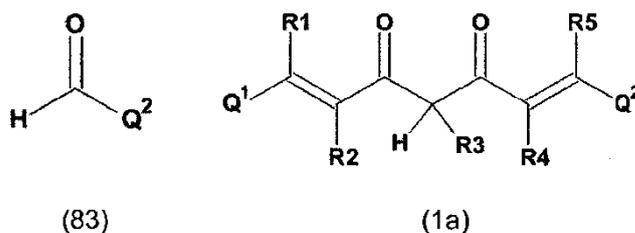
55 donde X<sup>a</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d) o (21):



donde cada uno de los restos  $R^{(VII)}$ ,  $R^{(VIII)}$  y  $R^{(IX)}$  son, respectivamente independientes uno de otro, un grupo protector GP, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, y

donde los restos R1, R2, R3 y R4 representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C,

(B) Conversión del compuesto de fórmula (82) con una arilcetona sustituida de fórmula (83) en presencia de un disolvente, preferentemente acetato de etilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformiato (DMF) o mezclas de los mismos, en presencia de un agente deshidratante, preferentemente tributilborato,  $B_2O_3$  o mezclas de los mismos y una amina primaria o secundaria, preferentemente n-butilamina, morfolina, piperidina o mezclas de las mismas, para obtener un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,6-diona de fórmula (1a):



donde  $Q^2$  es un resto aromático monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido, y

donde el resto  $Q^2$ , opcionalmente, está sustituido con al menos un resto orgánico W1a que presenta la fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (8a), y

donde el resto R5 es hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C,

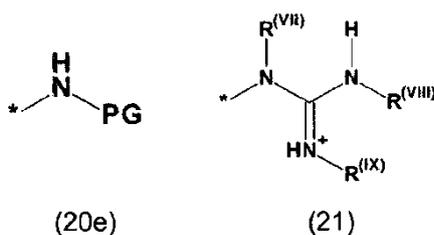
(C) Eliminación opcional, de acuerdo con el caso, del grupo protector GP presente.

Alternativamente, un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,6-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1) se puede sintetizar mediante:

(A1) Conversión de curcumina con un compuesto de fórmula general  $X^a-(C(D)(E))_h-OH$  en presencia de dietilazodicarboxilato (DEAD) y trifetilfosfina ( $PPh_3$ ) así como un disolvente, preferentemente acetato de etilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformiato (DMF) o mezclas de los mismos, o bien

(A2) Conversión de curcumina con un compuesto de fórmula general  $X^a-(C(D)(E))_h-Z$  en presencia de  $K_2CO_3$  y KI, así como un disolvente, preferentemente acetato de etilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformiato (DMF) o mezclas de los mismos,

donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde el resto Z, independientes uno de otro, es Cl, Br, I, tosilato (Ots) o mesilato (Oms), y donde  $X^a$  representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d) o (21):

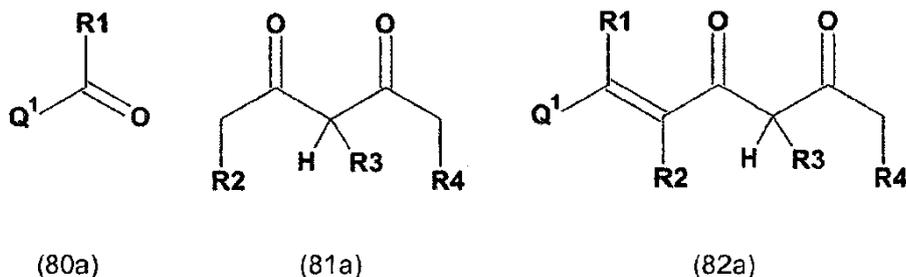


donde cada uno de los restos  $R^{(VII)}$ ,  $R^{(VIII)}$  y  $R^{(IX)}$  son, respectivamente independientes uno de otro, un grupo protector GP, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, y

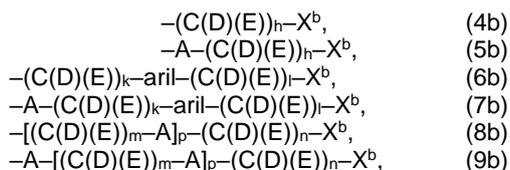
(B) Eliminación del grupo protector GP presente.

Otra variante del procedimiento para la síntesis de un derivado de 1,7-diarilo-1,6-heptadien-3,6-diona de fórmula (1), comprende las siguientes etapas:

(A) Conversión de una arilcetona de fórmula (80a) sustituida o no con una acetilcetona sustituida de fórmula (81a) en presencia de un disolvente, preferentemente acetato de etilo de dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformiato (DMF) o mezclas de los mismos, en presencia de un agente deshidratante, preferentemente tributilborato,  $B_2O_3$  o mezclas de los mismos y una amina primaria o secundaria, preferentemente n-butilamina, morfolina, piperidina o mezclas de las mismas, para obtener un compuesto de fórmula (82a),



donde el resto  $R_3$  es un resto orgánico W2a que presenta la fórmula general (4b), (5b), (6b), (7b), (8b) o (9b):



donde  $Q^1$  es un resto aromático monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido, y

donde  $Q^1$  está sustituido, opcionalmente, por al menos un resto orgánico W1b que presenta la fórmula general (4b), (5b), (6b), (7b), (8b) o (9b), y

donde h representa un número entero de 1 a 20, preferentemente de 2 a 8, donde k es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, donde l es un número entero de 0 a 10, preferentemente de 1 a 8, preferentemente de 2 a 6, y donde m, n y p, respectivamente, son un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y

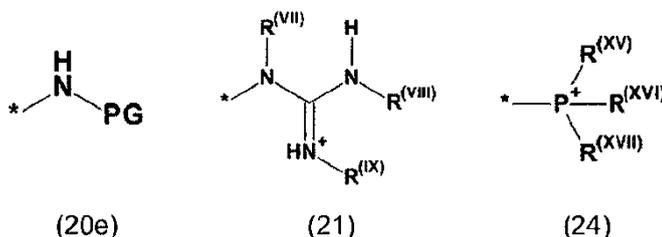
donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro,

donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno,  $G-R^{(I)}$ , o  $G-C(=G)-R^{(II)}$ , donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos  $R^{(I)}$  y  $R^{(II)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no,

donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

donde  $X^b$  representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico que contiene al menos (i) un átomo de nitrógeno neutro, protonable, o al menos (ii) un átomo de nitrógeno con carga positiva, preferentemente cuaternario, o (iii) al menos un átomo de fósforo con carga positiva, preferentemente cuaternario, donde  $X^b$  representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20e), (21) o (24), preferentemente un resto de fórmula (20c), (20d) o (21), más preferentemente un resto de fórmula (24):

5



donde cada uno de los restos  $R^{(VII)}$ ,  $R^{(VIII)}$  y  $R^{(IX)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, un grupo protector GP, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C y donde cada uno de los restos  $R^{(XV)}$ ,  $R^{(XVI)}$  y  $R^{(XVII)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, y

10

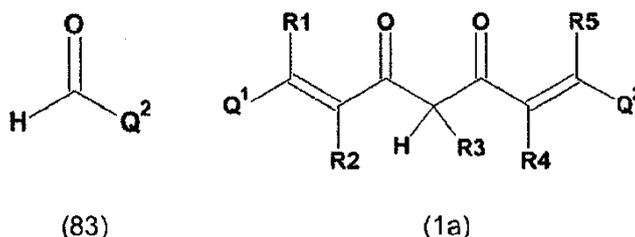
15

donde los restos R1, R2 y R4 representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C,

20

(B) Conversión del compuesto de fórmula (82a) con una arilcetona sustituida de fórmula (83a) en presencia de un disolvente, preferentemente acetato de etilo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformiato (DMF) o mezclas de los mismos, en presencia de un agente deshidratante, preferentemente tributilborato,  $B_2O_3$  o mezclas de los mismos y una amina primaria o secundaria, preferentemente n-butilamina, morfolina, piperidina o mezclas de las mismas, para obtener un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,6-diona de fórmula (1a):

25



donde  $Q^2$  es un resto aromático monocíclico o policíclico sustituido o no sustituido, y

30

donde  $Q^2$  opcionalmente, está sustituido al menos por un resto orgánico W1a que presenta la fórmula general (4b), (5b), (6b), (7b), (8b) o (9b), y

35

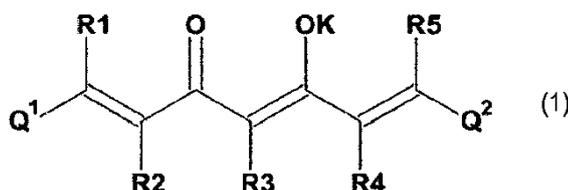
donde el resto R5 es hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C,

(C) Eliminación opcional, de acuerdo con el caso, del grupo protector GP presente.

40

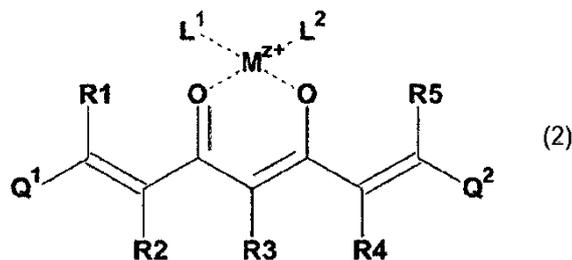
Un procedimiento para la síntesis de un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,6-diona de fórmula (2) engloba las siguientes etapas:

(A) Conversión de un compuesto de fórmula (1) con una sal metálica  $M(L^1)(L^2)$



45

para obtener un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,6-diona de fórmula (2):



5 donde  $L^1$  y  $L^2$  representan, respectivamente independientes uno de otro, agua, halogenuro, cianuro, tiocianato, fosfato, hidrogenofosfato o una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 10 átomos de C, preferentemente formiato, acetato, n-propionato, lactato, oxalato, fumarato, maleinato, tartrato, succinato, benzoato, salicilato o citrato, y donde los restos  $Q^1$  y  $Q^2$  representan, respectivamente independientes uno de otro, restos aromáticos monocíclicos o policíclicos sustituidos o no sustituidos, y donde

10 (a) al menos uno de los restos  $Q^1$  y  $Q^2$ , respectivamente independientes uno de otro, está sustituido con un resto orgánico W1a que presenta la fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (9a):



20 donde h representa un número entero de 1 a 20, donde k es un número entero de 0 a 10, donde l es un número entero de 0 a 10, y donde m, n y p representan, respectivamente independientes uno de otro, números enteros de 1 a 6, y

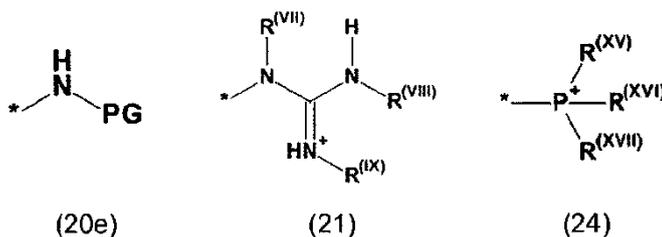
donde A respectivamente independientes uno de otro representa oxígeno o azufre,

25 donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno,  $G-R^{(I)}$ , o  $G-C(=G)-R^{(II)}$ , donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos  $R^{(I)}$  y  $R^{(II)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no,

30 donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

donde  $X^a$  representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20e), (21) o (24), preferentemente un resto de fórmula (20c), (20d) o (21), más preferentemente un resto de fórmula (24):

35



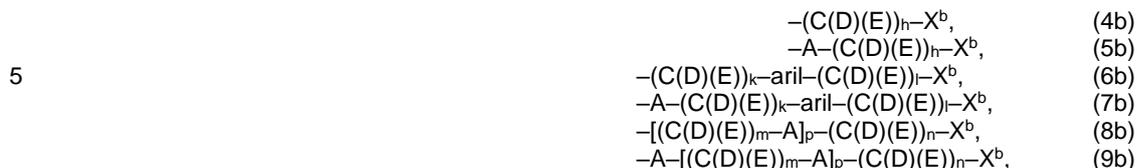
40 donde cada resto  $R^{(VII)}$ ,  $R^{(VIII)}$  y  $R^{(IX)}$  representa, respectivamente independientes uno de otro, un grupo protector GP, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C y donde los restos  $R^{(XV)}$ ,  $R^{(XVI)}$  y  $R^{(XVII)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo de 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, y

45 donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5 son, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C,

o donde,

50

(b) el resto R3 es un resto orgánico W2a que presenta la fórmula general (4b), (5b), (6b), (7b), (8b) o (9b):



10 y

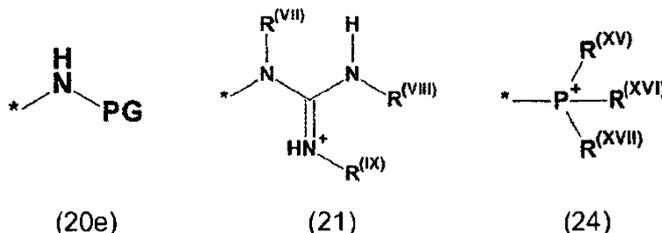
donde, opcionalmente, al menos uno de los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, están sustituidos, respectivamente independientes uno de otro, con un resto orgánico W1b que presenta la fórmula general (4b), (5b), (6b), (7b), (8b) o (9b),

15 donde h representa un número entero de 1 a 20, donde k es un número entero de 0 a 10, donde l es un número entero de 0 a 10, y donde m, n y p representan, respectivamente independientes uno de otro, números enteros de 1 a 6, y

20 donde A representa, respectivamente independientes uno de otro, oxígeno y azufre, donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup>, o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>, donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no,

25 donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

30 donde X<sup>b</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico que contiene al menos (i) un átomo de nitrógeno neutro, protonable, o al menos (ii) un átomo de nitrógeno con carga positiva, preferentemente cuaternario, o (iii) al menos un átomo de fósforo con carga positiva, preferentemente cuaternario, donde X<sup>b</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20e), (21) o (24), preferentemente un resto de fórmula (20c), (20d) o (21), más preferentemente un resto de fórmula (24):

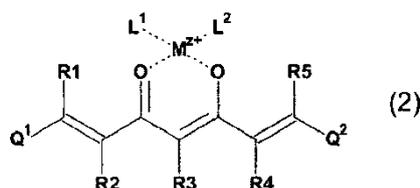


35 donde cada resto R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup> y R<sup>(IX)</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un grupo protector GP, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C y donde los restos R<sup>(XV)</sup>, R<sup>(XVI)</sup> y R<sup>(XVII)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo de 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, y

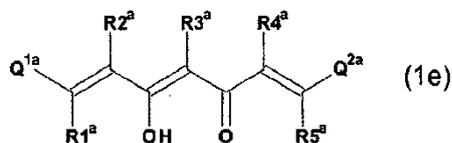
40 donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5, representan, respectivamente independientes unos de otros, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, o glicol con 1 a 12 átomos de C.

45 Un procedimiento para la síntesis de un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,6-diona de fórmula (3), engloba las siguientes etapas:

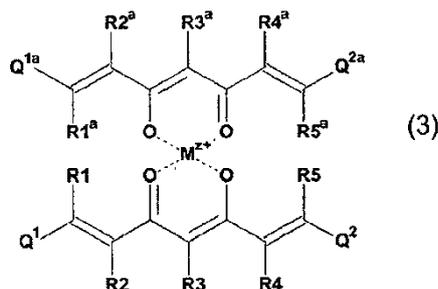
50 (A) Conversión de un compuesto de fórmula (2):



con un compuesto de fórmula (1e):



5 para obtener un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,6-diona de fórmula (3)



10 donde L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, agua, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, sulfato, hidrogenosulfato, tosilato, mesilato o, al menos, una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C y/o mezclas de los mismos.

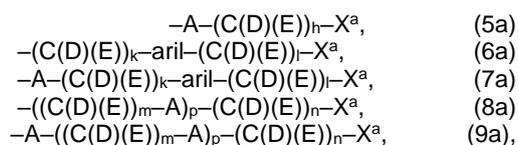
15 donde M<sup>z+</sup> es un catión de un metal, donde z es el número de oxidación formal del metal M y donde z es un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 5, y

donde los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, restos aromáticos monocíclicos o policíclicos sustituidos o no sustituidos, y

20 donde los restos Q<sup>1a</sup> y Q<sup>2a</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto aromático o heteroaromático monocíclico o policíclico sustituido en 1 o no,

y donde

25 (a) al menos uno de los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup> están sustituidos, respectivamente independientes uno de otro, por al menos un resto orgánico W1a, donde al menos un resto orgánico W1a presenta la fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (9a):



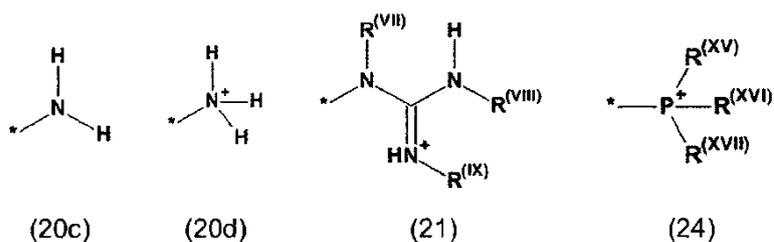
35 donde h representa un número entero de 1 a 20, donde k es un número entero de 0 a 10, donde l es un número entero de 0 a 10, y donde m, n y p representan, respectivamente independientes uno de otro, números enteros de 1 a 6, y

donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro,

40 donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup>, o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>, donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no,

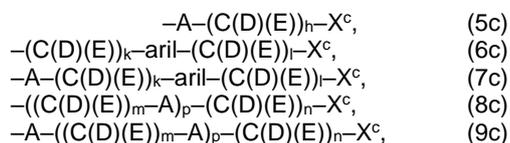
45 donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

donde X<sup>a</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d), (21) o (24), más preferentemente un resto de fórmula (20c), (20d) o (21), más preferentemente un resto de fórmula (24):



donde cada uno de los restos  $R^{(VII)}$ ,  $R^{(VIII)}$  y  $R^{(IX)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C y donde cada uno de los restos  $R^{(XV)}$ ,  $R^{(XVI)}$  y  $R^{(XVII)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, y

donde al menos uno de los restos  $Q^{1a}$  y  $Q^{2A}$  representarán sustituidos, respectivamente independientes uno de otro, con un resto orgánico  $W1c$  donde al menos uno de los restos orgánicos  $W1$  presenta la fórmula general (5c), (6c), (7c), (8c) o (9c):



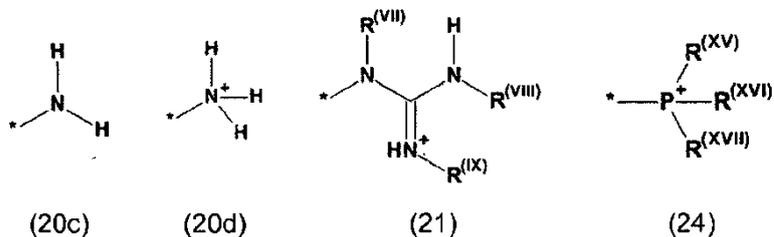
donde  $h$  representa un número entero de 1 a 20, donde  $k$  es un número entero de 0 a 10, donde  $l$  es un número entero de 0 a 10, y donde  $m$ ,  $n$  y  $p$  representan, respectivamente independientes uno de otro, números enteros de 1 a 6, y

donde  $A$  representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro,

donde  $D$  y  $E$  representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno,  $G-R^{(I)}$ , o  $G-C(=G)-R^{(II)}$ , donde  $G$  representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos  $R^{(I)}$  y  $R^{(II)}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no,

donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

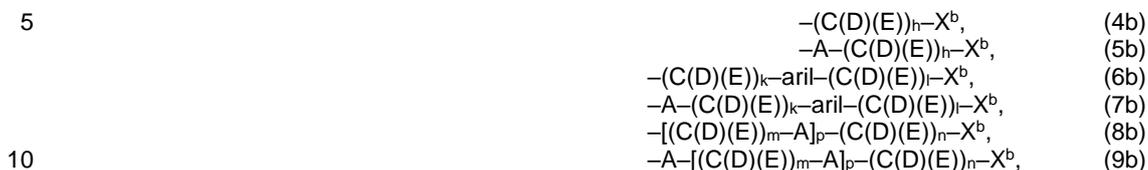
donde  $X^c$  representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico que contiene al menos (i) un átomo de nitrógeno neutro protonable, o al menos (ii) un átomo de nitrógeno con carga positiva, preferentemente cuaternario, o al menos (iii) un átomo de fósforo con carga positiva, preferentemente cuaternario, donde preferentemente  $X^c$  representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d), (21) o (24), más preferentemente un resto de fórmula (20c), (20d) o (21), más preferentemente un resto de fórmula (24):



donde cada uno de los restos  $R^{(VII)}$ ,  $R^{(VIII)}$  y  $R^{(IX)}$  es, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C y donde cada uno de los restos  $R^{(XV)}$ ,  $R^{(XVI)}$  y  $R^{(XVII)}$  representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C,

donde los restos  $R1$ ,  $R1^a$ ,  $R2$ ,  $R2^a$ ,  $R3$ ,  $R3^a$ ,  $R4$ ,  $R4^a$ ,  $R5$  y  $R5^a$  representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, o glicol con 2 a 12 átomos de C, o donde

(b) el resto R3 o R3<sup>a</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico W2a que presenta la fórmula general (4b), (5b), (6b), (7b), (8b) o (9b):



y

15 donde, opcionalmente, al menos uno de los restos Q<sup>1</sup>, Q<sup>1a</sup>, Q<sup>2</sup> y Q<sup>2a</sup> respectivamente independiente uno de otro, están sustituidos con al menos un resto orgánico W1b, que presenta la fórmula general (4b), (5b), (6b), (7b), (8b), o (9b),

donde h representa un número entero de 1 a 20, donde k es un número entero de 0 a 10, donde l es un número entero de 0 a 10, y donde m, n y p representan, respectivamente independientes uno de otro, números enteros de 1 a 6, y

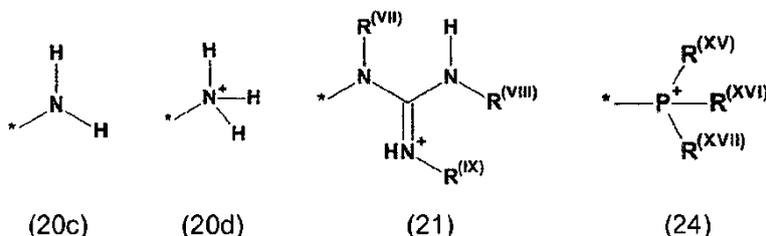
20 donde A representa oxígeno o azufre, respectivamente independientes uno de otro, preferentemente oxígeno,

25 donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup>, o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>, donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no,

donde arilo es un compuesto aromático, sustituido o no sustituido, o un compuesto heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

30 donde X<sup>b</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico que contiene al menos (i) un átomo de nitrógeno neutro protonable, o al menos (ii) un átomo de nitrógeno con carga positiva, preferentemente cuaternario, o al menos (iii) un átomo de fósforo con carga positiva, preferentemente cuaternario, donde preferentemente X<sup>c</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d), (21) o (24), más preferentemente un resto de fórmula (20c), (20d) o (21), más preferentemente un resto de fórmula (24):

35



40 donde cada uno de los restos R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup> y R<sup>(IX)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C y donde cada uno de los restos R<sup>(XV)</sup>, R<sup>(XVI)</sup> y R<sup>(XVII)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter que puede ser lineal o ramificado con 1 a 8 átomos de C, y

45 donde los restos R1, R1<sup>a</sup>, R2, R2<sup>a</sup>, R4, R4<sup>a</sup>, R5 y R5<sup>a</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C.

50 Mediante el empleo de diferentes grupos protectores GP de la función amino en una síntesis se posibilita una estrategia de protección de grupo funcional ortogonal, donde diferentes funciones amino de una molécula pueden ser desprotegidas de forma dirigida una tras otra y llevarse a reacción.

55 Los métodos adecuados para la eliminación de grupos protectores GP de la función amino son conocidos en la técnica. Por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) se puede eliminar mediante el tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, ZnBr<sub>2</sub> en ácido acético. Di-terc-butiloxicarbonilo (Boc) se puede eliminar mediante hidrólisis en medio ácido. Aliloxicarbonilo (Alloc) se puede hidrolizar mediante la acción de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y un nucleófilo.

La intrusión, fijación y extensión activa o pasiva de agentes patógenos en un huésped se denomina infección. Las

fuentes de partículas infecciosas son omnipresentes. Por ejemplo, el cuerpo humano está poblado por una gran cantidad de microorganismos que por regla general se mantienen bajo control mediante la acción de un metabolismo normal y un sistema inmunitario intacto. Sin embargo, por ejemplo, por un debilitamiento del sistema inmune, se puede llegar a una fuerte proliferación de los agentes patógenos y de acuerdo con el tipo de patógeno a diferentes tipos de síntomas de enfermedad. La medicina tiene agentes específicos preparados para muchas enfermedades provocadas por patógenos, por ejemplo, antibióticos contra bacterias o antimicóticos contra hongos o antivirales contra virus. Sin embargo, se observa que el empleo de estos agentes provoca la aparición de patógenos resistentes, y en parte, al mismo tiempo, presentan resistencia a múltiples agentes. La aparición de estos patógenos resistentes o multiresistentes ha incrementado la dificultad de la terapia de enfermedades infecciosas. La consecuencia clínica de la resistencia se manifiesta en el fracaso del tratamiento, sobretodo en pacientes inmunodeprimidos.

Los microorganismos unicelulares o pluricelulares pueden ser los desencadenantes de enfermedades infecciosas. Mediante la aplicación de al menos un agente específico para el patógeno, por ejemplo, un antibiótico, antimicótico o antiviral, se puede reducir el número de patógenos y/o la actividad de los mismos. La aplicación de un agente específico para el patógeno se puede llevar a cabo con éxito de forma sistémica y/o tópica.

En la aplicación sistémica, el agente específico se introduce en el torrente sanguíneo y/o el sistema linfático del cuerpo a tratar y se distribuye por el resto del cuerpo. En una aplicación sistémica representa posible que el agente específico se degrade y/o produzca efectos secundarios, por ejemplo, por la transformación bioquímica (metabolización) del agente.

En la aplicación tópica del agente específico, el empleo del agente se lleva a cabo en la zona donde debe hacer efecto terapéuticamente, por ejemplo, en una zona cutánea infectada mientras que la piel sana no queda afectada. De esta forma se pueden evitar en su mayor parte efectos secundarios.

Infecciones superficiales cutáneas o de partes blandas no tienen por qué ser necesariamente tratadas con una aplicación sistémica de un agente específico contra el patógeno, puesto que el agente puede ser aplicado directamente sobre la zona cutánea infectada.

Los agentes específicos contra patógenos conocidos hasta ahora presentan, en parte, graves efectos secundarios e interacciones, tanto en su aplicación tópica como sistémica. Además, también en la aplicación tópica, especialmente en el uso de antibióticos, se pueden generar resistencias en la aplicación incontrolada de los medicamentos (cumplimiento) por los pacientes.

La inactivación fotodinámica de microorganismos representa aquí una alternativa ya que se desconoce la resistencia frente a la inactivación fotodinámica. Independientemente de la técnica utilizada para combatir los microorganismos y las enfermedades infecciosas relacionadas con ellos, el número de patógenos se reduce y/o éstos se matan. Por ejemplo, se pueden combatir mezclas de diferentes microorganismos, por ejemplo, hongos y bacterias o diferentes cepas de bacterias.

El objetivo de la presente invención se alcanza mediante la preparación de un procedimiento para la inactivación de microorganismos, que comprenden preferentemente virus, arqueas, bacterias, esporas de bacterias, hongos, esporas de hongos, protozoos, algas, parásitos hemáticos o combinaciones de los mismos, donde el procedimiento engloba las siguientes etapas:

(A) poner en contacto los microorganismos con al menos un fotosensibilizador, donde el fotosensibilizador es al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100) y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (101) y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (1) y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (2) y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (3) o, respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, y

(B) irradiar los microorganismos y al menos un fotosensibilizador con radiación electromagnética de longitud de onda e intensidad adecuadas.

Preferentemente, se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención para la inactivación de microorganismos mediante terapia fotodinámica de un paciente y/o la esterilización al menos de la superficie de un objeto y/o al menos de la superficie de una habitación.

En una forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención la irradiación de los microorganismos y de al menos un fotosensibilizador se lleva a cabo con éxito con radiación electromagnética con una longitud de onda e intensidad adecuadas en presencia de un compuesto liberador de oxígeno, preferentemente un peróxido, y/o al menos un gas que contenga oxígeno, preferentemente oxígeno.

Al menos un compuesto liberador de oxígeno y/o al menos un gas que contenga oxígeno pueden preferentemente ser

aplicados antes o durante el paso (B) del procedimiento de acuerdo con la invención.

Mediante un suministro adicional de oxígeno en forma al menos de compuesto que contiene oxígeno y/o al menos un gas que contiene oxígeno, antes o durante la irradiación de los microorganismos o de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se incrementa el rendimiento de las especies reactivas de oxígeno (ERO) generadas, preferentemente radicales oxígeno y/o oxígeno-singlete.

Preferentemente, el fotosensibilizador es al menos un compuesto de fórmula (100), al menos un compuesto de fórmula (101), al menos un compuesto de fórmula (102), al menos un compuesto de fórmula (1), al menos un compuesto de fórmula (2), al menos un compuesto de fórmula (3) o una combinación o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos.

Más preferentemente el fotosensibilizador es un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (2), y/o un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (3), y/o un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (3a) o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos.

El objetivo de la presente invención se alcanza igualmente mediante el empleo de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100), y/o al menos de un derivado 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (101), y/o al menos de un derivado 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (102) o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos como fotosensibilizador para la inactivación de microorganismos que preferentemente engloban virus, arqueas, bacterias, esporas de bacterias, hongos, esporas de hongos, protozoos, algas, parásitos hemáticos o combinaciones de los mismos.

Más preferentemente se emplea un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (2), y/o un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (3), y/o un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (3a) o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos como fotosensibilizador para la inactivación de microorganismos que preferentemente engloban virus, arqueas, bacterias, esporas de bacterias, hongos, esporas de hongos, protozoos, algas, parásitos hemáticos o combinaciones de los mismos.

Un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona para su empleo de acuerdo con la invención de fórmula (100) y/o de fórmula (101) y/o de fórmula (102) y/o un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1) y/o un derivado de acuerdo con la invención de fórmula (2), y/o un derivado de acuerdo con la invención de fórmula (3), y/o un derivado de acuerdo con la invención de fórmula (3a) presenta tras la irradiación con radiación electromagnética de longitud de onda e intensidad adecuadas un alto rendimiento en la producción de oxígeno singlete.

En el procedimiento de acuerdo con la invención y/o el empleo de acuerdo con la invención, la radiación electromagnética se sitúa preferentemente en la zona visible del espectro, ultravioleta y/o infrarroja de la zona del espectro. Mas preferentemente la radiación electromagnética presenta una longitud de onda en la zona de 280 a 1000 nm, más preferentemente de 380 a 1000 nm.

Más preferentemente, la radiación electromagnética presenta una densidad energética en el rango de 1  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  a 1  $\text{kW}/\text{cm}^2$ , más preferentemente de 1  $\text{mW}/\text{cm}^2$  a 100  $\text{W}/\text{cm}^2$ , más preferentemente de 2  $\text{mW}/\text{cm}^2$  a 50  $\text{W}/\text{cm}^2$ , más preferentemente de 6  $\text{mW}/\text{cm}^2$  a 30  $\text{W}/\text{cm}^2$ , más preferentemente de 7  $\text{W}/\text{cm}^2$  a 25  $\text{W}/\text{cm}^2$ .

El tiempo de irradiación dependiendo del tipo de microorganismos y/o la gravedad de la infección puede variar. Preferentemente el tiempo de irradiación se sitúa en un rango de 1  $\mu\text{s}$  a 1 h, más preferentemente de 1 ms a 1000 s.

Por ejemplo, se puede utilizar para la irradiación un dispositivo irradiador descrito en los documentos WO 96/29943 A1, EP 0 437 183 B1 o WO 2013/172977 A1.

Preferentemente el dispositivo irradiador comprende además un dispositivo para dispensar al menos un compuesto que contenga oxígeno, preferentemente peróxido, y/o al menos un gas que contenga oxígeno, preferentemente oxígeno.

Preferentemente la radiación electromagnética se genera mediante una fuente de radiación que se escoge del grupo formado por fuentes artificiales de radiación, por ejemplo, lámpara de UV, lámpara de IR, lámparas fluorescentes, diodo luminiscente, láser o luz química.

Además, los inventores han determinado, sorprendentemente, que el derivado invención de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la de fórmula (100) y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (2), y/o un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (3), y/o un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, presenta preferentemente una alta afinidad por los microorganismos.

En base a la afinidad, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se puede unir efectivamente a los microorganismos y generar suficiente oxígeno singulete de forma local para inactivar los microorganismos, preferentemente para matarlos.

En una aplicación preferida como fotosensibilizador, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos se une a los microorganismos. Tras la irradiación con radiación electromagnética de longitud de onda e intensidad adecuadas, mediante la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO), preferentemente radicales de oxígeno y/o oxígeno singulete se inactiva, preferentemente mata a los microorganismos.

Preferentemente, la unión con los microorganismos de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, permite igualmente una coloración o localización de microorganismos. De este modo se puede monitorizar el procedimiento de inactivación o de descolonización de los microorganismos. De acuerdo con la invención bajo el término "descolonización" se entiende la eliminación, preferentemente completa, de los microorganismos.

En otra forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea en la inactivación de microorganismos unicelulares o pluricelulares que se escogen preferentemente del grupo formado por virus, arqueas, bacterias, esporas de bacterias, hongos, por ejemplo, hongos micelares y levaduras, esporas de hongos, protozoos, algas y parásitos hemáticos.

Preferentemente se pueden tratar las superficies corporales, por ejemplo, piel o mucosa, de animales o humanos, preferentemente mamíferos. En esta forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, preferentemente una preparación farmacéutica, se emplea para la esterilización y/o descolonización de superficies cutáneas o mucosas, donde preferentemente se mantiene la integridad de la piel.

En otra forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se encuentra en una preparación farmacéutica como aplicación disponible para uso local y/o tópico, preferentemente nasal, oral, anal, vaginal o dérmico.

Bajo aplicación tópica se entiende también el empleo en la oreja o el oído, preferentemente la oreja. Como oreja se entiende, el pabellón auditivo, el lóbulo, la parte externa del canal auditivo o también el interior del canal y la parte externa del tímpano.

Bajo aplicación tópica se entiende también la aplicación sobre o dentro de la nariz y/o los senos paranasales, como por ejemplo senos maxilares, senos frontales y/o senos esfenoidales.

Bajo aplicación tópica se entiende también el empleo en la superficie de los ojos, preferentemente la zona externa apical de la capa epitelial de la córnea, y/o de la parte externa de los órganos apéndice de los ojos, por ejemplo, los lagrimales, la conjuntiva y/o párpados.

Bajo aplicación tópica se entiende también el empleo en la parte externa, apical del epitelio de órganos huecos, por

ejemplo, esófago, tracto gastrointestinal, vesícula biliar, conductos biliares, laringe, tráquea, bronquios, trompa de Falopio, útero, vagina, uretra o vejiga.

5 Bajo aplicación tópica se entiende también el empleo sobre o dentro de los dientes, por ejemplo, en un conducto radicular y/o la cavidad de la raíz y/o la fisura dental, o las bolsas periodontales y/o bolsas óseas.

10 En otra forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea para la creación de una preparación farmacéutica en la profilaxis y/o tratamiento de infecciones, preferentemente víricas, bacterianas y/o micóticas, enfermedades cutáneas, que se escogen preferentemente del grupo formado por síndrome de piel escaldada por estafilococo, impétigo, abscesos, furúnculos, carbúnculos, flemones, celulitis, linfadenitis aguda, quistes pilonidales, piodermatitis, dermatitis purulenta, dermatitis séptica, dermatitis supurativa, eritrasma, erisipela, acné vulgar o infecciones micóticas.

20 En otra forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea en la creación de una preparación farmacéutica para la curación de heridas, por ejemplo en el caso de dificultades de cicatrización tras intervenciones quirúrgicas.

25 Preferentemente, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, o bien una preparación farmacéutica que contiene al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos para su empleo en la desinfección y/o reducción del número de gérmenes en heridas infectadas.

35 En otra forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea para la creación de una preparación farmacéutica en la profilaxis y/o tratamiento de infecciones, preferentemente víricas, bacterianas y/o micóticas, enfermedades del oído, de las vías respiratorias superiores, bucales, faringíticas, laringíticas, de las vías respiratorias inferiores y/o esofágicas.

45 La preponderancia de microorganismos patógenos es, por ejemplo, la causa principal de infecciones bucales. En estos casos se presenta el problema de que los microorganismos se organizan sinérgicamente en biopelículas extraordinariamente complejas. Estas biopelículas, por ejemplo, placa bacteriana, se componen de varias capas complejas que contienen proteínas, carbohidratos, fosfatos y microorganismos. La capa bacteriana se forma representacionalmente donde las encías no se pueden mantener limpias mediante la limpieza natural o artificial. Estas circunstancias dificultan el acceso a la biopelícula donde se localizan los microorganismos.

50 Las terapias convencionales, como por ejemplo antibióticos y soluciones limpiadoras o limpieza mecánica de los dientes, solo se pueden aplicar de forma limitada puesto que no se afecta directamente a las bacterias, por ejemplo, mediante la limpieza de los dientes, son difíciles de dosificar y aplicar, por ejemplo, mediante antibióticos y soluciones limpiadoras, o no se puede justificar una aplicación general debido a los efectos secundarios.

55 Por ejemplo, en los Estados Unidos se practican 20 millones de endodoncias anualmente, donde al menos 2 millones de éstas se tienen que volver a tratar y se podrían evitar mediante una mejor esterilización del canal radicular.

60 Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado para su empleo en una eliminación más efectiva de los microorganismos en el sistema del canal radicular del diente humano, entendiéndose como sistema los canales radiculares y los canalículos dentinarios.

65 En una forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea como fotosensibilizador en la inactivación fotodinámica de los microorganismos en la cavidad bucal.

- 5 En una forma de realización más preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea en la creación de una preparación farmacéutica para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades infecciosas, preferentemente víricas, bacterianas y/o micóticas, del tejido dental, preferentemente placa, caries o pulpitis, y/o enfermedades infecciosas, preferentemente víricas, bacterianas y/o micóticas, periodontales, preferentemente gingivitis, paradontitis, endodontitis o periimplantitis.
- 10 En otra forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, o bien una preparación farmacéutica que contiene al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona
- 15 empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea en la limpieza de dientes, dentaduras postizas y/o ortodoncias.
- 20 En otra forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, o bien una preparación farmacéutica que contiene al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona
- 25 empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea en la descolonización nasal de microorganismos.
- 30 Por ejemplo, las cepas de estafilococo aureus resistentes a la meticilina (MRSA) que persisten durante meses en la colonización nasal tienen también una alta resistencia ambiental. Por tanto, la reducción en la descolonización nasal, por tanto, la eliminación de los microorganismos, lleva por regla general a la colonización de otros lugares del cuerpo.
- 35 Además, la presente invención se ocupa de una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos y uno o varios excipientes fisiológicamente aceptables.
- 40 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 45 Preferentemente, la composición farmacéutica se prepara a partir de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables y en una forma de administración adecuada.
- 50 Una forma de administración adecuada de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se escoge del grupo formado por pomadas, cremas, geles, lociones, mezclas agitables, soluciones, por ejemplo, en forma de gotas o espray, polvos, microcápsulas y pastas.
- 55 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede aplicar de forma local o tópica, preferentemente nasal, oral, anal, vaginal o dérmica.
- Como excipiente fisiológicamente aceptable se consideran los líquidos farmacéuticos habituales o materiales de relleno y diluyentes sólidos, disolventes, emulsionantes, lubricantes, correctores del sabor, colorantes y/o sustancias tampón.
- 60 Preferentemente, el excipiente fisiológicamente aceptable es polivinilpirrolidona (PVP), ciclodextrina, polietilenglicol (PEG) o mezclas de los mismos.
- Más preferentemente, la composición farmacéutica comprende liposomas.
- 65 En otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica contiene una cantidad efectiva de al menos un

5 derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, donde la cantidad efectiva comprende, respectivamente, de 0.01 g a 1000 g por gramo de la composición, preferentemente de 0.1 g a 500 g por gramo de la composición.

10 En una forma de realización preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos y al menos un componente farmacéuticamente activo.

15 Preferentemente, al menos otro componente farmacéuticamente activo adicional se escoge del grupo formado por antibióticos, antimicóticos, antivirales, antihistamínicos, simpatomiméticos, antihemorrágicos, emolientes y protectores de la piel, analgésicos, desinfectantes, inmunosueros e inmunoglobulinas, sustancias antiparasitarias, insecticidas, repelentes y corticoesteroides.

20 En otra forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, o bien una preparación farmacéutica que contiene al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, es aplicado por el mismo usuario y, opcionalmente, con una fuente de radiación adecuada se irradia con radiación electromagnética de longitud de onda e intensidad adecuadas.

30 En otra forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, o bien una preparación farmacéutica que contiene al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea en la inactivación de microorganismos en fluidos biológicos, preferentemente en productos médicos hemáticos.

40 Los dispositivos adecuados para la irradiación de un fluido biológico son conocidos por el experto y se describen, por ejemplo, en los documentos WO 99/43790 A1, US 2009/0010806 A1 o en el documento WO 2010/141564 A2.

45 Los fluidos biológicos adecuados comprenden, por ejemplo, sangre y productos hemáticos, incluyendo plasma recientemente congelado, concentrados de eritrocitos, concentrados de trombocitos, concentrados de granulocitos, plasma rico en trombocitos, preparados de células madre, concentrados de factores de coagulación aislados, albúmina humana, inmunoglobulina, fibrina, antitrombina, proteína C, proteína S, fibrinolíticos o combinaciones de los mismos.

50 En una forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos se emplea para la esterilización fotodinámica de superficies de todo tipo. Una esterilización fotodinámica de superficies actúa como una inactivación fotodinámica de los microorganismos de la superficie tratada.

55 Las superficies adecuadas comprenden, por ejemplo, superficies de plástico, metal, vidrio, textiles, madera, piedra o combinaciones de las mismas.

60 Más preferentemente el derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1) y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) o, respectivamente, una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo del mismo, se emplea en la esterilización fotodinámica, desinfección de superficies y/o recubrimientos, preferentemente de productos médicos, máquinas electrónicas, artículos de higiene, embalajes de productos alimentarios, alimentos, muebles, material de construcción o estancias.

65 Más preferentemente, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-

- heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se aplica sobre una superficie y/o se inserta y, opcionalmente, a continuación se irradia con radiación electromagnética de longitud de onda e intensidad adecuadas con una fuente de radiación adecuada. Preferentemente, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, consigue durante la irradiación una "autodesinfección" de la superficie.
- La irradiación puede llevarse a cabo directamente tras el tratamiento de la superficie y/o en punto temporal posterior con al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, preferentemente tras la aplicación de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos sobre la superficie y/o de la inserción de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos en la superficie.
- Más preferentemente se tratan objetos que presentan una resistencia térmica limitada, por ejemplo, objetos a partir de termoplásticos, o que pueden ser atacados por los desinfectantes.
- Los objetos que presentan una resistencia térmica limitada pueden, por ejemplo, no ser esterilizados suficientemente debido a que a altas temperaturas se agrietan o pierden su forma.
- Además, en el caso de una utilización inadecuada y/o excesiva de los agentes desinfectantes se puede provocar una generación de resistencias mediante selección de los microorganismos más robustos si, por ejemplo, la concentración eficaz y el tiempo de activación son demasiado pequeños, llevando a una actividad reductora de gérmenes insuficiente.
- En otra forma de realización preferida, el procedimiento de acuerdo con la invención se utiliza para la prevención de infecciones bacterianas, por ejemplo, previamente a un implante o tras una descolonización exitosa, por ejemplo, como profilaxis contra una nueva colonización por microorganismos patógenos, como por ejemplo microorganismos patógenos parodontales.
- Para la prevención de infecciones por microorganismos se puede utilizar igualmente el procedimiento de acuerdo con la invención para la descolonización de superficies.
- Por ejemplo, el contacto de pacientes inmunodeprimidos con objetos contaminados provoca frecuentemente la aparición de infecciones, dado que los pacientes inmunodeprimidos por regla general son propensos a infecciones, por ejemplo, también con un número reducido de gérmenes. Especialmente las superficies de productos médicos, preferentemente instrumental médico u odontológico, más preferentemente instrumental médico invasivo como catéteres, sondas huecas, tubos o agujas, que deben ser desinfectados previa inserción en el cuerpo humano.
- Por tanto, en una forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea para la inactivación de microorganismos en superficies de productos médicos, preferentemente instrumental médico invasivo como, por ejemplo, lentes de contacto, instrumental quirúrgico, taladros dentales, espejos bucales, curetas, limas dentales, catéteres, sondas huecas, tubos o agujas.
- Preferentemente, los productos médicos se escogen entre apósitos, vendas, instrumental quirúrgico, catéteres, sondas huecas, tubos o agujas.
- Más preferentemente, bajo productos médicos se entiende también moldes dentales, cubetas de impresión, férulas dentales o dentaduras postizas, por ejemplo, prótesis, coronas o implantes.
- Preferentemente, mediante el tratamiento de la superficie de objetos de todo tipo con al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, y/o el recubrimiento y/o la inmovilización de al menos un derivado de 1,7-diaril-

1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, sobre la superficie de productos médicos y su posterior irradiación con radiación electromagnética de longitud de onda e intensidad adecuadas reduce, preferentemente evita, la colonización por microorganismos de las superficies tratadas.

Preferentemente, se lleva a cabo con éxito el tratamiento de la superficie mediante rociado, pulverizado, pintado, aerosol, inmersión o combinaciones de los mismos.

La irradiación puede llevarse a cabo directamente tras el tratamiento de la superficie y/o en punto temporal posterior con al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, preferentemente tras la aplicación en la superficie de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster, y/o complejo de los mismos sobre la superficie y/o de la inserción de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos en la superficie, y/o en otro momento, preferentemente antes o durante el empleo del objeto tratado, por ejemplo, de un producto médico.

En una aplicación más preferida de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, en apósitos y/o vendas, por ejemplo gasas de algodón, durante o tras la aplicación de un apósito y/o vendas que contienen, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, la irradiación con una radiación electromagnética de longitud de onda e intensidad adecuadas lleva a una reducción, preferentemente inactivación, de los microorganismos en la zona de la herida o de las zonas cutáneas tratadas.

En otra forma de realización preferida el apósito y/o venda contiene además al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, otros componentes, preferentemente absorbentes, por ejemplo, alginato cálcico o espuma de poliuretano, u otras sustancias farmacéuticamente activas.

En otra forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea en la inactivación de microorganismos en superficies de envases de alimentos.

Los envases de alimentos adecuados incluyen, por ejemplo, envases de vidrio, metal, plástico, papel, cartón o combinaciones de los mismos.

Los envases adecuados, por ejemplo antes de su llenado con algún alimento o bebida, se pueden tratar con al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, y a continuación irradiar con una radiación electromagnética de longitud de onda e intensidad adecuadas generada mediante una fuente de radiación adecuada. Finalmente, el alimento o bebida en cuestión se puede introducir en el envase esterilizado y cerrarlo.

En otra forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea en la inactivación de microorganismos en superficies de alimentos.

5 La curcumina es un aditivo alimentario aprobado con el número E100. Por tanto las curcuminas modificadas, por ejemplo un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, son preferentemente también un aditivo alimentario adecuado.

10 Los alimentos adecuados comprenden, por ejemplo, alimentos como carne, pescado, huevos, simientes, semillas, nueces, bayas, raíces, fruta o verdura que pueden haber estado en contacto con bacterias patógenas como Salmonella, Clostridia, especies de Escherichia coli o Campylobacter. Preferentemente también se pueden esterilizar fotodinámicamente huevos incubados.

15 Se denomina como infecciones del tracto gastrointestinal un grupo de enfermedades cuyos síntomas principales se manifiestan como vómitos en la zona superior del tracto gastrointestinal, diarreas y dolores de barriga. Las infecciones del tracto gastrointestinal son causadas por virus, bacterias o parásitos. Los patógenos usualmente infectan a través de agua contaminada y/o alimentos contaminados.

20 Entre los causantes más conocidos de las infecciones del tracto gastrointestinal se encuentran, por ejemplo, Salmonella, especies de Campylobacter o de Escherichia coli, como p. ej. Escherichia coli enterohemorrágica (EHEC). Las gastroenteritis por intoxicación alimentaria están causadas mayoritariamente por estafilococos.

25 Lo más frecuente es que los patógenos del tracto gastrointestinal, como por ejemplo Salmonella, acaben en el sistema digestivo humano a través de alimentos. Los inventores han determinado que mediante el procedimiento de acuerdo con la invención se puede suprimir de forma eficiente los microorganismos de la superficie de los alimentos.

30 Por ejemplo, las Salmonella son bacterias presentes en todo el mundo. Una salmonelosis es una infección alimentaria típica que provoca diarrea. El patógeno se multiplica en el tracto gastrointestinal de los humanos y animales. Las Salmonella se pueden multiplicar rápidamente en alimentos no enfriados. Las bacterias acaban bajo ciertas circunstancias, también por una mala higiene en la cocina, en la comida, por ejemplo, a través de tablas de cortar o cuchillos sin limpiar.

35 Los alimentos contaminados habitualmente con Salmonella son, por ejemplo, huevos crudos o no totalmente cocidos y productos con huevo, como por ejemplo mayonesas, cremas o ensaladas con base de huevo o masa de pastelería cruda. Habitualmente los alimentos contaminados con Salmonella son también helados de postre, carne cruda, por ejemplo, carne picada o tartar, embutidos crudos, por ejemplo, salami o "mett". También los alimentos vegetales pueden estar contaminados con Salmonella.

40 Campylobacter son, por ejemplo, bacterias que se dan en todo el mundo las cuales provocan diarreas infecciosas. Las especies de Campylobacter viven sobretodo en el tracto digestivo de los animales, los cuales en su mayor parte no suelen enfermar. En Alemania son las Campylobacter los patógenos causantes de diarrea más habituales.

45 El foco principal de infección para Campylobacter es el consumo de alimentos que están contaminados por bacterias. Es habitual que la transferencia tenga lugar mediante carne avícola. Sin embargo, las Campylobacter no pueden proliferar en alimentos, aunque si pueden sobrevivir un tiempo en el exterior. También una falta de higiene en la cocina puede llevar a infecciones, por ejemplo, a través de tablas de cortar y/o cuchillos que tras la preparación de carne cruda no se limpian suficientemente.

50 Los alimentos contaminados habitualmente con Campylobacter son, por ejemplo, carne aviar o productos avícolas, leche cruda o productos lácteos crudos, carne picada o embutidos crudos, como por ejemplo "mett", y agua no tratada, por ejemplo, de una fuente, que no se han calentado suficientemente.

55 Escherichia coli enterohemorrágica (EHEC) se encuentra en el intestino de rumiantes como renos, ovejas, cabras, vacunos o ciervos. Las bacterias se expulsan mediante los excrementos de los animales. Como EHEC es relativamente poco sensible, puede sobrevivir en el exterior una semana. Son altamente infecciosas y una pequeña cantidad de gérmenes es suficiente para una transferencia. El pellejo de los vacunos y otros rumiantes puede estar contaminado por trazas de excrementos. Mediante el contacto y caricias a los animales, las bacterias pueden pasar a las manos y de ahí a la boca. Incluso el juego en praderas donde pacen rumiantes presenta, por ejemplo, un riesgo de infección para niños.

60 Mediante el empleo del procedimiento de acuerdo con la invención es posible la esterilización fotodinámica de superficies de zapatos, por ejemplo, las suelas, de forma sencilla.

65 Además, los inventores han determinado que el procedimiento de acuerdo con la invención también es adecuado para la esterilización fotodinámica de superficies de productos animales, por ejemplo, pellejos, piel, pelos, fibras o lana.

Las bacterias EHEC pueden, por ejemplo, por una higiene de manos insuficiente, pegarse a objetos que hayan estado en contacto y de ahí propagarse indirectamente.

5 Una transferencia a los humanos puede tener lugar a través de alimentos insuficientemente cocinados o crudos. Alimentos contaminados habitualmente con EHEC son, por ejemplo, leche cruda o productos lácteos crudos, productos cárnicos crudos o insuficientemente cocinados, como por ejemplo carne picada de vacuno (p.ej. hamburguesas) y embutidos crudos o verduras, por ejemplo, Teewurst. También son alimentos contaminados habitualmente con EHEC alimentos vegetales como verduras que a través del estiércol o agua no tratada están contaminadas con gérmenes, zumos de fruta sin pasteurizar que se hacen a partir de fruta contaminada, simiente que se utiliza para conseguir brotes de plantas, y todas las comidas a las que se transfiere los gérmenes por alimentos contaminados directamente o indirectamente a través de manos o utensilios de cocina sin limpiar.

15 Clostridium difficile es una bacteria que, por ejemplo, se da en todo el mundo. En humanos sanos, Clostridium difficile es una bacteria intestinal inocua. En el caso de que se haga retroceder la flora bacteriana intestinal en competencia mediante antibióticos, Clostridium difficile se puede multiplicar y producir toxinas que bajo ciertas circunstancias pueden llevar a una enfermedad diarreica suficientemente grave para ser mortal, por ejemplo, colitis asociada a antibióticos, especialmente si anteriormente se ha padecido una diarrea asociada a antibióticos.

20 Clostridium difficile es una de los gérmenes hospitalarios más frecuentes (patógenos nosocomiales). Además, Clostridium difficile puede generar formas resistentes en el tiempo, llamadas esporas, mediante las cuales las bacterias pueden, de acuerdo con el caso, sobrevivir incluso durante años fuera del tracto gastrointestinal. Una transferencia puede tener lugar por tanto también a través de objetos y superficies a las cuales puede fijarse el patógeno, como por ejemplo lavabos, tiradores, grifos y/o barandillas.

25 Los problemas descritos anteriormente se pueden evitar mediante el empleo del procedimiento de acuerdo con la invención, puesto que los patógenos causantes de enfermedades presentes en superficies contaminadas se pueden eliminar de forma efectiva tras el empleo del procedimiento de acuerdo con la invención.

30 En una forma de realización más preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea para la inactivación de microorganismos en una habitación, por ejemplo, una sala limpia o una sala de operaciones. Tras la aplicación en la habitación, por ejemplo, mediante rociado, nebulizado, vaporizado o pulverizado, se puede irradiar la habitación con una fuente de radiación adecuada que produce radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas, de tal forma que los microorganismos presentes resulten inactivados.

40 En otra forma de realización preferida, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se emplea para la inactivación de microorganismos en un fluido o en preparaciones líquidas. Fluidos o preparaciones líquidas adecuadas son, por ejemplo, dispersiones de colorantes, refrigerantes, fluidos de corte, lubricantes, líquido de frenos, lacas, pegamentos o aceites. Preferentemente, la preparación líquida es una preparación acuosa.

Preferentemente, el fluido es agua.

50 En estos casos se emplea al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, en el procesado de agua para la industria de bebidas y alimentos, química, farmacéutica, cosmética y eléctrica. Más allá se puede emplear al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, para el procesado de agua potable y de lluvia, el tratamiento de aguas residuales o el procesado de agua para su empleo en equipos de climatización.

60 En esta aplicación preferida de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, el fluido o preparación líquida se puede irradiar con una radiación electromagnética de longitud de onda e intensidad adecuadas con una fuente de radiación adecuada. Preferentemente, durante la irradiación con al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula

(102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se consigue una "autodesinfección" del fluido o de la preparación líquida.

5 En una aplicación más preferida de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se puede ligar a un portador sólido el derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de  
10 fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, y ser utilizado como parte de una matriz sólida.

15 Especialmente preferido es que al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos unido a un portador sólido se introduzca en el fluido a tratar, preferentemente agua o sangre.

20 Se prefiere especialmente que el portador sea un polímero, el cual lleve al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o  
25 éster y/o complejo de los mismos, unido al mismo de forma covalente. Este ensamblado que comprende el portado y al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, desarrolla actividad antimicrobiana tan pronto  
30 como se somete a radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a un objeto recubierto que contiene al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula  
35 (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos y/o con el cual está recubierto. Preferentemente, el objeto contiene al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona un derivado de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos y/o con el cual está recubierto.

40 Preferentemente, la superficie del objeto recubierto presenta al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo  
45 de los mismos.

Más preferentemente, la superficie del objeto recubierto presenta al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos.

50 El objeto recubierto a continuación puede ser irradiado con una fuente de radiación adecuada que genera una radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas. Preferentemente, el derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de  
55 fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos tiene un efecto de "autodesinfección" de la superficie del objeto recubierto durante la irradiación.

60 La irradiación se puede realizar directamente tras el tratamiento del objeto recubierto con al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, preferentemente tras la aplicación de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula  
65 (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable

- 5 y/o éster y/o complejo de los mismos sobre la superficie del objeto recubierto y/o aportar al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos en la superficie del objeto recubierto, preferentemente antes o durante el empleo del objeto recubierto.
- 10 Objetos adecuados son, por ejemplo, productos médicos, envases de alimentos, artículos de higiene, textiles, mangos, barandillas, lentes de contacto, materiales de construcción, billetes bancarios, monedas, fichas de apuestas, cartas, material deportivo, vajillas, cuberterías o aparatos electrónicos.
- 15 Objetos adecuados son igualmente aparatos o instalaciones con conducciones de agua y/o contenedores de agua, en los cuáles, por ejemplo, puede darse condensación de agua en la instalación durante el funcionamiento del aparato.
- 20 Por ejemplo, pequeñas cantidades de microorganismos pueden acabar en instalaciones de climatización a pesar del filtrado del aire procedente del exterior y sobrevivir ahí durante al menos un periodo corto de tiempo. El metabolismo de estos microorganismos puede generar un olor a podrido y viciado.
- 25 Además, en el uso de una instalación de climatización, por ejemplo, se retira y extrae la humedad del aire. Una gran parte del agua de condensación se elimina y fluye, por ejemplo, a través de un drenaje para el agua de condensación. No obstante, la humedad residual permanece sobre la superficie del evaporador de la instalación de climatización, especialmente cuando el sistema de climatización, por ejemplo, en un automóvil, se detiene tras la parada del motor y no se puede continuar igualando la temperatura.
- 30 Los microorganismos, por ejemplo, esporas de hongos y/o bacterias, que llegan al evaporador a través del aire y encuentran en el ambiente húmedo y caliente un clima ideal se pueden propagar sin obstáculos.
- 35 Puesto que, por ejemplo, los mohos representan un riesgo para la salud, las instalaciones de climatización deben ser esterilizadas regularmente y los microorganismos presentes ser eliminados mediante el empleo del procedimiento de acuerdo con la invención.
- 40 Mediante el cambio del filtro de la instalación de climatización, por ejemplo, filtros de polvo y/o polen, se puede, además, mediante el empleo del procedimiento de acuerdo con la invención, limpiar la carcasa del filtro y las zonas limítrofes de los tubos de aires de la instalación de climatización. Mediante la limpieza del evaporador de la instalación de climatización mediante el empleo del procedimiento de acuerdo con la invención se puede además eliminar los malos olores que se generan en la instalación de climatización.
- 45 Por ejemplo, las legionelas son bacterias que pueden provocar diferentes enfermedades en humanos, por ejemplo, molestias gripales o graves inflamaciones pulmonares. Las legionelas se multiplican, preferentemente a temperaturas entre 25 °C y 45 °C. Especialmente en sistemas acuíferos artificiales como conducciones de agua en edificios, encuentran los patógenos buenas condiciones de crecimiento debido a las temperaturas presentes. En los sedimentos o capas de un sistema de tubos pueden igualmente multiplicarse las legionelas. Por tanto, se puede emplear el procedimiento de acuerdo con la invención en combinación con un procedimiento para la eliminación de sedimentos y/o revestimientos.
- 50 Las legionelas se transfieren mediante agua atomizada, evaporada. Las gotitas que contienen patógenos se pueden transmitir por el aire y ser inspiradas. Fuentes posibles de infección son por ejemplo dispensadores de agua, especialmente duchas, humidificadores o grifos, incluso torres de refrigeración o instalaciones de climatización o instalaciones especiales que atomizan agua, por ejemplo, generadores de niebla, fuentes de niebla, fuentes ornamentales o similares. También es posible una transferencia en piscinas, cascadas, toboganes, hidromasajes y/o
- 55 fuentes. Mediante el empleo del procedimiento de acuerdo con la invención es posible evitar una infección con legionelas.
- 60 El procedimiento de acuerdo con la invención se puede emplear en aparatos o instalaciones con conducciones de agua y/o contenedores de agua, por ejemplo, aparatos o instalaciones que se utilizan en piscicultura.
- 65 Enfermedades piscícolas de tipo epidémico son, por ejemplo, una gran amenaza para la actividad económica de todas las granjas intensivas de peces, donde los peces de cultivo se mantienen en espacios estrechos. Para combatir las enfermedades piscícolas se utilizan, por ejemplo, antibióticos y/o aditivos químicos. Como aditivo químico se emplean, por ejemplo, cal apagada (hidróxido cálcico), agua oxigenada, preparados de ácido peracético, sulfato de cobre, cloramina, carbonato sódico, cloruro sódico o formaldehído.

5 Para reducir el empleo de antibióticos y/o los aditivos químicos mencionados anteriormente se puede emplear al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, para la desinfección fotodinámica de aparatos o instalaciones de piscifactoría, por ejemplo, peceras, estanques, bombas, filtros, tubos, redes, anzuelos o alfombras. Se puede incluso esterilizar fotodinámicamente, por ejemplo, peces y sus huevas.

10 Igualmente se pueden esterilizar fotodinámicamente terrarios, recipientes de acuarios, arena, grava y/o plantas verdes durante su utilización.

15 Aparatos electrónicos adecuados comprenden, por ejemplo, placas eléctricas, mandos a distancia, auriculares, dispositivos de manos libres, auriculares con micrófono, teléfonos móviles, elementos de mando como botones, interruptores, pantallas táctiles o teclados. Materiales de construcción adecuados comprenden por ejemplo cemento, vidrio, arena, grava, revestimientos de paredes, yeso, pavimentos o similares.

20 Revestimientos adecuados comprenden por ejemplo paneles de madera, azulejos, paneles de madera maciza, paneles de aglomerado de densidad media, paneles de madera contrachapados, paneles-multiplex, losas de hormigón de fibra, paneles de cartón de yeso, paneles de fibra de yeso, papel pintado sintético, materiales de espuma y/o celulosa.

25 Por ejemplo al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se puede emplear para la eliminación de mohos.

30 Preferentemente, una superficie enmohecida se puede tratar con al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos y a continuación con una fuente de radiación adecuada, ser irradiada con una radiación electromagnética de longitud de onda e intensidad adecuadas, por lo que a continuación se llega a una reducción, preferentemente inactivación, del moho en la superficie tratada.

35 En una forma de realización más preferida del objeto recubierto se trata de partículas recubiertas con al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, por ejemplo, partículas orgánicas o inorgánicas.

40 Más preferentemente, las partículas engloban al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster, y/o complejo de los mismos que se presenta unido covalentemente a las partículas.

45 En la forma de realización preferida, mencionada anteriormente, del empleo de acuerdo con la invención o del procedimiento de acuerdo con la invención, la irradiación se lleva a cabo con éxito de los microorganismos y de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, con radiación electromagnética de longitud de onda e intensidad adecuadas en presencia de un compuesto liberador de oxígeno, preferentemente peróxido, y/o al menos un gas que contenga oxígeno, preferentemente oxígeno.

50 Al menos el compuesto liberador de oxígeno y/o al menos el gas que contiene oxígeno, se pueden aplicar preferentemente antes o durante la irradiación con radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas.

55 Mediante un suministro adicional de oxígeno en forma al menos de compuesto que contiene oxígeno y/o al menos un gas que contiene oxígeno, antes o durante la irradiación de los microorganismos o de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos, se incrementa el rendimiento de las especies reactivas de oxígeno (ERO)

generadas, preferentemente radicales oxígeno y/o oxígeno-singulete.

De acuerdo con la invención, al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) y/o respectivamente una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo de los mismos se emplea como medicamento.

En los complejos farmacéuticamente aceptables, anteriormente mencionados, se trata preferentemente de complejos de inclusión de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona empleado de acuerdo con la invención de fórmula (100), y/o de fórmula (101), y/o de fórmula (102), y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a), preferentemente de al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de acuerdo con la invención de fórmula (1), y/o de fórmula (2), y/o de fórmula (3), y/o de fórmula (3a) con polivinilpirrolidona (PVP), ciclodextrinas o mezclas de los mismos.

Un procedimiento adecuado para la síntesis de complejos de inclusión del correspondiente derivado 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona se describe en:

S. Winter, N. Tortik, A. Kubin, B. Krammer, K. Plaetzer, Back to the roots: photodynamic inactivation of bacteria based on water-soluble curcumin bound to polyvinylpyrrolidone as a photosensitizer, Photochem. Photobiol. Sci., 2013,12, 1795-1802. DOI: 10.1039/C3PP50095K

La invención se ilustra a través de las siguientes figuras y ejemplos sin que quede restringida a los mismos.

La **Figura 1** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-0 en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 2** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-01a en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 3** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-01b en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 4** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-01c en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 5** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-01e en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 6** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-02 en comparación con los controles (solo PS, solo luz). Las **Figuras 7a y 7b** muestran la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-03 en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 8** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-04 en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 9** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-05 en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 10** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-08 en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 11** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-09b en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 12** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante cloruro de SACUR-10a en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 13** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-10b en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 14** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante cloruro de SACUR-10c en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 15** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato SACUR-11b en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 16** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-12a en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 17** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-13b en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 18** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-1a contra *E. coli* en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 19** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de RO-SACUR-1a en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 20** muestra la inactivación fotodinámica (PDI) de *E. coli* mediante clorhidrato de SACUR-14b en comparación con los controles (solo PS, solo luz). La **Figura 21** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-01a frente a *E. coli* ATCC 25922 (izquierda) y frente a *S. aureus* ATCC 25923 (derecha). La **Figura 22** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-03 frente a *E. coli* ATCC 25922 (izquierda) y frente a *S. aureus* ATCC 25923 (derecha). La **Figura 23** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-07 frente a *E. coli* ATCC 25922 (izquierda) y frente a *S. aureus* ATCC 25923 (derecha). La **Figura 24** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-01a BF2 frente a *S. aureus* ATCC 25923. La **Figura 25** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-09a frente a *S. aureus* ATCC 25923. La **Figura 26** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-11a frente a *S. aureus* ATCC 25923. La **Figura 27** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-11c frente a *S. aureus* ATCC 25923. La **Figura 28** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-12b frente a *S. aureus* ATCC 25923. La **Figura 29** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-13a frente a *S. aureus* ATCC 25923. La **Figura 30** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-13c frente a *S. aureus* ATCC 25923. La **Figura 31** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-14c frente a *S. aureus* ATCC 25923. La **Figura 32** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-15a frente a *S. aureus* ATCC 25923. La **Figura 33** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de

SACUR-15b frente a *S. aureus* ATCC 25923.

### Ejemplo 1) Preparación de diferentes derivados de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona

#### 5 Sumario de las síntesis

Todos los productos químicos empleados fueron obtenidos de proveedores habituales (TCI, ABCR, Acros, Merck und Fluka) y se emplearon sin más purificación. Los disolventes se destilaron antes del uso y en caso necesario se secaron de la forma usual. El DMF seco se adquirió de Fluka (Taufkirchen, DE).

10 Las cromatografías de capa fina se realizaron en láminas de aluminio para capa fina, recubiertas con gel de sílice 60 F254, de la marca Merck (Darmstadt, DE). Las cromatografías de capa preparativas se realizaron en placas de vidrio comerciales, recubiertas con gel de sílice 60 (20cm x 20 cm, Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, DE). Los compuestos se detectaron mediante luz UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ,  $333 \text{ nm}$ ) y parcialmente a simple vista o se colorearon con ninhidrina. Las cromatografías se realizaron con gel de sílice (0,060 – 0,200) de la marca Acros (Waltham, US).

15 Los espectros de RMN se calcularon en un espectrómetro Bruker Avance 300 (300 MHz [ $^1\text{H}$ -RMN], 75 MHz [ $^{13}\text{C}$ -RMN]) (Bruker Corporation, Billerica, EEUU).

20 Todos los desplazamientos químicos se indican en  $\delta$  [ppm] relativo al patrón externo (tetrametilsilano, TMS). Las constantes de acoplamiento se indican respectivamente en Hz; la caracterización de las señales: s = singulete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, br = ancho. La integración determina la cantidad relativa de átomos. La determinación inequívoca de las señales en el espectro del carbono se realizó mediante el método DEPT (ángulo de pulso:  $135^\circ$ ). Límites de fallo: 0,01 ppm para  $^1\text{H}$ -RMN, 0,1 ppm para  $^{13}\text{C}$ -RMN y 0,1 Hz para constantes de acoplamiento. El disolvente empleado se indica respectivamente para cada representapetro.

Los espectros de IR se registraron en un espectrómetro Biorad Excalibur FTS 3000 (BioRad Laboratories GmbH, Múnich, Alemania)

30 Los ES-MS se midieron con un espectrómetro ThermoQuest Finnigan TSQ 7000, todos los HR-MS se determinaron en un espectrómetro ThermoQuest Finnigan MAT 95 (respectivamente Thermo Fisher Scientific Inc, Waltham, EE. UU.), el argón sirvió como gas de ionización para FAB.

35 Los puntos de fusión se determinaron con ayuda del equipo de punto de fusión Büchi SMP-20 (Büchi Labortechnik GmbH, Essen, DE) mediante el uso de capilares de vidrio.

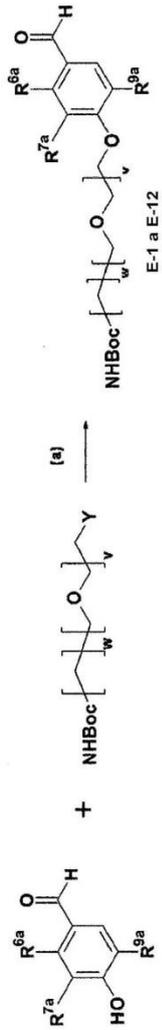
Todos los espectros UV/Vis se registraron con un espectrómetro Varian Cary 50 Bio UV/VIS, los espectros de fluorescencia con un espectrómetro Varian Cary Eclipse.

40 Los disolventes para las determinaciones de absorción y emisión se adquirieron con pureza representapetroscópica representapercial en Acros o Baker o bien Uvasol de Merck. Se empleó agua Millipore (18 M $\Omega$ , Milli Q<sub>Plus</sub>) para todas las mediciones.

#### 45 Síntesis de las estructuras aldehído

Los eductos y agentes alquilantes correspondientes representados en la Tabla 1 fueron comerciales.

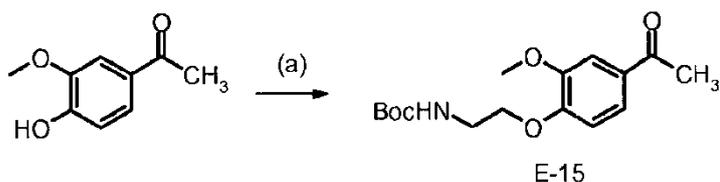
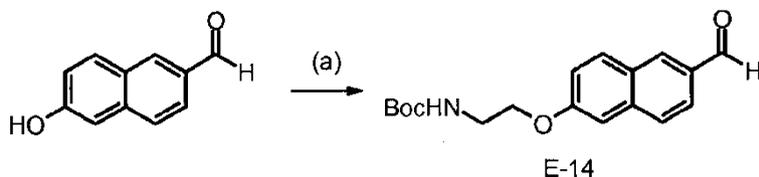
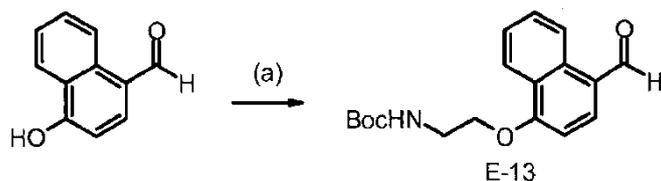
Como agentes alquilantes se emplearon los correspondientes bromuros de alquilo o tosilatos de alquilo.



**Sumario 1:** Síntesis de las estructuras aldehído; Condiciones: (a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI, DMF o DMSO, T = 60 – 80 °C.

Ejemplo	Educto			Agente alquilante			Producto			Rendimiento		
	R <sup>6a</sup> =	R <sup>7a</sup> =	R <sup>8a</sup> =	W	V	Y	R <sup>6a</sup> =	R <sup>7a</sup> =	R <sup>8a</sup> =	W	V	
E-1	H	H	H	1	0	Br	H	H	H	1	0	76 %
E-2	H	Me	H	1	0	Br	H	Me	H	1	0	73 %
E-3	H	OMe	H	1	0	Br	H	OMe	H	1	0	79 %
E-4	OMe	H	H	1	0	Br	OMe	H	H	1	0	71 %
E-5	H	OMe		1	0	Br	H	OMe	I	1	0	66 %
E-6	H	OMe	H	1	1	TsO	H	OMe	H	1	1	72 %
E-7	H	OBz	H	2	0	Br	H	OBz	H	2	0	82 %
E-8	H	OH	H	1	0	Br	H	OH	H	1	0	17 %
E-9	H	OH	H	1	0	Br	H	OC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	1	0	39 % (2 pasos)
E-10	H	OH	H	1	0	Br	H	O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	H	1	0	33 % (2 pasos)
E-11	H	OH	H	1	0	Br	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc	H	1	0	69 %
E-12	H	OH	OH	1	0	Br	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHBoc	1	0	61 %

**Tabla 1:** Síntesis de las estructuras aldehído; Condiciones: (a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI, DMF o DMSO, T = 60 – 80 °C.



5

**Sumario 2:** Síntesis de otras estructuras aldehído; Condiciones: (a)  $K_2CO_3$ , KI, DMF o DMSO, T = 60 – 80 °C

### 1.1 Vainillina sustituida

10

#### 1.1.1 Normas generales:

10 mmol de los eductos correspondientes se dispusieron bajo nitrógeno en 20 mL DMF:

- 15 (I) 4-hidroxibenzaldehído (1.22 g, 10 mmol)  
 (II) vainillina (1.52 g, 10 mmol)  
 (III) benciloxivainillina (2.28 g, 10 mmol)  
 (IV) 6-hidroxi-2-naftaldehído (1.72 g, 10 mmol)  
 (V) 4-hidroxi-3-metoxi-acetofenona (1.66 g, 10 mmol)

20

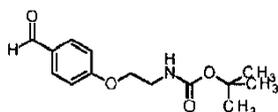
El correspondiente reactivo alquilante (12 - 15 mmol, 1,2 – 1,5 eq) en DMF (10 mL) y  $K_2CO_3$  (2,76 g, 20 mmol) se añadieron sucesivamente. La mezcla se agitó 24h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras el enfriado a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con 60 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo tres veces con 40 mL cada vez de disolución acuosa saturada de sal y una vez con 50 mL de agua. Se separó la fase orgánica, se secó con  $MgSO_4$  y se rotavaporó.

25

Para la purificación de los productos se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice.

#### **E-1: 4-(2-N-terc-butiloxicarbonil-aminoetoxi)benzaldehído**

30



Educto: 4-Hidroxibenzaldehído.

35 Como reactivo de alquilación se empleó 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilbromuro (3,34 g, 15 mmol).

**Rendimiento:** 76 % del teórico, 2,5 g de sólido amarillo pálido

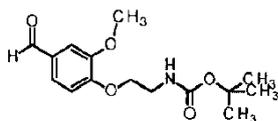
**Masa molecular** = 265,30 g/mol; **Fórmula molecular** =  $C_{14}H_{19}NO_4$

40

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  = 9.87 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.09 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 10.4, 5.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H). **MS** (ESI,  $CH_2Cl_2/MeOH$  + 10 mmol  $NH_4OAc$ ): 288.1 (17 %,  $MNa^+$ ), 265.1 (1 %,  $MH^+$ ), 210.1 (100 %,  $MH^+-C_4H_9$ ), 166.1 (19 %,  $MH^+-boc$ )

#### **E-3: 3-metoxi-4-(2-N-terc-butiloxicarbonil-aminoetoxi)benzaldehído**

45



Educto: Vainillina (4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehído).

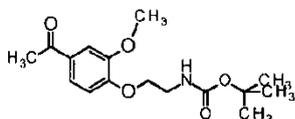
5 Como reactivo de alquilación se empleó 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilbromuro (3,34 g, 15 mmol).

**Rendimiento:** 79 % del teórico, 2.54 g de sólido amarillo pálido

**Masa molecular** = 295.34 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

10 **<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 9,85 (s, 1H), 7,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,15 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,60 (dd, J = 10,6, 5,3 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 318,1 (13 %, MNa<sup>+</sup>), 296,1 (100 %, MH<sup>+</sup>), 240,1 (45 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 196,1 (9 %, MH<sup>+</sup>-boc).

15 **E-15: 3-metoxi-4-(2-N-terc-butiloxicarbonil-aminoetoxi)acetofenona**



Preparación como se describe en A.1).

20 Educto: 4-Hidroxi-3-metoxiacetofenona (Acetovainillona).

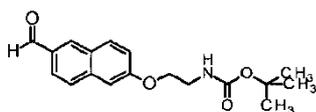
Como reactivo de alquilación se empleó 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilbromuro (3,34 g, 15 mmol).

25 **Rendimiento:** 77 % del teórico, 2.75 g de sólido amarillo pálido

**Masa molecular** = 309.36 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>

30 **<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,12 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (q, 5,3 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 332.1 (29 %, MNa<sup>+</sup>), 309.1 (2 %, MH<sup>+</sup>), 254.1 (33 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 210.1 (100 %, MH<sup>+</sup>-boc).

**E-14: 6-(2-N-terc-butiloxicarbonil-aminoetoxi)naftalen-2-carbaldehído**



35 Educto: 6-Hidroxi-2-naftaldehído.

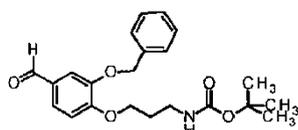
Como reactivo de alquilación se empleó 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilbromuro (3,34 g, 15 mmol).

40 **Rendimiento:** 71 % del teórico, 2.30 g de sólido amarillo pálido

**Masa molecular** = 315.37 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

45 **<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 10.09 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.18 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 338.2 (11 %, MNa<sup>+</sup>), 316.2 (12 %, MH<sup>+</sup>), 260.1 (100 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 216.1 (14 %, MH<sup>+</sup>-boc)

50 **E-7: 3-Benciloxi-4-(2-N-terc-butiloxicarbonil-aminopropiloxi)benzaldehído**



Educto: Benciloxivainillina (4-Benciloxi-3-metoxibenzaldehído).

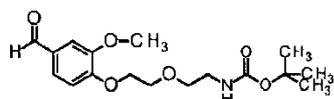
Como reactivo alquilante se empleó 2-(terc-butoxicarbonilamino)propilbromuro (3,34 g, 15 mmol).

**Rendimiento:** 82 % del teórico, 2.64 g de sólido amarillo pálido

**Masa molecular** = 385.45 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>

**<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 9.74 (s, 1H), 7.44 – 7.16 (m, 7H), 6.91 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.21 (m, 2H), 4.08 (td, J = 5.6, 2.2 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.36 (s, 9H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 408.2 (37 %, MNa<sup>+</sup>), 386.1 (2 %, MH<sup>+</sup>), 330.1 (63 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 286.1 (100 %, MH<sup>+</sup>-boc).

**E-6: 3-Metoxi-4-(2-N-terc-butiloxycarbonil-aminoetoxi-etoxi)benzaldehído**



Educto: Vainillina (4-Hidroxi-3-metoxibenzaldehído).

Como reactivo alquilante se empleó 2-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etoxi]etil-4-metilbenzensulfonato (4,26 g, 12 mmol).

**Rendimiento:** 72 % del teórico; 2,78 g de sólido amarillo pálido

**Masa molecular** = 339.39 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>

**<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 9,76 (s, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (dd, J = 7,4, 2,6 Hz, 2H), 3,26 (m, 2H), 1,35 (s, 9H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 356,9 (100 %, MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>), 339,9 (41 %, MH<sup>+</sup>), 239,9 (6 %, MH<sup>+</sup>-boc).

**1.1.2 Normas generales:**

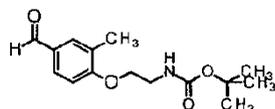
15 mmol de los eductos correspondientes se dispusieron bajo nitrógeno en 10 mL DMF:

(VI) 4-hidroxi-3-metil-benzaldehído (2.04 g, 15 mmol)

(VII) 4-hidroxi-2-metoxi-benzaldehído (2.28 g, 15 mmol)

El correspondiente reactivo alquilante (12 - 15 mmol, 1,2 – 1,5 eq) en DMF (20 mL) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.14 g, 30 mmol) se añadieron sucesivamente. La mezcla se agitó 24h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras el enfriado a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con 120 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo tres veces con 40 mL cada vez de disolución acuosa saturada de sal y una vez con 40 mL de agua. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se rotavaporó. Para la purificación de los productos se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice.

**E-2: 3-Metil-4-(2-N-terc-butiloxycarbonil-aminoetoxi)benzaldehído**



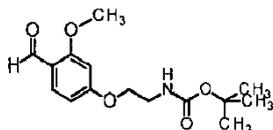
Educto: 4-Hidroxi-3-metil-benzaldehído.

Como reactivo de alquilación se empleó 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilbromuro (5.02 g, 22.5 mmol).

**Rendimiento:** 73 % del teórico, 3,44 g de sólido amarillo

**Masa molecular** = 279,34 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

**<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 9.85 (s, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.11 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 302.1 (11 %, MNa<sup>+</sup>), 280.1 (9 %, MH<sup>+</sup>), 224.1 (100 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 180.1 (4 %, MH<sup>+</sup>-boc).

**E-4: 2-Metoxi-4-(2-N-terc-butiloxycarbonil-aminoetoxi)benzaldehído**

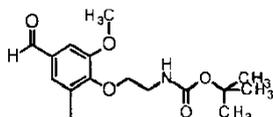
5 Educto: 4-Hidroxi-2-metoxi-benzaldehído.

Como reactivo de alquilación se empleó 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilbromuro (5.02 g, 22.5 mmol).

**Rendimiento:** 71 % del teórico, 3.94 g de sólido amarillo pálido

10 **Masa molecular** = 295.34 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

**<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 10.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 6.58 – 6.46 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.07 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 318,1 (8 %, MNa<sup>+</sup>), 296,1 (100 %, MH<sup>+</sup>), 240,1 (87 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 196,1 (3 %, MH<sup>+</sup>-boc).

**E-5: 3-Metoxi-4-(2-N-terc-butiloxycarbonil-aminoetoxi)-5-yodo-benzaldehído**

20 5-yodovainillina (4,17 g, 15 mmol) se colocó bajo nitrógeno en 10 mL de DMF. Como reactivo alquilante se empleó 2-(terc-Butoxicarbonilamino)etilbromuro (5,02 g, 22,5 mmol) que se disolvió en 20 mL DMF. El reactivo alquilante y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,14 g, 30 mmol) se añadieron sucesivamente. La mezcla se agitó 24h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras el enfriado a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con 120 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo tres veces con 40 mL cada vez de disolución acuosa saturada de sal y una vez con 40 mL de agua. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se rotavaporó. Para la purificación de los productos se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice.

25 **Rendimiento:** 66 % del teórico, 3,07 g de sólido amarillo

30 **Masa molecular** = 421,23 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>5</sub>

**<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 9,82 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,17 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,52 (dd, J = 10,3, 5,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 444.1 (6 %, MNa<sup>+</sup>), 422.1 (3 %, MH<sup>+</sup>), 366.0 (63 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 322.0 (100 %, MH<sup>+</sup>-boc).

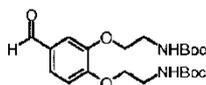
**1.2 Aldehídos sustituidos varias veces**

El educto correspondiente se dispuso bajo nitrógeno en 10 mL DMF:

40 (VIII) 3,4-dihidroxibenzaldehído (3.45 g, 25 mmol)

(IX) 3,4,5-trihidroxibenzaldehído (2.31 g, 15 mmol)

45 Como reactivo alquilante se empleó 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilbromuro (11,2 g, 50 mmol, 2eq), que se disolvió en 30 mL DMF. El reactivo alquilante y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.8 g, 100 mmol) se añadieron sucesivamente. La mezcla se agitó 16h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió una segunda porción del reactivo alquilante (50 mmol, 2 eq) en 20 mL DMF y la mezcla se agitó otras 24 h a 80°C. Tras el enfriado a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con 250 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo tres veces con 150 mL cada vez de disolución acuosa saturada de sal y una vez con 100 mL de agua. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se rotavaporó. Para la purificación de los productos se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice (Eluyente: al inicio PE:EE = 3:1, después PE:EE = 3:2).

**E-11: 3,4-bis-(2-N-terc-butiloxycarbonil-aminoetoxi)benzaldehído**

55

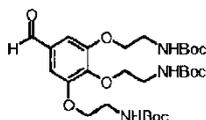
Educto: 3,4-Dihidroxibenzaldehído

**Rendimiento:** 8,1 g de cristal amarillo pálido, 69 % del teórico

**Masa molecular** = 424,50 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

**<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 9.83 (s, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.17 – 4.06 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 447.2 (100 %, MNa<sup>+</sup>), 425.2 (70 %, MH<sup>+</sup>), 369.2 (49 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 269.1 (78 %, MH<sup>+</sup>-boc).

**E-12: 3,4,5-tris-(2-*N*-terc-butiloxycarbonil-aminoetoxi)benzaldehído**



Educto: 3,4,5-Trihidroxibenzaldehído

**Rendimiento:** 6.22 g de cristal amarillo pálido, 61 % del teórico

**Masa molecular** = 583.68 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>

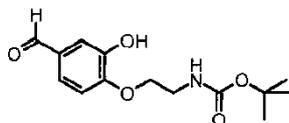
**<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 9.82 (s, 1H), 7.11 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 4.6 Hz, 6H), 3.62 – 3.51 (m, 4H), 3.42 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 27H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 606.3 (47 %, MNa<sup>+</sup>), 584.3 (100 %, MH<sup>+</sup>), 528.3 (4 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 484.3 (23 %, MH<sup>+</sup>-boc).

**1.3 Mezclas de benzaldehídos sustituidos**

**Etapas 1:**

3,4-Dihidroxibenzaldehído (3,45 g, 25 mmol) se dispuso bajo nitrógeno en 20 mL DMF. 2-(terc-Butoxicarbonilamino)etilbromuro (6,72 g, 30 mmol) en 30 mL DMF y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,6 g, 33 mmol) se añadieron sucesivamente. La mezcla se agitó 24 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras el enfriado a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con 150 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo tres veces con 100 mL cada vez de disolución acuosa saturada de sal y una vez con 100 mL de agua. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se rotavaporó. Para la purificación de los productos se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice.

**E-8: 3-Hidroxi-4-(2-*N*-terc-butiloxycarbonil-aminoetoxi)benzaldehído**

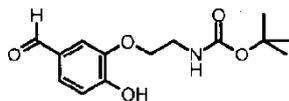


**Rendimiento:** 1.48 g de cristal amarillo pálido, 17 % del teórico

**Masa molecular** = 281.31 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>

**<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 9,78 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,13 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,58 (dd, *J* = 10,6, 5,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 304.1 (19 %, MNa<sup>+</sup>), 282.1 (2 %, MH<sup>+</sup>), 226.1 (100 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 182.1 (42 %, MH<sup>+</sup>-boc).

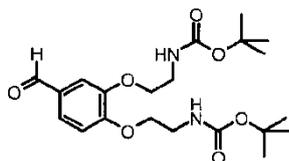
**E-8a: 4-Hidroxi-3-(2-*N*-terc-butiloxycarbonil-aminoetoxi)benzaldehído**



**Rendimiento:** 2.60 g de cristal amarillo pálido, 37 % del teórico

Masa molecular = 281,31 g/mol; - **Fórmula molecular** = C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>

**E-11: 3,4-bis-(2-N-terc-butiloxicarbonil-aminoetoxi)benzaldehído**



5

**Rendimiento:** 1.38 g de cristal amarillo pálido, 13 % del teórico

Masa molecular = 424,50 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

10

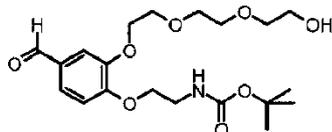
<sup>1</sup>H-RMN y MS como arriba.

**Etapa 2:**

15 1,41 g (5 mmol) de 3-Hidroxi-4-(2-N-terc-butiloxicarbonil-aminoetoxi)benzaldehído (E-8) se dispuso bajo nitrógeno en 10 mL DMF. El correspondiente reactivo alquilante trietilenglicol-monotosilato o 1-bromooctanol disuelto en 10 mL DMF y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,07 g, 15 mmol) se añadieron sucesivamente. La mezcla se agitó 24 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras el enfriado a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con 80 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo tres veces con 50 mL cada vez de disolución acuosa saturada de sal y una vez con 50 mL de agua. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se rotavaporó. Para la purificación de los productos se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice.

20

**E-10: 3-(2-(2-(2-Hidroxi-etoxi)etoxi)etoxi)-4-(2-N-terc-butiloxicarbonil-aminoetoxi)benzaldehído**



25

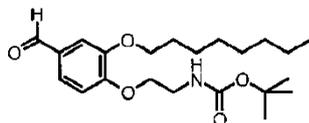
Como reactivo alquilante se empleó trietilenglicol-monotosilato (3,04 g, 10 mmol). Cromatografía en columna con EE → EE/EtOH = 3:1

30 **Rendimiento:** 1.53 g de cristal amarillo pálido, 74 % del teórico

Masa molecular = 413.47 g/mol; **fórmula molecular** = C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>

35 **<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 9.83 (s, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 5.3, 3.4 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.92 (dd, J = 5.3, 3.4 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.6 Hz, 6H), 3.66 – 3.61 (m, 2H), 3.58 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 436.2 (35 %, MNa<sup>+</sup>), 414.2 (33 %, MH<sup>+</sup>), 370.2 (5 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 314.2 (100 %, MH<sup>+</sup>-boc).

40 **E-9: 3-Octiloxi-4-(2-N-terc-butiloxicarbonil-aminoetoxi)benzaldehído**



Como reactivo alquilante se empleó 1-bromooctanol (1,93 g, 10 mmol). Cromatografía en columna con PE:EE = 3:1

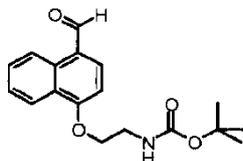
45 **Rendimiento:** 1.53 g de cristal amarillo pálido, 78 % del teórico

Masa molecular = 393.53 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub>

50 **<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 9.81 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 10.2, 5,0 Hz, 2H), 1,91 – 1.76 (m, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.36 – 1.16 (m, 8H), 0.90 – 0.80 (m, 3H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 416.2 (51 %, MNa<sup>+</sup>), 396.2 (4 %, MH<sup>+</sup>), 338.2 (7 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 294.2 (100 %, MH<sup>+</sup>-boc).

#### 1.4 Naftaldehído sustituido

##### E-13: 4-(2-N-terc-butiloxicarbonil-aminoetoxi)naftalen-1-carbaldehído



5

4-Hidroxinaft-1-aldehído (1,74 g, 10 mmol) se dispuso bajo nitrógeno en 10 mL DMF. 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilbromuro (4.4 g, 20 mmol) en 10 mL DMF, yoduro potásico (10 mmol, 1.66 g) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.5 g, 20 mmol) se añadieron sucesivamente. La mezcla se agitó 24 h a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Tras el enfriado a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con 80 mL de acetato de etilo y la fase orgánica se extrajo tres veces con 50 mL cada vez de disolución acuosa saturada de sal y una vez con 100 mL de agua. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se rotavaporó. El producto crudo se lavó con EE/PE 1:19, para eliminar el exceso de reactivo. A continuación, el sólido naranja se extrajo con EE/PE 1:2 (3x 100 mL) y se filtró el precipitado. La disolución se rotavaporó y el residuo se disolvió en 250 mL de éter dietílico. La fase orgánica se agitó dos veces con 50 mL de NaOH 3M cada una y una vez con 100 mL de agua. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se rotavaporó. Para la purificación de los productos se realizó una cromatografía en columna de gel de sílice. **Rendimiento:** 2.08 g de compuesto sólido amarillo pálido, 47 % del teórico, **masa molecular** = 315.37 g/mol; **fórmula molecular** = C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

**<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 10.19 (s, 1H), 9.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 1H), 6.94 – 6.82 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.29 (dd, J = 6.9, 3.2 Hz, 2H), 3.73 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

**MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 338.2 (16 %, MNa<sup>+</sup>), 316.2 (19 %, MH<sup>+</sup>), 260.1 (100 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 216.1 (4 %, MH<sup>+</sup>-boc).

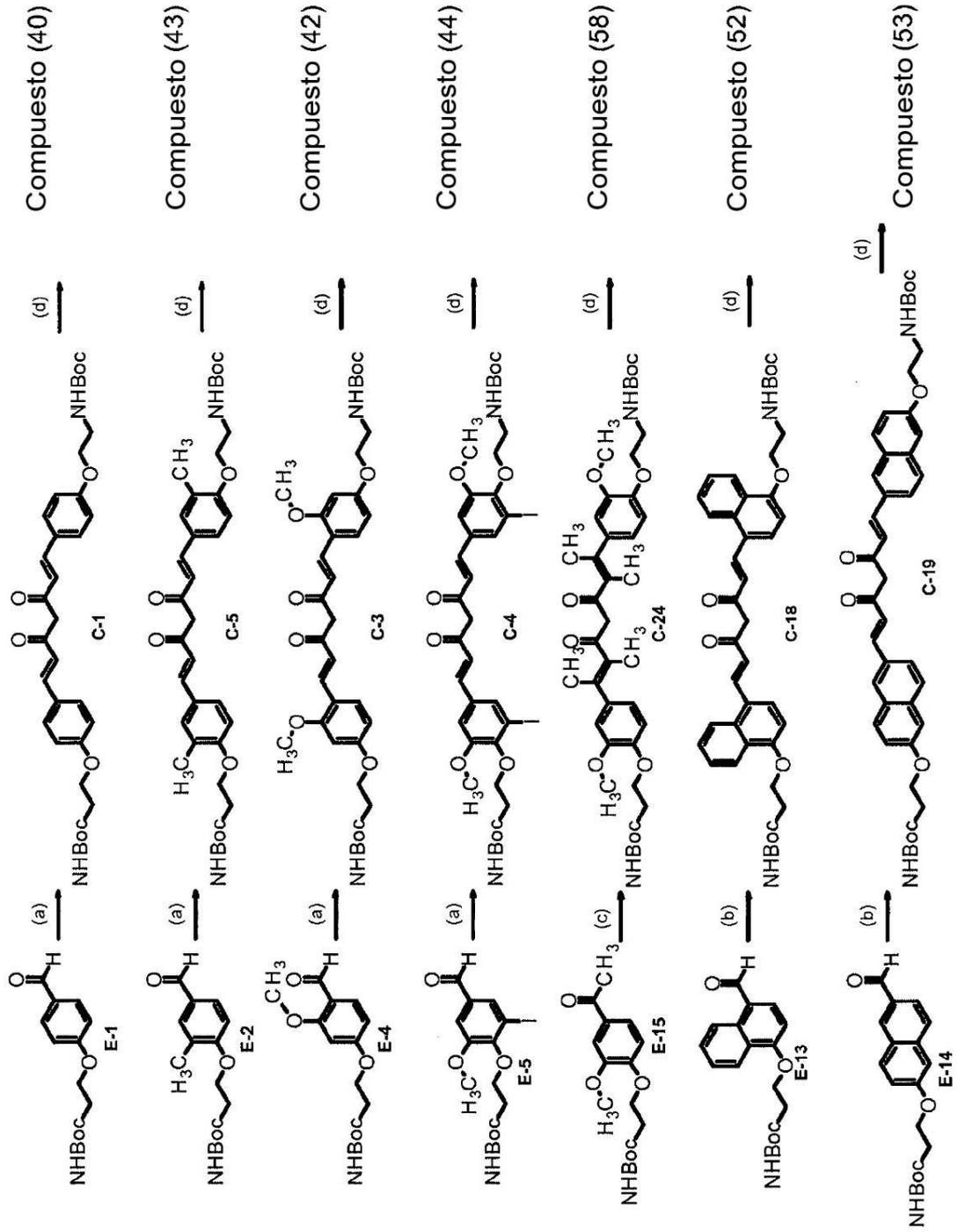
#### Síntesis de Curcumina sustituida

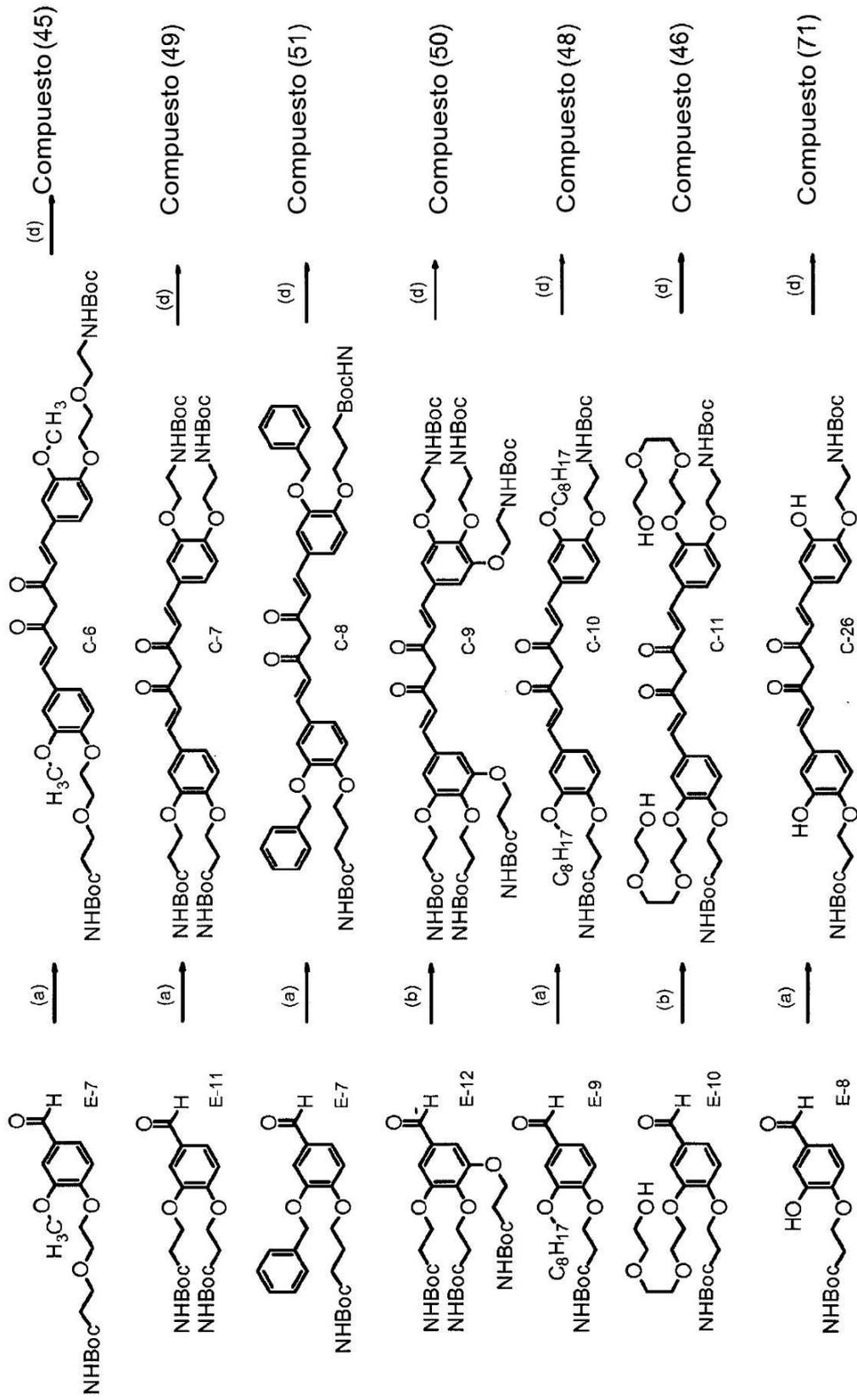
A partir de las etapas previas descritas arriba se sintetizaron las Curcuminas correspondientes como Curcumina protegida como terc-Butiloxicarbonil (Boc). El grupo protector Boc se eliminó a continuación.

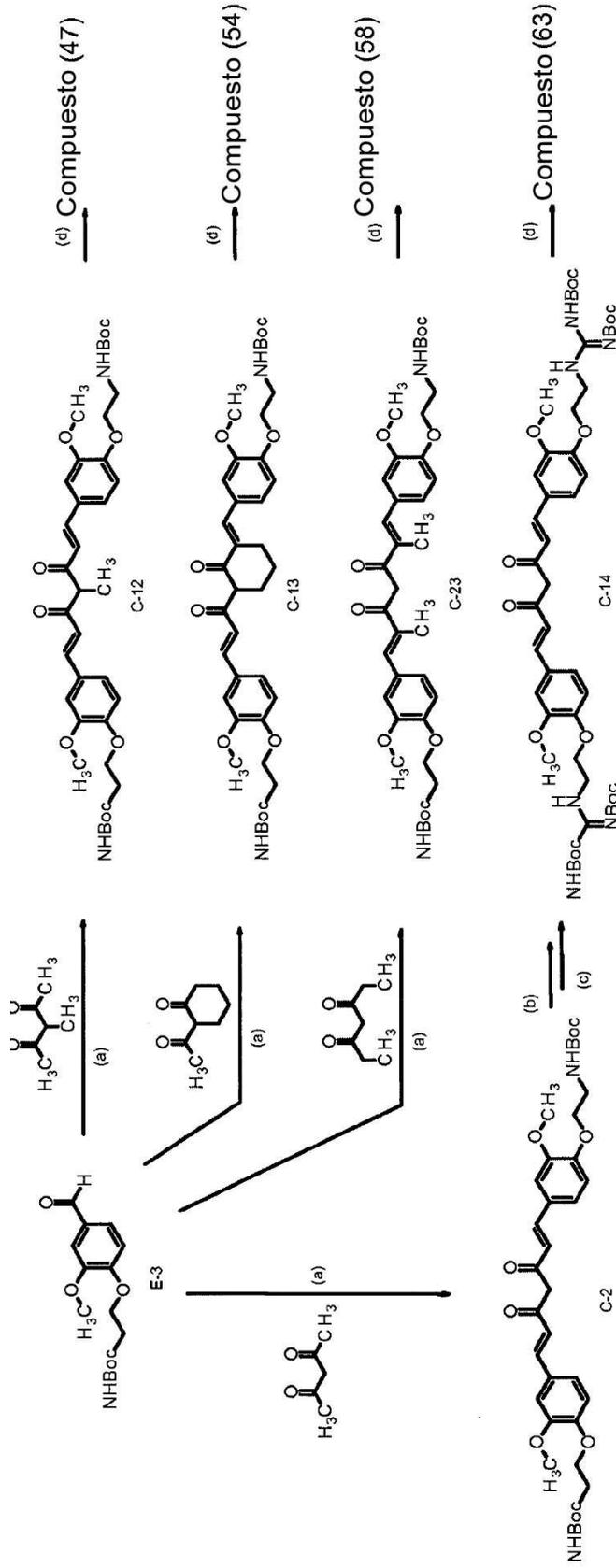
##### 2.1 Síntesis de curcuminas sustituidas simétricamente

**Sumario 3:** Síntesis de diferentes Curcuminas sustituidas simétricamente; Condiciones: (a) acetilacetona, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, B(OBu)<sub>3</sub>, n-butilamina, acetato de etilo, 80 °C, 6 h, después hidrólisis con HOAc 40 % durante la noche, TA; (b) acetilacetona, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, B(OBu)<sub>3</sub>, n-butilamina, DMF, 80 °C, 6 h, después hidrólisis con HOAc 40 % durante la noche, TA; (c) 3,5-heptandiona, B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, B(OBu)<sub>3</sub>, n-butilamina, DMF, 80 °C, 6 h, después hidrólisis con HOAc 40 % durante la noche, TA; (d) DCM, TFA, TA, 5 h; después intercambiador iónico Amberlita IRA-958, agua.

40



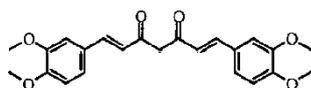




**Sumario 4:** Síntesis de Curcuminas sustituidas simétricamente partiendo de E-3; Condiciones: (a)  $B_2O_3$ ,  $B(OBu)_3$ , n-butilamina, DMF o acetato de etilo,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , 6 h, después hidrólisis con HOAc 40 % durante la noche, TA; (b) DCM, TFA, 5 h; (c) 1,3-di-boc-2-(trifluorometil-sulfonyl)guanidina, DCM, trietilamina,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$  TA, 4 h; (d) DCM, TFA, TA, 5 h; después intercambiador iónico Amberlita IRA-958, agua

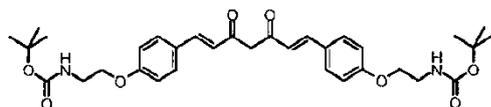
**2.1.1 Normas generales:**

La acetilacetona (0,1 g, 1 mmol) y el óxido de boro B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0,07 g, 1 mmol) se disolvieron en acetato de etilo (2 mL) y se agitaron a 50 °C durante 30 minutos. El benzaldehído (20 mmol) sustituido en acetato de etilo (3 mL) y borato de tributilo (0.7 g, 3 mmol) se añadieron sucesivamente y la mezcla se agitó durante otra media hora. Ahora se añadió gota a gota durante 5 minutos n-butilamina (0,1 mL en 1 mL EE). Tras otras cinco horas de agitación a 50 °C la reacción se dejó reposar durante la noche. La disolución se rotavaporó y el residuo se secó brevemente al vacío. Por 1 g de producto crudo se añadieron 10 mL de acetato de etilo y se disolvió el producto crudo. Para la hidrólisis posterior del complejo de boro se añadió el doble de volumen de ácido acético al 50 % (20 mL por 1 g de producto crudo). Tras la agitación durante 24 h a temperatura ambiente protegida de la luz, la mezcla de disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se extrajo tres veces con EE (3x 20 mL) y se filtró la sal no disuelta. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (30 mL), se secaron con MgSO<sub>4</sub> y finalmente el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE. La fracción pura de la Curcumina obtenida se disolvió a continuación en el mínimo de acetato de etilo posible. Mediante el goteo de esta disolución en un exceso de éter de petróleo el producto precipitó como polvo fino amarillo anaranjado.

**1.7-bis(3,4-dimetoxifenil)hepta-1,6-dieno-3,5-diona (tetrametoxicurcumina)**

Del correspondiente aldehído se emplearon: 334 mg = 2 mmol, cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE = 2:5 → 1:2

**Rendimiento:** 289 mg, 73 % del teórico, sólido naranja viscoso y polvo amarillo anaranjado. Masa molecular = 396,44 g/mol; Fórmula molecular = C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>

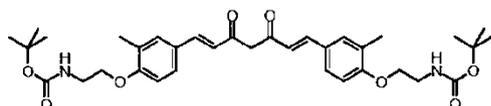
**C-1: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-(7-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil)-fenoxi)-etil]-carbámico**

Del aldehído correspondiente **E-1** se emplearon: 530 mg = 2 mmol, cromatografía en columna en gel de sílice con acetona / PE = 1:3 → 2:3

**Rendimiento:** 363 mg, 67 % del teórico, sólido amarillo y polvo amarillo

**Masa molecular** = 594,71 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

**<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.61 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.50 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.05 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 3.60 – 3.48 (m, 4H), 1.45 (s, 18H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 595,3 (100 %, MH<sup>+</sup>), 539.2 (18 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>).

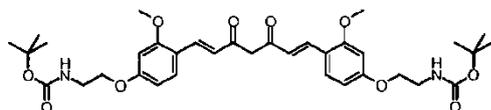
**C-5: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-(7-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metil-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil)-2-metil-fenoxi)-etil]-carbámico**

Del correspondiente aldehído **E-2** se emplearon: 559 mg = 2 mmol, cromatografía en columna en gel de sílice con acetona / PE = 1:3 → 2:3

**Rendimiento:** 442 mg, 59 % del teórico, sólido amarillo anaranjado y polvo amarillo anaranjado.

**Masa molecular** = 622,77 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

**<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7,59 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 10,8 Hz, 4H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,58 (m, 4H), 2,25 (s, 6H), 1,46 (s, 18H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 623.3 (100 %, MH<sup>+</sup>), 567.3 (21 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>).

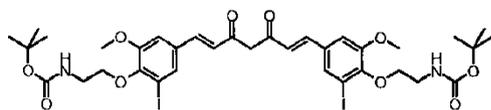
**C-3: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-{7-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-2-octiloxi-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil}-3-octiloxi-fenoxi)-etil]-carbámico**

5 Del correspondiente aldehído **E-4** se emplearon: 591 mg = 2 mmol, cromatografía en columna en gel de sílice con acetona / PE = 1:3 → 2:3

10 **Rendimiento:** 393 mg, 58 % del teórico, sólido naranja viscoso y polvo amarillo anaranjado.

**Masa molecular** = 654,76 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

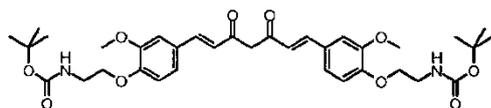
15 **<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.89 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 6.52 – 6.39 (m, 4H), 4.99 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 5,1 Hz, 4H), 3.88 (s, 6H), 3.55 (m, 4H), 1.45 (s, 18H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 655,3 (100 %, MH<sup>+</sup>).

**C-4: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-{7-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metoxi-5-yodo-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil}-2-octiloxi-6-yodo-fenoxi)-etil]-carbámico**

20 Del correspondiente aldehído **E-5** se emplearon: 842 mg = 2 mmol, cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE = 1:4 → 1:2

25 **Rendimiento:** 580 mg, 64 % del teórico, sólido naranja viscoso y polvo amarillo anaranjado. **Masa molecular** = 906,56 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

30 **<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7,57 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H), 7,02 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 6,51 (d, *J* = 15,8 Hz, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,90 (s, 6H), 3,52 (m, 4H), 1,46 (s, 18H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 929,1 (100 %, MNa<sup>+</sup>), 907,1 (100 %, MH<sup>+</sup>), 807,1 (42 %, MH<sup>+</sup>-boc).

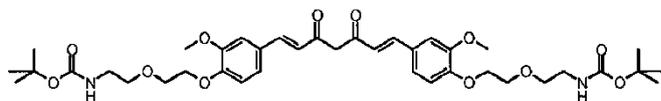
**C-2: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-{7-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil}-2-metoxi-fenoxi)-etil]-carbámico**

35 Del correspondiente aldehído **E-15** se emplearon: 590 mg = 2 mmol, cromatografía en columna en gel de sílice con acetona / PE = 1:3 → 2:3

40 **Rendimiento:** 354 mg, 54 % del teórico, sólido naranja viscoso y polvo amarillo anaranjado.

**Masa molecular** = 654,76 g/mol, **Fórmula molecular** = C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

45 **<sup>1</sup>H RMN:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.58 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 7.14 – 6.99 (m, 4H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.90 (s, 6H), 3.56 (m, 4H), 1.44 (s, 18H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 655,3 (100 %, MH<sup>+</sup>), 555,3 (26 %, MH<sup>+</sup>-boc).

**C-6: Éster terc-butílico del ácido (2-{2-[4-(7-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil)-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil]-2-metoxi-fenoxi]-etoxi)-etil)-carbámico**

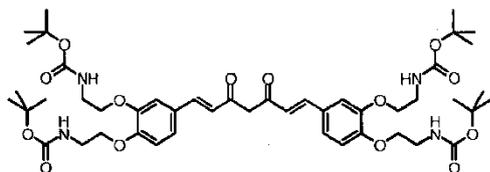
50 Del correspondiente aldehído **E-7** se emplearon: 679 mg = 2 mmol

**Rendimiento:** 349 mg, 47 % del teórico, sólido naranja viscoso o polvo naranja, cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetona / PE = 1:2 → 1:1

**Masa molecular** = 742,87 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.59 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.18 – 7.03 (m, 4H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.24 – 4.15 (m, 4H), 3.91 (s, 6H), 3.88 – 3.83 (m, 4H), 3.61 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3.33 (m, 4H), 1.43 (s, 18H). **MS:** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 671,3 (51 %, MNa<sup>+</sup>), 655,3 (86 %, MH<sup>+</sup>), 555,3 (100 %, MH<sup>+</sup>-boc).

**C-7: Éster terc-butílico del ácido {2-[4-{7-[3,4-bis-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil}-2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenoxi]-etil}-carbámico**



Del correspondiente aldehído **E-11** se emplearon: 850 mg = 2 mmol

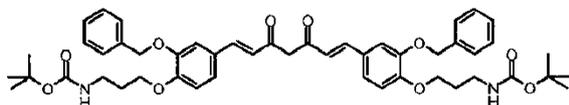
**Rendimiento:** 374 mg, 41 % del teórico, sólido naranja muy viscoso y polvo naranja rojizo.

Cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE = 1:3 → 1:2

**Masa molecular** = 913,08 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>47</sub>H<sub>68</sub>N<sub>4</sub>O<sub>14</sub>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.57 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 4H), 6.98 – 6.86 (m, 2H), 6.50 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 5.28 (s, 4H), 4.10 (t, J = 4.4 Hz, 8H), 3.55 (m, 8H), 1.46 (s, 18H), 1.45 (s, 18H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 913,5 (100 %, MH<sup>+</sup>), 457,3 (7 %, (M+2H<sup>+</sup>)<sup>2+</sup>):

**C-8: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-{7-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-Benciloxi-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil}-2-Benciloxi-fenoxi)-etil]-carbámico**



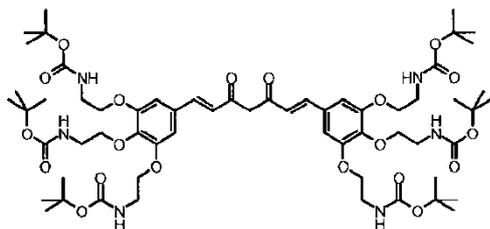
Del correspondiente aldehído **E-7** se emplearon: 738 mg = 2 mmol

**Rendimiento:** 518 mg, 62 % del teórico, sólido duro naranja o polvo naranja, cromatografía en columna de sobre gel de sílice con acetona / PE = 1:3 → 2:3

**Masa molecular** = 835.02 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>49</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.55 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.45 – 7.31 (m, 10H), 7.14 – 7.04 (m, 4H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.22 (s, 4H), 4.14 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 3.39 (m, 4H), 2.09 – 2.00 (m, 4H), 1.41 (s, 18H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 857.4 (100 %, MNa<sup>+</sup>), 835.4 (76 %, MH<sup>+</sup>), 735.4 (53 %, MH<sup>+</sup>-boc).

**C-9: Éster terc-butílico del ácido {2-[4-{7-[3,4,5-Tris-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil}-2,6-bis-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenoxi]-etil}-carbámico**

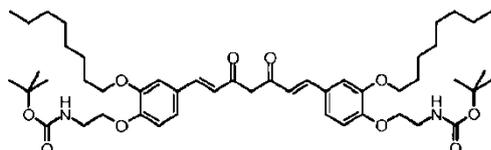


Del correspondiente aldehído **E-11** se emplearon: 1166 mg = 2 mmol

**Rendimiento:** 554 mg, 45 % del teórico, sólido naranja muy viscoso y polvo naranja rojizo. Cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE = 1:4 → 1:2. **Masa molecular** = 1231,46 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>61</sub>H<sub>94</sub>N<sub>6</sub>O<sub>20</sub>

5 **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7,52 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 6,79 (s, 4H), 6,51 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 5,75 (s, 2H), 5,25 (s, 3H), 4,10 (m, 12H), 3,57 (m, 8H), 3,41 (m, 4H), 1,47 (s, 18H), 1,47 (s, 36H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 1253.6 (100 %, MNa<sup>+</sup>), 1231.6 (49 %, MH<sup>+</sup>), 1131.3 (51 %, MH<sup>+</sup>-boc).

10 **C-10: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-{7-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-octiloxi-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil}-2-octiloxi-fenoxi)-etil]-carbámico**



15 Del correspondiente aldehído **E-10** se emplearon: 787 mg = 2 mmol, cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE = 1:4 → 1:2

Rendimiento: 400 mg, 47 % del teórico, sólido naranja viscoso y polvo amarillo anaranjado.

20 **Masa molecular** = 851,14 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>49</sub>H<sub>74</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.58 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 4.03 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 3.54 (m, 4H), 1.91 – 1.80 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.51 – 1.26 (m, 20H), 0.89 (t, 4.5 Hz, 6H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 873.5 (100 %, MNa<sup>+</sup>), 851.4 (13 %, MH<sup>+</sup>), 751.5 (38 %, MH<sup>+</sup>-boc).

25 **2.1.2 Normas generales:**

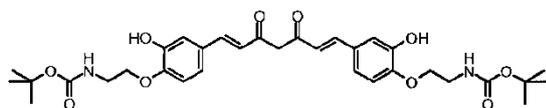
La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de nitrógeno y protegida de la luz. Como beta-dicetona se emplearon:

30 (X) acetilacetona (0.1 g, 1 mmol)  
(XI) 3-metil-2,4-pentanodiona (0.12 g, 1 mmol)  
(XII) 3,5-heptandiona (0.13 g, 0.137 mL, 1 mmol), o  
(XIII) 2-acetilciclohexanona (0.14 g, 1 mmol).

35 La beta-dicetona y el óxido de boro B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0.05 g, 0,7 mmol) correspondientes se disolvieron en DMF (2 mL) y se agitaron a 70 °C durante 30 minutos. El aldehído sustituido correspondiente (2 mmol) y el tributilborato (0.46 g, 2 mmol) se disolvieron en DMF seco (5 mL). Esta solución se mezcló y se agitó a 85 °C durante otra media hora. Entonces se agregó n-butilamina (0,1 mL en 1 mL de DMF) durante 5 minutos y la mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. Tras el enfriado a temperatura ambiente, todos los componentes volátiles se eliminaron en corriente de nitrógeno durante  
40 la noche (salida, tubo tras la pared deflectora).

Cada 1 g de producto crudo se añadieron 10 mL de acetato de etilo y el producto crudo se disolvió. Para la hidrólisis posterior del complejo de boro se añadió el doble de volumen de ácido acético al 50 % (20 mL por 1 g de producto crudo). Tras la agitación durante 24 h a temperatura ambiente protegida de la luz, la mezcla de disolvente se eliminó a presión reducida (máx. 50 °C temperatura en baño de agua). El residuo se extrajo tres veces con EE (3x 50 mL) y se filtró la sal no disuelta. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 mL), se secaron con MgSO<sub>4</sub> y finalmente el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE. La fracción pura de la Curcumina obtenida se disolvió a continuación en el mínimo de acetato de etilo posible. Mediante el goteo de esta disolución en un exceso de éter de petróleo el producto precipitó  
50 como polvo fino amarillo anaranjado.

**C-26: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-{7-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-hidroxi-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil}-2-hidroxi-fenoxi)-etil]-carbámico**



55 beta-Dicetona: Acetilacetona

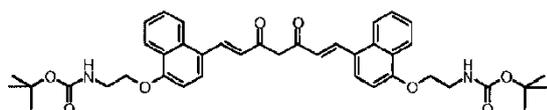
Del correspondiente aldehído **E-8** se emplearon: 560 mg = 2 mmol, cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE = 1:2 → 2:3

**Rendimiento:** 28 % del teórico, sólido viscoso naranja (180 mg).

**Masa molecular** = 626,71 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.57 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.34 (m, H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.58 – 3.44 (m, 4H), 1.43 (s, 18H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 627.2 (100 %, MH<sup>+</sup>), 527.2 (37 %, MH<sup>+</sup>-boc).

**C-18:** Éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-(7-[4-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-naftil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil)-naftoxi-etil]-carbámico



beta-Dicetona: Acetilacetona

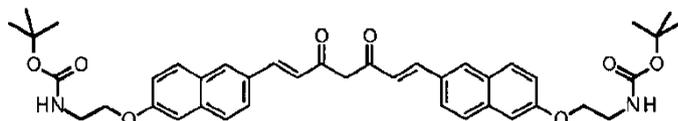
Del correspondiente aldehído **E-13** se emplearon: 630 mg = 2 mmol, cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE = 2:7 → 1:2

**Rendimiento:** 62 % del teórico, sólido viscoso naranja (430 mg).

**Masa molecular** = 694,83 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>41</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 8,48 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,26 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,72 (q, J = 5,0 Hz, 5H), 1,47 (s, 18H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 717,3 (100 %, MNa<sup>+</sup>), 695,3 (56 %, MH<sup>+</sup>), 639,3 (73 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>).

**C-19:** Éster *terc*-butílico del ácido [2-(6-(7-[6-(2-*terc*-butoxicarbonilamino-etoxi)-naftil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil)-naftoxi-etil]-carbámico



beta-Dicetona: Acetilacetona

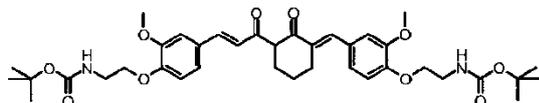
Del correspondiente aldehído **E-14** se emplearon: 1.26 g = 4 mmol

**Rendimiento:** 820 mg, 59 % del teórico, sólido viscoso rojizo y polvo naranja.

**Masa molecular** = 694,83 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>41</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.85 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.79 – 7.63 (m, 8H), 7.20 – 7.08 (m, 4H), 6.71 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.61 (m, 4H), 1.46 (s, 18H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 717,3 (58 %, MNa<sup>+</sup>), 695,3 (100 %, MH<sup>+</sup>), 639,3 (97 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>).

**C-13:** *terc*-butil-N-[2-[4-[(E)-3-[(3E)-3-[[4-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etoxi]-3-metoxi-fenil]metilen]-2-oxo-ciclohexil]-3-oxo-prop-1-enil]-2-metoxi-fenoxi]etil]carbamato



beta-Dicetona: 2-acetilciclohexanona

Del correspondiente aldehído se emplearon: 580 mg = 2 mmol, cromatografía flash de gel de sílice con acetona / PE = 2:5 → 1:2

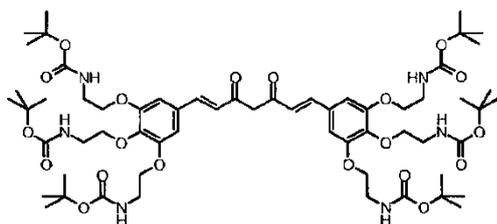
Las fracciones que contenían el producto se rotavaporaron y el producto crudo se cristalizó en acetona/PE 1:3. Tras el enfriado lento a TA se enfrió en primer lugar en la nevera durante la noche, después 3 h en el congelador. El sólido se aspiró, se lavó varias veces con poca acetona/PE 1:3 helada y finalmente con PE. El producto se secó al aire. Mediante la evaporación del licor madre se pudo obtener otra pequeña fracción cristalina.

**Rendimiento:** 68 % del teórico, agujas enredadas de cristal naranja (472 mg).

**Masa molecular** = 694,83 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>38</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.85 (m, 5H), 5.22 - 5.08 (m, 2H), 4.11 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.45 (s, 18H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 717.4 (24 %, MNa<sup>+</sup>), 695.4 (100 %, MH<sup>+</sup>), 595.3 (30 %, MH<sup>+</sup>-*boc*).

**C-9:** Éster *tert*-butílico del ácido {2-[4-{7-[3,4,5-Tris-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil}-2,6-bis-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etoxi)-fenoxi]-etil}-carbámico



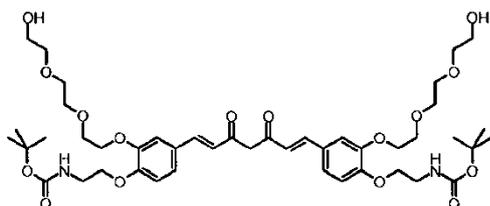
beta-Dicetona: Acetilacetona

Del correspondiente aldehído **E-12** se emplearon: 1160 mg = 2 mmol

**Rendimiento:** 66 % del teórico, sólido naranja viscoso y polvo naranja rojizo (810 mg). Cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE = 1:4 → 2:3. **Masa molecular** = 1231,46 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>61</sub>H<sub>94</sub>N<sub>6</sub>O<sub>20</sub>

<sup>1</sup>H-RMN y MS como arriba.

**C-11:** *tert*-butil-N-[2-[4-[(1*E*,6*E*)-7-[4-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etoxi]-3-[2-[2-(2-hidroxi)etoxi]etoxi]fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil]-2-[2-(2-hidroxi)etoxi]etoxi]fenoxi]etil]carbámico



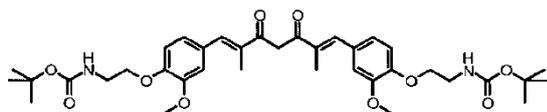
beta-Dicetona: Acetilacetona

Del correspondiente aldehído **E-10** se emplearon: 830 mg = 2 mmol

**Rendimiento:** 37 % del teórico, sólido naranja, muy viscoso (330 mg) cromatografía en columna sobre gel de sílice, acetona / PE = 1:2 → 1:1; prep. DC, acetona / Éter de petróleo (PE) = 1:1. **Masa molecular** = 891,03 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>45</sub>H<sub>66</sub>N<sub>2</sub>O<sub>16</sub>

**<sup>1</sup>H RMN** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.58 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 7.20 - 7.06 (m, 4H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 4H), 4.12 - 4.04 (m, 4H), 3.93 - 3.86 (m, 4H), 3.83 - 3.46 (m, 20H), 1.44 (s, 18H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 891,7 (92 %, MH<sup>+</sup>), 446,3 (100 %, (M+2H<sup>+</sup>)<sup>2+</sup>).

**C-23:** *tert*-butil-N-[2-[4-[(1*E*,6*E*)-7-[4-[2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etoxi]-3-metoxi-fenil]-2,6-dimetil-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil]-2-metoxi-fenoxi]etil]carbámico



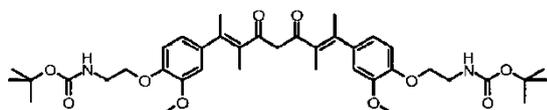
beta-Dicetona: 3,5-heptanodiona.

5 De la correspondiente acetofenona **E-3** se emplearon: 608 mg = 2 mmol

**Rendimiento:** 7 2 % del teórico, sólido naranja (490 mg). Cromatografía en columna de gel de sílice, acetona / PE = 2:5 → 1:2; prep. DC, acetona / PE = 1:2. **Masa molecular** = 682,82 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

10 **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.55 (s, 2H), 7.07 – 6.88 (m, 6H), 6.31 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.12 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.57 (q, J = 5.1 Hz, 4H), 2.18 (s, 6H), 1.45 (s, 18H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 705,2 (MNa<sup>+</sup>, 67 %), 683.4 (MH<sup>+</sup>, 100 %), 627.3 (MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 4 %), 583.3 (MH<sup>+</sup> - boc, 63 %), 527,2 (MH<sup>+</sup> - boc - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 27 %).

15 **C-24:** terc-butil-N-[2-[4-[(1E,6E)-7-[4-[2-(terc-butoxicarbonilamino)etoxi]-3-metoxi-fenil]-1,2,6-trimetil-3,5-dioxo-octa-1,6-dienil]-2-metoxi-fenoxi]etil]carbamato



beta-Dicetona: 3,5-heptanodiona

20

De la correspondiente acetofenona **E-15** se emplearon: 608 mg = 2 mmol

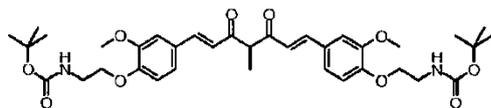
**Rendimiento:** 19 % del teórico, sólido naranja, muy viscoso (137 mg) cromatografía en columna sobre gel de sílice, acetona / PE = 2:5 → 1:2; prep. DC, acetona / PE = 1:2. **Masa molecular** = 710,87 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

25

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.12 – 6.91 (m, 6H), 6.26 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.13 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.91 (s, 6H), 3.56 (q, J = 5.2 Hz, 4H), 2.17 (s, 6H), 2.12 (s, 6H), 1.44 (s, 18H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 732,4 (MNa<sup>+</sup>, 88 %), 710,4 (MH<sup>+</sup>, 100 %), 654,4 (8 %, MH<sup>+</sup> - C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 610,4 (53 %, MH<sup>+</sup> - boc).

30

**C-12:** Éster terc-butílico del ácido [2-(4-[7-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-3,5-dioxohepta-4-metil-1,6-dienil]-2-metoxi-fenoxi)-etil]-carbámico



35

beta-Dicetona: 3-metil-2,4-pentanodiona

Del correspondiente aldehído **E-3** se emplearon: 2.94 g = 0.01 mol, cromatografía en columna en gel de sílice con acetona / PE = 1:3 → 2:3

40

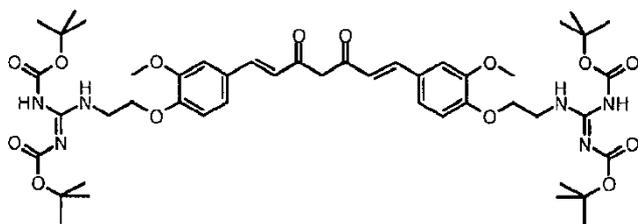
**Rendimiento:** 59 % del teórico, sólido naranja viscoso y polvo amarillo anaranjado (403 mg). **Masa molecular** = 682,82 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>36</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

45

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.74 – 7.56 (m, 2H), 7.20 – 6.82 (m, 7H), 6.70 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.10 (dd, J = 10.7, 5.3 Hz, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 2.17 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 691.3 (43 %, MNa<sup>+</sup>), 669.3 (100 %, MH<sup>+</sup>), 569.3 (17 %, MH<sup>+</sup> - boc).

## 2.2 Modificación con guanidina

50 **C-14:** terc-butil-(2,2'-(4,4'-((1E,6E)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1,7-dil)bis(2-metoxi-4,1-fenilen))bis(oxi)bis(etano-2,1-dil)bis(azanodil)bis((terc-butoxicarbonilamino)metan-1-il-1-iliden)dicarbamato



*N,N'*-di-boc-*N''*-trifililguanidina se produjo de forma análoga al método descrito en Organic Syntheses, Coll. Vol. 10, p.266 (2004); Vol. 78, p.91 (2002).

5 La Curcumina **C-2** precipitó en diclorometano (DCM) a temperatura ambiente (TA) durante 5 h con ácido trifluoroacético (TFA). La sal de trifluoroacetato obtenida se centrifugó. A *N,N'*-di-boc-*N''*-trifililguanidina (0.82 g, 2 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió gota a gota lentamente trietilamina (0.51 g, 0.66 mL, 5 mmol) mediante jeringa a 2-5 °C. Se añadió trifluoroacetato de curcumina C-2 (550 mg, 0.8 mmol). Tras 5 h de agitación a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (30 mL) y la fase orgánica se lavó con hidrogenosulfato potásico acuoso (3 %, 20 mL) y agua (20 mL). Tras el secado con MgSO<sub>4</sub>, la disolución se filtró y se rotavaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetona/éter de petróleo (PE) (acetona / PE = 1:3 → 1:2). Rendimiento: 47 % del teórico, sólido naranja viscoso y polvo amarillo anaranjado (437 mg).

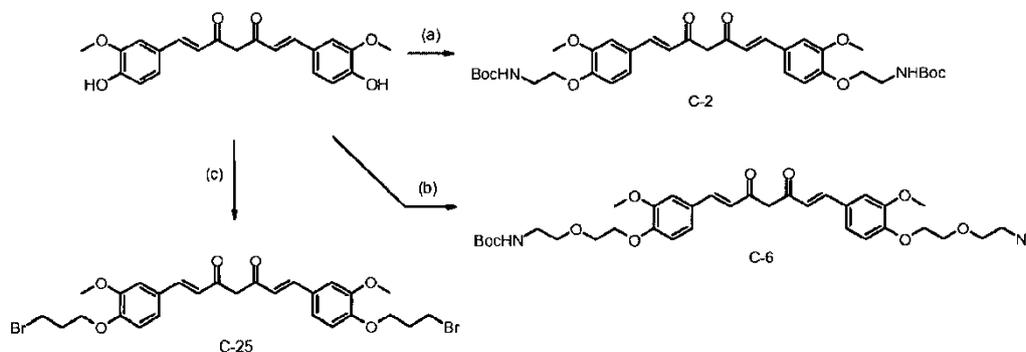
15 **Masa molecular** = 930,08 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>47</sub>H<sub>66</sub>N<sub>6</sub>O<sub>14</sub>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 11.47 (s, 2H), 8.79 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 7.16 – 7.05 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 4.20 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.92 (s, 6H), 3.89 – 3.81 (m, 4H), 1.51 (s, 18H), 1.49 (s, 18H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 939.6 (9 %, MH<sup>+</sup>), 470.4 (100 %, (M+2H<sup>+</sup>)<sup>2+</sup>).

20

### 2.3 Síntesis de curcuminas sustituidas mediante la reacción de Mitsunobu

25 La síntesis se realizó de forma análoga a los métodos descritos en Lepore, S. D. y He, Y.: ("Use of Sonication for the Coupling of Sterically Hindered Substrates in the Fenolic Mitsunobu Reaction"; J.Org.Chem. 68, 2003, páginas 8261 a 8263).

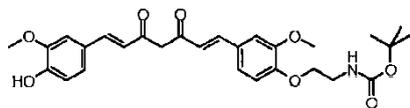


30 **Sumario 5:** Síntesis de Curcumina sustituida mediante reacción de Mitsunobu partiendo de Curcumina; Condiciones: (a) 2-*N*-terc-butiloxicarbonil-aminoetanol, DEAD, PPh<sub>3</sub>, DMF o THF o DCM, 0 °C → TA; (b) 2-(2-*N*-terc-butoxicarbonil-aminoetoxi)etanol, DEAD, PPh<sub>3</sub>, DMF o THF o DCM, 0 °C → TA; (c) 3-bromo-propan-1-ol, DEAD, PPh<sub>3</sub>, THF o DCM, 0 °C → TA;

#### 2.3.1 Normas generales:

35 Se dispuso Curcumina (0,36 g, 1 mmol) junto con trifetilfosfina (1,04 g, 4 mmol) y el correspondiente aminoalcohol protegido con Boc (1 mmol o 3 mmol) en THF seco (4 mL). Se añadió gota a gota dietilazodicarboxilato (DEAD) (0,7 g, 4 mmol, 40 % en tolueno) en THF seco (6 mL) durante 20 minutos a unos 2 °C a 5 °C y la mezcla se agitó después 4 h a TA en la oscuridad. La mezcla se diluyó con 40 mL de éster etílico del ácido acético (EE) y la disolución orgánica se agitó tres veces con 20 mL de agua cada vez. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se rotavaporó. El residuo se purificó mediante CC de gel de sílice con acetona/PE (carga seca). El producto se disolvió para la purificación posterior en la mínima cantidad posible de EE y precipitó mediante adición 10 veces de cantidades éter de petróleo.

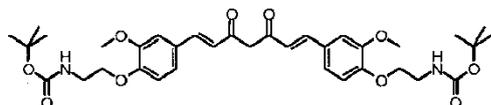
45 **Éster terc-butílico del ácido [2-(4-(7-[4-hidroxi-3-metoxi-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil)-2-metoxi-fenoxi)-etil]-carbámico**



5 Del correspondiente aminoalcohol protegido con Boc terc-butil-N-(2-hidroxietil)carbamato se emplearon: 161 mg = 1 mmol. Cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / éter de petróleo (PE) = 1:2; cromatografía de capa fina preparativa con acetona / éter de petróleo (PE) = 2:3

**Rendimiento:** 41 % del teórico, sólido naranja viscoso y polvo amarillo anaranjado (210 mg). **Masa molecular** = 511,58 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>

10 **C-2: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-{7-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil}-2-metoxi-fenoxi)-etil]-carbámico**



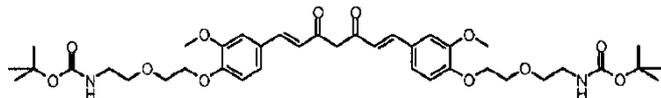
15 Del correspondiente aminoalcohol protegido con Boc terc-butil-N-(2-hidroxietil)carbamato se emplearon: 483 mg = 3 mmol. Cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / éter de petróleo (PE) = 1:3 → 1:2.

**Rendimiento:** 71 % del teórico, sólido viscoso naranja (465 mg).

**Masa molecular** = 654,76 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

<sup>1</sup>H-RMN y MS como arriba.

25 **C-6: Éster terc-butílico del ácido (2-{2-[4-(7-[4-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-etoxi]-3-metoxi-fenil]-3,5-dioxo-hepta-1,6-dienil)-2-metoxi-fenoxi]-etoxi)-etil]-carbámico**



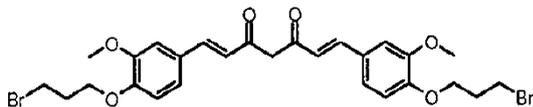
30 Del correspondiente aminoalcohol protegido con Boc 2-(2-N-terc-butoxicarbonil-aminoetoxi)etanol se emplearon: 715 mg = 3 mmol.

**Rendimiento:** 52 % del teórico, sólido naranja viscoso o polvo naranja (386 mg) cromatografía en columna de sobre gel de sílice con acetona / PE = 1:2 → 2:3

**Masa molecular** = 742,87 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

<sup>1</sup>H-RMN y MS como arriba.

40 **C-25: (1E,6E)-1,7-bis[4-(3-bromopropoxi)-3-metoxi-fenil]hepta-1,6-dien-3,5-diona**



45 La curcumina (2.00 g, 5.4 mmol) se colocó junto con la trifenilfosfina (5.26 g, 20 mmol) y el 3-bromo-propan-1-ol (2.25 g, 1.51 mL, 16.2 mmol) en THF seco (40 mL) y se desgasificó a 0 °C. El dietilazodicarboxilato (DEAD) (7 mL, 40 % en tolueno, 20 mmol) se adicionó por goteo durante 20 minutos y la mezcla se agitó durante la noche en un baño de hielo que se descongelaba con la eliminación de humedad en la oscuridad. A la mezcla se le añadieron tres veces cantidades de éter dietílico. Tras depositarse el precipitado, la disolución sobrenadante se decantó con cuidado.

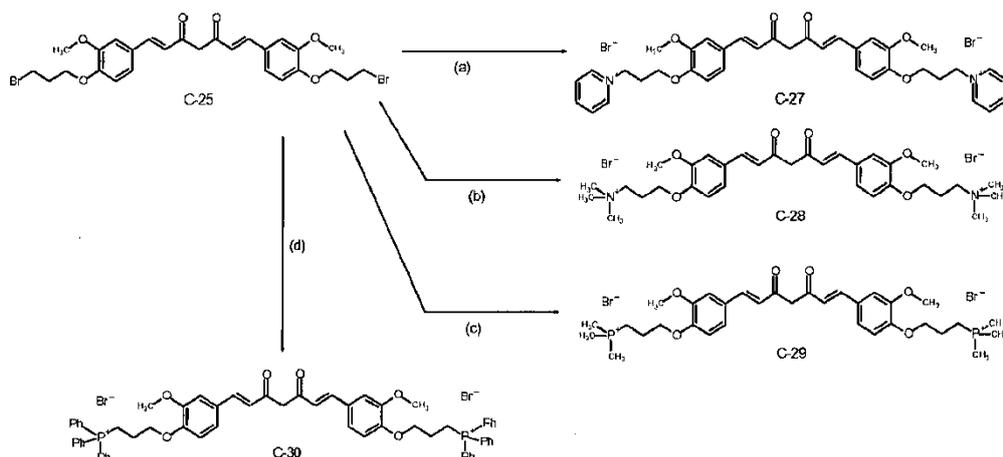
50 El residuo se trató dos veces con 50 mL de éter dietílico cada una. Las disoluciones orgánicas reunidas se agitaron con 100 mL de agua. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se rotavaporó. El residuo se suspendió en acetona/PE 1:2 y la disolución amarilla anaranjada se filtró de los cristales incoloros. La torta de filtración se lavó posteriormente varias veces con pequeñas porciones de la mezcla de disolventes fría y el filtrado se rotavaporó. El residuo se pre-purificó mediante filtración "plug" en gel de sílice con Acetona/PE 1:2. Tras eliminar la mezcla de disolventes, el sólido resultante se suspendió en etanol en baño de ultrasonidos (30 mL), se centrifugó y se decantó

la solución sobrenadante. Esta etapa de lavado se repitió tres veces en total, después el producto se secó al aire.  
**Rendimiento:** 2,08 g de polvo naranja, 63 % del teórico. **Masa molecular** = 610,34 g/mol; **Fórmula molecular** =  $C_{27}H_{30}Br_2O_6$

- 5  **$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  = 7.61 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 2H), 7.16 – 7.04 (m, 4H), 6.92 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.50 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 2H), 4.20 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 4H), 3.91 (s, 6H), 3.64 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 4H), 2,39 (p,  $J$  = 6.1 Hz, 4H). **MS** (ESI,  $CH_2Cl_2/MeOH$  + 10 mmol  $NH_4OAc$ ): 609,1 (57 %,  $MH^+$ ), 611,0 (100 %,  $MH^+$ ).

Partiendo de bis-(3-bromo-propoxi)curcumina **C-25** se prepararon las curcuminas **C-27** a **C-30**

10



**Sumario 6:** Síntesis de curcuminas sustituidas simétricamente partiendo de C-25; Condiciones: (a) piridina, DMF, 50 °C, durante la noche; (b) trimetilamina en etanol, DMF, 50 °C, durante la noche; (c) trimetilfosfina en tolueno, DMF, argón, 50 °C, durante la noche; (d) trifenilfosfina, DMF, 50 °C, durante la noche;

15

#### 2.4 Curcuminas con cargas cuaternarias

20

Bis-(3-bromo-propoxi)curcumina (61 mg, 0,1 mmol) C-25 se dispuso en DMF seco (3 mL). Trimetilamina (2 mL, 5,6 M en Etanol, 11 mmol) o piridina (790 mg, 0,8 mL, 10 mmol) en DMF (2 mL) se añadieron gota a gota durante 5 mins mediante una jeringa a través de un séptum y la mezcla se agitó en la oscuridad a 50 °C durante la noche mediante extracción de la humedad.

25

En la mezcla se vertió en cinco veces la cantidad de éter dietílico. Se dejó depositar el precipitado y se decantó cuidadosamente la solución sobrenadante. El residuo se lavó varias veces con éter dietílico y a continuación se suspendió en 15 mL de cloroformo/éter dietílico 1:1. Se dejó precipitar completamente, se decantó la solución sobrenadante y se secó el precipitado en la bomba de vacío. El producto se purificó mediante HPLC.

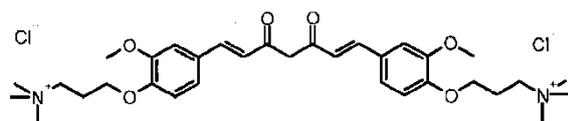
30

#### Cromatografía de intercambio iónico

Se cargó una columna con Amberlita 954 y se acondicionó el intercambiador iónico con HCl 0.1 M. Tras el lavado con agua se reacondicionó con agua/MeOH/MeCN 3:1:1. A continuación la sal de TFA se eluyó lentamente en un poco de la mezcla de disolvente a través de la resina, se lavó después con un poco de solvente. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, la disolución acuosa restante se liofilizó.

35

**C-28:** Cloruro de 3,3'-(4,4'-((1E,6E)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1,7-diil)bis(2-metoxi-4,1-fenilen))bis(oxi)bis(N,N,N-trimetilpropan-1-aminio)



40

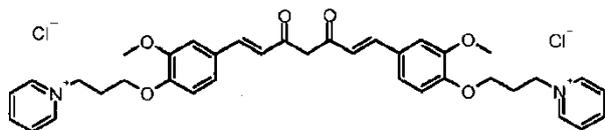
**Rendimiento:** 30 mg de sólido naranja, 45 % del teórico

**Masa molecular:**  $568.76 + 2 \times 35.45 = 639.66$  g/mol; **fórmula molecular:**  $C_{33}H_{48}N_2O_6Cl_2$

45

Véanse abajo  $^1H$ -RMN y MS (SA-CUR-10a).

**C-27:** Cloruro de 1,1'-(3,3'-(4,4'-((1E,6E)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1,7-diil)bis(2-metoxi-4,1-

**fenilen))bis(oxi)bis(propan-3,1-diil)dipiridinio**

5 **Rendimiento:** 36 mg de sólido naranja, 78 % del teórico

**Masa molecular:** 608.74 + 2 x 35.45 = 679.64 g/mol; **fórmula molecular:** C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>

Véanse abajo <sup>1</sup>H-RMN y MS (SA-CUR-10c).

10

**2.5 Curcuminas con grupos fosfonio**

Bis-(3-bromo-propoxi)curcumina **C-25** (122 mg, 0.2 mmol) se colocó en diclorometano seco (DCM) (10 mL) y se agitó bajo nitrógeno. La fosfina empleada en tolueno (2 mL, 1 M, 2 mmol) se añadió gota a gota durante 5 mins mediante una jeringa a través de un séptum. La mezcla se agitó durante la noche en un tubo Schlenck mediante extracción de la humedad, en la oscuridad y en atmósfera de gas protector a 50°C. Todos los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se suspendió en 30 mL de éter dietílico con ayuda de un baño de ultrasonidos. Se dejó depositar el precipitado y se decantó cuidadosamente la solución sobrenadante. El residuo se lavó varias veces con éter dietílico. Tras depositarse el precipitado se decantó la solución sobrenadante y el precipitado se secó en la bomba de vacío.

20

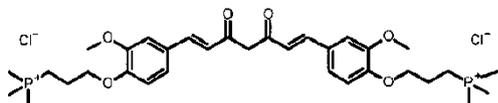
**Cromatografía de intercambio iónico**

Se cargó una columna corta con Amberlita 954 y se acondicionó el intercambiador iónico con HCl 0.1 M. Tras el lavado con agua se reacondicionó con agua/MeOH/MeCN 3:1:1. A continuación la sal de TFA se eluyó lentamente en un poco de la mezcla de disolvente a través de la resina, se lavó después con un poco de solvente. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, la disolución acuosa restante se liofilizó. Rendimiento cuantitativo.

25

**C-29: Cloruro de 3,3'-(4,4'-((1E,6E)-3,5-dioxohepta-1,6-dien-1,7-diil)bis(2-metoxi-4,1-fenilen))bis(oxi)bis(trimetilpropan-1-fosfonio)**

30



Fosfina empleada: Trimetilfosfina

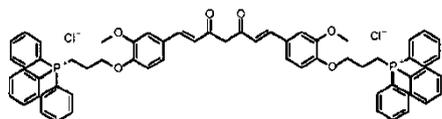
35

**Rendimiento:** 58 mg de sólido naranja, 21 % del teórico

**Masa molecular:** 602.69 + 2 x 35.45 = 673.59 g/mol; **fórmula molecular:** C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>P<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>

Véanse abajo <sup>1</sup>H-RMN y MS de SA-CUR-15a.

40

**C-30: Cloruro de 3,3'-(4,4'-((1E,6E)-3,5-dioxohepta-1,6-dieno-1,7-diil)bis(2-metoxi-4,1-fenileno))bis(oxi)bis(trifenilpropan-1-fosfonio)**

45

Fosfina empleada: Trifenilfosfina

**Rendimiento:** 107 mg de sólido naranja, 56 % del teórico

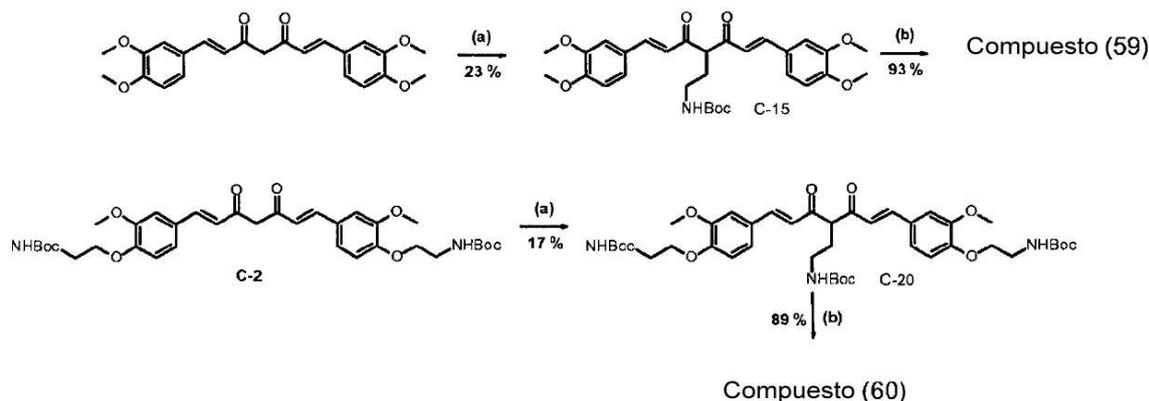
50

**Masa molecular:** 975.12 + 2 x 35.45 = 1046.02 g/mol; **fórmula molecular:** C<sub>63</sub>H<sub>60</sub>P<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>

Véanse abajo <sup>1</sup>H-RMN y MS de SA-CUR-15b.

**2.6 Síntesis de curcuminas sustituidas por alquilación**

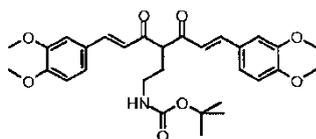
55



**Sumario 7:** Síntesis de curcuminas sustituidas por alquilación; Condiciones: (a) bromuro de 2-N-terc-butiloxicarbonil-amino, DBU, tolueno o DCM, o THF, 0 °C → RT → 60 °C; (b) DCM, TFA, RT, 5 h; después intercambiador iónico Amberlita IRA-958, agua

Tetrametoxicurcumina (0,4 g, 1 mmol) o Curcumina **C-2** (0,6 g, 1 mmol) y bromuro de 2-N-terc-butoxicarbonilamonoetil (0,34 g, 1,5 mmol) se dispusieron en tolueno (4 mL). Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0,15 g, 1 mmol) y la mezcla se agitó 15h a temperatura ambiente. La disolución se diluyó con acetato de etilo (30 mL), se lavó con solución de sal (30 mL), solución de hidrogenosulfato potásico (5 %, 30 mL) y agua (30 mL). Tras el secado con MgSO<sub>4</sub> se rotavaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo / éter de petróleo y a continuación mediante cromatografía preparativa de capa fina.

**C-15: 1,7-Bis-(3,4-dimetoxifenil)-hepta-4-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-1,6-dien-3,5-diona**



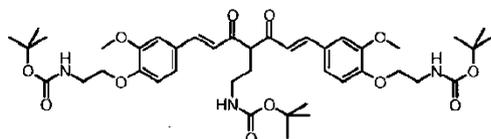
Cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE = 1:1

**Rendimiento:** 14 % del teórico, sólido naranja y polvo amarillo anaranjado (76 mg)

**Masa molecular** = 539,63 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>8</sub>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.72 – 7.53 (m, 2H), 7.22 – 7.04 (m, 4H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 5.11 (s, 1H), 3.88 – 3.72 (m, 2H), 3.93 (s, 12H), 2.81 – 2.70 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 562,3 (MNa<sup>+</sup>, 13 %), 540,3 (MH<sup>+</sup>, 100 %), 484,2 (2 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 440,3 (61 %, MH<sup>+</sup>-boc).

**C-20: Éster terc-butílico del ácido [2-(4-(7-[4-(2-terc-Butoxicarbonilamino-etoxi)-3-metoxi-fenil]-3,5-dioxo-hepta-4-(2-terc-Butoxicarbonilamino-etil)-1,6-dienil]-2-metoxi-fenoxi)-etil]-carbámico**



Cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE = 1:3 → 1:1

**Rendimiento:** 12 % del teórico, polvo naranja, amarillo anaranjado (96 mg).

**Masa molecular** = 797,95 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7,64 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 7.24 – 7.01 (m, 6H), 6.78 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.12 (dd, J = 10.6, 5.4 Hz, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.44 (s, 9H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 820.4 (MNa<sup>+</sup>, 69 %), 798.4 (MH<sup>+</sup>, 100 %), 742.4 (6 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 698.3 (36 %, MH<sup>+</sup>-boc).

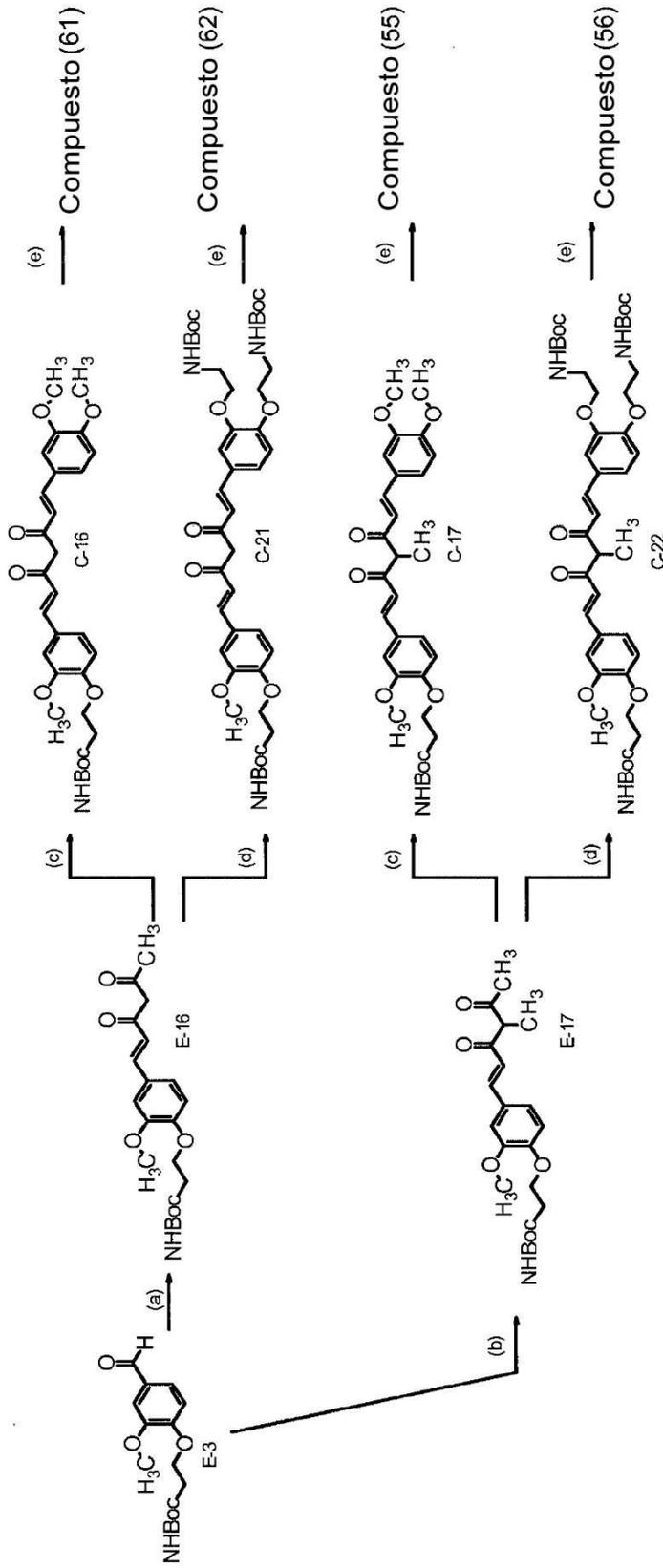
## **2.7 Síntesis de curcuminas sustituidas simétricamente**

### ***Normas generales:***

#### **5 Etapa 1:**

10 Como beta-dicetona se emplearon acetilacetona (1,5 g, 15 mmol) o 3-metil-2,4-pentanodiona (3,42 g, 30 mmol). La beta-dicetona correspondiente y el óxido de boro B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1.5 g, 21 mmol) se suspendieron en acetato de etilo (20 mL) y se agitaron a 70 °C durante 60 minutos. Se añadieron el benzaldehído sustituido **E-3** (1.02 g, 3.5 mmol) en acetato de etilo (5 mL) y tributilborato (1.68 g, 7 mmol), y la mezcla se agitó durante otra media hora a 85 °C. Entonces se añadió gota a gota durante 10 minutos n-butilamina (0.5 mL en 3 mL de etilacetato). Tras otras tres horas de agitación a 80 °C se enfrió a 50 °C y para la hidrólisis del complejo de boro se añadieron 100 mL de ácido acético al 50 %.

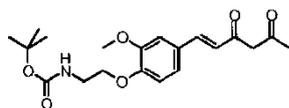
15 Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de disolventes se eliminó bajo protección de la luz y el residuo se extrajo tres veces con EE (30 mL cada una). Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con agua (50 mL cada una) se secaron con MgSO<sub>4</sub> y finalmente se eliminó el disolvente con presión reducida.



**Sumario 7:** Síntesis de curcuminas no simétricamente sustituidas a través de las correspondientes etapas

intermedias (E-16 y E-17);

Condiciones: (a) acetilacetona,  $B_2O_3$ ,  $B(OBu)_3$ , n-butilamina, DMF o acetato de etilo, 60 – 80 °C, 6 h, después hidrólisis con HOAc 40 % durante la noche; (b) 3-metil-pentan-2,4-diona,  $B_2O_3$ ,  $B(OBu)_3$ , n-butilamina, acetato de etilo, 80 °C, 6 h, después hidrólisis con HOAc 40 % durante la noche; (c) 3,4-dimetoxi-benzaldehído,  $B_2O_3$ ,  $B(OBu)_3$ , n-butilamina, DMF o acetato de etilo, 70 °C, 6 h, después hidrólisis con HOAc 40 % durante la noche; (d) E-11,  $B_2O_3$ ,  $B(OBu)_3$ , n-butilamina, DMF o acetato de etilo, 80 °C, 6 h, después hidrólisis con HOAc 40 % durante la noche; (e) DCM, TFA, TA, 5 h; después intercambiador iónico Amberlita IRA-958, agua

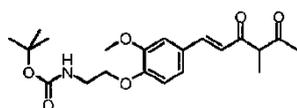
**E-16: 2-(4-(3,5-dioxohex-1-enil)-2-metoxifenoxi)etilcarbamato de terc-butilo**

Como beta-dicetona se empleó acetilacetona. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE = 2:5 → 1:2. La correspondiente curcumina simétricamente sustituida se disuelve peor en EtOH que el producto.

**Rendimiento:** 687 mg, 52 % del teórico, sólido amarillo.

**Masa molecular** = 377,44 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.53 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.10 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 777,4 (46 %, 2MNa<sup>+</sup>), 400,2 (38 %, MNa<sup>+</sup>), 378,2 (12 %, MH<sup>+</sup>), 322,1 (100 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 278,1 (47 %, MH<sup>+</sup> - boc).

**E-17: 2-(4-(3,5-dioxo-4-metil-hex-1-enil)-2-metoxifenoxi)-etilcarbamato de terc-butilo**

Como beta-dicetona se empleó 3-metil-2,4-pentanodiona. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetona / PE = 1:3 y capa fina preparativa con acetona / PE = 1:2.

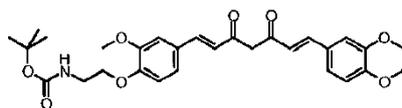
**Rendimiento:** 644 mg, 47 % del teórico, sólido amarillo.

**Masa molecular** = 391.47 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7,58 (dd, *J* = 15,7, 6,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 37,9, 15,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,10 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,25 + 2,18 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,44 (s, 10H). **MS** (ESI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH + 10 mmol NH<sub>4</sub>OAc): 805.5 (24 %, 2MNa<sup>+</sup>), 414.3 (53 %, MNa<sup>+</sup>), 392.3 (19 %, MH<sup>+</sup>), 336.2 (100 %, MH<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 292.2 (34 %, MH<sup>+</sup> - boc).

**Etapa 2:**

terc-butil-2-(4-(3,5-dioxohex-1-enil)-2-metoxifenoxi)etilcarbamato (185 mg, 0.5 mmol) o terc-butil-2-(4-(3,5-dioxo-4-metil-hex-1-enil)-2-metoxifenoxi)etilcarbamato (191 mg, 0.5 mmol) y óxido de boro B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (0.07 g, 1 mmol) se suspendieron en acetato de etilo (3 mL) y se agitaron durante 60 minutos a 80 °C. El benzaldehído sustituido (0.6 mmol) en acetato de etilo (3 mL) y el tributilborato (0.24 g, 1 mmol) se añadieron de forma sucesiva y la mezcla se agitó durante una media hora 80 °C. Entonces, la *n*-butilamina se añadió por goteo durante 5 minutos (0.1 mL en 1 mL de EE). Tras otras tres horas de agitación a 80°C, en la solución ligeramente enfriada, aún caliente a casi 50 °C se vertió ácido acético al 50 %. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente bajo protección de la luz, la mezcla de disolventes se eliminó a presión reducida y el residuo se extrajo tres veces con EE (20 mL cada una). Las fases orgánicas reunidas se lavaron dos veces con agua (20 mL cada una) se secaron con MgSO<sub>4</sub> y finalmente se eliminó el disolvente con presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

**C-16: 2-(4-((1E,6E)-7-(3,4-dimetoxifenil)-3,5-dioxohepta-1,6-dienil)-2-metoxifenoxi)etilcarbamato de terc-butilo**

Del correspondiente aldehído **E-16** se emplearon: 100 mg = 0.6 mmol cromatografía en columna con acetona / PE = 1:2 → 2:3

**Rendimiento:** 121 mg, 46 % del teórico, sólido naranja viscoso y polvo amarillo anaranjado.

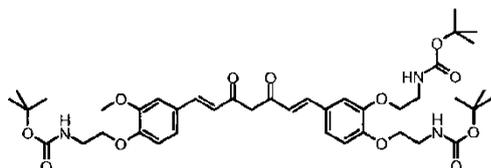
**Masa molecular** = 525,60 g/mol; **Fórmula molecular** = C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ = 7.60 (dd, *J* = 15.7, 4.5 Hz, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 4H), 6.89 (dd, *J* = 8.3, 3.3 Hz, 2H), 6.50

(d,  $J = 15.8$  Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.11 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

**MS** (ESI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10$  mmol  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ): 1073,5 (19 %,  $2\text{M}+\text{Na}^+$ ), 526,2 (100 %,  $\text{MH}^+$ ), 470,2 (21 %,  $\text{MH}^+-\text{C}_4\text{H}_9$ ).

**C-21:** 2-(4-((1E,6E)-7-(3,4-bis(2-(terc-Butoxicarbonilamino)etoxi)fenil)-3,5-dioxohepta-1,6-dienil)-2-metoxifenoxi)etilcarbamat



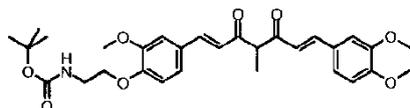
Del correspondiente aldehído **E-16** se emplearon: 255 mg = 0.6 mmol cromatografía en columna con acetona / PE = 2:5 → 1:2

**Rendimiento:** 172 mg, 44 % del teórico, sólido naranja muy viscoso.

**Masa molecular** = 783,92 g/mol; **Fórmula molecular** =  $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{12}$

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 7.57$  (dd,  $J = 15.7, 9.3$  Hz, 2H), 7.17 – 7.05 (m, 4H), 6,90 (dd,  $J = 8.2, 6.6$  Hz, 2H), 6.49 (d,  $J = 15.7$  Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.10 (m, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 18H). **MS** (ESI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10$  mmol  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ): 804.6 (73 %,  $\text{MNa}^+$ ), 784.4 (100 %,  $\text{MH}^+$ ), 684.3 (71 %,  $\text{MH}^+-\text{boc}$ ).

**C-17:** 2-(4-((1E,6E)-7-(3,4-dimetoxifenil)-3,5-dioxo-4-metil-hepta-1,6-dienil)-2-metoxifenoxi)etilcarbamat de terc-butilo



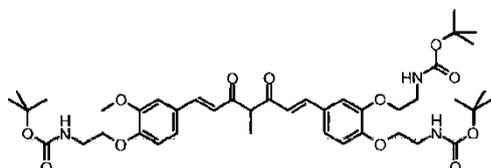
Del correspondiente aldehído **E-17** se emplearon: 100 mg = 0.6 mmol cromatografía en columna con acetona / PE = 1:2 → 2:3

**Rendimiento:** 113 mg, 42 % del teórico, sólido naranja viscoso

**Masa molecular** = 539.63 g/mol; **Fórmula molecular** =  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}_8$

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 7.75 - 7.56$  (m, 2H), 7.20 – 6.82 (m, 7H), 6.70 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). **MS** (ESI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10$  mmol  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ): 562,2 ( $\text{MNa}^+$ , 41 %), 540,3 ( $\text{MH}^+$ , 100 %), 484,2 ( $\text{MH}^+-\text{C}_4\text{H}_9$ , 46 %), 440,3 ( $\text{MH}^+-\text{boc}$ , 3 %).

**C-22:** Ácido 2-(4-((1E,6E)-7-(3,4-bis(2-(terc-butoxicarbonilamino)etoxi)fenil)-3,5-dioxo-4-metil-hepta-1,6-dienil)-2-metoxifenoxi)etilcarbámico



Del correspondiente aldehído **E-17** se emplearon: 255 mg = 0.6 mmol cromatografía en columna con acetona / PE = 2:5 → 1:2

**Rendimiento:** 160 mg, 40 % del teórico, sólido naranja muy viscoso.

**Masa molecular** = 797,95 g/mol; **Fórmula molecular** =  $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{12}$

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta = 7.74 - 7.52$  (m, 2H), 7.21 – 6.88 (m, 7H), 6.70 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.10 (t,  $J = 4.8$  Hz, 6H), 3.90 (m, 3H), 3.56 (m, 6H), 2.17 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.45 (s, 18H). **MS** (ESI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} + 10$  mmol  $\text{NH}_4\text{OAc}$ ): 820,4 (100 %,  $\text{MNa}^+$ ), 798,3 (43 %,  $\text{MH}^+$ ), 698,4 (67 %,  $\text{MH}^+-\text{boc}$ ).

**3. Desprotección de Boc de las curcuminas y cromatografía de intercambio iónico**

La correspondiente curcumina protegida con Boc (0.2 mmol, 120-160 mg) se disolvió en DCM (6 mL). Bajo agitación se añadieron gota a gota lentamente 4 mL de una solución al 10 % de TFA en DCM (cont. TIS 6 %). Tras agitar 5 h a TA bajo protección de la luz, el producto precipitó al añadir éter dietílico (10 mL). El precipitado se centrifugó y a continuación se desechó el sobrenadante. El sólido se suspendió en éter dietílico (30 mL) y se centrifugó de nuevo. El sobrenadante se desechó también. Esta etapa de lavado se repitió varias veces y a continuación el producto se secó al aire en la oscuridad.

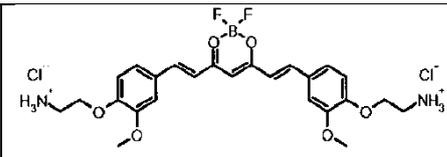
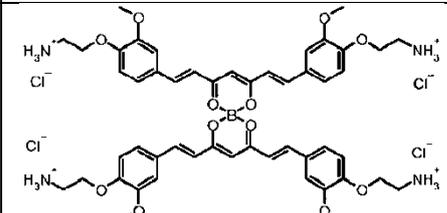
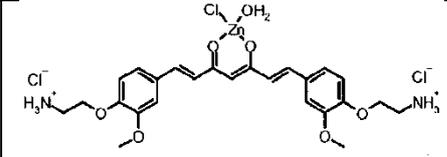
**Cromatografía de intercambio iónico**

Se cargó una columna con Amberlita 954 y se acondicionó el intercambiador iónico con HCl 0.1 M. Tras el lavado con agua a la débil reacción ácida, en caso necesario se reacondicionó con mezcla agua/MeOH/MeCN. A continuación, la sal de TFA se eluyó lentamente en la menor cantidad posible de la mezcla de disolvente a través de la resina y se lavó varias veces con un poco de solvente. Tras la eliminación del disolvente a presión reducida, la disolución acuosa restante se liofilizó. Cant. Rendimiento:

**Eluyente:**

Curcumina 12a y 12b:	agua/MeOH/MeCN 1:1:1
Curcumina 04, 07, 09b, 11b/c y 14b:	agua/MeOH/MeCN 9:4:2
Todas las otras curcuminas:	sólo agua

**4. Complejos de Curcumina**

Curcumina 01a complejo de BF (BF-SA-CUR-1a)		Complejo BF <sub>2</sub> <sup>-</sup> (1E,6E)-1,7-Bis(4-(2-aminoetoxi)-3-metoxifenil)hepta-1,6-dien-3,5-diona clorhidrato	Masa molecular: 504,34 +2x 35,45 = 527,44 g/mol Fórmula molecular: C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> BF <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
Roseocurcumina 01a clorhidrato (RO-SA-CUR-1a)		Complejo Bis[(1E,6E)-1,7-bis(4-(2-aminoetoxi)-3-metoxifenil)hepta-1,6-dien-3,5-diona clorhidrato]	Masa molecular: 921.88 +4x 35,45 = 1063.68 g/mol Fórmula molecular: C <sub>50</sub> H <sub>62</sub> BN <sub>4</sub> O <sub>12</sub> Cl <sub>4</sub>
Curcumina 01a complejo de cinc (Zn-SA-CUR-1a)		Complejo cinc- (1E,6E)-1,7-Bis(4-(2-aminoetoxi)-3-metoxifenil)hepta-1,6-dien-3,5-diona clorhidrato	Masa molecular: 575.36 +2x 35,45 = 527,44 g/mol Fórmula molecular: C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> ZnCl <sub>3</sub>

4.a) SA-CUR-01a sal de TFA (68 mg, 0.1 mmol) se dispuso en DCM seco (10 mL). Se añadió gota a gota trifluoruro de boro (20 µL, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La solución se diluyó con éter dietílico (20 mL), se distribuyó en dos Blue Caps y se centrifugó. El residuo se lavó varias veces con éter dietílico y se secó al aire. Polvo rojo (sal de TFA), rendimiento cuant.

**Cromatografía de intercambio iónico**

Se cargó una columna corta con Amberlita 954 y se acondicionó el intercambiador iónico con HCl 0.1 M. Tras el lavado con agua a la débil reacción ácida, a sal de TFA se disolvió en la menor cantidad posible de agua, se eluyó lentamente a través de la resina y se lavó posteriormente varias veces con un poco de solvente. La disolución acuosa restante se liofilizó. Rendimiento cuantitativo.

4.b) Cloruro de SA-CUR-01a (108 mg, 0,2 mmol) y trióxido de boro (0.05 mmol) se agitaron en HCl acuoso (1 M, 2 mL) durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se arrastró en corriente de nitrógeno y el residuo se secó. Polvo rojo, rendimiento cuantitativo.

4.c) Cloruro de SA-CUR-01a (54 mg, 0,1 mmol) y acetato de cinc dihidrato (0,05 mmol) se calentaron a reflujo en etanol / ácido acético / agua 3:2:1 (3 mL) durante 2 días. El disolvente se arrastró en corriente de nitrógeno y el residuo

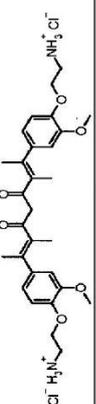
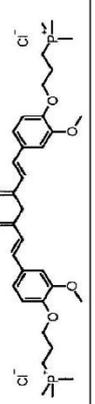
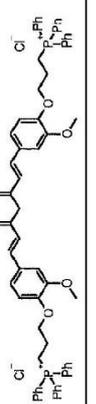
se secó. Polvo naranja, rendimiento cuantitativo.

En el Sumario 8 se muestra un resumen de las composiciones preparadas.

Denominación / Nº de serie	Estructura	Análítica
<b>Curcumina 0 clorhidrato (SA-CUR-0)</b> compuesto (40)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.60 (m, 6H), 7.04 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 6.67 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.32 - 4.17 (m, 4H), 3.46 - 3.34 (m, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 198.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 352.2 (9 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 395.2 (2 %, MH <sup>+</sup> )
<b>Curcumina 01a clorhidrato (SA-CUR-1a)</b> compuesto (41)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.61 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 4H), 3.95 (s, 6H), 3.45 - 3.34 (m, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 228.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 412.2 (5 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 455.2 (3 %, MH <sup>+</sup> )
<b>Curcumina 01d clorhidrato (SA-CUR-1d)</b> HO-SA-CUR-1 compuesto (71)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.65 - 6.70 (m, 10H), 4.35 - 4.24 (m, 4H), 3.46 - 3.34 (m, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 214.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 384.2 (7 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 427.2 (5 %, MH <sup>+</sup> )
<b>Curcumina 01b clorhidrato (SA-CUR-1b)</b> Iso-SA-CUR-1 compuesto (42)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.63 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.52 - 7.02 (m, 6H), 6.77 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 4.35 - 4.25 (m, 4H), 3.87 (s, 6H), 3.42 - 3.32 (m, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 228.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 412.2 (5 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 455.2 (3 %, MH <sup>+</sup> )
<b>Curcumina 01e clorhidrato (SA-CUR-1e)</b> Me-SA-CUR-1 compuesto (43)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.60 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.37 (m, 4H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 4.28 (m, 4H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 2.31 (s, 6H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 212.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 380.2 (6 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 423.2 (2 %, MH <sup>+</sup> )
<b>Curcumina 01c clorhidrato (SA-CUR-1c)</b> iodo-SA-CUR-1 compuesto (44)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.68 (s, 2H), 7.56 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.81 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 4H), 3.95 (s, 6H), 3.42 - 3.32 (m, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 354.0 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 664.0 (4 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 707.1 (1 %, MH <sup>+</sup> )
<b>Curcumina 02 clorhidrato (SA-CUR-2)</b> compuesto (45)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.60 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 4.22 (dd, J = 5.2, 3.3 Hz, 4H), 3.91 (s, 6H), 3.94 - 3.88 (m, 4H), 3.83 - 3.76 (m, 4H), 3.16 (t, J = 3.2 Hz, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 272.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 500.2 (3 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 543.3 (3 %, MH <sup>+</sup> )
<b>Curcumina 08 clorhidrato (SA-CUR-8)</b> compuesto (46)		<sup>1</sup> H RMN (600 MHz, MeOD), δ = 7.66 - 6.78 (m, 10H), 4.34 - 4.17 (m, 6H), 3.89 (m, 4H), 3.81 - 3.38 (m, 20H), 3.27 (m, 2H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 346.2 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> )
<b>Curcumina 04 clorhidrato (SA-CUR-4)</b> compuesto (51)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.57 (m, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 12H), 7.28 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.68 (m, 2H), 5.13 (s, 4H), 4.23 (m, 4H), 3.16 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 2.16 (m, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 286.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 545.3 (4 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 635.3 (1 %, MH <sup>+</sup> )

Curcumina 07 clorhidrato (SA-CUR-07) compuesto (48)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO), δ = 8.06 (s, 6H), 7.59 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.22 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 4.06 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 3.22 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 1.86 – 1.68 (m, 4H), 1.49 – 1.22 (m, 20H), 0.87 (t, J = 8.7, 6H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 326.2 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 651.4 (2 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 03 clorhidrato (SA-CUR-3) compuesto (49)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.61 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.32 (dd, J = 9.8, 4.9 Hz, 8H), 3.43 (t, J = 4.8 Hz, 8H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 171.8 (100 %, (M+3H) <sup>3+</sup> ), 235.6 (43 %, (M+2H) <sup>2+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 257.1 (44 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 513.3 (15 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 05 clorhidrato (SA-CUR-5) compuesto (50)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.62 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.12 (s, 4H), 6.84 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 4.41 – 4.29 (m, 8H), 4.27 – 4.20 (m, 4H), 3.50 – 3.40 (m, 8H), 3.39 – 3.33 (m, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 158.6 (47 %, (M+4H) <sup>4+</sup> ), 211.1 (100 %, (M+3H) <sup>3+</sup> ), 273.1 (6 %, (M+2H) <sup>2+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 316.2 (24 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 631.3 (12 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 01a complejo de BF (BF-SA-CUR-1a) compuesto (68)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, D <sub>2</sub> O), δ = 7.32 (m, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.72 (m, 4H), 6.31 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.11 – 3.96 (m, 4H), 3.58 (s, 6H), 3.36 – 3.21 (m, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 228.6 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> -BF <sub>2</sub> ), 252.1 (3 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 503.2 (7 %, MH <sup>+</sup> )
Roseocurcumina 01a clorhidrato (RO-SA-CUR-1a) compuesto (70)		MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 228.6 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> -ligando B), 409.8 (3 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 918.5 (1 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 01a complejo de zinc (Zn-SA-CUR-1a) compuesto (69)		MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 228.6 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> -Zn), 553.2 (1 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 09a clorhidrato (Me SA-CUR-9a) compuesto (47)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.66 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.29 – 7.20 (m, 4H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.32 – 4.22 (m, 4H), 3.96 (s, 6H), 3.44 – 3.35 (m, 4H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 235.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 426.2 (2 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 469.2 (1 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 09b clorhidrato (ciclo-SA-CUR-9b) compuesto (54)		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD), δ = 7.73 – 7.56 (m, 2H), 7.34 – 7.21 (m, 2H), 7.19 – 6.98 (m, 6H), 4.26 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.37 (m, 4H), 2.81 – 2.62 (m, 4H), 1.79 (m, 2H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 248.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 452.2 (4 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 495.2 (1 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 10a clorhidrato (SA-CUR-10a) compuesto (66)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.60 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.91 (s, 6H), 3.66 – 3.53 (m, 4H), 3.20 (s, 18H), 2.38 – 2.24 (m, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 284.2 (100 %, M <sup>2+</sup> )

Curcumina 10b clorhidrato (GUA-SA-CUR-10b) compuesto (63)		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD), δ = 7.61 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 7.34 – 7.16 (m, 4H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.74 (m, 4H), 4.18 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 4.3 Hz, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 270.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 539.3 (2 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 10c clorhidrato (SA-CUR-10c) compuesto (67)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 9.06 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 8.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 8.17 – 8.02 (m, 4H), 7.58 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 4.92 – 4.83 (m, 4H), 4.19 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.83 (s, 6H), 2.67 – 2.48 (m, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 304.1 (100 %, M <sup>2+</sup> )
Curcumina 11a clorhidrato (SA-CUR-11a) compuesto (59)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.78 – 6.65 (m, 10H), 4.03 – 3.85 (m, 2H), 3.90 (s, 12H), 2.97 – 2.80 (m, 2H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 440.2 (MH <sup>+</sup> , 100 %)
Curcumina 11b clorhidrato (SA-CUR-11b) compuesto (61)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.72 – 6.40 (m, 10H), 4.25 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.37 (m, 2H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 426.2 (100 %, (MH) <sup>+</sup> )
Curcumina 11c clorhidrato (SA-CUR-11c) compuesto (55)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.75 – 6.50 (m, 10H), 4.27 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.36 (m, 2H), 2.02 (m, 3H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 442.2 (MH <sup>+</sup> , 100 %)
Curcumina 12a clorhidrato (SA-CUR-12a) compuesto (52)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMF), δ = 9.12 (s, 6H), 8.79 – 8.66 (m, 4H), 8.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.89 – 4.78 (m, 4H), 4.01 – 3.90 (m, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 248.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 452.2 (5 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N), 495.2 (3 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 12b clorhidrato (SA-CUR-12b) compuesto (53)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, DMSO), δ = 8.18 (s, 2H), 8.10 (s, 6H), 7.98 – 7.86 (m, 6H), 7.80 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 4.32 (m, 4H), 3.46 (m, 4H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 248.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 452.2 (3 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N), 495.2 (2 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 13a clorhidrato (SA-CUR-13a) compuesto (60)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.78 – 6.65 (m, 10H), 4.34 – 4.22 (m, 4H), 4.04 – 3.82 (m, 8H), 3.46 – 3.34 (m, 4H), 2.98 – 2.82 (m, 2H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 167.1 (100 %, (M+3H) <sup>3+</sup> ), 229.2 (17 %, (M+2H) <sup>2+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N), 250.6 (40 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 500.3 (3 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 13b clorhidrato (SA-CUR-13b) compuesto (62)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.60 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 7.42 – 7.17 (m, 4H), 7.12 – 6.93 (m, 2H), 6.73 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.40 – 4.22 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 3.46 – 3.36 (m, 6H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 162.1 (100 %, (M+3H) <sup>3+</sup> ), 221.1 (44 %, (M+2H) <sup>2+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N), 242.6 (52 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 484.2 (7 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 13c clorhidrato (SA-CUR-13c) compuesto (56)		<sup>1</sup> H RMN (300 MHz, MeOD), δ = 7.80 – 6.66 (m, 10H), 4.43 – 4.10 (m, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.49 – 3.24 (m, 6H), 2.11 (m, 3H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 166.8 (87 %, (M+3H) <sup>3+</sup> ), 249.6 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 498.3 (16 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 14a clorhidrato (SA-CUR-14a) compuesto (57)		<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD), δ = 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.23 – 7.02 (m, 6H), 4.32 – 4.21 (m, 4H), 3.93 (s, 6H), 3.44 – 3.35 (m, 4H), 2.20 – 2.06 (m, 6H). MS (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0.06 % TFA): 242.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 440.2 (7 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> N), 483.2 (3 %, MH <sup>+</sup> )

Curcumina 14b (SA-CUR-14b) (58)		<b>MS</b> (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0,06 % TFA): 256.1 (100 %, (M+2H) <sup>2+</sup> ), 469.3 (7 %, MH <sup>+</sup> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N), 512.3 (4 %, MH <sup>+</sup> )
Curcumina 15a (SA-CUR-15a) (64)		<b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, MeOD), δ = 7.58 (d, J = 15.7, 2H), 7.27 (s, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.92 (s, 6H), 3.61 (m, 4H), 2.20 (m, 4H), 1.87 (d, J = 14.3, 18H). <b>MS</b> (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0,06 % TFA): 301.1 (100 %, M <sup>2+</sup> )
Curcumina 15b (SA-CUR-15b) (65)		<b><sup>1</sup>H RMN</b> (300 MHz, MeOD), δ = 7.96–7.51 (m, 32H), 7.28 (s, 2H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 4.21 (m, 4H), 3.91 (s, 6H), 3.63 (m, 4H), 2.18 (m, 4H). <b>MS</b> (ESI, MeCN/H <sub>2</sub> O + 0,06 % TFA): 487.2 (100 %, M <sup>2+</sup> )

**Ejemplo 2) Experimentos de fototoxicidad****a) Preparación de cultivos en crecimiento de cepas bacterianas**

Todos los experimentos se llevaron a cabo en condiciones estériles en una cabina de seguridad biológica (Biosafe 4-130, Ehret, Emmendingen, Alemania). Tras la adición de las sustancias fotoactivas se trabajó exclusivamente en la oscuridad.

Se tomó una muestra de la cepa bacteriana de *Staphylococcus aureus* (Nº ATCC: 25923) o *Escherichia coli* (Nº ATCC: 25922) de un criocultivo congelado y bajo condiciones aeróbicas a 37 °C y 175 rpm y se cultivó en un cultivo de noche en el agitador de incubación (MAXQ4000, Thermo Scientific, Dubuque, Iowa, EE. UU.). Se produjo el crecimiento en 20 mL de Todd-Hewitt Bouillon (Carl Roth, Karlsruhe, Alemania) completado con extracto de levadura al 0.3 % (AppliChem, Darmstadt, Alemania).

De forma alternativa se emplearon para el cultivo medios Müller-Hinton:

Medio líquido de cultivo Müller-Hinton (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania), 2.0 g/L de extracto de pescado, 17,5 g/L de hidrolizado de caseína, 1.5 g/L de almidón, pH: 7,4 + 0,2.

Agar Müller-Hinton (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania), 2.0 g/L de extracto de pescado, 17,5 g/L de hidrolizado de caseína, 1.5 g/L de almidón, 15 g/L de agar, pH: 7,4 + 0,2.

**b) Preparación de un cultivo en la fase de crecimiento exponencial**

A continuación, se prepararon diluciones (0 %, 5 %, 10 %, 25 % y 20 % v/v del cultivo nocturno) y se midió su absorción a 600 nm por triplicado para 100 µL (Infinite 200 M Pro, Tecan, Männedorf, Suiza). En una recta de calibración (Microsoft Excel) se calculó el volumen que se necesita para la producción de 20 mL de un cultivo con absorción 0,05 a 600 nm. El volumen de cultivo de noche calculado con el mismo se completó a 20 mL y se incubó durante dos horas a 37 °C bajo movimiento constante (175 rpm, MAXQ4000). Los cultivos se encontraron de este modo en la fase de crecimiento exponencial, la absorción a 600 nm estuvo entre 0,3 y 0,45.

La incubación siguiente con las sustancias fotoactivas, así como la irradiación con radiación electromagnética y la determinación de la fototoxicidad se llevó a cabo con dos métodos diferentes.

**c.1) Incubación, irradiación y determinación de la fototoxicidad**

Un cultivo de 2 horas se dividió en alícuotas de 1800 µL. Tras una centrifugación a 20 °C, 830 rcf, 5 min (centrífuga 5417R, Eppendorf, Hamburgo, Alemania) los pellets se resuspendieron en tampón fosfato (fosfato salino modificado Dulbeccos', DPBS, Sigma-Aldrich) bien con 10 o 50 µM del correspondiente fotosensibilizador, ascendiendo el volumen final siempre a 1800 µL. Las disoluciones obtenidas se incubaron inmediatamente en el agitador de incubación (véanse arriba los parámetros) durante 5 o 25 minutos.

Para cada fotosensibilizador se realizaron tres controles. El control "light only" ("solo luz") contenía DPBS sin fotosensibilizador. El control "photosensitizer only" ("solo PS") se incubó como las muestras de PDI, aunque no se irradió y se mantuvo estrictamente en la oscuridad. Otro control (doble negativo, "Co -/-") no recibió ni luz ni fotosensibilizador.

Tras la incubación se transfirieron duplicados de las muestras de 500 µL cada uno a una placa de mitotitulación de 24 pocillos (Cellstar, Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Las muestras "solo PS" y "Co -/-" se introdujeron en una placa de microtitulación propia, la cual se envolvió en lámina de aluminio opaca.

La irradiación se realizó bajo agitación continua (MTS4, IKA, Staufen, Alemania, ~ 175 rpm) desde la parte inferior sobre una matriz de ledes con la mayor homogeneidad de la superficie de iluminación. Todos los controles se agitaron igualmente. Los datos técnicos de las fuentes de luz se encuentran en la Tabla 2, la dosis total de luz aplicada fue de a 33.8 J/cm<sup>2</sup>.

Tabla 2: Datos técnicos de las matrices de LED:

Fabricante de los diodos	Roithner Lasertechnik, Viena, Austria
Denominación de los diodos	LED 435-12-30
Longitud de onda dominante	430 nm - 435 nm
Número de diodos en la matriz	432
Intensidad	9.4 mW/cm <sup>2</sup>

La determinación de las unidades formadoras de colonias (CFU) se llevó a cabo de acuerdo con el método publicado por Miles y Misra (Miles, AA; Misra, SS, Irwin, JO (1938 Nov). "The estimation of the bactericidal power of the blood" The Journal of hygiene 38 (6): 732-49). Para ello se prepararon diluciones en serie (1:10) de la correspondiente

suspensión de bacterias en DPBS. 5x 10 µL de las diluciones de bacterias se añadieron después gota a gota en placas Todd-Hewitt (como Bouillon, adicionalmente agar 1.5 % (agar-agar, Kobe I, Roth, Karlsruhe, Alemania) y se incubó a 37 °C durante 24 h. Después se determinó el número de unidades formadoras supervivientes. Todos los ensayos se repitieron cuatro veces.

5

## **C.2) Incubación, irradiación y determinación de la fototoxicidad**

En un segundo experimento los fotosensibilizadores (PS) empleados se disolvieron en agua Millipore y se ajustaron a diferentes concentraciones. 25 µL de una suspensión de bacterias crecidas durante la noche (~ 10<sup>8</sup>/mL) se incubaron con 25 µL de solución de fotosensibilizador a diferentes concentraciones a temperatura ambiente durante 10 segundos en la oscuridad en una placa de 96 pocillos.

10

A continuación, la suspensión se irradió durante 5 - 20 minutos. Para la irradiación se empleó la fuente de luz BlueV de la empresa Waldmann (Villingen-Schwenningen, Alemania), la cual emite luz de 380 a 480 nm (máximo de emisión a unos 420 nm). La potencia aplicada ascendió a 17.5 mW/cm<sup>2</sup>.

15

En cada experimento se añadieron tres controles, para excluir efectos secundarios de la radiación / del fotosensibilizador (PS) sobre la supervivencia de las bacterias: (i) sin PS, sólo luz (= control de luz), (ii) sin luz, sólo PS (= control de oscuridad) y (iii) ni luz ni PS (= control de referencia). La determinación de las unidades formadoras de colonias (KbE) por ml se llevó a cabo siempre de acuerdo con el método publicado por Miles, Misra e Irwin como se describe en c.1). Todos los ensayos se repitieron cuatro veces.

20

### **d) Resultados de los experimentos de fototoxicidad**

Los resultados de los experimentos de fototoxicidad descritos en c.1) se representan en las Figuras 1 a 20. Los fotosensibilizadores se ensayaron frente a la cepa bacteriana de *E. coli* ATCC 25922. En las Figuras 1 – 20 se representan las unidades formadoras de colonias (UFC) supervivientes medidas.

25

Los resultados de los experimentos de fototoxicidad descritos en c.2) se representan en las Figuras 21 a 33. Los fotosensibilizadores (PS) SACUR-01a, SACUR-03 y SACUR-07 se ensayaron frente a las cepas de bacterias *S. aureus* ATCC 25923 y *E. coli* ATCC 25922 (Fig. 21-23). Todos los PS restantes se ensayaron frente a *S. aureus* ATCC 25923 (fig. 24 - 33). En las correspondientes figuras 21 – 33 se representa la reducción logarítmica tras la iluminación en relación al control de referencia.

30

La **Figura 21** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-01a frente a *E. coli* ATCC 25922 (izquierda) y frente a *S. aureus* ATCC 25923 (derecha). La irradiación para *E. coli* ascendió a 15 minutos, para *S. aureus* a 5 minutos. El control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) ascendió a 3,6 x 10<sup>8</sup>/mL para *E. coli* y a 3,9 x 10<sup>8</sup>/mL para *S. aureus*.

35

La **Figura 22** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-03 frente a *E. coli* ATCC 25922 (izquierda) y frente a *S. aureus* ATCC 25923 (derecha). La irradiación para *E. coli* ascendió a 15 minutos, para *S. aureus* a 5 minutos. El control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) ascendió a 3.3 x 10<sup>8</sup>/mL para *E. coli* y a 4.3 x 10<sup>8</sup>/mL para *S. aureus*.

40

La **Figura 23** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-07 frente a *E. coli* ATCC 25922 (izquierda) y frente a *S. aureus* ATCC 25923 (derecha). La irradiación para *E. coli* ascendió a 45 minutos, para *S. aureus* a 5 minutos. El control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) ascendió a 2.6 x 10<sup>8</sup>/mL para *E. coli* y a 3.6 x 10<sup>8</sup>/mL para *S. aureus*.

45

La **Figura 24** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-01a BF2 frente a *S. aureus* ATCC 25923. La irradiación para *S. aureus* fue de 5 minutos, el control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) correspondió a ~ 3.6 x 10<sup>8</sup> bacterias por mililitro.

50

La **Figura 25** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-09a frente a *S. aureus* ATCC 25923. La irradiación para *S. aureus* fue de 5 minutos, el control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) correspondió a ~ 3.3 x 10<sup>8</sup> bacterias por mililitro.

55

La **Figura 26** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-11a frente a *S. aureus* ATCC 25923. La irradiación para *S. aureus* fue de 5 minutos, el control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) correspondió a ~ 6.3 x 10<sup>8</sup> bacterias por mililitro.

60

La **Figura 27** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-11c frente a *S. aureus* ATCC 25923. La irradiación para *S. aureus* fue de 5 minutos, el control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) correspondió a ~ 5.1 x 10<sup>8</sup> bacterias por mililitro.

65

La **Figura 28** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-12b frente a *S. aureus* ATCC 25923. La

irradiación para *S. aureus* ascendió a 30 minutos, el control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) correspondió a  $\sim 6.2 \times 10^8$  bacterias por mililitro.

5 La **Figura 29** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-13a frente a *S. aureus* ATCC 25923. La irradiación para *S. aureus* fue de 5 minutos, el control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) correspondió a  $\sim 7.5 \times 10^8$  bacterias por mililitro.

10 La **Figura 30** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-13c frente a *S. aureus* ATCC 25923. La irradiación para *S. aureus* fue de 5 minutos, el control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) correspondió a  $\sim 5.5 \times 10^8$  bacterias por mililitro.

15 La **Figura 31** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-14c frente a *S. aureus* ATCC 25923. La irradiación para *S. aureus* ascendió a 10 minutos, el control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) correspondió a  $\sim 4.2 \times 10^8$  bacterias por mililitro.

La **Figura 32** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-15a frente a *S. aureus* ATCC 25923. La irradiación para *S. aureus* fue de 5 minutos, el control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) correspondió a  $\sim 3.6 \times 10^8$  bacterias por mililitro.

20 La **Figura 33** muestra el resultado del ensayo de fototoxicidad de SACUR-15b frente a *S. aureus* ATCC 25923. La irradiación para *S. aureus* fue de 5 minutos, el control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) correspondió a  $\sim 6.3 \times 10^8$  bacterias por mililitro.

25 Como resulta evidente a partir de las Figuras 1 – 33, una irradiación de los microorganismos usados *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *Escherichia coli* (*E. coli*) con la dosis de luz arriba descrita con luz azul (390nm - 500nm) en presencia de un fotosensibilizador (0  $\mu$ M de la correspondiente Curcumina) no tiene ninguna influencia en el número de microorganismos supervivientes en comparación con el control no iluminado.

30 La Tabla 3 muestra el efecto de las sustancias ensayadas frente a *E. coli* ATCC 25922 para una dosis de luz aplicada de 33.8 J/cm<sup>2</sup> a unos 435 nm de máximo de emisión (60 minutos de iluminación con una intensidad de 9.4 mW/cm<sup>2</sup>). El control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) ascendió a  $3,6 \times 10^8$ /mL. Se representa la reducción logarítmica tras la iluminación en relación al control de referencia. El correspondiente valor superior, marcado con\* se refiere a un tiempo de incubación de 5 min, el correspondiente valor inferior, marcado con# se refiere a un tiempo de incubación de 25 min.

35

Designación	Eficacia contra la reducción de UFC de <i>E. coli</i> en log <sub>10</sub> para la concentración			
	10 $\mu$ M	50 $\mu$ M	100 $\mu$ M	250 $\mu$ M
Curcumina 0 Clorhidrato (SA-CUR-0)	> 4* > 5#	> 6* > 6#	n.a.	n.a.
Curcumina 01a Clorhidrato (SA-CUR-1a)	> 1* >2#	> 5* > 5#	n.a.	n.a.
Curcumina 01b Clorhidrato (SA-CUR-1b),	> 2* > 3#	> 5* > 7#	n.a.	n.a.
Curcumina 01e Clorhidrato (SA-CUR-1e),	> 5* > 5#	> 4* > 7#	n.a.	n.a.
Curcumina 01c Clorhidrato (SA-CUR-1c)	> 2* > 2#	> 3* > 4#	n.a.	n.a.
Curcumina 02 Clorhidrato (SA-CUR-2)	> 2* > 4#	> 6* > 7#	n.a.	n.a.
Curcumina 08 Clorhidrato (SA-CUR-8)	---* ---#	~ 1* > 1#	n.a.	n.a.
Curcumina 04 Clorhidrato (SA-CUR-4)	> 1* > 3#	> 3* > 4#	n.a.	n.a.
Curcumina 03 Clorhidrato (SA-CUR-3)	> 7* > 7#	> 7* > 7#	n.a.	n.a.
Curcumina 05 Clorhidrato (SA-CUR-5)	> 4* > 4#	> 7* > 6#	n.a.	n.a.
Clorhidrato Roseo- Curcumina 01a (RO-SA-CUR-1a)	> 5* > 5#	> 7* > 6#	n.a.	n.a.
Curcumina 01a Complejo de cinc (Zn-SA-CUR-1a)	> 3* > 2#	> 5* > 5#	n.a.	n.a.

Curcumina 09b Clorhidrato (ciclo-SA-CUR-9b)	---* ---#	> 1* > 2#	n.a.	n.a.
Curcumina 10a Clorhidrato (SA-CUR-10a)	> 1* > 1#	> 5* > 5#	n.a.	n.a.
Curcumina 10b Clorhidrato (GUA-SA-CUR-10b)	> 5* > 4#	> 7* > 6#	n.a.	n.a.
Curcumina 10c Clorhidrato (SA-CUR-10c)	> 4* > 5#	> 7* > 7#	n.a.	n.a.
Curcumina 11b Clorhidrato (SA-CUR-11b)	~ 1* > 1#	~ 3* > 3#	n.a.	n.a.
Curcumina 12a Clorhidrato (SA-CUR-12a)	> 1* > 4#	> 6* > 6#	n.a.	n.a.
Curcumina 13b Clorhidrato (SA-CUR-13b)	> 7* > 7#	> 7* > 7#	n.a.	n.a.
Curcumina 14b Clorhidrato (SA-CUR-14b)	---* ---#	---* > 1#	n.a.	n.a.

Tabla 3: Ensayo de fototoxicidad de las sustancias frente a *E. coli* ATCC 25922.

La Tabla 4 muestra el efecto de las sustancias ensayadas frente a *E. coli* ATCC 25922 para una dosis de luz aplicada de 15.7 J/cm<sup>2</sup> a unos 420 nm de máximo de emisión (15 minutos de iluminación con una intensidad de 17.5 mW/cm<sup>2</sup>). El control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) ascendió a 3,6 x 10<sup>8</sup>/mL. Se representa la reducción logarítmica tras la iluminación en relación al control de referencia.

Tabla 4: Ensayo de fototoxicidad de las sustancias frente a *E. coli* ATCC 25922

Denominación / Nº de serie	Eficacia contra la reducción de UFC de <i>E. coli</i> en log <sub>10</sub> para la concentración			
	10 µM	50 µM	100 µM	250 µM
Curcumina 01a clorhidrato (SA-CUR-1a)	> 4	> 5	n.a.	n.a.
Curcumina 07 clorhidrato (SA-CUR-07)	> 1	> 4	n.a.	n.a.
Curcumina 03 clorhidrato (SA-CUR-3)	> 4	> 5	n.a.	n.a.

La Tabla 5 muestra el efecto de las sustancias ensayadas frente a *S. aureus* ATCC 25923. El tiempo de irradiación ascendió a 5 minutos (máximo de emisión a uno 420 nm) para una intensidad aplicada de 17.5 mW/cm<sup>2</sup>, es decir energía lumínica aplicada (dosis) de 5.3 J/cm<sup>2</sup>. El control de referencia promedio (media aritmética con desviación estándar) (sin luz, sin PS) ascendió a 3,9 x 10<sup>8</sup>/mL. Se representa la reducción logarítmica tras la iluminación en relación al control de referencia.

Tabla 5: Ensayo de fototoxicidad frente a *S. aureus* ATCC 25923.

Denominación / Nº de serie	Eficacia contra la reducción de UFC de <i>S. aureus</i> en log <sub>10</sub> para la concentración			
	10 µM	50 µM	100 µM	259 µM
Curcumina 01a clorhidrato (SA-CUR-1a)	> 3	> 5	n.a.	n.a.
Curcumina 07 clorhidrato (SA-CUR-07)	> 2	> 5	n.a.	n.a.
Curcumina 03 clorhidrato (SA-CUR-3)	> 4	> 5	n.a.	n.a.
Curcumina 01a complejo de BF (BF-SA-CUR-1a)	> 5	> 5	n.a.	n.a.
Curcumina 09a clorhidrato (Me-SA-CUR-9a)	> 2	> 5	n.a.	n.a.
Curcumina 11a clorhidrato (SA-CUR-11a)	-	> 1	> 2	> 5
Curcumina 11c clorhidrato (SA-CUR-11c)	-	> 1	> 2	> 5
Curcumina 12b clorhidrato (SA-CUR-12b)	-	> 1	~ 2	> 3
Curcumina 13a clorhidrato (SA-CUR-13a)	> 1	> 5	n.a.	n.a.
Curcumina 13c clorhidrato (SA-CUR-13c)	> 1	> 5	n.a.	n.a.

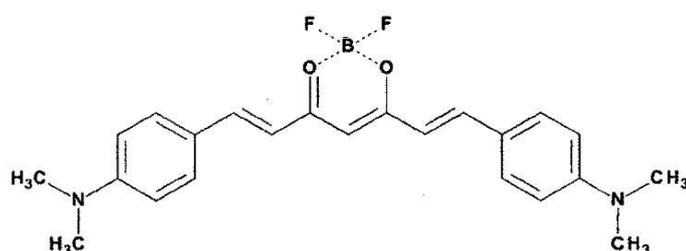
Curcumina 14a clorhidrato (SA-CUR-14a)	-	> 1	> 2	> 3
Curcumina 15a clorhidrato (SA-CUR-15a)	~ 1	> 5	n.a.	n.a.
Curcumina 15c clorhidrato (SA-CUR 15c)	> 4	> 5	n.a.	n.a.

Como resulta evidente a partir de las Figuras 1 – 33, tras la incubación de microorganismos dependiendo de la concentración empleada de los correspondientes fotosensibilizadores y posteriormente irradiación con la dosis lumínica indicada arriba se produce una reducción de UFC/mL y con ello una inactivación de *E. coli* y *S. aureus*.

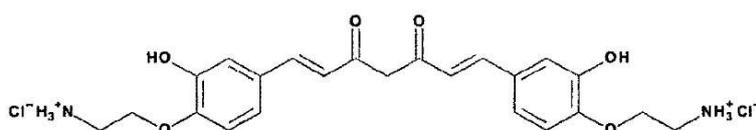
5

### Ejemplo comparativo 3

En otra prueba se ensayó la estabilidad y la fototoxicidad de los compuestos siguientes.



CRANAD-2



Compuesto (71)

SACUR-01d

10

El compuesto CRANAD-2 es un buen fluoróforo, que presenta un rendimiento cuántico de fluorescencia comparable con rodamina o colorantes Cy5.

15 La incubación con CRANAD-2 y las cepas bacterianas usadas de *S. aureus* ATCC 25923 y *E. coli* ATCC 25922 así como irradiación con radiación electromagnética y la determinación de la fototoxicidad se realizó correspondientemente como arriba de acuerdo con se describe en c.1) y c.2). Con ambos métodos no se pudo determinar inactivación de las cepas bacterianas *S. aureus* ATCC 25923 y *E. coli* ATCC 25922 ensayadas en presencia de CRANAD-2.

20 Mediante los sustituyentes amino directamente en aromáticos que pueden actuar como dadores de pares de electrones, la fotofísica sobre el procedimiento singulete se desplaza hacia arriba y queda disponible claramente menos energía para el procedimiento triplete. Una buena transferencia de energía en el nivel triplete sería el requisito para un efecto dinámico, que sin embargo no se determinó para el compuesto CRANAD-2.

25 La incubación con el compuesto (71) (SACUR-01d) y las cepas bacterianas usadas de *S. aureus* ATCC 25923 y *E. coli* ATCC 25922 así como irradiación con radiación electromagnética y la determinación de la fototoxicidad se realizó correspondientemente también como arriba de acuerdo con se describe en c.1) y c.2). Con ambos métodos apenas se pudo determinar una inactivación de las cepas bacterianas *S. aureus* ATCC 25923 y *E. coli* ATCC 25922 al iluminarlas en presencia del compuesto (71) (SACUR-01d), ya que debido a la destrucción del compuesto en la solución de medida no se obtuvieron valores fiables. El compuesto (71) (SACUR-01d) mostró una estabilidad comparablemente baja en solución acuosa como la sustancia de base natural Curcumina. Los grupos OH libres contribuyen esencialmente a esta fotoinestabilidad, ya que de este modo el compuesto se puede transformar fácilmente en el mesómero quinoide y, de este modo, facilita la ruptura de una mitad de la molécula formándose ácido ferúlico o vainillinas sustituidas.

30 El coeficiente de extinción del compuesto (71) (SACUR-01d) a 420 nm en las disoluciones acuosas A - C abajo indicadas osciló entre 8000 y 16 000 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup> y, por tanto, es significativamente menor que el valor conocido para la curcumina ( $\epsilon_{420}$ , H<sub>2</sub>O= 23 800 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>) (véase Arnaut LG, Formosinho SJ. J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 75, 1993, páginas 1 a 20). Estos resultados muestran que el compuesto (71) no presenta representabilidad suficiente en solución acuosa para asegurar un efecto fotodinámico tras la irradiación.

40

Solución acuosa A: agua destilada.

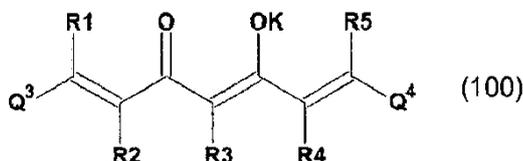
Solución acuosa B: solución salina isotónica (0,9 % en peso de NaCl).

- 5 Solución acuosa C: Tampón PBS, pH 7,4 (Composición véase Sambrook, J.; Maniatis, T.; Russel, D.W.: Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 3ª edición (2001)).

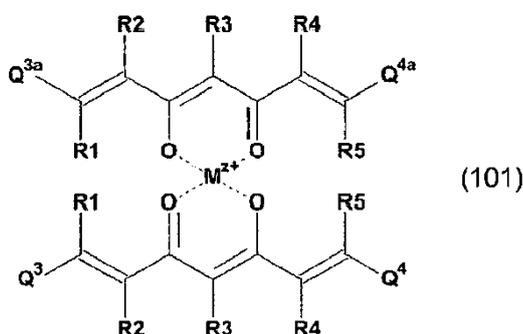
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento no terapéutico para la inactivación de microorganismos, donde el procedimiento comprende las etapas siguientes:

5 (A) poner en contacto los microorganismos con al menos un fotosensibilizador, donde el fotosensibilizador es al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (100):



10 y/o al menos un derivado de 1,7-diaril-1,6-heptadien-3,5-diona de fórmula (101):



15 o respectivamente una sal y/o éster farmacéuticamente compatible y/o un complejo del mismo, donde los restos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup> representan, respectivamente independientes unos de otros, un resto aromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, o un resto heteroaromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico,

20 donde el compuesto de fórmula (100) no contiene un grupo -OH que esté directamente unido a los restos orgánicos Q<sup>3</sup> o Q<sup>4</sup>, y

donde el compuesto de fórmula (101) no contiene un grupo -OH que esté directamente unido a los restos orgánicos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup>, y

donde K representa hidrógeno o un catión, y

25 donde M<sup>z+</sup> representa un catión de un metal, donde z es el número de oxidación formal del metal M y z representa un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 5, y donde

(a1) al menos uno de los restos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup>, respectivamente independientes uno de otro, es un resto heteroaromático no sustituido, monocíclico o policíclico, el cual presenta al menos 5 átomos de anillo, donde los átomos del anillo contienen al menos un átomo de carbono y al menos un átomo de nitrógeno, que preferentemente puede estar protonado, o

30 (a2) al menos uno de los restos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup>, respectivamente independientes unos de otros, está sustituido con al menos un resto orgánico W1, donde el al menos un resto orgánico W1 tiene la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8), o (9):

- 35
- (4)  $-(C(D)(E))_h-X,$
  - (5)  $-A-(C(D)(E))_h-X,$
  - (6)  $-(C(D)(E))_k-aryl-(C(D)(E))_l-X,$
  - (7)  $-A-(C(D)(E))_k-aryl-(C(D)(E))_l-X,$
  - (8)  $-((C(D)(E))_m-A)_p-(C(D)(E))_n-X,$
  - 40 (9)  $-A-((C(D)(E))_m-A)_p-(C(D)(E))_n-X,$

donde h representa un número entero de 1 a 20, donde k representa un número entero de 0 a 10, donde l representa un número entero de 0 a 10, y donde m, n, y p respectivamente independientes uno de otro, representan un número entero de 1 a 6, y

45 donde A, respectivamente independientes uno de otro, representa oxígeno o azufre, donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup>, o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>, donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no sustituidos,

50

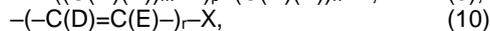
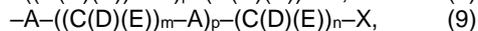
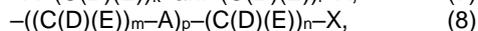
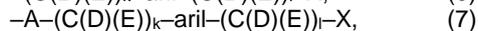
donde arilo es un grupo aromático, sustituido o no sustituido, o un grupo heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene un átomo de nitrógeno,

donde X es, respectivamente independiente uno de otro, un resto orgánico que (i) contiene al menos un átomo de nitrógeno neutro que puede estar protonado o (ii) contiene al menos un átomo de nitrógeno cargado positivamente, preferentemente cuaternario, o (iii) contiene al menos un átomo de fósforo cargado positivamente, preferentemente cuaternario, y

donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5 representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C,

o donde,

(b) el resto R3 es un resto orgánico W2, donde el resto orgánico W2 presenta la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8), (9), o (10):



y

donde opcionalmente, al menos uno de los restos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> und Q<sup>4a</sup> respectivamente independientes uno de otro, están sustituido con al menos un resto orgánico W1 que presenta la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8), o (9),

donde h representa un número entero de 1 a 20, donde k es un número entero de 0 a 10, donde l es un número entero de 0 a 10, y donde m, n, p y r representan, respectivamente independientes uno de otro, un número entero de 1 a 6,

y

donde A representa, respectivamente independientes uno de otro, oxígeno o azufre,

donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup>, o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>,

donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no sustituidos,

donde arilo es un grupo aromático, sustituido o no sustituido, o un grupo heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene un átomo de nitrógeno,

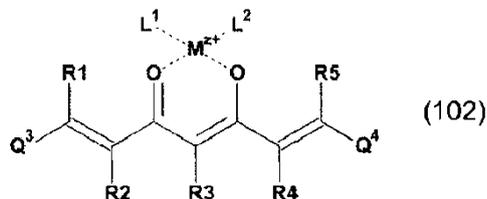
donde X representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico, el cual (i) contiene al menos un átomo de nitrógeno neutro que puede estar protonado (ii) contiene al menos un átomo de nitrógeno cargado positivamente, preferentemente cuaternario, o (iii) contiene al menos un átomo de fósforo cargado positivamente, preferentemente cuaternario, y

donde los restos R1, R2, R4 y R5, representan, respectivamente independientes unos de otros, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, o glicol con 2 a 12 átomos de C.

y

(B) irradiar los microorganismos y al menos un fotosensibilizador con radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas.

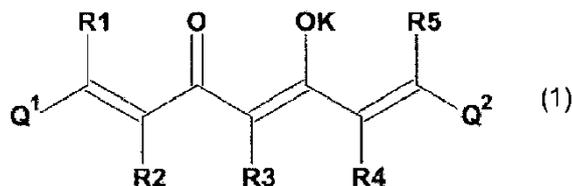
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde en el compuesto con la fórmula (100) K es un catión M<sup>z+</sup> de un metal M, donde z es el número de oxidación formal del metal M y donde z es un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 3, y donde el compuesto presenta la fórmula (102):



donde L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, agua, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, sulfato, hidrogenosulfato, tosilato, mesilato o, al menos, una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C y/o mezclas de los mismos.

3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, donde la irradiación de microorganismos y de al menos de un fotosensibilizador con radiación electromagnética de la longitud de onda y la densidad de energía adecuadas se realiza en presencia de al menos un compuesto liberador de oxígeno, preferentemente peróxido, y/o al menos un gas que contiene oxígeno, preferentemente oxígeno.

4. Compuesto con la fórmula (1):



5 donde los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, respectivamente independientes uno de otro, representan un resto aromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico.

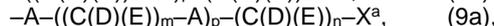
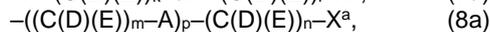
donde el compuesto de fórmula (1) no contiene un grupo –OH que esté directamente unido a los restos orgánicos Q<sup>1</sup> o Q<sup>2</sup>, y

donde K representa hidrógeno o un catión, y donde

10 (a) al menos uno de los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, respectivamente independientes uno de otro, está sustituido con al menos con un resto orgánico W1a, donde al menos un resto orgánico W1a presenta la fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (9a):



15  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X^a, \quad (6a)$



20 donde h representa un número entero de 1 a 20, donde k representa un número entero de 0 a 10, donde l representa un número entero de 0 a 10, y donde m, n, y p, respectivamente independientes uno de otro, representan un número entero de 1 a 6, y

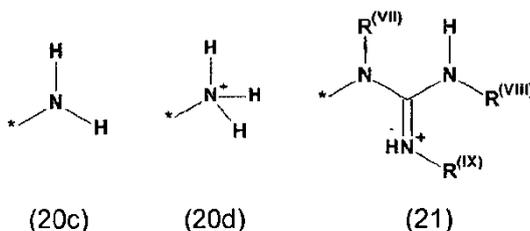
donde A representa, respectivamente independientes uno de otro, oxígeno o azufre,

25 donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G–R<sup>(I)</sup>, o G–C(=G)–R<sup>(II)</sup>,

donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no sustituidos,

donde arilo es un grupo aromático, sustituido o no sustituido, o un grupo heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene un átomo de nitrógeno,

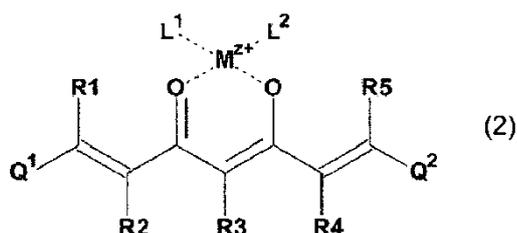
30 donde X<sup>a</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d) o (21):



35 donde cada uno de los restos R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup> y R<sup>(IX)</sup> son, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, y donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5 representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C.

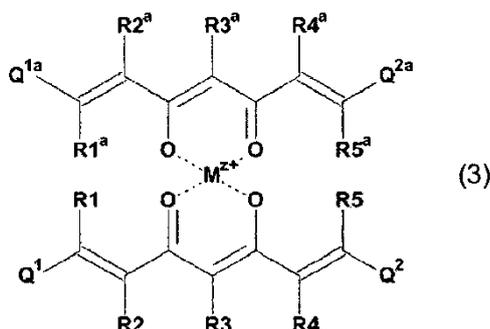
40 5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde K representa un catión M<sup>z+</sup> de un metal M, donde z es el número de oxidación formal del metal M y es un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 5, y donde el compuesto tiene la fórmula (2):

45



donde  $L^1$  y  $L^2$  representan, respectivamente independientes uno de otro, agua, haluro, cianuro, tiocianato, fosfato, hidrogenofosfato o una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 10 átomos de C, preferentemente formiato, acetato, n-propionato, lactato, oxalato, fumarato, maleinato, tartrato, succinato, benzoato, salicilato o citrato.

6. Compuesto con fórmula (3):



donde  $M^{z+}$  es un catión de un metal, donde z es el número de oxidación formal del metal M y es un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 5, y

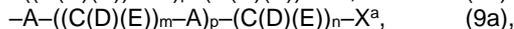
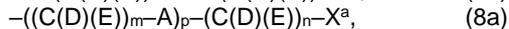
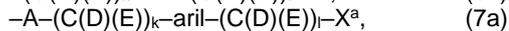
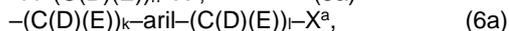
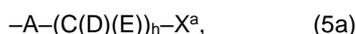
donde los restos  $Q^1$  y  $Q^2$  representan, respectivamente independientes uno de otro, restos aromáticos sustituidos o no sustituidos, monocíclicos o policíclicos, y

donde los restos  $Q^{1a}$  y  $Q^{2a}$  representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto aromático o heteroaromático, sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, ,

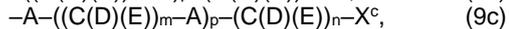
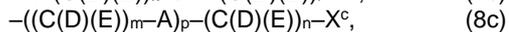
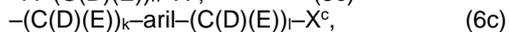
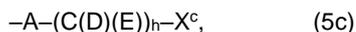
donde el compuesto de fórmula (3) no contiene un grupo  $-OH$  que esté directamente unido a los restos orgánicos  $Q^1$ ,  $Q^{1a}$ ,  $Q^2$  o  $Q^{2a}$ ,

y donde

(a) al menos uno de los restos  $Q^1$  y  $Q^2$ , respectivamente independientes uno de otro, está sustituido con al menos un resto orgánico W1a que presenta la fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (9a):



donde, al menos uno de los restos  $Q^{1a}$  y  $Q^{2a}$  respectivamente independientes uno de otro están sustituidos con al menos un resto orgánico W1c, que presenta la fórmula general (5c), (6c), (7c), (8c), o (9c):



donde h representa un número entero de 1 a 20, donde k representa un número entero de 0 a 10, donde l representa un número entero de 0 a 10, y donde m, n, y p respectivamente independientes uno de otro, representan un número entero de 1 a 6, y

donde A, respectivamente independientes uno de otro, representa oxígeno o azufre, ,

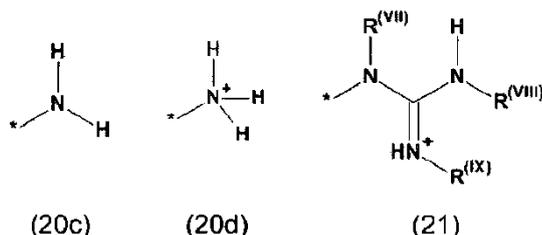
donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno,  $G-R^{(II)}$ , o  $G-C(=G)-R^{(II)}$ ,

donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos  $R^{(I)}$  y  $R^{(II)}$

representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no,

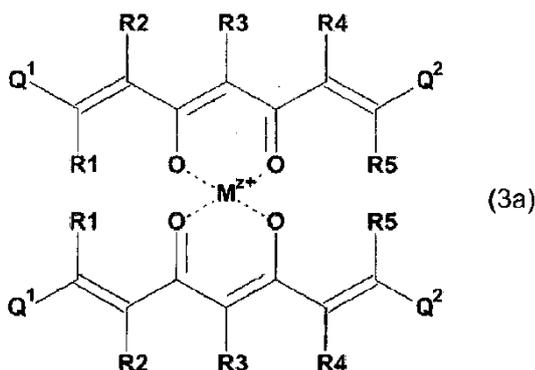
donde arilo representa un grupo aromático sustituido o no sustituido, o un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, que no contiene un átomo de nitrógeno, y

donde X<sup>a</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d) o (21):

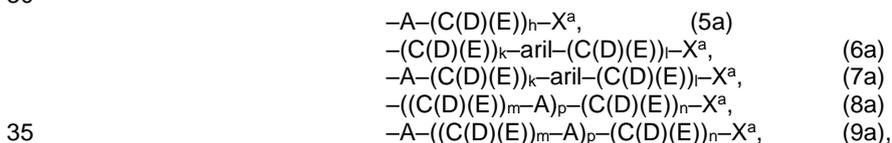


5 donde cada uno de los restos R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup> y R<sup>(IX)</sup> son, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, y  
 10 donde X<sup>c</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico, el cual (i) contiene al menos un átomo de nitrógeno neutro que puede estar protonado, o (ii) contiene al menos un átomo de nitrógeno con carga positiva, preferentemente cuaternario, o (iii) contiene al menos un átomo de fósforo con carga positiva, preferentemente cuaternario, y  
 donde los restos R1, R1<sup>a</sup>, R2, R2<sup>a</sup>, R3, R3<sup>a</sup>, R4, R4<sup>a</sup>, R5 y R5<sup>a</sup> representan, respectivamente independientes uno de  
 15 otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C.

7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde el compuesto con la fórmula (3) presenta la fórmula (3a):

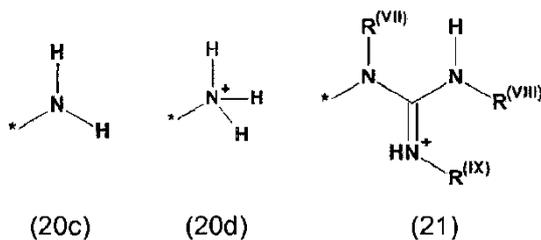


20 donde M<sup>z+</sup> es un catión de un metal, donde z es el número de oxidación formal del metal M y representa un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 5, y  
 donde los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, un resto aromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, y  
 25 donde el compuesto de fórmula (3a) no contiene un grupo –OH que esté directamente unido a los restos orgánicos Q<sup>1</sup> o Q<sup>2</sup>  
 y donde  
 (a) al menos uno de los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, respectivamente independientes uno de otro, está sustituido con al menos un resto orgánico W1a que presenta la fórmula general (5a), (6a), (7a), (8a) o (9a):



donde h representa un número entero de 1 a 20, donde k representa un número entero de 0 a 10, donde l representa un número entero de 0 a 10, y donde m, n, y p respectivamente independientes uno de otro representan un número entero de 1 a 6, y  
 40 donde A representa, respectivamente independientes uno de otro, oxígeno o azufre, ,  
 donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G–R<sup>(I)</sup>, o G–C(=G)–R<sup>(II)</sup>, donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no sustituidos,  
 45 donde arilo representa un grupo aromático sustituido o no sustituido o un grupo heteroaromático sustituido o no sustituido, que no contiene un átomo de nitrógeno, y

donde X<sup>a</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto de fórmula (20c), (20d) o (21):

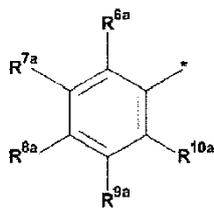


5 donde cada uno de los restos R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup> y R<sup>(IX)</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilarilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter, el cual puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, y

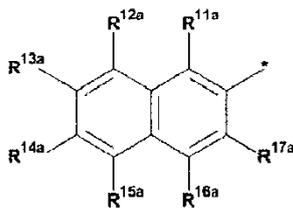
10 donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5 representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C.

8. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 5, 6 o 7, donde M se selecciona del grupo que consiste en B, Al, Zn, Cu, Mg, Ca, Fe, Si, Ga, Sn, Rh, Co, Ti, Zr, V, Cr, Mo, Mn, Ru, Pd, Ir, Ni, y combinaciones de los mismos.

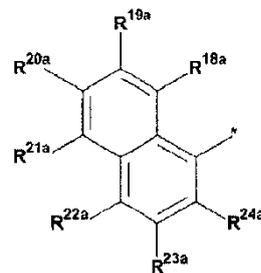
9. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 8, donde los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>1a</sup>, respectivamente independientes uno de otro, son un resto aromático de fórmula general (11a), (12a), (13a), (14a), (15a), (16a), (17a), (18a) o (19a):



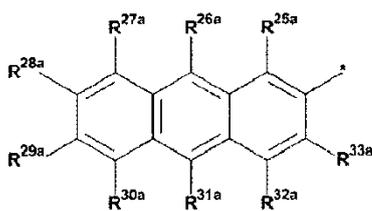
(11a)



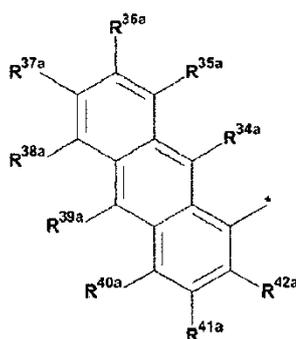
(12a)



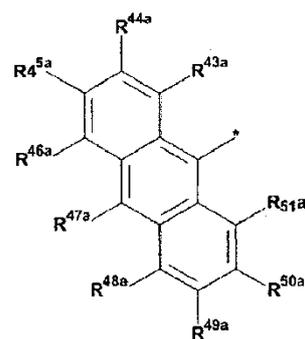
(13a)



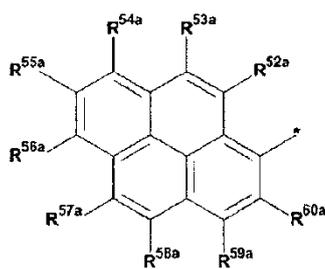
(14a)



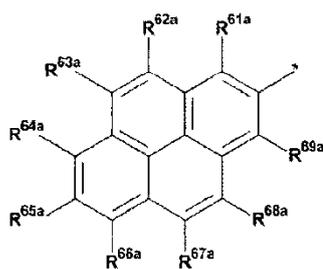
(15a)



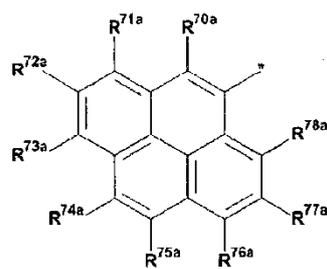
(16a)



(17a)

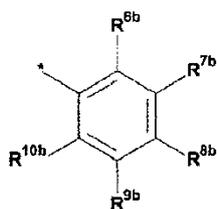


(18a)

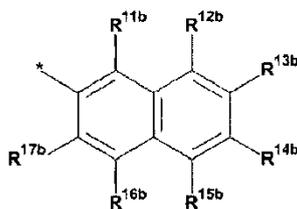


(19a)

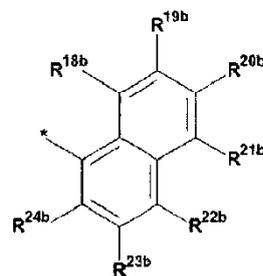
5 y donde los restos Q<sup>2</sup> y Q<sup>2a</sup>, respectivamente independientes uno de otro, representan un resto aromático de fórmula general (11b), (12b), (13b), (14b), (15b), (16b), (17b), (18b) o (19b):



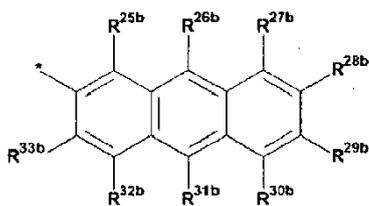
(11b)



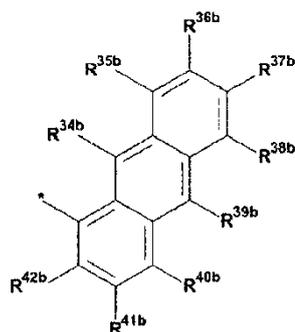
(12b)



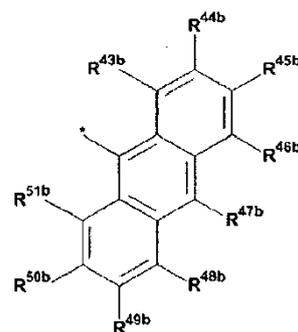
(13b)



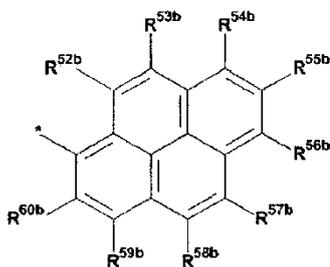
(14b)



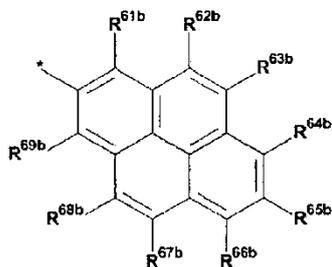
(15b)



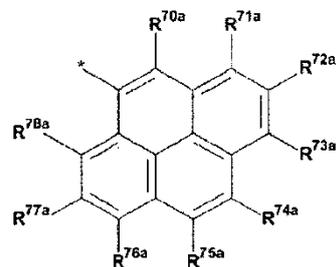
(16b)



(17b)



(18b)



(19b)

10

15

20

y donde respectivamente al menos un resto R<sup>6a</sup> a R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> a R<sup>17a</sup>, R<sup>18a</sup> a R<sup>24a</sup>, R<sup>25a</sup> a R<sup>33a</sup>, R<sup>34a</sup> a R<sup>42a</sup>, R<sup>43a</sup> a R<sup>51a</sup>, R<sup>52a</sup> a R<sup>60a</sup>, R<sup>61a</sup> a R<sup>69a</sup>, R<sup>70a</sup> a R<sup>78a</sup>, R<sup>6b</sup> a R<sup>10b</sup>, R<sup>11b</sup> a R<sup>17b</sup>, R<sup>18b</sup> a R<sup>24b</sup>, R<sup>25b</sup> a R<sup>33b</sup>, R<sup>34b</sup> a R<sup>42b</sup>, R<sup>43b</sup> a R<sup>51b</sup>, R<sup>52b</sup> a R<sup>60b</sup>, R<sup>61b</sup> a R<sup>69b</sup>, o R<sup>70b</sup> a R<sup>78b</sup> respectivamente independientes uno de otro, es un resto orgánico W1a o un resto orgánico W1b o un resto orgánico W1c, y

donde los restos R<sup>6a</sup> a R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> a R<sup>17a</sup>, R<sup>18a</sup> a R<sup>24a</sup>, R<sup>25a</sup> a R<sup>33a</sup>, R<sup>34a</sup> a R<sup>42a</sup>, R<sup>43a</sup> a R<sup>51a</sup>, R<sup>52a</sup> a R<sup>60a</sup>, R<sup>61a</sup> a R<sup>69a</sup>, R<sup>70a</sup> a R<sup>78a</sup>, R<sup>6b</sup> a R<sup>10b</sup>, R<sup>11b</sup> a R<sup>17b</sup>, R<sup>18b</sup> a R<sup>24b</sup>, R<sup>25b</sup> a R<sup>33b</sup>, R<sup>34b</sup> a R<sup>42b</sup>, R<sup>43b</sup> a R<sup>51b</sup>, R<sup>52b</sup> a R<sup>60b</sup>, R<sup>61b</sup> a R<sup>69b</sup>, o R<sup>70b</sup> a R<sup>78b</sup> que no son un resto orgánico W1, ni un resto orgánico W1a, ni un resto orgánico W1b, ni un resto orgánico W1c, respectivamente independientes uno de otro, son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo,

tiol, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O–alquilo con 1 a 12 átomos de C, S–alquil con 1 a 12 átomos de C, O–alqueno con 2 a 12 átomos de C, S–alqueno con 2 a 12 átomos de C, O–arilo con 5 a 20 átomos de C, S–arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, tioéter con 2 a 12 átomos de C, éster de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, amida de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, tioéster con 1 a 12 átomos de C, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alqueno con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalqueno con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo, que no contiene un átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C.

10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 9,

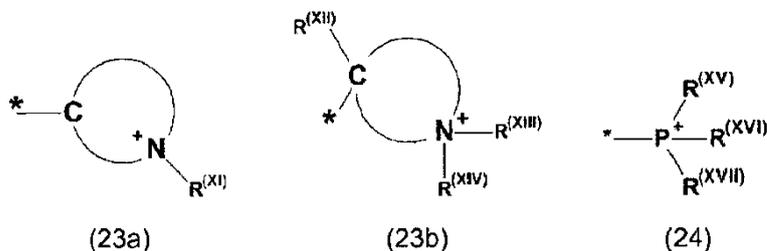
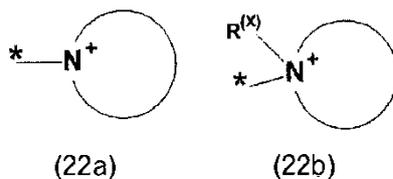
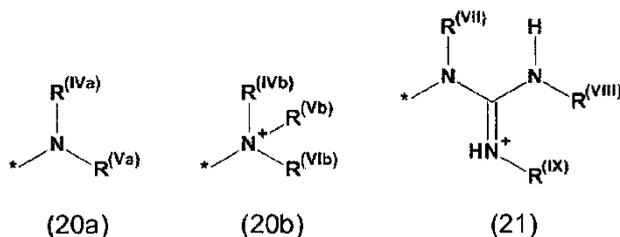
donde los restos Q<sup>1</sup> y Q<sup>1a</sup>, respectivamente independiente uno de otro, son un resto aromático de fórmula general (11a), (12a) o (13a) y donde los restos Q<sup>2</sup> y Q<sup>2a</sup>, respectivamente independiente uno de otro, son un resto aromático de fórmula general (11b), (12b) o (13b), y

donde, respectivamente, al menos un resto R<sup>6a</sup> a R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> a R<sup>17a</sup>, R<sup>18a</sup> a R<sup>24a</sup>, R<sup>6b</sup> a R<sup>10b</sup>, R<sup>11b</sup> a R<sup>17b</sup> o R<sup>18b</sup> a R<sup>24b</sup> respectivamente independiente uno de otro, es un resto orgánico W1a o un resto orgánico W1b o un resto orgánico W1c,

donde los restos R<sup>10a</sup>, R<sup>11a</sup> a R<sup>17a</sup>, R<sup>18a</sup> a R<sup>24a</sup>, R<sup>6b</sup> a R<sup>10b</sup>, R<sup>11b</sup> a R<sup>17b</sup> y R<sup>18b</sup> a R<sup>24b</sup>, que no son un resto orgánico W1a ni un resto orgánico W1b ni un resto orgánico W1c, son respectivamente independiente uno de otro, iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O–alquilo con 1 a 12 átomos de C, S–alquilo con 1 a 12 átomos de C, O–alqueno con 2 a 12 átomos de C, S–alqueno con 2 a 12 átomos de C, O–arilo con 5 a 20 átomos de C, S–arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, tioéter con 2 a 12 átomos de C, éster del ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, amida del ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, tioéster con 1 a 12 átomos de C, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alqueno con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalqueno con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo, que no contiene un átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C.

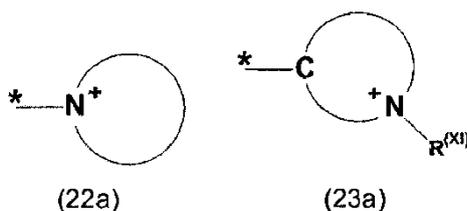
11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6,

donde el resto orgánico X<sup>c</sup> representa, respectivamente independiente uno de otro, un resto de fórmula (20a), (20b), (21), (22a), (22b), (23a), (24b) o (24):

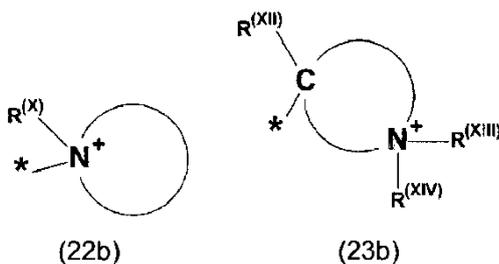


donde cada uno de los restos R<sup>(IVa)</sup>, R<sup>(Va)</sup>, R<sup>(IVb)</sup>, R<sup>(Vb)</sup>, R<sup>(VII)</sup>, R<sup>(VIII)</sup>, R<sup>(X)</sup>, R<sup>(XI)</sup>, R<sup>(XII)</sup>, R<sup>(XIII)</sup>, R<sup>(XIV)</sup>, R<sup>(XV)</sup>, R<sup>(XVI)</sup>, y R<sup>(XVII)</sup> respectivamente independiente uno de otro, representa hidrógeno, un resto arilo con 5 a 12 átomos de C, un resto alquilo, que puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, o un resto éter, que puede ser lineal o ramificado, con 1 a 8 átomos de C, y

donde el resto con la fórmula (22a) y el resto con la fórmula (23a):

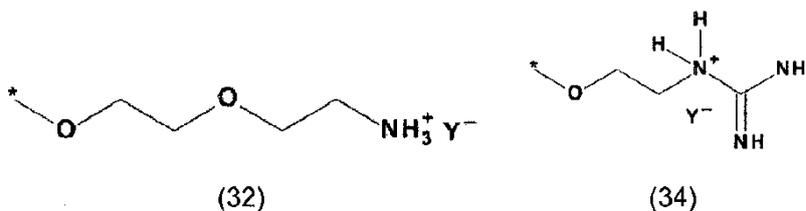
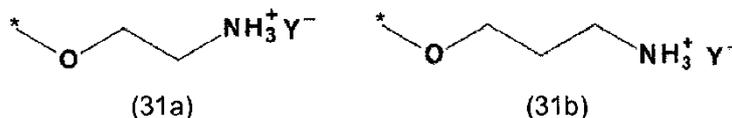


5 representa un resto heterocíclico sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de C, que comprenden al menos un átomo de carbono y al menos un átomo de nitrógeno, así como, opcionalmente, 1 o 2 átomos de oxígeno, donde 1 átomo de nitrógeno forma un doble enlace, y donde el resto de fórmula (22b) y el resto de fórmula (23b):

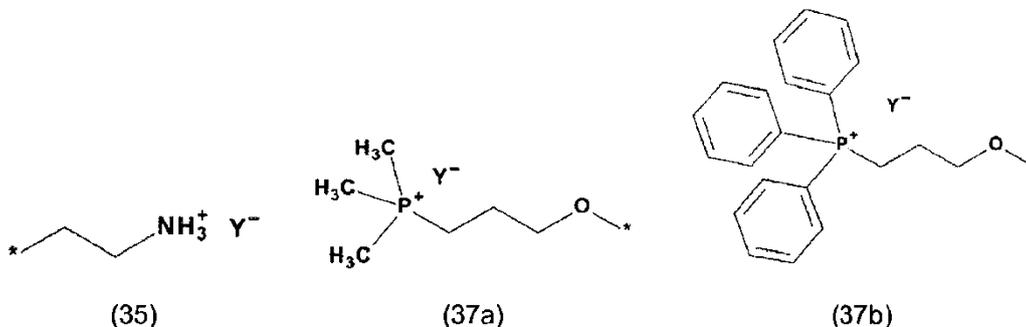


10 representan un resto heterocíclico sustituido o no sustituido con 5 a 7 átomos de anillo, que comprenden al menos un átomo de carbono y al menos un átomo de nitrógeno, así como, opcionalmente, 1 o 2 átomos de oxígeno, donde 1 átomo de nitrógeno forma un enlace sencillo.

12. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6,  
15 donde el resto orgánico W1c representa, respectivamente independiente uno de otro, un resto orgánico de fórmula general (31a), (31b), (32), (34), (35), (37a) o (37b):

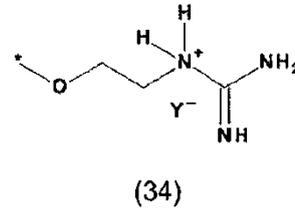
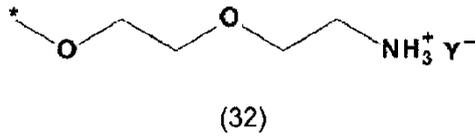
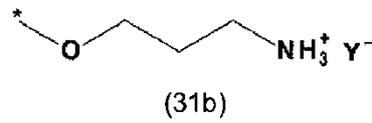
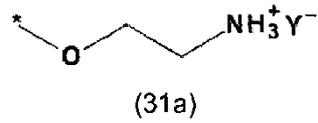


20



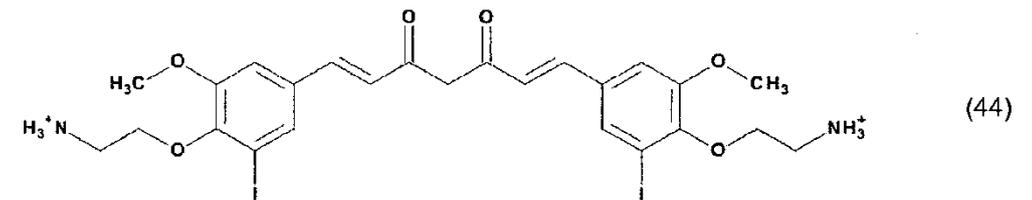
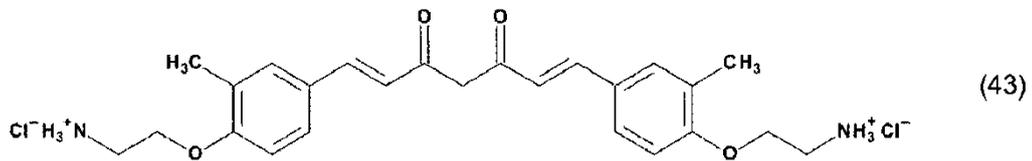
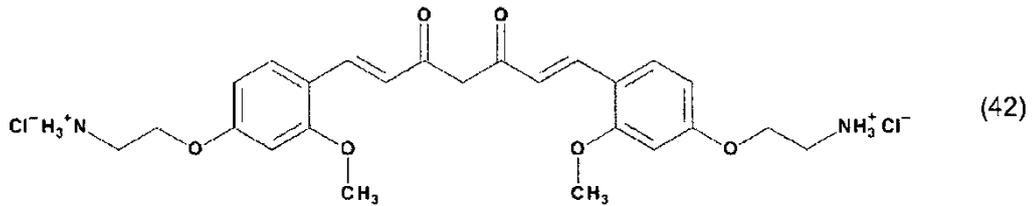
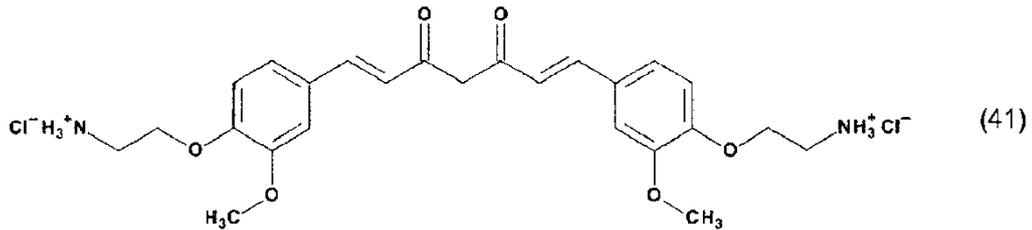
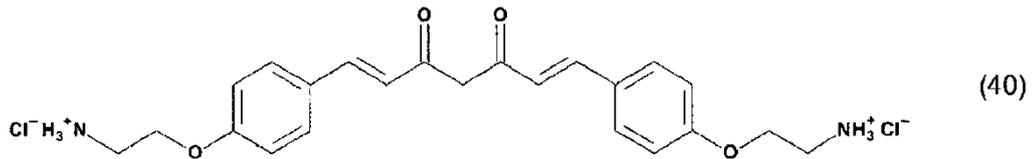
25 donde Y<sup>-</sup> es un anión que representa, respectivamente independiente uno de otro, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, tosilato, mesilato, o al menos una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C.

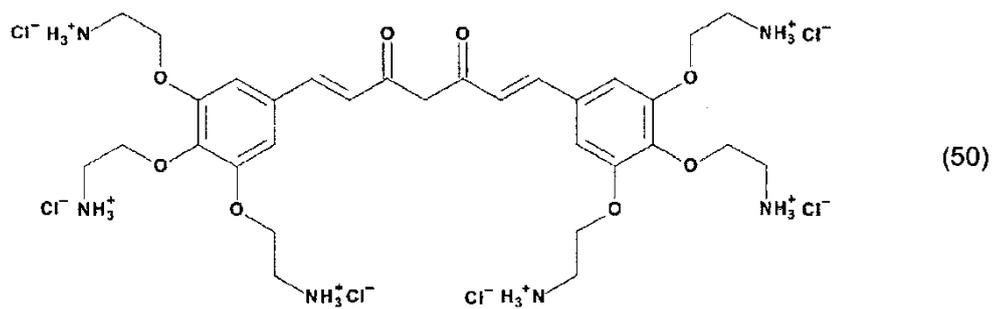
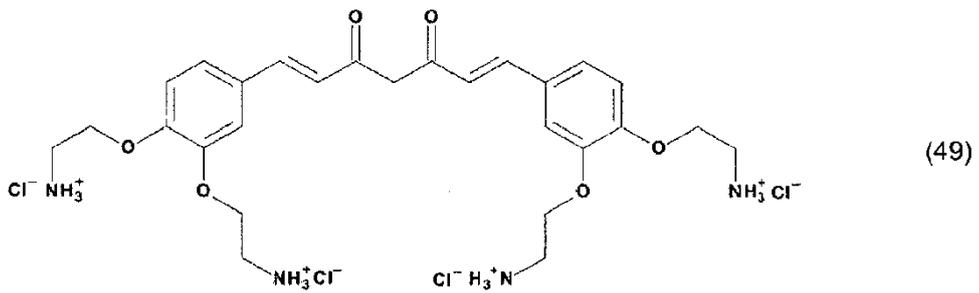
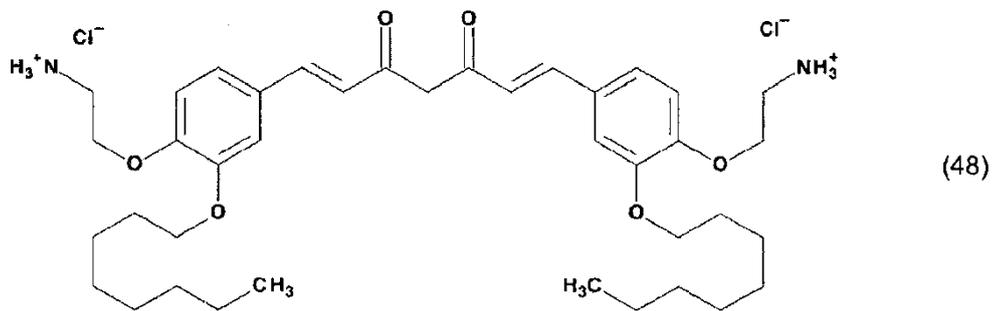
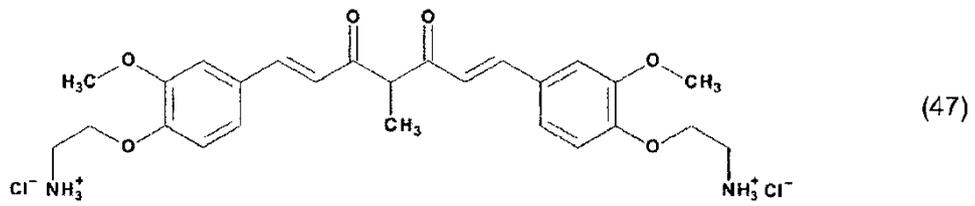
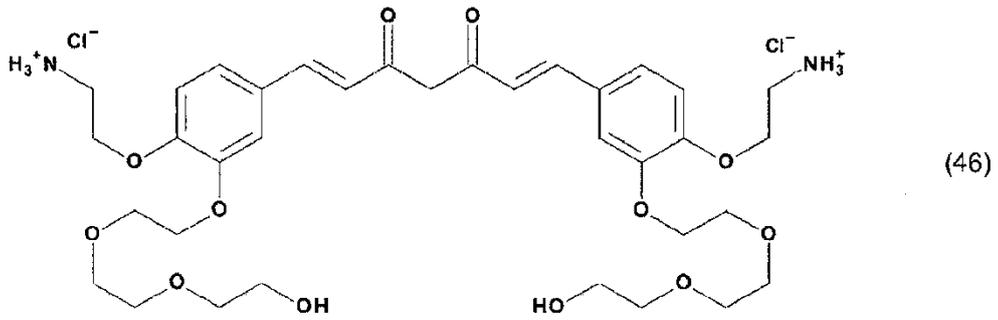
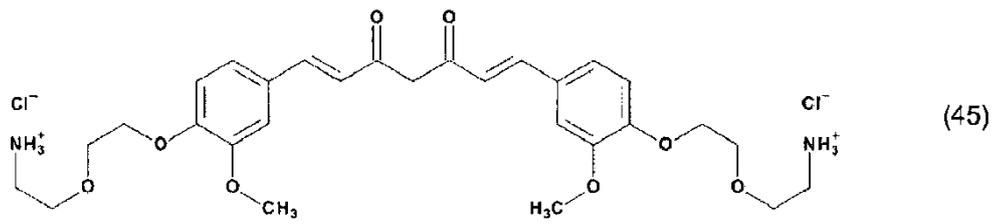
13. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 10,  
30 donde el resto orgánico W1a representa respectivamente independientes uno de otro, un resto orgánico de fórmula general (31a), (31b), (32) o (34):

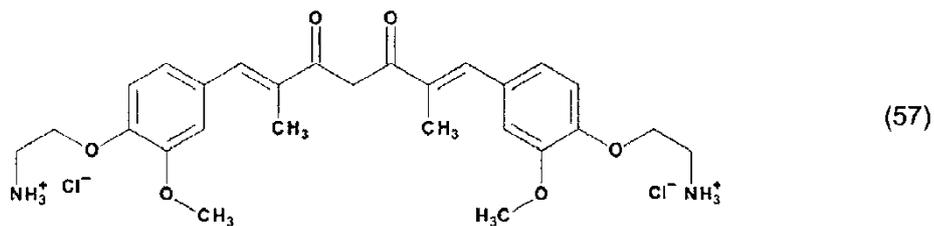
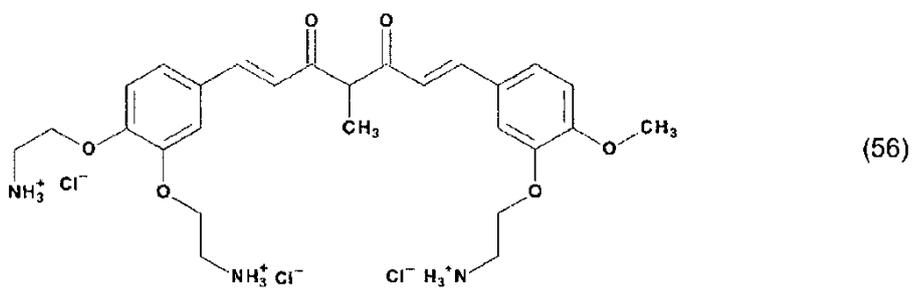
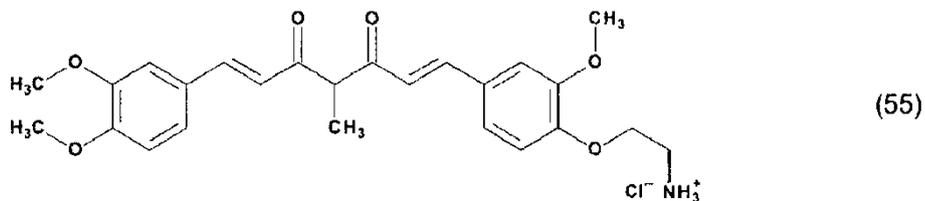
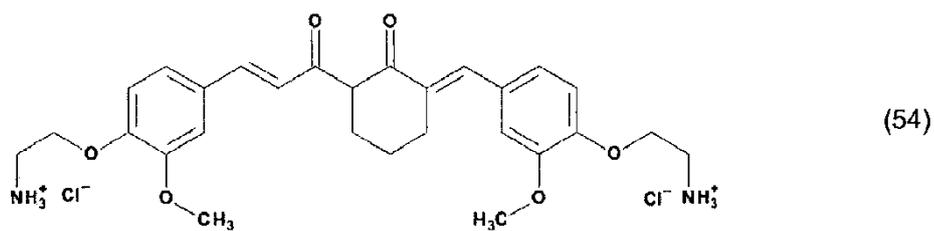
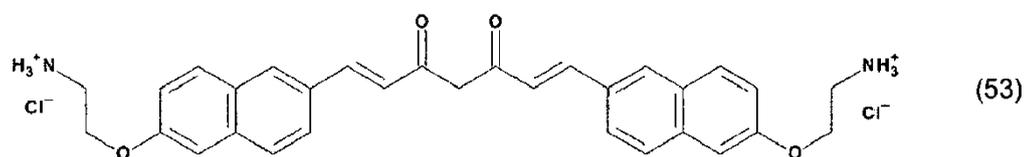
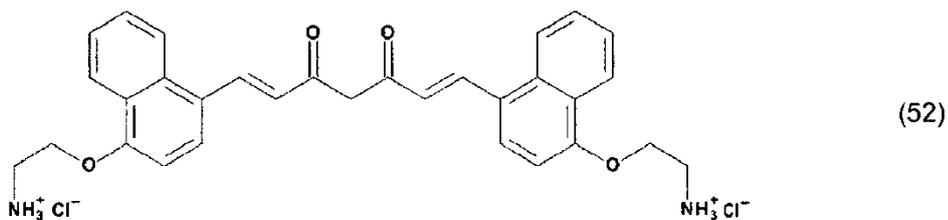
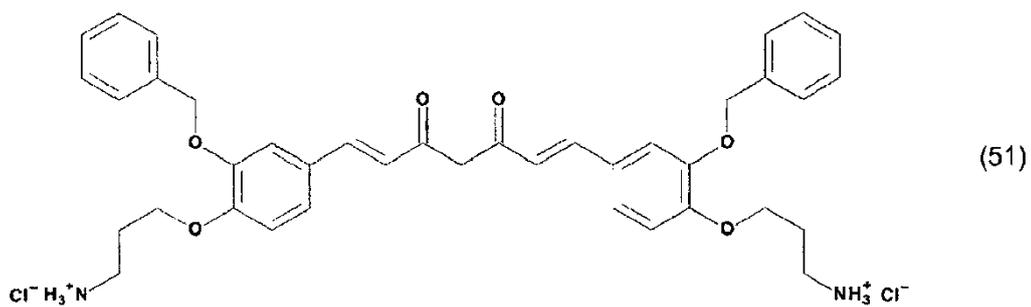


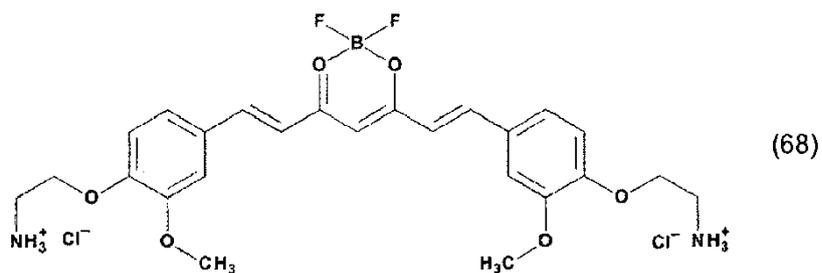
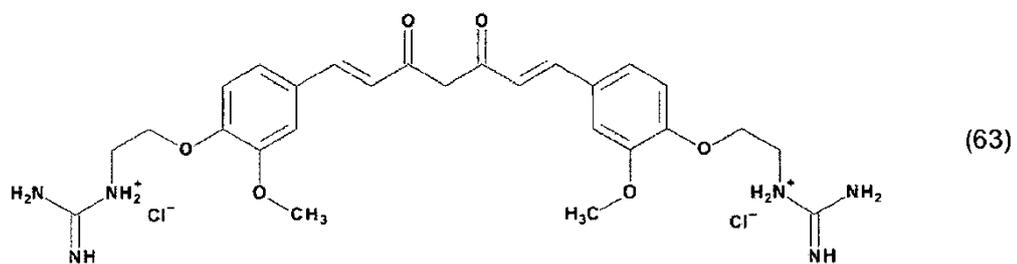
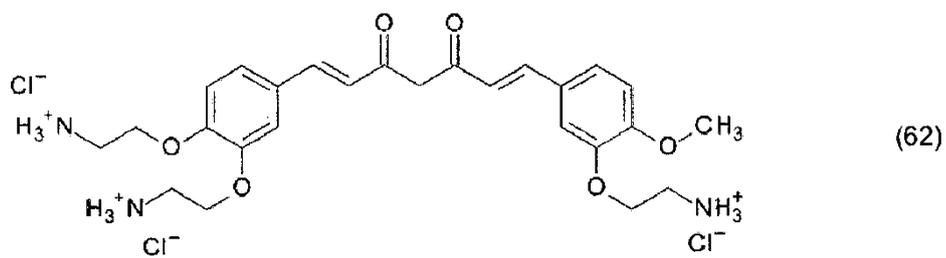
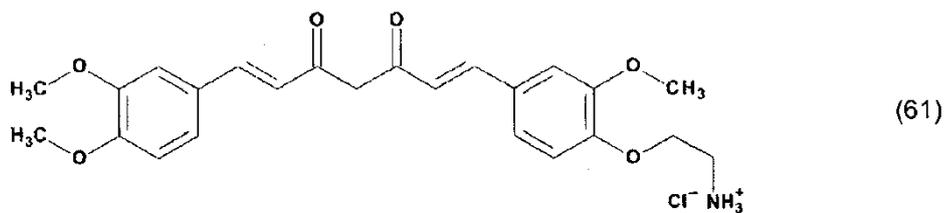
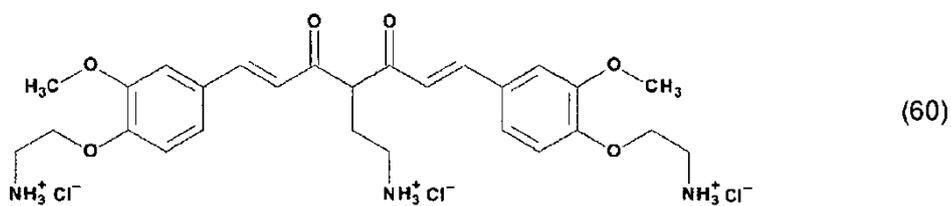
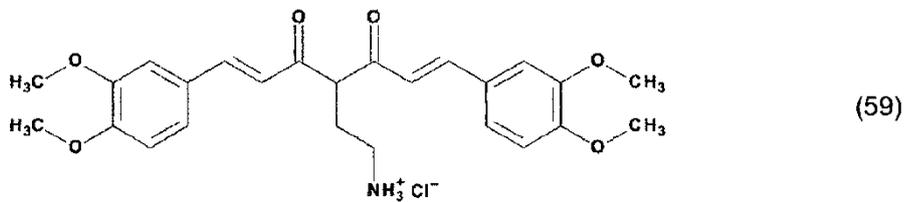
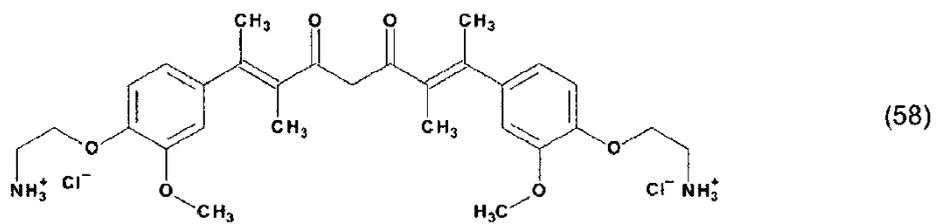
5 y  
donde Y<sup>-</sup> es un anión que representa, respectivamente independientes uno de otro, fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrogenosulfato, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, tosilato, mesilato, o al menos una carboxilación de un ácido carboxílico con 1 a 15 átomos de C.

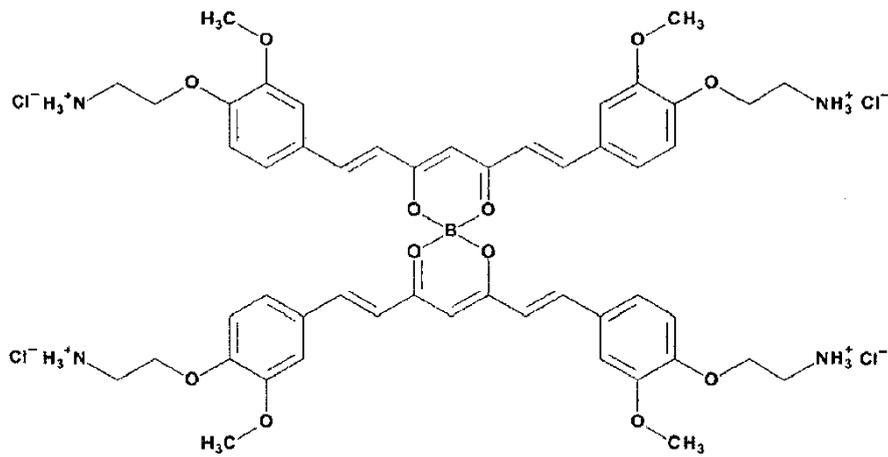
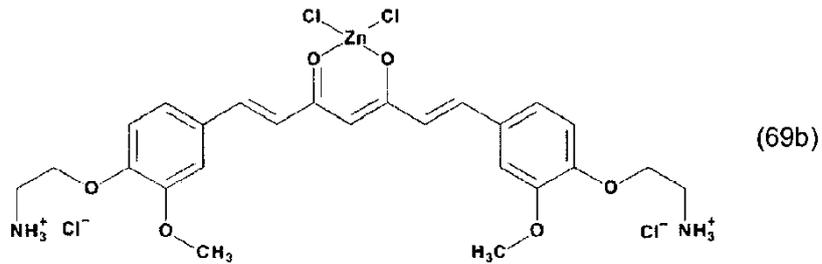
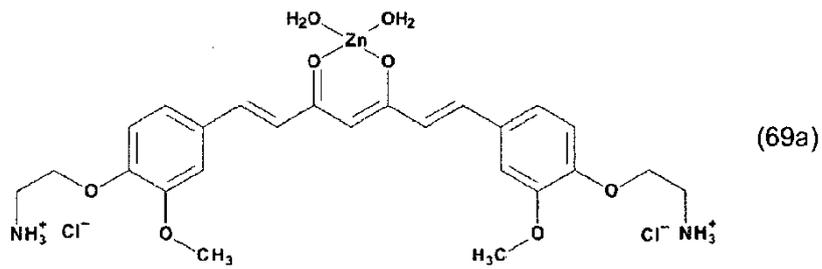
10 14. Compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 13, donde el compuesto es al menos un compuesto de fórmula (40) a (63), (68), (69a), (69b) o (70):







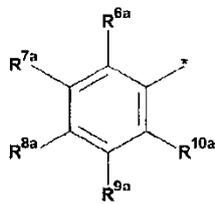




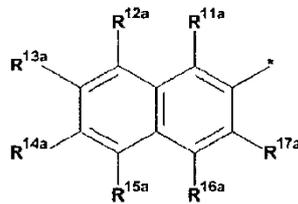
5

15. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, donde los restos  $Q^3$  y  $Q^{3a}$ , respectivamente independientes uno de otro, son un resto aromático de fórmula general (11a), (12a), (13a), (14a), (15a), (16a), (17a), (18a) o (19a):

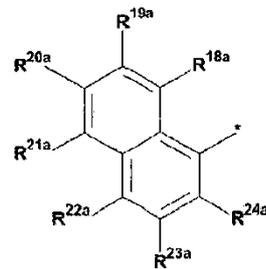
10



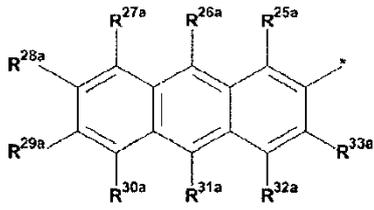
(11a)



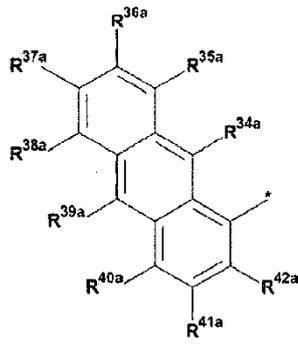
(12a)



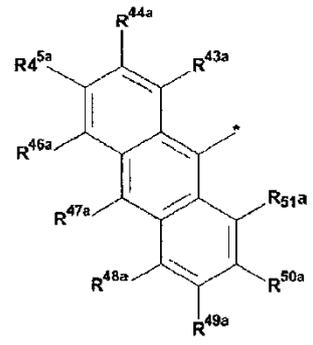
(13a)



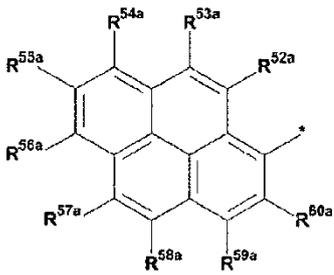
(14a)



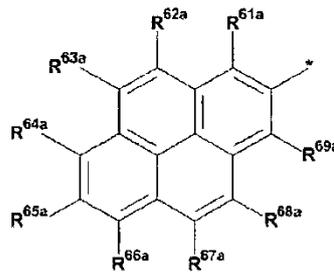
(15a)



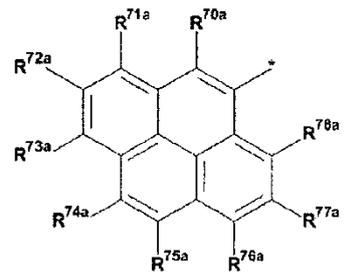
(16a)



(17a)

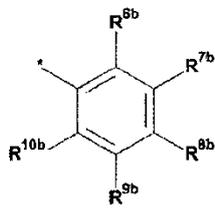


(18a)

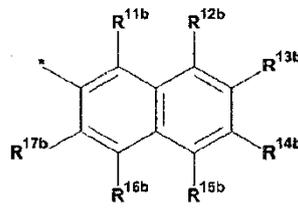


(19a)

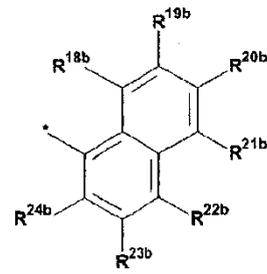
5 y  
 donde los restos Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup>, respectivamente independientes uno de otro, representan un resto aromático de fórmula general (11b), (12b), (13b), (14b), (15b), (16b), (17b), (18b) o (19b):



(11b)

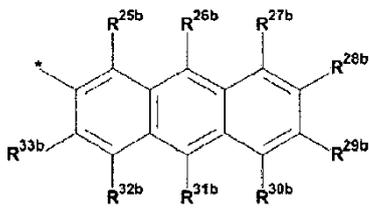


(12b)

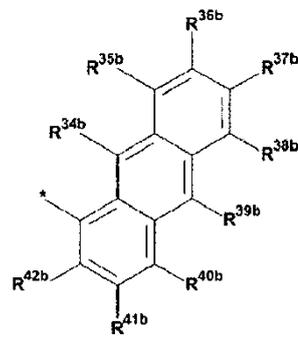


(13b)

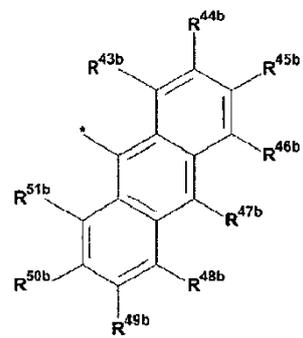
10



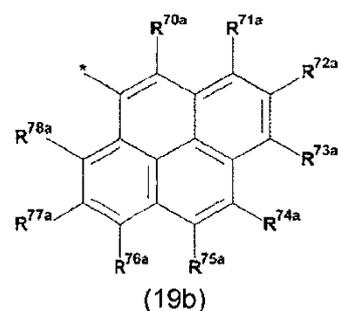
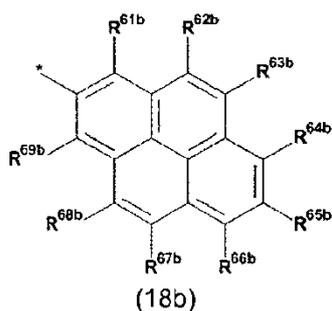
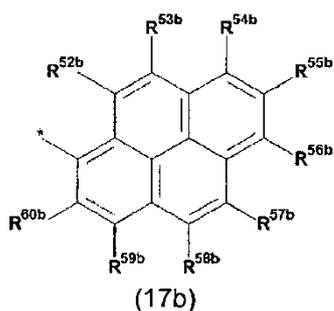
(14b)



(15b)



(16b)



y

5 donde respectivamente al menos un resto  $R^{6a}$  a  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  a  $R^{17a}$ ,  $R^{18a}$  a  $R^{24a}$ ,  $R^{25a}$  a  $R^{33a}$ ,  $R^{34a}$  a  $R^{42a}$ ,  $R^{43a}$  a  $R^{51a}$ ,  $R^{52a}$  a  $R^{60a}$ ,  $R^{61a}$  a  $R^{69a}$ ,  $R^{70a}$  a  $R^{78a}$ ,  $R^{6b}$  a  $R^{10b}$ ,  $R^{11b}$  a  $R^{17b}$ ,  $R^{18b}$  a  $R^{24b}$ ,  $R^{25b}$  a  $R^{33b}$ ,  $R^{34b}$  a  $R^{42b}$ ,  $R^{43b}$  a  $R^{51b}$ ,  $R^{52b}$  a  $R^{60b}$ ,  $R^{61b}$  a  $R^{69b}$ , o  $R^{70b}$  a  $R^{78b}$  respectivamente independientes uno de otro, es un resto orgánico W1a o un resto orgánico W1b o un resto orgánico W1c, y

10 donde los restos  $R^{6a}$  a  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  a  $R^{17a}$ ,  $R^{18a}$  a  $R^{24a}$ ,  $R^{25a}$  a  $R^{33a}$ ,  $R^{34a}$  a  $R^{42a}$ ,  $R^{43a}$  a  $R^{51a}$ ,  $R^{52a}$  a  $R^{60a}$ ,  $R^{61a}$  a  $R^{69a}$ ,  $R^{70a}$  a  $R^{78a}$ ,  $R^{6b}$  a  $R^{10b}$ ,  $R^{11b}$  a  $R^{17b}$ ,  $R^{18b}$  a  $R^{24b}$ ,  $R^{25b}$  a  $R^{33b}$ ,  $R^{34b}$  a  $R^{42b}$ ,  $R^{43b}$  a  $R^{51b}$ ,  $R^{52b}$  a  $R^{60b}$ ,  $R^{61b}$  a  $R^{69b}$ , o  $R^{70b}$  a  $R^{78b}$  que no son un resto orgánico W1, ni un resto orgánico W1a, ni un resto orgánico W1b, o un resto orgánico W1c, respectivamente independientes uno de otro, son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O–alquilo con 1 a 12 átomos de C, S–alquilo con 1 a 12 átomos de C, O–alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, S–alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, O–arilo con 5 a 20 átomos de C, S–arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, tioéter con 2 a 12 átomos de C, éster de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, amida de ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, tioéster con 1 a 12 átomos de C, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalqueniilo con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo, que no contiene un átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C.

20 16. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, donde los restos  $Q^3$  y  $Q^{3a}$ , respectivamente independientes uno de otro, son un resto aromático de fórmula general (11a), (12a) o (13a) y donde los restos  $Q^4$  y  $Q^{4a}$ , respectivamente independientes uno de otro, son un resto aromático de fórmula general (11b), (12b) o (13b), y

25 donde, respectivamente, al menos un resto  $R^{6a}$  a  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  a  $R^{17a}$ ,  $R^{18a}$  a  $R^{24a}$ ,  $R^{6b}$  a  $R^{10b}$ ,  $R^{11b}$  a  $R^{17b}$  o  $R^{18b}$  a  $R^{24b}$  respectivamente independientes uno de otro, es un resto orgánico W1a o un resto orgánico W1b o un resto orgánico W1c,

30 donde los restos  $R^{10a}$ ,  $R^{11a}$  a  $R^{17a}$ ,  $R^{18a}$  a  $R^{24a}$ ,  $R^{6b}$  a  $R^{10b}$ ,  $R^{11b}$  a  $R^{17b}$  y  $R^{18b}$  a  $R^{24b}$ , que no son un resto orgánico W1a ni un resto orgánico W1b ni un resto orgánico W1c, respectivamente independiente uno de otro, son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído con 1 a 8 átomos de C, cetona con 2 a 8 átomos de C, O–alquilo con 1 a 12 átomos de C, S–alquilo con 1 a 12 átomos de C, O–alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, S–alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, O–arilo con 5 a 20 átomos de C, S–arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C, tioéter con 2 a 12 átomos de C, éster del ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, amida del ácido carboxílico con 1 a 12 átomos de C, tioéster con 1 a 12 átomos de C, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alqueniilo con 2 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 3 a 12 átomos de C, cicloalqueniilo con 3 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C o heteroarilo, que no contiene un átomo de nitrógeno, con 4 a 20 átomos de C.

40 17. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, donde el al menos un fotosensibilizador es al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 14 y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo del mismo.

45 18. Uso no médico de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 14 y/o una sal farmacéuticamente aceptable y/o éster y/o complejo del mismo como fotosensibilizador para la inactivación de microorganismos, los cuales se seleccionan preferentemente del grupo de los virus, arqueas, bacterias, esporas de bacterias, hongos, esporas de hongos, protozoos, algas y parásitos de transmisión hemática.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18 para la limpieza y/o recubrimiento de superficies de un objeto.

50 20. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 o 19 para la limpieza y/o recubrimiento de superficies de productos médicos, envases de alimentos, tejidos; materiales de construcción, aparatos electrónicos, muebles o artículos de higiene.

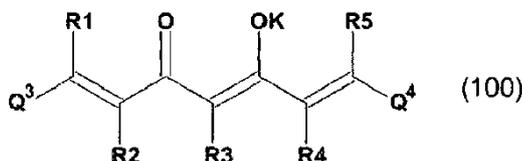
21. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 o 19 para la desinfección de líquidos.

55 22. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 18 o 19 para la desinfección de alimentos.

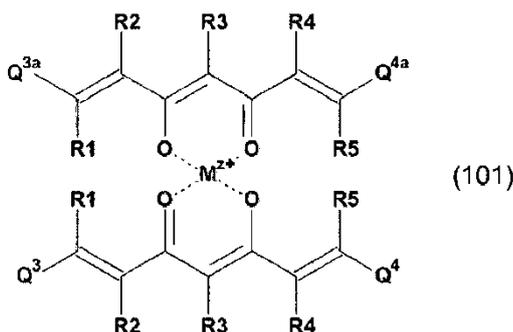
23. Objeto recubierto, donde la superficie del objeto comprende al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 14.

24. Compuesto con fórmula (100):

5



y/o fórmula (101):



10

o respectivamente una sal farmacéuticamente compatible y/o éster y/o complejo del mismo para el uso como fotosensibilizador en el tratamiento médico para la inactivación de microorganismos,

15

donde Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup> representan, respectivamente independientes unos de otros, un resto aromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, o un resto heteroaromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, donde el compuesto de fórmula (100) no contiene un grupo -OH que esté directamente unido a los restos orgánicos Q<sup>3</sup> o Q<sup>4</sup>, y

20

donde el compuesto de fórmula (101) no contiene un grupo -OH que esté directamente unido a los restos orgánicos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> o Q<sup>4a</sup>, y

25

donde K representa hidrógeno o un catión, y

donde M<sup>z+</sup> representa un catión de un metal, donde z es el número de oxidación formal del metal M y representa un número entero de 1 a 7, preferentemente de 2 a 5, y donde

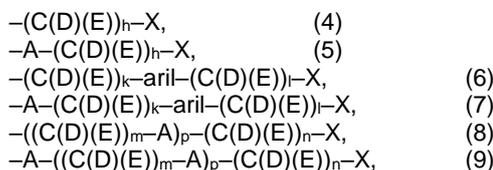
30

(a1) al menos uno de los restos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup> representa, respectivamente independientes uno de otro, un resto heteroaromático sustituido o no sustituido, monocíclico o policíclico, el cual presenta al menos 5 átomos de anillo, donde los átomos del anillo contienen al menos un átomo de carbono y al menos un átomo de nitrógeno, que preferentemente puede estar protonado, o

35

(a2) al menos uno de los restos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> y Q<sup>4a</sup>, respectivamente independientes unos de otros, está sustituido con al menos un resto orgánico W1, donde el al menos un resto orgánico W1 presenta la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8):

40



45

donde h representa un número entero de 1 a 20, donde k y l respectivamente independientes uno de otro, representan un número entero de 0 a 10 y donde m, n y p respectivamente independientes unos de otros, representan números enteros de 1 a 6 y

50

donde A representa respectivamente independientes uno de otro, oxígeno o azufre, , donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup>, o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>, donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup> representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no sustituidos, donde arilo es un grupo aromático, sustituido o no sustituido, o un grupo heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene un átomo de nitrógeno,

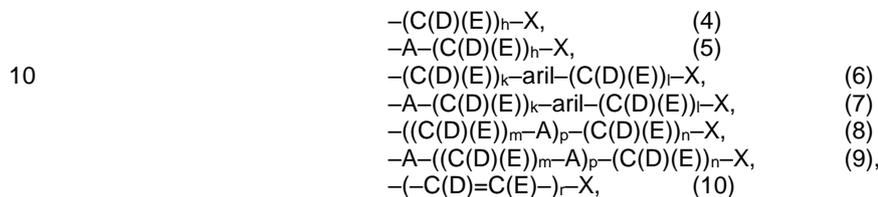
45

donde X respectivamente independiente uno de otro, es un resto orgánico que (i) contiene al menos un átomo de nitrógeno neutro que puede estar protonado, o (ii) al menos un átomo de nitrógeno cargado positivamente o (iii) al menos un átomo de fósforo cargado positivamente, y

50

donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5 son, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, cicloalquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con 2 a 12 átomos de C o glicol con 2 a 12 átomos de C,  
o donde,

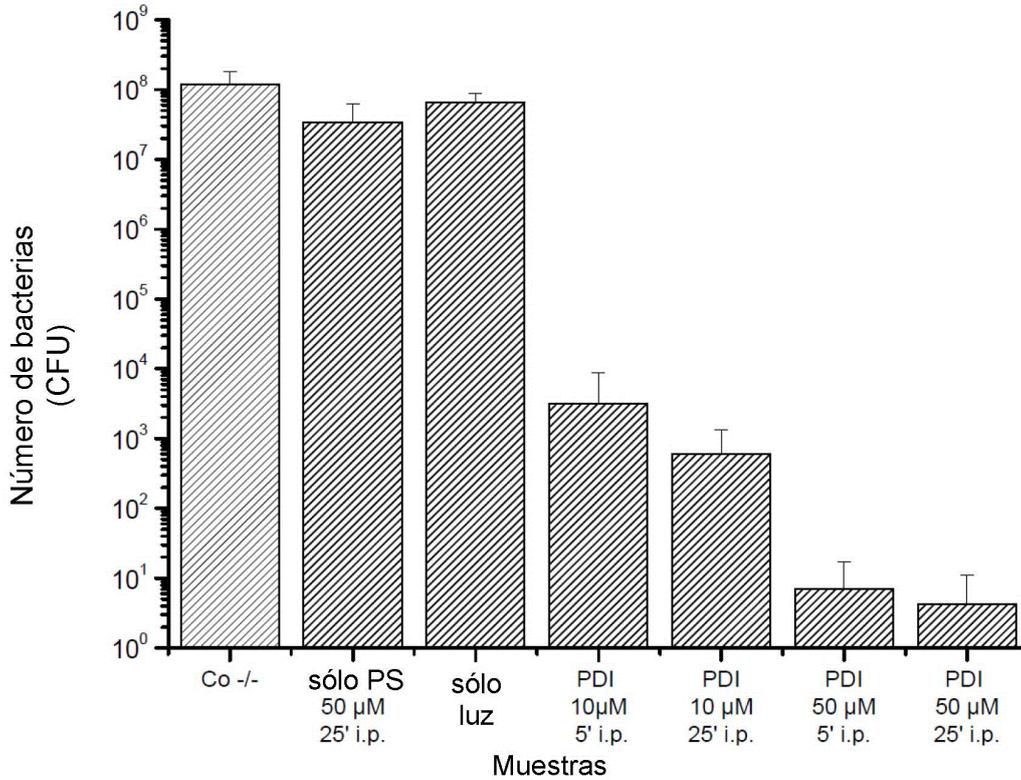
- 5 (b) el resto R3 es un resto orgánico W2, donde el resto orgánico W2 tiene la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8), (9), o (10):



- 15 y  
donde opcionalmente, al menos uno de los restos Q<sup>3</sup>, Q<sup>3a</sup>, Q<sup>4</sup> und Q<sup>4a</sup> respectivamente independientes uno de otro, está sustituido con al menos un resto orgánico W1, que presenta la fórmula general (4), (5), (6), (7), (8), o (9),  
donde h representa un número entero de 1 a 20, donde k y l respectivamente independientes uno de otro, representan  
20 un número entero de 0 a 10 y donde m, n, p y son respectivamente independientes unos de otros, un número entero de 1 a 6, preferentemente de 2 a 4, y  
donde A representa, respectivamente independientes uno de otro, oxígeno o azufre,  
donde D y E representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, halógeno, G-R<sup>(I)</sup>, o G-C(=G)-R<sup>(II)</sup>,  
donde G representa, respectivamente independiente uno de otro, oxígeno o azufre, y donde los restos R<sup>(I)</sup> y R<sup>(II)</sup>  
25 representan, respectivamente independientes uno de otro, hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, fenilo o bencilo, donde fenilo y bencilo pueden estar sustituidos o no sustituidos,  
donde arilo representa un grupo aromático, sustituido o no sustituido, o un grupo heteroaromático, sustituido o no sustituido, que no contiene un átomo de nitrógeno,  
donde X es, respectivamente independiente uno de otro, un resto orgánico que (i) contiene al menos un átomo de  
30 nitrógeno neutro que puede estar protonado, o (ii) contiene al menos un átomo de nitrógeno cargado positivamente o (iii) contiene al menos un átomo de fósforo cargado positivamente, y  
donde los restos R1, R2, R3, R4 y R5, representan, respectivamente independientes unos de otros, hidrógeno, halógeno, alquilo con 1 a 12 átomos de C, alquilarilo con 1 a 12 átomos de C, arilo con 5 a 20 átomos de C, éter con  
35 2 a 12 átomos de C, o glicol con 1 a 12 átomos de C.

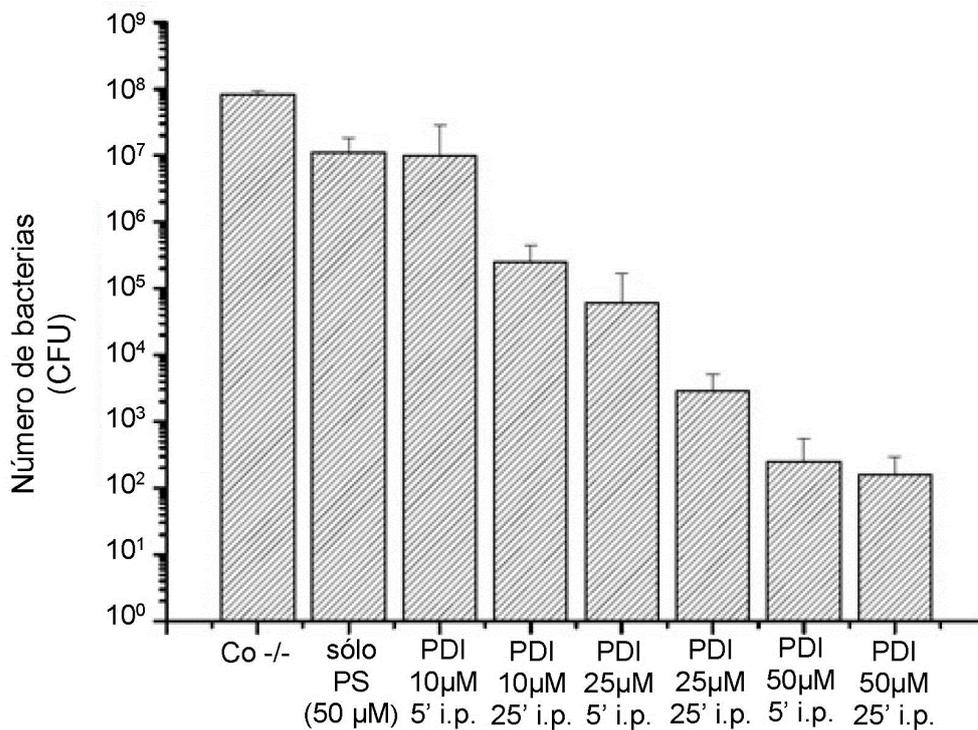
**Fig. 1**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10 y 50  $\mu\text{M}$  SA-CUR 0 y 33,8  $\text{J}\cdot\text{cm}^{-2}$  @ 435 nm.



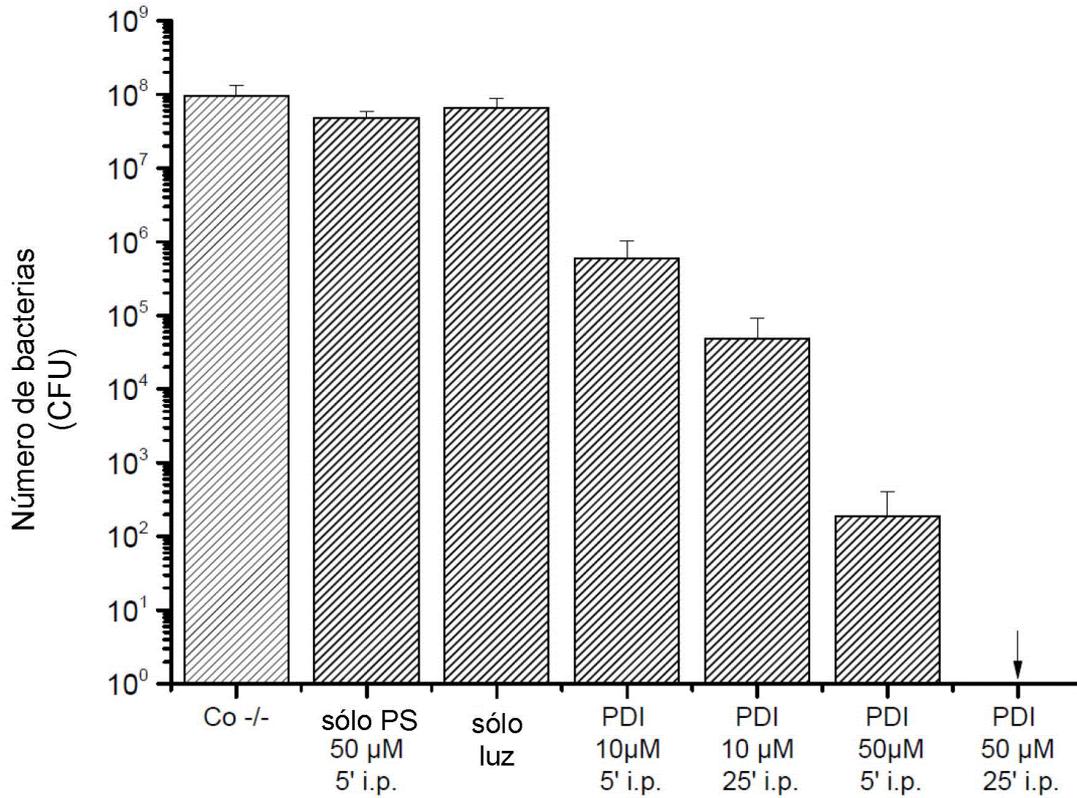
**Fig. 2**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10, 25 y 50  $\mu\text{M}$  SACUR-1a y 33,8  $\text{J}\cdot\text{cm}^{-2}$  @ 435 nm.



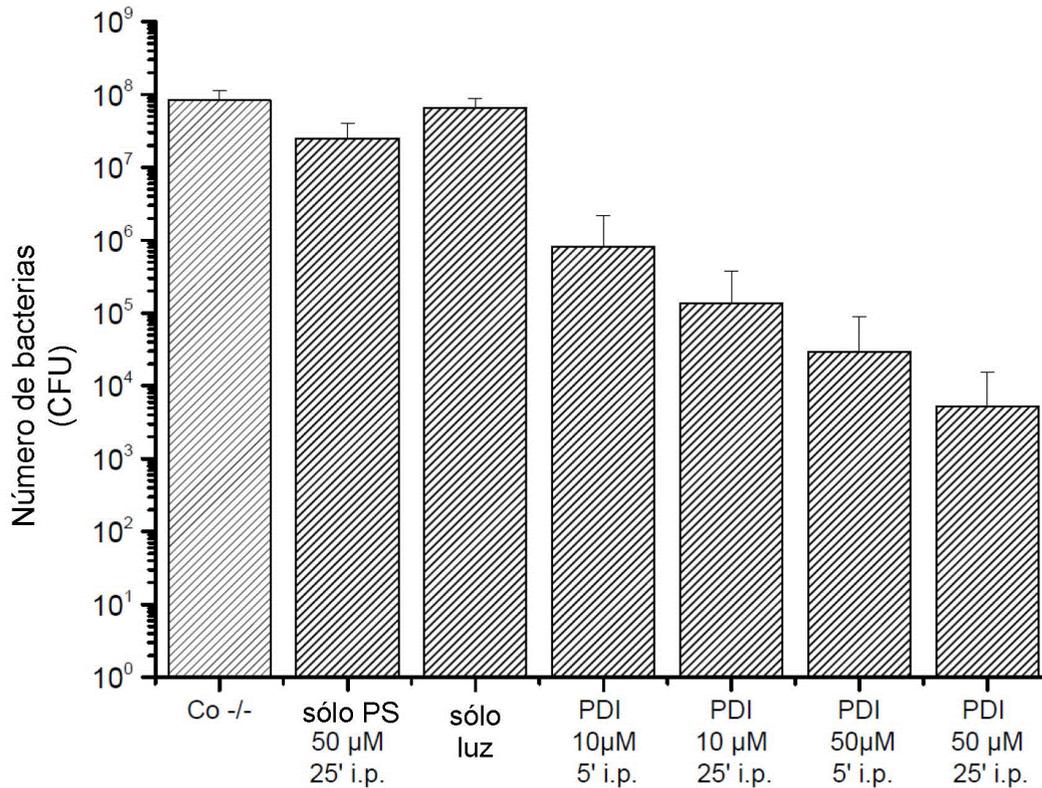
**Fig. 3:**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10 y 50  $\mu\text{M}$  SA-CUR 1b y  $33,8 \text{ J}\cdot\text{cm}^{-2}$  @ 435 nm.



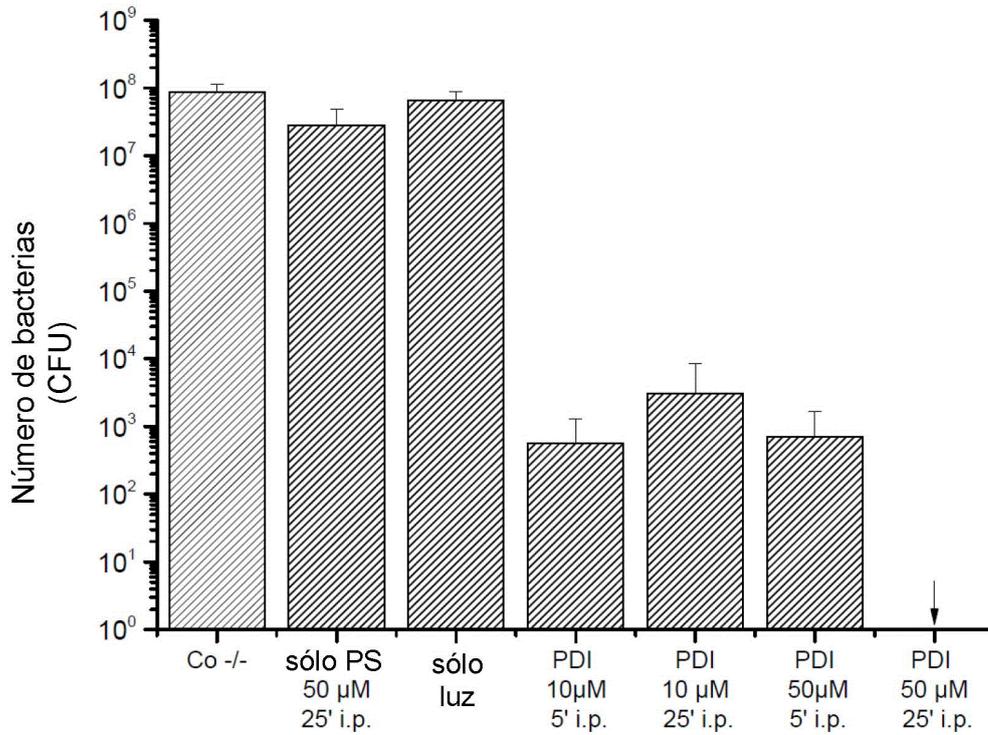
**Fig. 4:**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10 y 50  $\mu\text{M}$  SA-CUR 1c y  $33,8 \text{ J}\cdot\text{cm}^{-2}$  @ 435 nm.



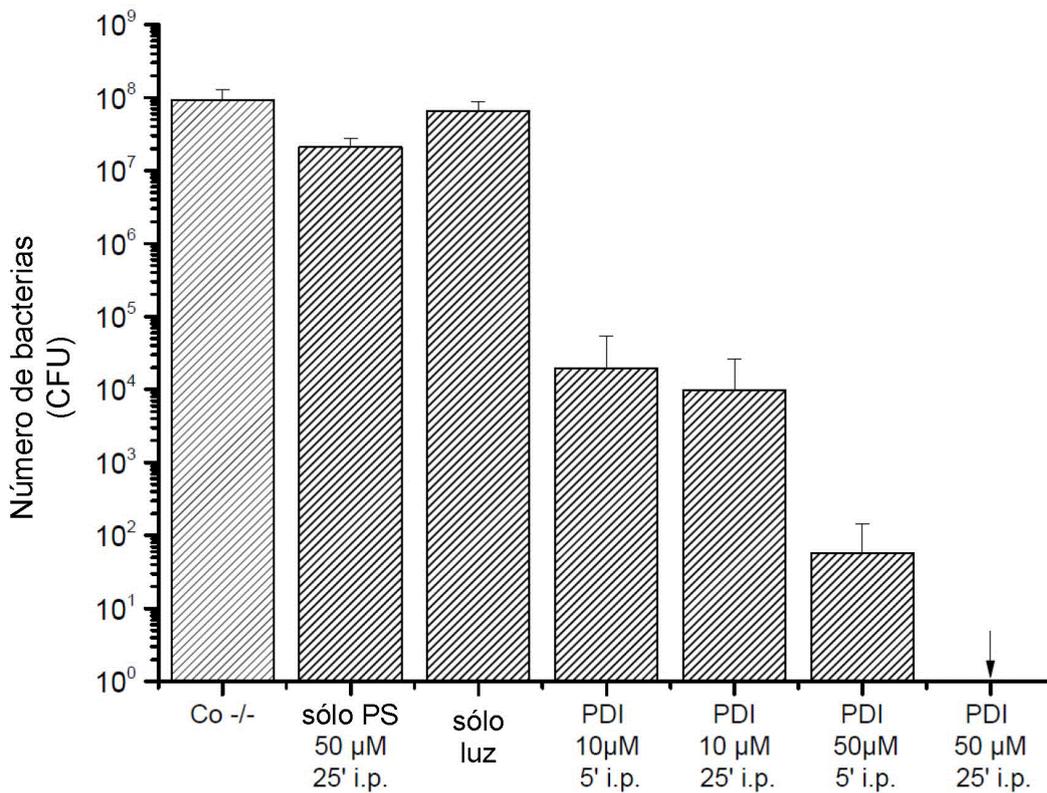
**Fig. 5:**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10 y 50  $\mu\text{M}$  SA-CUR 1e y  $33,8 \text{ J}\cdot\text{cm}^{-2}$  @ 435 nm.



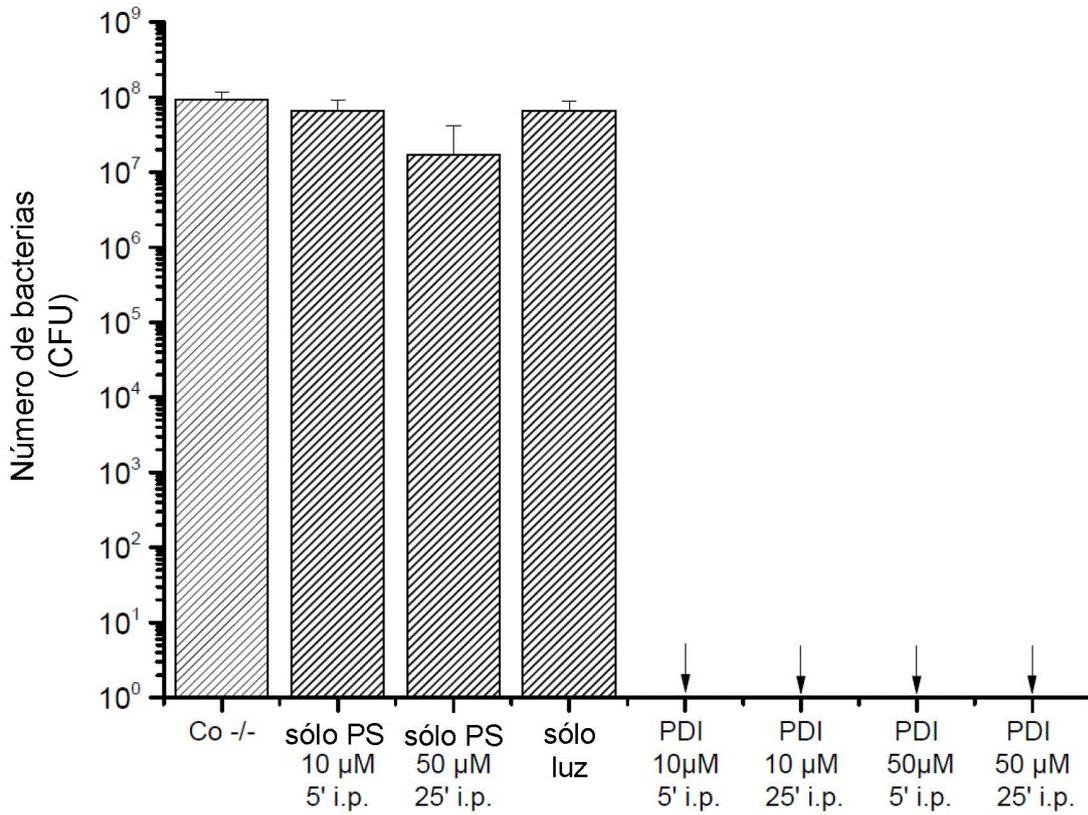
**Fig. 6:**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10 y 50  $\mu\text{M}$  SA-CUR 2 y  $33,8 \text{ J}\cdot\text{cm}^{-2}$  @ 435 nm.



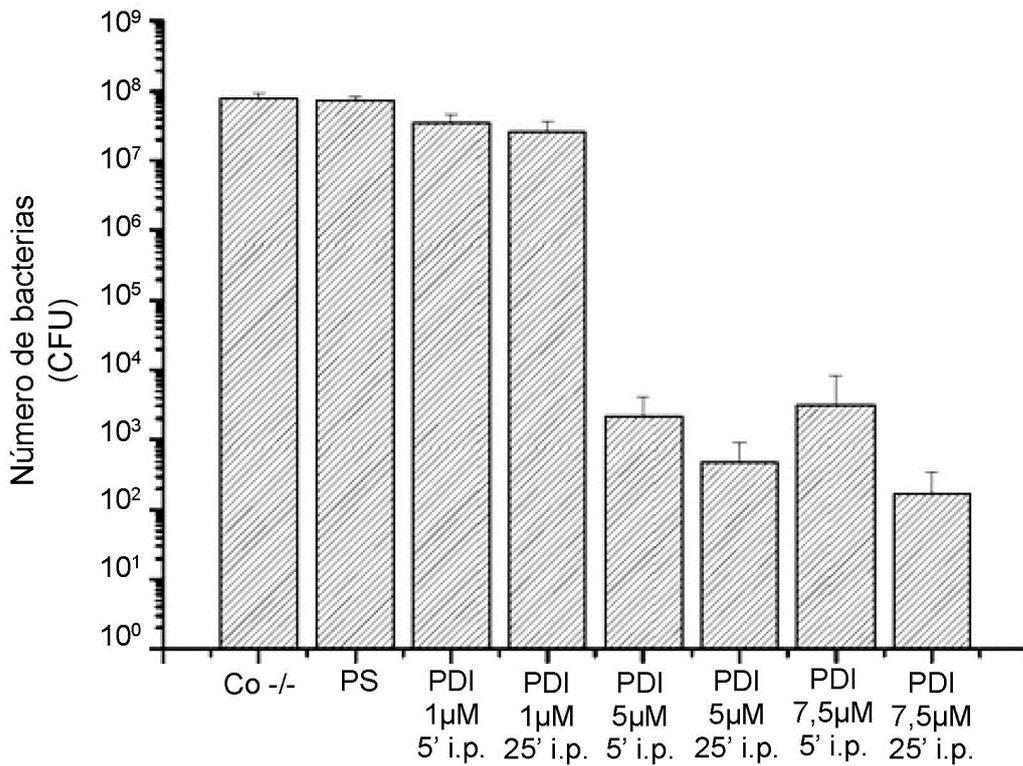
**Fig. 7a:**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10 y 50  $\mu\text{M}$  SA-CUR 3 y  $33,8 \text{ J}\cdot\text{cm}^{-2}$  @ 435 nm.



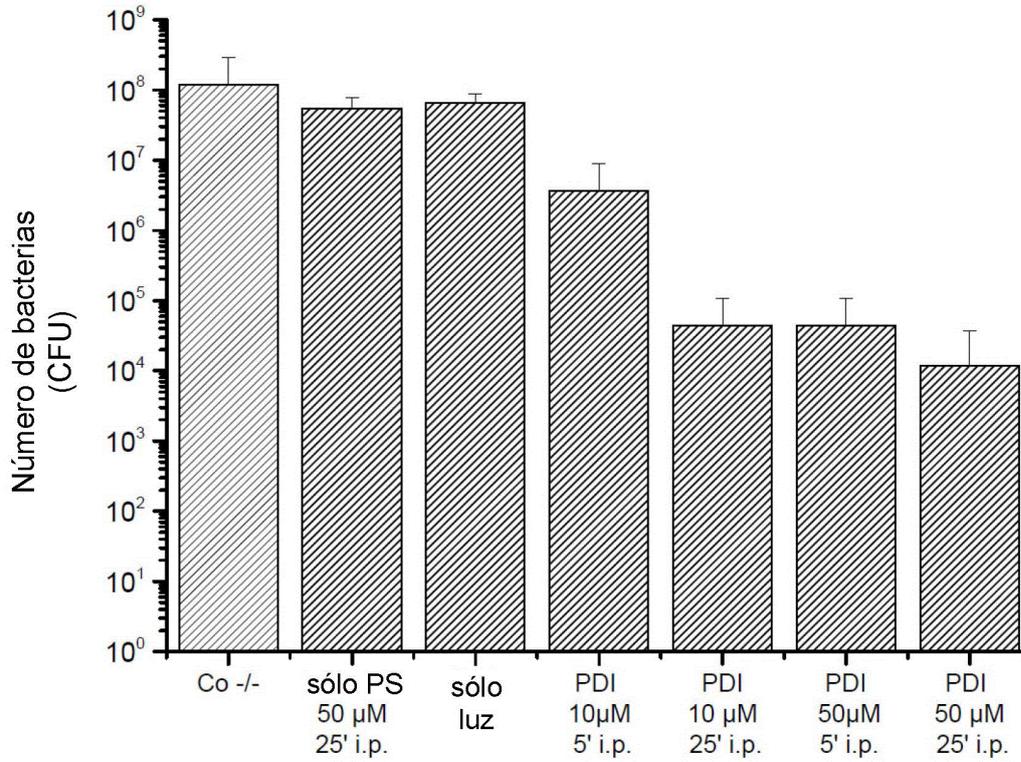
**Fig. 7b:**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 1, 5 y 7,5  $\mu\text{M}$  SACUR-03 y  $33,8 \text{ J}\cdot\text{cm}^{-2}$  @ 435 nm.



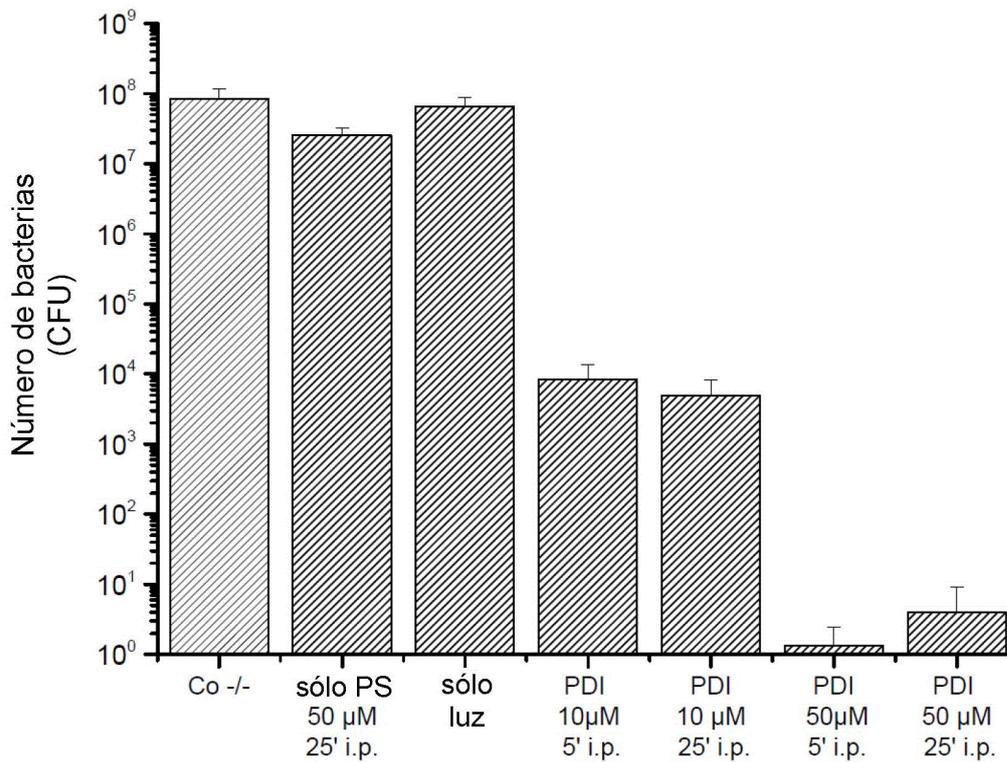
**Fig. 8:**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10 y 50  $\mu\text{M}$  SA-CUR 4 y  $33,8 \text{ J}\cdot\text{cm}^{-2}$  @ 435 nm.

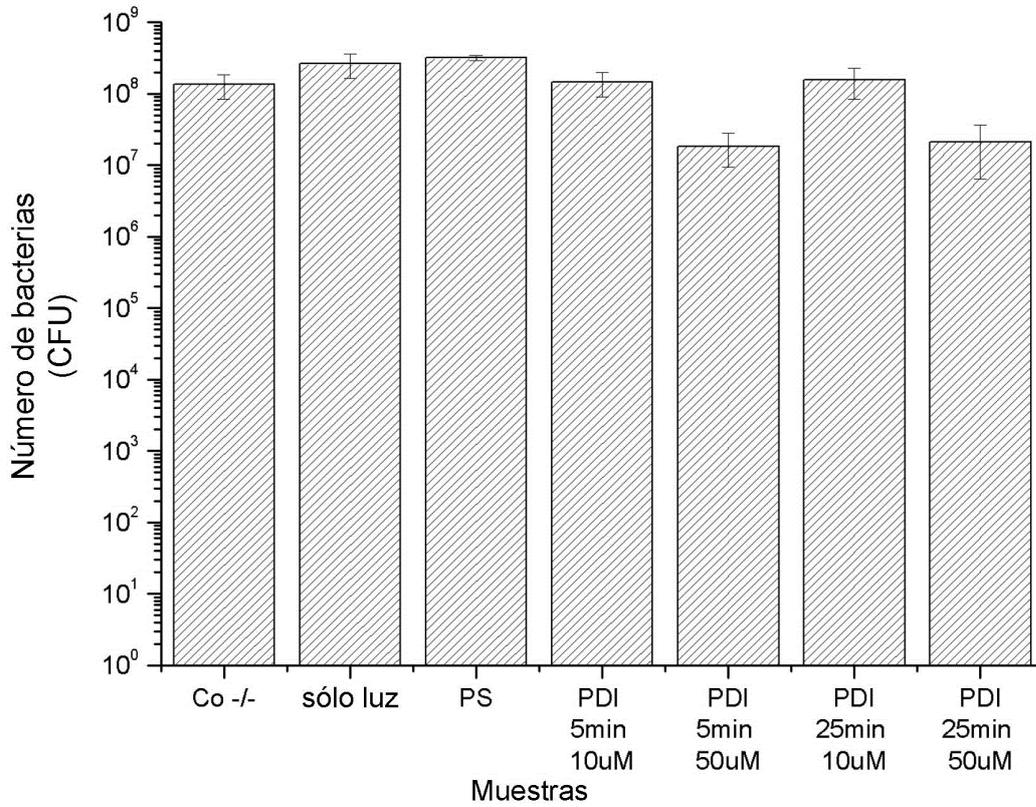


**Fig. 9:**

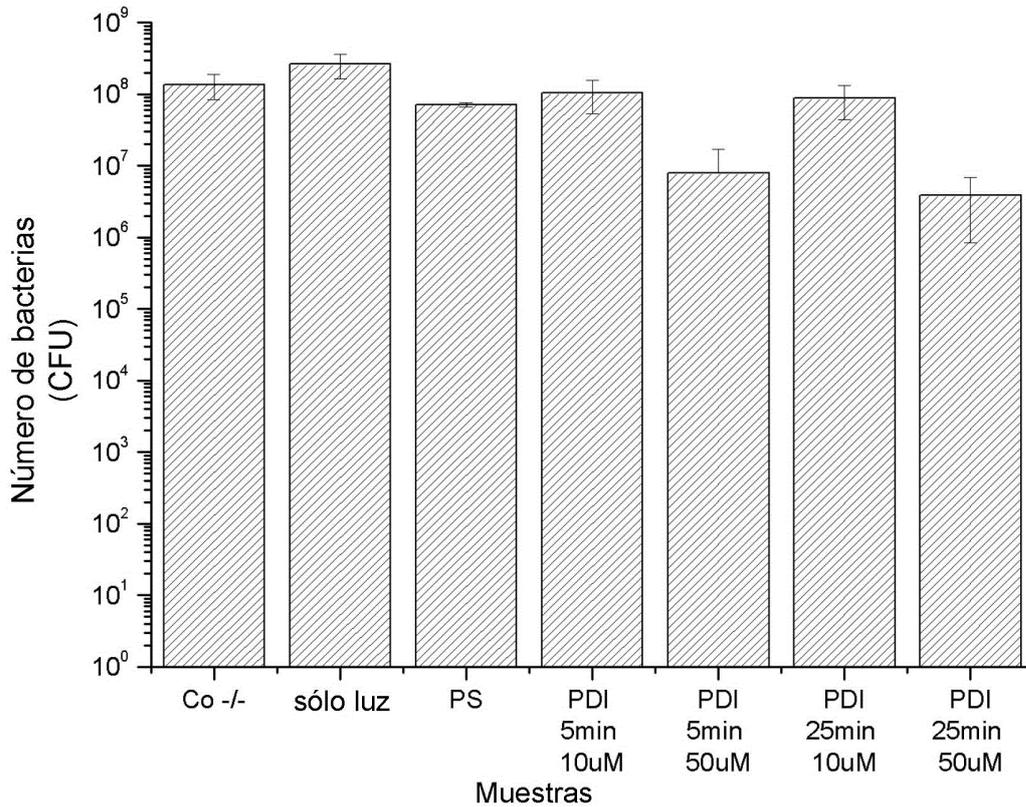
PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10 y 50  $\mu\text{M}$  SA-CUR 5 y  $33,8 \text{ J}\cdot\text{cm}^{-2}$  @ 435 nm.



**Fig. 10:**  
PDI de *E. coli* mediante el empleo de SA-CUR-08.

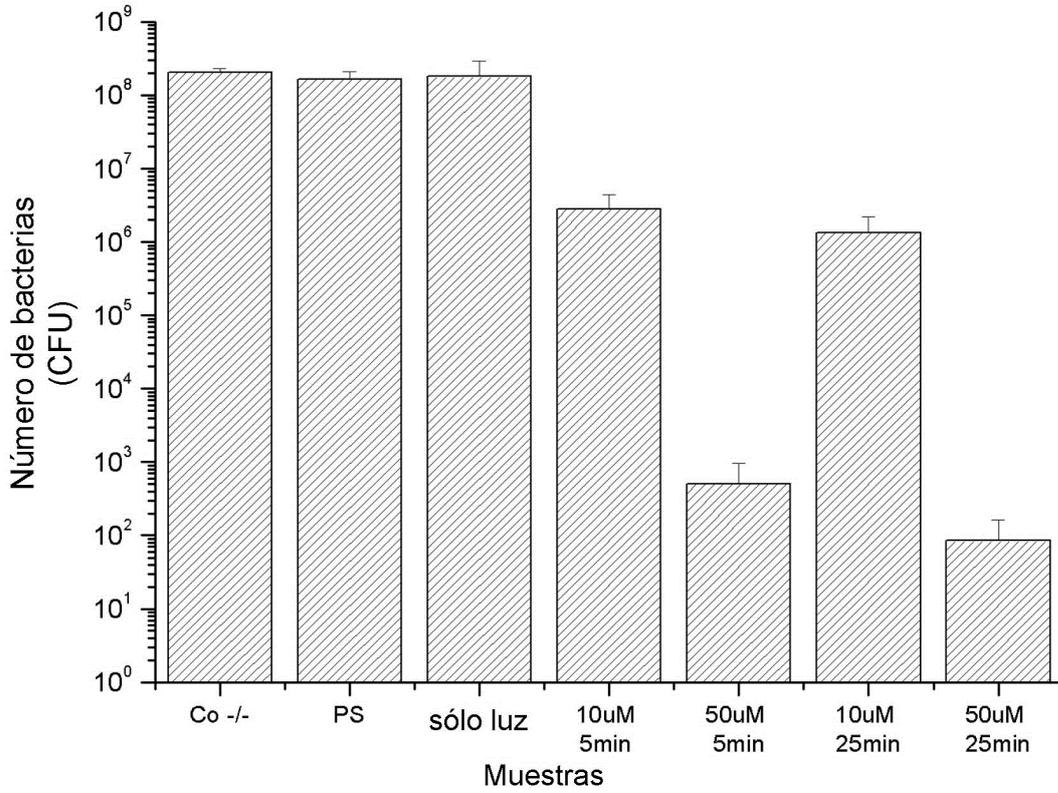


**Fig. 11:**  
PDI de *E. coli* mediante el empleo de SA-CUR-09b.



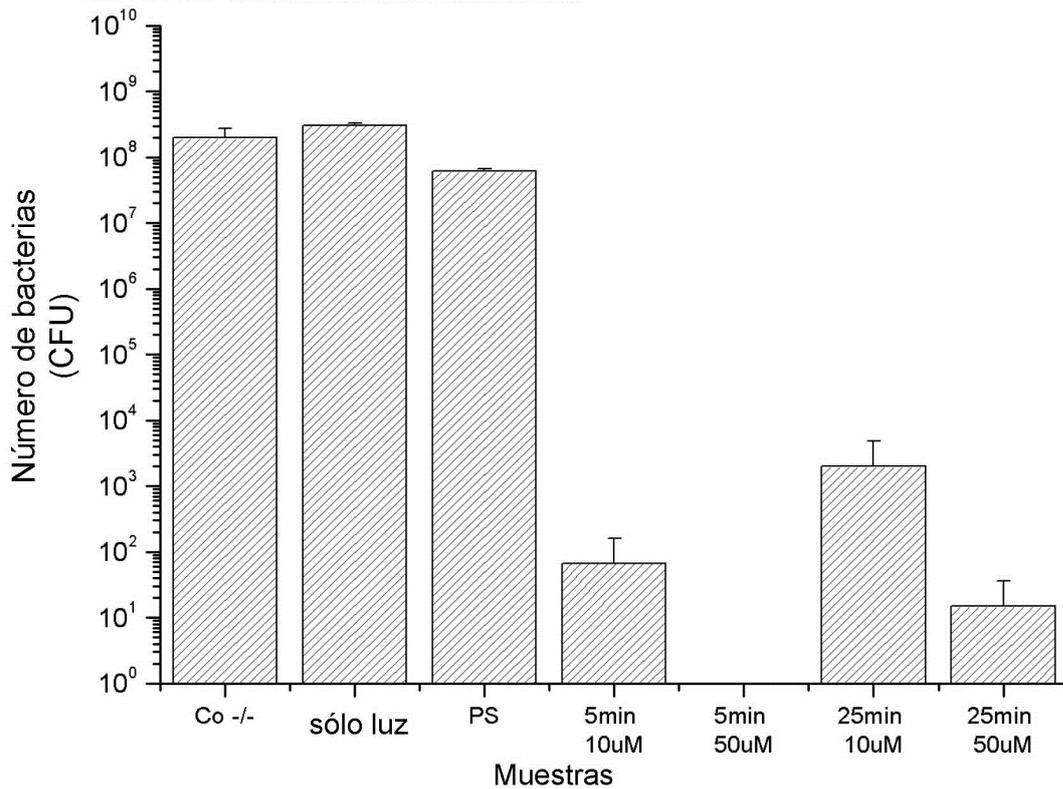
**Fig. 12:**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10 y 50  $\mu\text{M}$  SA-CUR-10a.



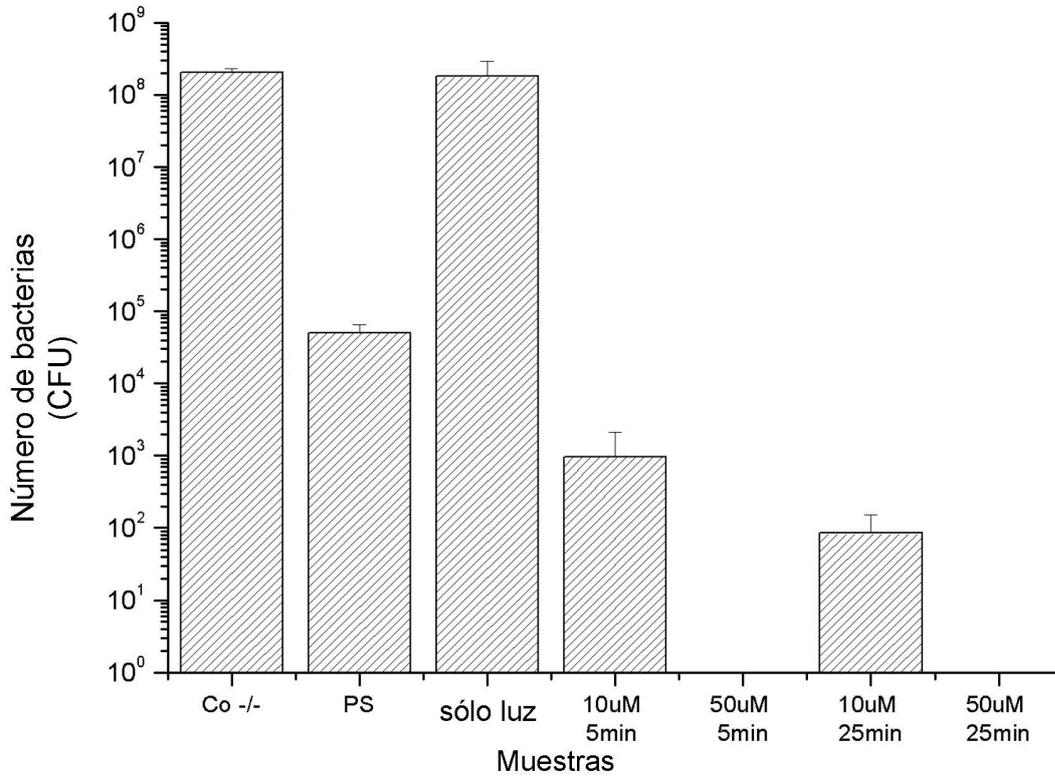
**Fig. 13:**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10 y 50  $\mu\text{M}$  GUA-SA-CUR-10b, 5 y 25 min Inkubation.



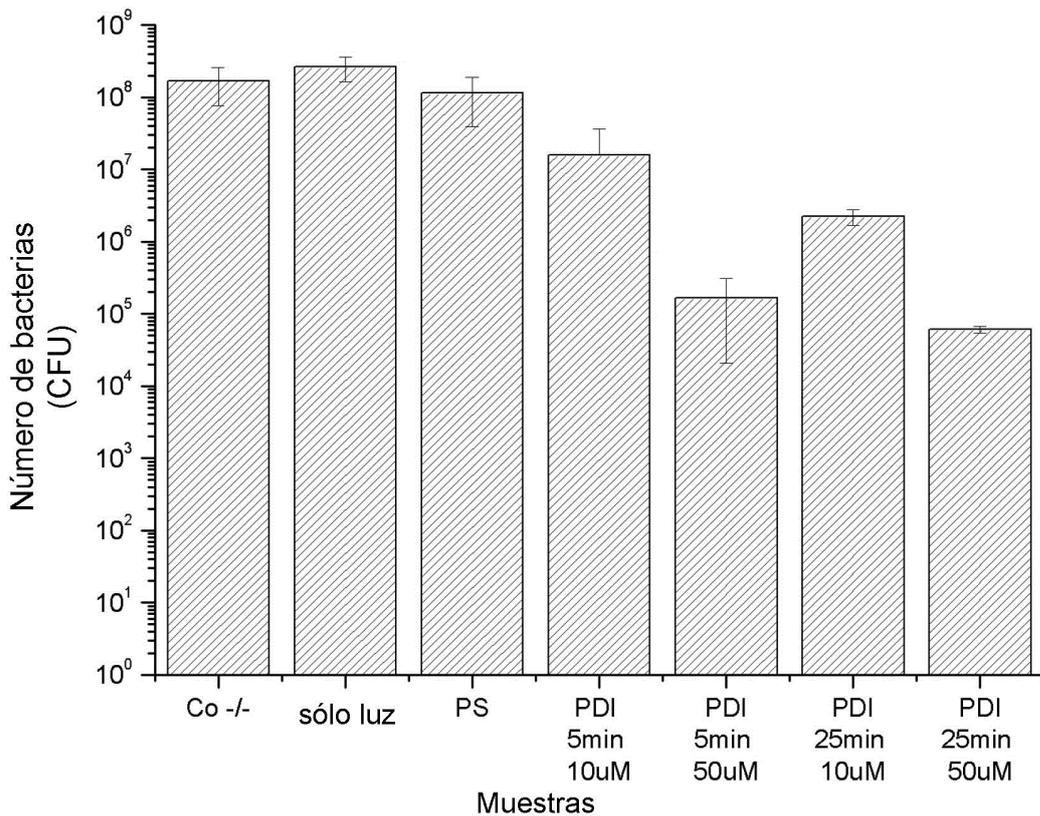
**Fig. 14:**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10 y 50  $\mu\text{M}$  SA-CUR-10c.



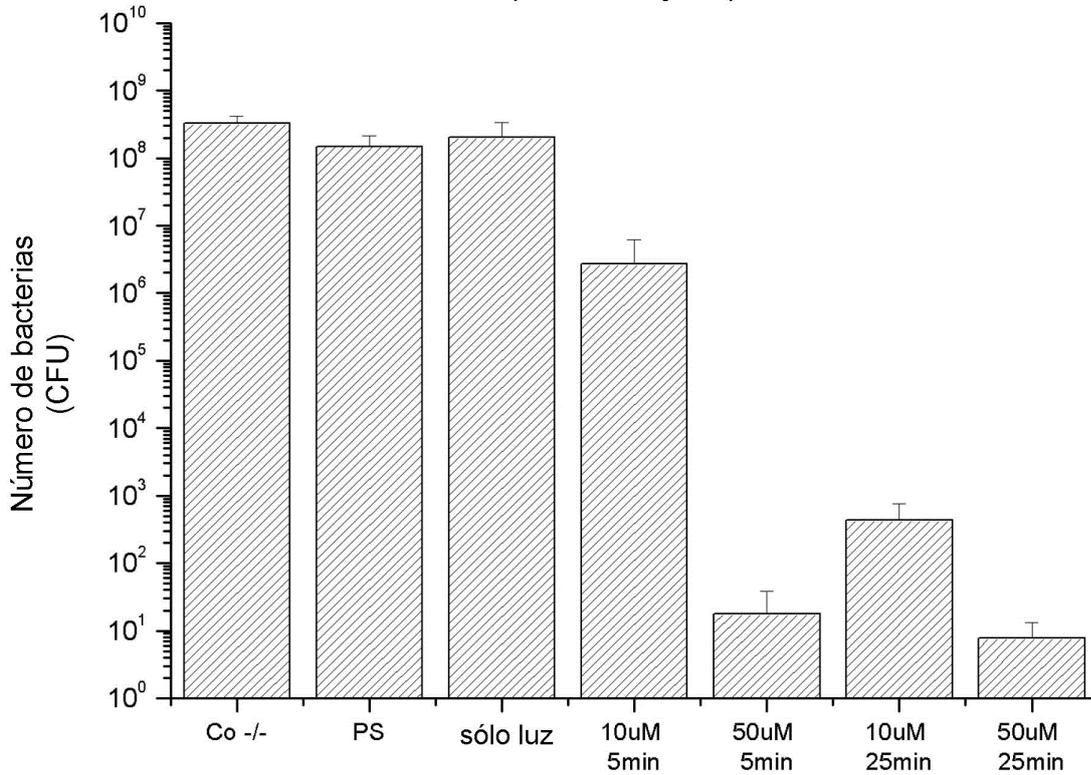
**Fig. 15:**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de SA-CUR-11b.



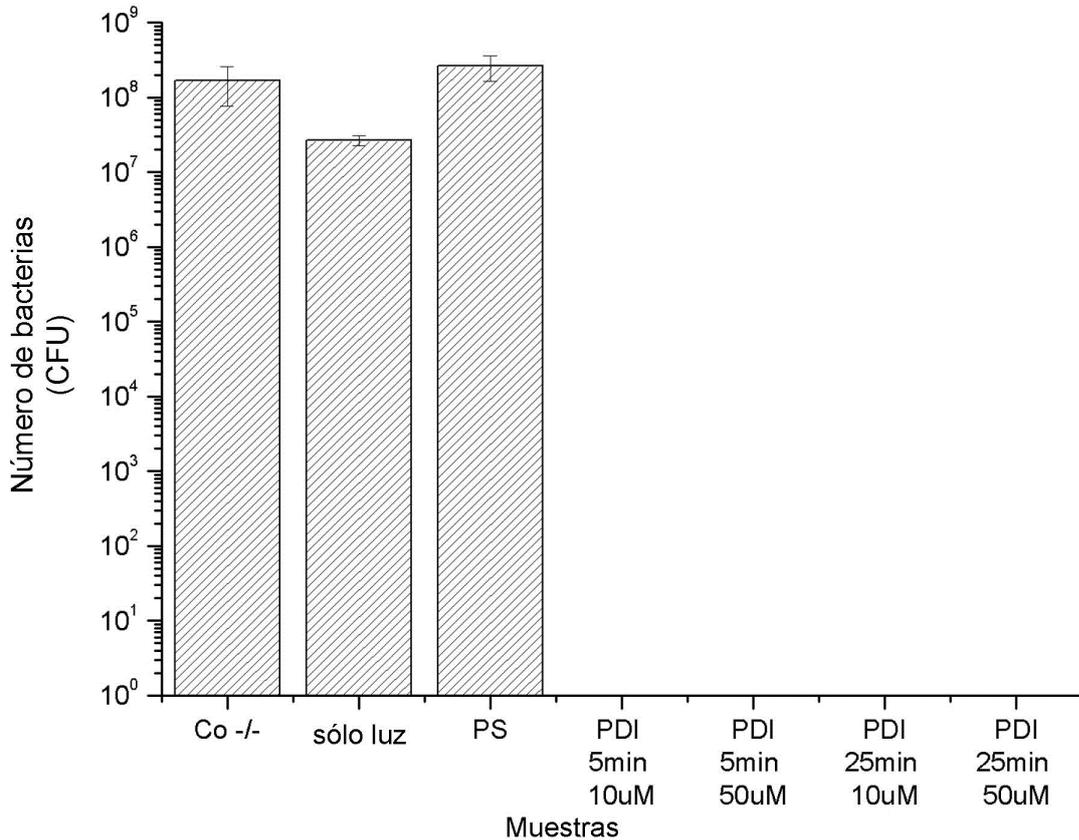
**Fig. 16:**

PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10 y 50  $\mu$ M SA-CUR-12a.

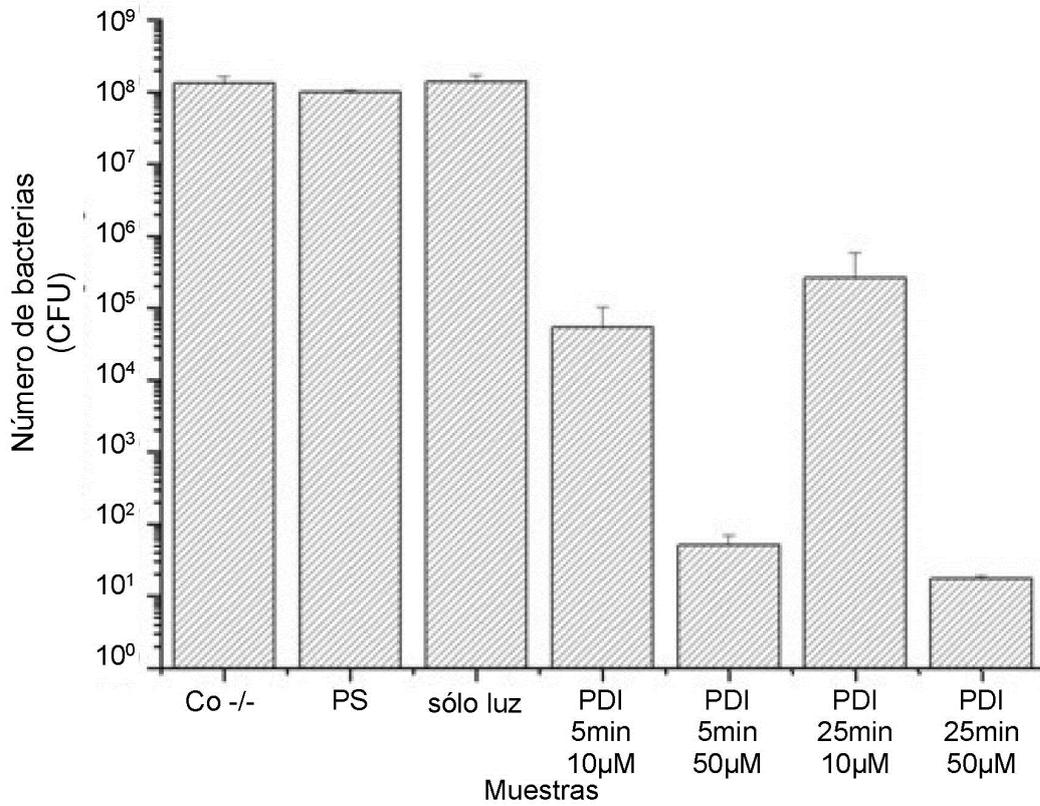


**Fig. 17:**

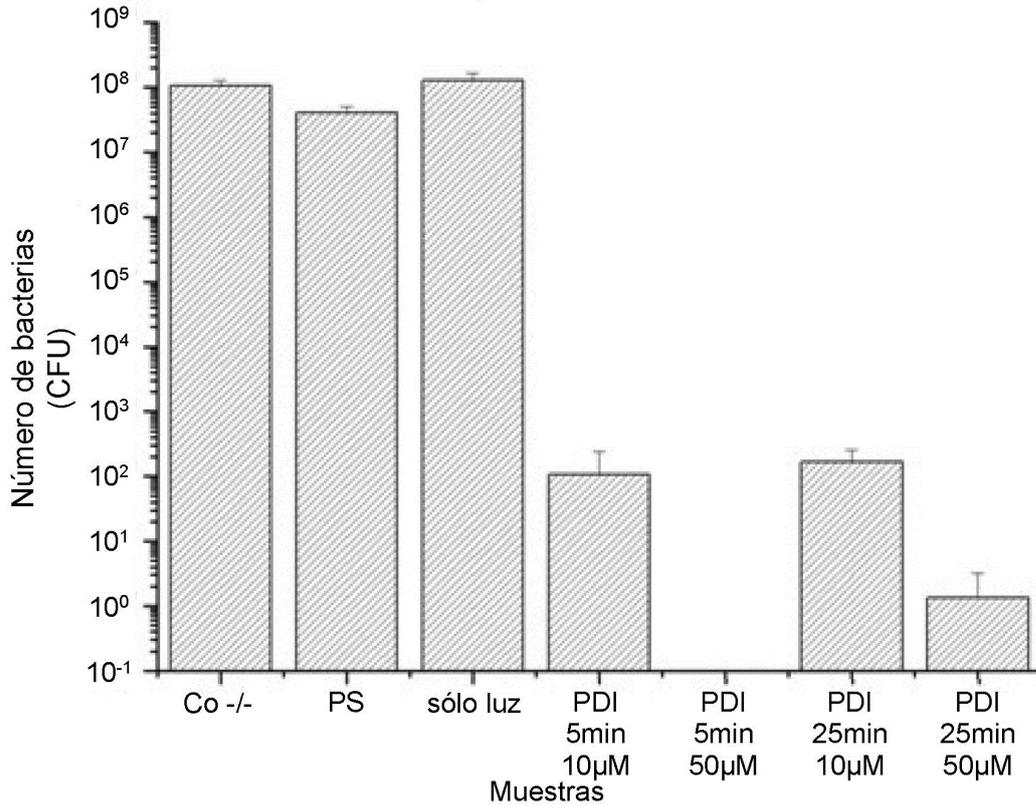
PDI de *E. coli* mediante el empleo de SA-CUR-13b.



**Fig. 18:**  
PDI de *E. coli* mediante el empleo de Zn-SA-CUR-1a.

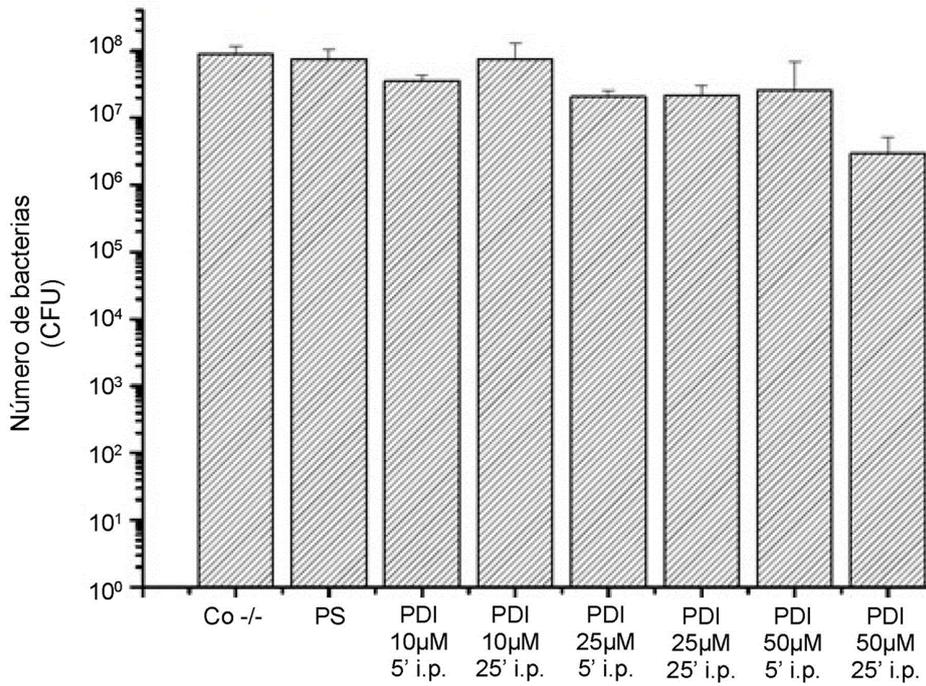


**Fig. 19:**  
PDI de *E. coli* mediante el empleo de RO-SA-CUR-1a.

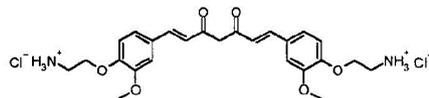
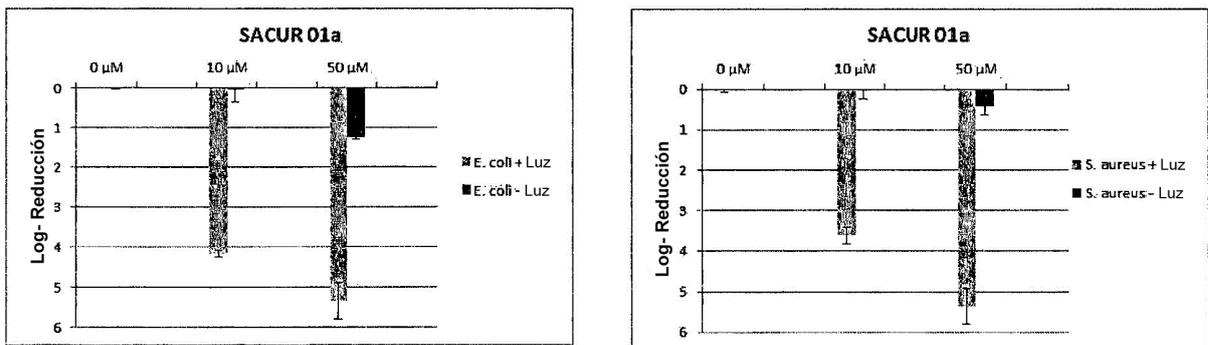


**Fig. 20:**

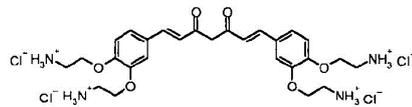
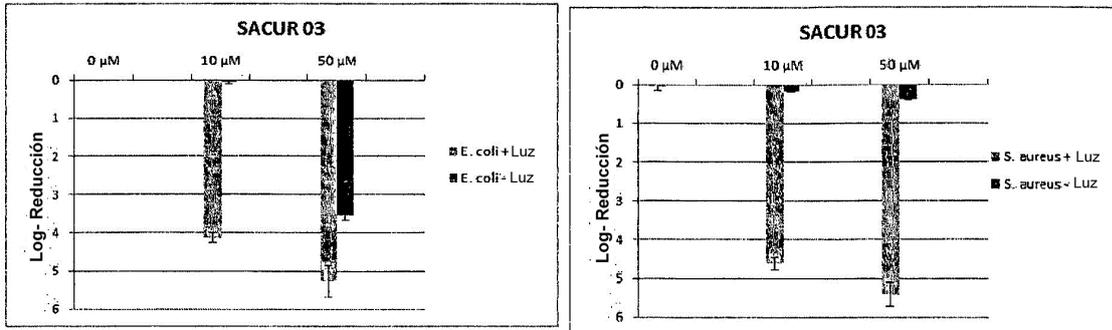
PDI de *E. coli* mediante el empleo de 10, 25 y 50  $\mu\text{M}$  SACUR-14b, y 33,8  $\text{J}\cdot\text{cm}^{-2}$  @ 435 nm.



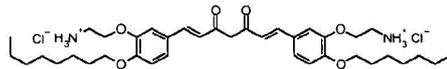
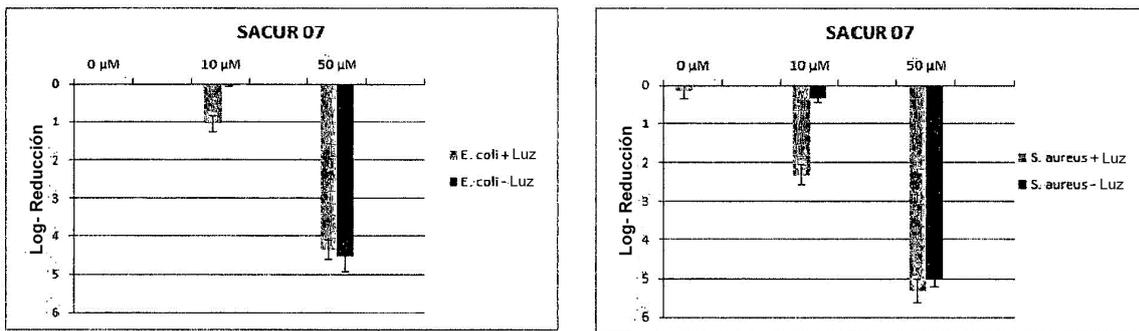
**Fig. 21:** Ensayo de fototoxicidad de SACUR-01a frente a *E. coli* ATCC 25922 (izquierda) y frente a *S. aureus* ATCC 25923 (derecha)



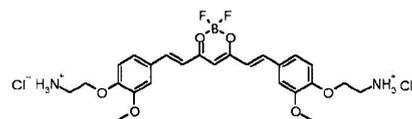
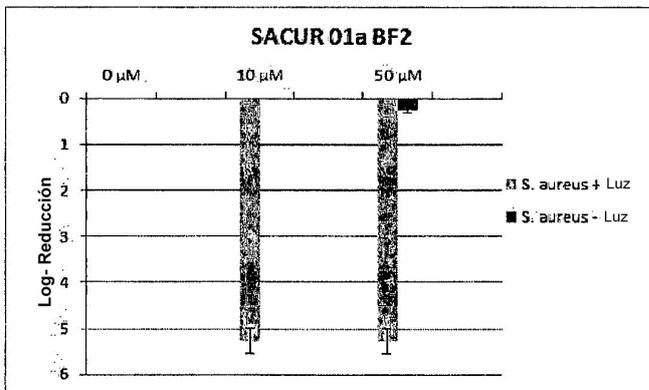
**Fig. 22:** Ensayo de fototoxicidad de SACUR-03 frente a *E. coli* ATCC 25922 (izquierda) y frente a *S. aureus* ATCC 25923 (derecha)



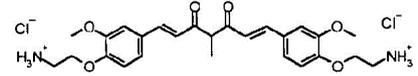
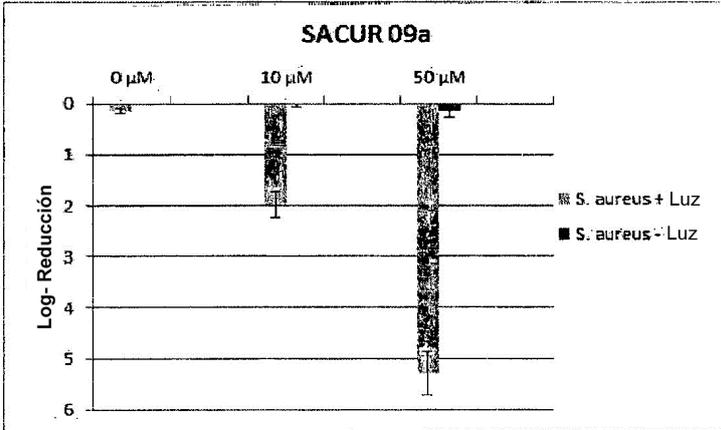
**Fig. 23:** Ensayo de fototoxicidad de SACUR-07 frente a *E. coli* ATCC 25922 (izquierda) y frente a *S. aureus* ATCC 25923 (derecha)



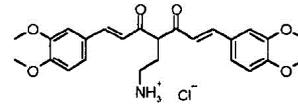
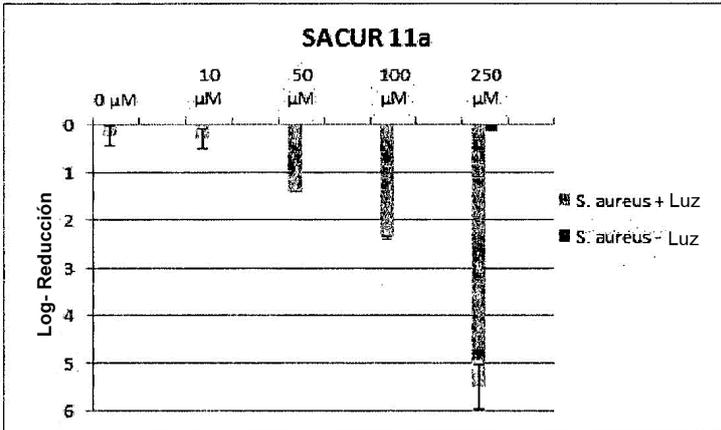
**Fig. 24:** Ensayo de fototoxicidad de SACUR-01a BF2 frente a *S. aureus* ATCC 25923



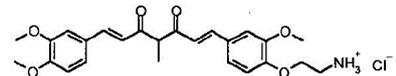
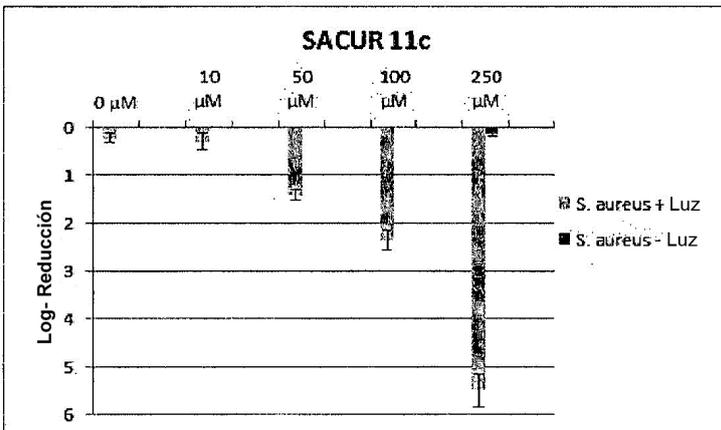
**Fig. 25:** Ensayo de fototoxicidad de SACUR-09a frente a *S. aureus* ATCC 25923.



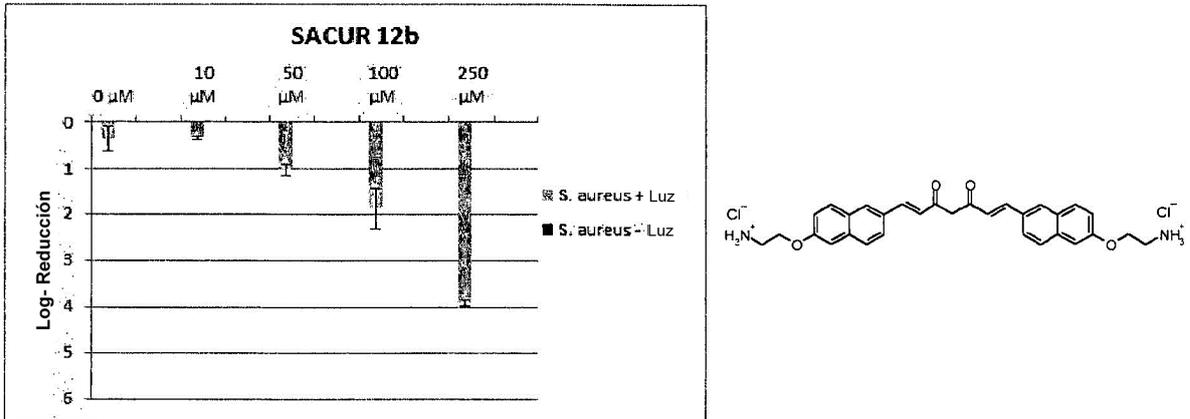
**Fig. 26:** Ensayo de fototoxicidad de SACUR-11a frente a *S. aureus* ATCC 25923



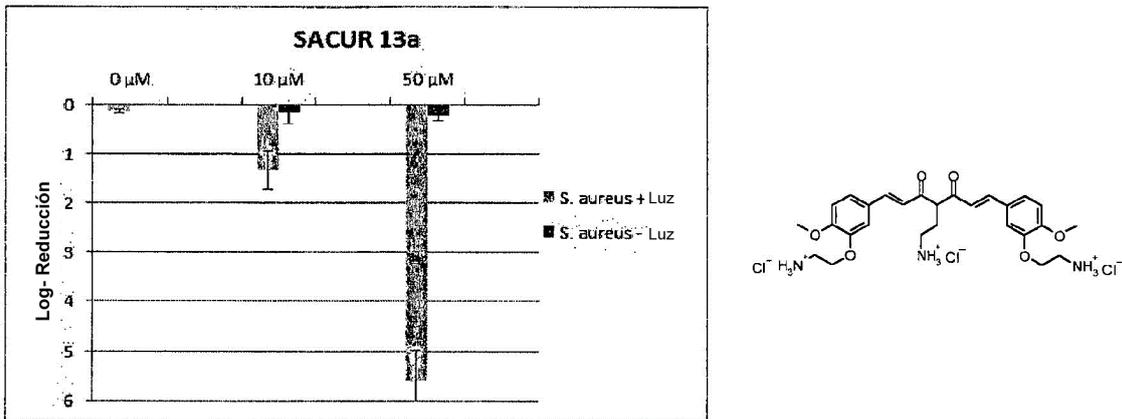
**Fig. 27:** Ensayo de fototoxicidad de SACUR-11c frente a *S. aureus* ATCC 25923



**Fig. 28:** Ensayo de fototoxicidad de SACUR-12b frente a *S. aureus* ATCC 25923



**Fig. 29:** Ensayo de fototoxicidad de SACUR-13a frente a *S. aureus* ATCC 25923



**Fig. 30:** Ensayo de fototoxicidad de SACUR-13c frente a *S. aureus* ATCC 25923

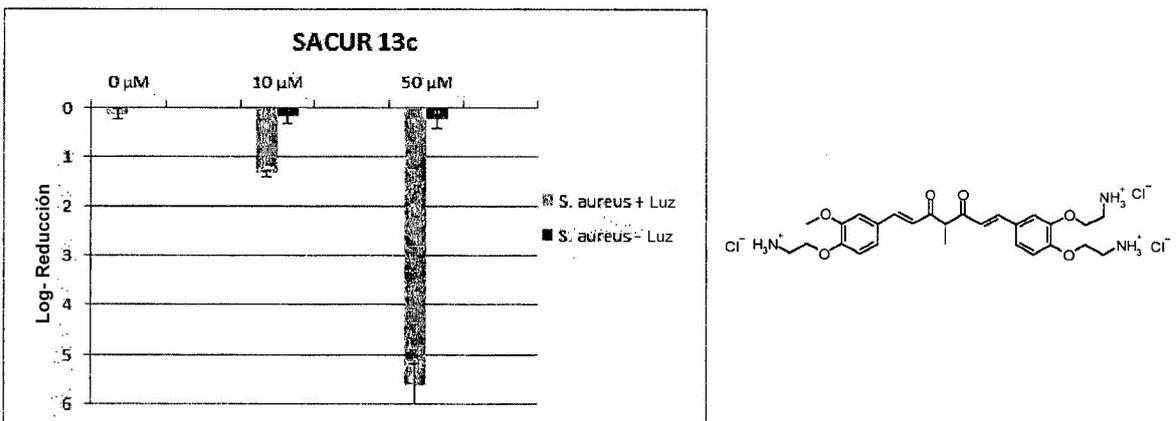


Fig. 31: Ensayo de fototoxicidad de SACUR-14a frente a *S. aureus* ATCC 25923

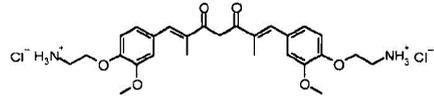
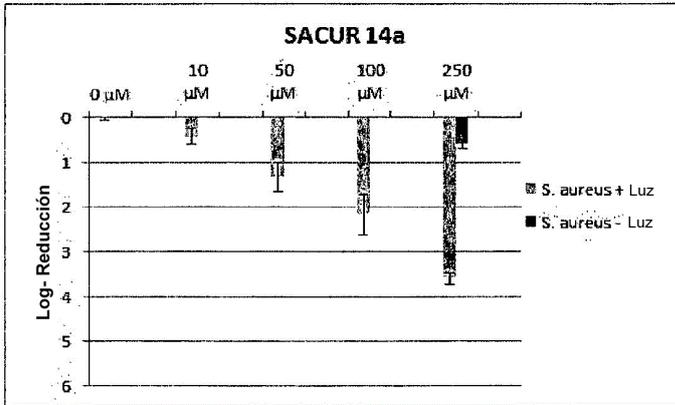


Fig. 32: Ensayo de fototoxicidad de SACUR-15a frente a *S. aureus* ATCC 25923

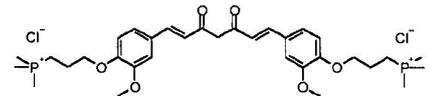
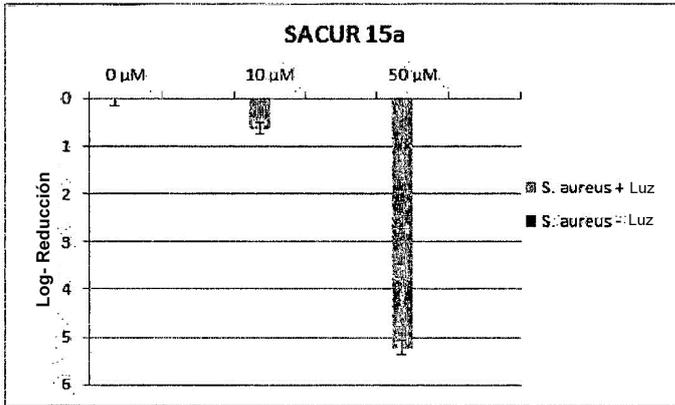


Fig. 33: Ensayo de fototoxicidad de SACUR-15b frente a *S. aureus* ATCC 25923

