

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 934 463**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/90** (2006.01)

**A61K 41/00** (2010.01)

**C07D 475/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2012 E 19191309 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2022 EP 3586632**

54 Título: **Derivados de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona, procedimiento para su preparación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

**22.06.2011 DE 102011105653**

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

**22.02.2023**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MAISCH, TIM y  
SPÄTH, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

**PONTI & PARTNERS, S.L.P.**

ES 2 934 463 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 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona, procedimiento para su preparación y uso de los mismos

5 La presente invención se refiere a derivados de 10H-benzo[g]pteridin-2,4-diona, a la preparación y uso de los mismos.

La penetración activa o pasiva, la adherencia y la multiplicación de patógenos en un huésped se denomina infección. Las fuentes de partículas infecciosas se encuentran en todas partes. Por ejemplo, el cuerpo humano está poblado por un gran número de microorganismos, que normalmente se mantienen bajo control mediante un metabolismo normal y un sistema inmununitario intacto. Sin embargo, un debilitamiento del sistema inmununitario, por ejemplo, puede causar un fuerte aumento en el número de patógenos y, dependiendo del tipo de patógeno, diferentes síntomas. La medicina dispone de antídotos específicos para muchas enfermedades relacionadas con los patógenos, por ejemplo, antibióticos contra bacterias o antimicóticos contra hongos o virustáticos contra virus. Sin embargo, el uso de estos antídotos ha llevado a un aumento en la incidencia de patógenos resistentes, algunos de los cuales son simultáneamente resistentes a varios antídotos. La aparición de estos patógenos resistentes o multirresistentes ha dificultado cada vez más el tratamiento de las enfermedades infecciosas. La consecuencia clínica de la resistencia se manifiesta por el fracaso del tratamiento, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

20 Los nuevos puntos de partida para combatir los gérmenes resistentes o multirresistentes son, por un lado, la búsqueda de nuevos antídotos, como antibióticos o antimicóticos y, por otro, la búsqueda de posibilidades alternativas de inactivación.

La inactivación fotodinámica de los microorganismos ha demostrado ser un procedimiento alternativo. Dos procesos fotooxidativos diferentes juegan un papel decisivo en la inactivación fotodinámica de los microorganismos. Un requisito previo para la inactivación fotooxidativa es, por un lado, la presencia de una cantidad suficiente de oxígeno y, por otro lado, la localización de un llamado fotosensibilizador que se excita con luz de una longitud de onda correspondiente. El fotosensibilizador excitado puede causar la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), por lo que se pueden formar radicales, por ejemplo aniones superóxido, peróxido de hidrógeno o radicales hidroxilo, y/u oxígeno molecular excitado, por ejemplo oxígeno singlete.

30 Ambas reacciones se centran en la fotooxidación de biomoléculas específicas en las proximidades de las especies reactivas de oxígeno (ROS). En particular, se produce la oxidación de lípidos y proteínas, que se producen, por ejemplo, como componentes de la membrana celular de los microorganismos. La destrucción de la membrana celular conduce, a su vez, a la inactivación de los microorganismos en cuestión. Se supone un proceso de eliminación similar para los virus y los hongos.

Por ejemplo, el oxígeno singlete ataca todas las moléculas. Sin embargo, los ácidos grasos insaturados en las membranas de las bacterias son particularmente susceptibles al daño. Las células endógenas sanas tienen una defensa celular contra los ataques de los radicales libres, las llamadas catalasas o superóxido dismutasas. Por lo tanto, las células sanas endógenas pueden contrarrestar el daño causado por las especies reactivas de oxígeno (ROS), por ejemplo, los radicales o el oxígeno singlete.

Muchos fotosensibilizadores se conocen del estado de la técnica, por ejemplo del grupo de porfirinas y sus derivados o ftalocianinas y sus derivados o fullerenos y sus derivados o derivados de la estructura de fenotiazinino, por ejemplo azul de metileno o azul de toluidina, o representantes de la serie de fenoxazinio, por ejemplo azul del Nilo. La fotodinámica de azul de metileno o de azul de toluidina contra bacterias, por ejemplo, ya se usa en odontología.

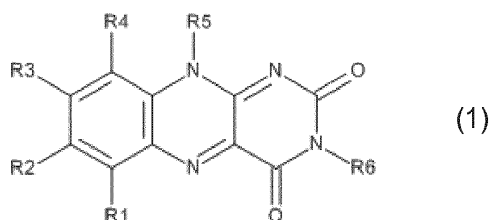
Los fotosensibilizadores conocidos del estado actual de la técnica son en su mayoría sustancias con una estructura molecular relativamente compleja y, por lo tanto, con procedimientos de fabricación complejos.

50 Se sabe que los derivados de 10-metil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona, riboflavina y tetraacetilriboflavina tienen altos rendimientos de oxígeno singlete, pero baja afinidad por los microorganismos. También se sabe que el oxígeno singlete solo puede difundirse a corta distancia antes de que reaccione o se degrade. Por lo tanto, la inactivación de los microorganismos por derivados de 10-metil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona, riboflavina y tetraacetilriboflavina es insuficiente.

Además, de los documentos WO 2010/019208 A1 y WO 2011/008247 A1 se conocen numerosos derivados de flavina, roseoflavina y riboflavina que pueden unir riboswitches al mononucleótido de flavina (FMN). Los riboswitches son elementos del ARN en regiones no traducidas del ARNm de los procariontes, hongos y plantas que se unen a metabolitos de bajo peso molecular por ejemplo FMN y posteriormente regulan la expresión génica. Por ejemplo, después de unir FMN a los riboswitches de FMN de los procariontes, se reprime la expresión de las enzimas responsables de la biosíntesis de riboflavina y FMN, deteniendo así la biosíntesis de riboflavina y FMN. La riboflavina juega un papel fundamental en el metabolismo porque sirve como precursor de las coenzimas de flavina. Por lo tanto, la supresión de la riboflavina y la biosíntesis de la FMN conducen a una reducción de la supervivencia. Christina K.

Remucal ET AL: "Photosensitized Amino Acid Degradation in the Presence of Riboflavin and Its Derivatives", Environmental Science & Technology, Bd. 45, Nr. 12, 15. Junio 2011 (2011-06-15), páginas 5230-5237 describen el uso de derivados de riboflavina como fotosensibilizadores en la terapia fotodinámica y también sugiere derivatizar la riboflavina.

La presente solicitud se refiere a la terapia fotodinámica y, por lo tanto, el objetivo subyacente se considera como el uso de otros fotosensibilizadores donde dicho efecto es deseable. El objetivo de la presente invención se resuelve proporcionando para esta aplicación un compuesto de fórmula (1):



como se define en las reivindicaciones. Esta es la fórmula (1), donde

- 15 A) solo 1 radical R1, R2, R3 o R4 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , donde h es un número entero de 1 a 20 y k, l son cada uno independientemente del otro un número entero de 0 a 6, donde D y E son cada uno independiente del otro hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$  donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, y donde
- 20 X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario y el arilo es un aromático sustituido o sin sustituir o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno, y

donde los radicales R1, R2, R3 o R4, que no son  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , pueden ser idénticos o diferentes independientemente entre sí, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, S-alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de N, y

35 donde cada uno de los radicales R5 o R6 es, cada uno independientemente del otro, idéntico o diferente y es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de N,

40 o

donde B) solo 1 radical R5 o R6 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , donde h es un número entero de 1 a 20 y k, l son cada uno independientemente del otro un número entero de 0 a 6, donde D y E son cada uno independiente del otro hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$  donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, y donde

45 X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario y el arilo es un aromático sustituido o sin sustituir o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno, y

50 donde el radical R5 o R6, que no es  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene un átomo de N, y

55

donde los radicales R1 a R4 pueden ser idénticos o diferentes independientemente entre sí, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos

5 de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, S-alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de N.

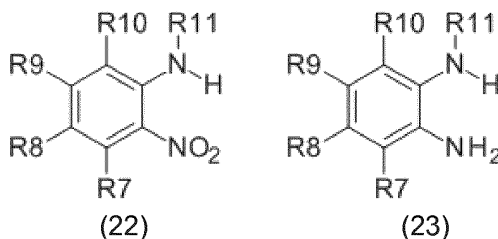
10 El compuesto de fórmula (1) según la invención es un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona o de flavina, de ahora en adelante también denominado de esa forma.

15 Cualquier anión adecuado puede ser usado como contraión para el átomo de nitrógeno cuaternario cargado positivamente. Preferentemente, los aniones se usan como contraión para el átomo de nitrógeno cuaternario cargado positivamente para proporcionar una sal farmacológicamente aceptable.

20 En una realización preferida de la presente invención, X en el compuesto de fórmula (1) es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario y que tiene como contraión fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, hidrógeno sulfato, fosfato, dihidrógeno fosfato, hidrógeno fosfato, tosilato, mesilato, formiato, acetato, oxalato, benzoato, citrato y/o mezclas de los mismos.

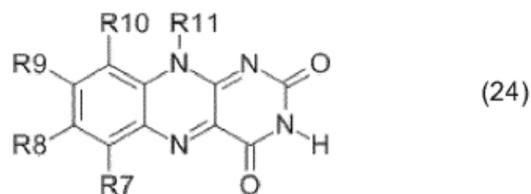
Se describe la provisión de un proceso para preparar un compuesto según la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:

25 (A) reducir una nitroanilina sustituida de la fórmula (22) a una o-fenilendiamina sustituida de la fórmula (23),

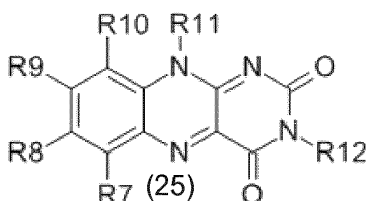


30 donde cada uno de los radicales R7 a R10 pueden ser idénticos o diferentes independientemente entre sí, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, S-alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de N o un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-OH$ ,  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-OH$ ,  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-X$ , y donde el radical R11 es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de N, o un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-OH$ ,  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-OH$ ,  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-X$ ,

45 (B) condensar la o-fenilendiamina sustituida de la fórmula (23) obtenida en la etapa (A) con aloxano o su hidrato para obtener un compuesto de la fórmula (24),



- (C) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (24) obtenido en la etapa (B) con un agente alquilante de la fórmula general T-alquilo, T-alqueniilo, T-cicloalquilo, T-cicloalqueniilo, T-(C(D)(E))<sub>h</sub>-OH, T-(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>h</sub>-OH, T-arilo, T-(C(D)(E))<sub>h</sub>-X o T-(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>h</sub>-X, donde T es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, p-toluenosulfonilo (OTs), metanosulfonilo (OMs), OH o R<sub>2</sub>S<sup>+</sup>, donde R puede ser independientemente igual o diferente entre sí y es preferentemente metilo, etilo, propilo o butilo, para dar un compuesto de fórmula (25):

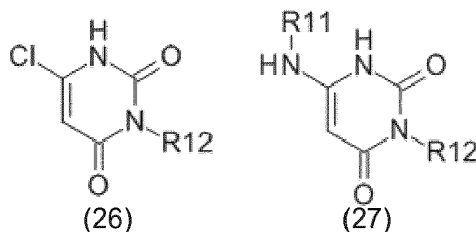


- (D) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (24) obtenido en la etapa (B) o el compuesto de la fórmula (25) obtenido en la etapa (C) con cloruro de tosilo, cloruro de mesilo o yodo, opcionalmente en presencia de un catalizador, y posteriormente con un compuesto orgánico que contenga al menos un átomo de nitrógeno terciario, cuando ninguno de los radicales R7 a R12 es un radical orgánico de la fórmula general -(C(D)(E))<sub>h</sub>-X o -(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>h</sub>-X y cuando 1 radical R7 a R12 es un radical orgánico de la fórmula general -(C(D)(E))<sub>h</sub>-OH o -(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>h</sub>-OH, para obtener el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención,

- con la condición de que solo 1 radical R7 a R12 es un radical orgánico de la fórmula general -(C(D)(E))<sub>h</sub>-X o -(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>h</sub>-X, y donde h es un número entero de 1 a 20 y k, l son cada uno independientemente del otro un número entero de 0 a 6, donde D y E son cada uno independiente del otro hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo, O-R<sup>(VIII)</sup>, donde R<sup>(VIII)</sup> es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, O-C(=O)-R<sup>(IX)</sup> donde R<sup>(IX)</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, y donde X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario y arilo es un aromático sustituido o sin sustituir o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno.

Se describe también la provisión de un proceso para preparar un compuesto según la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende las siguientes etapas:

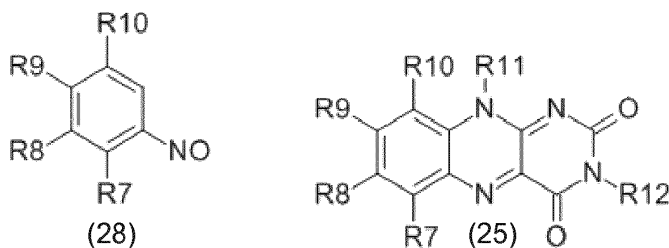
- (A) condensar una amina de la fórmula R11-NH<sub>2</sub> con un derivado de clorouracilo de la fórmula (26), opcionalmente en presencia de un catalizador, preferentemente ácido de Lewis o ácido de Broenstedt, para obtener un compuesto de la fórmula (27):



- donde cada uno de los radicales R11 o R12 pueden ser cada uno independientemente iguales o diferentes entre sí, y es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueniilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueniilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de N, o un radical orgánico de la fórmula general -(C(D)(E))<sub>h</sub>-OH o -(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>h</sub>-OH, -(C(D)(E))<sub>h</sub>-X o -(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>h</sub>-X,

- (B) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (27) obtenido en la etapa (A) con un compuesto nitroso de fórmula (28)

para dar un compuesto de fórmula (25):



- 5 donde cada uno de los radicales R7 a R10 pueden ser idénticos o diferentes independientemente entre sí, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxi, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, S-alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de N o un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-OH$ ,  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-OH$ ,  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-X$ , y

(C) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (25) obtenido en la etapa (B) con cloruro de tosilo, cloruro de mesilo o yodo, opcionalmente en presencia de un catalizador, y posteriormente con un compuesto orgánico que contenga al menos un átomo de nitrógeno terciario, cuando ninguno de los radicales R7 a R12 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-X$  y cuando 1 radical R7 a R12 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-OH$  o  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-OH$ , para obtener el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención,

25 con la condición de que solo 1 radical R7 a R12 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-X$ , y donde h es un número entero de 1 a 20 y k, l son cada uno independientemente del otro un número entero de 0 a 6, donde D y E son cada uno independiente del otro hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$  donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, y donde X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario y el arilo es un aromático sustituido o sin sustituir o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno.

Otras realizaciones preferidas de la presente invención se describen en las reivindicaciones dependientes.

35 En otra realización preferida, el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención no contiene ningún átomo de nitrógeno básico, preferentemente neutro, protonable y/o cargado positivamente, y ningún otro átomo de nitrógeno cuaternario. Un «fotosensibilizador» se define según la invención como un compuesto que absorbe la luz, y a continuación genera especies reactivas de oxígeno (ROS), preferentemente radicales libres y/o oxígeno singlete, a partir del oxígeno triplete.

40 El término "terapia fotodinámica" según la invención se refiere a la inactivación inducida por luz de células o microorganismos. El término «inactivación» según la invención se refiere a la reducción de la viabilidad o la destrucción de un microorganismo, preferentemente su destrucción. Una inactivación inducida por la luz puede determinarse, por ejemplo, reduciendo el número de microorganismos tras la irradiación de una cantidad inicial definida de estos microorganismos en presencia de al menos un compuesto de la fórmula (1) según la invención. Según la invención, por reducción de la viabilidad se entiende que el número de microorganismos se reduce en al menos un 99,0 %, preferentemente en al menos un 99,9 %, más preferentemente en al menos un 99,99 %, más preferentemente en al menos un 99,999 %, aún más preferentemente en al menos un 99,9999 %. El número de microorganismos se reducirá preferentemente en más del 99,9 % hasta el 100 %, y preferentemente en más del 99,99 % hasta el 100 %.

50 Se dará preferencia a la reducción del número de microorganismos según Boyce, J.M. y Pittet, D. («Guidelines for hand hygiene in healthcare settings.

55 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) como factor de reducción  $\log_{10}$ .

Según la invención, la expresión «factor de reducción  $\log_{10}$ » significa la diferencia entre el logaritmo decádico del

número de microorganismos antes y el logaritmo decádico del número de microorganismos después de la irradiación de estos microorganismos con radiación electromagnética en presencia de al menos un compuesto de la fórmula (1) según la invención.

- 5 Los procedimientos adecuados para la determinación del factor de reducción  $\log_{10}$  se describen, por ejemplo, en la norma DIN EN 14885:2007-01 «Chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika - Anwendung Europäischer Normen für chemische Desinfektionsmittel und Antiseptika» o en Rabenau, H.F. y Schwebke, I. («Leitlinie der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) e.V. und des Robert Koch-Instituts (RKI) zur Prüfung von chemischen Desinfektionsmitteln auf Wirksamkeit gegen Viren in der Humanmedizin» Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 51(8), (2008), páginas 937 - 945).

10 Preferentemente el factor de reducción  $\log_{10}$  después de irradiación de microorganismos con radiación electromagnética en presencia de al menos un compuesto de la fórmula (1) según la invención es al menos  $2 \log_{10}$ , preferentemente al menos  $3 \log_{10}$ , más preferentemente al menos  $4 \log_{10}$ , más preferentemente al menos  $4,5 \log_{10}$ , más preferentemente al menos  $5 \log_{10}$ , más preferentemente al menos  $6 \log_{10}$ , aún más preferentemente al menos  $7 \log_{10}$ , aún más preferentemente al menos  $7,5 \log_{10}$ .

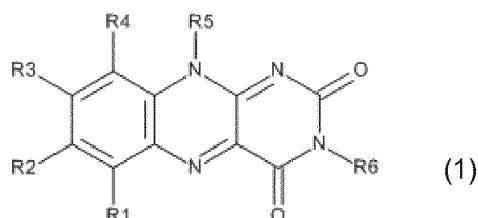
Por ejemplo, una reducción del número de microorganismos después de la irradiación de estos microorganismos con radiación electromagnética en presencia de al menos un compuesto de fórmula (1) según la invención en 2 potencias de diez, basado en la cantidad inicial de estos microorganismos, significa un factor de reducción  $\log_{10}$  de  $2 \log_{10}$ .

Más preferentemente, el número de microorganismos después de irradiación de estos microorganismos con radiación electromagnética en presencia de al menos uno compuesto de la fórmula (1) según la invención está reducido en al menos 1 potencia de diez, más preferentemente en al menos 2 potencias de diez, preferentemente en al menos 4 potencias de diez, más preferentemente en al menos 5 potencias de diez, más preferentemente en al menos 6 potencias de diez, aún más preferentemente en al menos 7 potencias de diez, en cada caso basado en la cantidad inicial de estos microorganismos.

En el sentido de la invención, el término «microorganismos» se refiere en particular a virus, archaeae, microorganismos procariotas, tales como bacterias y esporas bacterianas, y microorganismos eucariotas, tales como hongos, protozoos, esporas fúngicas y algas unicelulares. Los microorganismos pueden aparecer como organismos unicelulares o multicelulares, por ejemplo, como un micelio fúngico.

Un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona según la invención tiene la fórmula (1),

35



donde cualquiera de

- 40 A) solo 1 radical R1, R2, R3 o R4 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k$ -aril- $(C(D)(E))_l-X$ , donde h es un número entero de 1 a 20, preferentemente de 1 a 19, preferentemente de 1 a 17, preferentemente de 1 a 13, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 6, más preferentemente de 1 a 4, y k, l son cada uno independientemente un número entero de 0 a 6, preferentemente de 1 a 5, donde D y E son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$ , donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, donde arilo es un aromático sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, y X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario

50

o

- B) solo 1 radical R5 o R6 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k$ -aril- $(C(D)(E))_l-X$ , donde h es un número entero de 1 a 20, preferentemente de 1 a 19, preferentemente de 1 a 17, preferentemente de 1 a 13, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 6, más preferentemente de 1 a 4, y k, l son cada uno independientemente un número entero de 0 a 6, preferentemente de 1 a 5, donde D y E son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$ , donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-

55

butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, donde arilo es un aromático sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, y X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario.

En una realización preferida, el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención no tiene un átomo de nitrógeno neutro, protonable unido directamente al anillo de isoaloxazina, por ejemplo como radical amino, radical metilamino o radical dimetilamino, y ningún átomo de nitrógeno cargado positivamente directamente unido al anillo de isoaloxazina, por ejemplo como radical piridin-1-ilo o radical trimetilamonio.

Más preferentemente, el radical orgánico X no contiene ningún átomo de nitrógeno básico, preferentemente ningún átomo de nitrógeno neutro y protonable, y/o ningún átomo de nitrógeno protonable y cargado positivamente.

En la variante A) del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención, solo 1 radical R1, R2, R3 o R4 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , donde h es un número entero de 1 a 20, preferentemente de 1 a 19, preferentemente de 1 a 17, preferentemente de 1 a 13, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 6, más preferentemente de 1 a 4, y k, l son cada uno independientemente un número entero de 0 a 6, preferentemente de 1 a 5, donde D y E son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$ , donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, donde arilo es un aromático sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, y X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario,

donde los radicales R1, R2, R3 o R4, que no son  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , pueden ser idénticos o diferentes independientemente entre sí, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, S-alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de N, y

donde cada uno de los radicales R5 o R6 es, cada uno independientemente del otro, idéntico o diferente y es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de N.

En la variante B) del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención, solo 1 radical R5 o R6 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , donde h es un número entero de 1 a 20, preferentemente de 1 a 19, preferentemente de 1 a 17, preferentemente de 1 a 13, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 6, más preferentemente de 1 a 4, y k, l son cada uno independientemente un número entero de 0 a 6, preferentemente de 1 a 5, donde D y E son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$ , donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, donde arilo es un aromático sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, y X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario,

donde R5 o R6 que no es  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de N, y

donde los radicales R1 a R4 pueden ser idénticos o diferentes independientemente entre sí, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, S-alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-arilo que

tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de N

En otra realización preferida el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención es cualquiera de

A) solo 1 radical R1, R2, R3 o R4 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ ,

donde h es un número entero de 1 a 20, preferentemente de 1 a 19, preferentemente de 1 a 17, preferentemente de 1 a 13, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 6, más preferentemente de 1 a 4, y k, l son cada uno independientemente un número entero de 0 a 6, preferentemente de 1 a 5, donde D y E son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$ , donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, donde arilo es un aromático sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, y

donde los radicales R1, R2, R3 o R4, que no son un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , son idénticos o diferentes independientemente entre sí, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, S-alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de nitrógeno, y

donde el radical R5 es un radical poliol no cíclico de la fórmula general  $-CH_2(CH(OH))_gCH_2OH$  o un éter, éster o acetal del mismo, donde g es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4, y

donde R6 es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de nitrógeno

o

B) solo el radical R6 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ ,

donde h es un número entero de 1 a 20, preferentemente de 1 a 19, preferentemente de 1 a 17, preferentemente de 1 a 13, preferentemente de 1 a 9, más preferentemente de 1 a 6, más preferentemente de 1 a 4, y k, l son cada uno independientemente un número entero de 0 a 6, preferentemente de 1 a 5, donde D y E son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$ , donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, donde arilo es un aromático sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno que tiene de 4 a 20 átomos de carbono

donde el radical R5 es un radical poliol no cíclico de la fórmula general  $-CH_2(CH(OH))_gCH_2OH$  o un éter, éster o acetal del mismo, donde g es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4, y

donde los radicales R1 a R4 son idénticos o diferentes independientemente entre sí, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alquenilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquenilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de

carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de nitrógeno.

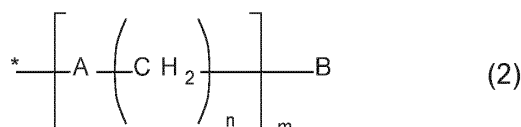
5 Más preferentemente, el radical R5 es un radical poliol no cíclico seleccionado del grupo que consiste en arabitol, ribitol, xilitilo, eritritilo, treitol, lactitilo, manitilo y sorbitilo, más preferentemente D-ribitol y D-arabitol, o un éter, éster o acetal del mismo.

10 En otra realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención, solo el radical R5 es un radical poliol no cíclico de la fórmula general  $-\text{CH}_2(\text{CH}(\text{OZ}))_f\text{CH}_{(3-e)}(\text{OZ})_e$ , donde e es 0, 1 o 2 y f es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4, y donde Z es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono o un radical X, donde X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario, con la condición que solo 1 radical Z sea un radical orgánico X que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario,

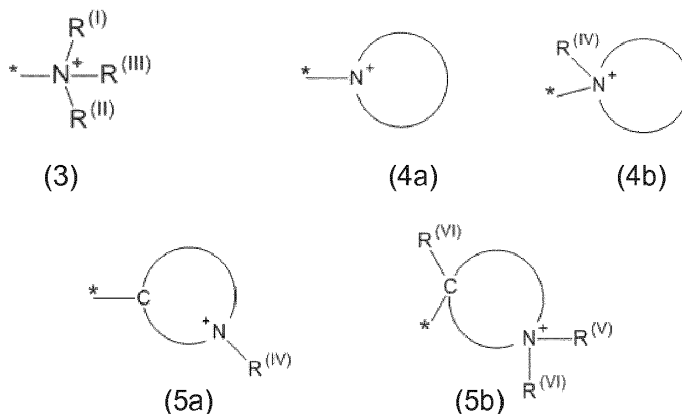
15 donde R6 es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de nitrógeno, y

25 donde los radicales R1 a R4 son idénticos o diferentes independientemente entre sí, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alquenilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquenilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de nitrógeno.

35 En una realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1), el radical orgánico X que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario es un radical de la fórmula general (2):

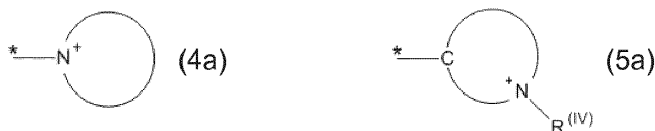


40 donde A es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y donde n es un número entero de 1 a 8 y m es un número entero de 0 a 100, preferentemente 0-59, preferentemente 0-10, y donde B es un radical de fórmula (3), (4a), (4b), (5a) o (5b):

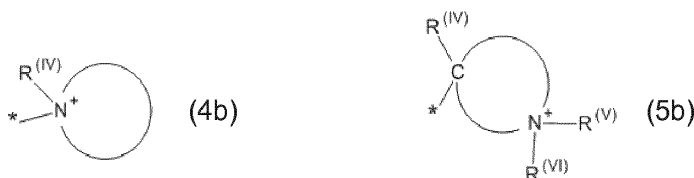


45 y donde cada uno de  $\text{R}^{(I)}$ ,  $\text{R}^{(II)}$ ,  $\text{R}^{(III)}$ ,  $\text{R}^{(IV)}$  y  $\text{R}^{(V)}$  es independientemente un radical arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, un radical alquilo que puede ser de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un radical alquenilo que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, un radical

hidroxialquilo que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un radical éter que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, o un radical tioéter que puede ser de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, donde el radical  $R^{(VI)}$  es hidrógeno, un radical arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, un radical alquilo, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un radical alqueno, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, un radical hidroxialquilo, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, un radical éter, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, o un radical tioéter, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, y donde el radical de la fórmula (4a) y el radical de la fórmula (5a):

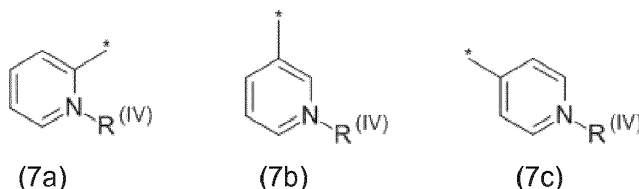


representa un radical heterocíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo que comprende 1 átomo de nitrógeno y al menos 1 átomo de carbono, y opcionalmente 1 o 2 átomos de oxígeno o azufre, donde 1 átomo de nitrógeno forma un doble enlace, y donde el radical que tiene la fórmula (4b) y el radical que tiene la fórmula (5b):



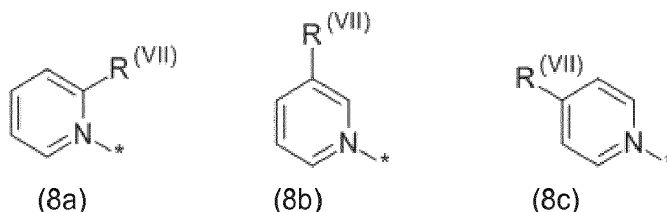
representa un radical heterocíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, que comprenden 1 átomo de nitrógeno y al menos 1 átomo de carbono y opcionalmente 1 o 2 átomos de oxígeno o azufre.

En otra realización preferida, el radical de la fórmula (5a): se selecciona del grupo de radicales de las fórmulas (7a), (7b) y (7c):



donde  $R^{(IV)}$  es cada uno un radical arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, por ejemplo fenilo o bencilo, radical alquilo, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo o t-butilo, radical alqueno, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, radical hidroxialquilo, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo o 1-hidroxi-1-metil-etilo, radical éter, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propoximetilo, propoxietilo o propoxipropilo o radical tioéter, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo metilsulfanilmetilo, etilsulfanilmetilo, 2-etilsulfaniletilo o 3-metilsulfanilpropilo.

En otra realización preferida, el radical de la fórmula (4a) se selecciona del grupo de radicales de las fórmulas (8a), (8b) y (8c):



donde  $R^{(VII)}$  pueden ser cada uno hidrógeno, un radical arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, por ejemplo fenilo

5 o bencilo, un radical alquilo, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo o t-butilo, un radical alqueno, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, un radical hidroxialquilo, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo hidroximetilo, 2-hidroxi-1-metil-etilo, radical éter, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propoximetilo, propoxietilo o propoxipropilo o un radical tioéter, que puede ser de cadena lineal o ramificado, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo metilsulfanilmetilo, etilsulfanilmetilo, 2-etilsulfaniletilo o 3-metilsulfanilpropilo.

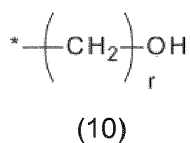
10 En otra realización preferida, el radical de la fórmula (4b) es 1-metilpirrolidin-1-io-1-ilo, 1-metilpiperazin-1-io-1-ilo o 4-metilmorfolin-4-io-4-ilo.

15 En otra realización preferida, los radicales R<sup>(I)</sup>, R<sup>(II)</sup>, R<sup>(III)</sup>, R<sup>(IV)</sup> y R<sup>(V)</sup> se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en grupos de hidrógeno y alquilo de la fórmula general -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>, donde n es un número entero de 0 a 19, preferentemente de 1 a 17.

20 En otra realización preferida, los radicales R<sup>(I)</sup>, R<sup>(II)</sup>, R<sup>(III)</sup>, R<sup>(IV)</sup> y R<sup>(V)</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, prop-1-ilo, prop-2-ilo, but-1-ilo, but-2-ilo, 2-metilprop-1-ilo, 2-metil-prop-2-ilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 2-metilbut-1-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-3-ilo, 2-metilbut-4-ilo, 2,2-dimetilprop-1-ilo, hex-1-ilo, hex-2-ilo, hex-3-ilo, hept-1-ilo, oct-1-ilo, 2-metilpent-1-ilo, 2-metilpent-2-ilo, 2-metilpent-3-ilo, 2-metilpent-4-ilo, 2-metilpent-5-ilo, 3-metilpent-1-ilo, 3-metilpent-2-ilo, 3-metilpent-3-ilo, 2,2-dimetilbut-1-ilo, 2,2-dimetilbut-3-ilo, 2,2-dimetilbut-4-ilo, 2,3-dimetilbut-1-ilo y 2,3-dimetilbut-2-ilo.

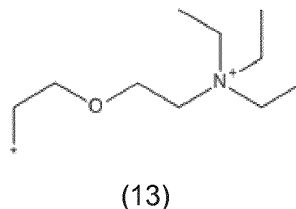
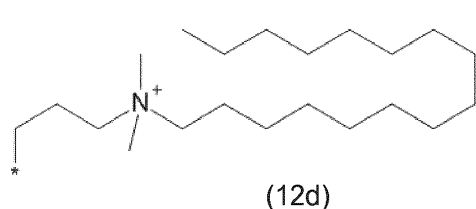
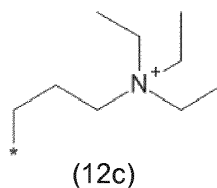
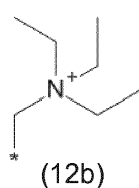
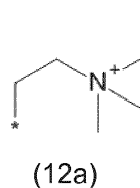
25 En una realización particularmente preferida, los radicales R<sup>(I)</sup>, R<sup>(II)</sup>, R<sup>(III)</sup>, R<sup>(IV)</sup> y R<sup>(V)</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, prop-1-ilo, but-1-ilo, pent-1-ilo, hex-1-ilo, hept-1-ilo y oct-1-ilo.

En otra realización preferida, los radicales R<sup>(I)</sup>, R<sup>(II)</sup>, R<sup>(III)</sup>, R<sup>(IV)</sup> y R<sup>(V)</sup> son independientemente hidrógeno o el radical de la fórmula (10):

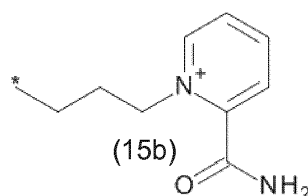
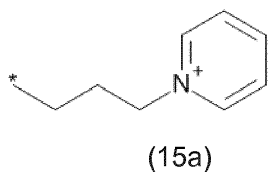
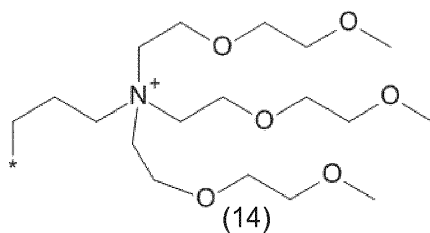


30 donde cada r es un número entero de 1 a 20, preferentemente de 1 a 8, más preferentemente de 1 a 4.

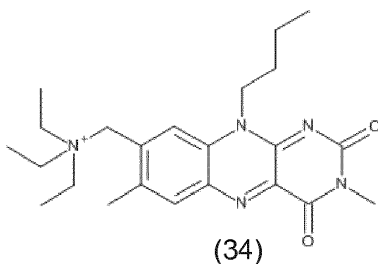
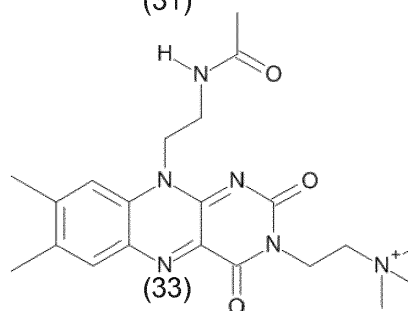
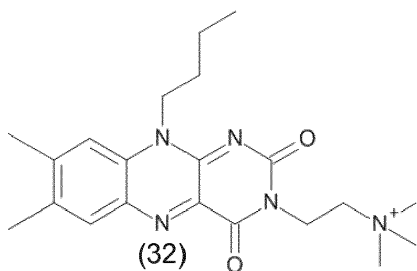
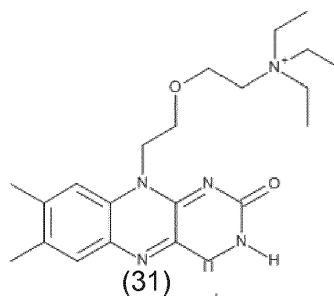
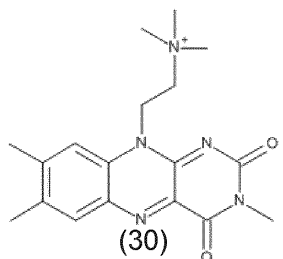
35 En otra realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención, el radical orgánico de la fórmula general -(C(D)(E))<sub>n</sub>- se selecciona del grupo que consiste en los radicales de las fórmulas (12a) a (15b).



40



- 5 En otra realización preferida, los radicales R1 y R4, que pueden ser independientemente entre sí iguales o diferentes, son hidrógeno o metilo y solo 1 radical R2, R3, R5 o R6 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-arilo-(C(D)(E))}_l-X$ , donde h es un número entero de 1 a 20 y k, l son cada uno independientemente del otro un número entero de 0 a 6, donde D y E son cada uno independiente del otro hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$  donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, y donde X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario y el arilo es un aromático sustituido o sin sustituir o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno.
- 10
- 15 En otra realización preferida, el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas (30) a (43):





preferentemente formiloxi, acetoxi o n-propanoiloxi.

En otra realización preferida, los radicales alquilo anteriores se seleccionan cada uno del grupo que consiste de metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

En otra realización preferida, dichos radicales alquilo pueden ser radicales poliol no cíclicos de la fórmula general -CH<sub>2</sub>(CH(OH))<sub>g</sub>CH<sub>2</sub>OH, donde g es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4. Los radicales poliol no cíclicos se seleccionan más preferentemente del grupo que consiste en arabitol, ribitol, xilitol, eritritol, treitol, lactitol, manitol y sorbitol, más preferentemente D-ribitol y D-arabitol.

En el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención, los radicales cicloalquilo y radicales cicloalqueno mencionados anteriormente pueden tener átomos de oxígeno y/o de azufre como átomos del anillo y pueden estar sin sustituir o sustituidos por al menos un radical seleccionado de hidroxilo, sulfanilo, alquilo, preferentemente metoxi, etoxi, n-propilo, i-propilo, n-butilo o n-pentilo, alquilsulfanilo, preferentemente metilsulfanilo, etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, i-propilsulfanilo, n-butilsulfanilo o n-pentilsulfanilo o alcanoiloxi, preferentemente formiloxi, acetoxi o n-propanoiloxi.

En otra realización preferida, los radicales cicloalquilo y los radicales cicloalqueno mencionados anteriormente que tienen átomos de oxígeno y/o de azufre como átomos del anillo se seleccionan cada uno del grupo compuesto por tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, dioxolano y dioxano.

En una realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención, los radicales arilo cada uno tienen como máximo 4, más preferentemente como máximo 3, más preferentemente como máximo 2 anillos fundidos. Aún más preferentemente, los radicales arilo tienen 1 anillo cada uno.

En una realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención, los radicales arilo mencionados anteriormente se seleccionan del grupo que consiste de fenilo, bencilo, naftilo, antraceno, fenantreno y pireno.

En una realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención, los radicales alqueno mencionados anteriormente tienen de 2 a 17 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 13 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 9 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 5 átomos de carbono. En otra realización preferida, los radicales alqueno mencionados anteriormente se seleccionan del grupo que consiste de etenilo, n-propeno y n-butenilo.

En otra realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención, los radicales aldehído mencionados anteriormente tienen de 1 a 17 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 13 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 9 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 5 átomos de carbono. En otra realización preferida, los aldehídos mencionados anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en metanal-1-ilo (formilo), etanal-1-ilo (2-oxoetilo), n-propanal-1-ilo (3-oxopropilo) y n-butanal-1-ilo (4-oxobutilo).

En otra realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención, los radicales cetona mencionados anteriormente tienen de 2 a 17 átomos de carbono, más preferentemente de 3 a 14 átomos de carbono, más preferentemente de 3 a 9 átomos de carbono. En otra realización preferida, las cetonas mencionadas anteriormente se seleccionan del grupo compuesto por dimetil cetilo, metil etil cetilo, etil metil cetilo, dietilcetilo, metil propil cetilo, etil propil cetilo, propil metil cetilo, propil etil cetilo y dipropil cetilo, que pueden ser de cadena lineal o ramificados.

En otra realización preferida, los radicales aldehídos y/o radicales cetonas mencionados anteriormente pueden ser radicales monosacáridos, preferentemente radicales pentosa o cetosa.

Preferentemente, los radicales monosacáridos adecuados tienen de 3 a 7 átomos de carbono, preferentemente de 5 a 6 átomos de carbono, y tiene un grupo carbonilo, preferentemente grupo aldehído o grupo cetona, y al menos un grupo hidroxilo, y pueden ser de cadena abierta o cíclicos, preferentemente como furanosa o piranosa.

Los radicales monosacáridos adecuados se seleccionan preferentemente de monosacáridos pertenecientes al grupo que consiste en D-gliceraldehído, L-gliceraldehído, D-eritrosa y 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, D-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-eritrolosa, L-eritrolosa, 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, son adecuados monosacáridos del grupo que consiste en D-ribosa, L-ribosa, D-arabinosa, L-arabinosa, D-xilosa, L-xilosa, D-lixosa, L-lixosa, D-alosa, L-alosa, D-altrosa, D-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.

5 En otra realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención, los radicales éster del ácido carboxílico mencionados anteriormente tienen de 1 a 17 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 15 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 12 átomos de carbono. En otra realización preferida, los ésteres de ácido carboxílico mencionados anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en éster etílico, éster n-propílico, éster i-propílico, éster n-butílico, éster sec-butílico, éster terc-butílico y éster bencilico.

10 En otra realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención, los radicales carboxamida mencionados anteriormente tienen de 1 a 17 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 15 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 12 átomos de carbono. En otra realización preferida, las carboxamidas mencionadas anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en amida, N-metilamida, N-etilamida, N-(n-propil)amida, N-(i-propil)amida, N-(n-butil)amida, N-(sec-butil)amida, N-(terc-butil)amida, N-fenilamida, N-bencilamida, N,N-dimetilamida, N-metil-N-etil-amida, N,N-diethylamida, N-metil-N-(n-propil)amida, N-metil-N-(i-propil)amida, N-metil-N-(n-butil)amida, N-metil-N-(sec-butil)amida, N-metil-N-(terc-butil)amida, N-etil-N-(n-propil)amida, N-etil-N-(i-propil)amida, N-etil-N-(n-butil)amida, N-etil-N-(sec-butil)amida, N-etil-N-(terc-butil)amida, N-(n-propil)-N-(n-propil)amida, N-(n-propil)-N-(i-propil)amida, N-(n-propil)-N-(n-butil)amida, N-(n-propil)-N-(sec-butil)amida, N-(n-propil)-N-(terc-butil)amida, N-(i-propil)-N-(n-propil)amida, N-(i-propil)-N-(i-propil)amida, N-(i-propil)-N-(n-butil)amida, N-(i-propil)-N-(sec-butil)amida, N-(i-propil)-N-(terc-butil)amida, N-(n-butil)-N-(n-propil)amida, N-(n-butil)-N-(i-propil)amida, N-(n-butil)-N-(n-butil)amida, N-(n-butil)-N-(sec-butil)amida, N-(n-butil)-N-(terc-butil)amida, N-(sec-butil)-N-(n-butil)amida, N-(sec-butil)-N-(i-propil)amida, N-(sec-butil)-N-(sec-butil)amida, N-(sec-butil)-N-(n-butil)amida, N-(sec-butil)-N-(terc-butil)amida, N-(terc-butil)-N-(n-propil)amida, N-(terc-butil)-N-(i-propil)amida, N-(terc-butil)-N-(n-butil)amida, N-(terc-butil)-N-(sec-butil)amida, N-(terc-butil)-N-(terc-butil)amida, N,N-difenilamida, N,N-dibencilamida, N-fenil-N-bencilamida, N-metil-N-fenilamida, N-metil-N-bencilamida, N-etil-N-fenilamida, N-etil-N-bencilamida, N-fenil-N-(n-propil)amida, N-fenil-N-(i-propil)amida, N-fenil-N-(n-butil)amida, N-fenil-N-(sec-butil)amida, N-fenil-N-(terc-butil)amida, N-bencil-N-(n-propil)amida, N-bencil-N-(i-propil)amida, N-bencil-N-(n-butil)amida, N-bencil-N-(sec-butil)amida y N-bencil-N-(terc-butil)amida.

30 En otra realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención, el radical heteroarilo mencionado anteriormente que no contiene ningún átomo de nitrógeno y que tiene de 4 a 20 átomos de carbono se seleccionado del grupo que consiste de tiofenilo, furanilo, benzotiofuranilo y benzofuranilo.

35 En otra realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención, los radicales éter mencionados anteriormente tienen de 2 a 17 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 13 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 9 átomos de carbono. En otra realización preferida, los radicales éter mencionados anteriormente se seleccionan del grupo compuesto por metoximetilo, metoxietilo, metoxi-n-propilo, etoximetilo, n-propoximetilo, 2-etoxietoximetilo, 2-(2-etoxietoxi)etilo, i-propoximetilo, terc-butiloximetilo, dioxa-3,6-heptilo y benciloximetilo. En otra realización preferida, los radicales éter mencionados anteriormente pueden ser radicales éter simple, radicales oligoéter, radicales poliéter o mezclas de los mismos.

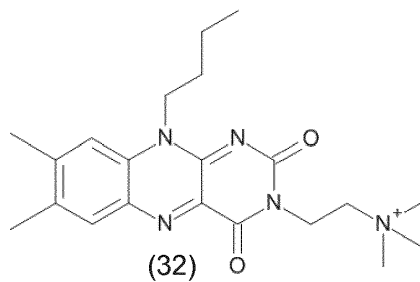
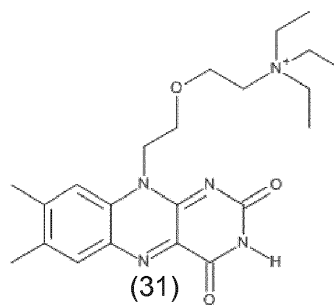
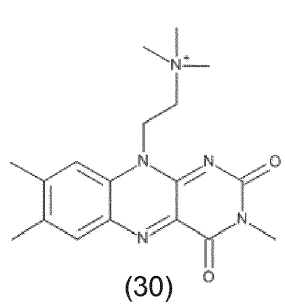
40 En otra realización preferida del derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención, los radicales tioéter mencionados anteriormente tienen de 2 a 17 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 13 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 9 átomos de carbono. En otra realización preferida, los radicales tioéter mencionados anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en metilsulfanilmetilo, metilsulfaniletilo, 3-metilsulfanil-n-propil, etilsulfanilmetilo, n-propilsulfanilmetilo, 2-etilsulfaniletilsulfanilmetilo, 2-(2-etilsulfaniletilsulfanil)etilo, 2-metilsulfanilpropilo, terc-butilsulfanilmetilo y bencilsulfanilmetilo.

50 En otra realización preferida, el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención tiene un peso molecular de menos de 1300 g/mol, preferentemente menos de 990 g/mol, más preferentemente menos de 810 g/mol, más preferentemente menos de 690 g/mol, aún más preferentemente menos de 610 g/mol, aún más preferentemente menos de 600 g/mol, aún más preferentemente menos de 570 g/mol.

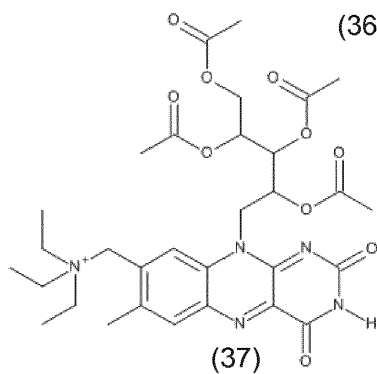
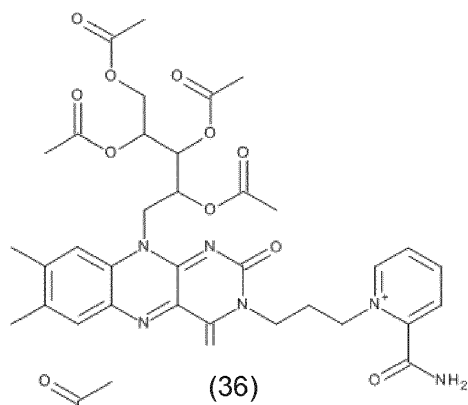
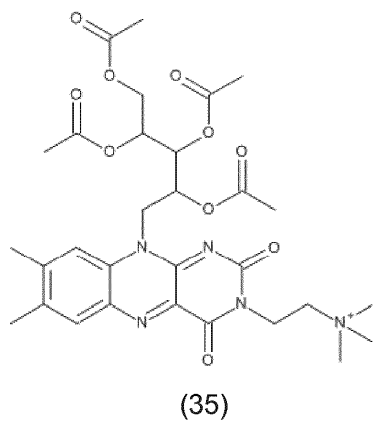
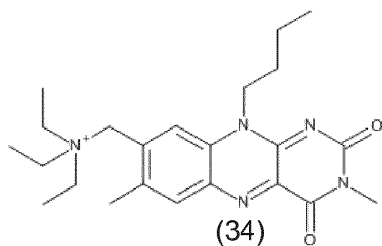
55 Los centros de quiralidad pueden estar en la configuración R o S, a menos que se indique lo contrario. La invención también se refiere tanto a compuestos ópticamente puros como a mezclas de estereoisómeros, como mezclas de enantiómeros y mezclas de diastereómeros, en cualquier proporción.

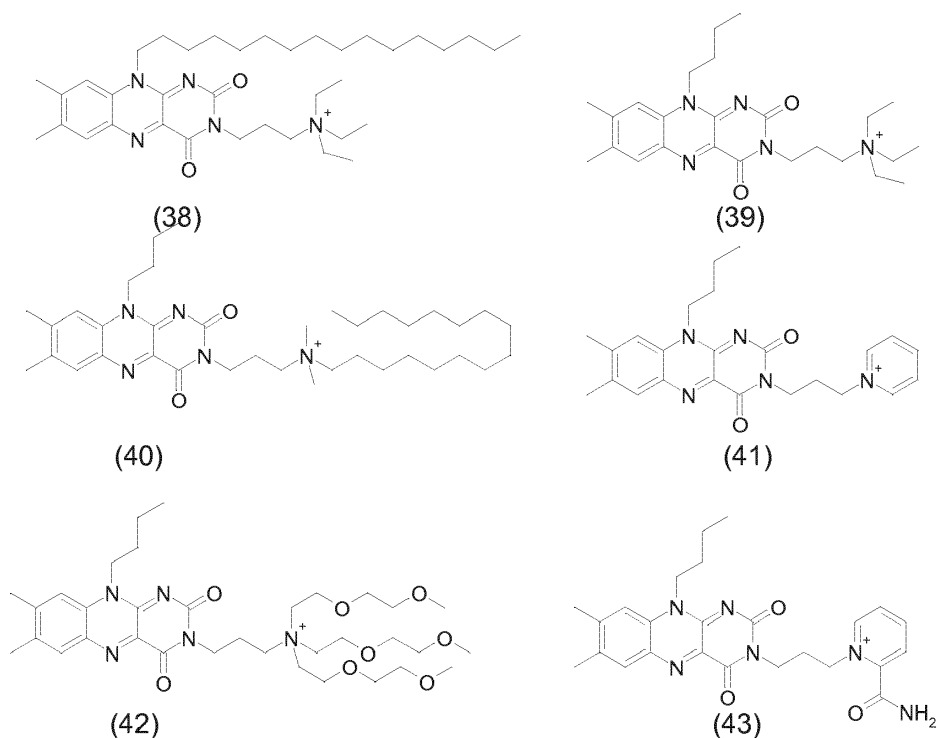
La invención preferentemente también se refiere a mesómeros y/o tautómeros del compuesto de fórmula (1), tanto compuestos puros como mezclas de isómeros en cualquier proporción.

60 En otra realización preferida, el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de fórmulas (30) a (43):



(33)

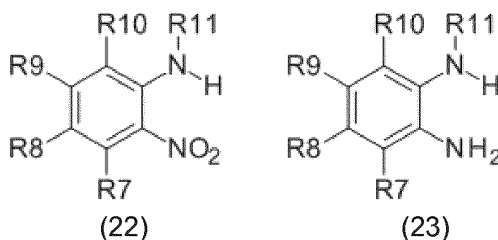




5 Una variante de un procedimiento para la preparación de un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) comprende las etapas siguientes:

(A) reducir una nitroanilina sustituida de la fórmula (22) a una o-fenilendiamina sustituida de la fórmula (23), preferentemente por hidrógeno y paladio, sobre carbón activado o con cloruro de estaño (II),

10



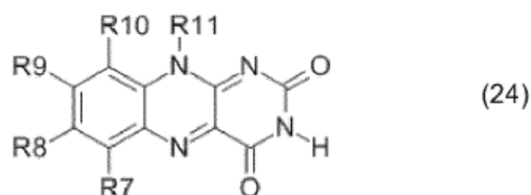
15 donde cada uno de los radicales R7 a R10 pueden ser idénticos o diferentes independientemente entre sí, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, S-alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de N o un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_n-OH$ ,  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-OH$ ,  $-(C(D)(E))_n-X$  o  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-X$ , y

25 donde el radical R11 es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de N, o un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_n-OH$ ,  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-OH$ ,  $-(C(D)(E))_n-X$  o  $-(C(D)(E))_k-aril-(C(D)(E))_l-X$ ,

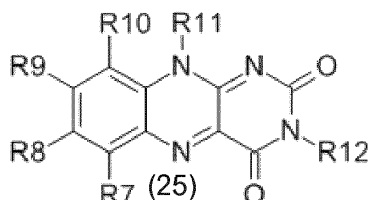
30

(B) condensar la o-fenilendiamina sustituida de la fórmula (23) obtenida en la etapa (A) con aloxano o su hidrato

para obtener un compuesto de la fórmula (24), opcionalmente en presencia de un catalizador, preferentemente ácido de Lewis o ácido de Broenstedt, más preferentemente ácido acético, en presencia de ácido bórico,



- 5 (C) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (24) obtenido en la etapa (B) con un agente alquilante de la fórmula general T-alquilo, T-alqueniilo, T-cicloalquilo, T-cicloalqueniilo, T-(C(D)(E))<sub>n</sub>-OH, T-(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>l</sub>-OH, T-arilo, T-(C(D)(E))<sub>n</sub>-X o T-(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>l</sub>-X, donde T es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, p-toluenosulfonilo (OTs), metanosulfonilo (OMs), OH o R<sub>2</sub>S<sup>+</sup>, donde cada R puede ser independientemente igual o  
10 diferente y es preferentemente metilo, etilo, propilo o butilo, para dar un compuesto de fórmula (25):

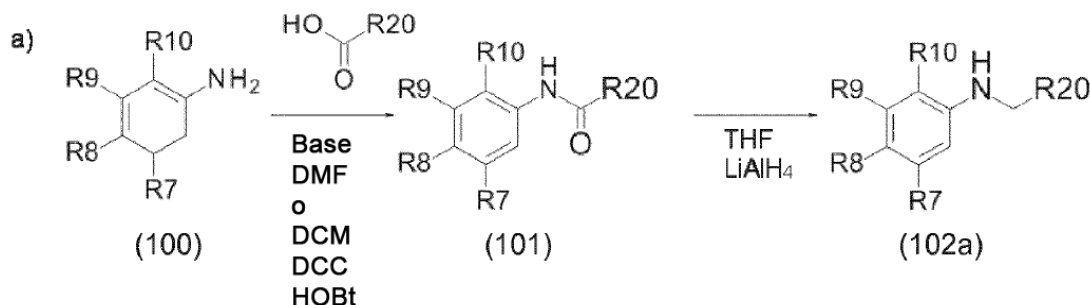


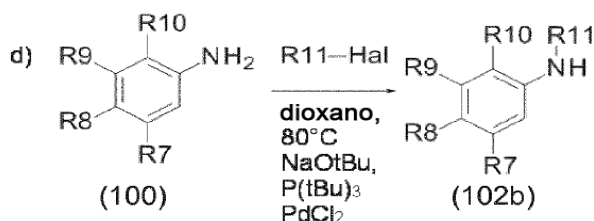
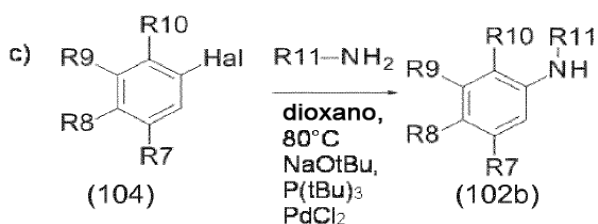
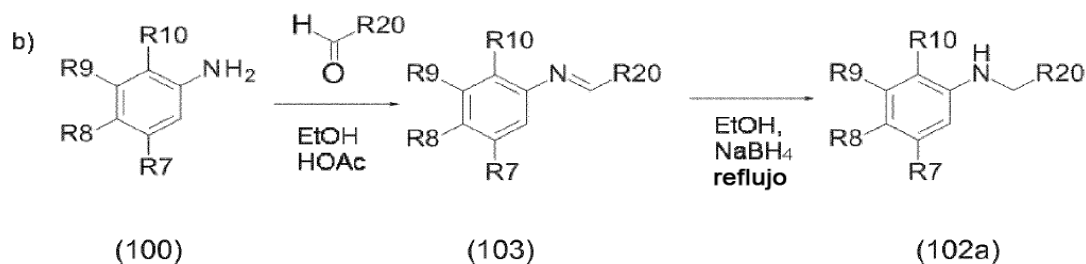
- 15 (D) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (24) obtenido en la etapa (B) o el compuesto de la fórmula (25) obtenido en la etapa (C) con cloruro de tosilo, cloruro de mesilo o yodo, opcionalmente en presencia de un catalizador, y posteriormente con un compuesto orgánico que contenga al menos un átomo de nitrógeno terciario, cuando ninguno de los radicales R7 a R12 es un radical orgánico de la fórmula general - (C(D)(E))<sub>n</sub>-X o - (C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>l</sub>-X y cuando 1 radical R7 a R12 es un radical orgánico de la fórmula general - (C(D)(E))<sub>n</sub>-OH o  
20 - (C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>l</sub>-OH, para obtener el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención,

con la condición de que solo 1 radical R1 a R6 es un radical orgánico de la fórmula general - (C(D)(E))<sub>n</sub>-X o - (C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>l</sub>-X, y donde cada uno de h es un número entero de 1 a 20 y k, l son cada uno independientemente del otro un número entero de 0 a 6, donde D y E son cada uno independiente del otro hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo, O-R<sup>(VIII)</sup>, donde R<sup>(VIII)</sup> es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, O-C(=O)-R<sup>(IX)</sup> donde R<sup>(IX)</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, y donde cada uno de X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario y cada arilo es un aromático sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno, que tiene de 4 a 20 átomos de carbono.  
30

Otra variante de un procedimiento para la preparación de un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) comprende las etapas siguientes:

- 35 (A) preparar una anilina sustituida de fórmula (102a) o (102b) por a) acoplamiento/reducción peptídica a una anilina de fórmula (101) o b) aminación reductora de una anilina de fórmula (101) con aldehídos o c) acoplamiento catalizado por Pd de un haluro la fórmula (104) a una amina de fórmula R11-NH<sub>2</sub> o d) acoplamiento catalizado por Pd de una amina de fórmula (100) a un haluro de fórmula R11-NH<sub>2</sub>





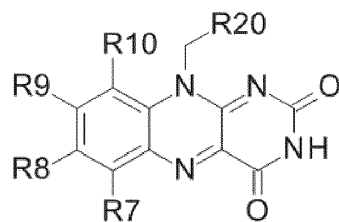
donde cada uno de los radicales R7 a R10 pueden ser idénticos o diferentes independientemente entre sí, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alquenoilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, S-alquenoilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenoilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenoilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de N o un radical orgánico de la fórmula general  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_n-\text{OH}$ ,  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_k-\text{aril}-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_l-\text{OH}$ ,  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_n-\text{X}$  o  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_k-\text{aril}-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_l-\text{X}$ , y

donde el radical R11 es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenoilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenoilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de N, o un radical orgánico de la fórmula general  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_n-\text{OH}$ ,  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_k-\text{aril}-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_l-\text{OH}$ ,  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_n-\text{X}$  o  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_k-\text{aril}-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_l-\text{X}$ , y

donde el radical R20 es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 19 átomos de carbono, alquenoilo que tiene de 2 a 19 átomos de carbono, éter que tiene de 1 a 19 átomos de carbono, tioéter que tiene de 1 a 19 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 19 átomos de carbono, cicloalquenoilo que tiene de 3 a 19 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 19 átomos de carbono, heteroarilo que tiene de 4 a 19 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de N, o un radical orgánico de la fórmula general  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_{h-1}-\text{OH}$  o  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_{k-1}-\text{aril}-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_{l-1}-\text{OH}$ ,  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_{h-1}-\text{X}$  o  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_{k-1}-\text{aril}-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_{l-1}-\text{X}$ , y

donde el radical Hal es flúor, cloro, bromo o yodo,

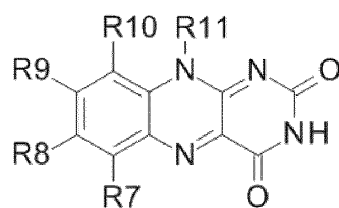
(B) hacer reaccionar la anilina sustituida de la fórmula (102a) obtenida en la etapa (A) con ácido violúrico para obtener un compuesto de la fórmula (24z):



(24z)

5 o

hacer reaccionar la anilina sustituida de la fórmula (102b) obtenida en la etapa (A) con ácido violúrico para obtener un compuesto de la fórmula (24):

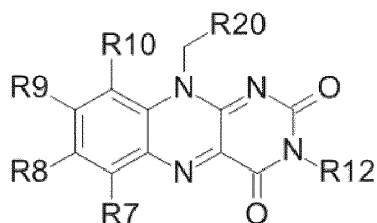


(24)

10

(C) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de fórmula (24z) obtenido en la etapa (B) con un agente alquilante de la fórmula general T-alquilo, T-alquenilo, T-cicloalquilo, T-cicloalquenilo, T-(C(D)(E))<sub>n</sub>-OH, T-(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>r</sub>-OH, T-arilo, T-(C(D)(E))<sub>n</sub>-X o T-(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>r</sub>-X, donde T es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, p-toluenosulfonilo (OTs), metanosulfonilo (OMs), OH o R<sub>2</sub>S<sup>+</sup>, donde cada R puede ser independientemente igual o diferente y es preferentemente metilo, etilo, propilo o butilo, para dar un compuesto de fórmula (25z):

15

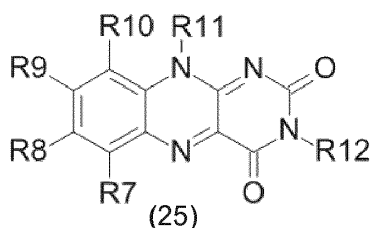


(25z)

20 o

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (24) obtenido en la etapa (B) con un agente alquilante de la fórmula general T-alquilo, T-alquenilo, T-cicloalquilo, T-cicloalquenilo, T-(C(D)(E))<sub>n</sub>-OH, T-(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>r</sub>-OH, T-arilo, T-(C(D)(E))<sub>n</sub>-X o T-(C(D)(E))<sub>k</sub>-aril-(C(D)(E))<sub>r</sub>-X, donde T es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, p-toluenosulfonilo (OTs), metanosulfonilo (OMs), OH o R<sub>2</sub>S<sup>+</sup>, donde cada R puede ser independientemente igual o diferente y es preferentemente metilo, etilo, propilo o butilo, para dar un compuesto de fórmula (25):

25



(25)

(D) opcionalmente, hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (24z) o (24) obtenido en la etapa (B) o el compuesto de la fórmula (25z) o (25) obtenido en la etapa (C) con cloruro de tosilo, cloruro de mesilo o yodo, opcionalmente en presencia de un catalizador, y posteriormente con un compuesto orgánico que contenga al menos un átomo de

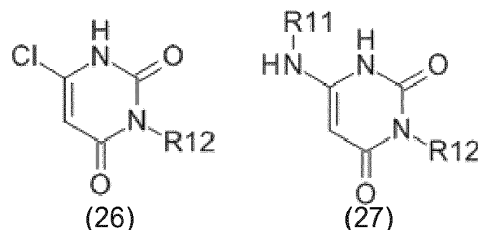
30

nitrógeno terciario, cuando ninguno de los radicales R7 a R12 o R7 a R11 y R20 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$  y cuando 1 radical R7 a R12 o R7 a R11 y R20 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-OH$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-OH$ , para obtener el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención,

con la condición de que solo 1 radical R1 a R6 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , y donde cada uno de h es un número entero de 1 a 20 y k, l son cada uno independientemente del otro un número entero de 0 a 6, donde D y E son cada uno independiente del otro hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$  donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, y donde cada uno de X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario y cada arilo es un aromático sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno, que tiene de 4 a 20 átomos de carbono.

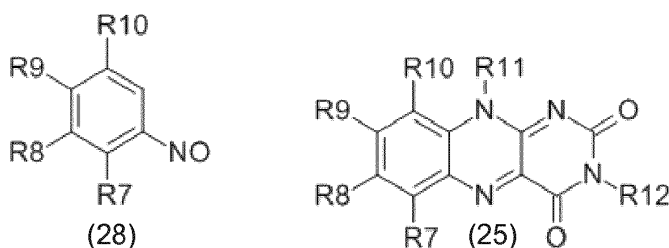
Otra variante de un procedimiento para la preparación de un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) comprende las etapas siguientes:

(A) condensar una amina de la fórmula  $R_{11}\text{-NH}_2$  con un derivado de clorouracilo de la fórmula (26), opcionalmente en presencia de un catalizador, preferentemente ácido de Lewis o ácido de Broenstedt, para obtener un compuesto de la fórmula (27):



donde cada uno de los radicales R11 o R12 pueden ser cada uno independientemente iguales o diferentes entre sí, y es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de N, o un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-OH$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-OH$ ,  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ ,

(B) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (27) obtenido en la etapa (A) con un compuesto nitroso de fórmula (28) para dar un compuesto de fórmula (25):



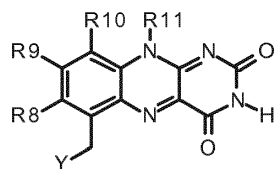
donde cada uno de los radicales R7 a R10 pueden ser idénticos o diferentes independientemente entre sí, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxi, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, S-alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono que no contiene ningún átomo de N o un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-OH$ ,  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-OH$ ,  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , y

(C) opcionalmente hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (25) obtenido en la etapa (B) con cloruro de tosilo, cloruro de mesilo o yodo, opcionalmente en presencia de un catalizador, y posteriormente con un compuesto orgánico que contenga al menos un átomo de nitrógeno terciario, cuando ninguno de los radicales R7 a R12 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$  y cuando 1 radical R7 a R12 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-OH$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-OH$ , para obtener el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención,

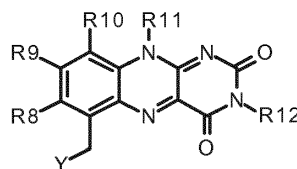
con la condición de que solo 1 radical R7 a R12 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , y donde h es un número entero de 1 a 20 y k, l son cada uno independientemente del otro un número entero de 0 a 6, donde D y E son cada uno independiente del otro hidrógeno, halógeno, preferentemente cloro, bromo, yodo o flúor, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$  donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tior, más preferentemente hidrógeno o hidroxilo, y donde X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario y el arilo es un aromático sustituido o sin sustituir o un heteroaromático sustituido o sin sustituir que no contiene un átomo de nitrógeno.

En una realización preferida de las dos variantes del procedimiento, ninguno de los radicales R7 a R12 o R7 a R11 y R20 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$  y 1 radical R7 a R10 es metilo, por lo que el procedimiento puede comprender las siguientes etapas,

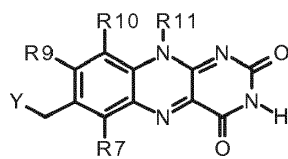
(A) halogenar con radicales el compuesto (24) o (25) en presencia de un iniciador radicalario, preferentemente un peróxido o un compuesto azoico, para obtener un compuesto de fórmula (24a-d) o (25a-d):



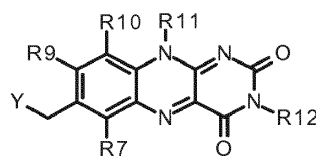
(24a)



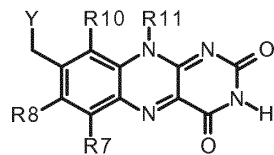
(25a)



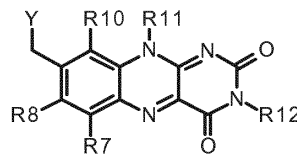
(24b)



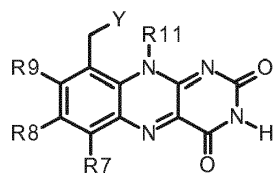
(25b)



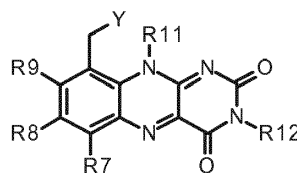
(24c)



(25c)



(24d)



(25d)

donde el radical Y es Cl, Br o I, y

B) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (24a-d) o (25a-d) obtenido en la etapa (A) con un compuesto orgánico que contenga al menos un átomo de nitrógeno terciario para obtener el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención.

Cuando se usan diferentes grupos amino-protectores PG en una síntesis, surge la posibilidad de una estrategia de

grupo de protección ortogonal, mediante la cual diferentes funciones de amino de una molécula pueden ser selectivamente liberadas y llevadas a la reacción una tras otra.

5 Procedimientos adecuados para la eliminación del grupo amino-protector PG son conocidos del estado de la técnica. Por ejemplo, el benciloxicarbonilo (Cbz) puede ser eliminado por hidrogenación catalítica con división hidrogenolítica del enlace heteroatómico del bencilo, seguida de descarboxilación del ácido carbámico inestable así formado o tratamiento con ácidos. El di-terc-butiloxicarbonilo (Boc), por ejemplo, puede ser eliminado por hidrólisis ácida. El aliloxicarbonilo (Alloc) se puede dividir por la acción de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) y un nucleófilo.

10 En otra realización preferida, las etapas (B) y/o (C) pueden realizarse en presencia de uno o más disolventes. La etapa (B) puede realizarse, por ejemplo, en presencia de diclorometano (DCM) o tetrahidrofurano (THF), preferentemente en presencia de una base como por ejemplo carbonato de potasio. Alternativamente, la etapa (B) puede realizarse en presencia, por ejemplo, de dimetilformamida (DMF) y trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>) y/o yoduro de potasio.

15 La etapa (C) puede realizarse en presencia de agua/diclorometano o tolueno/yoduro de tetrabutilamonio (TBAI), por ejemplo.

20 Los microorganismos unicelulares o multicelulares pueden desencadenar enfermedades infecciosas. El número de patógenos puede reducirse y/o el patógeno inactivarse mediante la aplicación de al menos un antídoto específico, por ejemplo, antibiótico, antimicrótico o virustático. La aplicación de un antídoto específico para un patógeno puede ser sistémica y/o tópica.

25 En la aplicación sistémica, el antídoto específico para un patógeno se transfiere a la sangre y/o al sistema linfático del cuerpo a tratar y se distribuye por todo el cuerpo. La absorción sistémica del antídoto específico para el patógeno puede dar lugar a la degradación del antídoto o a efectos secundarios, por ejemplo, por conversión bioquímica (metabolización) del antídoto.

30 En la aplicación tópica del antídoto específico para el patógeno, el antídoto se aplica cuando se pretende que tenga un efecto terapéutico, por ejemplo, en una zona de la piel infectada, mientras que la piel sana no resulta estresada. Los efectos secundarios sistémicos pueden así evitarse en gran medida.

35 Las infecciones superficiales de la piel o de los tejidos blandos no tienen por qué tratarse con la aplicación sistémica de un antídoto específico para el patógeno, ya que el antídoto puede aplicarse directamente en las zonas cutáneas infectadas.

40 Los antídotos específicos para patógenos conocidos muestran fuertes efectos secundarios e interacciones en aplicaciones tanto sistémicas como tópicas. Además, también se puede desarrollar resistencia en aplicaciones tópicas debido a la falta de confianza en la toma de medicamentos (cumplimiento terapéutico) por parte del paciente, especialmente cuando se usan antibióticos.

45 Una alternativa es la inactivación fotodinámica de los microorganismos, donde se desconoce la resistencia a la inactivación fotodinámica. Independientemente del tipo de microorganismos a controlar y de las enfermedades infecciosas asociadas, se reduce el número de patógenos y/o se destruyen los patógenos. Por ejemplo, se pueden combatir mezclas de diferentes microorganismos como por ejemplo hongos y bacterias o diferentes cepas bacterianas.

50 En una realización preferida, se utiliza al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables como fotosensibilizante en la inactivación fotodinámica de microorganismos, preferentemente en terapia fotodinámica.

55 El derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención exhibe un alto rendimiento de oxígeno singlete después de irradiación con radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas.

60 Preferentemente, la radiación electromagnética se encuentra en el intervalo espectral visible, ultravioleta y/o infrarrojo. Además, la radiación electromagnética tiene, preferentemente, una longitud de onda en el intervalo de 280 a 1000 nm, preferentemente de 380 a 1000 nm.

Además, la radiación electromagnética exhibe preferentemente una densidad de energía de un intervalo de 1  $\mu\text{W}/\text{cm}^2$  a 1  $\text{MW}/\text{cm}^2$ , preferentemente de 1  $\text{mW}/\text{cm}^2$  a 1  $\text{kW}/\text{cm}^2$ .

El tiempo de irradiación puede variar dependiendo del tipo de microorganismo y/o de la gravedad de la infección. El tiempo de irradiación está, preferentemente, en un intervalo de 1  $\mu\text{s}$  a 1 h, preferentemente de 1 ms a 1000 s.

Preferentemente, la radiación electromagnética es generada por una fuente de radiación seleccionada del grupo que

consiste en el sol y fuentes de radiación artificiales, tales como lámpara UV, lámpara IR, lámpara fluorescente, diodo emisor de luz, láser o luz química.

5 Además, los inventores descubrieron sorprendentemente que el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) o sales y/o ésteres y/o complejos de sales y/o ésteres farmacológicamente aceptables según la invención tiene preferentemente una alta afinidad por los microorganismos.

10 Debido a su afinidad, el derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención puede unirse eficazmente a los microorganismos y producir localmente suficiente oxígeno singlete para inactivar, preferentemente destruir, los microorganismos.

15 En este uso preferido como fotosensibilizador, al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención se une a microorganismos. Después de la irradiación con radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas, los microorganismos son inactivados, preferentemente destruidos, por las especies reactivas de oxígeno (ROS) resultantes, preferentemente radicales de oxígeno y/u oxígeno singlete.

20 Preferentemente, la unión de al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención a microorganismos también permite la tinción o localización de microorganismos. Por lo tanto, es preferente supervisar de la inactivación de los microorganismos o de la descolonización.

Según la invención, el término «descolonización» significa la eliminación, preferentemente completa, de microorganismos.

25 En otra realización preferida, al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables, se usa en la inactivación de microorganismos unicelulares o multicelulares, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en virus, archaeae, bacterias, esporas bacterianas, hongos, como por ejemplo hongos miceliales y levaduras, esporas fúngicas, protozoos, algas y parásitos transmitidos por la sangre.

30 Preferentemente, es posible tratar superficies del cuerpo, por ejemplo, la piel o la membrana mucosa, de humanos y animales, preferentemente mamíferos. En esta realización preferida, se utiliza al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables, preferentemente en una preparación farmacéutica, en la desinfección y/o descolonización de superficies de piel o tejidos blandos, preferentemente con conservación de la integridad de la piel.

35 En una realización preferida adicional, al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables está presente en una preparación farmacéutica para administración tópica, preferentemente administración nasal, oral, anal, vaginal o dérmica.

40 Por administración tópica también se entiende la aplicación sobre o dentro del oído, preferentemente el oído externo. El oído externo comprende el cartílago de la oreja, el pabellón auricular, el lóbulo de la oreja y el conducto auditivo externo o también el canal auditivo, y el exterior del tímpano.

45 En una realización preferida adicional, se utiliza al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables para la fabricación de una preparación farmacéutica en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad de la piel infecciosa, preferentemente viral, bacteriana y/o micótica, que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en síndrome de la piel escaldada por estafilococos, impétigo, absceso cutáneo, forúnculo, ántrax, flemón, celulitis, linfadenitis aguda, quistes pilonidales, pioderma, dermatitis purulenta, dermatitis séptica, dermatitis supurativa, eritrasma, erisipela, acné vulgar e infección fúngica.

50 En una realización preferida adicional, se utiliza al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables para la fabricación de una preparación farmacéutica en la cicatrización de heridas, por ejemplo, en caso de cicatrización interrumpida después de intervenciones quirúrgicas.

55 Preferentemente, al menos un derivado de 10H-benzo[g] pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables, o bien una preparación farmacéutica que comprende al menos al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables se utilizan en la desinfección y/o reducción del recuento de microbios en heridas infectadas.

60 En una realización preferida adicional, se utiliza al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula

(1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables para la fabricación de una preparación farmacéutica en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades infecciosas, preferentemente virales, bacterianas y/o micóticas, del oído, de las vías respiratorias superiores, de la cavidad bucal, de la garganta, de la laringe, de las vías respiratorias inferiores y/o del esófago.

5 La prevalencia de microorganismos patógenos es, por ejemplo, la principal causa de infecciones en la cavidad oral. El problema se produce porque los microorganismos se organizan sinérgicamente en biopelículas de estructura extremadamente compleja. Estas biopelículas, por ejemplo, la placa o los depósitos dentales, consisten en varias capas de estructura compleja y contienen proteínas, carbohidratos, fosfatos y microorganismos. Los depósitos dentales surgen particularmente cuando las superficies de los dientes no se pueden mantener libres de depósitos mediante limpieza natural o artificial. Este hecho dificulta el acceso a los microorganismos incrustados en el biofilm.

10 Los tratamientos convencionales, por ejemplo, antibióticos y soluciones de enjuague o limpieza dental mecánica, pueden usarse solo de forma limitada, ya que no afectan directamente a las bacterias, por ejemplo, en el caso de la limpieza dental, solo pueden dosificarse y aplicarse con dificultad, por ejemplo en el caso de antibióticos y soluciones de enjuague, o la aplicación general no está justificada debido a los fenómenos adversos que la acompañan.

15 En una realización preferida, se utiliza al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables como un fotosensibilizante en la inactivación fotodinámica de microorganismos en la cavidad bucal.

20 En una realización preferida adicional, se utiliza al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables para la fabricación de una preparación farmacéutica en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad infecciosa, preferentemente viral, bacteriana y/o micótica, del tejido dental, preferentemente placa, caries o pulpitis, y/o enfermedad infecciosa, preferentemente viral, bacteriana y/o micótica, del periodonto, preferentemente gingivitis, paradontitis, endodontitis o periimplantitis.

25 En otra realización preferida adicional, al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables, o bien una preparación farmacéutica que comprende al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables según la invención, se utilizan para la limpieza de dientes, prótesis dentales y/o aparatos dentales.

30 En una realización preferida adicional, al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables, o bien una preparación farmacéutica que comprende al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables, se utilizan en la descolonización nasal de microorganismos.

35 Por ejemplo, las cepas de Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina (MRSA) persisten durante meses en caso de colonización nasal y tienen una alta resistencia ambiental. Por lo tanto, la descolonización nasal, es decir, la eliminación de los microorganismos, generalmente también reduce la colonización en otras partes del cuerpo.

40 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptable.

45 La composición farmacéutica se produce preferentemente mezclando al menos un compuesto de fórmula (1) o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables con uno o más excipientes fisiológicamente aceptables y se llevan a una forma de administración adecuada.

50 Una forma de administración adecuada de la composición farmacéutica de la invención se selecciona preferentemente del grupo que consiste en pomada, crema, gel, loción, loción de agitación antes de usar, solución, por ejemplo en forma de gotitas o spray, polvo, microcápsula y pasta.

55 La preparación farmacéutica de la invención se puede aplicar por vía tópica, preferentemente por vía nasal, oral, anal, vaginal o dérmica.

60 Los excipientes fisiológicamente aceptables útiles incluyen las cargas líquidas o sólidas, y diluyentes, disolventes, emulsionantes, lubricantes, correctores del sabor, colorantes y/o sustancias tampón farmacéuticamente habituales.

En una realización preferida adicional, la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz de al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del

mismo farmacológicamente aceptables, siendo la cantidad eficaz de 0,01 µg a 1000 µg por gramo de la composición, preferentemente de 0,1 µg a 500 µg por gramo de la composición.

5 En una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica comprende al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables y al menos otro componente farmacéuticamente activo.

10 Preferentemente, el al menos otro componente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en antibióticos, antimicóticos, virustáticos, antihistamínicos, simpaticomiméticos, antihemorrágicos, emolientes y agentes protectores de la piel, analgésicos, desinfectantes, inmunosueros e inmunoglobulinas, sustancias antiparasitarias, insecticidas, repelentes y corticoides.

15 En una realización preferida adicional, al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables o bien una preparación farmacéutica que comprende al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables es aplicado por el propio usuario y, opcionalmente, posteriormente se irradia con una fuente de radiación adecuada que genera radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas.

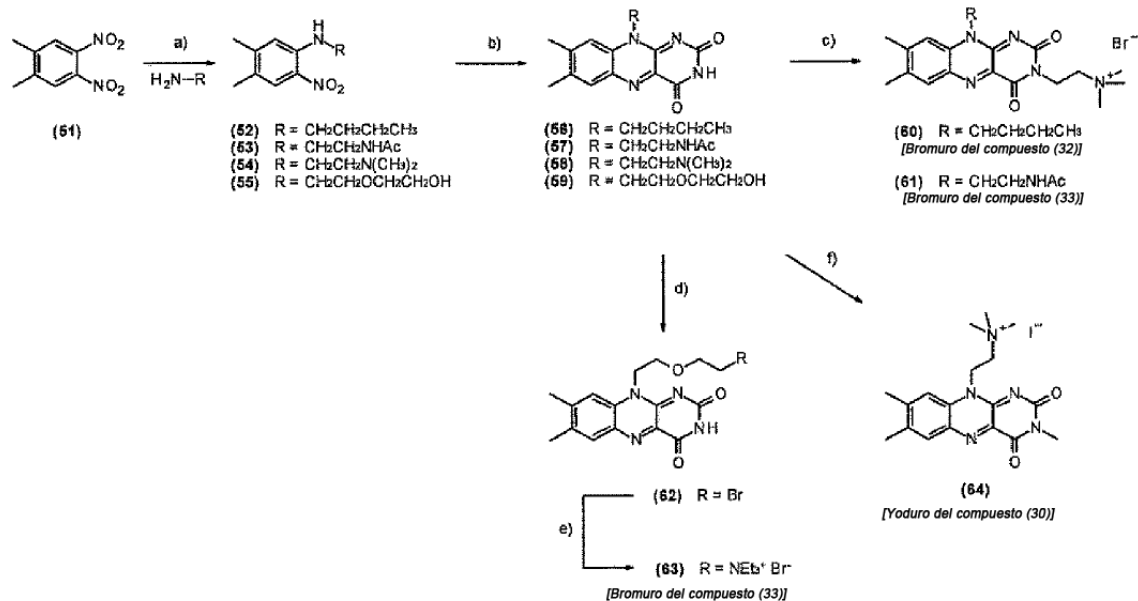
20 En un uso más preferido del al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de fórmula (1) según la invención o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables en apósitos y/o vendajes, por ejemplo gasa de algodón, durante o después de la aplicación de un apósito y/o vendaje, pueden comprender el al menos un derivado de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona de la fórmula (1) según la invención o una sal y/o un éster y/o un complejo del mismo farmacológicamente aceptables, y se irradian con radiación electromagnética de longitud de onda y densidad de energía adecuadas, como consecuencia de lo cual se reducen posteriormente, preferentemente se inactivan, los microorganismos de la región de la herida o de las zonas de piel tratadas.

La invención se explica en lo sucesivo mediante figuras y ejemplos, sin estar limitada a estos.

30 Ejemplo 1) Preparación de varios derivados de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona.

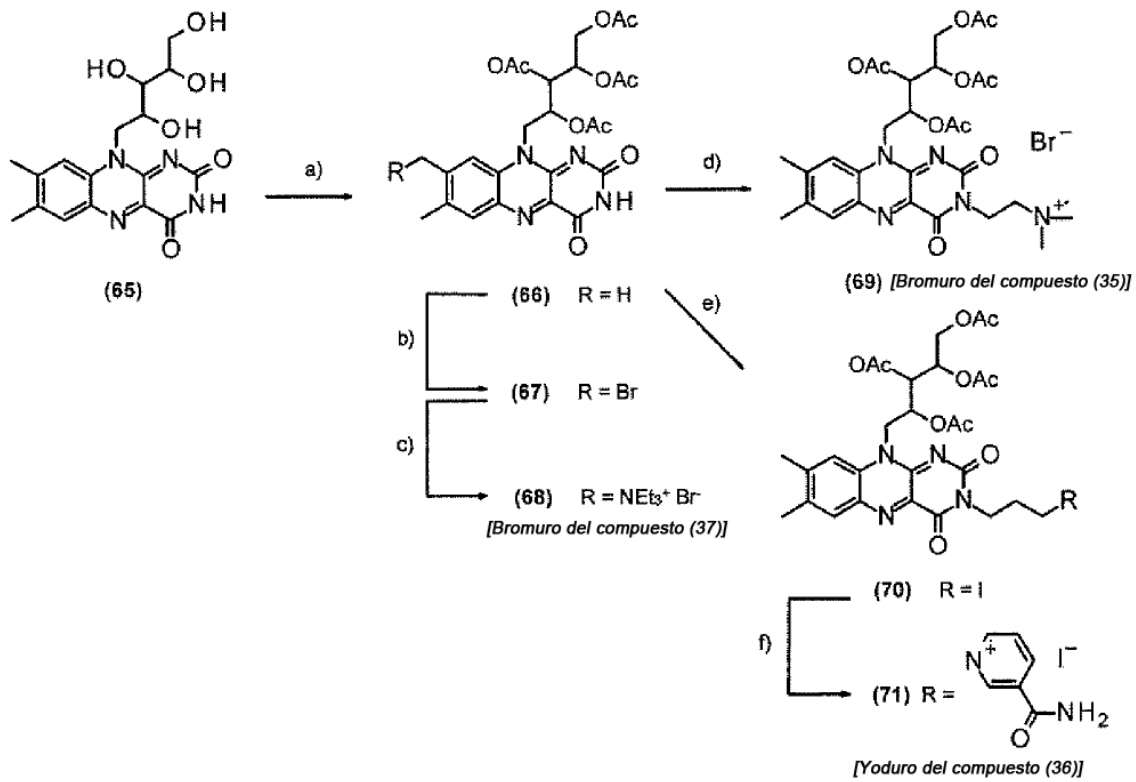
Resumen de las síntesis

35 **Esquema 1:** Síntesis de los compuestos (60), (61), (63) y (64);  
 Condiciones de reacción: a) EtOH,  $NEt_3$ , reflujo, 2d; b) Pd/C,  $H_2$ , HOAc, 14h, a continuación aloxano monohidratado,  $H_3BO_3$ , HOAc, TA, 2d; c) bromhidrato de bromocolina,  $Cs_2CO_3$ , DMF, TA, 2d; d)  $CBr_4$ , PPH<sub>3</sub>, DMF, 10 h; e)  $NEt_3$ , DMF, 50 °C, durante la noche; f) MeI,  $K_2CO_3$ , DMF, TA, 20 h;



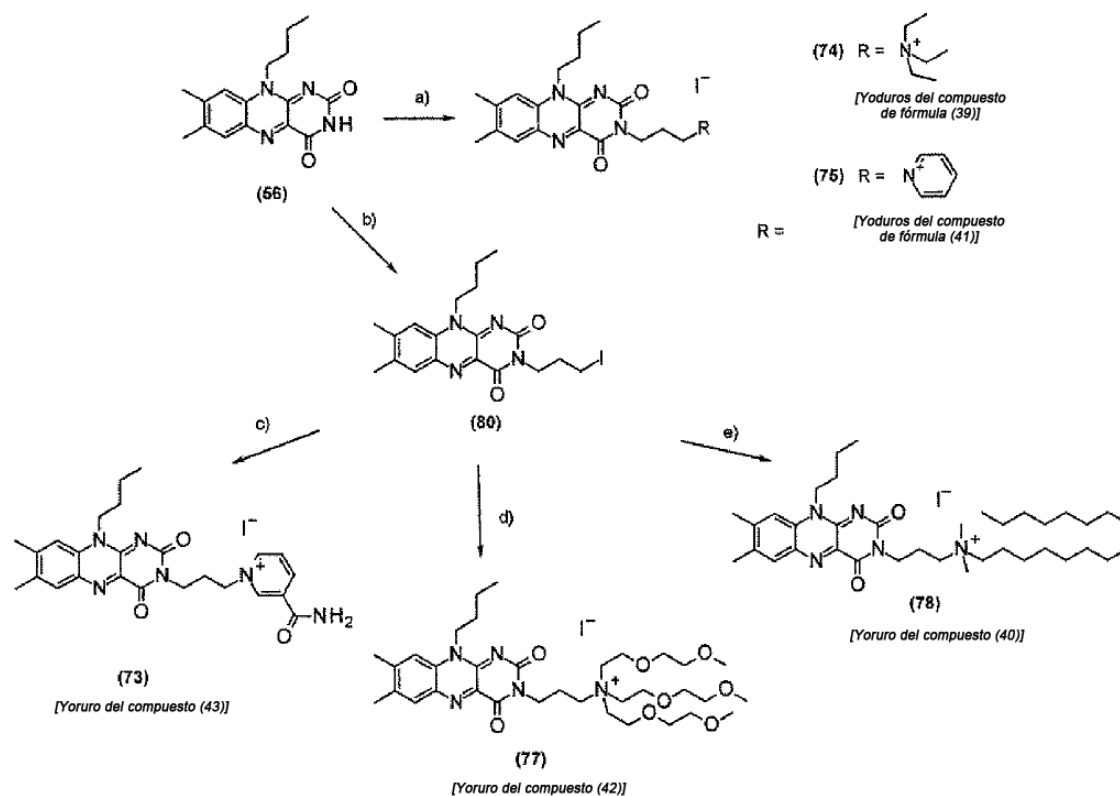
40 **Esquema 2:** Síntesis de los compuestos (68), (69), (71) y (72);  
 Condiciones de reacción: a) HOAc,  $Ac_2O$ ,  $HClO_4$ , 50 °C, 2 h; b)  $Br_2$ , dioxano, peróxido de benzoilo, 90 °C, 1h; C)  $NEt_3$ , DMF, 50 °C, durante la noche; d) bromhidrato de bromocolina,  $Cs_2CO_3$ , DMF, TA, 2d; e) 1,3-diiodopropano,  $K_2CO_3$ ,

DMF, TA, 2 h; f) amida de ácido nicotínico, DMF, TA, 20 h;



**Esquema 3:** Síntesis de los compuestos (73), (74), (75), (77) y (78);

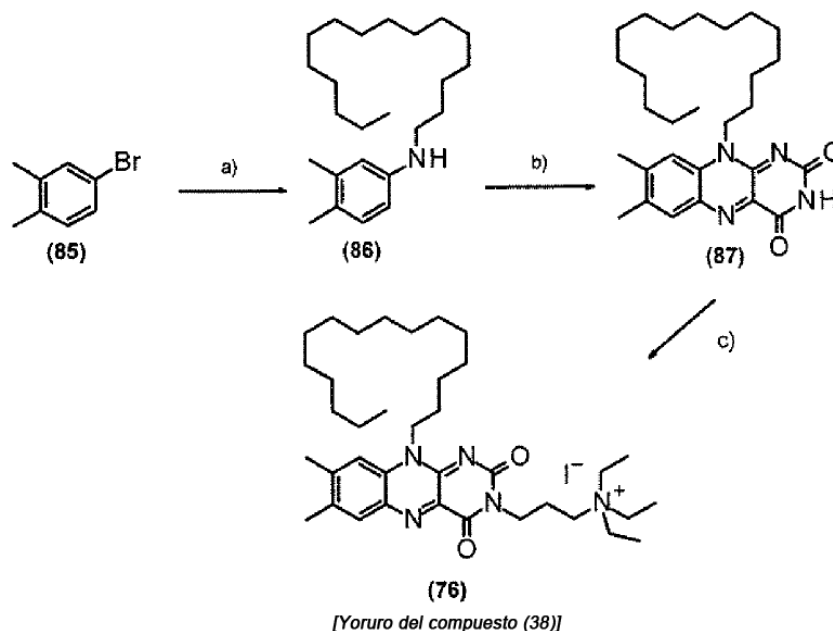
- 5 **Condiciones de reacción:** a) Yoduro de 3-(N,N,N,N-trietilamonio)-propil-1-yoduro o yoduro de 3-(piridinio)-propil-1-yoduro, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, TA, 2d; b) 1,3-diyodopropano, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, TA, 2h; c) amida del ácido nicotínico, DMF, TA, 20 horas; d) tris(dioxa-3,6-heptil)amina, DMF, TA, 20 horas; e) N,N-dimetil-N-hexadecilamina, DMF, TA, 20 horas;



**Esquema 4:** Síntesis de los compuestos (76);

Condiciones de reacción: a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, Na(O-*tert*-Bu), dioxano, *n*-hexadecilamina, tri(*tert*-bu)fosfino en tolueno, 80 °C, 1 d; b) ácido úrico, HOAc, reflujo, 2 d; c) yoduro de 3-(*N,N,N,N*-triethylamonio)propil-1-yoduro K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, TA, 2 d;

5



10

Todos los productos químicos utilizados se compraron a proveedores habituales (TCI, ABCR, Acros, Merck y Fluka) y se utilizaron sin purificación adicional. Los disolventes se destilaron antes de su uso y se secaron de la forma habitual si era necesario. El DMF seco se compró de Fluka (Taufkirchen, Alemania).

Las cromatografías en capa fina se realizaron sobre láminas de aluminio de capa fina recubiertas con gel de sílice 60 F254 de Merck (Darmstadt, Alemania). Las cromatografías preparatorias en capa fina se realizaron en placas de vidrio disponibles en el mercado (20 cm x 20 cm, Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Alemania) recubiertas con gel de

silíce 60. Los compuestos fueron detectados por luz UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ,  $333 \text{ nm}$ ) y algunos a simple vista o teñidos con ninhidrina. Las cromatografías se realizaron con gel de silíce (0,060 - 0,200) de Acros (Waltham, EE. UU.).

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

10 Todos los cambios químicos se indican en  $\delta$  [ppm] en relación con el estándar externo (tetrametilsilano, TMS). Las constantes de acoplamiento se expresan en Hz; caracterización de las señales: s = simplete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, dd = doblete de doblete, a = ancho. La integración determina el número relativo de átomos. La determinación inequívoca de las señales en el espectro de carbono se llevó a cabo utilizando el procedimiento DEPT (ángulo de pulso):  $135^\circ$ ). Límites de error: 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 utilizado se indica para cada espectro.

15 Los espectros IR fueron registrados en un espectrómetro Biorad Excalibur FTS 3000 (Bio-Rad Laboratories GmbH, Múnich, Alemania).

20 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 (cada uno de ellos de Thermo Fisher Scientific Inc, Waltham, EE. UU.), el argón sirvió como gas de ionización para FAB.

Los puntos de fusión se determinaron con ayuda del instrumento de medición del punto de fusión SMP-20 de Büchi (Büchi Labortechnik GmbH, Essen, Alemania) utilizando un capilar de vidrio.

25 Todos los espectros UV/Vis fueron registrados con un espectrómetro Varian Cary 50 Bio UV/VIS, los espectros de fluorescencia con un espectrómetro Varian Cary Eclipse.

Los disolventes para mediciones de absorción y emisión se compraron con pureza espectroscópica especial a Acros o Baker o Uvasol a Merck. Se usó agua de Millipore (18 M $\Omega$ , Milli Q<sub>plus</sub>) para todas las mediciones.

30 1-N-acetil-aminoetilamina<sup>[i]</sup>, 1,2-dinitro-4,5-dimetilbenceno (**51**)<sup>[ii]</sup>, butil-(4,5-dimetil-2-nitrofenil)-amina (**52**) y 10-butil-7,8-dimetil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona (**56**)<sup>[iii]</sup>, N-[2-(((terc-butil)oxi)carbonil)amino]etil]-4,5-dimetil-2-nitroanilina<sup>[iv]</sup>, N-(3'-oxabut-1'-il)-4,5-dimetil-2-nitroanilina y 10-(2'-metoxietil)-7,8-dimetil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona (**65**)<sup>[v]</sup>, 2,3,4-triacetoxi-1-[3-(3-yodo-propil)-7,8-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-10-ilmetil]-butil éster del ácido acético (**70**)<sup>[vi]</sup>, tetraacetato de riboflavina (**66**)<sup>[vii]</sup> y 8 $\alpha$ -bromo-tetraacetilriboflavina(**17**)<sup>[viii]</sup>, fueron  
35 producidas de acuerdo a protocolos conocidos en la bibliografía:

[i] M. Jasinski, G. Mloston, P. Mucha, A. Linden, H. Heimgartner, Helv. Chim. Acta 2007, 90, 1765 - 1779

40 [ii] a) A. Monge, J. A. Palop, A. López de Ceráin, V. Senador, F. J. Martínez-Crespo, Y. Sainz, S. Narro, E. García, C. de Miguel, M. González, E. Hamilton, A. J. Barker, E. D. Clarke, D. T. Greenhow, J. Med. Chem. 1995, 38, 1786-1792; b) T. Sugaya, K. Nobuyuki, A. Sakaguchi, S. Tomioka, Síntesis 1995, 1257-1262; c) R. R. Holmes, R. P. Bayer, J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 3454-3456.

[iii] O. Wiest, Ch.B. Harrison, N.J. Saettel, R. Cibulka, M. Sax, B. König, J. Org. Chem. 2004, 69, 8183-8185

45 [iv] J. Butenandt, R. Epple, E.-U. Wallenborn, A.P.M. Eker, V. Gramlich, T. Carell, Chem. Eur. J. 2000, 6, No. 1, 62-72

[v] R. Epple, E.-U. Wallenborn, T. Carell, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 7440-7451.

[vi] A. Barthel, L. Trieschmann, D. Ströhl, R. Kluge, G. Böhm, Rene Csuk, Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2009, 342, 445-452.

[vii] McCormick, D. B. J. Heterocycl. Chem. 1970, 7, 447-450.

50 [viii] M.C. Falk, P.G. Johnson, D.B. McCormick, Biochemistry, 1976, 15(3), 639-645

El bromuro de bromocolina se comercializa con una pureza superior al 98 % (TCI Deutschland GmbH, Eschborn, Alemania) y se utilizó sin necesidad de purificación adicional.

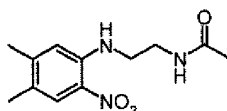
55 Protocolo general I): Conversión de 1,2-dinitro-4,5-dimetilbenceno en 4,5-dimetil-2-nitroanilinas sustituidas

60 El 1,2-dinitro-4,5-dimetilbenceno (**51**) (3,92 g, 20 mmol) y la amina primaria correspondiente (100 mmol) se llevaron a reflujo en etanol seco (100 ml) y trietilamina recién destilada (50 ml) a una temperatura del baño de aceite de  $90^\circ\text{C}$  en nitrógeno durante 2 días. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de disolvente se extrajo a presión reducida y el residuo se secó.

Tabla 1: Aminas utilizadas

Ejemplo	Compuesto de destino	Amina primaria
	(52)	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
la)	(53)	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHAc
lb)	(54)	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
lc)	(55)	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

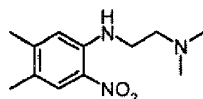
la) N'-(4,5-dimetil-2-nitro-fenil)-N,N-acetil-etano-1,2-diamina (53):



5 El producto en bruto se recristalizó a partir de etanol y se obtuvieron 3,54 g de agujas de cristal rojo-naranja (71 % de la teoría, 141 mmol).

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,03 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 3,18 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 3,39 (t, 2 H, J = 5,8 Hz), 6,94 (s, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,08 (sa, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 252,1 (100, (MH<sup>+</sup>)); - **MG** = 251,29 g/mol - **MF** = C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

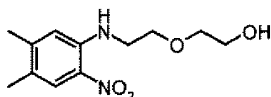
lb) N'-(4,5-dimetil-2-nitro-fenil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina (54):



15 El producto en bruto se recristalizó a partir de etanol. Se obtienen 2,99 g de agujas de cristal naranja (63 % de la teoría, 126 mmol).

20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,17 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,32 (s, 6 H), 2,71 (t, 2 H, J = 544 Hz), 3,32 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,19 (sa, 1 H); - **MS** (CI-MS, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 238,1 (100, (MH<sup>+</sup>)); - **MG** = 237,30 g/mol - **MF** = C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

25 lc) 2-[2-(4,5-dimetil-2-nitro-fenilamino)etoxi]etanol (55):



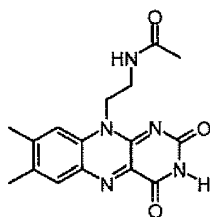
30 El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo 1:1 para obtener un aceite rojo, que se solidificó a un sólido naranja después de un reposo prolongado (4,31 g, 86 % de la teoría, 16,9 mmol).

35 <sup>1</sup>H-RMN(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ[ppm] = 2,02 (s, 3 H), 2,11 (s, 3 H), 2,98 (sa, 1 H), 3,37 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,54 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,69 (m, 4 H), 6,49 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,01 (m, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 255,1 (58, (MH<sup>+</sup>)), 509,3 (100, (2MH<sup>+</sup>)); - **MG** = 254,29 g/mol - **MF** = C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Protocolo general II): Conversión de 2-nitroanilinas sustituidas en los correspondientes derivados monosustituídos de 10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona

40 La 2-nitroanilina (53) a (55) (10 mmol) obtenida anteriormente en la) a lc) se disolvió en ácido acético (100 ml). Se añadió paladio sobre carbón activado (100 mg, 10 % Pd) y la mezcla se agitó durante 14 h a temperatura ambiente en autoclave en una atmósfera de hidrógeno a 20 bares. La solución incolora se filtró en un matraz de Schlenck en una atmósfera de nitrógeno y se añadieron monohidrato de aloxano (4,00 g, 25 mmol) y ácido bórico (15,50 g, 250 mmol). El matraz se envolvió con papel de aluminio y el lote se agitó durante 2 días a temperatura ambiente bajo nitrógeno en la oscuridad. La suspensión naranja-amarilla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo cuatro veces con diclorometano (150 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se hicieron girar.

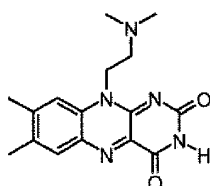
45 Ila) 10-(2-N-acetil-amino-etil)-7,8-dimetil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona (57)



El residuo se recristalizó a partir de ácido acético y agua (1:1). El producto se obtiene como un sólido naranja (2,56 g, 7,82 mmol, el 78 % de la teoría).

5 **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 2,03 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 3,32 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,46 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 7,79 - 7,83 (s, 1 H), 11,32 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 328,0 (100, (MH<sup>+</sup>)); - **MG** = 327,35 g/mol - **MF** = C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

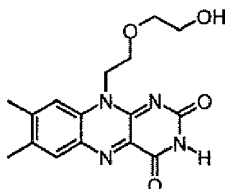
10 IIb) 10-(2-dimetilamino-etil)-7,8-dimetil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona (58)



15 El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 20:1 → 5:2 obteniendo un sólido naranja (2,22 g, 7,07 mmol, 71 % de la teoría).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 2,34 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 2,91 (s, 6 H), 3,39 (m, 2 H), 4,61 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 11,38 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 314,0 (100, (MH<sup>+</sup>)); - **MG** = 313,36 g/mol - **MF** = C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

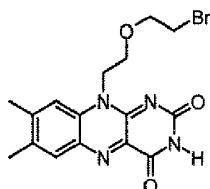
20 IIc) 10-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-7,8-dimetil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona (59)



25 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/metanol 20:1 → 5:2. El resultado es 1,98 g de sólido naranja (6,0 mmol, 60 % de la teoría).

30 **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 2,42 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 3,28 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,49 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,66 (m, 4 H), 7,76 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 11,33 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 331,1 (100, (MH<sup>+</sup>)), 661,4 (61, (2MH<sup>+</sup>)); - **MG** = 330,35 g/mol - **MF** = C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

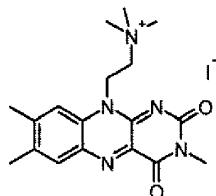
III) 10-[2-(2-bromo-etoxi)etil]-7,8-dimetil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona (62)



35 La 10-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-7,8-dimetil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona (59) (80 mg, 0,25 mmol) obtenida en IIc) se disolvió junto con tetrabromometano (100 mg, 0,3 mmol) en DMF seco (5 ml). La trifenilfosfina (168 mg, 0,5 mmol) se añadió a 0 °C en varias porciones pequeñas. El lote se agitó durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se extrajo el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía preparatoria en capa fina  
40 con acetato de etilo/metanol 25:1. Se obtuvieron 72 mg de un sólido amarillo (0,186 mmol, 73 % de la teoría).

**<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,40 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 3,23 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,56 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,61 (m, 2 H), 3,87 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 11,30 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 393,1 y 395,1 (100, (MH<sup>+</sup>)); - **MF**: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> - **FW**: 393,24 g/mol;

5 IV) Yoduro de trimetil-[2-(3,7,8-trimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-10-il)-etil]-amonio (64)

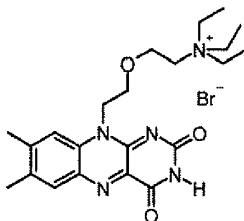


10 La flavina (**58**) obtenida en IIb) (331 mg, 1,0 mmol) se disolvió en DMF seco (20 ml), carbonato de cesio (488 mg, 1,5 mmol) y yoduro de metilo (1,42 g, 10,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente en la oscuridad. La suspensión se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con agua (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparatoria de capa fina sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH - 4:1).

15 Rendimiento: 263 mg de un sólido anaranjado (0,56 mmol, 56 % de la teoría) R<sub>f</sub> = 0,1 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH -4:1)

20 **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ[ppm] = 2,36 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 3,17 (sa, 9 H), 3,41 (m, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 4,36 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 342,1 (100, (M<sup>+</sup>)); - **MG** = 342,42 + 126,90 g/mol - **MF** = C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>I

V) Bromuro de {2-[2-(7,8-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-10-il)etoxi]-etil}trietil}amonio (63)



25 La flavina (**62**) (393 mg, 1,0 mmol) obtenida en III) se disolvió en DMF seco (20 ml), se añadió trietilamina (1,01 g, 10,0 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 50 °C en la oscuridad. La suspensión se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con agua (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía preparatoria de capa fina sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH -4:1).

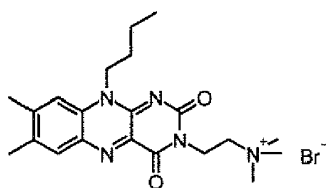
30 Rendimiento: 141 mg de sólido naranja microcristalino (0,284 mmol, 28 % de la teoría) R<sub>f</sub> = 0,1 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH - 4: 1)

35 **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,26 (t, 9 H, J = 7,4 Hz), 2,42 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 3,22 - 3,37 (m, 8 H), 3,46 (t, 2 H, J = 5,4 Hz), 3,68 (m, 4 H), 7,78 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 11,31 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 414,1 (100, (M<sup>+</sup>)); - **MG** = 414,53 + 79,90 g/mol - **MF** = C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Br

Protocolo general VI): Funcionalización de flavinas en posición 3 mediante bromhidrato de bromocolina

40 La flavina (1,0 mmol) especificada respectiva se disolvió en DMF seco (20 ml), carbonato de cesio (1,63 g, 5 mmol) e bromhidrato de bromocolina (0,5 g, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 d a temperatura ambiente en la oscuridad. Se volvió a añadir bromhidrato de bromocolina (0,5 g, 2,0 mmol) y el lote se agitó durante otro día a temperatura ambiente en la oscuridad. Se eliminó el dimetilfumarato y se suspendió el residuo en cloroformo/metanol 6:1 (50 ml). La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a la sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía preparatoria de capa fina sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH - 4:1) y por recristalización a partir de agua.

45 VIa) Bromuro de [2-(10-butil-7,8-dimetil-2,4-dioxo-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il)etil]trimetilamonio (60)



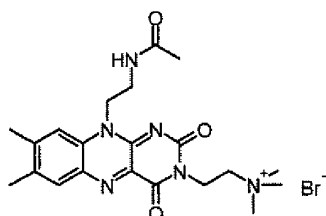
Obtenido a partir de 10-butil-7,8-dimetil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona (**56**) (310 mg, 1,0 mmol) por reacción según el protocolo general VI) como sólido naranja con un rendimiento de 161 mg (0,347 mmol, 35 % de la teoría).

$R_f = 0,1$  (CHCl<sub>3</sub>:MeOH - 4:1)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,97 (t, 3 H, J = 7,3 Hz), 1,48 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 3,14 - 3,35 (m, 8 H), 3,95 (t, 2 H, J = 6 Hz), 4,56 (t, 2 H, J = 7,8 Hz), 7,77 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 384,1 (100, (M<sup>+</sup>)); - **MG** = 384,51 + 79,90 g/mol - **MF** = C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Br

**Vib)**

**Vib)** Bromuro de {2-[10-(2-acetilamino-etil)-7,8-dimetil-2,4-dioxo-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il]-etil}-trimetilamonio (**61**)

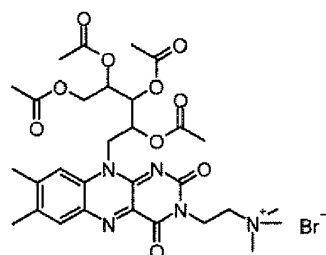


La flavina (**57**) (330 mg, 1,0 mmol) obtenida en Ila) dio como resultado 178 mg de un sólido naranja (0,361 mmol, 36 % de la teoría) cuando se convirtió según el protocolo general IV)

$R_f = 0,1$  (CHCl<sub>3</sub>:MeOH -4:1)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,03 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 3,16 - 3,32 (m, 8 H), 3,46 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 4,66 (t, 2 H, J = 5,6 Hz), 3,96 (t, 2 H, J = 6 Hz), 6,81 (m, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 413,1 (100, ((M<sup>+</sup>))); - **MG** = 413,50 + 79,90 g/mol - **MF** = C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Br

**VII)** Bromuro de {2-[7,8-dimetil-2,4-dioxo-10-(2,3,4,5-tetraacetoxi-pentilo)-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il]-etil}-trimetil-amonio (**69**)

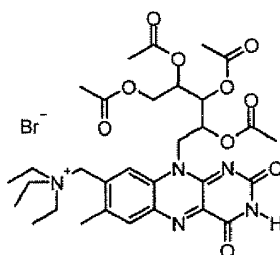


El tetraacetato de riboflavina (**66**) (540 mg, 1,0 mmol) dio como resultado 191 mg de un sólido de color marrón claro (0,268 mmol, 27 % de la teoría) cuando se convirtió según el protocolo general IV)

$R_f = 0,1$  (CHCl<sub>3</sub>:MeOH -4:1)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1,71 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 3,12 - 3,27 (m, 8 H), 3,94 (t, 2 H, J = 5,8 Hz), 4,20 - 4,28 (m, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 5,18 (m, 2 H), 5,44 (m, 1 H), 5,54 (m, 1 H), 5,68 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 630,1 (100, (M<sup>+</sup>)); - **MG** = 630,68 + 79,90 g/mol - **MF** = C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>Br

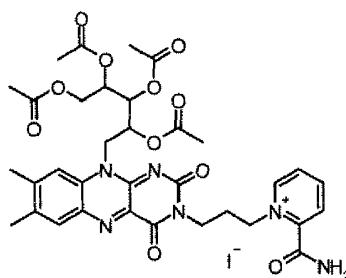
**VIII)** Bromuro de trietil-[7-metil-2,4-dioxo-10-(2,3,4,5-tetraacetoxi-pentil)-2,3,4,10-tetrahidro-benzo[g]pteridin-8-ilmetil]-amonio (**68**)



5 8α-Bromo-tetraacetylriboflavina (**67**) (0,78 g, 1,25 mmol) se disolvió en DMF (10 ml), se desgasificó la solución y se añadió trietilamina (0,60 g, 0,76 ml, 6,0 mmol) durante 5 minutos. El lote se agitó a 50 °C durante la noche bajo N<sub>2</sub> en la oscuridad. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a 200 ml de éter dietílico helado, el producto se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo, se precipitó con éter dietílico, se centrifugó y se secó. El agua se recristalizó para una mayor purificación. Sólido de color marrón claro (0,31 g, 0,43 mmol, 34 % de la teoría).

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1,25 (t, 9 H, J = 7,3 Hz), 1,71 (s, 3 H), 2,02 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,59 (m, 2 H), 3,15 - 3,30 (m), 6 H), 4,20 - 4,28 (m, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 5,18 (m, 2 H), 5,44 (m, 1 H), 5,54 (m, 1 H), 5,68 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 11,32 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 644,1 (100, (M<sup>+</sup>)); - **MG** = 644,71 + 79,90 - **MF** = C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>Br

15 IX) Yoduro de 2-carbamoil-1-[3-[7,8-dimetil-2,4-dioxo-10-(2,3,4,5-tetraacetoxi-pentil-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il]-propil]-piridinio (**72**)

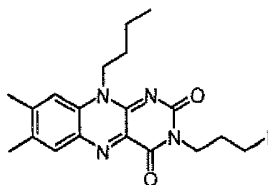


20 Se agitó éster 2,3,4-triaxi-1-[3-(3-yodo-propil)-7,8-dimetil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-10-ilmetil]-butílico del Ácido acético (**70**) (0,75 g, 1,05 mmol) con amida de ácido nicotínico (146 mg, 1,2 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (0,1 g, 1,2 mmol) en DMF (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno en la oscuridad a 50 °C durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparatoria en capa fina (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 6:1).

25 Se obtuvieron 277 mg de sólido marrón claro (0,33 mmol, 32 % de la teoría).

30 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD): δ [ppm] = 1,70 (s, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 2,48 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 4,18 - 4,31 (m, 3 H), 4,51 (m, 1 H), 4,88 (m, 2 H), 5,17 (m, 2 H), 5,45 (m, 1 H), 5,52 (m, 1 H), 5,67 (m, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,70 - 8,78 (m, 2 H), 9,23 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 9,38 (d, J = 5,6 Hz, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 707,1 (100, (M<sup>+</sup>)); - **MG** = 707,72 + 126,90 - **MF** = C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>N<sub>6</sub>O<sub>11</sub>I

X) Yoduro de 3-(10-butil-7,8-dimetil-2,4-dioxo-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il)-propilo (**80**)

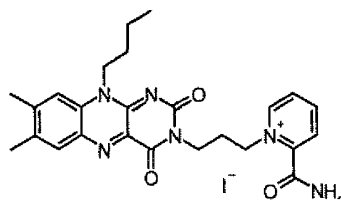


35 El compuesto (**56**) (0,6 g, 2,0 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 g, 6 mmol) se cargaron en DMF seco (40 ml). Se añadió 1,3-diiodopropano (1,5 g, 5,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h en la oscuridad bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x 100 ml). Después de secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se eliminó a presión reducida. Después de la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 98:2), el compuesto diana (0,82 g, 1,76 mmol, 88 %) se obtuvo como un sólido amarillo.

40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,48 (m, 2 H), 1,72 (m, 2 H), 2,23-2,36 (m, 2 H), 2,41

(s, 3 H), 2,50 (s, 3 H), 3,24 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2 H), 4,15 - 4,26 (m, 2 H), 4,56 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA):  $m/z$  (%) = 467,1 (100, (MH<sup>+</sup>)); - **MG** = 466,33 g/mol - **MF** = C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>l

XI) Yoduro de 2-carbamoil-1-(3-[7,8-dimetil-2,4-dioxo-10-butil-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il]-propil)-piridinio **(73)**

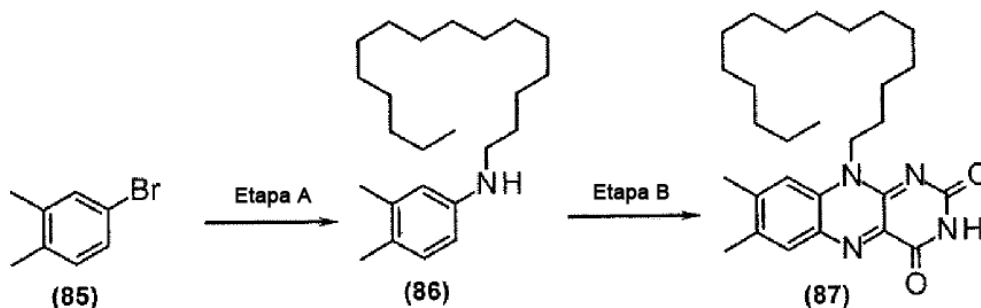


Se agitó yoduro de 3-(10-butil-7,8-dimetil-2,4-dioxo-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il)-propilo **(80)** (0,51 g, 1,05 mmol) con amida de ácido nicotínico (146 mg, 1,2 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (0,1 g, 1,2 mmol) en dimetilfumarato de sodio (DMF) (10 ml) en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 24 h en la oscuridad. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparatoria en capa fina (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 6:1).

Se obtuvieron 276 mg de sólido naranja (0,47 mmol, 46 % de la teoría).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  [ppm] = 0,91 (t, 3 H), 1,43 (m, 2 H), 1,72 (m, 2H), 2,31 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 4,02 (m, 2 H), 4,63 (m, 2 H), 4,71 (m, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,94 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H), 9,23 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H), 9,52 (m, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA):  $m/z$  (%) = 461,1 (100, (M<sup>+</sup>)); - **MG** = 461,55 + 126,90 - **MF** = C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>l

XII) 10-hexadecil-7,8-dimetil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona **(87)**



#### Etapa A, síntesis de amina (86)

Se añadió 3,4-dimetil-1-bromobenceno (85) (0,37 g, 2 mmol) a una suspensión de acetato de paladio (II) (22 mg, 0,1 mmol) y terc-butilato de sodio (224 mg, 2,3 mmol) en dioxano seco (5 ml) bajo argón en un tubo de Schlenk seco. Después de la adición de hexadecilamina (0,72 g, 3 mmol) y tri(terc-butil)fosfina en tolueno (0,3 ml) se agitó durante la noche a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2x 10 ml). Después de secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, el disolvente se eliminó a presión reducida. Después de la purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo/ETOH, 9:1), se obtuvo el compuesto diana (86) (0,62 g, 1,79 mmol, 90 %) como un sólido incoloro.

#### Etapa B, Síntesis de flavina (87)

La amina (86) de la etapa anterior (0,62 g, 1,79 mmol) se llevó a reflujo con ácido violúrico (320 mg, 2 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno en la oscuridad durante 24 h. Se añadió ácido violúrico (320 mg, 2 mmol) y el lote se mantuvo durante otras 24 horas en las mismas condiciones. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparatoria en capa fina (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH 20:1). Se obtuvieron 254 mg de sólido naranja (0,54 mmol, 30 % de la teoría).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ [ppm] = 1,02 (t, 3 H), 1,20 - 1,37 (m, 26 H), 1,73 (m, 4H), 2,43 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 7,48 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 11,30 (sa, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA):  $m/z$  (%) = 467,1 (100, (M<sup>+</sup>)); -

**MG** = 466,67 - **MF** = C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

Protocolo General XIII): Funcionalización de flavinas en posición 3 por yoduro de 3-(N,N,N,N-trietilamonio)-propil-1-yoduro o yoduro de 3-(piridinio)-propil-1-yoduro

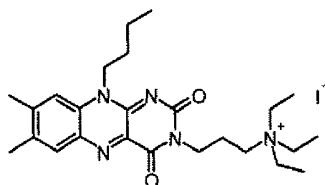
5

Tabla 2: Flavinas utilizadas y

<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto de destino</u>	<u>Flavina</u>
XIa)	(74)	(56)
XIb)	(75)	(56)
XIc)	(76)	(87)

La flavina (1,0 mmol) respectiva indicada en la tabla 2 se disolvió en DMF seco (20 ml), carbonato de potasio (0,69 g, 5 mmol) y se añadió yoduro de 3-(N,N,N,N-trietilamonio)-propil-1-yoduro o yoduro de 3-(piridinio)-propil-1-yoduro (0,8 g o 0,76 g, 2,0 mmol), y el lote se agitó durante 1d a temperatura ambiente en la oscuridad. Se volvió a añadir yoduro de 3-(N,N,N,N-tetilamonio)-propil-1-yoduro o yoduro de 3-(piridinio)-propil-1-yoduro (0,8 g o 0,76 g, 2,0 mmol, respectivamente) y el lote se agitó durante un día más a temperatura ambiente en la oscuridad. Se retiró el DMF. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH - 20:1 → 6:1).

15 XIIIa) Yoduro de [3-(10-butil-7,8-dimetil-2,4-dioxo-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il)propil]-trietil-amonio (74)

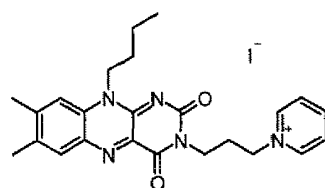


20 Obtenido a partir de 10-butil-7,8-dimetil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona(56) (310 mg, 1,0 mmol) y yoduro de 3-(N,N,N,N-trietilamonio)-propil-1-yoduro por reacción según el protocolo general XII) como un sólido naranja con un rendimiento de 188 mg (0,331 mmol, 33 % de la teoría).

R<sub>f</sub> = 0,05 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH - 6:1)

25 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO): δ [ppm] = 0,92 (t, 3 H), 1,18 (m, 9 H), 1,45 (m, 2 H), 1,68 (m, 2 H), 1,97 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,52 (s, 3 H), 3,21 (m, 8 H), 3,31 (s, 6 H), 3,97 (m, 2 H), 4,01 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 440,2 (100, (M<sup>+</sup>)); - **MG** = 440,61 + 126,90 g/mol - **MF** = C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>I

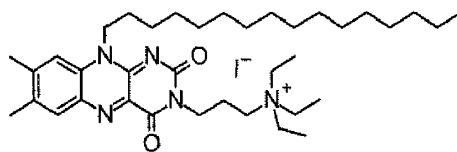
XIIIb) Yoduro de [3-(10-butil-7,8-dimetil-2,4-dioxo-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il)propil]piridinio (75)



30 Obtenido a partir de 10-butil-7,8-dimetil-10H-benzo[g]pteridina-2,4-diona(56) (310 mg, 1,0 mmol) y yoduro de 3-(piridinio)-propil-1-yoduro por reacción según el protocolo general XIII) como un sólido naranja con un rendimiento de 196 mg (0,36 mmol, 36 % de la teoría).

35 R<sub>f</sub> = 0,05 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH - 6:1)  
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO): δ [ppm] = 0,93 (t, 3 H), 1,48 (m, 2 H), 1,71 (m, 2H), 2,30 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 3,98 (m, 2 H), 4,61 (m, 2 H), 4,72 (m, 2 H), 5,31 (s, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,19 (m, 2 H), 8,61 (m, 1 H), 9,22 (d, J = 5,6 Hz, 1 H); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 418,1 (100, (M<sup>+</sup>)); - **MS** (ESI-MS, H<sub>2</sub>O/MeOH + 0,1 % TFA): m/z (%) = 418,2 (100, (M<sup>+</sup>)); - **MG** = 418,51 + 126,90 g/mol - **MF** = C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>I

40 XIIIc) Yoduro de [3-(10-hexadecil-7,8-dimetil-2,4-dioxo-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il)propil]trietil-amonio (76)

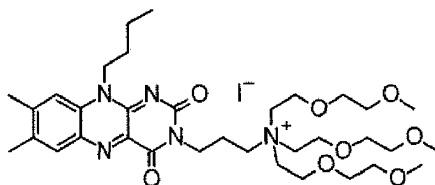


La flavina (**87**) (466 mg, 1,0 mmol) obtenida en XII) cuando se reacciona según el protocolo general XIII) con yoduro de 3-(N,N,N,N-trietilamonio)-propil-1-yoduro, dio 131 mg de un sólido naranja (0,178 mmol, 18 % de la teoría)

$R_f = 0,1$  ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH - 6:1)

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO):  $\delta$  [ppm] = 0,85 (t, 3 H), 1,17 (m, 9 H), 1,03 (t, 3 H), 1,20 - 1,39 (m, 26 H), 1,52 (m, 2 H), 1,73 (m, 4H), 1,81 (m, 2 H), 2,26 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 3,28 (s, 6 H), 3,74 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 4,30 (m, 2 H), 4,72 (m, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} + 0,1\%$  TFA):  $m/z$  (%) = 608,2 (100, ( $\text{M}^+$ )); - **MG** = 608,90 + 126,90 g/mol - **MF** =  $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{N}_5\text{O}_2\text{I}$

XIV) Yoduro de [3-(10-butil-7,8-dimetil-2,4-dioxo-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il)propil]tri(dioxa-3,6-heptil)amonio (**77**)

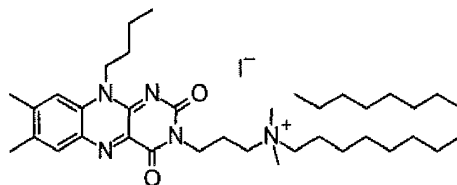


Se agitó yoduro de 3-(10-butil-7,8-dimetil-2,4-dioxo-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il)-propilo (**80**) (0,51 g, 1,05 mmol) con Tris(dioxa-3,6-heptil)amina (646 mg, 2 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (0,1 g, 1,2 mmol) en DMF (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 24 h en la oscuridad. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparatoria en capa fina ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  6:1).

Se obtuvieron 103 mg de aceite viscoso de color marrón-rojo (0,13 mmol, 12 % de la teoría).

**MS** (ESI-MS,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} + 0,1\%$  TFA):  $m/z$  (%) = 662,1 (100, ( $\text{M}^+$ )); - **MG** = 662,55 + 126,90 - **MF** =  $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_8\text{I}$

XV) Yoduro de [3-(10-butil-7,8-dimetil-2,4-dioxo-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il)propil]-dimetil-hexadecil-amonio (**78**)



Se agitó yoduro de 3-(10-butil-7,8-dimetil-2,4-dioxo-4,10-dihidro-2H-benzo[g]pteridin-3-il)-propilo (**80**) (0,51 g, 1,05 mmol) con N,N-dimetil-hexadecilamina (540 mg, 2 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (0,1 g, 1,2 mmol) en dimetilfumarato de sodio (DMF) (4 ml) en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 24 h en la oscuridad. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparatoria en capa fina ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  6:1).

Se obtuvieron 147 mg de sólido marrón claro (0,20 mmol, 19 % de la teoría).

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,83 (t, 3 H), 1,04 (t, 3 H), 1,21 - 1,38 (m, 26 H), 1,52 (m, 2 H), 1,71 (m, 4H), 1,82 (m, 2 H), 2,28 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 3,29 (s, 6 H), 3,75 (m, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 4,29 (m, 2 H), 4,70 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H); - **MS** (ESI-MS,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH} + 0,1\%$  TFA):  $m/z$  (%) = 608,1 (100, ( $\text{M}^+$ )); - **MG** = 608,90 + 35,45 - **MF** =  $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$

## Ejemplo 2) Experimentos de fototoxicidad

### a) Producción de placas de ensayo y cepas de bacterias

Una muestra de la cepa bacteriana *Staphylococcus aureus* (número ATCC: 25923) o *Escherichia coli* (número ATCC: 25922) se tomó de un cultivo criogénico congelado, se aisló en placas de agar de Müller-Hinton y se cultivó en condiciones aeróbicas a 37 °C en un cultivo nocturno. Posteriormente, se inocularon 5 ml del medio líquido de Müller-

Hinton con un frotis del cultivo bacteriano (una sola colonia) y se incubaron durante la noche a 37 °C. Las bacterias se eliminaron del medio de cultivo. La suspensión bacteriana resultante se centrifugó durante 10 minutos a 2.500 rpm y el sedimento bacteriano resultante se volvió a suspender en 5 ml de PBS estéril. La densidad óptica de las suspensiones bacterianas para las pruebas de fototoxicidad fue  $DO_{600\text{ nm}} = 0,6$ , lo que corresponde a un número de bacterias de  $\sim 1-8 \times 10^{8-12}$  bacterias por ml. El análisis bioquímico y la determinación de la resistencia de las bacterias se realizó con el sistema VITEK2 según las directrices M100-S14 del NCCLS (2004).

Según las directrices del NCCLS, se utilizaron los medios de Müller-Hinton para probar la sensibilidad de patógenos médicamente significativos a antibióticos y sulfonamidas (Sociedad Alemana de Higiene y Microbiología (DGHM), Instituto de Higiene y Microbiología de la Universidad de Bonn, Alemania):

a) Müller-Hinton-Bouillon (Oxoid, Wesel, Alemania)

2,0 g/l de carne de vacuno, infusión seca de 300 g, 17,5 g/l de hidrolizado de caseína, 1,5 g/l de almidón, pH: 7,4 + 0,2

b) Agar Müller Hinton (Oxoid, Wesel, Alemania)

2,0 g/l de carne de vacuno, infusión seca de 300 g, 17,5 g/l de hidrolizado de caseína,

1,5 g/l de almidón, pH: 7,4 + 0,2

13 g/l de agar-agar

#### **b) Realización del ensayo de fototoxicidad:**

200 µl de una suspensión bacteriana (densidad bacteriana:  $10^8-10^{12}/\text{ml}$ ) se incubaron a temperatura ambiente durante 10 min o 30 min con 200 µl cada una de las diferentes concentraciones de los fotosensibilizadores a probar. A continuación, las bacterias se lavaron dos veces con agua destilada, se resuspendieron en 200 µl de agua destilada, todo el volumen se transfirió a una placa de microtitulación de 96 pocillos y a continuación se irradiaron. Los fotosensibilizadores utilizados se disolvieron en agua destinada y se prepararon diferentes series de diluciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 100 µM),

La lámpara Omnicure Serie 2000 (Photronics Solutions Inc., Edimburgo, Reino Unido), que emite luz desde un intervalo de 390 nm a 500 nm y tiene una emisión máxima de  $E_{\text{máx}}$  a 405 nm y 436 nm, se utilizó para la sensibilización. La potencia aplicada fue de 50 mW/cm<sup>2</sup> cada uno.

Se utilizaron muestras irradiadas y no irradiadas como controles. También se transportaron únicamente suspensiones bacterianas incubadas con fotosensibilizador (control de la oscuridad).

Las unidades formadoras de colonias (UFC) por ml se determinaron según el procedimiento publicado por Miles y Misra (Miles, AA; Misra, SS, Irwin, JO (noviembre de 1938). «The estimation of the bactericidal power of the blood». The Journal of hygiene 38 (6): 732-49). Se prepararon diluciones seriadas de  $10^{-2}$  a  $10^{-9}$  de la suspensión bacteriana correspondiente. 3x 20 µl cada una de las diluciones bacterianas correspondientes se añadieron gota a gota sobre las placas Müller-Hinton y se incubaron a 37 °C durante 24 horas. Se determinó entonces el número de unidades formadoras de colonias (UFC) supervivientes. Todos los experimentos se repitieron tres veces.

#### **c) Resultado de los experimentos de fototoxicidad:**

Los resultados de los experimentos de fototoxicidad se muestran en las figuras 1-7.

Las figuras 1-8 muestran las disminuciones logarítmicas de UFC/ml 24 horas después de la irradiación y los controles asociados (solo bacterias irradiadas; bacterias incubadas con fotosensibilizador pero no irradiadas; bacterias no tratadas) para cada fotosensibilizador indicado.

Las unidades formadoras de colonias (UFC) por ml son la mediana de tres experimentos.

La figura 1 muestra el efecto de Flavina FL-09 (yoduro del compuesto con fórmula (36)) sobre E. coli y S. aureus.

Figura 1a: Las muestras de E. coli se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 50 µM, 100 µM) de Flavina FL-09 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras gris claro). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-09, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en  $3\text{-log}_{10}$ ; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

Figura 1b: Las muestras de S. aureus se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 50 µM, 100 µM) de Flavina FL-09 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s;

10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras gris claro). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-09, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

5 La figura 2 muestra el efecto de Flavina FL-11 (bromuro del compuesto con fórmula (32)) sobre E. coli y S. aureus.

10 Figura 2a: Las muestras de E. coli se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 100 µM) de Flavina FL-11 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras blancas). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-11, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

15 Figura 2b: Las muestras de S. aureus se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 50 µM, 100 µM) de Flavina FL-11 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras blancas). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-11, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

La figura 3 muestra el efecto de Flavina FL-12 (yoduro del compuesto con fórmula (30)) sobre E. coli y S. aureus.

25 Figura 3a: Las muestras de E. coli se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 100 µM) de Flavina FL-12 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras blancas). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-12, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

30 Figura 3b: Las muestras de S. aureus se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 50 µM, 100 µM) de Flavina FL-12 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras blancas). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-12, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

La figura 4 muestra el efecto de Flavina FL-14 (bromuro del compuesto con fórmula (35)) sobre E. coli y S. aureus.

40 Figura 4a: Las muestras de E. coli se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 100 µM) de Flavina FL-14 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras blancas). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-14, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

50 Figura 4b: Las muestras de S. aureus se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 50 µM, 100 µM) de Flavina FL-14 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras blancas). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-14, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

La figura 5 muestra el efecto de Flavina FL-16 (bromuro del compuesto con fórmula (33)) sobre E. coli y S. aureus.

55 Figura 5a: Las muestras de E. coli se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 100 µM) de Flavina FL-16 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras blancas). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-16, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

60 Figura 5b: Las muestras de S. aureus se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 50 µM, 100 µM) de Flavina FL-16 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s;

10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras blancas). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-16, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

5 La figura 6 muestra el efecto de Flavina FL-18 (bromuro del compuesto con fórmula (37)) sobre *E. coli* y *S. aureus*.

10 Figura 6a: Las muestras de *E. coli* se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 100 µM) de Flavina FL-18 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras blancas). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-18, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

15 Figura 6b: Las muestras de *S. aureus* se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 50 µM, 100 µM) de Flavina FL-18 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras blancas). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-18, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

La figura 7 muestra el efecto de Flavina FL-25 (bromuro del compuesto con fórmula (31)) sobre *E. coli* y *S. aureus*.

25 Figura 7a: Las muestras de *E. coli* se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 100 µM) de Flavina FL-25 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras blancas). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-25, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

30 Figura 7b: Las muestras de *S. aureus* se incubaron con diferentes concentraciones (0 µM, 1 µM, 10 µM, 50 µM, 100 µM) de Flavina FL-25 durante 30 min. Posteriormente, las muestras fueron irradiadas con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>) (barras gris oscuro) o no (barras blancas). Después de 24 horas se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (0 µM Flavina FL-25, sin luz). La línea de puntos «99,9 % destruidos» indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

La figura 8 muestra el efecto de Flavina FL-9a (yoduro del compuesto con fórmula (43)) sobre *E. coli* y *S. aureus*.

40 Figura 8a: *E. coli* se incubó con diferentes concentraciones de FL-09b[µM] durante 10 minutos, a continuación se irradiaron las muestras con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>). 24 horas más tarde se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). Barras grises: Control de oscuridad sin luz. Barras rojas: incubadas con fotosensibilizador e irradiadas. La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (sin incubación con fotosensibilizador, sin luz). La línea verde indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

50 Figura 8a: *S. aureus* se incubó con diferentes concentraciones de FL-09b[µM] durante 10 minutos, a continuación se irradiaron las muestras con 50 mW/cm<sup>2</sup> (210 s; 10,5 J/cm<sup>2</sup>). 24 horas más tarde se contaron las colonias supervivientes (UFC/ml). Barras grises: Control de oscuridad sin luz. Barras rojas: incubadas con fotosensibilizador e irradiadas. La línea negra indica la referencia del control de oscuridad (sin incubación con fotosensibilizador, sin luz). La línea verde indica una disminución de los niveles de UFC/ml en 3-log<sub>10</sub>; esto corresponde a una disminución del 99,9 % («efecto antibacteriano»). N= 3; mediana de UFC/ml ± SEM.

55 Como se puede ver en las figuras 1-8, la irradiación de los microorganismos *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *Escherichia coli* (*E. coli*) con una dosis de luz de 10,5 J/cm<sup>2</sup> con luz azul (390 nm - 500 nm) en ausencia de un fotosensibilizador (µM de la flavina respectiva) no tiene ningún efecto sobre el número de microorganismos supervivientes en comparación con el control no expuesto.

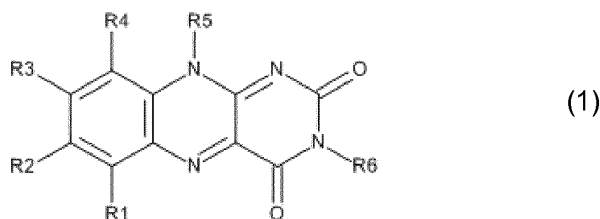
60 Además, los resultados mostrados en las figuras 1-8 muestran que la incubación (10 min o 30 min) del respectivo fotosensibilizador con los microorganismos sin exposición subsiguiente tampoco tiene influencia en el número de microorganismos supervivientes.

Como se puede observar en las figuras 1-8, después de la incubación (10 min o 30 min) de los microorganismos, dependiendo de la concentración de los respectivos fotosensibilizadores utilizados y la posterior irradiación con una



## REIVINDICACIONES

1. Compuesto con la fórmula (1)



o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables para su uso como fotosensibilizante en la inactivación fotodinámica de microorganismos en terapia fotodinámica, donde

A) solo 1 radical R1, R2, R3 o R4 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l$ , donde h es un número entero de 1 a 20 y k, l son cada uno independientemente del otro un número entero de 0 a 6, donde D y E son cada uno independiente del otro hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$  donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, y donde X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario y el arilo es un aromático sustituido o sin sustituir o un heteroaromático sustituido o sin sustituir, que no contiene ningún átomo de nitrógeno, y

donde los radicales R1, R2, R3 o R4 que no son  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$  pueden ser, cada uno independientemente del otro, idénticos o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, S-alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contienen ningún átomo de N, y donde cada uno de los radicales R5 o R6, independientemente uno del otro, es idéntico o diferente uno del otro y es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de N, y donde R5 es un radical poliol no cíclico de la fórmula general  $-CH_2(CH(OH))_gCH_2OH$  o un éter, éster o acetal del mismo, donde g es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4, y donde R6 es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

o

donde B) solo 1 radical R5 o R6 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l$ , donde h es un número entero de 1 a 20 y k, l son cada uno independientemente del otro un número entero de 0 a 6, donde D y E son cada uno independiente del otro hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$  donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, y donde X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario y el arilo es un aromático sustituido o sin sustituir o un heteroaromático sustituido o sin sustituir, que no contiene ningún átomo de nitrógeno, y

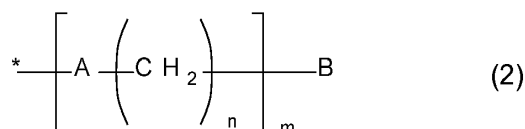
donde el radical R5 o R6 que no es  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquenilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquenilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de N, o

donde el radical R6 solo es un radical orgánico que tiene la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l$ -

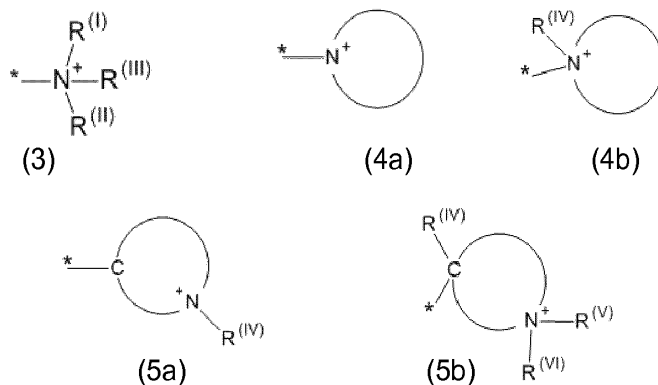
X, y donde el radical R5 es un radical polirol no cíclico de la fórmula general  $-\text{CH}_2(\text{CH}(\text{OH}))_g\text{CH}_2\text{OH}$  o un éter, éster o acetal del mismo, donde g es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4, y donde los radicales R1 a R4 pueden ser, independientemente uno del otro, idénticos o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alqueno que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alqueno que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de nitrógeno.

2. Compuesto para su uso, según la reivindicación 1, donde los radicales R1 y R4, que pueden ser cada uno idénticos o diferentes entre sí, son hidrógeno o metilo y donde solo 1 radical R2, R3, R5 o R6 es un radical orgánico que tiene la fórmula general  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_h\text{-X}$  o  $-(\text{C}(\text{D})(\text{E}))_k\text{-aril-(C}(\text{D})(\text{E}))_l\text{-X}$ .

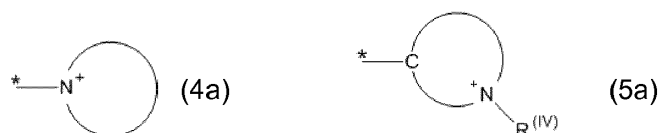
3. Compuesto para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, donde X es un radical que tiene la fórmula general (2):



y donde A es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y donde n es un número entero de 1 a 8 y m es un número entero de 0 a 100 y donde B es un radical que tiene la fórmula (3), (4a), (4b), (5a) o (5b):



y donde cada uno de los radicales R<sup>(I)</sup>, R<sup>(II)</sup>, R<sup>(III)</sup>, R<sup>(IV)</sup> y R<sup>(V)</sup> es, independientemente uno del otro, un arilo C1 - C20, un alquilo C1 - C20 que puede ser de cadena lineal o ramificada, o un éter C1 - C20, y donde el radical que tiene la fórmula (4a) y el radical que tiene la fórmula (5a):

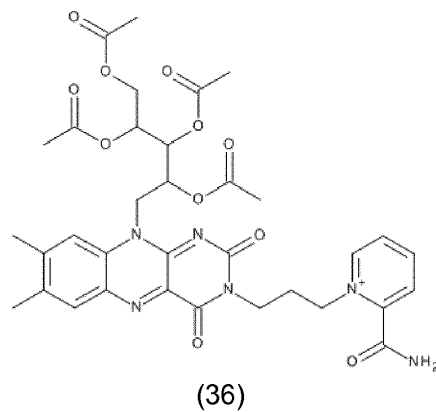
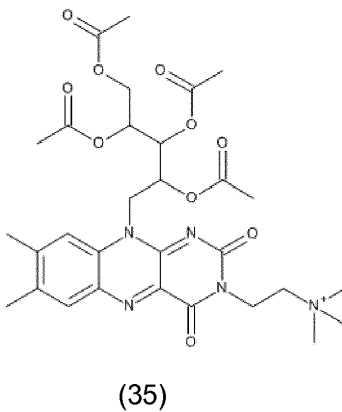
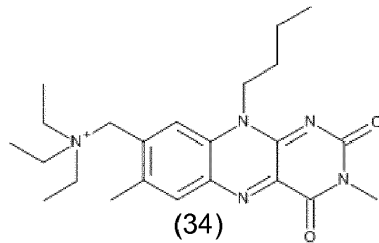
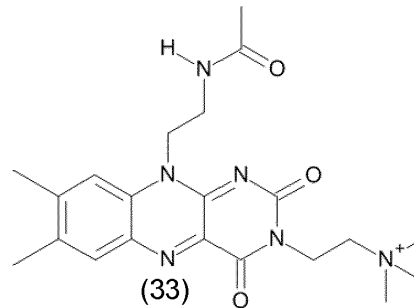
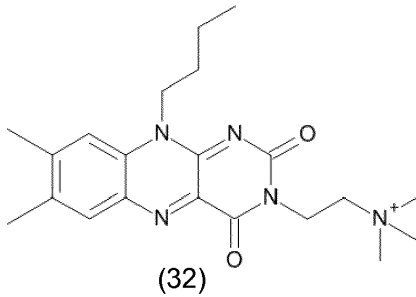
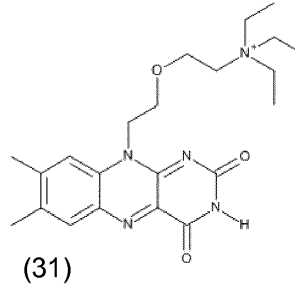
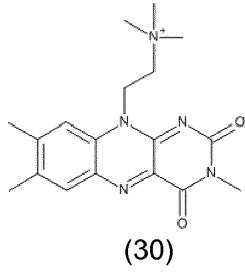


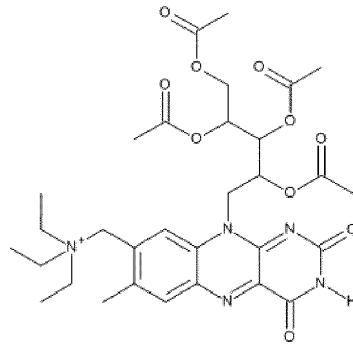
representan un radical heterocíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, que comprende al menos 1 átomo de carbono y 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, 1 o 2 átomos de oxígeno o azufre, donde 1 átomo de nitrógeno forma un doble enlace, y donde el radical que tiene la fórmula (4b) y el radical que tiene la fórmula (5b):



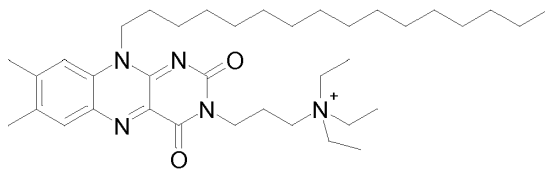
representan un radical heterocíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, que comprende al menos 1 átomo de carbono y 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de oxígeno o azufre, donde 1 átomo de nitrógeno forma un enlace sencillo.

- 5  
4. Compuesto para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto de la fórmula (1) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de las fórmulas (30) a (43):

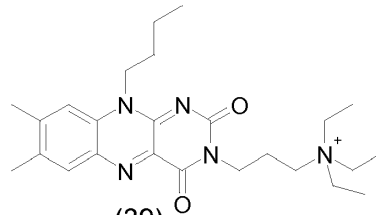




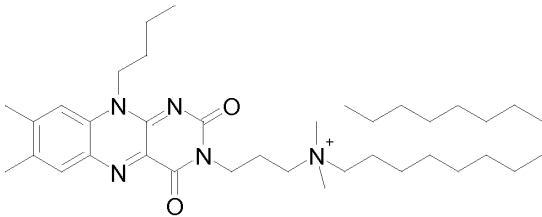
(37)



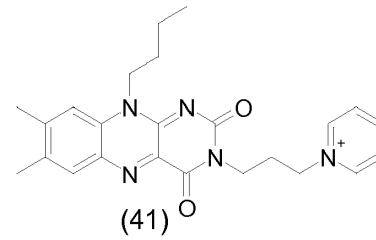
(38)



(39)

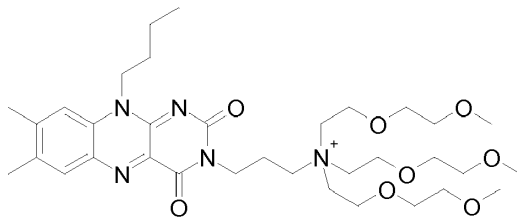


(40)

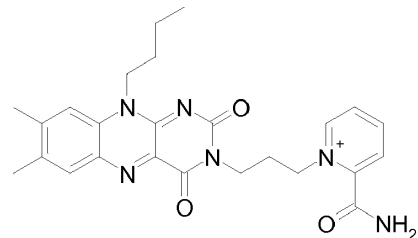


(41)

5



(42)

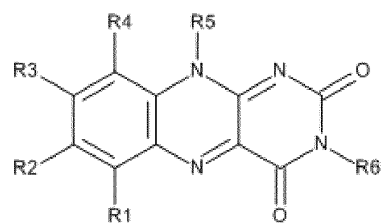


(43)

10

5. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (1)

15



(1)

o una sal y/o éster y/o complejo del mismo farmacológicamente aceptables y al menos un excipiente fisiológicamente

aceptable, para su uso como fotosensibilizante en la inactivación fotodinámica de microorganismos en terapia fotodinámica, donde A) solo 1 radical R1, R2, R3 o R4 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , donde h es un número entero de 1 a 20 y k, l son cada uno independientemente un número entero de 0 a 6, donde D y E son cada uno independiente del otro hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$  donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, y donde X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario, y el arilo es un aromático sustituido o sin sustituir, o un heteroaromático sustituido o sin sustituir, que no contiene ningún átomo de nitrógeno, y

10 donde los radicales R1, R2, R3 o R4 que no son  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$  pueden ser, cada uno independientemente del otro, idénticos o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, S-alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contienen ningún átomo de N, y donde cada uno de los radicales R5 o R6, independientemente uno del otro, es idéntico o diferente uno del otro y es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de N, o

25 donde R5 es un radical poliol no cíclico de la fórmula general  $-CH_2(CH(OH))_gCH_2OH$  o un éter, éster o acetal del mismo, donde g es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4, y donde R6 es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de nitrógeno,

o

35 donde B) solo 1 radical R5 o R6 es un radical orgánico de la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , donde h es un número entero de 1 a 20 y k, l son cada uno independientemente del otro un número entero de 0 a 6, donde D y E son cada uno independiente del otro hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $O-R^{(VIII)}$ , donde  $R^{(VIII)}$  es metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo,  $O-C(=O)-R^{(IX)}$  donde  $R^{(IX)}$  es hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, fenilo o bencilo, o tiol, y donde X es un radical orgánico que tiene solo un átomo de nitrógeno cuaternario y el arilo es un aromático sustituido o sin sustituir o un heteroaromático sustituido o sin sustituir, que no contiene ningún átomo de nitrógeno, y

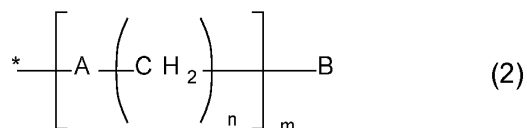
45 donde el radical R5 o R6 que no es  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , es hidrógeno, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de N, o

50 donde el radical R6 solo es un radical orgánico que tiene la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ , y donde el radical R5 es un radical poliol no cíclico de la fórmula general  $-CH_2(CH(OH))_gCH_2OH$  o un éter, éster o acetal del mismo, donde g es un número entero de 1 a 10, preferentemente de 1 a 4, y

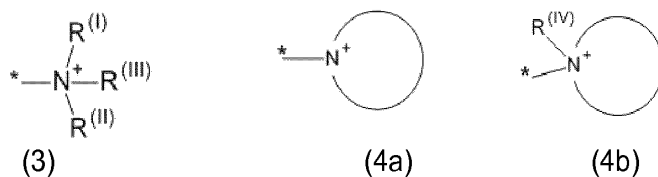
55 donde los radicales R1 a R4 pueden ser, independientemente uno del otro, idénticos o diferentes uno del otro, y son hidrógeno, halógeno, hidroxilo, tiol, nitro, carboxilato, aldehído que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cetona que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, O-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-alqueno que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, S-alqueno que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, O-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, S-arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono, éter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, tioéter que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, éster de ácido carboxílico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, carboxamida que tiene 1 a 20 átomos de carbono, tioéster que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, alqueno que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, cicloalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, cicloalqueno que tiene de 3 a 20 átomos de carbono, arilo que tiene de 5 a 20 átomos de carbono o heteroarilo que tiene de 4 a 20 átomos de carbono, que no contiene ningún átomo de nitrógeno.

6. Composición farmacéutica para su uso, según la reivindicación 5, donde los radicales R1 y R4, que pueden ser cada uno idénticos o diferentes entre sí, son hidrógeno o metilo y donde solo 1 radical R2, R3, R5 o R6 es un radical orgánico que tiene la fórmula general  $-(C(D)(E))_h-X$  o  $-(C(D)(E))_k\text{-aril-(C(D)(E))}_l-X$ .

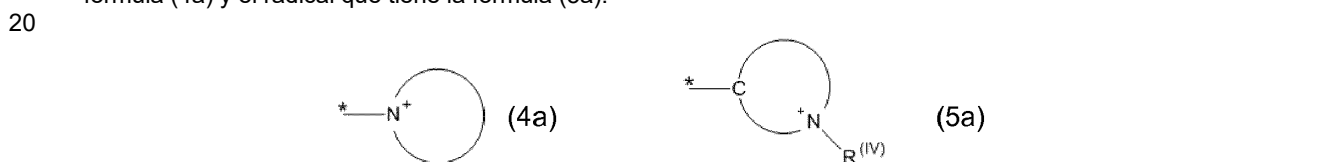
5 7. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6, donde X es un radical que tiene la fórmula general (2):



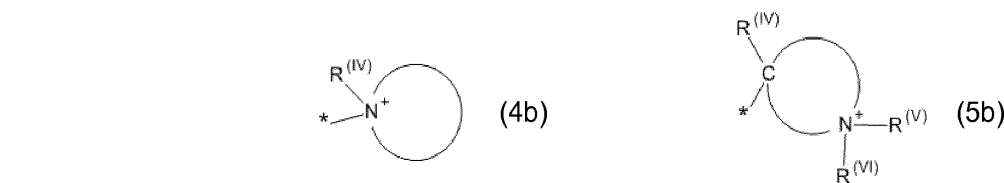
10 y donde A es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y donde n es un número entero de 1 a 8 y m es un número entero de 0 a 100 y donde B es un radical que tiene la fórmula (3), (4a), (4b), (5a) o (5b):



15 y donde cada uno de los radicales R<sup>(I)</sup>, R<sup>(II)</sup>, R<sup>(III)</sup>, R<sup>(IV)</sup> y R<sup>(V)</sup> es, independientemente uno del otro, un arilo C1 - C20, un alquilo C1 - C20 que puede ser de cadena lineal o ramificada, o un éter C1 - C20, y donde el radical que tiene la fórmula (4a) y el radical que tiene la fórmula (5a):

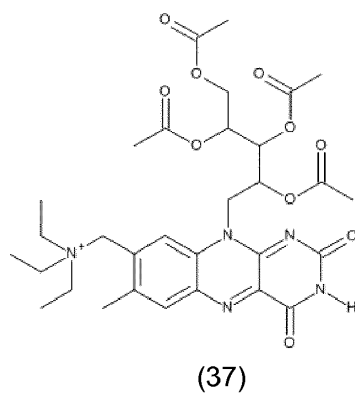
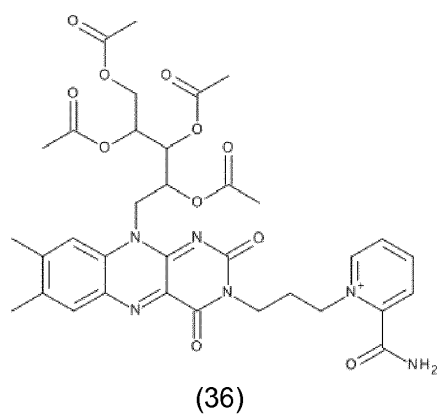
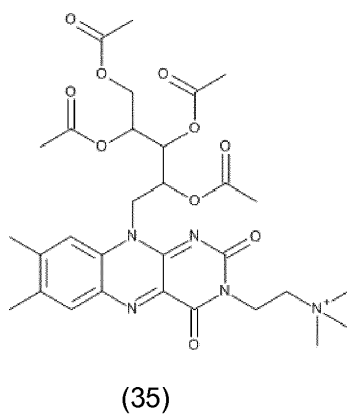
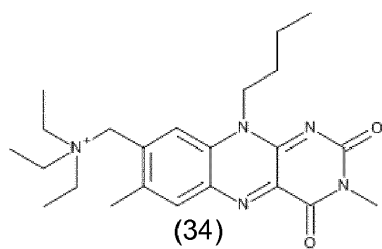
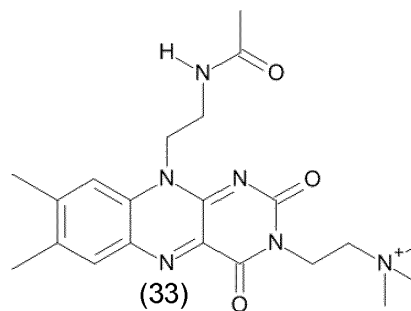
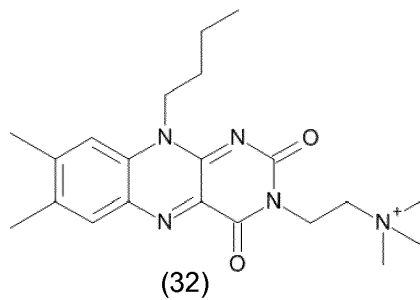
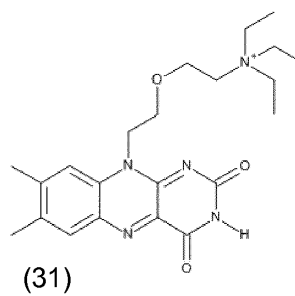
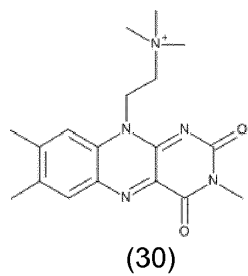


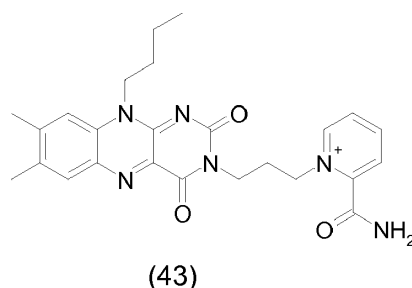
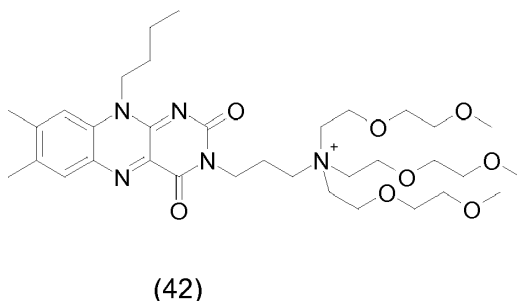
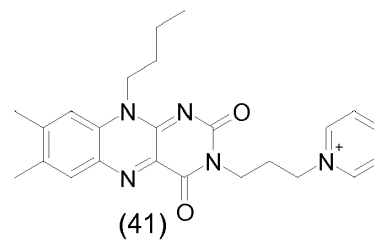
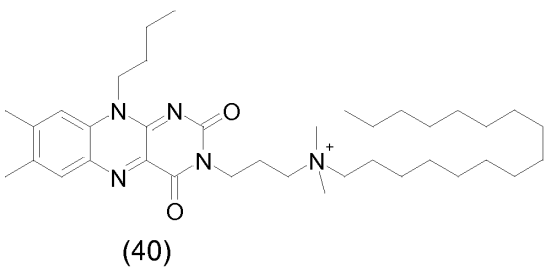
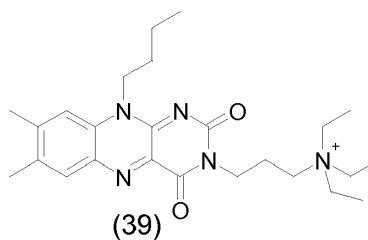
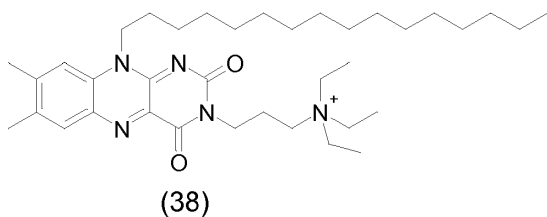
25 representan un radical heterocíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, que comprende al menos 1 átomo de carbono y 1 átomo de nitrógeno y, opcionalmente, 1 o 2 átomos de oxígeno o azufre, donde 1 átomo de nitrógeno forma un doble enlace, y donde el radical que tiene la fórmula (4b) y el radical que tiene la fórmula (5b):



30 representan un radical heterocíclico sustituido o sin sustituir que tiene de 5 a 7 átomos en el anillo, que comprende al menos 1 átomo de carbono y 1 átomo de nitrógeno y opcionalmente 1 o 2 átomos de oxígeno o azufre, donde 1 átomo de nitrógeno forma un enlace sencillo.

35 8. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el compuesto de la fórmula (1) se selecciona del grupo que consiste en los compuestos de las fórmulas (30) a (43):





5

9. Composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en la que el excipiente fisiológicamente aceptable se selecciona del grupo de cargas líquidas o sólidas, y diluyentes, disolventes, emulsionantes, lubricantes, correctores del sabor, colorantes y/o sustancias tampón farmacéuticamente habituales.

10. Compuesto para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, donde los microorganismos se seleccionan del grupo que consiste en virus, arqueas, bacterias, esporas bacterianas, hongos, esporas de hongos, protozoos, algas y parásitos transmisibles por sangre.

11. Compuesto para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó 10, o composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en la desinfección y/o descolonización de superficies corporales, preferentemente piel o mucosas, de un mamífero, preferentemente humano.

12. Compuesto para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 10 u 11, o composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, para administración tópica, preferentemente nasal, oral, anal, vaginal o dérmica.

13. Compuesto para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 10, 11 ó 12, o composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad infecciosa de la piel que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en síndrome de la piel escaldada por estafilococos, impétigo, absceso cutáneo, forúnculo, ántrax, flemón, celulitis, linfadenitis aguda, quistes pilonidales, pioderma, dermatitis purulenta, dermatitis séptica, dermatitis supurativa, eritrasma, erisipela, acné vulgar e infección fúngica.

14. Compuesto para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 10, 11 ó 12, o composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en la desinfección y/o reducción del recuento de microbios en heridas infectadas.

15. Compuesto para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 10, 11 ó 12, o composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades infecciosas del oído, de las vías respiratorias superiores, de la cavidad bucal, de la garganta, de la laringe, de las vías respiratorias inferiores y/o del esófago.

- 5 16. Compuesto para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 10, 11 ó 12, o composición farmacéutica para su uso, según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en el tratamiento y/o profilaxis de una infección del tejido dental, preferentemente placa, caries o pulpitis, y/o enfermedad infecciosa del periodonto, preferentemente gingivitis, periodontitis, endodontitis o periimplantitis.

Figura 1:

Flavina FI-09:

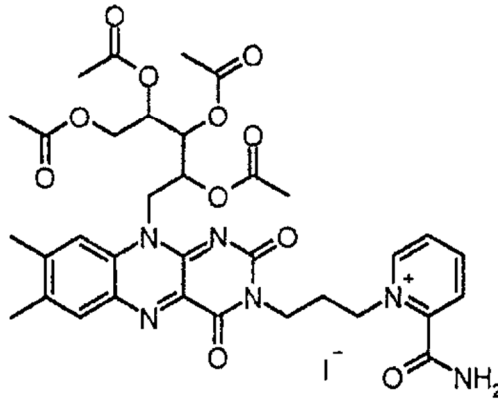


Figura 1a)

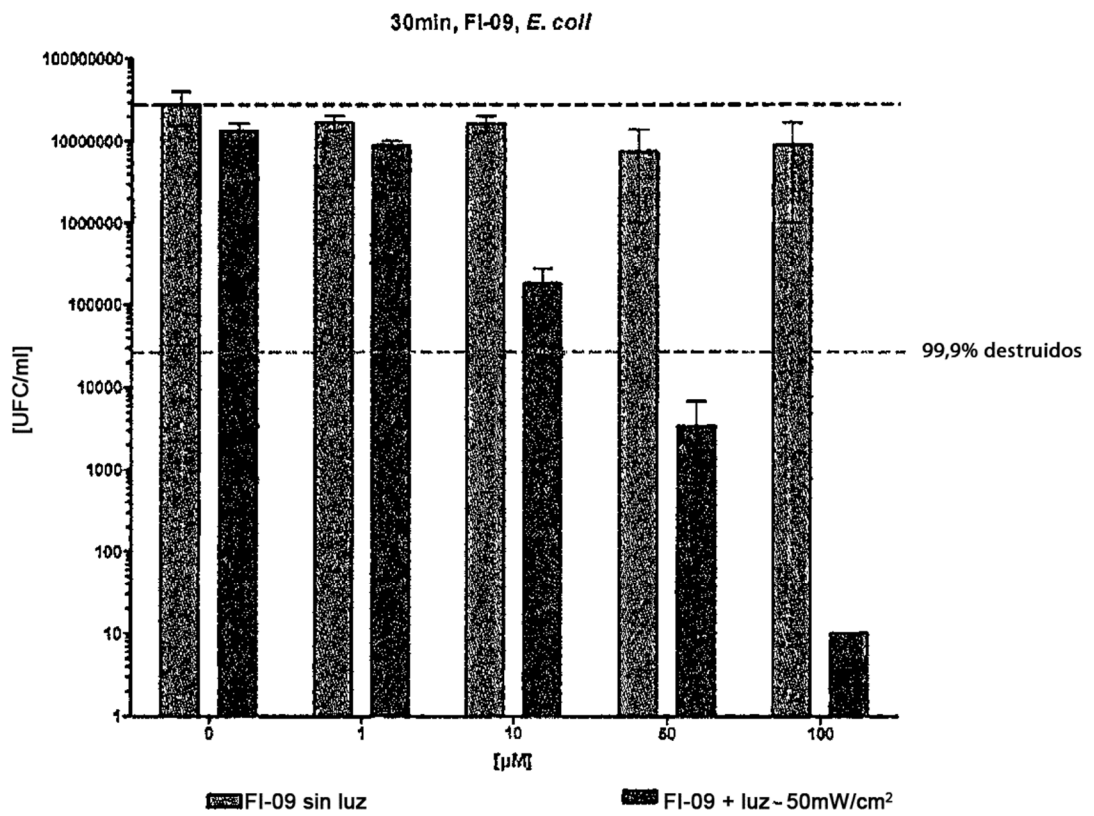


Figura 1b)

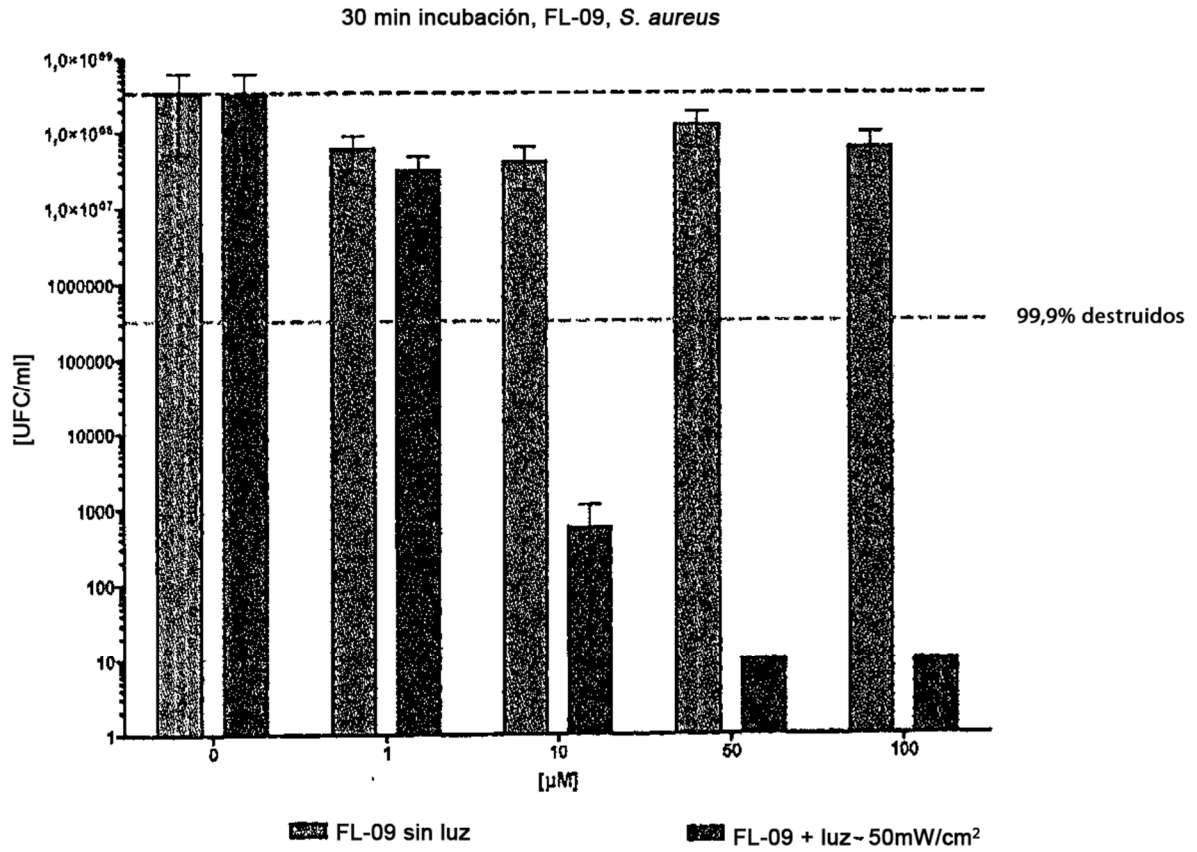


Figura 2:

Flavina FI-11:

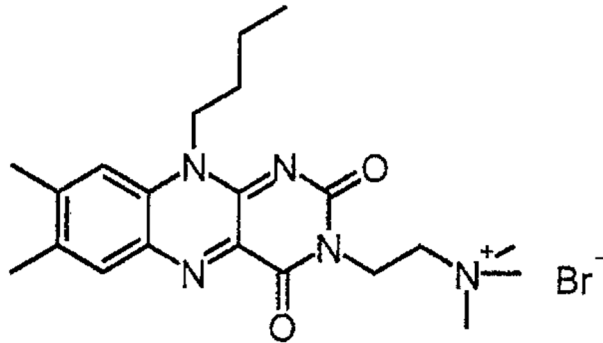


Figura 2a)

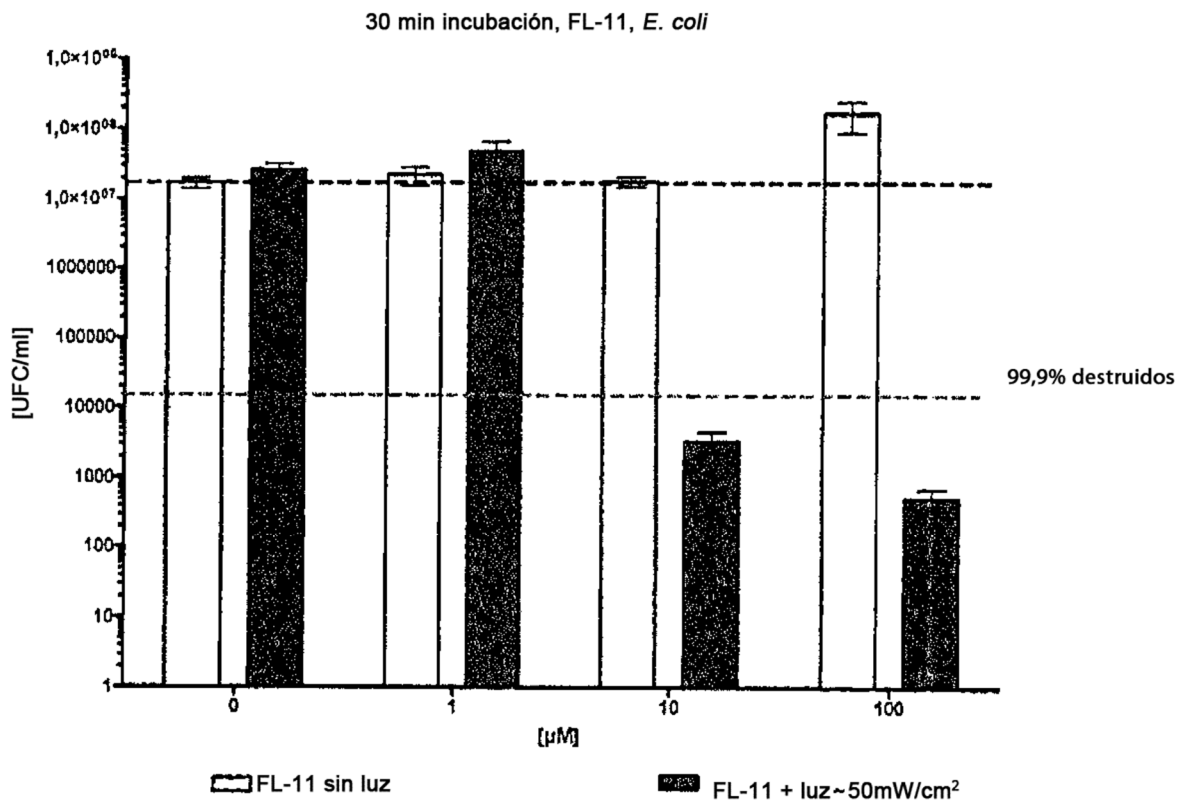


Figura 2b)

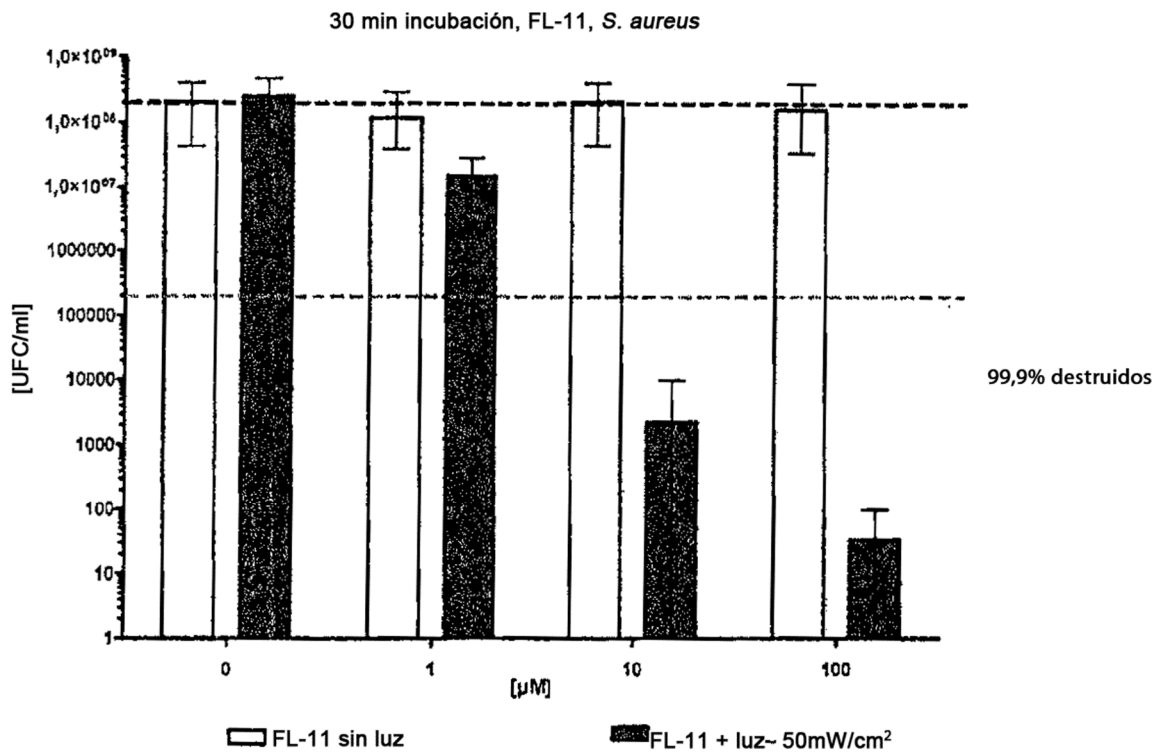


Figura 3:

Flavina FI-12

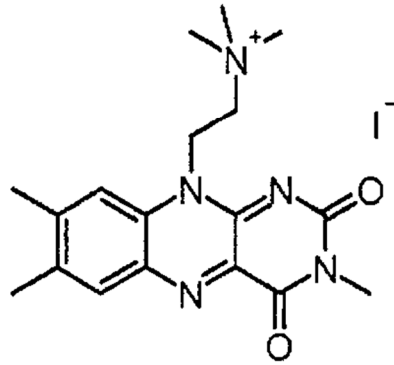


Figura 3a)

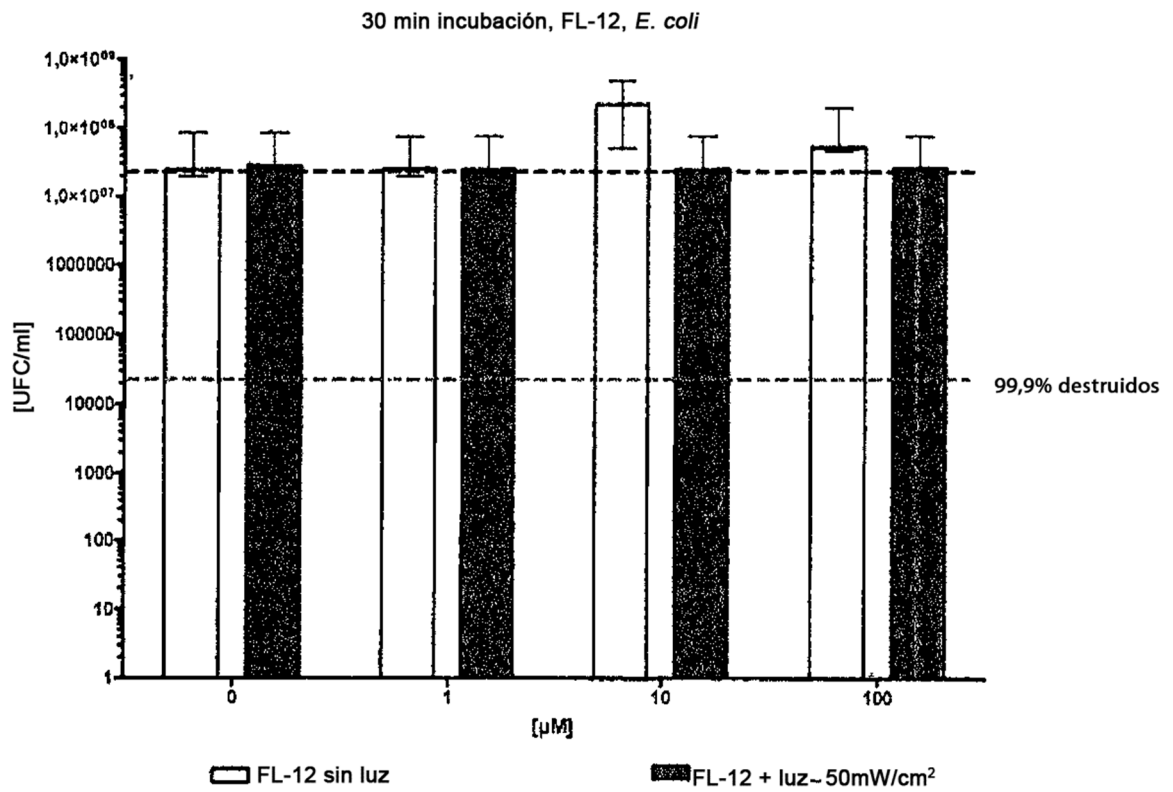


Figura 3b)

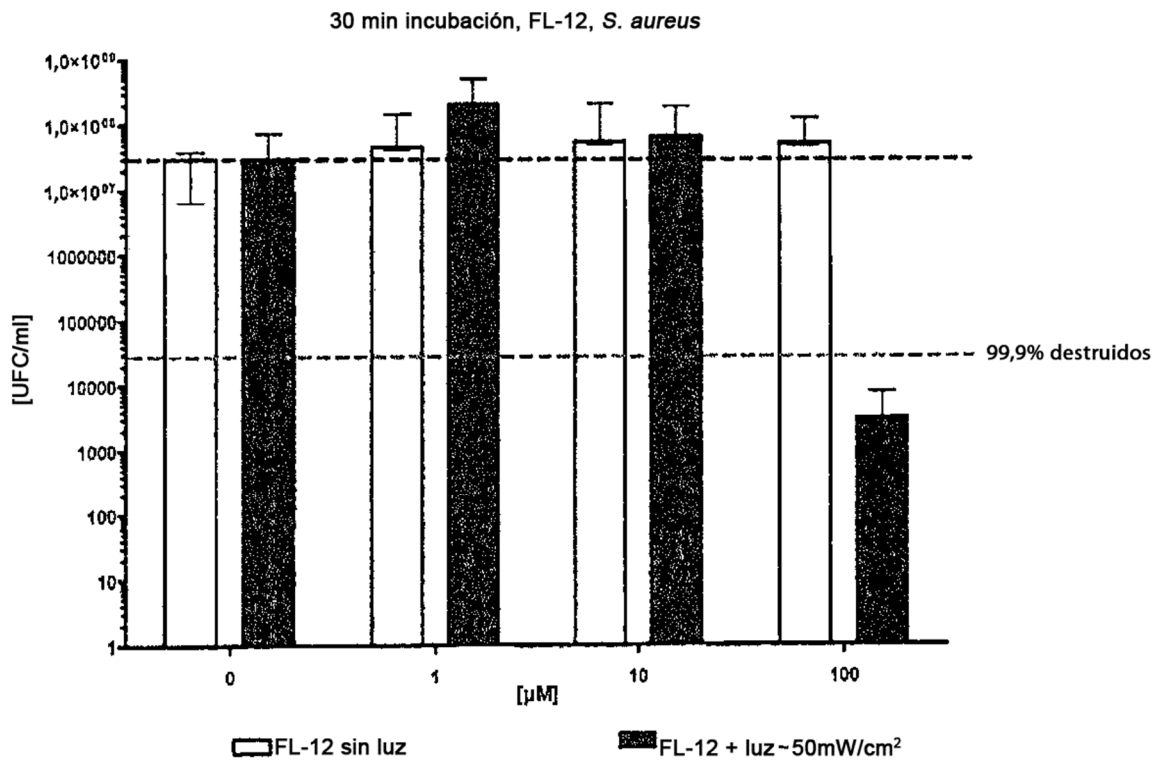


Figura 4:

Flavina FI-14

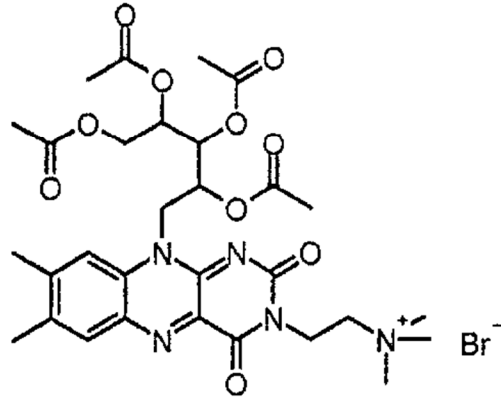


Figura 4a):

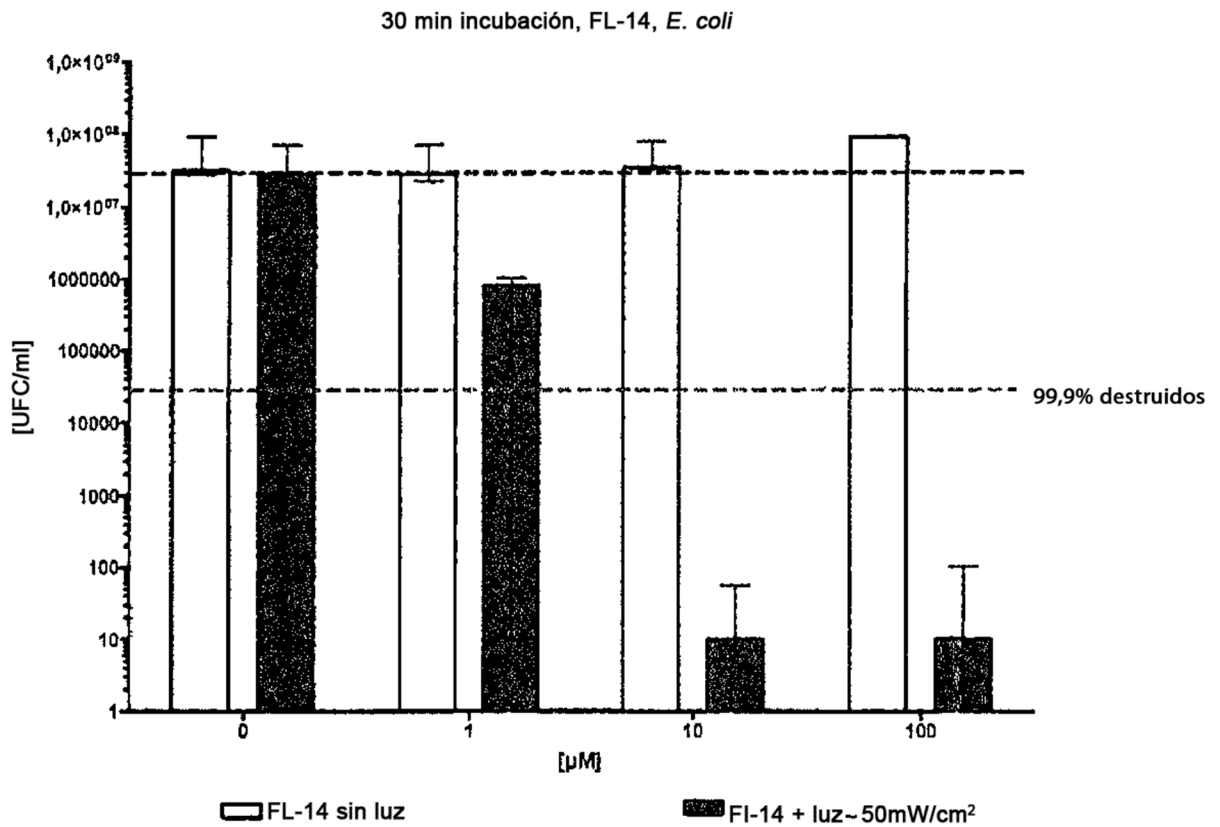


Figura 4b)

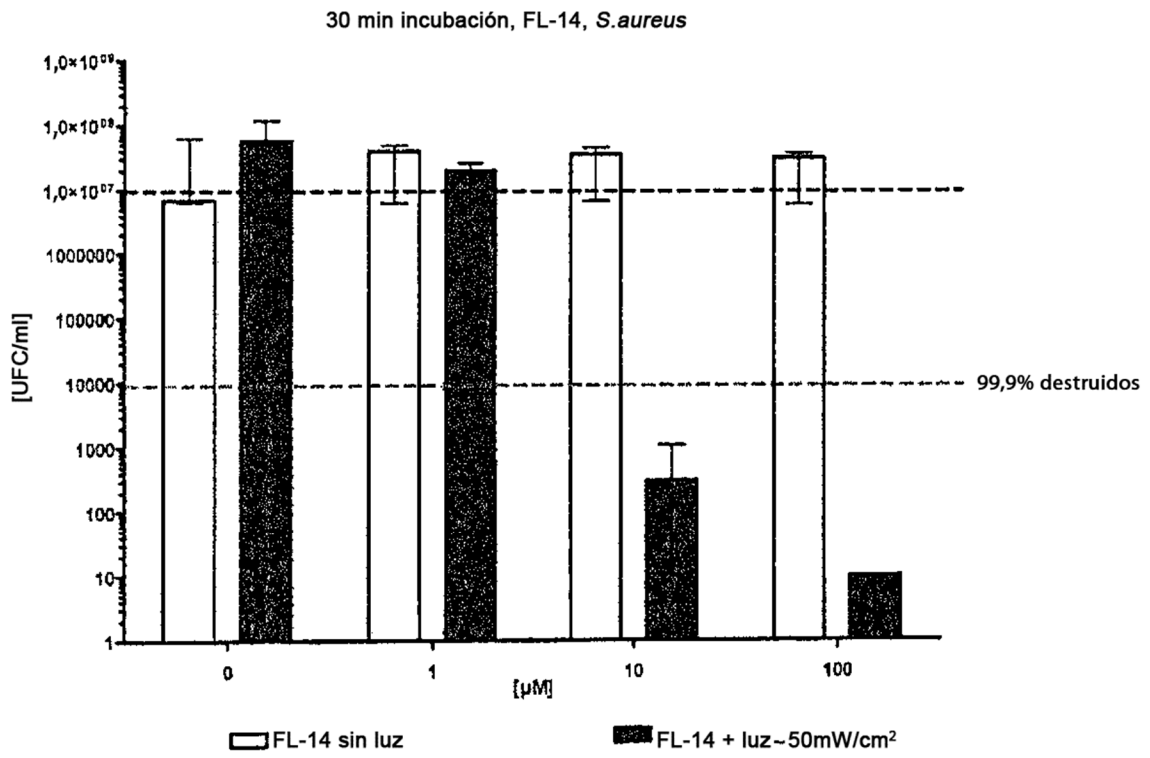


Figura 5:

Flavina FI-16

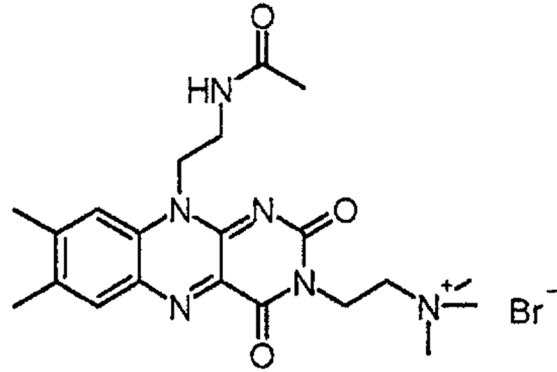


Figura 5a)

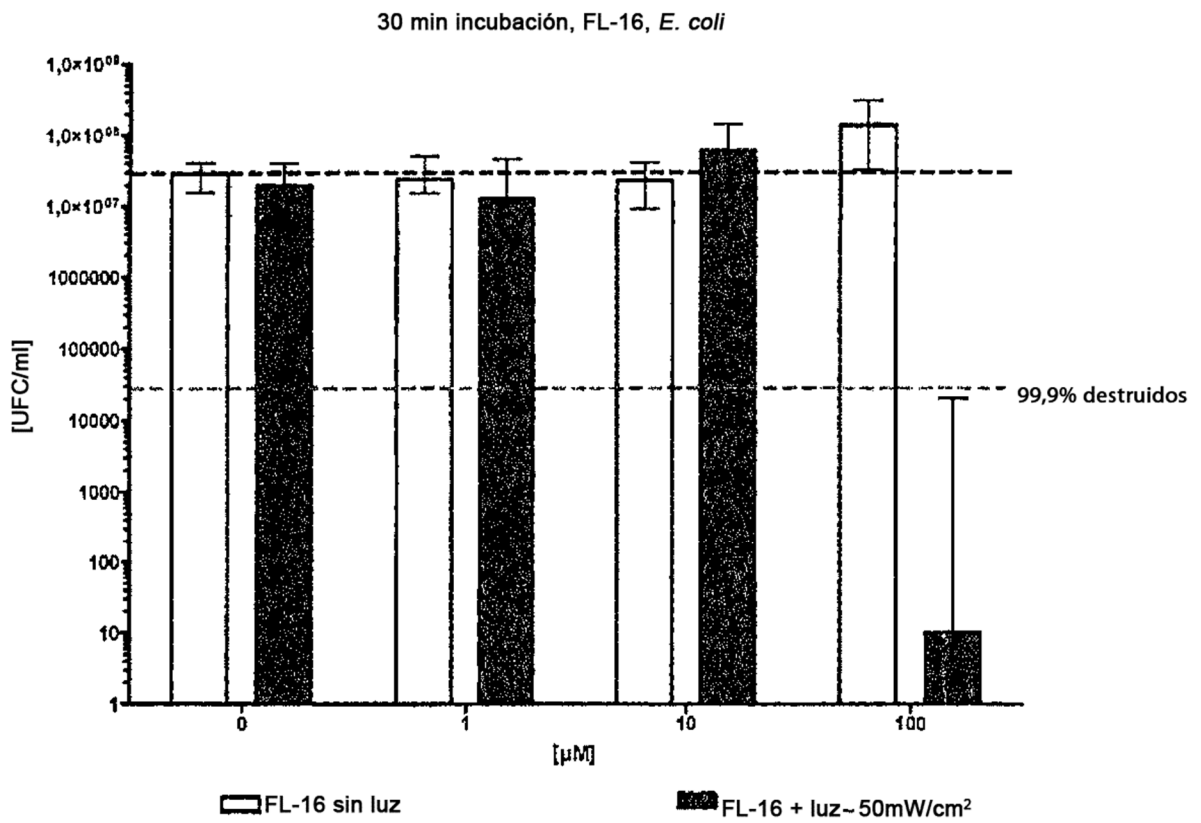


Figura 5b)

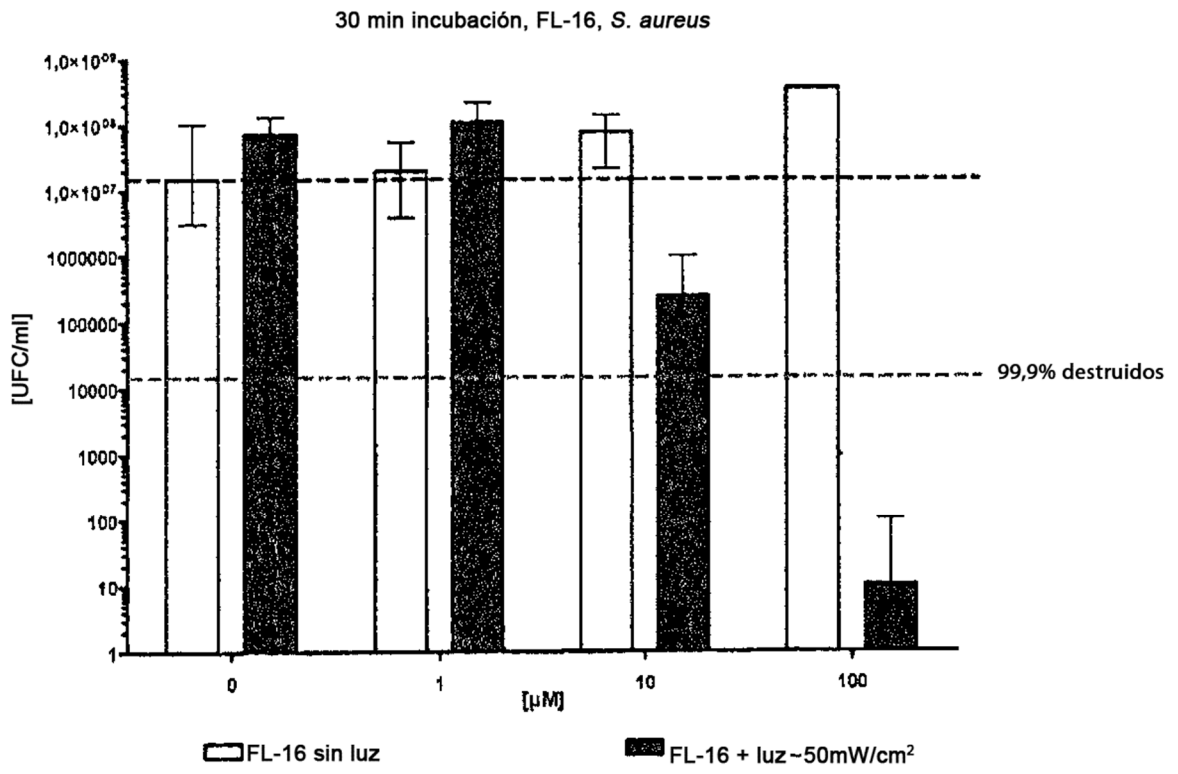


Figura 6:

Flavina FI-18

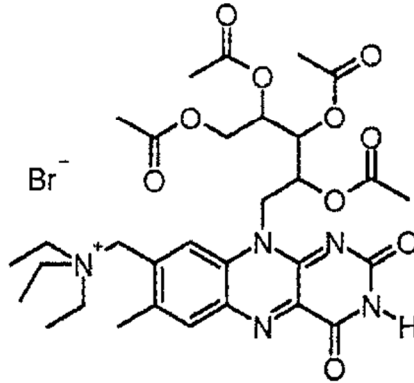


Figura 6a)

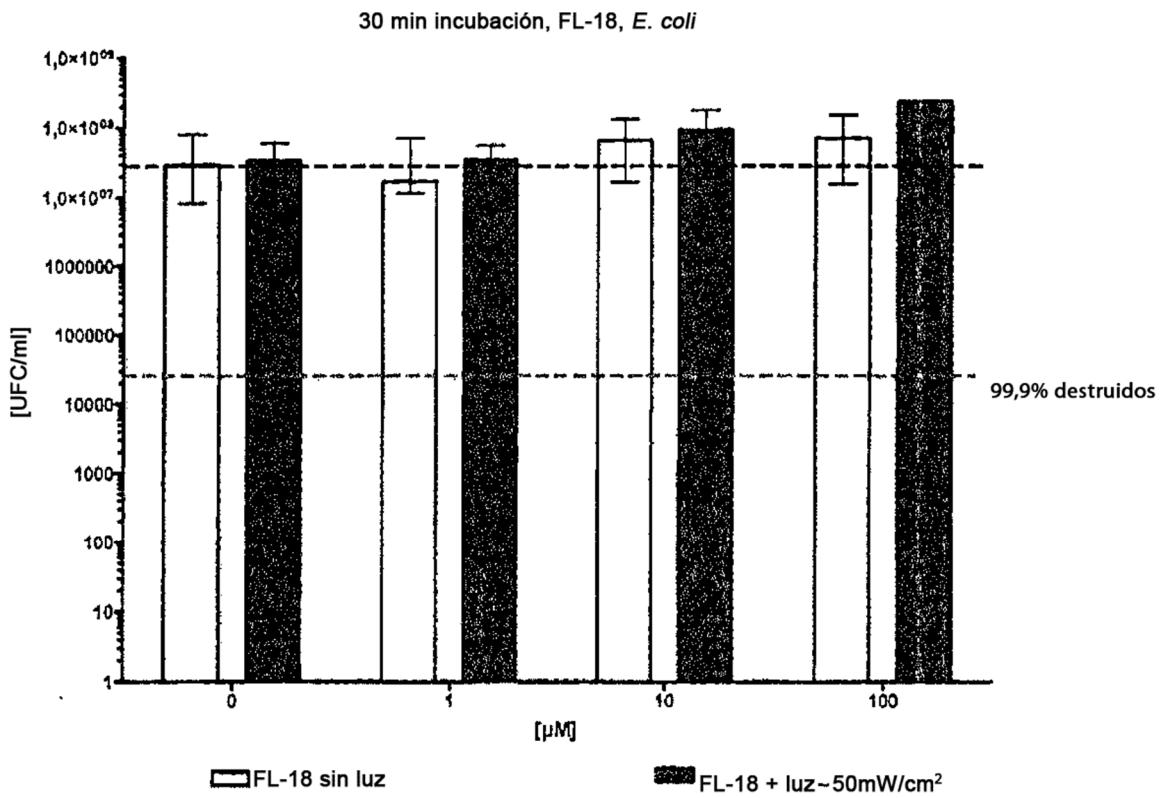


Figura 6b)

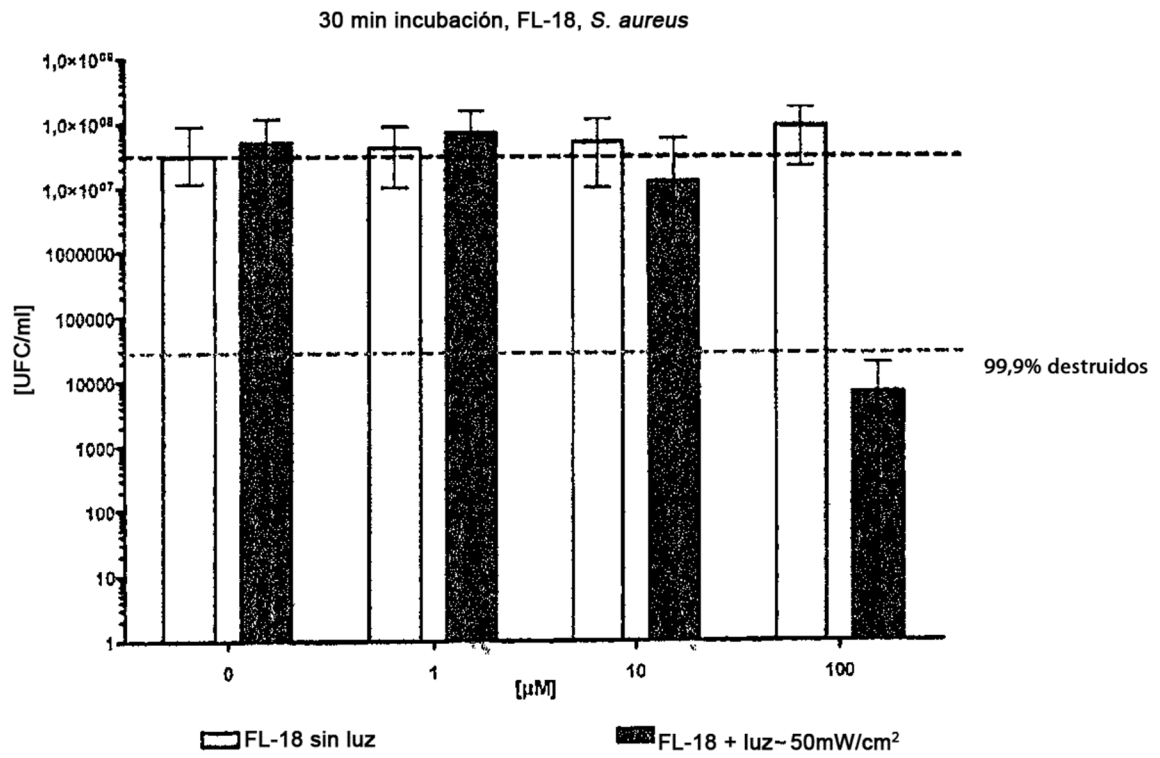


Figura 7:

Flavina FI-25

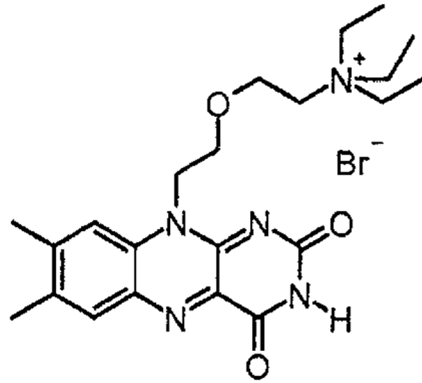


Figura 7a)

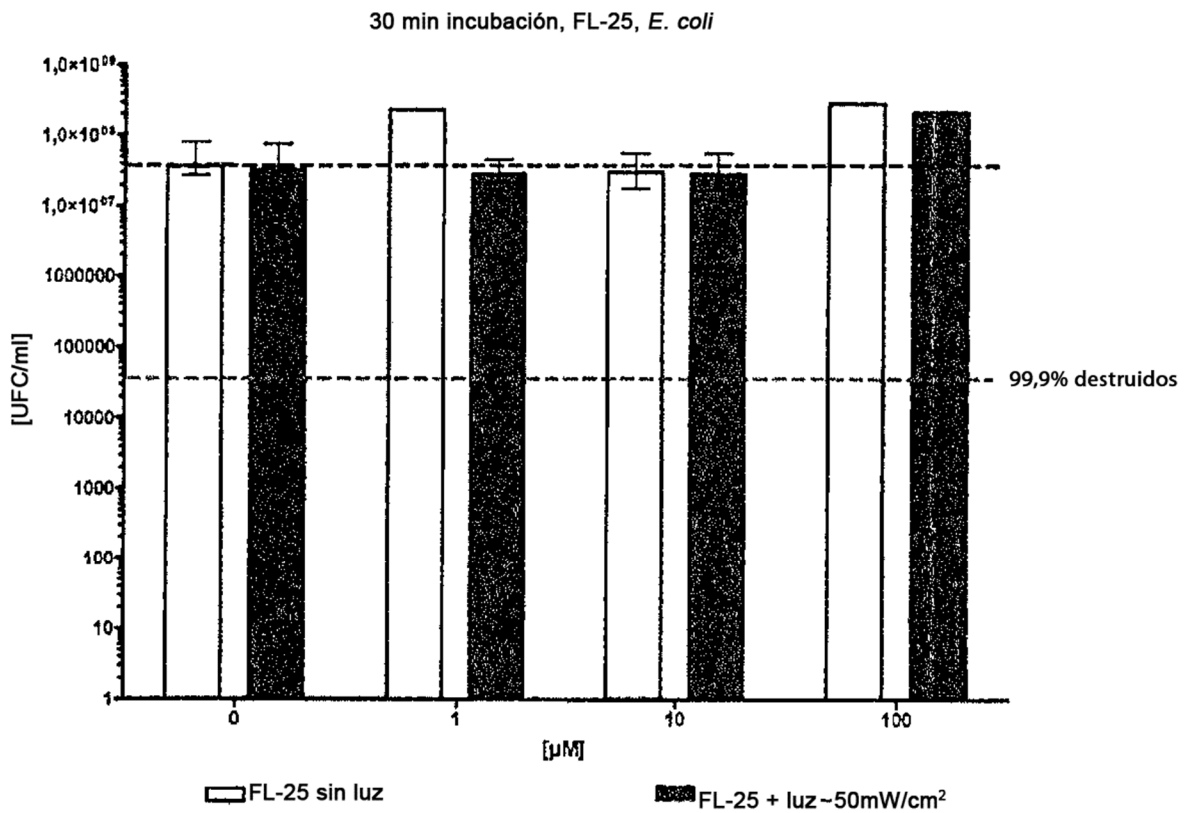


Figura 7b)



Figura 8

Flavina FL-09b

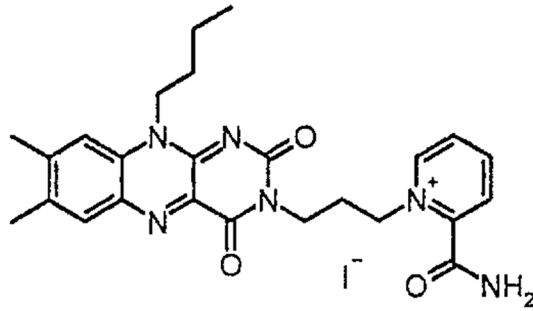


Figura 8a)

10 min incubación, FL-9b, *E. coli*

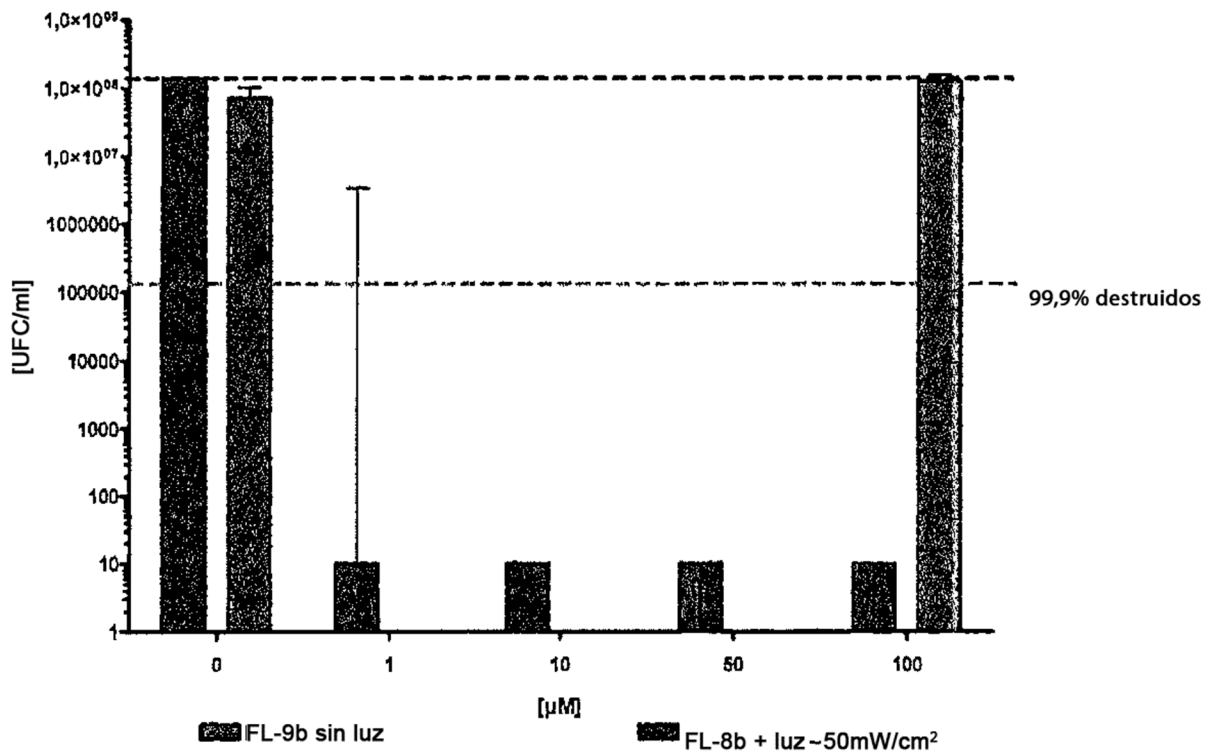


Figura 8b

