

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 849**

21 Número de solicitud: 201301191

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C09B 57/00 (2006.01)

C09B 67/32 (2006.01)

C09B 67/44 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

23.12.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

24.08.2015

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE ALICANTE (100.0%)
Carretera San Vicente del Raspeig, s/n
03690 San Vicente del Raspeig (Alicante) ES

72 Inventor/es:

ALONSO VALDÉS , Francisco y
ALBALADEJO MARICÓ , María José

54 Título: **Indolizinas con propiedades de tinte y procedimiento de síntesis de dichas indolizinas**

57 Resumen:

Indolizinas con propiedades de tinte y procedimiento de síntesis de dichas indolizinas.

Se ha descubierto un procedimiento muy novedoso de transformación de indolizinas 1,3-disustituidas en indolizinas 1,3,7-trisustituidas de mayor complejidad estructural que, por su elevada conjugación, absorben radiación en el espectro visible. El tipo de indolizina obtenido es nuevo estructuralmente, presenta coloración naranja rojiza en estado sólido, muestra efecto solvatocrómico y se obtiene selectivamente con buenos rendimientos. La principal particularidad de esta metodología es que los productos se preparan por transformación de un único material de partida, la indolizina, el cual crece estructuralmente a partir de sí mismo mediante un tratamiento ácido/base. Además, el hecho de que se trate de estructuras moleculares nuevas y estas sean solvatocrómicas, deja abierta la posibilidad de estudio de potenciales aplicaciones.

ES 2 543 849 A1

**INDOLIZINAS CON PROPIEDADES DE TINTE Y PROCEDIMIENTO DE
SÍNTESIS DE DICHAS INDOLIZINAS**

5

DESCRIPCIÓN

10

OBJETO DE LA INVENCION

La presente invención se enmarca dentro de la síntesis orgánica y se refiere a un nuevo tipo de indolizinas con propiedades de tinte y el procedimiento que permite la obtención de este tipo de indolizinas a partir de indolizinas más sencillas.

15

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

20

Los tintes y pigmentos naturales han sido utilizados durante milenios, principalmente, como agentes de coloración. Sin embargo, los tintes sintéticos muestran una mayor estabilidad, lo que ha permitido introducir nuevas aplicaciones y abrir nuevos mercados en campos tan variados como la biología, química, histología, citología, medicina, microscopía, industria textil, óptica, electrónica, plásticos, adhesivos, dispositivos de almacenamiento de información, material fotográfico, etc.

25

30

Los tintes derivados de indolizinas han sido relativamente poco estudiados en comparación con los más comunes del tipo trifenilmetano, azocompuesto o antraquinona. No obstante, estos tintes han encontrado aplicaciones de interés como materiales en dispositivos de grabación y lectura láser, termografía y fototermografía, dispositivos electrocrómicos, filtros ópticos, así como en convertidores fotoeléctricos (ej. células solares). Valgan como referencia las patentes JP02062280A, JP07126543A, JP2008101064A así como otras solicitadas por las compañías Fuji Photo Film Co. Ltd. y TDK Corporation.

35

Los tintes de indolizina (T) se obtienen, normalmente, a través de secuencias sintéticas divergentes de varios pasos partiendo de materiales comercialmente asequibles (A, B y D) (ejemplo de dos pasos: $A + B \rightarrow C$; $C + D \rightarrow T$). Tal es el caso de la secuencia de cinco pasos en la que partiendo de 1-fenilpropano-1,2-
5 diona, supone la reacción con bromo en cloroformo (primer paso), diaminomaleonitrilo (segundo paso), piridina en tolueno (tercer paso), hidróxido de sodio en metanol (cuarto paso) y con acetilendicarboxilato de dietilo en acetonitrilo (quinto paso). El núcleo de indolizina se genera en el último paso de reacción (Jung, Y.-S.; Jaung, J.-Y. *Dyes Pigments* 2005, 65, 205-209).

10

Cuando la síntesis es convergente se utilizan dos compuestos diferentes (C y F), sintetizados previamente en uno o más pasos ($A + B \rightarrow C$; $D + E \rightarrow F$), los cuales a continuación se ensamblan para obtener el producto deseado en un paso ($C + F \rightarrow T$). A este tipo de reacciones pertenecen las metodologías que
15 parten de indolizinas pre-formadas y son sometidas a reacciones de modificación manteniendo el núcleo de indolizina; por ejemplo, los tintes obtenidos a partir de indolizinas sustituidas y derivados del ácido barbitúrico (Bailey, *J. Ind. Chim. Belge* 1967, 32, 90-93).

20 Alternativamente, uno de los materiales (A) puede ser comercialmente asequible y sólo la indolizina de partida (F) requiere ser sintetizada ($A + F \rightarrow T$). Tal es el caso de la reacción de 2-fenil-3,5-dimetilindolizina (F) y 1,1,3-trimetoxipropano (A) en etanol y HCl a reflujo (JP03074471A), o el tratamiento de iones de oxoindolizinio (F) con compuestos metilénicos activados (A) en piridina (Weidner,
25 C. H.; Wadsworth, D. H.; Bender, S. L.; Beltman, D. J. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 3660-3664).

Otros procedimientos convergentes, en lugar de partir de indolizinas pre-formadas lo hacen a partir de otro tipo de compuestos que reaccionan para
30 construir el núcleo de indolizina con un patrón de sustitución determinado. Tal es el caso de la reacción de piridinas sustituidas con 2,3-bis(4-metoxifenil)ciclopropanona (no comercial) en dioxano bajo nitrógeno a 102° C (EP68876A1).

En cualquier caso, se trata de procedimientos que presentan varios inconvenientes, como por ejemplo en relación al coste de los reactivos; el número de pasos de reacción, que en todos los casos son al menos dos; presentan una peor economía atómica; se generan residuos de reacción y se emplean disolventes que no son respetuosos con el medio ambiente. Muestra de esto último, serían los procesos que utilizan como disolvente piridina, cloroformo o benceno, altamente perjudiciales tanto para el medio ambiente como para la salud pública.

10

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Se hace necesario, a la luz de lo anteriormente expuesto, explorar la síntesis de nuevos tintes con estructura de indolizina y buscar nuevas rutas que permitan su síntesis de una manera más eficiente.

La invención que aquí se presenta preconiza un nuevo tipo de indolizinas que se caracteriza por sus propiedades de tinte y cuya obtención implica la utilización de un único material de partida, una indolizina que en condiciones muy suaves se transforma en otra indolizina más sustituida con propiedades de tinte. La principal ventaja es que el nuevo sustituyente que se une al núcleo de indolizina procede de otra molécula de la indolizina de partida ($A + A \rightarrow E$) y se incorpora selectivamente.

Además, las estructuras de indolizina obtenidas por este procedimiento son nuevas y sus propiedades pueden aportar mejoras a las aplicaciones que actualmente se dan a los materiales basados en este tipo de compuestos o, pueden permitir el descubrimiento de nuevas aplicaciones.

El producto de reacción obtenido es un sólido de color naranja rojizo que tiene la interesante y muy ventajosa peculiaridad de ser solvatocrómico, es decir, su color en disolución varía con el disolvente y por tanto, la longitud de onda de absorción también varía con las consecuentes aplicaciones que esto supone.

Así, según el disolvente utilizado para la disolución de la indolizina sólida, se puede obtener un color diferente.

5 Siguiendo con las ventajas del procedimiento que se presenta y a diferencia del estado de la técnica existente, la invención permite la síntesis regioselectiva y diastereoselectiva de indolizinas con propiedades de tinte a partir de indolizinas más sencillas, de modo que supone la transformación de un único material de partida sometido a medio ácido bajo condiciones atmosféricas de presión y temperatura.

10

De hecho, realizar el procedimiento de la invención a temperaturas mayores implica un aumento de la velocidad de reacción, pero que conlleva la formación de subproductos, haciendo el proceso menos efectivo y menos ventajoso.

15 Así mismo, la presente invención permite superar inconvenientes en los aspectos que se enumeran a continuación:

20 1) Una única etapa de síntesis, a diferencia de las metodologías existentes que involucran varios pasos. Este hecho supone un acortamiento del proceso de producción, implicando una disminución del coste, un aumento del rendimiento final y una menor generación de residuos.

25 2) Un único material de partida, lo que supone la principal ventaja de la metodología. En este aspecto la invención es única ya que el proceso en sí se puede considerar como una autotransformación molecular de un solo material de partida inducida por medio ácido. Se evita el uso de otros materiales de partida, que normalmente se tienen que sintetizar, así como el uso de reactivos, que en algunos casos son caros y requieren especial precaución en su manejo.

30 3) Procedimiento experimental basado en un tratamiento ácido/base de óptimo rendimiento que conduce al producto final. Ventajosamente, la presente invención no requiere del uso de atmósfera inerte, disolventes secos, ni activación física (calor o radiación) para obtener el producto final.

4) Condiciones atmosféricas de reacción. A diferencia de otras metodologías anteriormente descritas para la obtención de tintes de indolizina que requieren temperaturas en torno a 100°C, la presente invención se lleva a cabo en condiciones atmosféricas, las cuales son ideales por simplificar el procedimiento y disminuir los costes de producción.

5) Bajo impacto ambiental por emplear un medio de reacción respetuoso con el medio ambiente. Se evita el uso de disolventes tales como dioxano, piridina, cloroformo o benceno, que son empleados en otras metodologías y en algunos casos implican una elevada toxicidad y demostrado carácter carcinógeno.

6) Selectividad muy alta. La nueva indolizina se obtiene con un absoluto control de la regioselectividad y estereoselectividad. Así, se obtiene un único regioisómero de los cinco posibles y un único diastereoisómero de los dos posibles. Es decir, de los diez posibles isómeros del producto sólo se obtiene uno.

La presente invención se refiere, por tanto, a una indolizina nueva 1,3,7-trisustituida de fórmula (*E*)-3-aril-3-[3-aril-1-(dibencilamino)indolizin-7-il]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona, con propiedades solvatocrómicas y un procedimiento novedoso, selectivo y efectivo de síntesis de esta indolizina a partir de indolizinas preformadas más sencillas.

Conviene destacar, que se puede partir de indolizinas purificadas o no purificadas. Sin embargo, partiendo de indolizinas no purificadas el proceso empleado será del tipo "one-pot" (en un solo matraz de reacción), obteniendo rendimientos similares pero con una disminución del coste y tiempo de producción.

De forma más concreta, el procedimiento de la invención comprende las fases de:

- Tratamiento de indolizinas del tipo 3-arilindolizin-*N,N*-dibencil-1-amina con medio ácido,
- Agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente,

- Neutralización mediante la adición de un medio básico,
- Extracción de la fase orgánica, seguida de un lavado con medio básico de la fase orgánica, secado y evaporación del disolvente, y
- Purificación del crudo de reacción resultante, mediante métodos cromatográficos o recristalización para obtener la indolizina (*E*)-3-aril-3-[3-aril-1-(dibencilamino)indolizin-7-il]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona pura.

Adicionalmente, la indolizina pura obtenida se puede poner en disolución para su aplicación como tinte.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Para complementar la descripción que seguidamente se va a realizar y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, se acompaña a la presente memoria descriptiva, formando parte integrante de la misma, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

La figura 1 muestra el esquema de reacción para el procedimiento de síntesis de la nueva indolizina. El compuesto 1 muestra la estructura de la indolizina de partida 3-arilindolizin-*N,N*-dibencil-1-amina. Con un primer tratamiento ácido a temperatura ambiente y una segunda etapa de neutralización, se obtiene el compuesto 2 que representa la estructura de la (*E*)-3-aril-3-[3-aril-1-(dibencilamino)indolizin-7-il]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona descrita en la presente invención.

REALIZACIÓN PREFERENTE A LA INVENCION

La invención presenta la síntesis de un nuevo tipo de indolizina, la (*E*)-3-aril-3-[3-aril-1-(dibencilamino)indolizin-7-il]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona.

La nueva indolizina (*E*)-3-aril-3-[3-aril-1-(dibencilamino)indolizin-7-il]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona, representada en la Figura 1 como el compuesto 2, se obtuvo por tratamiento de la indolizina de partida (compuesto 1 de la Figura 1) con medio ácido, concretamente, ácido acético.

5

En un modo de realización preferente, las etapas del procedimiento de síntesis son las siguientes:

- En un procedimiento típico, se añaden 3 mL de ácido acético glacial a 0.5 mmol de la indolizina de partida del tipo 3-arilindolizin-*N,N*-dibencil-1-amina.
- La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. La agitación se mantiene durante 6 horas.
- A continuación se lleva a cabo una neutralización, mediante la adición de disolución saturada de bicarbonato de sodio.
- Se realiza una extracción con acetato de etilo con 3 porciones de 10 mL. La fase orgánica se lava con disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 mL) y se seca con sulfato de magnesio anhidro. A continuación se evapora el disolvente.
- Finalmente, se lleva a cabo la purificación del crudo de reacción resultante. Esta purificación se puede realizar mediante TLC preparativa si se trata de cantidades pequeñas de producto (gel de sílice, hexano/EtOAc), mediante cromatografía en columna para cantidades más grandes (gel de sílice, hexano/EtOAc), o alternativamente por recristalización en EtOH para obtener una mayor pureza.

25

Con esta metodología se consigue introducir un sustituyente en la posición 7 de la indolizina de partida, que procede de otra molécula de la misma indolizina. Este sustituyente es un grupo cromóforo que se incorpora selectivamente, obteniendo un único isómero de todos los posibles, y que le otorga al producto una elevada conjugación y propiedades de tinte solvatocrómico.

30

Se han llevado a cabo ensayos en los que el sustituyente Ar de la indolizina de partida es un grupo fenilo (Ph), dando lugar a (*E*)-3-[1-(dibencilamino)-3-

fenilindolizin-7-il]-3-fenil-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona con las siguientes propiedades:

Ar = Ph	
Rendimiento	70 %
Punto de fusión	139.0 – 140.4 °C (EtOH)
R _f (hexano/EtOAc 6:4)	0.66
m/z (impacto electrónico)	596 (M ⁺ +1, 24%), 595 (M ⁺ , 53%)
Análisis elemental	C 84.92, H 5.58, N 7.19
λ _{max}	493 (CH ₃ CN) púrpura rojizo a c = 8.4 × 10 ⁻⁵ M

- 5 Tabla 1. Caracterización de la nueva indolizina obtenida cuando la indolizina de partida presenta como sustituyente en posición 3 un grupo fenilo.

En otro ejemplo de realización, en el que el sustituyente Ar de la indolizina de partida es un grupo *p*-tolilo, se obtiene (*E*)-3-[1-(dibencilamino)-3-(*p*-tolil)indolizin-

- 10 7-il]-1-(piridin-2-il)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona con las siguientes propiedades:

Ar = <i>p</i>-tolilo	
Rendimiento	80 %
Punto de fusión	174.3 – 175.4 °C (EtOH)
R _f (hexano/EtOAc 8:2)	0.34
m/z (impacto electrónico)	624 (M ⁺ +1, 24%), 623 (M ⁺ , 48%)
Análisis elemental	C 84.61, H 6.02, N 6.61
λ _{max}	498 (CH ₃ CN) púrpura rojizo a c = 8.0 × 10 ⁻⁵ M

Tabla 2. Caracterización de la nueva indolizina obtenida cuando la indolizina de partida presenta como sustituyente en posición 3 un grupo *p*-tolilo.

15

La indolizina pura obtenida es un sólido de color naranja rojizo con propiedades solvatocrómicas. Es decir, al ponerlo en disolución adquiere un color distinto en función del disolvente utilizado, y por tanto, la longitud de onda de absorción

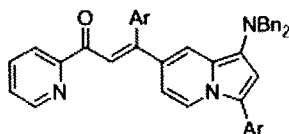
también varía. Así, se han obtenido los siguientes tintes, poniendo en disolución las indolizinas obtenidas en la presente invención:

Disolvente	λ_{\max}	Color ($c = 2 \times 10^{-5}$ M)
Hexano	520	Rosa claro
Diclorometano	511	Violeta rosado
Cloroformo	526	Violeta
1,4-Dioxano	504	Rosa
Etanol	519	Violeta
Acetonitrilo	493	Naranja
<i>N,N</i> -Dimetilformamida	505	Rosa

- 5 Tabla 3. Longitudes de onda de absorción del tinte de indolizina Ar = Ph en función del disolvente utilizado.

REIVINDICACIONES

- 1.- Indolizina 1,3,7-trisustituida de fórmula (E)-3-aril-3-[3-aril-1-(dibencilamino)indolizin-7-il]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona y estructura química:



- 2.- Procedimiento de síntesis de la indolizina según la reivindicación 1, que partiendo de indolizinas del tipo 3-arilindolizin-*N,N*-dibencil-1-amina, comprende las fases:
- 10 - Tratamiento de las indolizinas de partida con medio ácido,
 - Agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente,
 - Neutralización mediante la adición de un medio básico,
 - Extracción de la fase orgánica, seguida de un lavado con medio básico de la fase orgánica, secado y evaporación del disolvente, y
- 15 - Purificación del crudo de reacción resultante, mediante métodos cromatográficos o recristalización para obtener la indolizina (E)-3-aril-3-[3-aril-1-(dibencilamino)indolizin-7-il]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona pura.
- 3.- Procedimiento de síntesis de la indolizina, según la reivindicación 2, donde el medio ácido empleado para el tratamiento de la indolizina de partida es ácido acético.
- 4.- Procedimiento de síntesis de la indolizina, según la reivindicación 2, donde la agitación de la mezcla tiene lugar durante al menos 6 horas.
- 25 5.- Procedimiento de síntesis de la indolizina, según la reivindicación 2, donde para la neutralización se emplea una disolución saturada de bicarbonato de sodio.

6.- Procedimiento de síntesis de la indolizina, según la reivindicación 2, donde la purificación del crudo de reacción resultante se realiza mediante recristalización en EtOH.

5 7.- Tinte obtenido a partir de la indolizina (*E*)-3-aril-3-[3-aril-1-(dibencilamino)indolizin-7-il]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona descrita en la reivindicación 1.

10 8.- Procedimiento de obtención del tinte según la reivindicación 7, poniendo en disolución orgánica la indolizina (*E*)-3-aril-3-[3-aril-1-(dibencilamino)indolizin-7-il]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona descrita en la reivindicación 1, con un disolvente seleccionado de entre Hexano, Diclorometano, Cloroformo, 1,4-Dioxano, Etanol, Acetonitrilo y N,N-Dimetilformamida, dando un color diferente en función del disolvente que se utilice.

15

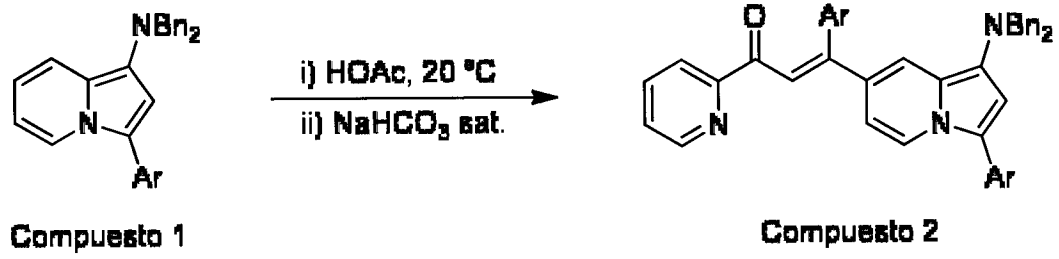


Fig. 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201301191

②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.12.2013

②③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ROTARU, A. et al. "Synthesis and properties of fluorescent 1,3-substituted mono and biindolizines". ARKIVOC 2009, Volumen xiii, páginas 287-299. Ver página 287, resumen e introducción; página 289, esquema 1, compuestos 3a-e.	1-8
A	DELATTRE, F. et al. "Structural investigations of pyridin-4-yl indolizine modified β -cyclodextrin derivatives as fluorescent chemosensors for organic guest molecules". Carbohydrate Research 2005, Volumen 340, páginas 1706-1713. [Disponible en línea el 31.05.2005]. Ver página 1706, resumen y cuadro 1.	1-8
A	MAIBORODA, D.A. & BABAEV, E.V. "Ring cleavage reactions in the series of azoloazines with a bridging nitrogen atom (Review)". Chemistry of Heterocyclic Compounds 1995, Volumen 31, Número 11, páginas 1251-1279. Ver página 1252, párrafo 2 y esquema 2; apartado II.B, páginas 1257-1258, ejemplos 25-27.	1-8
A	HICKMAN, J.A. & WIBBERLEY, D.G. "Indolizines. Part VI. Ring-opening Reactions of 3-Amino and 3-Nitroso-indolizines". Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 1972, páginas 2958-2962. Ver página 2958, resumen y esquema; página 2960, esquema 3.	1-8
A	YAN, B. & LIU, Y. "Gold-Catalyzed Multicomponent Synthesis of Aminoindolizines from Aldehydes, Amines, and Alkynes under Solvent-Free Conditions or in Water". Organic Letters 2007, Volumen 9, Número 21, páginas 4323-4326. [Disponible en línea el 14.09.2007]. Ver página 4323, resumen; página 4325, tabla 2, compuesto 98.	1-8
A	ALBADALEJO, M.J. et al. "Synthesis of Indolizines and Heterocyclic Chalcones Catalyzed by Supported Copper Nanoparticles". Chemistry: A European Journal 2013, Volumen 19, Número 17, páginas 5242-5245. [Disponible en línea el 07.03.2013]. Ver página 5243, tabla 2, compuestos 4aea y 4aeb.	1-8
A	ES 2236150 T3 (L'OREAL) 05.09.2001, reivindicaciones 1,28.	1-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
17.02.2015

Examinador
G. Esteban García

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D471/04 (2006.01)

C09B57/00 (2006.01)

C09B67/32 (2006.01)

C09B67/44 (2006.01)

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

C07D, C09B

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

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, REGISTRY, HCAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, XPESP, XPESP2, EMBASE, NPL, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 17.02.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-8	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-8	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ROTARU, A. et al. ARKIVOC 2009, Vol. xiii, pp. 287-299	2009
D02	DELATTRE, F. et al. Carbohydrate Research 2005, Vol. 340, pp. 1706-1713	31.05.2005
D03	MAIBORODA, D.A. & BABAEV, E.V. Chemistry of Heterocyclic Compounds 1995, Vol. 31, Nº 11, pp. 1251-1279.	1995
D04	HICKMAN, J.A. & WIBBERLEY, D.G. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions1 1972, pp. 2958-2962	1972
D05	YAN, B. & LIU, Y. Organic Letters 2007, Vol. 9, Nº 21, pp. 4323-4326.	14.09.2007

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es una **indolizina** 1,3,7-trisustituída, un procedimiento para su síntesis a partir de una 3-arilindolizina-*N,N*-dibencil-1-amina, un **tinte** basado en dicha indolizina y el procedimiento de obtención de dicho tinte.

El documento D01 divulga una serie de indolizinas sustituidas en las posiciones 1 y 3 que presentan fluorescencia y, por tanto, son útiles como tintes fluorescentes o marcadores biológicos (ver página 287, resumen e introducción). Algunas de estas moléculas presentan un anillo de piridina como sustituyente en posición 7 (ver página 289, esquema 1, compuestos **3a-e**).

De la misma forma, el documento D02 divulga una serie de derivados de ciclodextrinas que comprenden una indolizina sustituida con un grupo piridilo en la posición 7, así como un estudio de los efectos de los sustituyentes sobre las conformaciones y las propiedades espectroscópicas de los mismos y su utilidad como quimiosensores moleculares y para la detección de moléculas orgánicas volátiles y derivados de adamantano (ver página 1706, resumen y cuadro 1).

En los derivados de indolizina divulgados en ambos documentos, y a diferencia de lo que ocurre en los compuestos de la invención, el grupo piridilo se encuentra unido directamente al núcleo de indolizina.

El documento D03 presenta un estudio sobre las reacciones de apertura de los fragmentos de cinco y seis miembros de estructuras bicíclicas de azoloquinas con un nitrógeno puente, como son las indolizinas (ver página 1251, resumen), en las que se produce la ruptura heterolítica del enlace 4-5 en el esqueleto de la indolizina sustituida, cuyo resultado es la transferencia del par de electrones del enlace al átomo de nitrógeno (ver página 1252, párrafo 2 y esquema 2). Así, en presencia de un nucleófilo se produce la ruptura tipo *exo* del anillo de cinco miembros, que da lugar a la formación de una piridina, y está favorecida si el centro del sustrato que va a sufrir el ataque nucleófilo contiene un sustituyente donador de electrones (ver apartado II.B, páginas 1257-1258, ejemplos 25-27).

El documento D04 divulga igualmente reacciones de apertura de indolizinas sustituidas (ver página 2958, resumen). Así, la hidrogenación catalítica de 3-nitrosoindolizinas da lugar a *cis*-3-(2-piridil)-acrilonitrilos y propionitrilos (ver página 2958, esquema), mientras que la hidrólisis de 3-aminoindolizinas con ácido clorhídrico permite obtener ácidos 3-(2-piridil)propiónicos (ver página 2960, esquema 3).

Aunque el procedimiento de apertura de anillos de indolizina divulgado en los documentos D03 y D04 constituye un antecedente del procedimiento de obtención de los compuestos de la invención, se diferencia de éste en la diferente sustitución de las indolizinas utilizadas como compuestos de partida, además de que no divulga la reacción posterior entre las piridinas obtenidas y moléculas de las indolizinas de partida que no han sufrido apertura.

El documento D05 divulga una serie de aminoindolizinas sintetizadas mediante una reacción de acoplamiento multicomponente/cicloisomerización de aldehídos heteroaromáticos, aminas y alquinos (ver página 4323, resumen). Entre los compuestos divulgados se encuentra el compuesto **98**, 3-fenil-*N,N'*-dibencil-1-indolizina, que responde a la fórmula general **1** de la invención y, por tanto, es uno de las indolizinas de partida que se utilizan para obtener los compuestos de la invención de fórmula **2** (ver página 4325, tabla 2).

Los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, divulga o contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia las indolizinas 1,3,7-trisustituidas de fórmula (E)-3-aril-3-[3-aril-1-(dibencilamino)indolizin-7-il]-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona de fórmula **2** (reivindicación independiente 1) y, por tanto, tampoco hacia un procedimiento para su obtención a partir de una 3-arilindolizin-*N,N*-dibencil-1-amina (reivindicación independiente 2), un tinte obtenido a partir de ellas (reivindicación independiente 7) ni hacia un procedimiento de obtención de dicho tinte (reivindicación independiente 8).

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-8** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.