

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 177**

51 Int. Cl.:

C07D 213/73 (2006.01)

C07D 207/337 (2006.01)

C07D 213/42 (2006.01)

C07D 213/56 (2006.01)

G01N 31/22 (2006.01)

G01N 21/76 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2014 PCT/US2014/012303**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14116578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2014 E 14743478 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 2948430**

54 Título: **Fenilacetilenos**

30 Prioridad:

23.01.2013 US 201361755773 P

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

22.02.2021

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF OREGON (100.0%)
1238 University of Oregon
Eugene OR 97403-1238, US**

72 Inventor/es:

**HALEY, MICHAEL;
JOHNSON, DARREN;
ENGLE, JEFF y
CARROLL, CALDEN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 807 177 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

Fenilacetilenos

RECONOCIMIENTO DE APOYO GUBERNAMENTAL

5 Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno con el número de subvención R01-GM087398 otorgado por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

ANTECEDENTES

10 La síntesis de nuevas moléculas diseñadas para unirse o detectar e informar de la presencia de un sustrato particular es un área de la química que está atrayendo la atención. Existe una falta general de moléculas hospedantes específicas de ligando, tales como hospedantes específicos para iones tóxicos y pequeñas moléculas de interés. También hay una escasez de hospedantes específicos que informen de sucesos de unión, por ejemplo, al exhibir un cambio espectral con la unión, tal como una respuesta fluorescente alterada. De hecho, las estructuras de los complejos de coordinación fluorescentes generalmente no se conocen bien, lo que hace que el diseño racional de hospedantes y sensores funcionales sea una tarea difícil.

15 El interés en los sensores supramoleculares para la detección de analitos ha recibido considerable atención a lo largo de las últimas dos décadas. Dichos sistemas explotan las interacciones no covalentes entre una molécula huésped y una molécula hospedante para inducir un cambio en el hospedante (por ejemplo, cambio de RMN, color, fluorescencia, comportamiento electroquímico, etc.). Estos sistemas son ventajosos en comparación con los quimiosímetros, debido a que estas interacciones no covalentes son reversibles, lo que permite controlar dinámicamente un analito. Podría decirse que el más poderoso de estos sensores explota un cambio de fluorescencia/colorimétrico debido a su sensibilidad inherente.

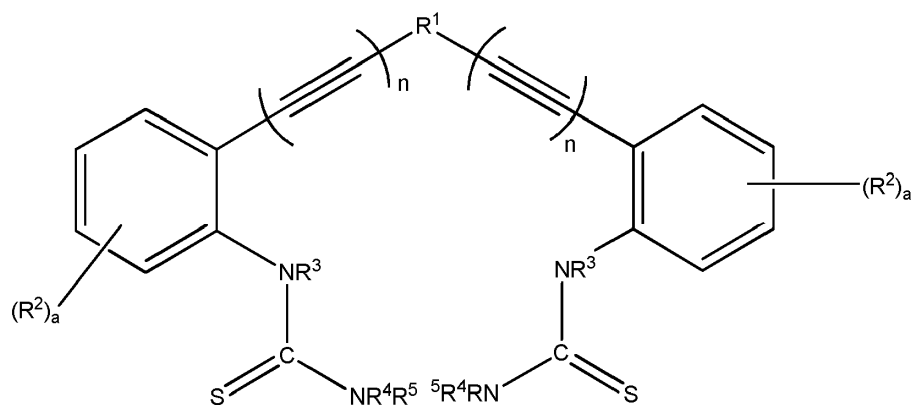
La detección de especies iónicas, en particular la detección selectiva de una especie iónica particular en presencia de otra, es difícil. La detección de especies aniónicas es un desafío particular, ya que los aniones son difíciles de unir y generalmente son más grandes que los cationes, lo que conduce a una relación carga-radio más pequeña.

25 El documento US 2011/015396 A1 se refiere a una clase de compuestos de fenilacetileno personalizables, así como a composiciones y métodos para su uso como compuestos hospedantes para la unión de ligandos.

SUMARIO

En el presente documento se describen compuestos hospedantes o receptores que se unen a dianas de interés. En una realización, los compuestos se unen a iones, tales como iones metálicos. En particular, los iones metálicos tóxicos, que incluyen aniones y cationes, se unen por realizaciones de los compuestos hospedantes descritos.

30 Se describe aquí, pero no se reivindica, un compuesto, o un protonato o una sal del mismo, que tiene la fórmula de:



Fórmula I

en la que R^1 es un grupo aromático opcionalmente sustituido;

n es 1 o 2;

35 cada R^2 se selecciona independientemente de un alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o amida;

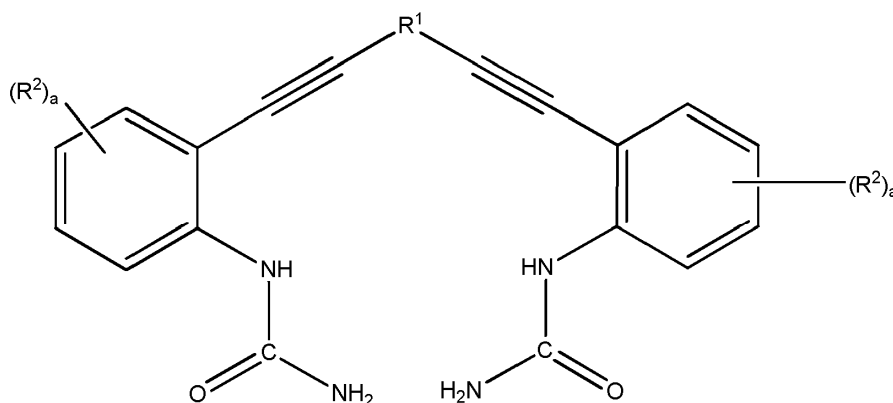
a es 0 a 4;

R³ es H o un alquilo opcionalmente sustituido;

cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, acilo, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o -C(O)R⁸; y

R⁸ es H, alquilo, aralquilo o arilo.

- 5 Se describe aquí, en una realización de la invención reivindicada, un compuesto, o un protonato o una sal del mismo, que tiene la fórmula de:



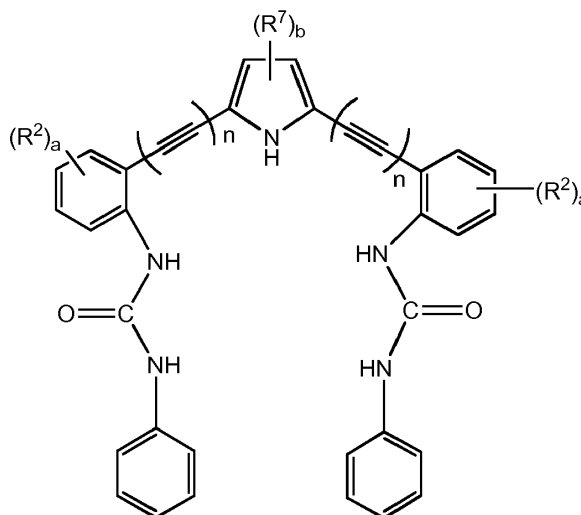
Fórmula II

en la que R¹ es un grupo aromático sustituido con un aminoalcoxi, alquilamino, nitro, o -NH₂;

- 10 cada R² se selecciona independientemente de un alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o amida; y

a es 0 a 4.

Se describe aquí, pero no se reivindica, un compuesto, o un protonato o una sal del mismo, que tiene la fórmula de:



Fórmula III

- 15 en la que cada R⁷ es independientemente alquilo, alquilo sustituido, un resto de poliéter, carboxilo, carboxilo sustituido, carbamato, carbonato sustituido, carboniloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, halógeno, nitro, amino, ariloxi, ciano, hidroxilo, o sulfonilo;

b es 0 a 2;

- 20 n es 1 o 2;

cada R² se selecciona independientemente de un alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o amida; y

a es 0 a 4.

5 Se describe aquí adicionalmente un método para detectar la presencia de una diana de interés en un sistema, que comprende poner en contacto un compuesto como se describe aquí con una muestra del sistema.

Los compuestos ejemplares exhiben cambios en sus propiedades espectrales tras la unión del ligando. En consecuencia, también se describen métodos para usar los compuestos hospedantes para detectar dianas de interés, incluyendo dianas neutras, catiónicas y aniónicas.

10 Lo anterior se hará más evidente a partir de la siguiente descripción detallada, que procede con referencia a las figuras que se acompañan.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 ilustra un complejo de $2H_5^+ \cdot Cl^- \cdot BF_4^-$ que muestra el marco de enlace de hidrógeno penta-coordinado propuesto.

15 La FIG. 2 representa los espectros de emisión de fluorescencia del compuesto 5 en H₂O/1% de TFA en presencia de diversas sales de sodio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 Las siguientes explicaciones de términos y métodos se proporcionan para describir mejor los presentes compuestos, composiciones y métodos, y para guiar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente descripción. También debe entenderse que la terminología usada en la descripción tiene el propósito de describir realizaciones y ejemplos particulares solamente, y no pretende ser limitante.

“Acilo” se refiere al grupo de la fórmula RC(O)-, en la que R es un grupo orgánico.

El término “alifático” incluye grupos alquilo, alqueno, alquino, alquilo halogenado y cicloalquilo como se describió anteriormente. Un grupo “alifático inferior” es un grupo alifático ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

25 El término “alcoxi” se refiere a una configuración de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico y sus combinaciones, que incluye de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, que incluye un átomo de oxígeno en el punto de unión. Un ejemplo de un “grupo alcoxi” está representado por la fórmula -OR, en la que R puede ser un grupo alquilo, opcionalmente sustituido con, por ejemplo, un grupo alqueno, alquino, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilo halogenado, o heterocicloalquilo, como se describe
30 aquí. Los grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, ciclopropoxi, ciclohexiloxi, y similares.

El término “alquilo” se refiere a un grupo alifático que es un grupo hidrocarbonado saturado ramificado o no ramificado de 1 a 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo, y similares. Un grupo “alquilo inferior” es un
35 hidrocarburo saturado, ramificado o no ramificado, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

El término “amina” o “amino” se refiere a un grupo de la fórmula -NRR', en la que R y R' pueden ser, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilo halogenado, o heterocicloalquilo descrito anteriormente.

40 El término “amida” se refiere a la fórmula -C(O)NRR', en la que R y R' pueden ser, independientemente, un grupo hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, aralquilo, cicloalquilo, alquilo halogenado, o heterocicloalquilo, descrito anteriormente.

El término “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos arilo (descritos a continuación). Un ejemplo particular de un grupo aralquilo es un grupo bencilo.

45 El término “arilo” se refiere a cualquier grupo aromático basado en carbono, que incluye, pero no se limita a, fenilo, naftilo, etc. El término “aromático” también incluye “grupos heteroarilo”, que se definen como grupos aromáticos que tienen al menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Los ejemplos de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno, azufre, y fósforo. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquino, alqueno, arilo, haluro, nitro, amino, éster, cetona, aldehído, hidroxilo, ácido carboxílico, o alcoxi, o el grupo arilo puede estar no sustituido

50 “Carbonilo” se refiere a un radical de la fórmula -C(O)-. Los grupos que contienen carbonilo incluyen cualquier sustituyente que contenga un doble enlace carbono-oxígeno (C=O), incluyendo los grupos acilo, amidas, grupos

carboxi, ésteres, ureas, carbamatos, carbonatos y cetonas y aldehídos, tal como los sustituyentes basados en -COR o -RCHO en los que R es un alifático, heteroalifático, alquilo, heteroalquilo, hidroxilo, o una amina secundaria, terciaria o cuaternaria. "Carboniloxi" se refiere a un grupo del -OC(O)R en el que R es un grupo alifático (por ejemplo, alquilo) o aromático (por ejemplo, arilo).

- 5 "Carbonato" se refiere a un grupo de la fórmula -OC(O)O-. "Carbonato sustituido" se refiere a un grupo de la fórmula -OC(O)OR. Del mismo modo, como se usa aquí, el término "carbamato" se refiere a un grupo de la fórmula -OC(O)N(R)-, en la que R es H, o un grupo alifático, tal como un grupo alquilo inferior o un grupo aralquilo.

"Carboxilo" se refiere a un radical -COOH. Carboxilo sustituido se refiere a -COOR, en el que R es alifático, heteroalifático, alquilo, heteroalquilo, o un ácido carboxílico o éster.

- 10 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede ocurrir, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Grupos opcionalmente sustituidos, tales como "alquilo sustituido", se refiere a grupos, tales como un grupo alquilo, que tienen de 1-5 sustituyentes, típicamente de 1-3 sustituyentes, seleccionados de alcoxi, alcoxi opcionalmente sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminoacilo, aminoaciloxi, arilo, carboxialquilo, cicloalquilo
15 opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclijo opcionalmente sustituido, hidroxi, tiol y tioalcoxi.

El término "fosforilo" se refiere a restos de la fórmula -P(O)OR-, en la que R puede ser H, un resto alifático o aromático, un catión o un par solitario de electrones. Los restos de fosforilo pueden sustituirse adicionalmente para formar fosforamidatos, fosfatos y fosfonatos.

- 20 La expresión "resto de poliéter" puede ser un oligómero (que incluye dímeros y unidades de repetición superiores) o un polímero. Los restos de poliéter ilustrativos incluyen los derivados de un poliéter alifático (por ejemplo, paraformaldehído, polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, y politetrametilenglicol, y los derivados de un poliéter aromático (por ejemplo, polifenil éter o poli(óxido de p-fenileno)). Un resto de poliéter preferido deriva de PEG, también denominado aquí como un poli(óxido de etileno). El PEG puede ser un PEG de cadena lineal o un PEG ramificado. El
25 PEG también incluye metoxipolietilenglicol. En ciertas realizaciones, el número de unidades de óxido de etileno que se repiten en el resto de PEG puede oscilar de 2 a 50, más particularmente de 2 a 10. El resto de poliéter puede enlazarse covalentemente al motivo central mediante procedimientos de PEGilación.

El término "sulfonilo" se refiere al radical -SO₂-. El grupo sulfonilo puede sustituirse adicionalmente con una variedad de grupos para formar, por ejemplo, ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.

- 30 También se contemplan derivados protegidos del compuesto descrito. En Greene y Wuts Protective Groups in Organic Synthesis; 3^{ra} ed.; John Wiley & Sons, Nueva York, 1999, se describe una variedad de grupos protectores adecuados para uso con los compuestos descritos.

- 35 Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución de los compuestos descritos aquí se pueden seleccionar por alguien de pericia normal en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica y además mediante los métodos expuestos en esta descripción.

- 40 Los compuestos hospedantes descritos son útiles, entre otros, como compuestos de unión a iones. A modo de ejemplo, los aniones específicos unidos por los compuestos descritos incluyen, pero no se limitan a, aniones metálicos tóxicos, aniones haluro, carboxilatos, fosfatos, sulfatos, oxalatos, tereftalatos, fosfolípidos, nucleótidos, oligonucleótidos, ADN, ARN, polioxometalatos aniónicos, u oxoaniones tal como pertecnetato.

- 45 Las fórmulas estructurales proporcionadas aquí incluyen sales de los compuestos ilustrados. Dichas sales pueden formarse cuando los compuestos hospedantes descritos poseen al menos un grupo básico que puede formar sales de ácido-base con ácidos. Los ejemplos de grupos básicos presentes en los compuestos hospedantes descritos ejemplares incluyen grupos amino o grupos imino. Los ejemplos de ácidos inorgánicos que pueden formar sales con tales grupos básicos incluyen, pero no se limitan a, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los grupos básicos también pueden formar sales con ácidos carboxílicos orgánicos, ácidos sulfónicos, sulfoácidos o fosfoácidos o ácido sulfámico N-sustituido, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido glucárico, ácido glucurónico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido
50 mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido embónico, ácido nicotínico o ácido isonicotínico, y, además, con aminoácidos, por ejemplo con α -aminoácidos, y también con ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroximetanosulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido bencenodisulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, 2- o 3-fosfoglicerato, glucosa-6-fosfato o ácido N-ciclohexilsulfámico (con formación de los ciclamatos), o con otros compuestos orgánicos ácidos, tal
55 como el ácido ascórbico.

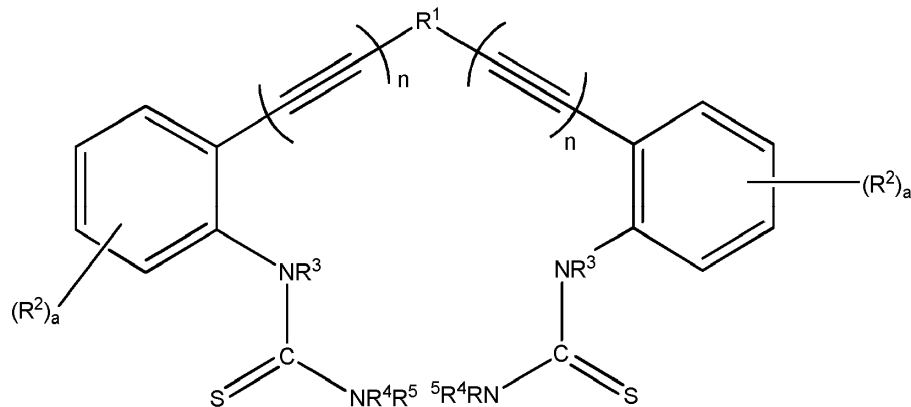
De manera similar, las sales se pueden formar cuando los compuestos hospedantes descritos poseen al menos un grupo ácido que puede formar sales de ácido-base con bases. Los ejemplos de grupos ácidos presentes en los

5 compuestos hospedantes descritos ejemplares incluyen restos de ácido carboxílico y grupos sulfonamida. Los compuestos que incluyen al menos un grupo ácido pueden formar sales de ácido-base con una base inorgánica u orgánica. Los ejemplos de sales formadas a partir de bases inorgánicas incluyen sales de los compuestos descritos aquí con metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalino-térreos, incluyendo calcio y magnesio, y similares. De manera similar, las sales de compuestos ácidos con una base orgánica, tal como una amina (como se usa aquí, los términos que se refieren a aminas deben entenderse que incluyen sus ácidos conjugados, a menos que el contexto indique claramente que se pretende la amina libre), incluyendo las sales formadas con aminoácidos básicos, aminas alifáticas, aminas heterocíclicas, aminas aromáticas, piridinas, guanidinas y amidinas. Además, también se pueden usar contraiones de amonio cuaternario.

10 Además, las fórmulas estructurales aquí están destinadas a cubrir, cuando corresponda, las formas solvatadas y no solvatadas de los compuestos. "Solvato" se refiere a un compuesto asociado físicamente con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluyendo, a modo de ejemplo, aductos covalentes y solvatos enlazados por hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" engloba tanto la fase de disolución como los solvatos aislables. Los solvatos representativos incluyen compuestos asociados con etanol, compuestos asociados con metanol, y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la o las moléculas de solvente son H₂O. Los complejos de solvatos pueden describirse en forma abreviada, por ejemplo, como (1·H₂O)₂, que se refiere a un hidrato, más específicamente a un complejo 2+2 del compuesto 1 con agua.

20 Los compuestos descritos aquí pueden cristalizarse, y pueden proporcionarse en una única forma cristalina o como una combinación de diferentes polimorfos de cristal. Como tal, los compuestos se pueden proporcionar en una o más formas físicas, tales como diferentes formas de cristal, cristalinas, cristalinas líquidas o no cristalinas (amorfas). Dichas formas físicas diferentes de los compuestos pueden prepararse usando, por ejemplo, diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización. Alternativa o adicionalmente, se pueden preparar diferentes polimorfos, por ejemplo, llevando a cabo recristalizaciones a diferentes temperaturas y/o alterando las velocidades de enfriamiento durante la recristalización. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante cristalografía de rayos X, o en algunos casos mediante otra técnica espectroscópica, tal como espectroscopía de RMN en fase sólida, espectroscopía IR, o mediante calorimetría diferencial de barrido.

25 Se describen aquí, pero no se reivindican, los compuestos, o sales de los mismos, que tienen la fórmula I:



30 en la que R¹ es un grupo aromático opcionalmente sustituido;

n es 1 o 2;

cada R² se selecciona independientemente de un alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o amida;

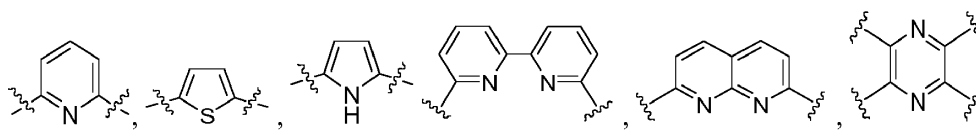
a es 0 a 4;

35 R³ es H o un alquilo opcionalmente sustituido;

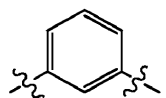
cada R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, acilo, aralquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o -C(O)R⁸; y

R⁸ es H, alquilo, aralquilo o arilo.

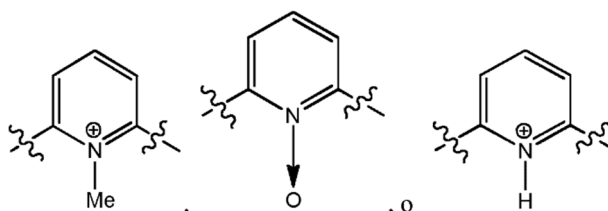
40 R¹ puede ser cualquier grupo aromático, tal como fenileno, o un grupo heteroaromático, pero típicamente R¹ comprende un grupo N-heteroaromático. Por ejemplo, en compuestos de Fórmula I, R¹ es un grupo piridilo. Los grupos R¹ ejemplares adicionales incluyen, sin limitación, grupos biperidilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrol, imidazol, triazol, tiofeno, tiazol, furilo y oxazolilo. A modo de ejemplo, tales grupos R¹ se pueden seleccionar de



0



En ciertos compuestos, R¹ puede ser:



5

R¹ puede estar sustituido con alquilo, alquilo sustituido, un resto de poliéter, carboxilo, carboxilo sustituido, carbamato, carbonato sustituido, carboniloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, halógeno, nitro, amino, ariloxi, ciano, hidroxilo, o sulfonilo.

En ciertos compuestos de Fórmula I, n es 1.

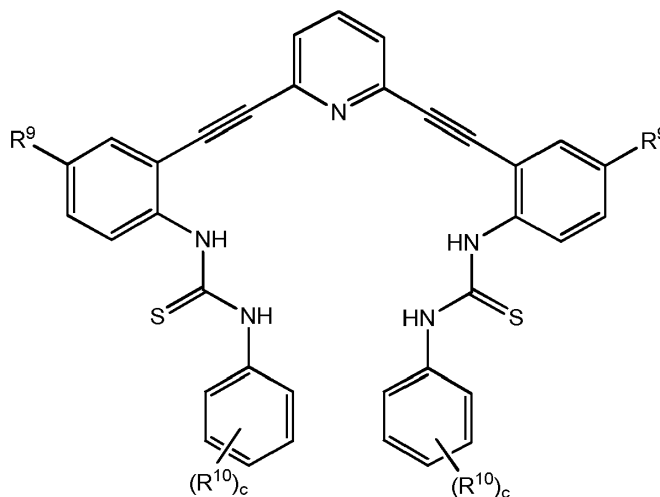
10 En ciertos compuestos de Fórmula I, R² es un alquilo inferior tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o terc-butilo.

En ciertos compuestos de Fórmula I, a es 0. En ciertas realizaciones, a es 1.

En ciertos compuestos de Fórmula I, R³ es H.

En ciertos compuestos de Fórmula I, R⁴ es H, y R⁵ es arilo opcionalmente sustituido (particularmente fenilo).

15 Se describen aquí, pero no se reivindican, los compuestos de fórmula I que tienen la fórmula la:

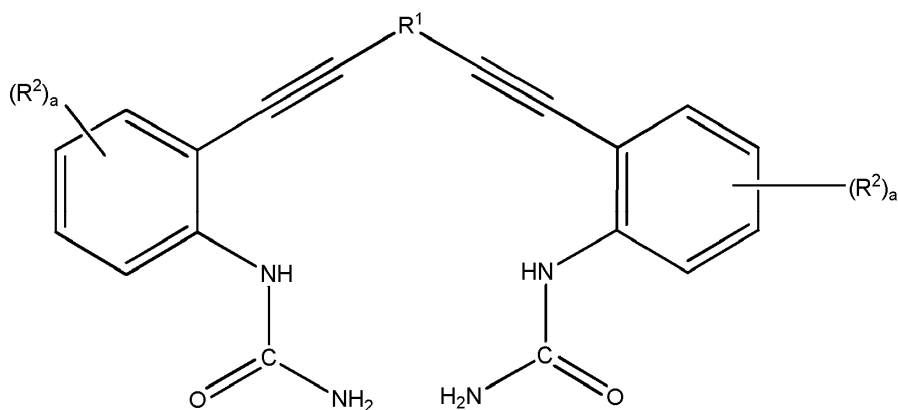


20 en la que R⁹ es un alquilo inferior tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o terc-butilo; R¹⁰ se selecciona independientemente de un alquilo inferior, halógeno, nitro, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o amida; y c es 0 a 5. En ciertos compuestos de Fórmula la, R¹⁰ es un nitro En ciertos compuestos de Fórmula la, c es 1, y R¹⁰ está en una posición *para* con respecto al resto de tiourea. En ciertos compuestos de Fórmula la, R⁹ es t-butilo, c es 1, R¹⁰ es nitro y está en una posición *para* con respecto al resto de tiourea. En ciertos compuestos de Fórmula la, R⁹ es t-butilo, c es 1, R¹⁰ es metoxi y está en una posición *para* con respecto al resto de tiourea. En ciertos compuestos de Fórmula la, R⁹ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, o tetracosilo; y R¹⁰ es metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi ciclopropoxi, o ciclohexiloxi, y está en una posición *para* con respecto al resto de tiourea.

25

Los compuestos de fórmula I son sensores colorimétricos. Por ejemplo, pueden sufrir un cambio de color (es decir, de un primer color a un segundo color) y/o gelificación en presencia de aniones específicos (por ejemplo, con haluros y perclorato). Además, los compuestos de fórmula I exhiben una acidez de urea mejorada, lo que puede conducir a una unión más estrecha/más fuerte a una diana de interés.

5 En una realización de la invención reivindicada, los compuestos, o protonatos o sales de los mismos, tienen la fórmula II:

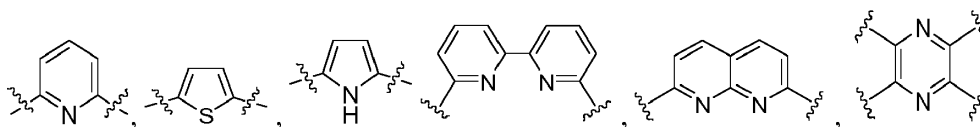


en la que R¹ es un grupo aromático sustituido con un aminoalcoxi, alquilamino, nitro o -NH₂;

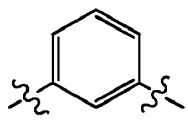
10 cada R² se selecciona independientemente de un alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o amida; y

a es 0 a 4.

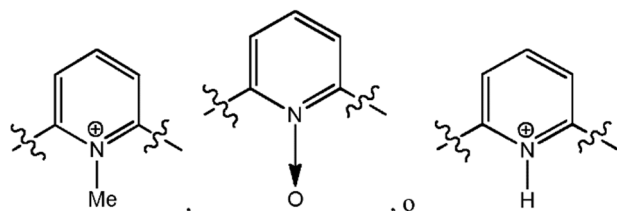
15 R¹ puede incluir cualquier grupo aromático, tal como fenileno, o un grupo heteroaromático, pero típicamente R¹ comprende un grupo N-heteroaromático. Por ejemplo, en una realización, R¹ es un grupo piridilo. Los grupos R¹ ejemplares adicionales incluyen, sin limitación, grupos bipiridilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrol, imidazol, triazol, tiofeno, tiazol, furilo y oxazolilo. A modo de ejemplo, tales grupos R¹ se pueden seleccionar de



o



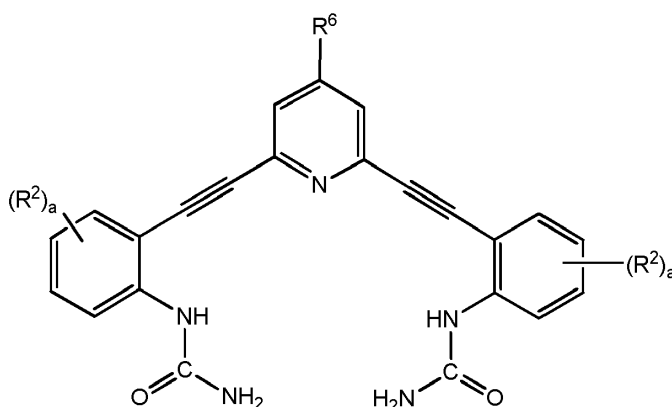
En ciertos compuestos, R¹ puede ser:



20

En ciertas realizaciones a es 0. En ciertas realizaciones, a es 1, y R² está preferiblemente en una posición *para* con respecto al resto de urea terminal.

En una realización, los compuestos, o sus sales, tienen la fórmula IIa:



en la que R^6 es un aminoalcoxi, alquilamino, nitro o $-NH_2$;

cada R^2 se selecciona independientemente de un alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o amida; y

5 a es 0 a 4.

En ciertas realizaciones, R^6 es un aminoalcoxi tal como, por ejemplo, $-O(CH_2)_dNR^{11}R^{12}$, en el que d es 1 a 10, preferiblemente 1 a 4, más preferiblemente 1, 2, 3 o 4; y cada R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo inferior. En ciertas realizaciones, cada uno de R^{11} y R^{12} es H, o cada uno de R^{11} y R^{12} es metilo.

10 En ciertas realizaciones, R^6 es un alquilamino tal como, por ejemplo, $-NR^{11}R^{12}$, cada R^{11} y R^{12} son independientemente H o alquilo inferior, con la condición de que al menos uno de R^{11} o R^{12} sea un alquilo inferior. En ciertas realizaciones, cada uno de R^{11} y R^{12} es un alquilo inferior tal como metilo.

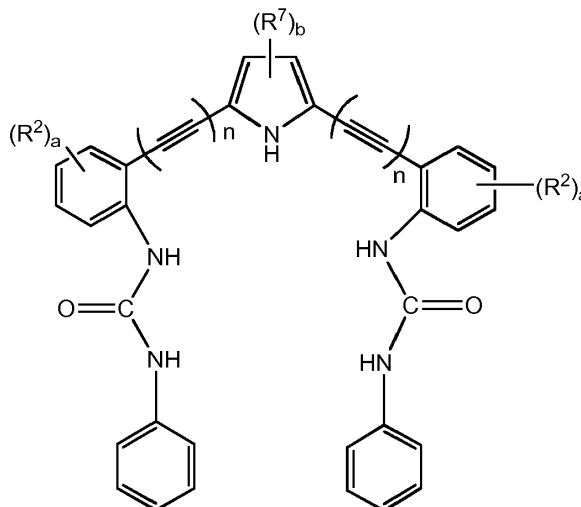
En ciertas realizaciones del compuesto de fórmula IIa, a es 0. En ciertas realizaciones del compuesto de fórmula IIa, a es 1, y R^2 está preferiblemente en una posición *para* con respecto al resto de urea terminal.

15 En ciertas realizaciones, R^2 está en una posición *para* con respecto al resto de urea terminal, y se selecciona de $-C(O)OH$, $-C(O)NHR^{20}$, o $-C(O)OR^{20}$, en el que R^{20} se selecciona de H, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, decilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, o tetracosilo; a es 0 o 1; y R^6 es $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, o nitro.

20 Los sensores fluorescentes existentes que se usan para la detección de aniones de cloruro generalmente sufren un mecanismo de extinción fluorescente. Se describe aquí un sensor fluorescente completamente orgánico (compuesto de fórmula II) que se enciende en presencia de cloruro en disolventes o mezclas acuosas. Por ejemplo, el compuesto puede usarse en mezclas acuosas que incluyen una fuente de ácido tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido tetrafluorobórico, o ácido fórmico. El compuesto también puede ser un sensor fluorescente completamente orgánico que se enciende en una mezcla que contiene metanol. Con el fin de superar el problema de la extinción de haluros, se aprovecha un mecanismo de emisión inducida por agregación, mediante el cual los complejos hospedante-huésped se agregan y posteriormente fluorescen. Estos sistemas podrían resultar valiosos para la formación de imágenes de cloruro, y podrían proporcionar una prueba de un concepto con respecto al uso de la emisión inducida por agregación para detectar analitos notoriamente difíciles de detectar.

30 Los compuestos de urea terminal de fórmula II muestran una respuesta de activación por fluorescencia en un entorno acuoso. Los compuestos de urea terminal de fórmula II son sensores completamente orgánicos que pueden "encenderse" en el agua. Por "completamente orgánico" se quiere decir que los compuestos no son nanopartículas inorgánicas o complejos organometálicos. En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula II son selectivos para cloruro en sistemas acuosos. Aunque no está sujeta a ninguna teoría, se cree que la fluorescencia se "enciende" debido a la emisión inducida por agregación (AIE). A diferencia de la mayoría de los sensores hospedante/huésped 1:1, se cree que el hidrógeno del compuesto de fórmula II se enlaza al cloruro, lo que hace que el fluoróforo se haga rígido y permite el apilamiento intermolecular entre las subunidades de fluoróforo-huésped. Estos apilamientos (no el complejo hospedante/huésped 1:1 en sí) son altamente emisores.

Se describen aquí, pero no se reivindican, los compuestos, o sales de los mismos, que tienen la fórmula III:



5 en la que cada R^7 es independientemente alquilo, alquilo sustituido, un resto de poliéter, carboxilo, carboxilo sustituido, carbamato, carbonato sustituido, carboniloxi, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, halógeno, nitro, amino, ariloxi, ciano, hidroxilo, o sulfonilo;

b es 0 a 2;

n es 1 o 2;

cada R^2 se selecciona independientemente de un alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o amida; y

10 a es 0 a 4.

En ciertos compuestos de fórmula III, R^7 es alquilo inferior, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o terc-butilo.

En ciertos compuestos de fórmula III, b es 0.

En ciertos compuestos de fórmula III, n es 1.

15 En ciertos compuestos de fórmula III, R^2 es alquilo inferior, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o terc-butilo.

En ciertos compuestos de fórmula III, a es 0. En ciertos compuestos de fórmula III, a es 1, y R^2 está preferiblemente en una posición *para* con respecto al resto de fenilurea terminal, particularmente un alquilo inferior, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o terc-butilo.

20 En ciertos compuestos de fórmula III, a es 1; R^2 está en una posición *para* con respecto al resto de fenilurea terminal, y es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o terc-butilo; n es 1; b es 1; y R^7 es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, o nitro.

En ciertos compuestos de fórmula III, a es 1; R^2 está en una posición *para* con respecto al resto de fenilurea terminal, y es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o terc-butilo; n es 1; y b es 0.

25 Ciertos compuestos de fórmula III proporcionan un núcleo neutro que presenta un protón ácido al núcleo para la unión del anión, lo que significa que los compuestos de fórmula III no requieren protonación para la unión.

Los compuestos descritos aquí incluyen sus formas protonadas, formas de sal, y formas de N-óxido.

Los compuestos hospedantes descritos son útiles para unir y/o detectar ligandos, en particular ligandos iónicos, incluyendo ligandos catiónicos y aniónicos. Los ligandos pueden ser inorgánicos u orgánicos, pero generalmente son inorgánicos. Típicamente, para unir ligandos aniónicos, los compuestos hospedantes están protonados. Los ejemplos particulares de ligandos aniónicos unidos y/o reconocidos por los compuestos hospedantes descritos incluyen, sin limitación, sulfato, hidrogenosulfato, perclorato o nitrato. Los compuestos hospedantes ejemplares exhiben selectividad o reconocimiento de la unión a ligando. Los compuestos hospedantes pueden exhibir selectividad en la unión del ligando o informar de la presencia de un ligando. Por ejemplo, una propiedad espectral de un compuesto hospedante, tal como la fluorescencia, puede cambiar al unirse ciertos ligandos, pero no otros. Los ejemplos de los

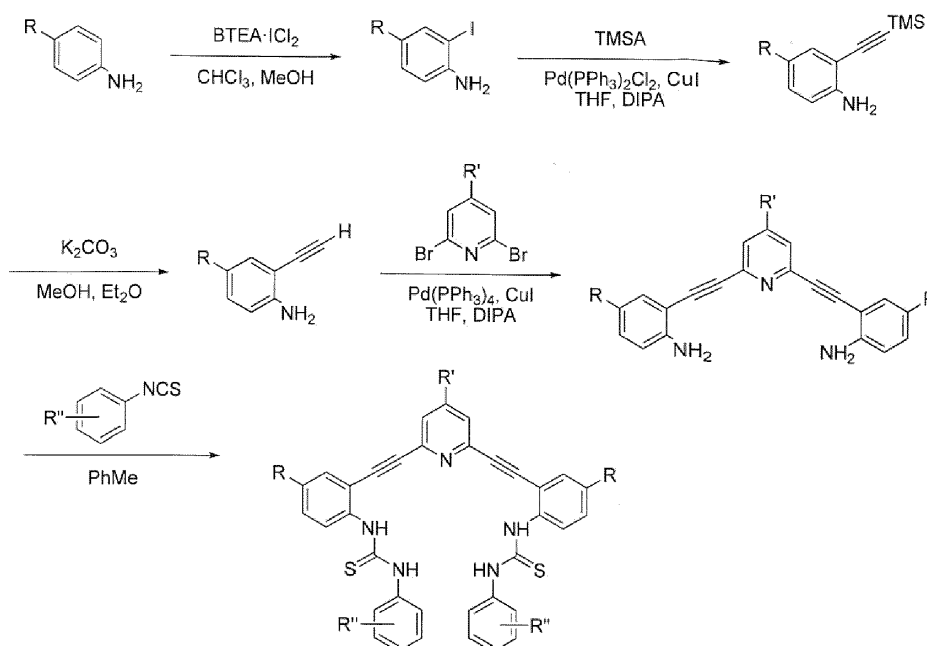
compuestos hospedantes descritos se han diseñado para unirse a sales que contienen metales particulares, particularmente metales tóxicos, que incluyen, sin limitación, Pb, As, Zn, U, Ca, Cd y Hg.

- 5 Se ha demostrado para compuestos ejemplares descritos aquí que las propiedades espectrales, tales como los espectros de UV-Vis, cambian notablemente al unirse a diferentes huéspedes. Por ejemplo, la conjugación extendida inherente a los derivados de 2,6-bis(2-anilinoetil)piridinas produce propiedades de emisión distintas, que se usarán para monitorizar las interacciones con las moléculas huéspedes. Los compuestos ejemplares pueden distinguir entre diferentes huéspedes aniónicos, tal como entre Cl⁻, que induce un cambio en los espectros de UV-vis de ciertos compuestos, y Br⁻, que no induce tales cambios.

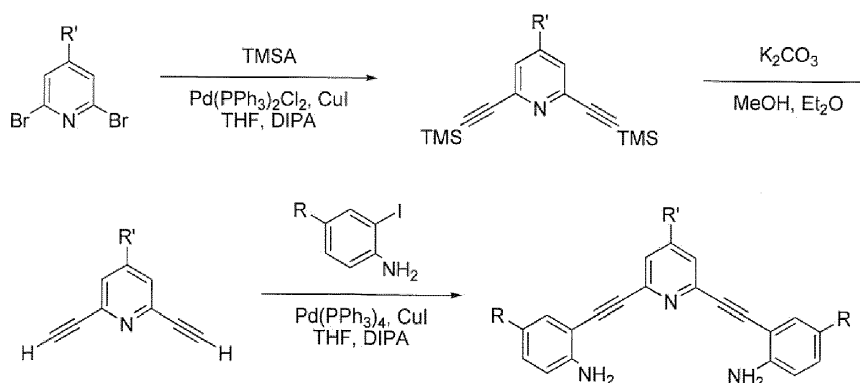
- 10 Esta capacidad discriminatoria es más marcada cuando el receptor está protonado. Esto indica que estos receptores específicos pueden discriminar entre diferentes huéspedes, y son sensibles al pH y pueden adaptarse para uso en disoluciones de acidez específica.

Ejemplos

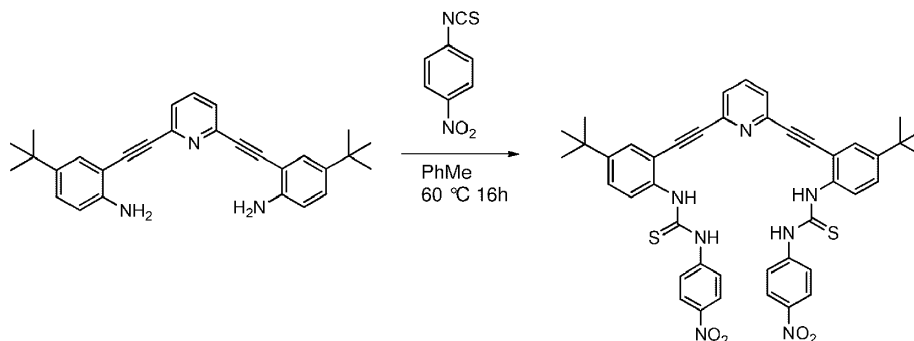
A continuación, se muestra un esquema de síntesis para un compuesto de fórmula I:



- 15 Ruta alternativa al andamiaje central principal:



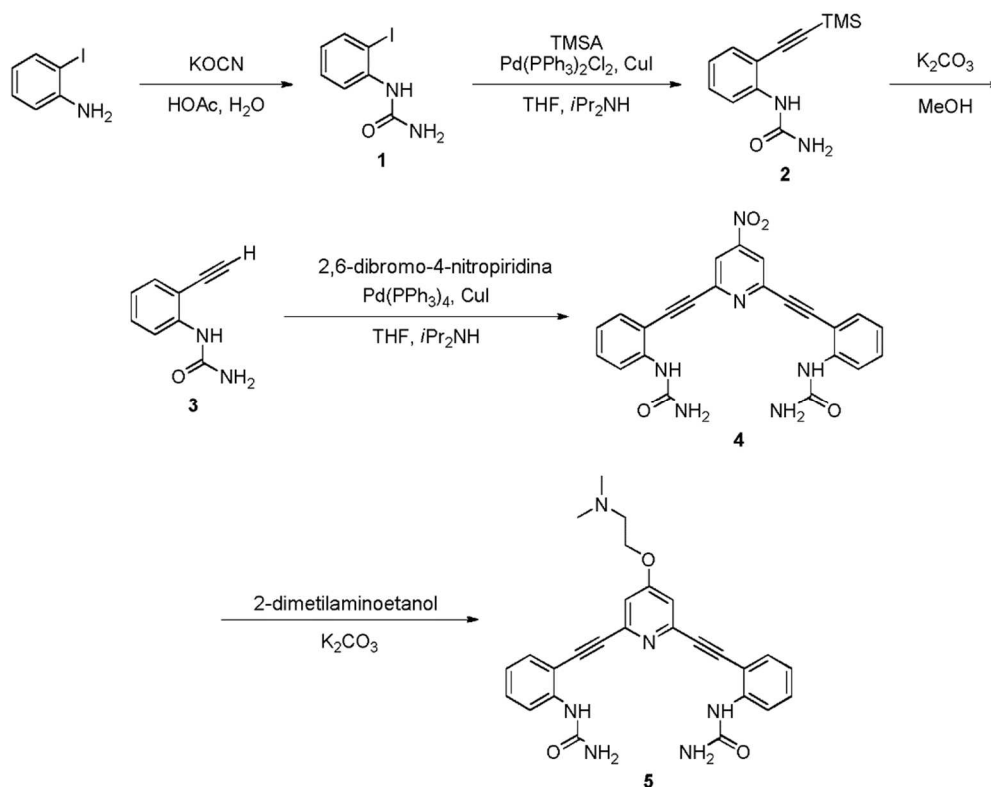
Un compuesto específico puede sintetizarse como sigue:



El producto resultante tenía un color naranja vibrante (cuando se protonaba con HBF_4). El producto experimentó un cambio de color cuando se añadieron sales de tetrabutilamonio de los siguientes aniones al producto protonado con HBF_4 en acetonitrilo: Cl^- , Br^- , I^- , ClO_4^- , AcO^- , NO_3^- , H_2PO_4^- .

5

A continuación, se muestra un esquema de síntesis para un ejemplo de un compuesto de fórmula II según la invención reivindicada:



En primer lugar, la 2-yodoanilina se hace reaccionar con cianato de potasio para proporcionar el intermediario 1 funcionalizado con ureido. El compuesto 1 se etinila después usando técnicas estándar de acoplamiento cruzado de Sonogashira, dando el intermedio 2 protegido con TMS. La desprotección de 2 se logra usando carbonato de potasio en metanol, y el producto 3 resultante se acopla a 2,6-dibromo-4-nitropiridina usando técnicas estándar de acoplamiento cruzado de Sonogashira. El compuesto 4 se hace reaccionar entonces con 2-dimetilaminoetanol y carbonato de potasio para producir el producto 5 deseado en rendimientos modestos.

El compuesto 5 es soluble en agua cuando se protona. Para estos estudios, se prepararon muestras como sus correspondientes sales de ácido trifluoroacético. Se preparó una disolución madre de $500 \mu\text{M}$ de 5 usando TFA al 1% (acuoso). Esta disolución madre se dividió entonces en 10 x alícuotas de 1 ml. A cada alícuota se le añadió una sal de sodio diferente (exceso de 500 veces con respecto al hospedante).

La observación más inmediata fue que muchas de las disoluciones se volvieron opacas tras la adición de una sal de sodio. Tras el examen con una lámpara UV de mano de 365 nm, se hizo evidente que las disoluciones turbias también eran fluorescentes (Figura 2). Además, se observó que la disolución que contenía NaCl presentaba un color azul verdoso muy distinto. Una característica notable es que este sensor parece ser selectivo para el cloruro con respecto

20

a otros haluros y a otros interferentes comunes. Por ejemplo, cuando las muestras se excitan a 425 nm, solo fluoresce cloruro (y en mucho menor grado perclorato). Este sensor aprovecha la AIE para superar este obstáculo.

Sorprendentemente, este comportamiento de agregación no sigue la serie de Hoffmeister anticipada, lo que indica que la activación de la fluorescencia no se debe simplemente a un efecto de eliminación de sales por precipitación, sino que se debe a una interacción específica de cloruro-hospedante. Aunque no está sujeta a ninguna teoría, se cree que cuando está presente un huésped adecuado, se une dentro del hospedante a través de una estructura de enlace de hidrógeno penta-coordinado que conduce a una restricción de la rotación. Con la molécula bloqueada en una conformación rígida, se agrega, y los agregados resultantes son fluorescentes. Cuando hay un huésped presente que no se ajusta tan bien, puede ocurrir una agregación, pero las características de fluorescencia disminuyen significativamente.

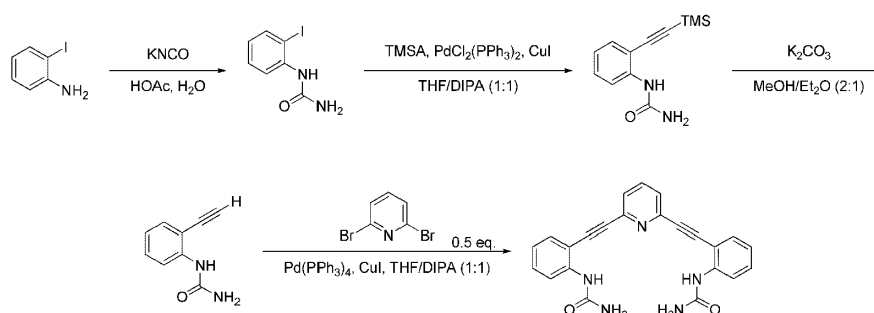
Para investigar las afinidades de unión relativas para diversas sales, se realizaron valoraciones de RMN H^1 con el hospedante protonado con TFA en DMSO- $d_6/0,5\%$ de H_2O . Si bien estas valoraciones no son una comparación directa con los sistemas acuosos que se muestran en la Figura 2, proporcionan pruebas de que el compuesto 5 se une preferentemente a Cl^- con respecto a otros aniones (Tabla 1).

Tabla 1

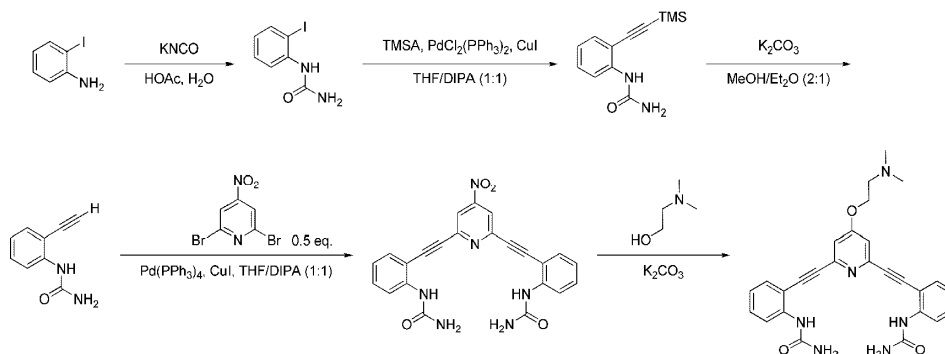
Sal de tetrabutilamonio	Constante de unión (M^{-1}) *
TBACl	162
TBABr	26
TBAI	-
TBANO ₃	-
TBAHSO ₄	-
TBAH ₂ PO ₄	-
TBAClO ₄	-
TBAOAc	Desconocido

Otros compuestos descritos aquí pueden sintetizarse como se muestra a continuación:

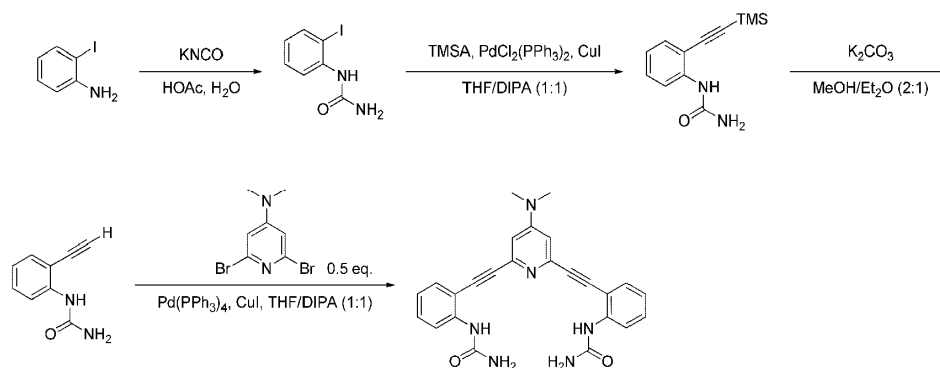
Esquema 1



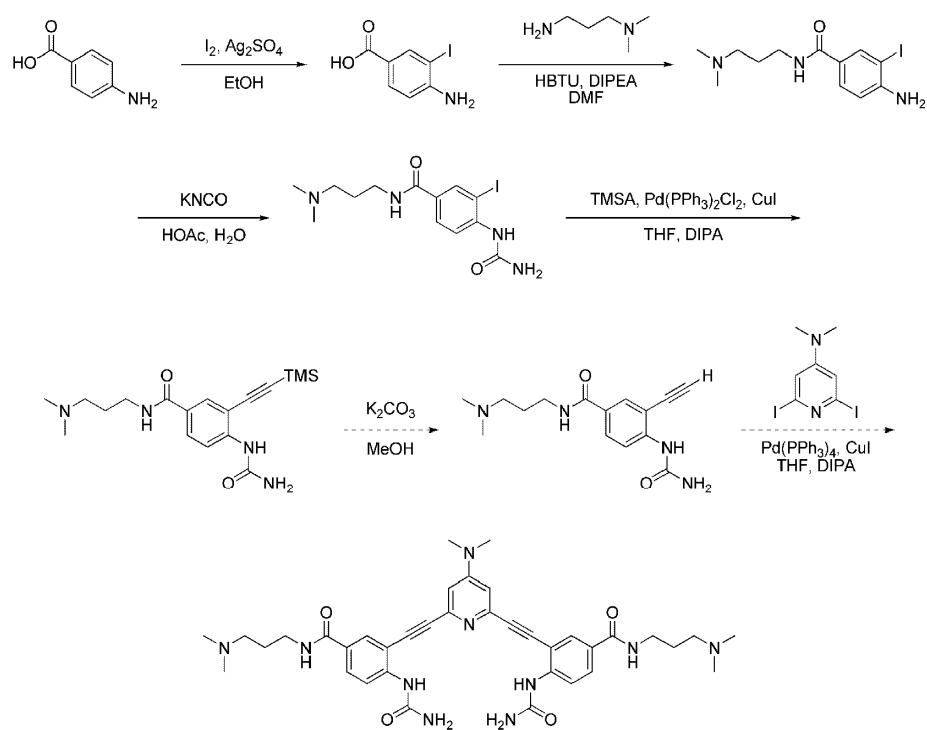
Esquema 2



Esquema 3

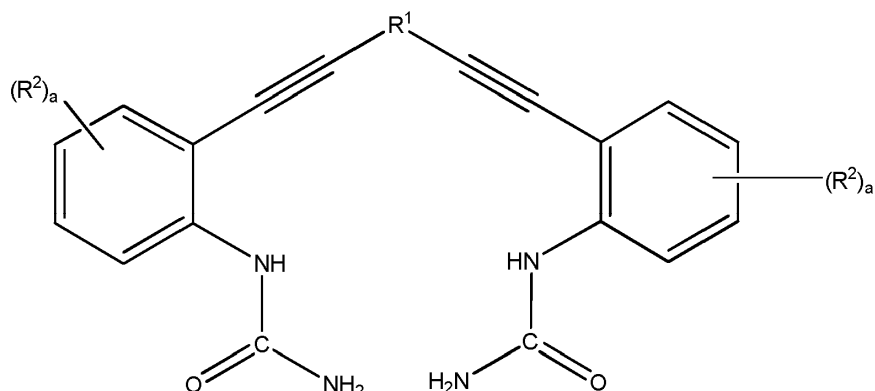


Esquema 4



REIVINDICACIONES

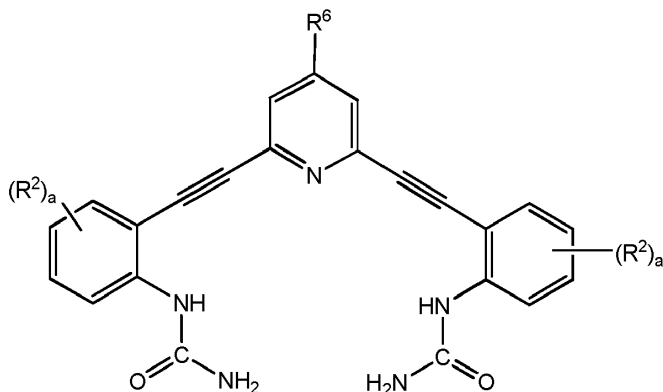
1. Un compuesto, o un protonato o una sal del mismo, que tiene la fórmula de:



Fórmula II

- 5 en la que R¹ es un grupo aromático sustituido con un aminoalcoxi, alquilamino, nitro, o -NH₂;
 cada R² se selecciona independientemente de un alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o amida; y
 a es 0 a 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula de:



Fórmula IIa

- 10 en la que R⁶ es un aminoalcoxi, alquilamino, nitro o -NH₂;
 cada R² se selecciona independientemente de un alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, alcoxi opcionalmente sustituido, carboxilo opcionalmente sustituido, o amida; y
 15 a es 0 a 4.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁶ es -O(CH₂)_dNR¹¹R¹², en el que d es de 1 a 10; y cada R¹¹ y R¹² es independientemente H o alquilo inferior.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que cada uno de R¹¹ y R¹² es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, o terc-butilo.

20 5. El compuesto de la reivindicación 3, en el que cada uno de R¹¹ y R¹² es H.

6. El compuesto de la reivindicación 3, en el que cada uno de R¹¹ y R¹² es metilo

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, en el que d es 2.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que a es 0.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que R² es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, o terc-butilo.
- 5 10. Un método para detectar la presencia de un anión en un sistema, que comprende poner en contacto un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 con una muestra del sistema; opcionalmente en el que el sistema comprende un sistema acuoso.
11. El método de la reivindicación 10, en el que el método incluye detectar la presencia de un anión haluro.
12. El método de la reivindicación 10, en el que el método es para detectar la presencia de un cloruro en un sistema acuoso.
- 10 13. El método de la reivindicación 12, en el que el método incluye poner en contacto el compuesto con un cloruro en el sistema acuoso, dando como resultado una emisión de fluorescencia.

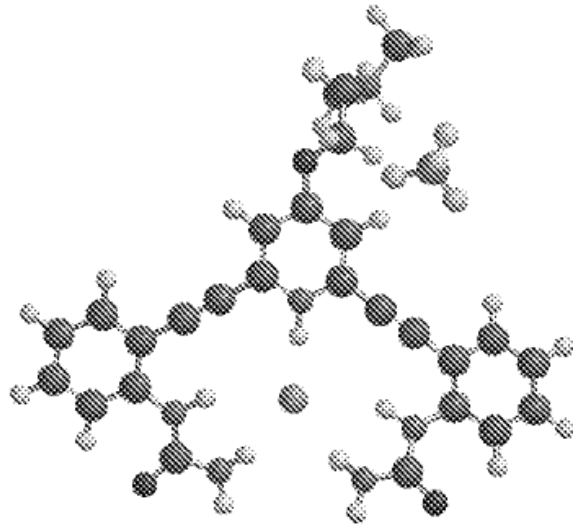


FIG. 1

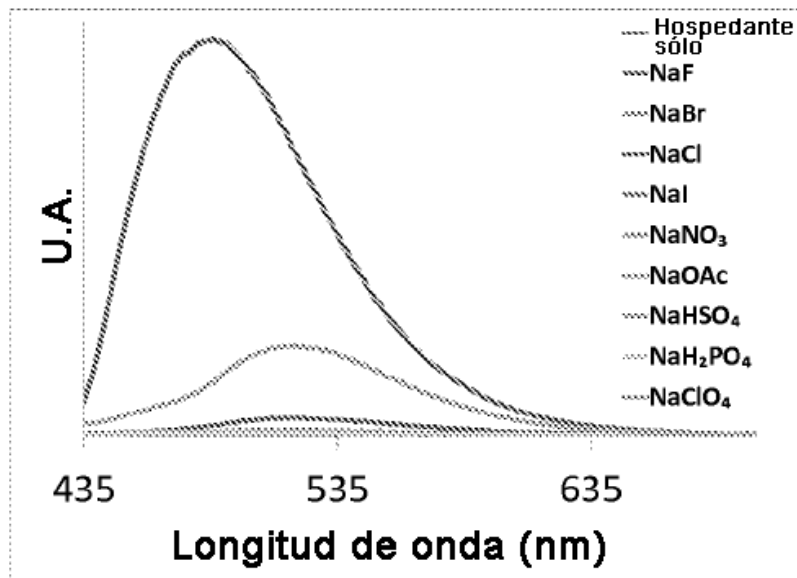


FIG. 2