

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 923 998**

21 Número de solicitud: 202230243

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

C09B 57/00 (2006.01)

C09K 11/07 (2006.01)

G03C 1/735 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

21.03.2022

43 Fecha de publicación de la solicitud:

03.10.2022

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(80.0%)**

**Avenida de Séneca, 2
28040 Madrid (Madrid) ES y
UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO / EUSKAL
HERRIKO UNIBERTSITATEA (20.0%)**

72 Inventor/es:

**DE LA MOYA CERERO, Santiago;
MORENO JIMENEZ, Florencio;
LORA MAROTO, Beatriz;
RAY LEIVA, César;
SCHAD ALBURQUERQUE, Cristóbal Martín;
BAÑUELOS PRIETO, Jorge y
DÍAZ NORAMBUENA, Carolina**

54 Título: **NUEVOS COLORANTES BODIPY SOLUBLES EN AGUA MEDIANTE FUNCIONALIZACIÓN
SENCILLA EN BORO**

57 Resumen:

Nuevos colorantes BODIPY solubles en agua mediante funcionalización sencilla en boro.

La conocida hidrofobicidad de los BODIPYs y sus análogos más comunes constituye una limitación importante a su empleo óptimo en algunas aplicaciones que requieren solubilidad en agua, por lo que resulta de interés la obtención de BODIPYs solubles en agua o medios altamente hidrofílicos a partir de BODIPYs precursores convencionales.

La invención se refiere el diseño estructural, acceso sintético y solubilidad en agua de un nuevo grupo de colorantes moleculares hidrofílicos pertenecientes a la familia de los BODIPYs, que presentan como ventajas la generalidad y facilidad de su obtención a partir de colorantes BODIPY convencionales (basados en F-BODIPY), implicando dicha preparación la mínima perturbación de las propiedades fotofísicas del colorante de partida, así como una significativa robustez química y fotofísica, lo cual implica su potencial uso en aplicaciones fotónicas, físicas y químicas en medios acuosos o altamente hidrofílicos.

ES 2 923 998 A1

DESCRIPCIÓN

**NUEVOS COLORANTES BODIPY SOLUBLES EN AGUA MEDIANTE
FUNCIONALIZACIÓN SENCILLA EN BORO**

5

La presente invención se refiere un nuevo conjunto de colorantes BODIPY solubles en agua o medios hidrofílicos y sus características. También se refiere a los métodos generales para su preparación eficiente a partir de colorantes BODIPY estándar (4,4-difluorobodipys). Por tanto, la invención se engloba en el campo de los colorantes orgánicos, y su uso en aplicaciones fotónicas y químicas que requieren la adecuada solubilización de en agua o medios hidrofílicos.

10

SECTOR DE LA TÉCNICA

15

La invención se enmarca en el sector químico, y más concretamente en el sector de los colorantes y pigmentos solubles en agua para aplicaciones fotónicas avanzadas, incluidas las de la industria farmacéutica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

Los BODIPYs (4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenos) constituyen una importante familia de colorantes orgánicos fluorescentes caracterizada por presentar alta capacidad para absorber y emitir luz en bandas espectrales relativamente estrechas, así como una química bien conocida que posibilita la modulación de las propiedades fotofísicas. Esta modulación también permite el acceso a fotosensibilizadores triplete, de baja capacidad emisiva, pero fundamentales para la consecución de una amplia variedad de procesos fotoquímicos de interés, tales como la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Todos estos factores han potenciado el uso generalizado de los BODIPYs y sus análogos, como los azaBODIPYs (4-bora-3a,4,8-triaza-s-indacenos) o los BOPHYs (quelatos diborados derivados de 1,2-bis[(pirrol-2-il)metileno]hidracina), como colorantes activos en una amplia variedad de aplicaciones fotónicas en diversas áreas de impacto socio-económico, como son las relativas a la consecución de energía barata y segura, la sostenibilidad medio-ambiental o la salud (Z. Shi *et al. Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 7533-7567; M. Poddar *et al. Coord. Chem. Rev.* **2020**, 421, 213462; A. N. Bismillah *et al. Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 5631-5649; E. Bassan *et al. Chem. Sci.*

30

35

2021, 12, 6607-6628; P. De Bonfils *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1809-1824).

Sin embargo, la conocida hidrofobicidad de los BODIPYs y sus análogos más comunes constituye una limitación importante a su empleo óptimo en aplicaciones que requieren de su solubilización en agua o medios altamente hidrofílicos. Estas aplicaciones se encuentran generalmente enmarcadas en el campo de las bio-ciencias en general y de la bio-medicina en particular, y entre ellas destacan el uso de los BODIPYs como biomarcadores específicos en microscopía de fluorescencia y otras técnicas avanzadas de bioimagen, como sensores químicos para la determinación selectiva de analitos en medios acuosos, y como potenciales fotosensibilizadores avanzados para terapia fotodinámica (S. Kolemen *et al.* *Coord. Chem. Rev.* **2018**, 354, 121-134; A. M. Durantini *et al.* *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 144, 651-661; D. Wu *et al.* *Coord. Chem. Rev.* **2018**, 354, 74-97; M. L. Agazzi *et al.* *J. Photochem. Photobiol. C* **2019**, 40, 21-48; E. Bodio *et al.* *J. Porphyr. Phtalocyan.* **2019**, 23, 1159-1183; R. Prieto-Montero *et al.* *Photochem. Photobiol.* **2020**, 96, 458-477).

Hasta el momento, la solubilización de BODIPYs en agua se ha conseguido mediante su unión covalente a distintos restos hidrófilos, tanto de naturaleza iónica (sales de amonio o fosfonio, sulfonatos, sulfobetainas, fosfonatos, carbaniones, etc.) como neutra (poliéteres, carbohidratos, péptidos, oligonucleótidos, etc.) (L. Li *et al.* *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1963-1970; S. L. Niu *et al.* *Org. Lett.* **2009**, 11, 2049-2052; G. Fan *et al.* *Front. Chem. Sci. Eng.* **2014**, 8, 405-417). En la mayoría de los casos esta funcionalización solubilizante se lleva a cabo sobre las posiciones carbonadas, una o varias, del cromóforo BODIPY (S.-L. Niu *et al.* *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7229-7242; A. Romieu *et al.* *New J. Chem.* **2013**, 37, 1016; A. B. Nepomnyashchii *et al.* *J. Phys. Chem. C* **2013**, 117, 5599-5609; P. L. Kand *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 4970-4974; H. Yanai *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 5168-5172; J. Jiménez *et al.* *Chem. Commun.* **2021**, 57, 5750-5753; A. M. Gómez *et al.* *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 9181-9188), lo que conlleva la modificación, no siempre deseada de las propiedades fotofísicas del colorante de partida (p. ej. desplazamiento de las bandas de absorción y emisión, modificación de las capacidades de absorción y emisión, etc.).

En otros casos, esta derivatización dirigida a conseguir BODIPYs suficientemente solubles en medios acuosos se realiza en etapas previas a la construcción del cromóforo del colorante, mediante el empleo de precursores convenientemente

funcionalizados, bien con restos hidrofílicos (Ö. Dilek *et al. Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6911-6913; S. Zhu *et al. Org. Lett.* **2011**, 13, 438-441; L. J. Patalag *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 8766-8771), bien con grupos funcionales reactivos dirigidos a la consecución de dichos restos tras la construcción del colorante (J. Xu *et al. Biosens. Bioelectron.* **2014**, 56, 58-63 ; B. Wu *et al. Polymer Chem.* **2015**, 6, 4279-4289; K. M. Bardon *et al. ACS Omega* **2018**, 3, 13195-13199; M. Işık *et al. Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1421-1425; D. K. Mai *et al. Molecules* **2020**, 25, 3340). En ambos casos, esta aproximación implica un mayor número de pasos sintéticos para conseguir el colorante hidrofílico deseado, lo que encarece su precio.

Por todo ello, la incorporación de restos hidrofílicos solubilizantes a través del átomo de boro de los BODIPYs y sus análogos, una vez que éstos ya ha sido diseñados y contruidos para exhibir las propiedades fotofísicas óptimas requeridas para su uso en una aplicación específica final, aúna ventajas químicas y fotónicas, al permitir mayor generalidad, menor número de pasos sintéticos, y mínima perturbación de las propiedades fotofísicas ya optimizadas en el colorante de partida.

Se conocen ejemplos de colorantes BODIPY hidrofílicos obtenidos mediante la funcionalización del átomo de boro en F-BODIPYs (4,4-difluorobodipYs) precursores.

La mayoría de estos BODIPYs hidrofílicos están basados en C-BODIPY (BODIPY con dos restos carbonados unidos a boro) que implican restos etinilo (S. L. Niu *et al. Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 66-69; T. Bura *et al. Org. Lett.* **2011**, 13, 3072-3075; S. L. Niu *et al. Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7229-7242; A. Poirel *et al. Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 1252-1257; A. Sutter *et al. Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 11119-11130), habiéndose incluso patentado procedimientos para su preparación (CN102300868A, publicada el 28-11-2011; CN103865289A, publicada el 18-06-2014; CN105753892A, publicada el 13-07-2016), incluidos derivados basados en azaBODIPY (9-azaBODIPY) (CN106699786A, publicada el 16-04-2019). También se ha patentado la preparación de C-BODIPYs hidrofílicos que incorporan átomos de yodo en su estructura como agentes fotodinámicos antimicrobianos (WO2021169661A1, publicada el 02-09-2021). Sin embargo, todos estos C-BODIPYs y C-azaBODIPYs requieren del empleo de reactivos organometálicos (generalmente reactivos de Grignard) para conseguir la funcionalización deseada en el átomo de boro, generalmente en combinación con condiciones de alta temperatura de reacción, lo que impide su aplicación general a colorantes de partida (F-BODIPYs y análogos) que presentan grupos funcionales

incompatibles con dichos reactivos y/o condiciones de reacción. Además, es conocido que estos derivados pueden exhibir una significativa menor robustez química y fotofísica que los F-BODIPYs de partida (Prieto-Castañeda *et al.*, ChemPhotoChem 2019, 3, 75-85). Todo ello constituye un límite para la aplicación general de esta aproximación (C-BODIPY basados en etinilo) a la consecución de BODIPYs y análogos de BODIPY hidrofílicos.

En menor medida se han descrito ejemplos de colorantes BODIPY solubles en agua obtenidos mediante funcionalización en boro con dos restos oxigenados (O-BODIPYs) (A. Blázquez-Moraleja *et al.* Dyes Pigments **2019**, 170, 107545; B. Brizet *et al.* Org. Biomol. Chem. **2013**, 11, 7729-7737), existiendo una única patente en la que se describe la preparación de O-BODIPYs hidrofílicos que incorporan átomos de yodo en su estructura como agentes fotodinámicos antimicrobianos (WO2021169661A1, publicada el 02-09-2021). Sin embargo, es bien conocido que estos colorantes suelen exhibir una significativa menor robustez química y fotofísica que los F-BODIPYs de partida (E. Bodio *et al.* Dyes Pigments **2019**, 160, 700-710), lo que constituye un límite para la aplicación general de esta aproximación (O-BODIPY) a la consecución de BODIPYs y análogos de BODIPY hidrofílicos. Además, en ciertos casos se requiere del empleo de condiciones severas de reacción para conseguir la funcionalización deseada sobre el átomo de boro, tales como altas temperaturas, empleo de microondas, alta ratio estequiométrica reactivo/colorante, etc.

Por último, también se ha conseguido la solubilización en agua de colorantes BODIPY mediante su incorporación a nanopartículas hidrofílicas (p. ej., A. Hoji *et al.* Eur. Polymer J. **2020**, 141, 110058), pero esta aproximación limita el uso del colorante a aplicaciones fotónicas compatibles con nano-estructuras.

Por todo lo anterior, sigue siendo de interés la obtención de BODIPYs hidrofílicos a través de un procedimiento sintético sencillo y con mínima perturbación de las propiedades fotofísicas ya optimizadas en el colorante BODIPY de partida (precursor).

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

La presente invención describe el diseño estructural, acceso sintético y solubilidad en agua de un nuevo grupo de colorantes moleculares hidrofílicos pertenecientes a la

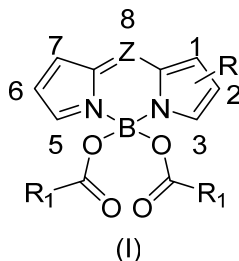
familia de los BODIPYs, que presentan como ventajas la generalidad y facilidad de su obtención a partir de colorantes BODIPY convencionales (basados en F-BODIPY), implicando dicha preparación la mínima perturbación de las propiedades fotofísicas del colorante de partida, así como una significativa robustez química y fotofísica al estar
5 basados en COO-BODIPY (4,4-diaciloxiBODIPYs).

Recientemente los inventores han descrito un procedimiento sencillo para la obtención de COO-BODIPYs (4,4-diaciloxiBODIPYs), una sub-familia de los O-BODIPYs que presenta una alta robustez química y estabilidad fotofísica, mediante la
10 funcionalización directa del átomo de boro del correspondiente F-BODIPY con ácidos carboxílicos de distinta naturaleza en condiciones de reacción muy suaves (C. Ray *et al. J. Org. Chem.* **2020**, 85, 4594-4601; C. Ray *et al. Chem. Commun.* **2020**, 56, 13025-13028). Este procedimiento también se ha utilizado con éxito para obtener COO-BODIPYs basados en *N*-terc-butoxicarbonil-L-aminoácido (M. Wang, *et al. J. Org.*
15 *Chem.* **2021**, 18030-18041). Curiosamente, este procedimiento no ha sido utilizado para la generación de COO-BODIPYs solubles en agua o medios altamente hidrofílicos mediante la funcionalización de BODIPYs convencionales (*F*-BODIPYs) con restos de ácido carboxílico suficientemente hidrofílicos.

La determinación computacional de los valores del coeficiente de reparto en *n*-octanol y agua ($\log P$) para estos nuevos colorantes y la determinación de sus límites experimentales de solubilidad en agua, así como su caracterización fotofísica (longitudes de onda de máxima absorción y emisión, coeficiente de absortividad molar y rendimiento cuántico de fluorescencia) en distintos disolventes, demuestran: (1) el
20 carácter hidrofílico de los mismos; (2) la mínima variación de sus propiedades fotofísicas en comparación con las del correspondiente F-BODIPY; (3) su excelente comportamiento fotofísico en medios altamente hidrofílicos.

La metodología descrita en la presente invención proporciona un protocolo de síntesis eficaz para el desarrollo rápido de colorantes hidrofílicos, baratos y estables, para ser
30 usados en distintas aplicaciones fotónicas, físicas y químicas que requieran la solubilización del colorante en agua o en medios altamente hidrofílicos, tales como biomarcadores, quimiosensores, agentes para fototerapia, fotoinactivación microbiana, y/o fotodiagnóstico, o procedimientos de manipulación física y/o química
35 de estos colorantes.

Por tanto, **un primer aspecto** de la presente invención se refiere al diseño de los nuevos colorantes BODIPY hidrofílicos, definido por un compuesto de formula general (I) (a partir de ahora el compuesto de la invención):



5 donde Z se selecciona independientemente entre átomo de carbono o nitrógeno;

R indica la presencia de uno o varios sustituyentes de naturaleza orgánica o inorgánica, que pueden estar unidos covalentemente a cualquiera de las posiciones 1, 2, 3, 5, 6, 7 y 8 del compuesto, de tal manera que el boratriciclo presente en el
 10 compuesto de la invención pueda ser referible al de cualquier F-BODIPY (BODIPY convencional) precursor.

R₁ se selecciona entre alquilo sustituido con uno o varios grupo W, alquenilo sustituido con uno o varios grupo W, alquinilo sustituido con uno o varios grupo W, arilo sustituido,
 15 heteroarilo sustituido con uno o varios grupo W, cicloalquilo sustituido con uno o varios grupo W, y heterocicloalquilo sustituido con uno o varios grupos W;

donde W es un grupo altamente hidrofílico que se selecciona independientemente entre carboxilato (-COOM), sulfonato (-SO₃M), fosfonato (-PO₃M₂ o -PO₃R'M), amonio
 20 (-NR'R''R'''X), imonio (=NR'R''X, incluidos los basados en heteroarilo nitrogenado), fosfonio (-PR'R''R'''X), sulfobetaina (-NR'R''(CH₂)_nSO₃), y éter basado en polietilenglicol ((OCH₂CH₂)_nOR'); R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; X se selecciona entre cualquier contraión aniónico; y M se
 25 selecciona entre cualquier contraión catiónico.

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a cadenas hidrocarbonadas saturadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 18 átomos de carbono, como por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene entre 1 a 6 átomos de carbono.

El término “alquenilo” se refiere, en la presente invención, a cadenas hidrocarbonadas insaturadas, lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 18 átomos de carbono, que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles y que opcionalmente puede contener algún enlace triple, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-
5 butenilo, 1,3-butadienilo, etc. Preferiblemente el grupo alquenilo tiene entre 2 a 6 átomos de carbono.

El término “alquinilo” se refiere, en la presente invención, a cadenas hidrocarbonadas insaturadas, lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 18 átomos de carbono, y que
10 contienen uno o más enlaces carbono-carbono triples y que opcionalmente puede contener algún enlace doble, por ejemplo, etilino, propinilo, butinilo, etc. Preferiblemente el grupo alquinilo tiene entre 2 a 6 átomos de carbono.

El término “arilo” se refiere, en la presente invención, a anillos aromáticos, sencillos o
15 múltiples, que tienen entre 5 y 18 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como pero sin limitarse a, fenilo, bifenilo, indenilo, fenantrilo, fluorenilo o antrilo. Preferiblemente el grupo arilo tiene entre 5 a 6 átomos de carbono.

El término “heteroarilo” se refiere, en la presente invención, a un arilo, como se ha
20 definido anteriormente, que contiene al menos un átomo de S, N u O formando parte de algún anillo aromático.

El término “cicloalquilo” se refiere, en la presente invención, a un radical hidrocarbonado estable, monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, que está total o
25 parcialmente saturado, tales como pero sin limitarse a ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo o adamantilo.

El término “heterocicloalquilo” se refiere, en la presente invención, a un cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que además contiene al menos un átomo de S, N
30 u O formando parte de algún ciclo.

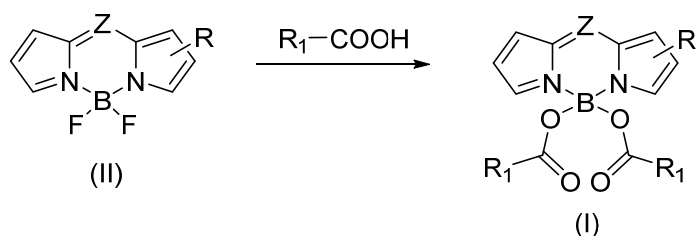
Por “n” se refiere, en la presente invención, al número de unidades monómericas que conforman una cadena oligo o polimérica, siendo $n \geq 1$.

35 En una realización preferida los sustituyente R_1 portan como máximo dos grupos

hidrofílicos W.

En una realización aún más preferida R_1 se selecciona independientemente entre $-(CH_2)_3NMe_3Cl$ y $-CH_2(OCH_2CH_2)_2OMe$, $-C_6H_4NMeI$ y $-(CH_2)_2CH(NH_3)COO$ (resto de carácter zwitteriónico basado en el aminoácido glicina libre)

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un primer procedimiento sencillo para la obtención del compuesto de la invención (I), que comprende una reacción entre un compuesto de fórmula (II), y un ácido carboxílico R_1-COOH que porta uno o varios grupos hidrofílicos:



donde Z, R y R_1 son los definidos anteriormente.

La reacción descrita se puede llevar a cabo en presencia de un exceso de un ácido de Lewis como promotor de la misma, que se puede seleccionar entre cloruro de trimetilsililo, BCl_3 , BBr_3 , $AlCl_3$, $AlBr_3$, $SnCl_4$, $SnBr_4$, $SiCl_4$, $SiBr_4$, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en presencia de exceso de tricloruro de boro entre 2 y 3 mol equiv.

La reacción descrita se puede llevar a cabo en presencia de un exceso de una base de Lewis como promotora de la misma, que se puede seleccionar entre dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazol, N,N-diisopropilmetanamina, N,N-diisopropiletanamina, 4-(dimetilamino)piridina, 2,6-dimetilpiridina, 2,6-di-*terc*-butilpiridina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7-eno y 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en presencia de exceso de trietilamina entre 4 y 18 mol equiv.

La reacción descrita se puede llevar a cabo en presencia de un exceso de mezclas de ácidos y bases de Lewis como promotora de la misma, donde la base y el ácido de Lewis se seleccionan entre los descritos anteriormente. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en presencia de una mezcla binaria de BCl_3 y trietilamina.

5

La reacción descrita se puede llevar a cabo bajo atmosfera de un gas inerte como argón o nitrógeno. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo bajo atmósfera de argón.

- 10 En otra realización preferida del procedimiento de la invención la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico suficientemente polar y aprótico, o en una mezcla de estos disolventes, tales como pero sin limitarse a acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidina, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-diclorobenceno, acetato de etilo o acetona, o mezclas de estos disolventes. En una realización preferida el
- 15 disolvente es diclorometano o una mezcla acetonitrilo / diclorometano en proporción 1:1 en volumen.

La reacción descrita se puede llevar a cabo a una temperatura entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $150\text{ }^{\circ}\text{C}$,
 20 preferiblemente la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

En una realización preferida, el procedimiento de la invención se lleva a cabo utilizando cloruro de (3-carboxipropil)trimetilamonio, en presencia de 2 mol equiv. de BCl_3 y 6 mol equiv. de trietilamina, en diclorometano o en una mezcla de acetonitrilo/diclorometano

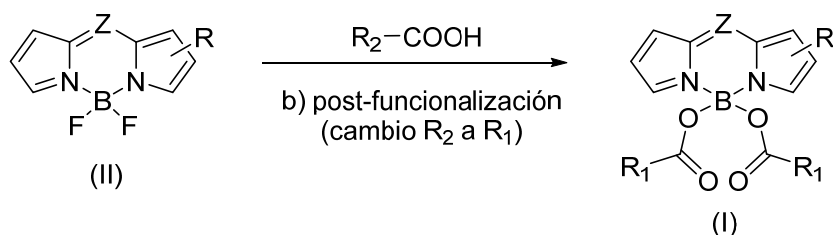
25 1:1 en volumen y a temperatura ambiente.

Posteriormente a la reacción, el compuesto obtenido de fórmula (I) se puede pasar por celita, y se puede recrystalizar o purificar cromatográficamente después de evaporar el disolvente o mezcla de disolventes a presión reducida.

30

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un segundo procedimiento para la obtención del compuesto de la invención (I), que presenta como variaciones respecto al procedimiento anterior el involucrar a un ácido carboxílico $\text{R}_2\text{-COOH}$ que porta uno o varios grupos reactivos G, y una etapa sintética adicional de post-

35 funcionalización:



donde Z, R y R_1 son los definidos anteriormente;

5

R_2 se selecciona independientemente entre alquilo sustituido con uno o varios grupos G, alquenilo sustituido con uno o varios grupos G, alquinilo sustituido con uno o varios grupos G, arilo sustituido con uno o varios grupos G, y heteroarilo sustituido con uno o varios grupos G;

10

donde G es un grupo reactivo que se selecciona independientemente entre COOGp, -NR'Gp', -NR'R'', =NR' (incluidos los basados en heteroarilo nitrogenado); y donde R' y R'' son los definidos anteriormente; Gp es un grupo protector de grupo ácido carboxílico que se selecciona independientemente entre metilo, *terc*-butilo y bencilo; y Gp' es un grupo protector de grupo amino que se selecciona preferentemente entre (9-fluorenilmetoxi)carbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, (benciloxi)carbonilo, metilcarbonilo, trifluoroacetilo, bencilo, trifenilmetilo, bencilidenilo y tosilo.

15

20

La post-funcionalización descrita se puede realizar mediante las siguientes alternativas más preferidas:

(A) Protonación de -NR'R'', o =NR' heteroarílico, llevada a cabo con exceso de un ácido fuerte que se selecciona preferentemente entre ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico, para generar -NHR'R''X o =NHR'X, respectivamente, donde R', R'' y X son los definidos anteriormente. En una realización preferida el ácido es ácido clorhídrico.

25

30

La protonación puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre -20 °C y 50 °C, en presencia de agua o de un disolvente orgánico compatible como éter etílico,

tetrahidrofurano, metanol, etanol o acetonitrilo, o en mezclas de estos disolventes. En una realización preferida la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en agua, metanol o etanol.

- 5 (B) Alquilación de $-NR'R''$, o $=NR'$ heteroarílico, llevada a cabo con exceso de un agente alquilante que se selecciona preferentemente entre yoduro de metilo y sulfato de dimetilo, para generar $-NR'R''R'''X$ o $=NR'R''X$, respectivamente, donde R' , R'' , R''' y X son los definidos anteriormente. En una realización preferida el agente alquilante es yoduro de metilo.

10

La alquilación puede llevarse a cabo a una temperatura comprendidas entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, en presencia de un disolvente orgánico compatible como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano. En una realización preferida la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente en diclorometano.

15

(C) Desprotección convencional de grupos carboxilo o amino protegidos como $COOGp$ y $-NR'Gp'$, respectivamente; donde Gp , Gp' y R' son los definidos anteriormente. En realizaciones preferidas Gp es bencilo, y Gp' es (benciloxi)carbonilo.

20

La alternativa preferida de postfuncionalización consiste en la alquilación de una amina o un heterociclo aromático nitrogenado con yoduro de metilo, o en la desprotección estándar de un resto de glicina protegido como $CH(NHCbz)COOBn$.

25

Así, mediante la presente invención se consigue aumentar el carácter hidrofílico de cualquier BODIPY convencional (F-BODIPY con cualquier tipo de sustitución en sus posiciones 1, 2, 3, 5, 6, 7 y 8) a través de la formación del compuesto de formula (I), sin que esto afecte significativamente a la actividad fotofísica del colorante, ni al posicionamiento de sus bandas espectrales de absorción y emisión, facilitándose así el uso óptimo de colorantes BODIPYs en aplicaciones fotónicas y químicas que requieren su disolución en agua o medios altamente hidrofílicos.

30

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán a parte de la descripción y en parte de la práctica de la

35

invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

5

Figura 1. Valores de $\log P$ calculados para los compuestos de la invención **3**, **4**, **6**, **9** y **10**, para los correspondientes F-BODIPYs **1**, **2** y **5**, y para un O-BODIPY hidrofílico (**11**) conocido (A. Blázquez-Moraleja *et al.* *Dyes Pigments* **2019**, 170, 107545). Se incluyen las estructuras moleculares del colorante de la invención **3** y del colorante **11**.

10

Figura 2. Espectros normalizados de absorción UV-Vis y fluorescencia de los compuestos de la invención **3**, **4**, **9** y **10**, y de los correspondientes F-BODIPYs **1** y **2**, en metanol (ca. 2×10^{-6} M).

15

Figura 3. Espectros de absorción UV-Vis y fluorescencia (escalados según su absorción molar y eficiencia fluorescente, respectivamente) de los compuestos de la invención **3**, **4**, **9** y **10**, y de los correspondientes F-BODIPYs **1** y **2**, en agua (ca. 2×10^{-6} M). Los compuestos **1** y **2** fueron pre-disueltos en una gota de metanol para su óptima posterior disolución en agua, debido a su insolubilidad en este último disolvente.

20

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores donde se describe la obtención varios colorantes fluorescentes solubles en agua de la invención, así como la determinación computacional del coeficiente de reparto ($\log P$) de dichos colorantes, su límite experimental de solubilidad en agua a 20 °C, y su comportamiento fotofísico en distintos disolventes, en comparación con colorantes BODIPY referibles.

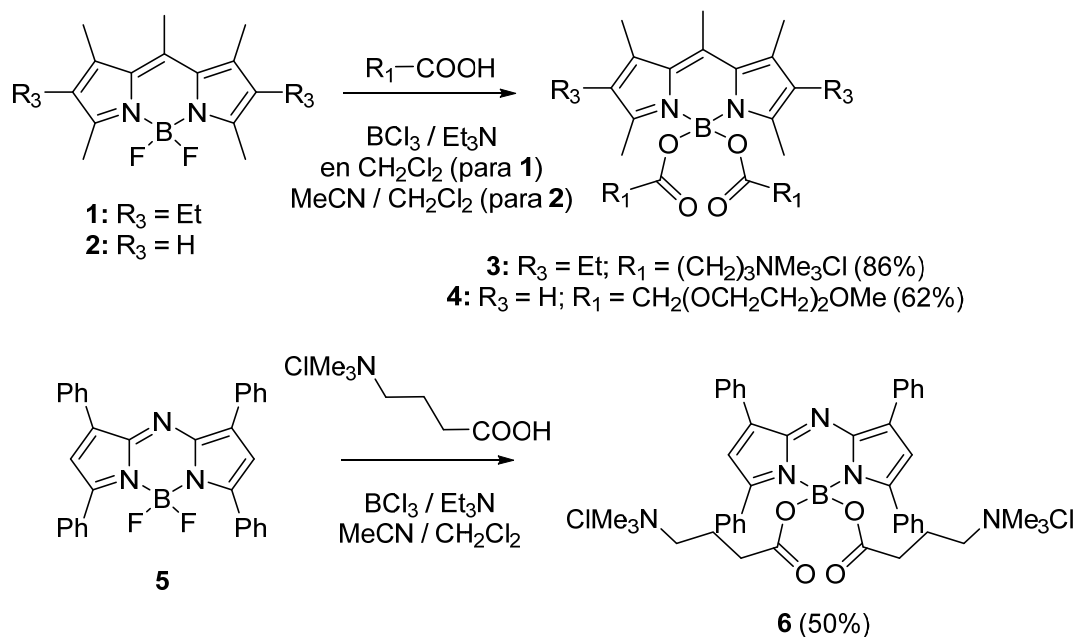
30

Ejemplo 1.

Síntesis directa de los colorantes fluorescentes solubles en agua **3**, **4** y **6**.

La preparación de los colorantes **3**, **4** y **6** se ha llevado a cabo según se describe en el esquema 1. Los grupos hidrofílicos empleados son: W = NM_3Cl para **3** y **6**; W = $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)\text{OMe}$ para **4**.

35



Esquema 1. Et = etilo; Me = metilo; Ph = fenilo.

- 5 Mediante este procedimiento, el resto basado en ácido carboxílico que porta el resto hidrofílico W se une directamente al átomo de boro del F-BODIPY para generar el correspondiente COO-BODIPY hidrofílico.

Síntesis de 3. Sobre una disolución de 50,0 mg (0,157 mmol) del F-BODIPY comercial **1** (también conocido como PM567 o 2,6-dietil-4,4-difluoro-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY) en 5 mL de MeCN/CH₂Cl₂ 1:1 en volumen se añaden, bajo atmosfera de argón, 0,314 mL BCl₃ 1 M en CH₂Cl₂ (0,314 mmol de BCl₃). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min (el seguimiento de la reacción monitoriza por cromatografía de capa fina analizando la desaparición del F-BODIPY de partida). Entonces, se adiciona sobre la mezcla de reacción 95,4 mg de trietilamina (0,942 mmol) y 114,2 mg (0,629 mmol) de cloruro de (3-carboxipropil)trimetilamonio, y la mezcla resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente (el seguimiento de la reacción monitoriza por cromatografía de capa fina analizando la aparición de un mancha fluorescente). Finalizada la reacción, la disolución se purifica por cromatografía de elución (alúmina, CH₃CN/H₂O 8:2 en volumen) para obtener 86,7 mg de **3** (86%) como un sólido rojo. $R_F = 0,24$ (alúmina, CH₃CN/H₂O 8:2). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,35-3,25 (m, 4H), 3,10 (s, 18H), 2,71 (s, 3H), 2,47-2,37 (m, 20H), 1,90 (m, 4H), 1,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 173,6 (C), 150,9 (C),

142,6 (C), 138,1 (C), 134,4 (C), 133,5 (C), 66,8 (t, $J_{C,N} = 3,0$ Hz, CH₂), 53,5 (t, $J_{C,N} = 3,9$ Hz, CH), 32,4 (CH₂), 19,3 (CH₂), 17,9 (CH₂), 17,6 (CH₃), 15,2 (CH₃), 14,7 (CH₃), 12,7 (CH₃) ppm. FTIR ν 3496, 1718, 1557, 1458, 1388, 1188 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/z 285,2155 ([M]²⁺; calculado para C₃₂H₅₅BN₄O₄: 285,2158).

5

Síntesis de 4. Sobre una disolución de 50,0 mg (0,191 mmol) del F-BODIPY comercial **2** (también conocido como PM546 o 4,4-difluoro-1,3,5,7,8-pentametilBODIPY) en 5 mL de CH₂Cl₂ se añaden, bajo atmosfera de argón, 0,381 mL BCl₃ 1 M en CH₂Cl₂ (0.381 mmol de BCl₃). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min (el seguimiento de la reacción monitoriza por cromatografía de capa fina analizando la desaparición del F-BODIPY de partida). Entonces, se adiciona sobre la mezcla de reacción 84,1 mg de trietilamina (0,831 mmol) y 136,0 mg de ácido 2-(2-(metoxietoxi)etoxi)acético (0,763 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente (el seguimiento de la reacción monitoriza por cromatografía de capa fina analizando la aparición de un mancha fluorescente). Entonces, la mezcla se filtra a través de celita (celite® S), se evapora el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para obtener 68,3 mg de **4** (62%) como un sólido untuoso marrón oscuro. $R_F = 0,33$ (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 95:5). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,98 (s, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,65-3,56 (m, 12H), 3,53-3,48 (m, 4H), 3,35 (s, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,40 (s, 6H), 2,34 (s, 6H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) 170,1 (C), 151,3 (C), 142,6 (C), 141,4 (C), 133,7 (C), 121,7 (CH), 72,0 (CH₂), 70,8 (CH₂), 70,70 (CH₂), 70,66 (CH₂), 69,3 (CH₂), 59,1 (CH₃), 17,7 (CH₃), 16,9 (CH₃), 14,7 (CH₃) ppm. FTIR ν 1738, 1557, 1205, 1108, 984 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/z 601,2910 ([M+Na]⁺; calculado para C₂₈H₄₃BN₂O₁₀Na: 601,2908).

25

Síntesis de 6. Sobre una disolución de 50,0 mg (0,101 mmol) de 1,3,5,7-tetrafenil-8-aza-F-BODIPY **5** en 5 mL de MeCN/CH₂Cl₂ 1:1 en volumen se añaden, bajo atmosfera de argón, 0,303 mL BCl₃ 1 M en CH₂Cl₂ (0,303 mmol de BCl₃). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min (el seguimiento de la reacción monitoriza por cromatografía de capa fina analizando la desaparición del F-BODIPY de partida). Entonces, se adiciona sobre la mezcla de reacción 81.5 mg de trietilamina (0.804 mmol) y 109,5 mg (0.603 mmol) de cloruro de (3-carboxipropil)trimetilamonio, y la mezcla resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente (el seguimiento de la reacción monitoriza por cromatografía de capa fina analizando la aparición de un

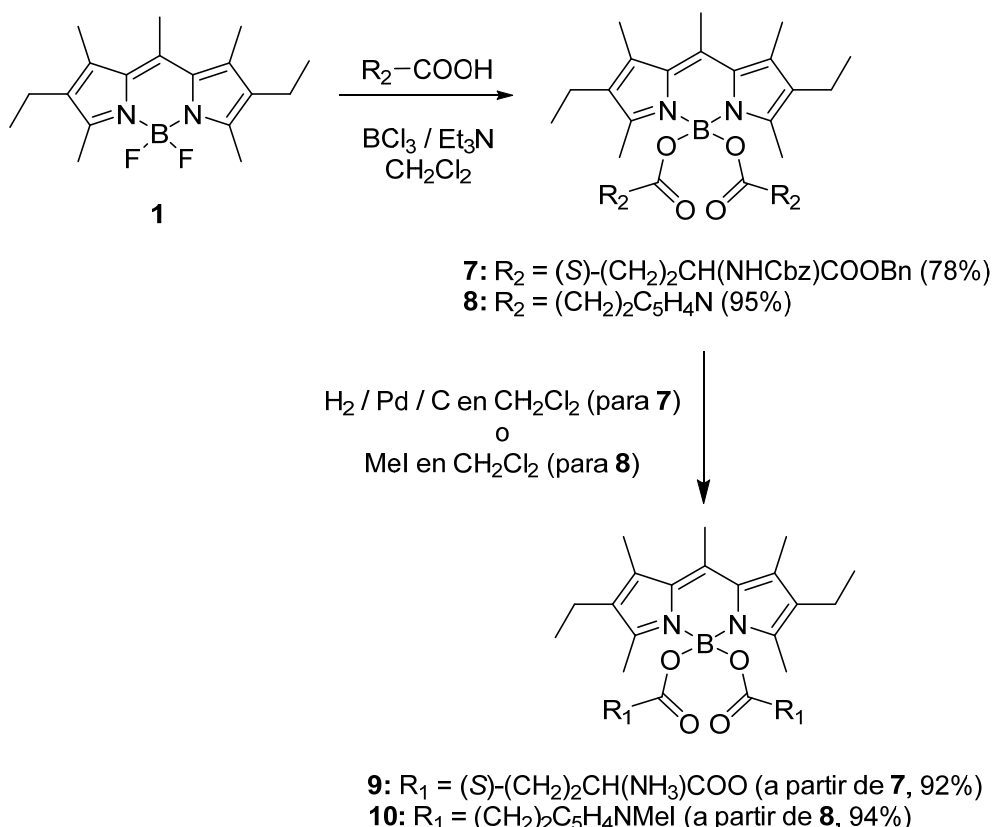
35

mancha fluorescente). Finalizada la reacción, la disolución se purifica por cromatografía de elución (alúmina, CH₃CN/H₂O 88:12 en volumen) para obtener 41.5 mg de **6** (50%) como un sólido azul. $R_F = 0,15$ (alúmina, CH₃CN/H₂O 9:1). ¹H RMN (MeOD, 300 MHz) δ 8,22-8,15 (m, 4H), 8,01-7,93 (m, 4H), 7,59-7,47 (m, 12H), 7,26 (s, 2H), 3,09-2,97 (m, 4H), 3,00 (s, 18H), 1,96 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H), 1,75-1,61 (m, 4H) ppm. ¹³C RMN (MeOD, 75 MHz) δ 173,5 (CO), 159,7 (C), 145,7 (C), 144,3 (C), 133,5 (C), 132,8 (C), 132,1 (CH), 130,9 (CH), 130,8 (CH), 130,5 (CH), 129,8 (CH), 129,7 (CH), 120,3 (CH), 66,6 (t, 2.7Hz, CH₂), 53,5 (t, 4.4Hz, CH₃), 32,2 (CH₂), 18,9 (CH₂) ppm. FTIR ν 3378, 1516, 1477, 1122 cm⁻¹.

10

Ejemplo 2.**Síntesis, implicando post-funcionalización, de los colorantes fluorescentes solubles en agua 9 y 10**

15 La preparación de los colorantes **9** y **10** se ha llevado a cabo según se describe en el esquema 2. Los grupos reactivos empleados son: G = CH(NHCbz)COOBn para **7**; G = C₅H₄N para **8**. Los restos hidrofílicos empleados son: W = CH(NH₃)COO para **9**; W = C₅H₄NMeI para **10**.



Esquema 2. Cbz = (Benciloxi)carbonilo; Bn = Bencilo; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ = 4-Piridilo; $\text{C}_5\text{H}_4\text{NMeI}$ = Yoduro de 1-metilpiridinio-4-ilo.

5 Mediante este procedimiento, el resto basado en ácido carboxílico que porta un resto reactivo G se une al átomo de boro del F-BODIPY para generar un COO-BODIPY no hidrofílico, según lo descrito por C. Ray *et al.* en *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 4594-4601 para COO-BODIPYs no hidrofílicos similares, que se somete a continuación a una etapa de post-funcionalización para la consecución del compuesto de la invención (I).

10

Síntesis de 9. Sobre una disolución de 50,0 mg (0,157 mmol) del F-BODIPY comercial **1** en 5 mL de CH_2Cl_2 se añaden, bajo atmosfera de argón, 0,314 mL BCl_3 1 M en CH_2Cl_2 (0,314 mmol de BCl_3). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min (el seguimiento de la reacción monitoriza por cromatografía de capa fina analizando la desaparición del F-BODIPY de partida). Entonces, se adiciona sobre la mezcla de reacción 95,4 mg de trietilamina (0,943 mmol) y 233,5 mg (0,314 mmol) de ácido (S)-5-(benciloxi)4-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-oxopentanoico (éster bencilico del ácido N-Cbz-D-glutámico), y la mezcla resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente (el seguimiento de la reacción monitoriza por cromatografía de capa fina analizando la aparición de un mancha fluorescente). Entonces, la mezcla se

20

filtra a través de celita (celite® S), se evapora el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice, CH₂Cl₂/AcOEt 8:2 en volumen) para obtener 125,1 mg (78%) de **7** como un sólido naranja. $R_F = 0,20$ (gel de sílice, CH₂Cl₂/AcOEt 95:5 en volumen). $[\alpha]_D^{20} -170,7$ (c 0,054, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,41-7,24 (m, 20H), 5,35 (d ancho, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,07 (s, 4H), 5,04 y 4,96 (sistema AB, $J_{AB} = 12,3$ Hz, 4H), 4,40-4,28 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,39-2,23 (m, 20H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 172,4 (C), 171,9 (C), 156,0 (C), 149,9 (C), 140,5 (C), 136,7 (C), 136,3 (C), 135,3 (C), 133,1 (C), 132,2 (C), 128,7 (CH), 128,7 (CH), 128,6 (CH), 128,5 (CH), 128,3 (CH), 67,4 (CH₂), 67,1 (CH₂), 53,6 (CH), 31,5 (CH₂), 27,4 (CH₂), 17,4 (CH₂), 17,3 (CH₃), 14,9 (CH₃), 14,8 (CH₃), 12,5 (CH₃) ppm. FTIR ν 1718, 1556, 1202, 980 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/z 1043,4594 ([M+Na]⁺; calculado para C₅₈H₆₅BN₄O₁₂Na: 1043,4590).

A continuación, una mezcla de 30,0 mg (0,029 mmol) de **7** y 2,0 mg de 5% Pd/C en 5 mL de MeOH se agitan a temperatura ambiente bajo atmosfera de hidrógeno durante 5 min. Finalizada la reacción, se pasa una corriente de nitrógeno a través de la disolución para eliminar el hidrógeno, se filtra la mezcla para eliminar el Pd/C, se evapora el disolvente a presión reducida, y el sólido resultante se lava con éter dietílico y con CH₂Cl₂ para obtener 15,4 mg (92%) de **9** como un sólido naranja oscuro. $[\alpha]_D^{20} -48,4$ (c 0,040 MeOH). ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,52 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,52-2,45 (m, 4H), 2,45-2,38 (m, 6H), 2,385 (s, 6H), 2,377 (s, 6H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,02 (t, $J = 7,5$ Hz, 6) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 174,5 (C), 173,7 (C), 151,0 (C), 142,6 (C), 138,0 (C), 134,4 (C), 133,4 (C), 55,4 (CH), 32,9 (CH₂), 27,6 (CH₂), 17,9 (CH₂), 17,6 (CH₃), 15,2 (CH₃), 14,6 (CH₃), 12,7 (CH₃) ppm. FTIR ν 3422, 1717, 1627, 1558, 1199, 1026, 981 cm⁻¹.

Síntesis de 10. Sobre una disolución de 75,0 mg (0,236 mmol) del F-BODIPY comercial **1** en 8 mL de CH₂Cl₂ se añaden, bajo atmosfera de argón, 0,472 mL BCl₃ 1 M en CH₂Cl₂ (0,472 mmol de BCl₃). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min (el seguimiento de la reacción monitoriza por cromatografía de capa fina analizando la desaparición del F-BODIPY de partida). Entonces, se adiciona sobre la mezcla de reacción 143,3 mg de trietilamina (1,416 mmol) y 142,7 mg (0,944 mmol) de ácido 3-(4-piridil)propanoico, y la mezcla resultante se agita durante 30 min a temperatura ambiente (el seguimiento de la reacción monitoriza por cromatografía de

capa fina analizando la aparición de un mancha fluorescente). Finalizada la reacción, la mezcla se filtra a través de celita (celite® S), se evapora el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se purifica por cromatografía de elución (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para obtener 130,0 mg (95%) de **8** como un sólido naranja. R_F = 0,14 (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 95:5). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,42 (s ancho, 4H), 7,04 (d, J = 6,1 Hz, 4H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,59 (t, J = 7,3 Hz, 4H), 2,34 (s, 6H), 2,31 (c, J = 7,5 Hz, 4H), 2,14 (s, 6H), 0,98 (t, J = 7,6 Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ 172,1 (C), 150,7 (C), 149,4 (C, CH), 140,8 (C), 136,9 (C), 133,2 (C), 132,2 (C), 123,9 (CH), 36,0 (CH₂), 30,1 (CH₂), 17,4 (CH₃), 17,3 (CH₂), 14,9 (CH₃), 14,8 (CH₃), 12,3 (CH₃) ppm. FTIR ν 3401, 1719, 1601, 1556, 1200, 981 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/z 603,3116 ([M+Na]⁺; calculado para C₃₄H₄₁BN₄O₄Na: 603,3119).

A continuación, sobre una disolución de 40,0 mg (0,069 mmol) de **8** en 2 mL de CH₂Cl₂, se añaden 980,0 mg (0,691 mmol) de yoduro de metilo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h, observándose la aparición de un sólido. Entonces, se añaden a la mezcla 5 mL de éter dietílico y se filtra. El sólido se lava con pentano (3×25 mL) y con éter dietílico (3×25 mL) para obtener 55,9 mg (94%) de **10** como un sólido naranja rojizo. ¹H RMN (MeOD, 300 MHz) δ 8,74 (d, J = 6,2 Hz, 4H), 7,92 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 4,35 (s, 6H), 3,09 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,40 (c, J = 7,6 Hz, 4H), 2,37 (s, 6H), 2,30 (s, 6H), 1,00 (t, J = 7,5 Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN (MeOD, 75 MHz) δ 173,2 (C), 163,4 (C), 150,8 (C), 145,8 (CH), 142,7 (C), 138,2 (C), 134,3 (C), 133,5 (C), 129,1 (CH), 48,3 (CH₃), 35,6 (CH₂), 31,6 (CH₂), 17,9 (CH₂), 17,6 (CH₃), 15,3 (CH₃), 14,7 (CH₃), 13,0 (CH₃) ppm. FTIR ν 3454, 1712, 1643, 1552, 1197, 980 cm⁻¹. HRMS (ESI⁺) m/z 305,1848 ([M+Na]²⁺; calculado para C₃₆H₄₇BN₄O₄: 305,1845). HRMS (ESI⁻) m/z 126,9045 ([M]⁻; calculado para I⁻: 126,9045).

Ejemplo 3.

Evaluación del carácter hidrofílico de los colorantes **3**, **4**, **6**, **9** y **10**.

El carácter hidrofílico de los colorantes **3**, **4**, **6**, **9** y **10** se ha evaluado mediante la determinación computacional de los correspondientes valores del coeficiente de partición ($\log P$), definido éste como el logaritmo del cociente de la concentración de un compuesto en n-octanol relativa a su concentración en agua, cuando se encuentra en una mezcla bifásica n-octanol/agua una vez que ésta ha alcanzado el equilibrio (J. Comer, K. Tam "Lipophilicity Profiles: Theory and Measurement", en *Pharmacokinetic*

Optimization in Drug Research: Biological, Physicochemical, and Computational Strategies, B. Testa H. van de Waterbed, G. Folkers, R. Guy, J. Comer, K. Tam (eds.), Weinheim: Wiley-VCH. 2020, pp. 275-304). Esta determinación se ha realizado utilizando la plataforma ACD/Percepta (ACD/labs, Toronto, Canadá), usada
 5 ampliamente a este efecto por su reconocida capacidad para la predicción de logP en sistemas moleculares.

En la Figura 1 se muestran los valores de logP determinados computacionalmente para los colorantes **3**, **4**, **6**, **9** y **10**, que varían entre 2,8 (para **4**) y -4,5 (para **3**), y donde
 10 se observa el aumento del carácter hidrófilo de estos compuestos en comparación con los correspondientes F-BODIPYs precursores (**1**, **2** y **5**; logP > 2,8). Incluso el colorante **4**, basado en PEG (polietilenglicol) como función solubilizante y con el menor carácter hidrofílico de entre los cuatro compuestos de la invención ensayados (mayor valor de logP), supera en dicho carácter a los mejores O-BODIPY hidrófilicos referibles
 15 (cadenas PEG de igual tamaño) descritos hasta ahora (p. ej., ver **11** en la Figura 1), que, adicionalmente, implican síntesis más tediosas y menos eficientes.

Adicionalmente, se ha establecido experimentalmente el límite de solubilidad en agua a 20 °C para los colorantes **3**, **4**, **6**, **9** y **10**, siendo de 10⁻⁴ M (límite óptimo para ensayos
 20 biológicos, E. Betzig *et al. Molecular Cell* **2015**, 58, 644-659) para los casos de **3**, **4**, **6** y **9**, e incluso llegando hasta 10⁻³ M para el compuesto **10**, lo que supera los límites de la mayoría de los BODIPYs hidrofílicos descritos en la bibliografía hasta la fecha (Z. Chen *et al. Front. Chem. Sci.* **2014**, 98, 405-417; R. Weinstein *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 4970-4974).

Ejemplo 4.

Evaluación del comportamiento fotofísico de 3, 4, 9 y 10 en disolventes de distinta polaridad

El excelente comportamiento fotofísico de los colorantes de la invención **3**, **4**, **9** y **10** en agua, en relación con el mal comportamiento exhibido por los correspondientes colorantes referibles basados en F-BODIPY (**1** y **2**) en este disolvente, se ha evaluado mediante la comparación de sus espectros de absorción y fluorescencia en metanol (disolvente orgánico) con los correspondientes obtenidos en agua (Figuras 2 y 3,
 35 respectivamente), así como por la comparación de datos fotofísicos clave relativos a

la capacidad de absorción y emisión de luz en ambos disolventes (Tabla 1).

La Figura 2 muestra que los colorantes **3**, **4**, **9** y **10** exhiben bandas de absorción y fluorescencia en metanol cuya forma y posición coincide plenamente con las de los respectivos F-BODIPYs **1** (caso de **3**, **9** y **10**) y **2** (caso de **4**) de referencia. Satisfactoriamente, la Figura 3 muestra que la forma y posición de estas bandas no varían cuando el disolvente es agua para los colorantes que se basan en el diseño de la invención (**3**, **4**, **9** y **10**), pero si lo hacen de forma drástica en sus precursores **1** y **2** (insolubles en agua incluso en concentraciones micromolares).

10

Adicionalmente, la Tabla 1 también muestra de forma satisfactoria que, aunque la capacidad de absorber luz (medida en términos de coeficiente de absorción molar, $\epsilon_{\max}$) de los colorantes **3**, **4**, **9** y **10** en metanol es menor que la de los precursores (**1** y **2**) en este disolvente, esta capacidad es igual, o incluso superior ($\epsilon_{\max}$ hasta $3,3 \times 10^4$ $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) cuando se utiliza agua como disolvente.

15

Tabla 1. Longitudes de onda de absorción (λ_{ab}) y fluorescencia (λ_{fl}) máxima; coeficientes de absorción molar en el máximo ($\epsilon_{\max}$) y rendimientos cuánticos de fluorescencia (ϕ) de los compuestos de la invención **3**, **4**, **9** y **10**, y de los correspondientes F-BODIPYs **1** y **2**, en metanol y agua (2×10^{-6} M).

20

	λ_{ab} (nm)	$\epsilon_{\max}$ ($10^4 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	λ_{fl} (nm)	ϕ
Metanol				
1	516.0	7.4	534.0	0.81
2	492.5	8.2	505.5	0.81
3	519.5	2.5	533.5	0.74
4	496.5	3.1	506.5	0.91
9	519.0	4.4	535.0	0.67
10	519.0	4.2	534.5	0.61
Agua				
1*	482.5	2.4	535.0	0.00
2*	461.0	1.8	501.5	0.00
3	516.5	2.4	535.0	0.61
4	493.0	2.3	501.5	0.73
9	516.0	3.3	534.0	0.62
10	518.0	3.3	533.5	0.63

* Pre-disueltos en una gota metanol para facilitar su posterior disolución en agua.

Adicionalmente, la Tabla 1 muestra que, a excepción del colorante **10** (de carácter

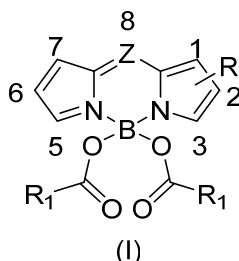
25

salino altamente hidrofílico), la eficiencia de emisión (estimada en términos de rendimientos cuánticos de fluorescencia ϕ) de los colorantes de la invención en metanol no varía significativamente respecto a la exhibida por los compuestos de referencia **1** y **2** en idénticas condiciones experimentales (ϕ alrededor del 70-80%),
5 siendo incluso superior para el caso de **4**. Sin embargo, mientras que la capacidad fluorescente de los colorantes **1** y **2** se anula en agua (Tabla 1), debido a su conocida alta agregación en este disolvente (Rurack *et al.* *ChemPhotochem* **2019**, 3, 1-13), la de los compuestos **3**, **4**, **9** y **10** se mantiene satisfactoriamente alta en este disolvente (ϕ alrededor del 60-70%).

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de formula general (I)



donde Z se selecciona independientemente entre átomo de carbono o nitrógeno;

R indica la presencia de uno o varios sustituyentes de naturaleza orgánica o inorgánica, que pueden estar unidos covalentemente a cualquiera de las posiciones 1, 2, 3, 5, 6, 7 y 8 del compuesto;

R₁ se selecciona entre alquilo sustituido con uno o varios grupo W, alquenilo sustituido con uno o varios grupo W, alquinilo sustituido con uno o varios grupo W, arilo sustituido, heteroarilo sustituido con uno o varios grupo W, cicloalquilo sustituido con uno o varios grupos W, y heterocicloalquilo sustituido con uno o varios grupos W;

y donde W es un grupo hidrofílico que se selecciona independientemente entre carboxilato (-COOM), sulfonato (-SO₃M), fosfonato (-PO₃M₂ o -PO₃R'^M), amonio (-NR'R''R'''X), imonio (=NR'R''X, incluidas las sales de aminas heteroaromáticas), fosfonio (-PR'R''R'''X), sulfobetaina (-NR'R''(CH₂)_nSO₃) y éter basado en polietilenglicol ((OCH₂CH₂)_nOR'); R', R'' y R''' se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo; X se selecciona entre cualquier contraión aniónico; y M se selecciona entre cualquier contraión catiónico.

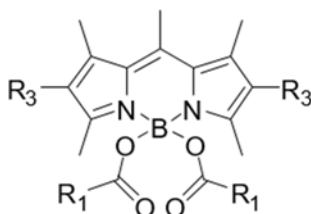
2. Compuesto, según la reivindicación 1, donde R₁ porta un único grupo hidrofílico W.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, donde R₁ se selecciona independientemente entre -(CH₂)₃NMe₃Cl, -CH₂(OCH₂CH₂)₂OMe, -C₆H₄NMeI y -

$(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_3)\text{COO}$ (resto de carácter zwitteriónico basado en el aminoácido glicina libre)

4. Compuestos, según la reivindicación 1, de fórmula **3**, **4**, **6**, **9** y **10**.

5

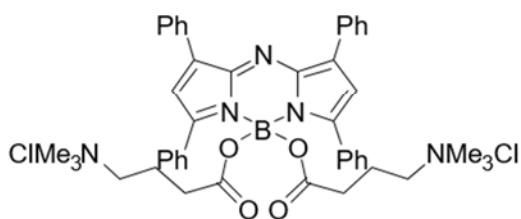


10

3: $\text{R}_3 = \text{Et}$; $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_3\text{NMe}_3\text{Cl}$

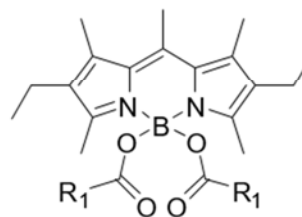
4: $\text{R}_3 = \text{H}$; $\text{R}_1 = \text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OMe}$

15



6

20

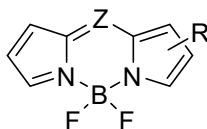


9: $\text{R}_1 = (\text{S})-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_3)\text{COO}$

10: $\text{R}_1 = (\text{CH}_2)_2\text{C}_5\text{H}_4\text{NMeI}$

5. Procedimiento para la obtención del compuesto de la invención (I), descrito según la reivindicación anterior 1, que comprende la reacción directa de un compuesto de fórmula (II),

25



(II)

con un ácido carboxílico $\text{R}_1\text{-COOH}$ que porta uno o varios restos hidrofílicos W;

30

y donde Z, R, R_1 y W son los definidos en la reivindicación anterior 1 para el compuesto de fórmula general (I).

6. Procedimiento de obtención del compuesto de la invención (I), descrito según la

reivindicación 1, que comprende la reacción directa de un compuesto de formula (II), según lo descrito en la reivindicación anterior 4, con un ácido carboxílico R_2 -COOH que porta uno o varios grupos reactivos G, seguida de una etapa de post-funcionalización para transformar los grupos reactivos G en restos hidrofílicos W;

5

donde R_2 se selecciona entre alquilo sustituido con uno o varios grupos G, alquenilo sustituido con uno o varios grupos G, alquinilo sustituido con uno o varios grupos G, arilo sustituido, heteroarilo sustituido con uno o varios grupo G, cicloalquilo sustituido con uno o varios grupos G, y heterocicloalquilo sustituido con uno o varios grupos G;

10

donde G es un grupo reactivo que se selecciona independientemente entre COOGp, $-NR'Gp'$, $-NR'R''$, $=NR'$ (incluidos los presentes en heteroarilos nitrogenados); y donde R' y R'' son los definidos anteriormente; Gp es un grupo protector de grupo ácido carboxílico que se selecciona independientemente entre metilo, *terc*-butilo y bencilo; y Gp' es un grupo protector de grupo amino que se selecciona preferentemente entre (9-fluorenilmetoxi)carbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, (benciloxi)carbonilo, metilcarbonilo, trifluoroacetilo, bencilo, trifenilmetilo, bencilidenilo y tosilo.

15

20

7. Uso del compuesto de la invención (I), descrito según la reivindicación anterior 1, en aplicaciones fotónicas que requieran el empleo de colorantes en medios acuosos o altamente hidrofílicos.

25

12. Uso del compuesto de la invención (I), descrito según la reivindicación anterior 1, en aplicaciones físicas y químicas que requieran el empleo de colorantes en medios acuosos o altamente hidrofílicos.

30

13. Uso del compuesto de la invención (I), descrito según la reivindicación anterior 1, en procedimientos que requieran la manipulación de colorantes BODIPY en medios acuosos o altamente hidrofílicos.

35

14. Uso del compuesto de la invención (I), descrito según la reivindicación anterior 1, en procedimientos que requieran la transformación química de colorantes BODIPY en medios acuosos o altamente hidrofílicos.

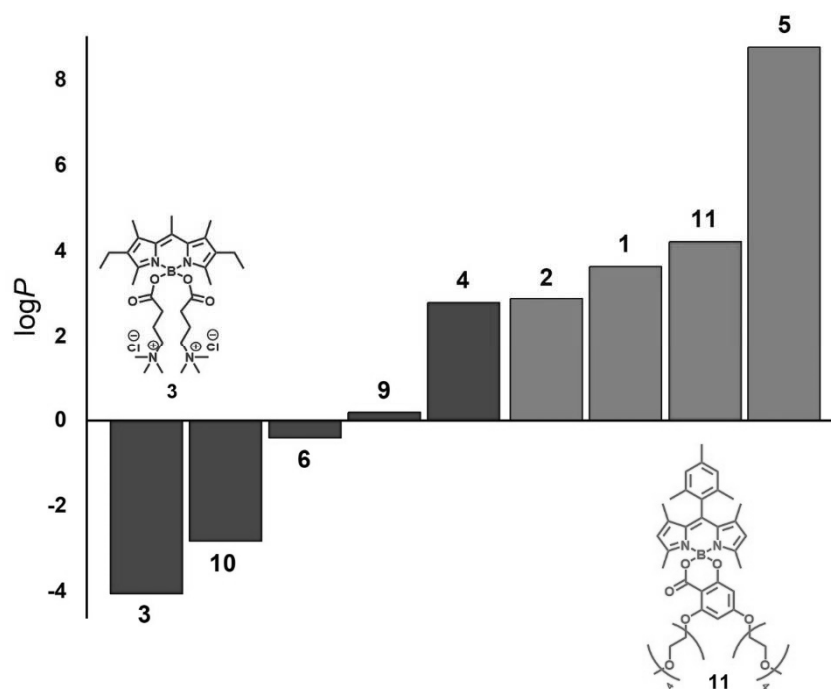


Figura 1

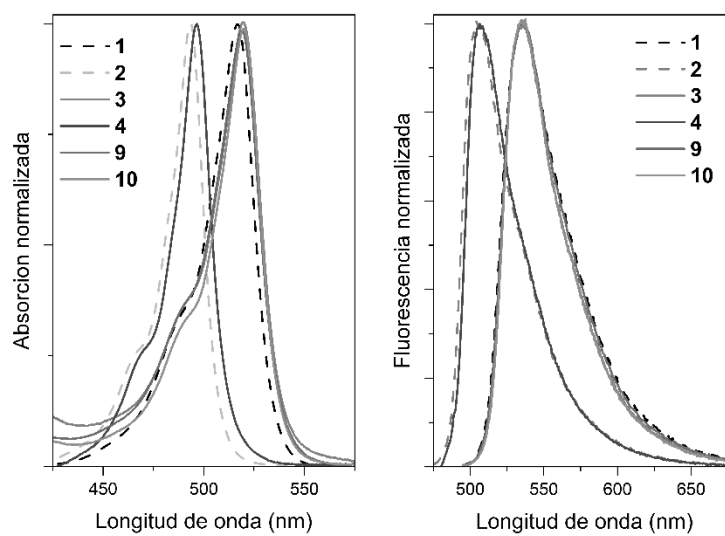


Figura 2

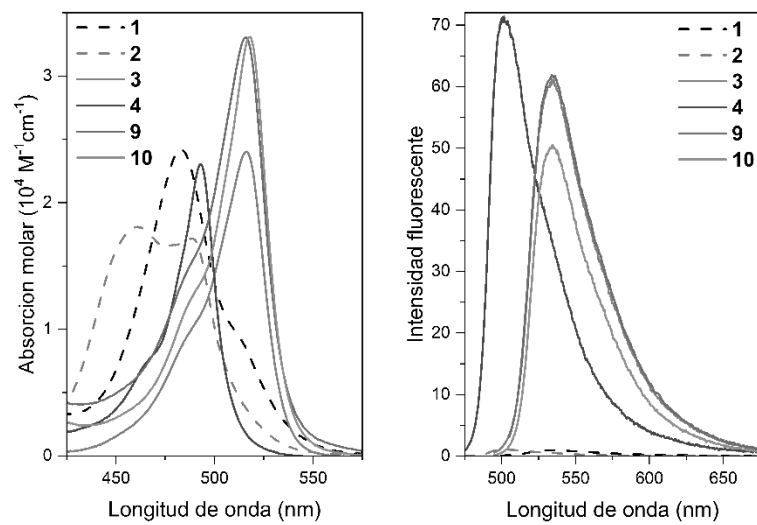


Figura 3



- ②① N.º solicitud: 202230243
②② Fecha de presentación de la solicitud: 21.03.2022
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WANG MAODIE et al. Syntheses and Investigations of Conformationally Restricted, Linker-Free -Amino Acid-BODIPYs via Boron Functionalization.. The Journal of organic chemistry United States 17 12 2021., 17/12/2021, Vol. 86, Nº 24, Páginas 18030 - 18041, ISSN 1520-6904 (Electronic), <DOI: doi: 10.1021/acs.joc.1c02328 pubmed:34807610>. todo el documento, en especial página 18031, esquema 1	1-14
A	RAY CESAR et al. BCl3-Activated Synthesis of COO-BODIPY Laser Dyes: General Scope and High Yields under Mild Conditions.. The Journal of organic chemistry United States 03 Apr 2020. 03/04/2020, Vol. 85, Nº 7, Páginas 4594 - 4601, ISSN 1520-6904 (Electronic), <DOI: doi:10.1021/acs.joc.9b03059 pubmed: 32138513>. Página 15, figura 1; página 16, figura 2.	1-14
A	RAY C et al. Multichromophoric COO-BODIPYs: An advantageous design for the development of energy transfer and electron transfer systems. Chemical Communications 20201104 Royal Society of Chemistry gbr. , 04/11/2020, Vol. 56, Nº 85, Páginas 13025 - 13028, ISSN 1359-7345 (print) ISSN 1364-548X (electronic), <DOI: doi:10.1039/d0cc04902f>. Todo el documento en especial página 13026, figuras 2 y 3.	1-14
A	ES 2446491 A1 (UNIV MADRID COMPLUTENSE et al.) 07/03/2014, Página 8, compuestos 1 a 6; página 9, compuestos 7 a 12; página 10, compuesto 13.	1-14

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
20.09.2022

Examinador
E. Albarrán Gómez

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07F5/02 (2006.01)**C09B57/00** (2006.01)**C09K11/07** (2006.01)**G03C1/735** (2006.01)

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

C07F, C09B, C09K, G03C

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

REGISTRY, CA, INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL