

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 732**

21 Número de solicitud: 202330107

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01)
G01N 21/77 (2006.01)
G01N 31/22 (2006.01)
G01N 33/22 (2006.01)
C09K 11/06 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

13.02.2023

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.09.2024

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE BURGOS (100.0%)
C/ Hospital del Rey s/n
09001 Burgos (Burgos) ES

72 Inventor/es:

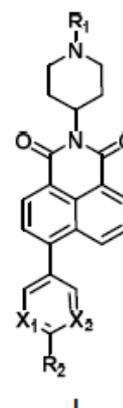
REVILLA CUESTA, Andrea;
ABAJO CUADRADO, Irene;
MEDRANO GARCÍA, María;
MARTÍN SALGADO, Mateo y
TORROBA PÉREZ, Tomás

54 Título: **COMPUESTO NAFTALENO-1,8-DICARBOXILMONOIMIDA, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, Y SU USO COMO DETECTOR DE EXPLOSIVOS OXIDANTES**

57 Resumen:

Naftaleno-1,8-dicarboxilmonoimida, procedimiento de preparación y su uso como detector de explosivos oxidantes.

La presente invención se refiere a derivados de naftalenoimida de fórmula I, donde el significado para X₁, X₂, R₁, R₂ es el indicado en la descripción, un procedimiento de preparación de dichos derivados, un material que consiste en un compuesto de fórmula I o una mezcla que comprende cualquiera de los compuestos de fórmula I en cualquier proporción anclado mediante un enlace químico a una superficie sólida y su empleo como detectores de agentes oxidantes, incluidos explosivos oxidantes.



DESCRIPCIÓN

COMPUESTO NAFTALENO-1,8-DICARBOXILMONOIMIDA, PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, Y SU USO COMO DETECTOR DE EXPLOSIVOS OXIDANTES

Sector de la Técnica

- 5 La presente invención se refiere a derivados de naftalenoimida sustituidos en las posiciones 1, 4 y 8 del ciclo aromático, a un procedimiento de preparación de los mismos y a su utilización como sensores de agentes oxidantes, incluidos explosivos oxidantes.

Estado de la técnica

- 10 Una gran amenaza en la sociedad moderna la constituyen los llamados artefactos explosivos improvisados (IED) cuyo uso, desde hace ya algunos años, no se limita solo a escenarios de guerra sino también a situaciones de la vida cotidiana, amenazando la vida de innumerables personas. Se necesitan métodos para la detección rápida de estos dispositivos explosivos, pero hay muy pocos métodos para la detección de algunos de
- 15 los explosivos utilizados en IED. De hecho, los dispositivos de espectroscopia más avanzados son muy sensibles y selectivos para identificar los productos químicos que se utilizan en los IED, pero suelen ser demasiado pesados para usarse como dispositivos portátiles y demasiado caros para su uso generalizado. La tecnología barata del hisopo de algodón requiere acceso físico a la sustancia que, normalmente, estará
- 20 oculta o no fácilmente accesible. Existe una larga tradición en el uso de animales en la detección de explosivos, pero algunos explosivos sin olor característico pasan desapercibidos. Las narices electrónicas, compuestas por conjuntos de sensores artificiales, son una solución significativa para la monitorización fiable de diversos entornos. Los dispositivos portátiles apropiados deben alertar sobre la presencia de
- 25 explosivos en cuestión de minutos.

- El triperóxido de triacetona (TATP) es un poderoso explosivo de fácil preparación y difícil rastreo por parte de los perros detectores de explosivos que se sintetiza directamente a partir de materiales de partida fácilmente disponibles, por lo que se utiliza
- 30 frecuentemente en la preparación de IED. Sublima fácilmente a temperatura ambiente, pero, debido a la falta de grupos nitro aromáticos, su presencia en la fase de vapor no se detecta mediante el uso de métodos comunes para explosivos. Para la detección de TATP, los métodos más comunes son la espectrometría de masas, la espectrometría de movilidad iónica y la espectroscopia multifotónica. Existen métodos opcionales que
- 35 emplean cadenas de nanosensores modificados químicamente basados en dispositivos

nanoeléctricos que han supuesto un avance en la detección discriminada de especies explosivas, aunque se trata de una metodología compleja. En cuanto a metodologías más simples, existen métodos ópticos portátiles basados en cadenas de sensores colorimétricos que detectan el peróxido de hidrógeno procedente de la descomposición del TATP. Métodos alternativos de detección indirecta, por detección de H₂O₂ procedente del TATP, y los procesos oxidativos vinculados a ellos, se utilizan con frecuencia para la detección fluorométrica, así como para la detección de acetona a partir de la descomposición de TATP. La detección directa de TATP también se ha logrado mediante la extinción de la fluorescencia. La detección de trazas de TATP en la fase de vapor mediante métodos colorimétricos o fluorométricos, teniendo en cuenta su volatilidad, sigue siendo un enfoque atractivo para el desarrollo de sensores químicos para explosivos de peróxido. Algunas características como la sensibilidad y la selectividad aún no están bien abordadas. Resulta evidente que la búsqueda de una sonda fluorogénica portátil selectiva y sensible diseñada específicamente para la detección inequívoca de trazas TATP en el aire, y no la detección indirecta de sus productos de descomposición, sin el empleo de grandes y costosos equipos es un problema sin resolver.

Estas y otras propiedades y características del TATP y sus métodos de detección se encuentran recogidas en monografías y artículos científicos, tales como (a) (d) (e) S. Tang, N. Vinerot, D. Fisher, V. Bulatov, Y. Yavetz-Chen and I. Schechter, *Talanta*, 2016, 155, 235–244. (f) (g) H. Lin and K. S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 15519–15521. (h) Z. Li, W. P. Bassett, J. R. Askim and K. S. Suslick, *Chem. Commun.*, 2015, 51, 15312–15315. (i) J. R. Askim, Z. Li, M. K. LaGasse, J. M. Rankin and K. S. Suslick, *Chem. Sci.*, 2016, 7, 199–206. (j) (k) (l) Y. An, X. Xu, K. Liu, X. An, C. Shang, G. Wang, T. Liu, H. Li, H. Peng and Y. Fang, *Chem. Commun.*, 2019, 55, 941-944. (m) M. R. Rao, Y. Fang, S. De Feyter and D. F. Perepichka, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139, 2421–2427. (n) K. Liu, Z. Wang, C. Shang, X. Li, H. Peng, R. Miao, L. Ding, J. Liu, T. Liu and Y. Fang, *Adv. Mater. Technol.*, 2019, 4, 1800644. (q) A. González-Calabuig, X. Cetó and M. del Valle, *Talanta*, 2016, 153, 340–346. (r) V. Krivitsky, B. Filanovsky, V. Naddaka and F. Patolsky, *Anal. Chem.*, 2019, 91, 5323–5330. (s) P. Calvo-Gredilla, J. García-Calvo, J. V. Cuevas, T. Torroba, J.-L. Pablos, F. C. García, J.-M. García, N. Zink-Lorre, E. Font-Sanchis, A. Sastre-Santos and F. Fernández-Lázaro, *Chem. Eur. J.*, 2017, 23, 13973–13979. (t) J. García-Calvo, P. Calvo-Gredilla, M. Ibáñez-Llorente, D. C. Romero, J. V. Cuevas,

G. García-Herbosa, M. Avella and T. Torroba, *J. Mater. Chem. A*, 2018, 6, 4416-4423.

5 Entre las moléculas orgánicas que pueden emplearse como elementos activos en la preparación de sensores fluorogénicos, los colorantes fluorescentes en los que un evento de oxidación puede modular sus características de emisión inducida por agregación (AIE), como es el caso de las naftalimidias que se describen en la presente invención, poseen muchas de las características deseables, como una gran fluorescencia y altas estabilidades química y óptica.

10

Estas y otras propiedades y características de las naftalenoimidias se encuentran recogidas en monografías y artículos tales como (a) P. Gopikrishna, N. Meher and P. K. Iyer, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, 10, 12081–12111.

15

Así pues, sería deseable disponer de un método específico para la detección fácil y directa de TATP. También sería deseable que el método fuese sencillo y portátil para su rápida implementación en cualquier recinto.

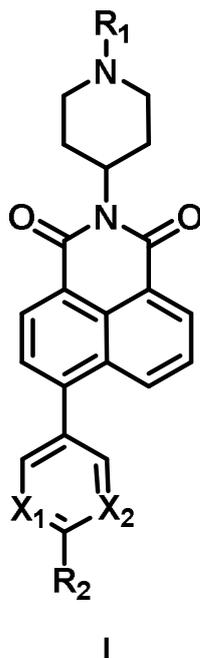
Descripción detallada de la invención

20

Los autores de la presente invención han encontrado que naftalenoimidias con grupos donantes y aceptores en la estructura y sustituyentes protectores de amino (posiciones 1, 4 y 8), como las que se describen a continuación, poseen características óptimas para la detección selectiva y ultrasensible de trazas de TATP en aire mediante el mecanismo de emisión de fluorescencia inducida por agregación.

25

Así, en un primer aspecto la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



donde:

- 5 X_1 y X_2 representan independientemente carbono (C) o nitrógeno (N), R_1 representa hidrógeno (H) o grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc) y R_2 representa $-NH_2$, piperazina unida a grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc) o piperazina unida a hidrógeno (H).
- 10 En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula I, X_1 representa carbono (C) o nitrógeno (N).
- En una forma de realización preferente, en el compuesto de fórmula I, X_1 es nitrógeno (N).
- 15 En una forma de realización particular en el compuesto de fórmula I, X_1 es nitrógeno (N). y R_2 es piperazina unida a grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc) o unida a hidrógeno (H).
- En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula I, X_1 , X_2 o ambos son
- 20 carbono (C) o ambos son nitrógeno (N).
- En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula I, X_2 representa carbono (C) o nitrógeno (N).

En una forma de realización preferente, en el compuesto de fórmula I, X₂ es nitrógeno (N).

5 En una forma de realización preferente adicional, en el compuesto de fórmula I, X₂ es nitrógeno (N) y R₁ es hidrógeno (H). De forma preferente, en el compuesto de fórmula I, X₂ es nitrógeno (N), R₁ es hidrógeno (H) y R₂ es piperazina unida a hidrógeno (H) o unida a grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc).

10 En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula I, R₁ representa hidrógeno (H) o grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc).

En una forma de realización preferente, en el compuesto de fórmula I, R₁ es hidrógeno (H).

15 En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula I, R₁ representa hidrógeno (H) o grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc) y R₂ es piperazina unida a hidrógeno (H) o a grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc).

En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula I, R₁ representa un grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc) y X₂ es nitrógeno (N).

20 En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula I, R₁ representa un grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc), X₂ es nitrógeno (N) y R₂ es -NH₂ o piperazina unida a grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc).

En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula I, R₁ es grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc), R₂ es -NH₂ o R₂ es piperazina unida a grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc).

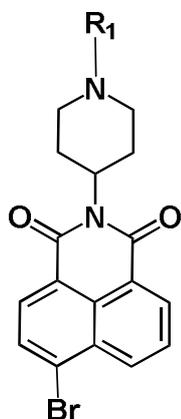
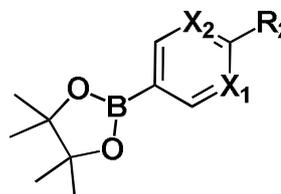
25 En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula I, R₂ representa -NH₂, piperazina unida a grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc) o piperazina unida a hidrógeno (H).

En una forma de realización preferente, en el compuesto de fórmula I, R₂ representa piperazina unida a grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc).

30

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula estructural I, tal como se han definido previamente que

comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula estructural **II**, con un compuesto de fórmula estructural **III** (comercial):

**II****III**

5 donde:

X_1 , X_2 , R_1 y R_2 tienen independientemente el mismo significado que en la fórmula **I**.

En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula **II**, R_1 representa hidrógeno (H) o grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc).

10

En una forma de realización preferente, en el compuesto de fórmula **II**, R_1 es hidrógeno (H).

En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula **III**, X_1 representa carbono (C) o nitrógeno (N).

15

En una forma de realización preferente, en el compuesto de fórmula **III**, X_1 es nitrógeno (N).

En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula **III**, X_2 representa carbono (C) o nitrógeno (N).

20

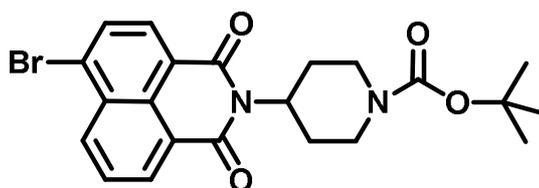
En una forma de realización preferente, en el compuesto de fórmula **III**, X_2 es nitrógeno (N).

En una forma de realización particular, en el compuesto de fórmula **III**, R_2 representa –NH₂, piperazina unida a grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc) o piperazina unida a hidrógeno (H).

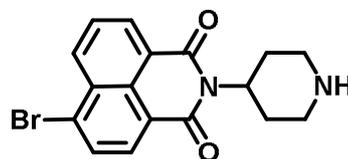
25

En una forma de realización preferente, en el compuesto de fórmula III, R₂ representa piperazina unida a grupo protector terc-butoxicarbonilo (Boc).

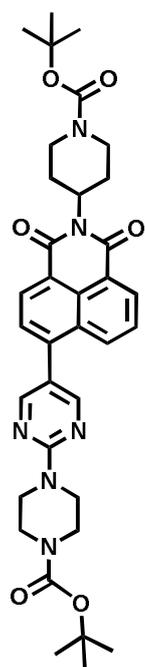
En una realización particular de la presente invención, el compuesto de fórmula I se
5 selecciona de:



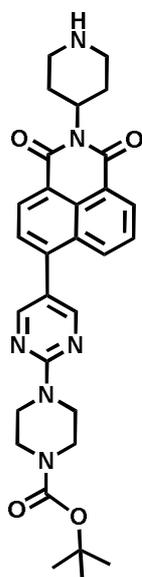
II con R₁ grupo protector terc-butoxicarbonilo (Boc)



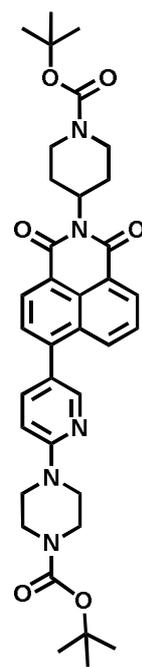
II con R₁ hidrógeno



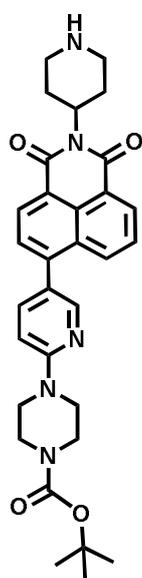
GC 1



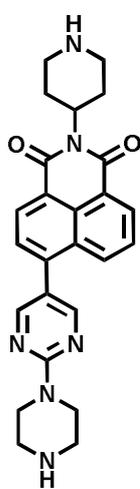
GC 2



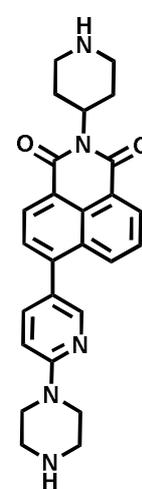
GC 3



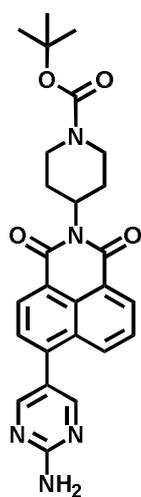
GC 4



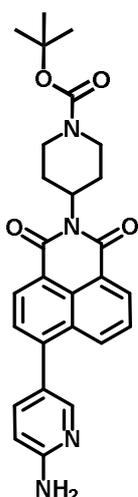
GC 5



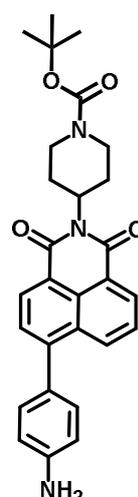
GC 6



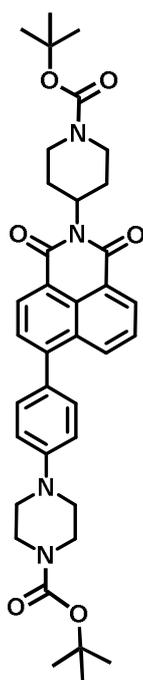
GC 7



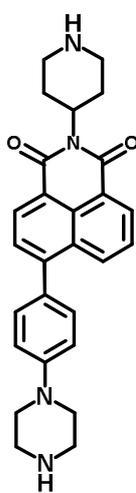
MMH 2



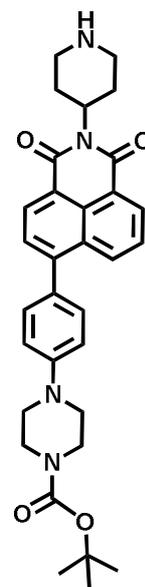
MMH 3



GC 16



MMS 156



MMS 157

- 5 La presente invención tiene también como objeto un material que comprende un compuesto de fórmula I, o una mezcla de compuestos de fórmula I, en cualquier proporción, tal como se ha definido anteriormente, adsorbido en una superficie sólida.

La adsorción del compuesto de la invención se realiza poniendo el compuesto en contacto con nanopartículas de un material adsorbente, en presencia de un disolvente (tal como cloroformo). Se genera una suspensión que se agita bajo calefacción y en presencia de un gas inerte, hasta evaporación del disolvente. Las nanopartículas con el compuesto adsorbido se lavan y se secan. Se pueden lavar, por ejemplo, con hexano. Se pueden secar con una corriente de gas inerte.

5 Todo el proceso de adsorción se lleva a cabo bajo oscuridad.

La adsorción puede realizar sobre diversos materiales, tales como anatasa (TiO_2), sílice, SiTiO_4 o superficies poliméricas como el Sylgard.

En una forma de realización preferente de la presente invención, la superficie sólida es sílice (SiO_2).

15 Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula estructural I, como se ha definido previamente, o de una mezcla que comprende cualquiera de los compuestos de fórmula I en cualquier proporción como detectores de agentes oxidantes.

20 A modo de ejemplo, la proporción de compuesto de fórmula I que se dispone sobre el adsorbente es, por ejemplo, inferior al 1% en peso de compuesto respecto al peso total de compuesto más el material soporte (adsorbente).

La cantidad de compuesto de fórmula I para la detección de agente oxidante en un fluorímetro es, por ejemplo, 0,02mg, correspondiendo a una proporción, por ejemplo, de 0,02% en peso de compuesto de fórmula I respecto al peso total de compuesto más el peso de material soporte (adsorbente).

El límite de detección de agente oxidante que se consigue con los compuestos de la presente invención es del orden de nanogramos, por ejemplo, hasta 13 ng de TATP. Se puede detectar un agente oxidante con una concentración del orden de picomoles/L (pM). Según realizaciones particulares puede ser una concentración inferior a 100 pM, preferentemente inferior a 60pM.

35 En una forma de realización particular, el agente oxidante es un explosivo oxidante.

En una realización preferente, el agente explosivo oxidante es triperóxido de triacetona (TATP).

5 **Descripción de las figuras**

10 **Figura 1** – Curvas de valoración por fluorescencia del compuesto GC 2 (concentración $2,5 \times 10^{-6}$ M, CH_2Cl_2) con TATP (de 0 a 9600 equivalentes de TATP). Se puede observar un aumento inicial de la intensidad de emisión de fluorescencia a medida que aumenta la concentración de TATP con la que entra en contacto el compuesto GC 2 (de 0 a 960 equivalentes de TATP) y un posterior descenso de dicha fluorescencia a medida que la concentración de vapores de TATP alcanza valores más altos (de 960 a 9600 equivalentes).

15 **Figura 2** – Representación de la intensidad de emisión fluorescente del compuesto GC 2 (concentración $2,5 \times 10^{-6}$ M, CH_2Cl_2) en función de la concentración de TATP (de 0 a $14 \mu\text{M}$ de TATP). El compuesto es sensible a la presencia de trazas de TATP en disolución arrojando un límite de detección para el mismo muy bajo.

20 **Figura 3** – Fluorescencia del compuesto GC 2 (concentración $2,5 \times 10^{-6}$ M, CH_2Cl_2 , 3 mL) antes (izquierda) y después de la adición de 16 mg de TATP (derecha). Cambio en la emisión de fluorescencia del compuesto GC 2 al encontrarse en contacto con TATP en estado sólido.

25 **Figura 4** – Curvas de valoración por fluorescencia del compuesto GC 2 adsorbido a SiO_2 (15 mg) con TATP vapor (de 0 a 2 mg iniciales de TATP sólido). Se puede observar una marcada disminución inicial de la intensidad de emisión de fluorescencia del compuesto GC 2 adsorbido a SiO_2 para concentraciones muy bajas de vapores de TATP (0 a 0,06 mg de TATP), un posterior aumento de dicha fluorescencia a concentraciones medias de vapores de TATP (0,06 a 0,60 mg) y una disminución final cuando la
30 concentración de vapores de TATP alcanza valores más altos (0,60 mg a 2,00 mg).

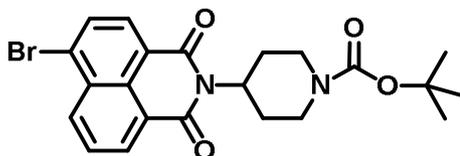
Figura 5 – Representación de la intensidad de emisión fluorescente del compuesto GC 2 adsorbido a SiO₂ (15 mg) en función de la cantidad presente de vapores de TATP (de 0 a 0,06 mg iniciales de TATP sólido). El compuesto adsorbido a SiO₂ es sensible a la presencia de trazas de TATP en el aire arrojando un límite de detección para el mismo muy bajo.

Figura 6 – Fluorescencia del compuesto GC 2 adsorbido a SiO₂ (15 mg) antes (Ref.) y después de entrar en contacto con cantidades crecientes de vapor de TATP (de 0 a 2mg iniciales de TATP sólidos). Cambio en la emisión de fluorescencia del compuesto GC 2 adsorbido a SiO₂ al encontrarse en contacto con cantidades crecientes de vapores de TATP en el aire.

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, los cuales no pueden considerarse como limitación de su alcance.

Ejemplo 1. N-(Boc-piperidin-4-il)-4-bromonaftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (II con R₁ grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc)).



II con R₁ grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc)

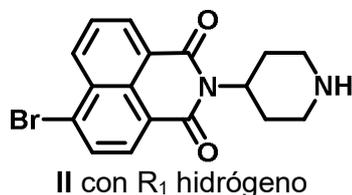
Se disuelve anhídrido 4-bromo-1,8-naftálico (2 g, 7,22 mmol) y 4-amino-1-Boc-piperidina (2,9 g, 14,44 mmol) en etanol (40 mL) y la mezcla se agita durante 8 horas a 60°C. La mezcla se filtra, enfría a temperatura ambiente y el disolvente se evapora bajo presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice y CH₂Cl₂ como eluyente, obteniéndose el compuesto II con R₁ grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc) en forma de un sólido blanco (3,15 g, 95%).

- PF (°C): 148 - 149.
- ¹H- RMN (CDCl₃) δ 8,48 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 5,17 – 5,02 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,69 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

- ^{13}C - RMN (CDCl_3) δ 163,3, 163,2, 154,3, 132,4, 131,5, 130,7, 130,6, 129,8, 129,5, 128,3, 127,6, 122,9, 122,0, 79,2, 51,6, 43,8, 28,2, 27,9.
 - EM (MALDI, DCTB-) m/z : $[\text{M}]$ calculado $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_4$ 458,0836, hallado 458,0802.
- 5
- IR (ATR): 2977 – 2849, 1689, 1649, 1419, 1359, 1344, 1244, 1173, 1143, 1101, 1032, 981, 894, 774, 747, 424 cm^{-1} .

Ejemplo 2. N-(piperidin-4-il)-4-bromonaftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (II con R_1 hidrógeno).

10



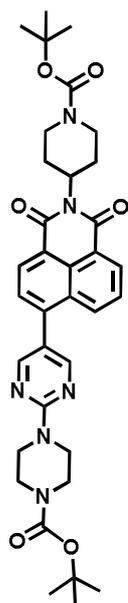
Se disuelve N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-bromonaftaleno-1,8-dicarboxilmonoimida (150 mg, 0,33 mmol) en CHCl_3 (15 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL, 26 mmol) y la mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Se vierte agua (10 mL) y la mezcla se neutraliza usando una solución de NaOH (40%) hasta pH neutro. Se añade agua (20 mL) y la mezcla se extrae tres veces con CHCl_3 . La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose el compuesto II con R_1 hidrógeno en forma de sólido blanco (117 mg, 100 %).

15

20

- PF ($^\circ\text{C}$): 87 - 88.
 - ^1H - RMN (CD_3OD) δ 8,61 – 8,55 (m, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,60 – 3,52 (m, 2H), 3,27 – 2,93 (m, 5H), 2,04 – 1,95 (m, 2H).
 - ^{13}C - RMN (CDCl_3) δ 163,7, 133,1, 132,1, 131,3, 131,1, 128,9, 128,1, 123,3, 122,4, 53,4, 50,6, 45,5, 27,7.
 - EM (MALDI, DCTB+) m/z : $[\text{M}^+ + \text{H}]$ calculado $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 359,0390, hallado 359,0391.
 - IR (ATR): 3359, 2973 – 2830, 1686, 1579, 1477, 1417, 1390, 1357, 1238, 1162, 1121, 1097, 1076, 1049, 998, 932, 861, 807, 761, 642, 543, 511, 462, 408 cm^{-1} .
- 25
- 30

Ejemplo 3. N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-[2-(4-Boc-piperazin-1-il)pirimidin-5-il]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (GC 1).

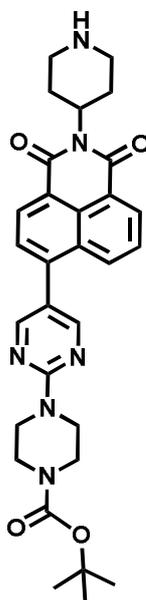


GC 1

Se añade, bajo atmósfera de N₂, Pd(PPh₃)₄ a una mezcla de N-(Boc-piperidin-4-il)-4-bromonaftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (250 mg, 0,54 mmol), pinacol éster del ácido 2-(4-Boc-piperazin)pirimidin-5-borónico (223 mg, 0,57 mmol), K₂CO₃ (752 mg, 5,44 mmol) y una mezcla de tolueno:n-butanol:agua (4:1:2 mL). La mezcla resultante se agita durante la noche a 110 °C. El disolvente se evapora a presión reducida, el sólido se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con agua. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice y CH₂Cl₂/MeOH como eluyente obteniéndose el compuesto GC 1 en forma de sólido amarillo (280 mg, 80 %).

- PF (°C): 227 – 229.
- ¹H- RMN (CDCl₃) δ 8,57 (d, 2H), 8,44 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,53 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 1,47 (m, 18H).
- ¹³C- RMN (CDCl₃) δ 164,5, 164,3, 161,2, 158,2, 140,7, 132,3, 132,2, 132,1, 131,6, 131,1, 130,1, 128,7, 128,5, 127,7, 127,3, 123,6, 121,0, 80,3, 79,6, 52,0, 43,9, 28,6, 28,5, 28,4.
- EM (MALDI, DIT-) *m/z*: [M] calculado C₃₅H₄₂N₆O₆ 642,3160, hallado 642,3181.
- IR (ATR): 3437, 2977 – 2860, 1699, 1657, 1585, 1513, 1450,1420, 1352, 1244, 1169, 1106, 999, 948, 780, 759 cm⁻¹.
- UV-Vis (CHCl₃), λ_{max}/nm (log ε): 380 (4,3).
- τ / nm (MCH, χ²): 2,853 (1,080).
- Φ (MCH, %): 92,87.

Ejemplo 4. N-(piperidin-4-il)-4-[2-(4-Boc-piperazin-1-il)pirimidin-5-il]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (GC 2).



GC 2

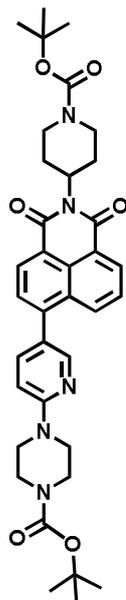
5 Se añade, bajo atmósfera de N₂, Pd(PPh₃)₄ a una mezcla de N-(piperidin-4-il)-4-bromonaftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (150 mg, 0,42 mmol), pinacol éster del ácido 2-(4-Boc-piperazin-1-il)pirimidin-5-borónico (172 mg, 0,44 mmol), K₂CO₃ (451 mg, 3,26 mmol) y una mezcla de tolueno:n-butanol:agua (4:1:2 mL). La mezcla resultante se agita durante la noche a 110 °C. El disolvente se evapora a presión reducida, el sólido se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con agua. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice y CH₂Cl₂/MeOH como eluyente obteniéndose el compuesto GC 2 en forma de sólido amarillo (87 mg, 38%).

- PF (°C): 302 – 304.
- 15 • ¹H- RMN (CDCl₃) δ 8,62 (dd, 2H), 8,50 (s, 2H), 8,25 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 5,26 – 5,13 (m, 1H), 3,93 (m, 4H), 3,56 (m, 4H), 3,29 (m, 2H), 2,89 – 2,65 (m, 4H), 2,13 (s, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).
- ¹³C- RMN (CDCl₃) δ 164,5, 164,3, 164,1, 158,2, 154,9, 140,7, 132,1, 131,9, 131,8, 131,7, 131,5, 131,4, 130,1, 129,0, 127,8, 127,5, 123,3, 122,2, 121,0, 80,4, 20 44,1, 28,6, 25,8.
- EM (MALDI, DCTB+) m/z: [M⁺ + H] calculado C₃₀H₃₄N₆O₄ 543,2714, hallado 543,2689.
- IR (ATR): 3440, 2922 – 2480, 1693, 1650, 1585, 1509, 1450, 1402, 1351, 1238, 1162, 1121, 998, 947, 780, 753, 687, 642, 508 cm⁻¹.

- UV-Vis (CHCl₃), λ_{\max} /nm (log ϵ): 385 (4,9).
- τ / nm (CHCl₃, χ^2): 3,962 (1,072).
- Φ (CHCl₃, %): 73,00.

5

Ejemplo 5. N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-[2-(4-Boc-piperazin-1-il)piridin-5-il]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (GC 3).



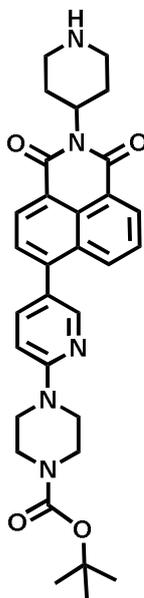
GC 3

- 10 Se añade, bajo atmósfera de N₂, Pd(PPh₃)₄ a una mezcla de N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-bromonaftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (250 mg, 0,54 mmol), pinacol éster del ácido 2-(4-Boc-piperazin-1-il)piridin-5-borónico (221 mg, 0,57 mmol), K₂CO₃ (752 mg, 5,44 mmol) y una mezcla de tolueno:n-butanol:agua (4:1:2 mL). La mezcla resultante se agita durante la noche a 110 °C. El disolvente se evapora a presión reducida, el sólido se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con agua. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice y CH₂Cl₂/MeOH como eluyente obteniéndose el compuesto
- 15 GC 3 en forma de sólido amarillo (256 mg, 74 %).
- PF (°C): 245 - 247.
 - ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,49 (d, 2H), 8,31 – 8,19 (m, 2H), 7,67 – 7,52 (m, 3H), 6,76 (d, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,58 (m, 8H), 2,87 – 2,61 (m, 4H), 1,61 (m, 2H), 1,44 (d, 18H).
- 20

- ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 164,4, 164,2, 158,7, 154,7, 148,6, 143,6, 138,9, 132,0, 131,2, 130,9, 129,8, 128,8, 127,5, 126,8, 123,7, 123,2, 121,6, 106,5, 80,0, 79,4, 51,7, 44,8, 43,6, 28,5, 28,4, 28,2.
- EM (MALDI, DIT-) m/z: [M] calculado $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_6$ 641,3208, hallado 641,3232.
- 5 • IR (ATR): 2973 – 2841, 1693, 1677, 1650, 1585, 1495, 1453, 1408, 1348, 1235, 1159, 1103, 1034, 995, 932, 899, 861, 777, 755, 630, 454 cm^{-1} .
- UV-Vis (CHCl_3), λ_{max} /nm (log ϵ): 390 (3,9).
- τ / nm (Hex, χ^2): 3,199 (1,153).
- Φ (Hex, %): 85,40.

10

Ejemplo 6. N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-[2-(4-Boc-piperazin-1-il)piridin-5-il]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (GC 4).



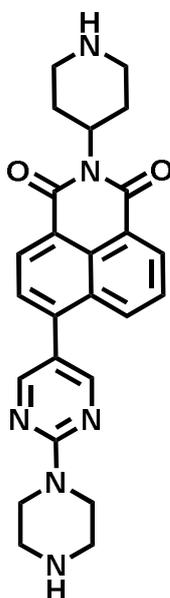
GC 4

- 15 Se añade, bajo atmósfera de N_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a una mezcla de N-(piperidin-4-il)-4-bromonaftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (150 mg, 0,42 mmol), pinacol éster del ácido 2-(4-Boc-piperazin)piridin-5-borónico (171 mg, 0,44 mmol), K_2CO_3 (451 mg, 3,26 mmol) y una mezcla de tolueno:n-butanol:agua (4:1:2 mL). La mezcla resultante se agita durante la noche a 110 $^\circ\text{C}$. El disolvente se evapora a presión reducida, el sólido se disuelve en
- 20 CH_2Cl_2 y se lava con agua. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice y $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente obteniéndose el compuesto GC 4 en forma de sólido marrón (113 mg, 50 %).

- PF (°C): 216 - 218.
- ^1H - RMN (CDCl_3) δ 8,60 (d, 2H), 8,30 (m, 2H), 7,72 – 7,61 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 5,40 – 5,25 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,69 – 3,57 (m, 8H), 3,41 – 3,09 (m, 5H), 1,97 (d, 2H), 1,50 (s, 9H).
- 5 • ^{13}C - RMN (CDCl_3) δ 164,4, 164,2, 158,9, 154,9, 148,7, 144,1, 139,1, 132,4, 131,7, 131,4, 130,1, 128,9, 127,8, 127,0, 123,8, 123,0, 121,5, 106,6, 80,3, 48,9, 44,9, 43,3, 28,5, 25,8.
- EM (MALDI, DIT+) m/z: $[\text{M}^+ + 2]$ calculado $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4$ 543,2714, hallado 543,2748.
- 10 • IR (ATR): 3425, 2970 – 2851, 1689, 1585, 1405, 1351, 1238, 1118, 992, 929, 753, 717, 693, 535 cm^{-1} .
- UV-Vis (CHCl_3), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\log \epsilon$): 415 (3,9).
- τ / nm (CHCl_3 , χ^2): 5,291 (1,040).
- Φ (CHCl_3 , %): 99,41.

15

Ejemplo 7. N-(piperidin-4-il)-4-[2-(4-piperazin-1-il)pirimidin-5-il]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (GC 5).



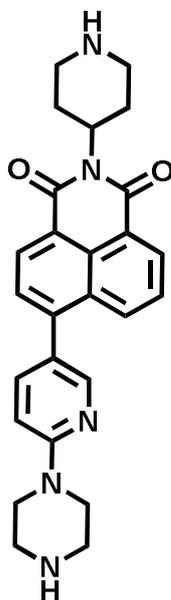
GC 5

- 20 Se disuelve N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-[2-(4-Boc-piperazin-1-il)pirimidin-5-il]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (150 mg, 0,23 mmol) en CHCl_3 (15 mL) y se añade ácido trifluoroacético (2 mL, 26 mmol). Tras 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se vierte agua (10 mL) y la mezcla se neutraliza empleando solución de NaOH (40%) hasta alcanzar un pH neutro. Se añade agua y la mezcla se extrae con CHCl_3 . La fase orgánica

se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose el compuesto GC 5 en forma de sólido amarillo (100 mg, 98 %).

- PF (°C): 231 - 233.
- ¹H- RMN (TFA) δ 8,72 (m, 2H), 8,63 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 5,57 – 5,39 (m, 1H), 4,37 (s, 4H), 3,64 (s, 6H), 3,36 – 3,09 (m, 4H), 2,05 (m, 2H).
- ¹³C- RMN (TFA) δ 169,9, 169,5, 169,2, 168,9, 160,0, 159,3, 155,6, 154,9, 139,8, 139,2, 137,2, 136,5, 135,7, 135,1, 134,5, 133,1, 132,4, 132,3, 132,0, 131,9, 131,6, 131,4, 126,3, 126,2, 125,6, 125,5, 125,3, 124,7, 52,6, 51,9, 49,2, 48,6, 46,9, 46,3, 45,4, 44,7, 44,2, 28,0, 27,3.
- EM (MALDI, DCTB+) m/z: [M⁺ + H] calculado C₂₅H₂₆N₆O₂ 443,2190, hallado 443,2193.
- IR (ATR): 3448, 3007 – 2501, 1655, 1584, 1506, 1449, 1349, 1271, 1236, 1197, 1173, 1116, 1041, 948, 828, 781, 720, 535, 505, 432 cm⁻¹.
- UV-Vis (CHCl₃), λ_{max}/nm (log ε): 380 (3,3).
- τ / nm (AcOEt, χ²): 4,270 (1,015).
- Φ (AcOEt, %): 67,62.

Ejemplo 8. N-(piperidin-4-il)-4-[2-(4-piperazin-1-il)piridin-5-il]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (GC 6).



GC 6

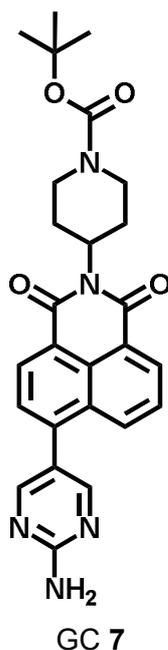
Se disuelve N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-[2-(4-Boc-piperazin-1-il)piridin-5-il]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (150 mg, 0,23 mmol) en CHCl₃ (15 mL) y se añade ácido trifluoroacético (2 mL, 26 mmol). Tras 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se

vierte agua (10 mL) y la mezcla se neutraliza empleando solución de NaOH (40%) hasta alcanzar un pH neutro. Se añade agua y la mezcla se extrae con CHCl₃. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose el compuesto GC 6 en forma de sólido amarillo (100 mg, 99%).

- 5
- PF (°C): 275 - 277.
 - ¹H- RMN (CDCl₃) δ 8,60 (d, 2H), 8,34 – 8,29 (m, 2H), 7,73 – 7,63 (m, 3H), 6,81 (d, 1H), 5,25 – 5,16 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,86 – 2,65 (m, 4H), 2,01 (s, 2H), 1,72 (m, 2H).
 - ¹³C- RMN (CDCl₃) δ 164,7, 164,6, 159,4, 148,8, 143,9, 138,9, 132,2, 131,3,
- 10
- EM (MALDI, DCTB+) m/z: [M⁺ + H] calculado C₂₆H₂₇N₅O₂ 442,2238, hallado 442,2233.
 - IR (ATR): 3236, 2925 – 2737, 1693, 1650, 1579, 1495, 1348, 1235, 1151, 1105,
- 15
- UV-Vis (CHCl₃), λ_{max}/nm (log ε): 350 (3,3).
 - τ / nm (MeOH, χ²): 1,991/4,406 (1,116).
 - Φ (MeOH, %): < 3,00.

20

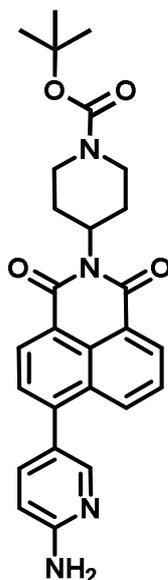
Ejemplo 9. N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-(2-amino)pirimidin-5-il]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (GC 7).



Se añade, bajo atmósfera de N₂, Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0,05 eq.) a una mezcla de N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-bromonaftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (200 mg, 0,435 mmol), pinacol éster de 2-amino-5-pirimidin boronato (101 mg, 0,46 mmol), Na₂CO₃ (461 mg, 4,35 mmol) y una mezcla de tolueno:n-butanol:agua (20:5:5 mL). La mezcla resultante se agita durante la noche a 105 °C. El disolvente se evapora a presión reducida, se añade agua y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice y CH₂Cl₂/MeOH como eluyente obteniéndose el compuesto GC 7 en forma de sólido amarillo (120 mg, 58 %).

- 10 • PF (°C): 168 - 170.
- ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,65 – 8,60 (m, 2H), 8,47 (s, 2H), 8,22 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,90 – 2,69 (m, 4H), 1,73 – 1,64 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).
- ¹³C-RMN (CDCl₃) δ 164,5, 164,3, 162,5, 158,6, 154,8, 140,0, 131,7, 131,4, 15
131,1,128,9, 128,0, 127,6, 123,6, 122,8, 79,7, 52,0, 28,6, 28,4.
- EM (MALDI, DCTB+) m/z: [M⁺] calculado C₂₆H₂₇N₅O₄ 474,2136 hallado 474,2157.
- IR (KBr): 3623, 3299, 3140, 2980, 2930, 2867, 1689, 1653, 1581, 1497, 1464, 1414, 1350, 1272, 1242, 1168, 1111, 1030, 982, 901, 868, 781, 757, 454, 430
20 cm⁻¹.
- UV-Vis (CHCl₃), λ_{max}/nm (log ε): 357 (4,3).
- τ / nm (CHCl₃, χ²): 3,608 (1,067)
- Φ (CHCl₃, %): 99,59.

25 **Ejemplo 10.** N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-(6-aminopiridin-3-il)naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (MMH 2).



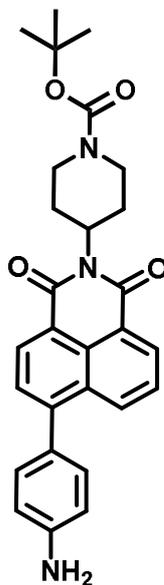
MMH 2

Se añade, bajo atmósfera de N₂, Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0,01 mmol) a una mezcla de N-(1-
 5 Boc-piperidin-4-il)-4-bromonaftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (105 mg, 0,29 mmol), 5-
 (4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolan)piridin-2-amina (67 mg, 0,30 mmol), Na₂CO₃ (105
 mg, 0,99 mmol) y una mezcla de tolueno:n-butanol:agua (20:5:5 mL). La mezcla
 resultante se agita durante 24 horas a 100 °C. El disolvente se evapora a presión
 reducida, el sólido se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con agua. La fase orgánica se seca
 10 con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Se purifica mediante
 cromatografía en columna con gel de sílice y CH₂Cl₂/MeOH como eluyente
 obteniéndose el compuesto MMH 2 en forma de sólido amarillo (94 mg, 89 %).

- PF (°C): 133 – 135.
- ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,59 (d, 2H), 8,26 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61
 15 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,25 – 5,11 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 2,95 – 2,67
 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).
- ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 164,7, 164,5, 158,5, 154,8, 148,7, 143,8, 139,3, 132,2, 131,4,
 131,1, 130,1, 128,9, 127,8, 127,0, 124,7, 123,4, 122,0, 108,5, 79,7, 51,9, 44,1,
 28,6, 28,4.
- EM (MALDI, DCTB+) m/z: [M⁺+H] calculado C₂₇H₂₈N₄O₄ 473,2183, hallado
 20 473,2184.
- IR (ATR): 3343, 2923-2852, 1692, 1649, 1581, 1503, 1428, 1401, 1349, 1239,
 1146, 1106, 1032, 978, 943, 897, 864, 781, 754, 451 cm⁻¹.
- UV-Vis (CHCl₃), λ_{max}/nm (log ε): 365 (4,1).

- τ / nm (MCH, χ^2): 1,415/3,836 (1,068).
- Φ (MCH, %): 85,26.

Ejemplo 11. N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-(6-aminofenil)naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (MMH 3).



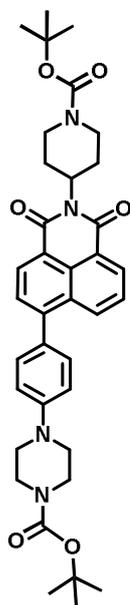
MMH 3

Se añade, bajo atmósfera de N_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0,01 mmol) a una mezcla de N-(1-Boc-piperidin)-4-bromonaftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (105 mg, 0,29 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaborolan)anilina (66 mg, 0,30 mmol), Na_2CO_3 (105 mg, 0,99 mmol) y una mezcla de tolueno:n-butanol:agua (20:5:5 mL). La mezcla resultante se agita durante 24 horas a 100 °C. El disolvente se evapora a presión reducida, el sólido se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con agua. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice y $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ como eluyente obteniéndose el compuesto MMH 3 en forma de sólido amarillo (88 mg, 83,2 %).

- PF (°C): 186 – 188.
- ^1H - RMN (CDCl_3) δ 8,56 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,31 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 5,21 (m, 1H), 4,11 (m, 4H), 2,81 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).
- ^{13}C - RMN (CDCl_3) δ 164,9, 164,7, 154,8, 147,3, 147,1, 133,0, 131,2, 131,1, 130,1, 129,0, 128,8, 127,7, 126,7, 123,3, 121,3, 115,1, 79,6, 51,9, 44,2, 28,6, 28,4.

- EM (MALDI, DCTB+) m/z: $[M^+-H]$ calculado $C_{28}H_{29}N_3O_4$ 470,2074, hallado 470,2105.
- IR (ATR): 3457-3352, 2977-2855, 1689, 1649, 1581, 1506, 1425, 1395, 1349, 1275, 1241, 1160, 1146, 1104, 1032, 981, 943, 897, 828, 781, 754, 451 cm^{-1} .
- 5 • UV-Vis ($CHCl_3$), λ_{max}/nm ($\log \epsilon$): 382 (4,1).
- τ / nm (Hex, χ^2): 0,708/4,446 (1,062).
- Φ (Hex, %): 85,28.

10 **Ejemplo 12.** N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-[(4-Boc-piperazin-1-il)fenil]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (GC 16).



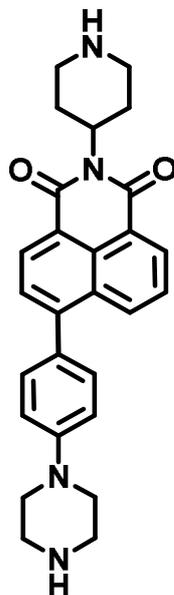
GC 16

15 Se añade, bajo atmósfera de N_2 , $Pd(PPh_3)_4$ a una mezcla de N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-bromonaftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (250 mg, 0,54 mmol), pinacol éster del ácido 2-(4-Boc-piperazin)fenil-5-borónico (220 mg, 0,57 mmol), K_2CO_3 (752 mg, 5,44 mmol) y una mezcla de tolueno:n-butanol:agua (4:1:2 mL). La mezcla resultante se agita durante la noche a 110 $^{\circ}C$. El disolvente se evapora a presión reducida, el sólido se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con agua. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice y $CH_2Cl_2/MeOH$ como eluyente obteniéndose el compuesto GC 16 en forma de
20 sólido amarillo (242 mg, 70 %).

- PF ($^{\circ}C$): 249 - 251.

- ^1H - RMN (CDCl_3) δ 8,58 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 2,94 – 2,69 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,49 (s, 18H).
- ^{13}C - RMN (CDCl_3) δ 164,8, 164,6, 154,8, 154,7, 151,2, 146,8, 132,8, 131,2, 131,1, 131,0, 130,1, 129,0, 127,7, 126,8, 123,3, 121,5, 116,1, 80,2, 79,6, 51,9, 48,9, 43,8, 28,6, 28,5, 28,4.
- EM (MALDI, DCTB+) m/z: $[\text{M}^+]$ calculado $\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$ 640,3255, hallado 640,3257.
- IR (ATR): 3006 – 2832, 1686, 1650, 1582, 1507, 1420, 1351, 1232, 1159, 1124, 1097, 1037, 977, 915, 902, 861, 812, 780, 755, 663, 639, 531, 457 cm^{-1} .
- UV-Vis (CHCl_3), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\log \epsilon$): 395 (4,1)
- τ / nm (MCH, χ^2): 3,542 (0,975)
- Φ (MCH, %): 93,19.

15 **Ejemplo 13.** **N-(piperidin-4-il)-4-[(piperazin-1-il)fenil]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (MMS 156).**



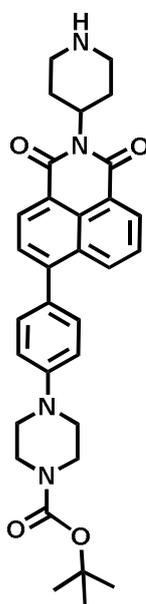
MMS 156

20 Se disuelve N-(1-Boc-piperidin-4-il)-4-[(4-Boc-piperazin-1-il)fenil]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (150 mg, 0,34 mmol) en CHCl_3 (15 mL) y se añade ácido trifluoroacético (2 mL, 26 mmol). Tras 3 horas de agitación a temperatura ambiente, se vierte agua (10 mL) y la mezcla se neutraliza empleando solución de NaOH (40%) hasta alcanzar un pH neutro. Se añade agua y la mezcla se extrae con CHCl_3 . La fase orgánica

se seca con Na₂SO₄, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose el compuesto MMS 156 en forma de sólido amarillo (148 mg, 99%).

- PF (°C): 286 - 288.
- ¹H- RMN (CDCl₃) δ 8,59 (d, 2H), 8,34 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 5,20 (m, 1H), 3,32 – 3,22 (m, 6H), 3,07 – 3,10 (m, 4H), 2,81 – 2,68 (m, 4H), 1,72 (m, 4H).
- ¹³C- RMN (CDCl₃) δ 164,9, 164,7, 151,9, 146,9, 132,8, 131,2, 131,1, 131,0, 130,1, 129,5, 129,0, 127,7, 126,7, 123,4, 121,5, 115,6, 52,1, 49,9, 47,1, 46,2, 30,3.
- EM (ESI-, TOF+) m/z: [M⁺] calculado C₃₆H₄₃N₅O₆ 641,7690, hallado 641,7672.
- IR (ATR): 3422, 2940 – 2827, 1696, 1650, 1585, 1507, 1396, 1351, 1232, 1154, 1115, 912, 777, 755, 583 cm⁻¹.
- UV-Vis (CHCl₃), λ_{max}/nm (log ε): 395 (2,55)
- τ / nm (Tol, χ²): 5,278 (1,025).
- Φ (Tol, %): 96,12.

Ejemplo 14. N-(piperidin-4-il)-4-[(4-Boc-piperazin-1-il)fenil]naftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (MMS 157).



MMS 157

20

Se añade, bajo atmósfera de N₂, Pd(PPh₃)₄ a una mezcla de N-(piperidin-4-il)-4-bromonaftalen-1,8-dicarboxilmonoimida (150 mg, 0,42 mmol), pinacol éster del ácido 2-

(4-Boc-piperazin-1-il)fenilborónico (179 mg, 0,44 mmol), K_2CO_3 (451 mg, 3,26 mmol) y una mezcla de tolueno:n-butanol:agua (4:1:2 mL). La mezcla resultante se agita durante la noche a 110 °C. El disolvente se evapora a presión reducida, el sólido se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con agua. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna con gel de sílice y $CH_2Cl_2/MeOH$ como eluyente obteniéndose el compuesto MMS **157** en forma de sólido marrón (190 mg, 84 %).

- PF (°C): 187 - 189.
- 1H - RMN ($CDCl_3$) δ 8,59 (d, 2H), 8,33 (dd, 1H), 7,68 (t, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 5,21 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,27 (m, 6H), 2,86 – 2,68 (m, 4H), 2,14 (s, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).
- ^{13}C - RMN ($CDCl_3$) δ 164,6, 164,4, 154,8, 151,3, 147,1, 133,1, 131,5, 131,4, 131,0, 130,1, 129,9, 129,0, 127,8, 126,8, 122,9, 121,1, 116,1, 80,2, 48,8, 44,7, 43,6, 28,6, 25,8.
- EM (ESI-, TOF+) m/z: $[M^+]$ calculado $C_{36}H_{43}N_5O_6$ 641,7690, hallado 641,7704.
- IR (ATR): 3407, 3054 – 2851, 1689, 1590, 1489, 1399, 1363, 1235, 1159, 1118, 992, 929, 809, 750, 717, 693, 540 cm^{-1} .
- UV-Vis (THF), λ_{max}/nm (log ϵ): 310 (3,9).
- τ / nm (THF, χ^2): 1,786/6,278 (1,114).
- Φ (THF, %): 3,07.

Ejemplo 15

25 Adsorción de un compuesto de fórmula I sobre un soporte (adsorbente)

Se pesan 100 mg de nanopartículas de SiO_2 (tamaño de partícula de 5-15 μm , 99,5 % base de metales traza, Aldrich Chemistry) y 1 mg de GC **2**. Se añaden 5 ml de $CHCl_3$ y se utilizan viales de topacio para evitar la degradación de las nanopartículas por acción de la luz. La suspensión resultante se agita a 60°C bajo una corriente de nitrógeno hasta la evaporación completa del $CHCl_3$ (aproximadamente 30 minutos). Posteriormente, las nanopartículas con el compuesto adsorbido se lavan con hexano (3x3 mL) y los restos de disolvente se secan con una corriente de nitrógeno, trabajando en la oscuridad durante todo el proceso.

De los aproximadamente 100 mg de nanopartículas de SiO₂ con GC 2 adsorbido, 15 mg son los que resultan expuestas a vapores de TATP y una muestra de ellas (2 mg) son las que finalmente se introducen en el fluorímetro para su medida.

5

Ejemplo 16

Valoración por fluorescencia de GC 2 (2,5 µM) frente a TATP en disolución (CH₂Cl₂).

10 Las condiciones fueron las siguientes:

- Se prepararon 33 soluciones de GC2 (2.5 µM) en DCM.
- A cada una de ellas se le añadió TATP en forma sólida, resultando 33 soluciones de concentraciones entre 0 µM y 25000 µM.
- Las medidas se realizaron inmediatamente después de la adición de TATP en GC2 (2,5 µM) utilizando un fluorímetro Edinburgh Instrument FLS980.
- $\lambda_{exc} = 370 \text{ nm}$ y $\lambda_{em}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) = 500 \text{ nm}$.
- Los cambios de fluorescencia se registraron a 25 °C.
- Las fotografías fueron tomadas bajo luz ultravioleta.

20 **Ejemplo 17**

Valoración por fluorescencia en sólido de GC 2 adsorbido en SiO₂ frente a cantidades crecientes de TATP usando un sistema de recirculación.

La valoración de GC2 adsorbido sobre nanopartículas de SiO₂ se realizó colocando 15 mg de nanopartículas en un Eppendorf, cubierto con papel de aluminio para evitar la degradación de las nanopartículas por acción de la luz, y cantidades crecientes de TATP (de 0,025 a 2 mg) en otro Eppendorf. Ambos estaban conectados entre sí y a una corriente de aire proporcionada por un compresor. Trabajando en ausencia de luz, se

25

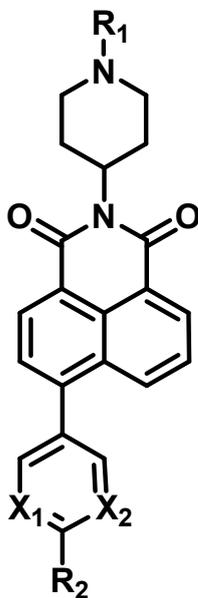
calentó el TATP, a una temperatura no superior a 60°C, hasta su completa evaporación, manteniendo la sonda y el TATP en contacto en el sistema por 10 minutos adicionales luego de la completa evaporación del TATP. Pasado este tiempo, la medida de emisión de las nanopartículas expuestas a TATP se realizó en un fluorímetro Edinburgh
5 Instrument FLS-980 a una longitud de onda de excitación de 370 nm a 25°C.

La calibración se realizó en estado estacionario, se vaporizaron cantidades fijas de TATP en presencia de una muestra que contenía 15 mg de nanopartículas de GC 2 SiO₂ y se midió el aumento de fluorescencia 10 minutos después de la vaporización completa de cada muestra de TATP.

10 Mediante regresión lineal a bajas concentraciones de TATP se calcula un límite de detección (LOD) = 13,03 ng de TATP en valor absoluto o, teniendo en cuenta el tiempo de medida y el flujo de aire, LOD = 13,3 ngL⁻¹ (57 pM).

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula estructural I



5

I

donde:

X_1 y X_2 representan independientemente carbono (C) o nitrógeno (N), R_1 representa hidrógeno (H) o grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc) y R_2 independientemente
 10 representa $-NH_2$, piperazina unida a grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc) o piperazina unida a hidrógeno (H).

2.- Compuesto según la reivindicación 1, donde X_1 o X_2 , o ambos son carbono (C).

15 3.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 o 2, donde R_1 es grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc).

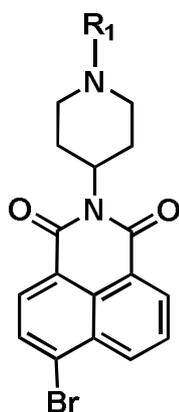
4.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R_2 es piperazina unida a grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc) o $-NH_2$.

20

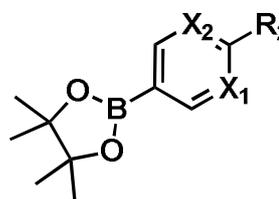
- 5.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R_1 es hidrógeno (H).
- 6.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 5, donde R_2 es piperazina unida a grupo protector terc-butoxicarbonilo (t Boc) o a hidrógeno (H).
- 7.- Compuesto según una de las reivindicaciones 1 o 2, donde X_2 es nitrógeno (N).
- 8.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 7, donde R_1 es hidrógeno (H) o un grupo protector terc-butoxicarbonilo (t Boc).
- 9.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 7 u 8, donde R_2 es piperazina unida a hidrógeno (H). o a un grupo protector terc-butoxicarbonilo (t Boc).
- 10.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 7 o 9, donde R_2 es $-NH_2$.
- 11.- Compuesto según la reivindicación 1, donde X_1 es nitrógeno (N).
- 12.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde R_1 es hidrógeno (H).
- 13.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 11 o 12, donde R_2 es piperazina unida a hidrógeno (H) o a grupo protector terc-butoxicarbonilo (t Boc).
- 14.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 11, donde R_1 es un grupo protector terc-butoxicarbonilo (t Boc).

15.- Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 11 o 14, donde R₂ es –NH₂ o piperazina unida a un grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc).

16.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula estructural I que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula estructural II con un compuesto de fórmula estructural III



II



III

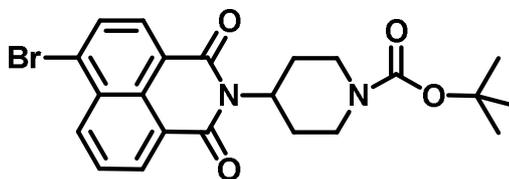
10

donde

X₁, X₂, R₁ y R₂ tienen independientemente el mismo significado que en la reivindicación 1.

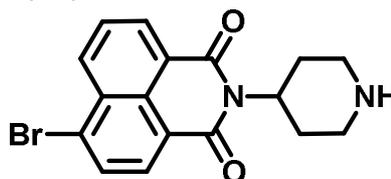
15

17.- Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:



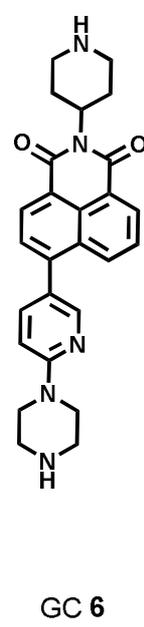
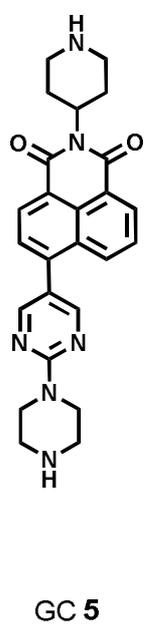
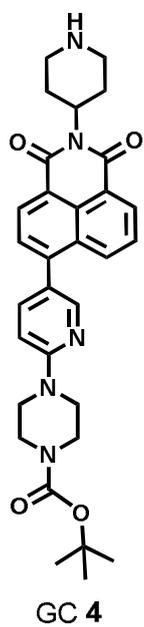
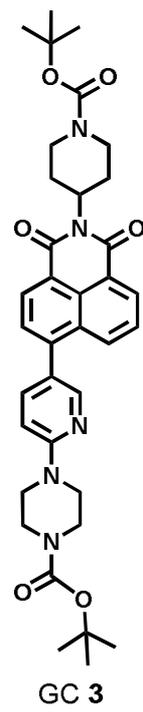
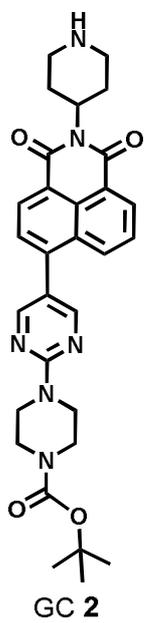
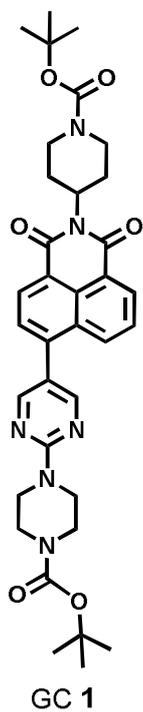
20

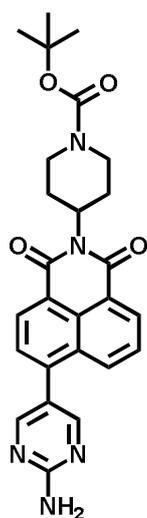
II con R₁ grupo protector terc-butoxicarbonilo (^tBoc)



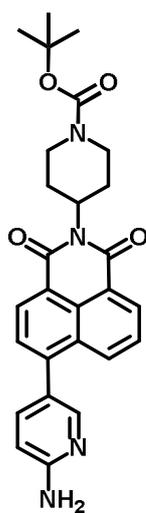
25

II con R₁ hidrógeno

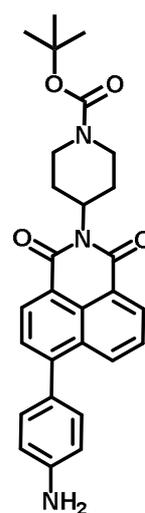




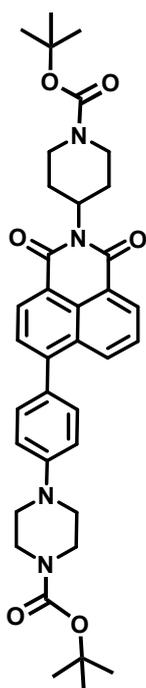
GC 7



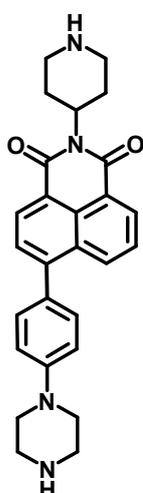
MMH 2



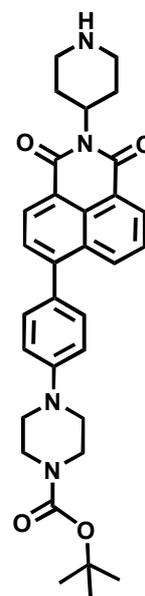
MMH 3



GC 16



MMS 156



MMS 157

- 5 18.- Un material que comprende un compuesto de fórmula I o una mezcla de compuestos de fórmula I, tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 15, en cualquier proporción, anclado mediante un enlace químico a una superficie sólida.

19.- Material según reivindicación 18, donde la superficie sólida está compuesta por un material seleccionado entre sílice (SiO_2), anatasa (TiO_2), SiTiO_4 , polímeros, preferentemente Sylgard.

5 20.- Uso de un compuesto de fórmula estructural I, como se ha definido previamente, o de una mezcla de compuestos de fórmula I, tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 a 15 en cualquier proporción, como detectores de agentes oxidantes.

21.- Uso según reivindicación 20, donde el agente oxidante es un explosivo oxidante.

10

22.- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 20 o 21, donde el agente explosivo oxidante es triperóxido de triacetona (TATP).

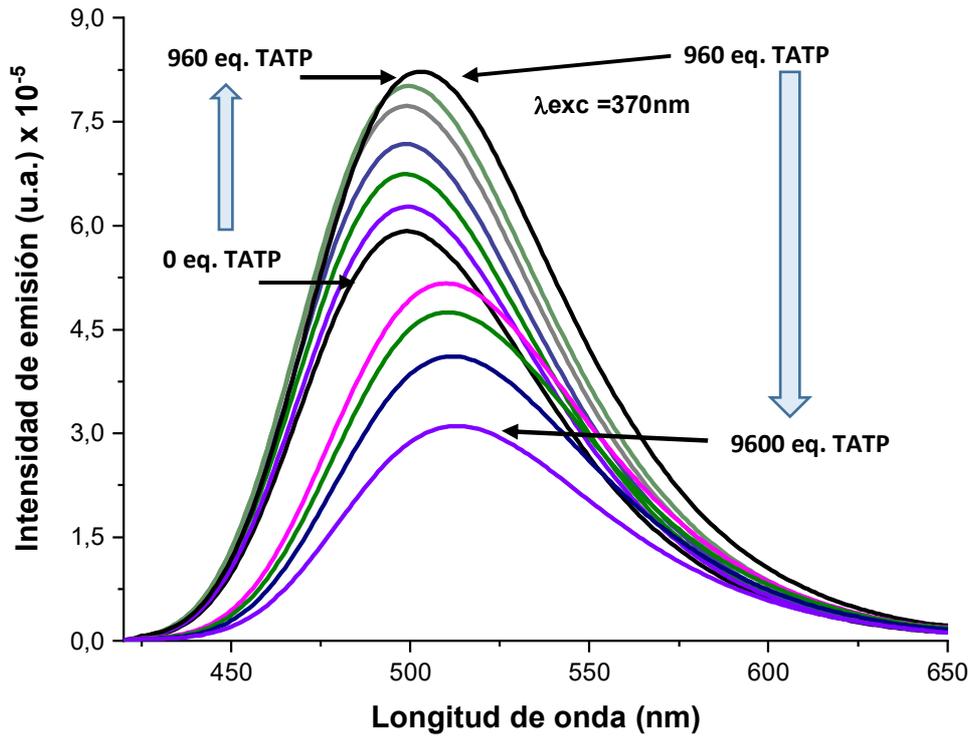


Figura 1

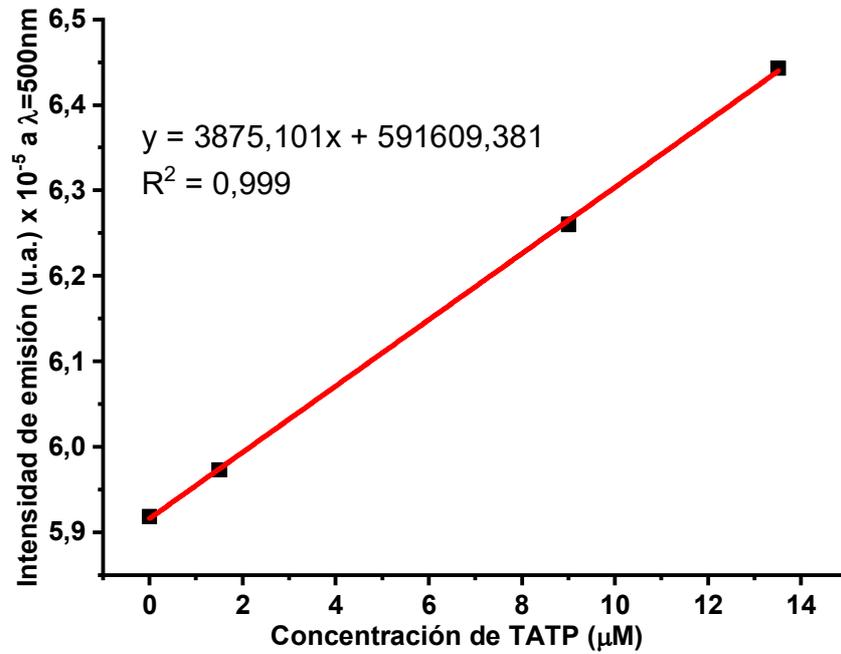


Figura 2

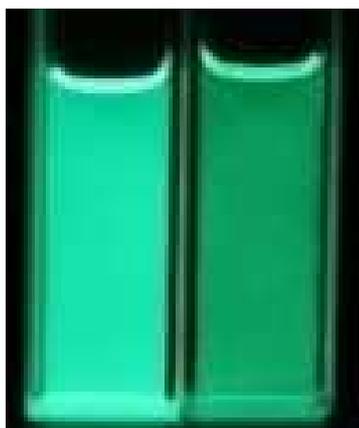


Figura 3

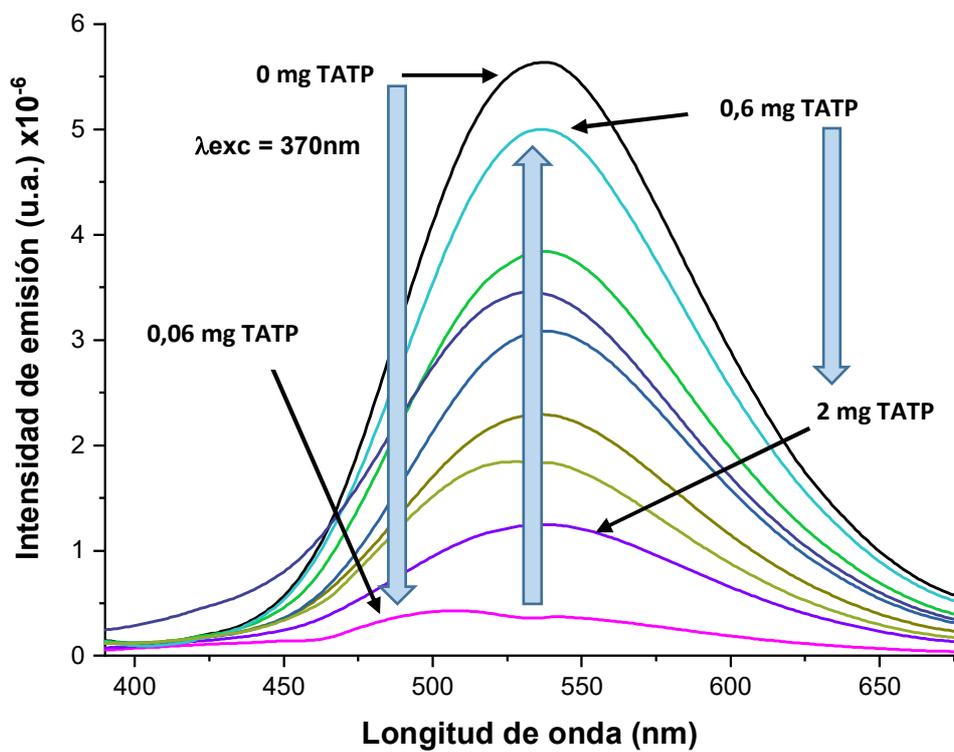


Figura 4

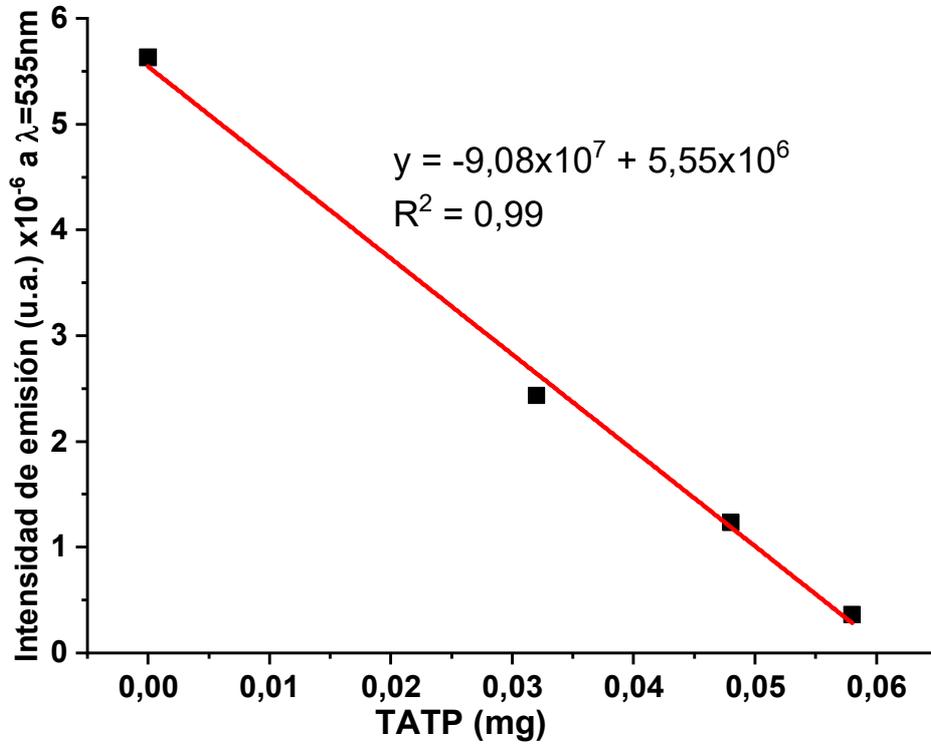


Figura 5

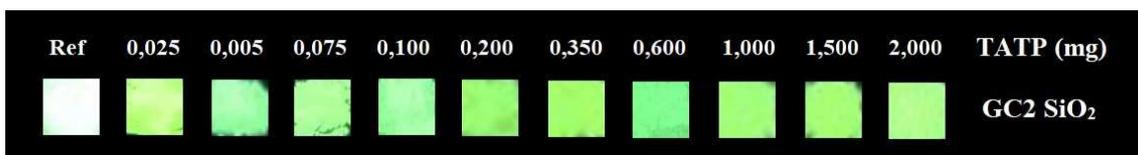


Figura 6



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 202330107

②② Fecha de presentación de la solicitud: 13.02.2023

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CALVO-GREDILLA, P. et al. "Solvent-Free Off- On Detection of the Improvised Explosive Triacetone Triperoxide (TATP) with Fluorogenic Materials". Sensors 2017, Volumen 23, Número 56, páginas 13973-13979. DOI: 10.1002/chem.201702412. ISSN: 0947-6539; 1521-3765 (en línea). [Publicado el 27.07.2017]. Ver página 13973, resumen; página 13974, esquema 1; página 13976, esquema 3; página 13977, conclusión.	1-22
A	YU, X. et al. "Turn-on Fluorescent Detection of Hydrogen Peroxide and Triacetone Triperoxide via Enhancing Interfacial Interactions of a Blended System". Analytical Chemistry 2019, Volumen 91, Número 11, páginas 6967-6970. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b01255. ISSN: 0003-2700; 1520-6882 (en línea). [Publicado el 13.05.2019]. [Recuperado el 08.01.2024]. Recuperado de: < https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.analchem.9b01255 >. Ver página 6967, resumen; página 6968, figura 1.	1-22
A	YANG, J. et al. "Optical fiber bundle fluorescence sensor for a triacetone triperoxide vapor detection of trace explosives". Sensors & Actuators: B. Chemical 2022, Volumen 371, página 132536. Talanta 2022, Volumen 237, página 122914. DOI: 10.1016/j.snb.2022.132536. ISSN: 0925-4005; 1873-3077 (en línea). [Disponible en línea el 23.08.2022]. [Recuperado el 08.01.2024]. Recuperado de: < https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925400522011790 >. Ver página 1, resumen; página 4, figura 4 y apartado 4.	1-22
A	MU, H. et al. "Ultrafast fluorescence probe to H2O2 vapor based on organic-inorganic hybrid silica nanoparticles". Talanta 2022, Volumen 237, Número 11, página 122914. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.122914. ISSN: 0039-9140; 1873-3573 (en línea). [Disponible en línea el 02.10.2021]. [Recuperado el 08.01.2024]. Recuperado de: < https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039914021008365 >. Ver página 1, resumen y columna 2, párrafo 2; página 2, esquema 1.	1-22

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
11.01.2024

Examinador
G. Esteban García

Página
1/3



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②¹ N.º solicitud: 202330107

②² Fecha de presentación de la solicitud: 13.02.2023

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CHEN, Q. et al. "Expedite Fluorescent Sensor Prototype for Hydrogen Peroxide Detection with Long-Life Test Substrates". ACS Omega 2022, Volumen 6, Número 17, páginas 11447-11457. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.122914. ISSN: 2470-1343. [Disponible en línea el 19.04.2021]. [Recuperado el 09.01.2024]. Recuperado de: < https://pubs.acs.org/doi/epdf/10.1021/acsomega.1c00471 >. Ver página 11447, resumen; página 11456, esquemas 1 y 2; página 11455, conclusiones.	1-22
A	GEORGIEV, N.I. et al. "A Highly Water-Soluble and Solid State Emissive 1,8-Naphthalimide as a Fluorescent PET Probe for Determination of pHs, Acid/Base Vapors, and Water Content in Organic Solvents". Molecules 2022, Volumen 27, Número 13, página 4229. DOI: 10.3390/molecules27134229. ISSN: 1420-3049. [Publicado el 30.06.2022]. [Recuperado el 09.01.2024]. Recuperado de: < https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35807479/ >. Ver página 1, resumen; página 2, apartado 2.1 y esquema 1.	1-22

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
11.01.2024

Examinador
G. Esteban García

Página
2/3

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D401/04 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

G01N21/64 (2006.01)

G01N21/77 (2006.01)

G01N31/22 (2006.01)

G01N33/22 (2006.01)

C09K11/06 (2006.01)

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

C07D, G01N, C09K

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

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP, NPL, REGISTRY, CAPLUS, GOOGLE SCHOLAR, NCBI (PUBMED)