(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 386 261**

(21) Número de solicitud: 201100041

(51) Int. CI.:

C07D 241/18 (2006.01)
C08F 220/56 (2006.01)
C08F 271/02 (2006.01)
A61K 31/787 (2006.01)
G01N 33/20 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación: **17.01.2011**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **14.08.2012**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **14.08.2012**

(71) Solicitante/s:
UNIVERSIDAD DE BURGOS
HOSPITAL DEL REY, S/N
09001 BURGOS, ES

(72) Inventor/es:
SERNA ARENAS , FELIPE;
PEÑA ALBILLOS, JOSÉ LUIS DE LA;
GARCÍA PÉREZ , JOSÉ MIGUEL;
ESTÉVEZ BOLIVAR , PEDRO ANTONIO;
EL KAOUTIT, HAMID;
VALLEJO CALZADA, SAUL;
TRIGO LÓPEZ , MIRIAM;
IBEAS CORTÉS , SATURNINO;
MUÑOZ SANTAMARÍA , MARÍA ASUNCIÓN y
GARCÍA GARCÍA , FÉLIX CLEMENTE

(74) Agente/Representante:
No consta

(54) Título: **MONč MEROS VINâLICOS Y MEMBRANAS POLIM£RICAS DENSAS COMO SENSORES FLUOROG£NICOS DE CATIONES PESADOS Y DE MOL£CULAS BIOLÓGICAS.**

(57) Resumen:
Monómeros vinílicos, aminas aromáticas precursoras de monómeros vinílicos, y membranas poliméricas densas, así como su aplicación como sensores fluorogénicos de cationes pesados y de moléculas biológicas. La invención se refiere a las aminas con estructura (I), a los monómeros vinílicos con estructura (II), así como a los copolímeros con estructura (III), tanto lineales como reticulados, siendo R_1 un resto aromático, alifático, o alifático-aromático comercial o de síntesis, y R_2 un grupo metilo o H.

ES 2 386 261 A1

DESCRIPCIÓN

Monómeros vinílicos y membranas poliméricas densas como sensores fluorogénicos de cationes pesados y de moléculas biológicas.

OBJETO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con la preparación de nuevos monómeros vinílicos que actúan como sensores fluorogénicos de cationes pesados y de moléculas neutras en disolución orgánica u orgánico-acuosa. Asimismo se relaciona con la copolimerización de estos monómeros para dar lugar a:

a) polímeros solubles en agua que actúan como sensores fluorogénicos hacia cationes pesados y moléculas neutras, tanto en disolución acuosa como orgánica;

b) filmes o membranas densas obtenidas por copolimerización de estos monómeros con otros, entre los que se incluyen monómeros polifuncionales, para dar lugar a materiales con buenas propiedades mecánicas, tanto en seco como en hinchado, que se comportan como sensores fluorogénicos de cationes pesados y de moléculas neutras tanto en medios orgánicos como acuosos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El desarrollo de moléculas que actúan como sensores cromogénicos o fluorogénicos es un tópico de gran actualidad científica y tecnológica (R. Martinez-Mañez, F. Sancenon, Chem. Rev. 2003, 4419-4476; J. Janata, Chem. Rev. 2008, 108, 327-328). Su diseño, síntesis, y puesta a punto como sistema sensor da lugar a nuevas tecnologías de detección de analitos caracterizadas por ser baratas, por poseer elevada sensibilidad, y por su sencilla utilización que posibilita su empleo por personal no especializado. Así, por ejemplo, recientemente se han descrito moléculas capaces de detectar fluorogénicamente en disolución concentraciones de mercurio por debajo del límite de seguridad para agua potable marcado por la EPA (Environmental Protection Agency, de EEUU), establecido en

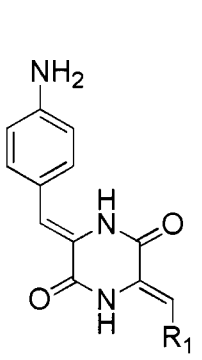
2 ppb , o 10 nM (L. Zang, Y. Che, US2010/0144043 A1; S. K. Chang, J. S. Kim, M. G. Choi, S. Ahn, US2008/0255346 A1), así como otras capaces de detectar moléculas de interés biológico, como cisteína y homocisteína [F. Li, K. Huang, H. Yang, M. Shi, CN101492476 (A)]

Es más, la preparación de membranas densas hidrofílicas como materiales sensores supone un paso más en el desarrollo de este campo (S. Vallejos, P. Estévez, F. C. García, F. Serna, J. L. de la Peña, Chem. Commun. 2010, 46, 7951-7953; B. García-Acosta, F. García, J. M. García, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, N. San-José, J. Soto, Org. Lett. 2007, 9, 2429-2432; F. Garcia, J. M. Garcia, B. Garcia-Acosta, R. Martinez-Manez F. Sancenon, J. Soto, Chem. Commun. 2005, 2790-2792). Así, la disposición de películas sólidas que se pueden manejar con facilidad, tanto en seco como en húmedo, abre nuevas perspectivas a esta tecnología. Estas películas se pueden manejar por personal no especializado de cara a la detección visual de un determinado analito, por ejemplo por inmersión en un efluente acuoso de una tira de membrana y cambio de color ante la presencia de un contaminante por encima del límite de concentración legal, o para la detección cuantitativa mediante la inmersión de la tira en un medio líquido, habitualmente acuoso, y posterior análisis de la membrana en un espectrómetro ultravioleta/visible o en un fluorímetro.

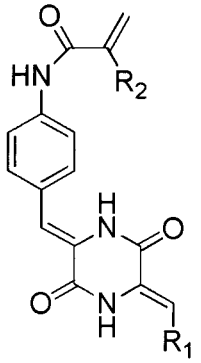
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención hace referencia a los nuevos monómeros vinílicos derivados de la *N*-(4-((*Z*)-(5-metilen-3,6-dioxopiperazin-2-iliden)metil)fenil)metacrilamida, a las aminas de las que se obtienen estos monómeros, así como a las membranas poliméricas densas obtenidas por copolimerización de éstos con distintos monómeros hidrofílicos e hidrofóbicos con uno o enlaces múltiples polimerizables. Asimismo hace referencia a las aplicaciones de estos monómeros, así como la de los materiales que con ellos se obtienen en distintos campos.

La invención se refiere a las aminas y nuevos monómeros con estructura,

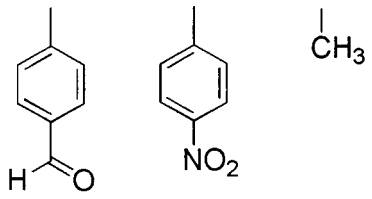


aminas



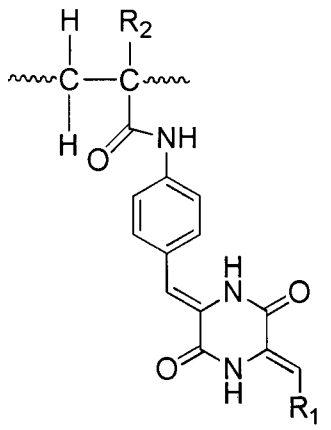
monómeros

donde R_1 es un grupo alifático o aromático. A modo de ejemplo ilustrativo, que no pretende ser limitante, estos grupos R_1 pueden ser un resto carbonado, entre los que se encuentran



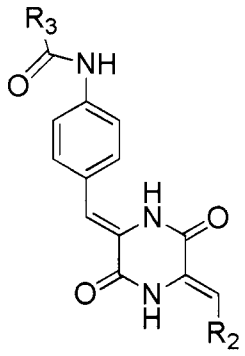
y R_2 es un H o un grupo metilo.

La invención se refiere asimismo a los polímeros derivados de los monómeros acrílicos o metacrílicos, tanto a los que se obtienen por copolimerización de monómeros con un sólo grupo polimerizable para dar copolímeros solubles lineales, como a los que se obtienen por copolimerización/reticulación con comonómeros que poseen dos o más grupos polimerizables para dar lugar a redes insolubles, tanto en forma de membrana, o filme, como de gel:



En concreto, los polímeros que se obtienen se caracterizan por una combinación ideal de propiedades mecánicas tanto en seco, como en hinchado, es decir, con agua dentro de la red polimérica. Esto los convierte en materiales especiales para la elaboración de membranas densas que se pueden emplear en la detección de cationes y moléculas neutras.

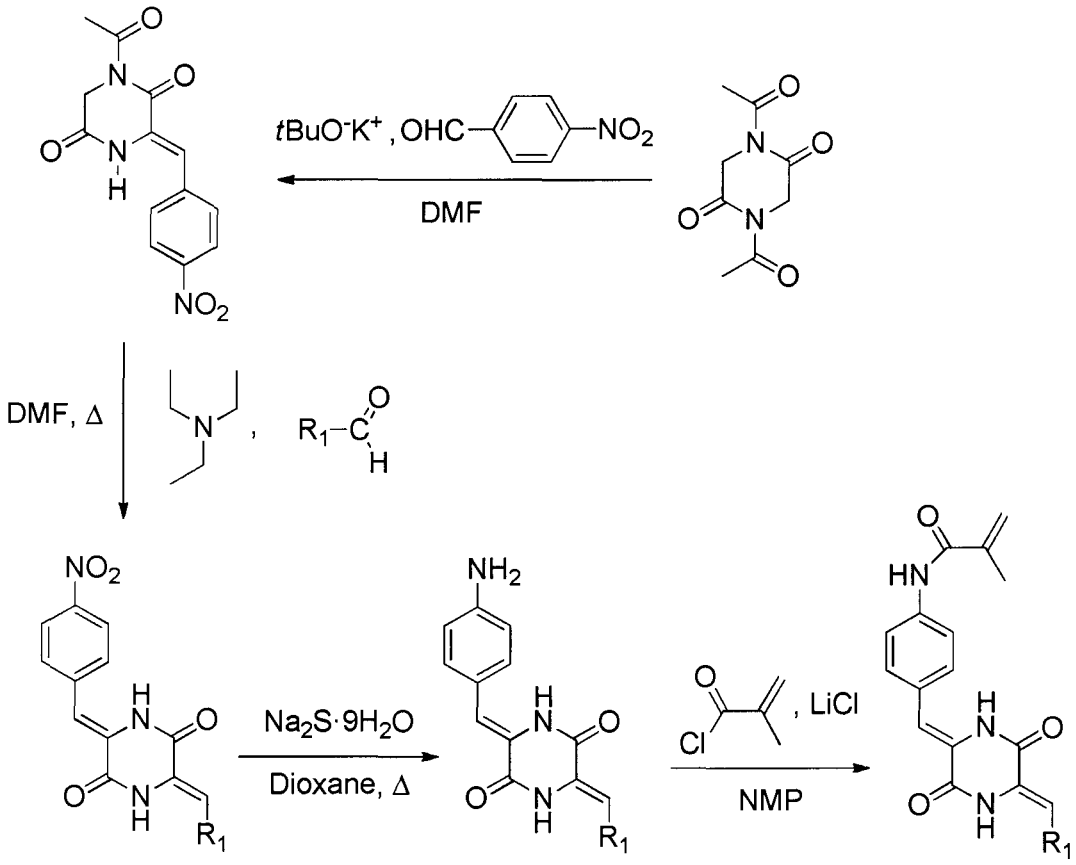
También se refiere la invención a los modelos discretos que se pueden obtener a partir de la diamina, como



Donde R_3 es un resto alifático saturado o insaturado, o bien un resto aromático.

Los monómeros, modelos y polímeros son compuestos y materiales que cambian su comportamiento frente a la radiación cuando se encuentran presentes en el mismo medio cationes o moléculas neutras. Este comportamiento específico permite la detección de cationes y moléculas neutras por cambios en el espectro de fluorescencia, por lo que se pueden elaborar sensores basados en estas técnicas para la detección cualitativa o cuantitativa de estos cationes o moléculas neutras. Las variaciones de la intensidad de la fluorescencia se observan tanto en disolución, en disolventes orgánicos u orgánico/acuosos, de los polímeros lineales, modelos, monómeros y precursores amina, como por la inmersión de las membranas en medios acuosos, orgánicos, u orgánico-acuosos.

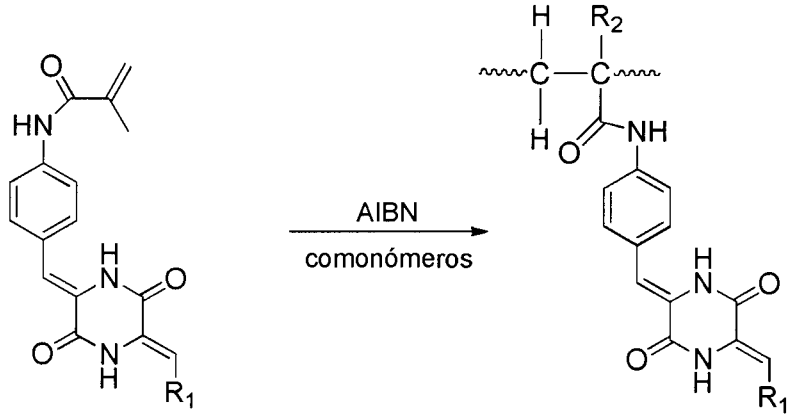
En la Esquema 1 se ilustra el procedimiento no limitante que se siguió para el desarrollo de las diaminas precursoras de los monómeros, así como de los monómeros vinílicos.



Esquema 1

La síntesis de los monómeros se puede llevar a cabo por otras rutas convencionales en química orgánica.

La síntesis de los copolímeros se puede realizar por reacción directa del enlace vinílico con un iniciador térmico como el AIBN, tanto en disolución como en bloque. En general la copolimerización de los monómeros, así como las copolimerizaciones con monómeros vinílicos comerciales o no, se pueden realizar por cualquiera de los procedimientos descritos en la literatura para la polimerización de dobles enlaces.



DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Caracterización de la (Z)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)-1-acetilpiperazina-2,5-diona: a) estructura química; b) espectro de infrarrojo; c) resonancia magnética de protón (RMN ^{1}H); (d) resonancia magnética de de carbono (RMN ^{13}C).

Figura 2. Caracterización de la (3Z,6Z)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)-6-(4-nitrobenciliden)piperazina-2,5-diona: (a) estructura química; (b) espectro de infrarrojo; (c) resonancia magnética de protón (RMN ^{1}H).

Figura 3. Caracterización de la (3Z,6Z)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)-6-(4-aminobenciliden)piperazina-2,5-diona: (a) estructura química; (b) espectro de infrarrojo; (c) resonancia magnética de protón (RMN ^{1}H); (d) resonancia magnética de de carbono (RMN ^{13}C).

Figura 4. Caracterización de la *N*-(4-((1*Z*)-((*Z*)-5-(4-(dimetilamino)benciliden)-3,6-dioxopiperazin-2-iliden)metil)fenil)metacrilamida: (a) estructura química; (b) espectro de infrarrojo; (c) resonancia magnética de protón (RMN ^{1}H); (d) resonancia magnética de de carbono (RMN ^{13}C).

Figura 5. Disolución del monómero *N*-(4-((1*Z*)-((*Z*)-5-(4-(dimetilamino)benciliden)-3,6-dioxopiperazin-2-iliden)metil)fenil)metacrilamida en DMSO/agua (90/10 v/v; pH = 9.7): a) efecto de la adición de 10 equivalentes de Hg^{2+} en la intensidad de la fluorescencia del sistema, así como de la posterior adición de 10 equivalentes de 3,6-dioxa-1,8-octanoditiol; b) valoración con Hg^{2+} en DMSO/agua (se encuentra insertada la gráfica que muestra la relación de la concentración molar de Hg^{2+} al monómero); c) valoración con coenzima A.

Figura 6. Valoración de Hg^{2+} en disolución con las membranas preparadas según ejemplo 3: a) medio orgánico/acuoso (DMSO/agua, 90/10 v/v, pH = 9.7). Se encuentra insertada la gráfica que muestra la relación de la concentración de Hg^{2+} frente a la intensidad de la fluorescencia a 442 nm, F_{442}; b) agua, pH fisiológico (pH =7.4).

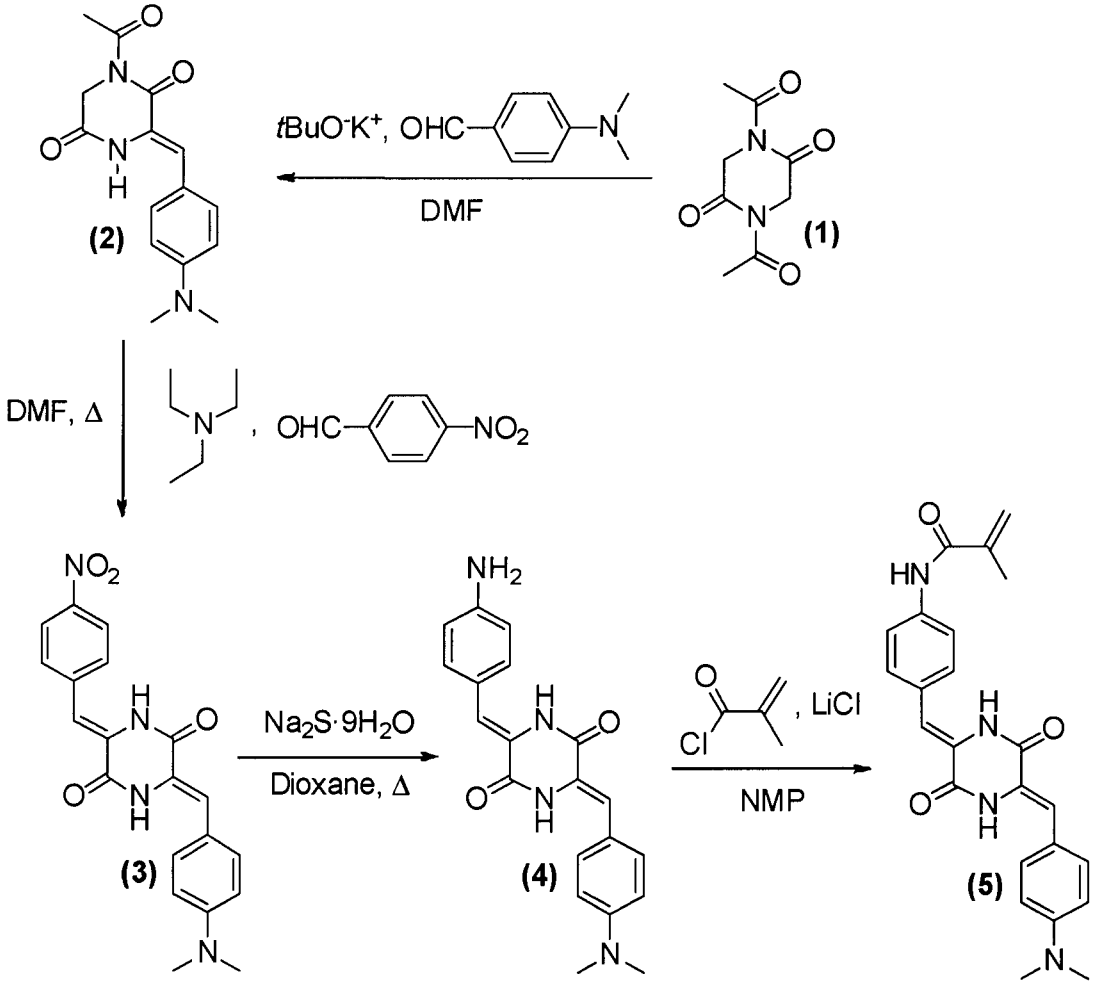
MODO DE REALIZACIÓN DE LA INVENCIÓN

Los siguientes ejemplos ilustrativos no pretenden ser limitantes y describen: a) la preparación de una amina, (3Z,6Z)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)-6-(4-aminobenciliden) piperazina-2,5-diona, como precursor de monómeros, así como la transformación en su metacrilamida, como monómero vinílico, por su reacción con cloruro de metacriloílo; b) el comportamiento sensor del monómero en disolución frente a un catión pesado, Hg^{2+}, y frente a una molécula de importancia biológica, el coenzima A; c) la preparación de una membrana con este monómero como comonómero; y d) el comportamiento como sensor fluorogénico de la membrana frente a Hg^{2+}, tanto en medios orgánicos como acuosos.

DESCRIPCIÓN DE UN EJEMPLO DE REALIZACIÓN

Ejemplo 1. Síntesis de una amina y de un monómero.

Este ejemplo ilustra la preparación y caracterización del monómero *N*-(4-((1*Z*)-((*Z*)-5-(4-(dimetilamino)benciliden)-3,6-dioxopiperazin-2-iliden)metil)fenil)metacrilamida (**5**), que se llevó a cabo por la siguiente ruta sintética:



1.1. Síntesis de la (Z)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)-1-acetilpiperazina-2,5-diona (**2**).

En un matraz de fondo redondo se disuelven 5 g de 1,4-diacetilpiperazin-2,5-diona (**1**) en 70 ml de DMF. Sobre esa disolución se agregan 3,8 g de 4-(dimetilamino) benzaldehído y 2,8 g de *t*-butóxido potásico. La mezcla se agita a 25ºC durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo, la disolución se precipita en agua, y a continuación se filtra el sólido que es lavado con agua y con metanol. El rendimiento fue del 50%. Caracterización: ver Figura 1.

1.2. Síntesis de la (3*Z*,6*Z*)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)-6-(4-nitrobenciliden)piperazina-2,5-diona (**3**).

En un matraz de fondo redondo se disuelven 2,66 g de la (Z)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)-1-acetilpiperazin-2,5-diona (**2**) en 135 ml de DMF. A continuación se añaden a la mezcla 1,4 g de 4-nitrobenzaldehído y 0,94 g de

trietilamina. La mezcla de calienta a 130 ºC y se agita durante 12 horas. El sólido formado se filtra y se lava con metanol. Una vez seco, se lava con acetona a reflujo. El rendimiento fue del 50%. Caracterización: ver Figura 2.

1.3. Síntesis de la (3*Z*,6*Z*)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)-6-(4-aminobenciliden) piperazin-2,5-diona (**4**).

En un matraz de fondo redondo se colocan 1,8 g de la (3Z,6Z)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)-6-(4-nitrobenciliden)piperazin-2,5-diona (**3**), y se disuelven en 100 ml de dioxano. A continuación se agregan 3,4 g de sulfuro de sodio, y la mezcla se agita durante 24 horas a 80 ºC. La mezcla se filtra en caliente y se precipita en aproximadamente 400 ml de agua. El compuesto sólido se filtra y se lava con metanol. El rendimiento fue del 75 %. Caracterización: ver Figura 3.

1.4. Síntesis de *N*-(4-((1*Z*)-((*Z*)-5-(4-(dimetilamino)benciliden)-3,6-dioxopiperazin-2-iliden)metil)fenil)metacrilamida (**5**).

En un matraz de fondo redondo se disuelven 1,2 g de la (3Z,6Z)-3-(4-(dimetilamino)benciliden)-6-(4-aminobenciliden)piperazin-2,5-diona (**4**) en 7 ml de NMP. Se hace pasar una corriente de nitrógeno por todo el sistema y se añaden 0,5 g de cloruro de metacriloílo y 0,4 g de cloruro de litio. La mezcla se agita durante 4 horas. El sólido obtenido se filtra y se coloca en un cartucho en un soxhlet donde se lava con acetona. El rendimiento fue del 90 %. Caracterización: ver Figura 4.

Ejemplo 2. Detección fluorogénica de mercurio por parte de un modelo en disolución.

Este ejemplo ilustra el comportamiento como sensor fluorogénico del monómero *N*-(4-((1*Z*)-((*Z*)-5-(4-(dimetilamino)benciliden)-3,6-dioxopiperazin-2-iliden)metil)fenil)metacrilamida (**5**), cuya síntesis se ilustra en el Ejemplo 1, hacia cationes mercurio en disolución DMSO/H_2O.

La adición de Hg^{2+} a disoluciones de *N*-(4-((1*Z*)-((*Z*)-5-(4-(dimetilamino)benciliden)-3,6-dioxopiperazin-2-iliden)metil)fenil)metacrilamida (**5**) en DMSO/H_2O tamponadas (TRIS, pH 9.7) producen la disminución de la

intensidad de la fluorescencia del monómero en el máximo, en el entorno de los 600 nm. La adición de un quelante de mercurio, 3,6-dioxa-1,8-octanoditiol, dio lugar a la recuperación de esta fluorescencia, por lo que el sistema se comporta como un interruptor de fluorescencia ON-OFF-ON. Este hecho se observa gráficamente en la Figura 5a.

La adición de Hg^{2+} a esta disolución produce una disminución de intensidad que se relaciona claramente con la concentración del catión, tal como se observa en la Figura 5b. El límite de detección alcanzado fue de 110 ppb.

Por otra parte, la disolución también se comporta como sensor fluorogénico hacia moléculas de interés biológico, como el coenzima A (CoA), tal como se observa en la Figura 5c.

Ejemplo 3. Preparación de una membrana sensora.

Mediante copolimerización en bloque se preparó una membrana con la composición que se indica a continuación. Monómeros: 1-vinil-pirrolidona y *N*-(4-((1*Z*)-((*Z*)-5-(4-(dimetilamino)benciliden)-3,6-dioxopiperazin-2-ilideno)metil)fenil)metacrilamida (**5**), con una relación molar 99.75 a 0.25, respectivamente. Entrecruzante: dimetacrilato de etilenglicol, con un porcentaje sobre el resto de los monómeros del 7%. Iniciador: AIBN, con un porcentaje en peso de 1%. Para facilitar la disolución completa del monómero sensor y del AIBN se añadió un 10 % en volumen de DMF. La disolución resultante se inyectó en un molde de cristales silanizados, de 100 μm de espesor, en ausencia de oxígeno, y se calentó a 65 ºC durante 5 horas. Posteriormente se desmoldeó y se mantuvo al aire durante dos días.

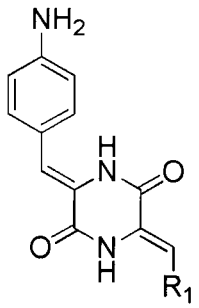
Ejemplo 4. Comportamiento como sensor de las membranas.

La introducción de la membrana preparada en el Ejemplo 3f en una mezcla DMSO/H_2O (9/10), tamponado a pH 9.7, dio lugar a un espectro de fluorescencia con un máximo observable en el entorno de los 460 nm. La adición de cantidades crecientes de Hg^{2+} produjo la disminución de la intensidad de la fluorescencia de forma lineal con la concentración del catión, tal como se observa en la Figura 6, dando lugar a un límite de detección de 400 ppt.

Esta disminución de la fluorescencia también se observó al introducir la membrana en agua. A pH fisiológico el espectro de fluorescencia de la membrana en agua pura dio lugar a varios máximos, el de mayor intensidad centrado en el entorno de los 450 nm, máximo que fue disminuyendo en intensidad con la adición progresiva de mercurio. Esta disminución fue lineal, tal como se muestra en la Figura 6, dando lugar a un límite de detección de 10 ppt, un valor extremadamente bajo.

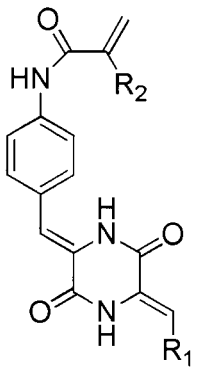
REIVINDICACIONES

1.- Aminas aromáticas caracterizadas porque poseen la estructura I, siendo R_1 un resto alifático, aromático o alifático aromático, preferentemente un grupo fenileno con un grupo amino disustituido en posición *para*.



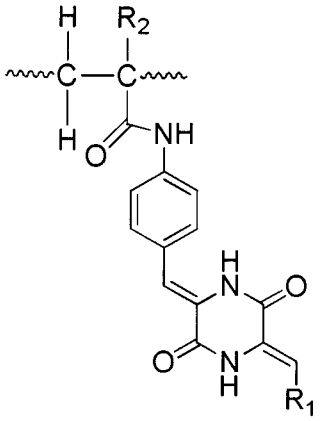
(I)

2.- Monómeros vinílicos caracterizados porque poseen la estructura II, siendo R_1 un resto alifático, aromático o alifático aromático, preferentemente un grupo fenileno con un grupo amino disustituido en posición *para*, y R_2 un grupo metilo o un H.



(II)

3.- Copolímeros lineales obtenidos a partir de la copolimerización de los monómeros definidos según 2 con comonómeros comerciales o de síntesis, caracterizados porque poseen la estructura III.



(III)

4.- Copolímeros reticulados obtenidos a partir de la copolimerización de los monómeros definidos según 2 con comonómeros comerciales o de síntesis, caracterizados porque poseen la estructura III.

5.- Uso de los precursores de los monómeros descritos en la reivindicación 1 en la valoración fluorogénica de cationes.

6.- Uso de los monómeros descritos en la reivindicación 2 en la valoración fluorogénica de cationes.

7.- Uso de los polímeros descritos en la reivindicación 3 en la valoración fluorogénica de cationes.

8.- Uso de los polímeros descritos en la reivindicación 4 en la valoración fluorogénica de cationes.

9.- Uso de los precursores de los monómeros descritos en la reivindicación 1 en la valoración fluorogénica de moléculas de interés biológico.

10.- Uso de los monómeros descritos en la reivindicación 2 en la valoración fluorogénica de moléculas de interés biológico.

11.- Uso de los polímeros descritos en la reivindicación 3 en la valoración fluorogénica de moléculas de interés biológico.

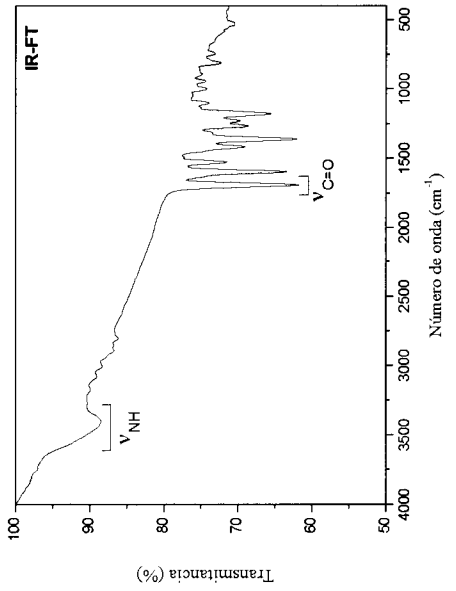
12.- Uso de los polímeros descritos en la reivindicación 4 en la valoración fluorogénica de moléculas de interés biológico.

13.- Uso de las aminas descritas en la reivindicación 1 para aplicaciones dentro del campo de la medicina y biomedicina.

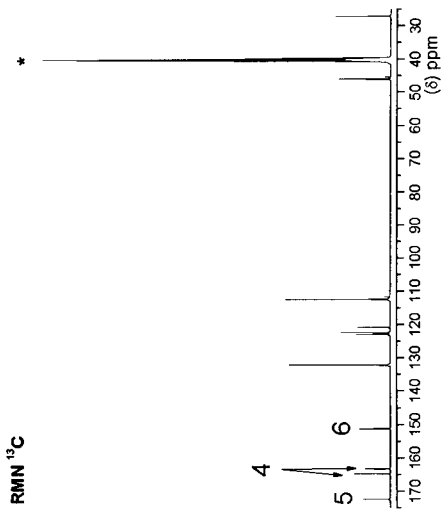
14.- Uso de los monómeros descritos en la reivindicación 2 para aplicaciones dentro del campo de la medicina y biomedicina.

15.- Uso de los copolímeros descritos en la reivindicación 3 para aplicaciones dentro del campo de la medicina y biomedicina.

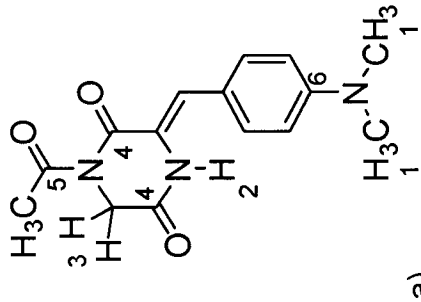
16.- Procedimiento de obtención de los monómeros definidos según reivindicación 2, caracterizados porque se utilizan en las etapas de reacción que se recogen en el Esquema 1.



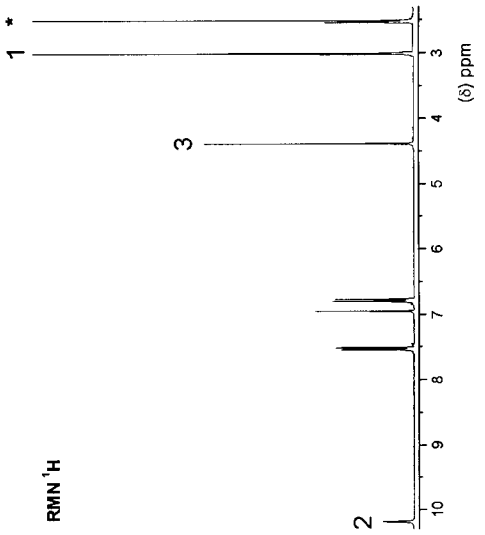
b)



d)

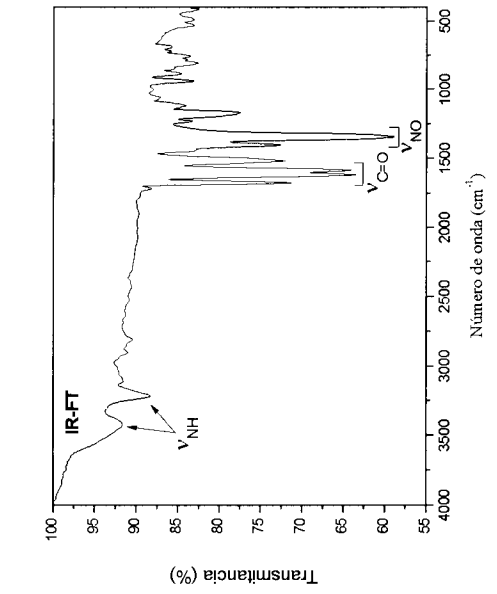


a)

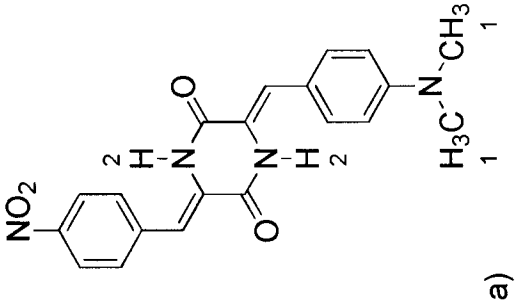


c)

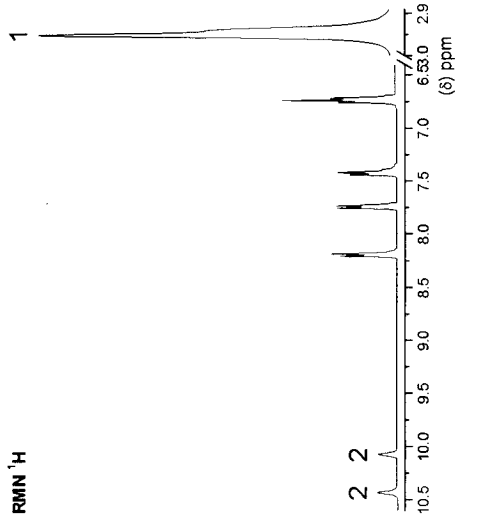
Figura 1


IR-FT
ν_{NH}
$\nu_{C=O}$
ν_{NO}
Transmitancia (%)
Número de onda (cm^{-1})

b)


NO_2
H_3C
CH_3

a)


RMN ^{1}H
(δ) ppm

c)

Figura 2

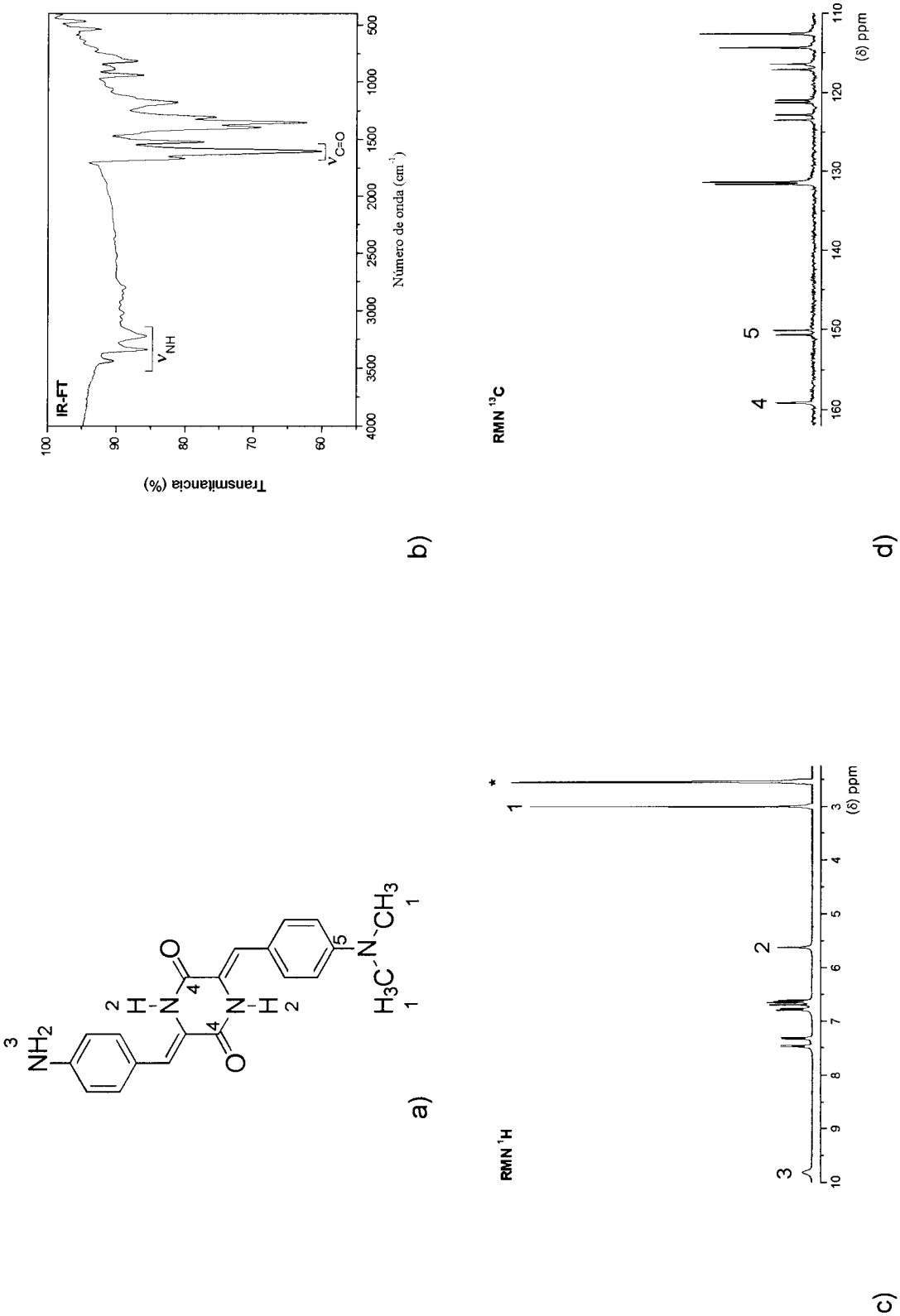

a)
b)
c)
d)
IR-FT
Transmitancia (%)
Número de onda (cm⁻¹)
RMN ¹H
RMN ¹³C
(δ) ppm

Figura 3

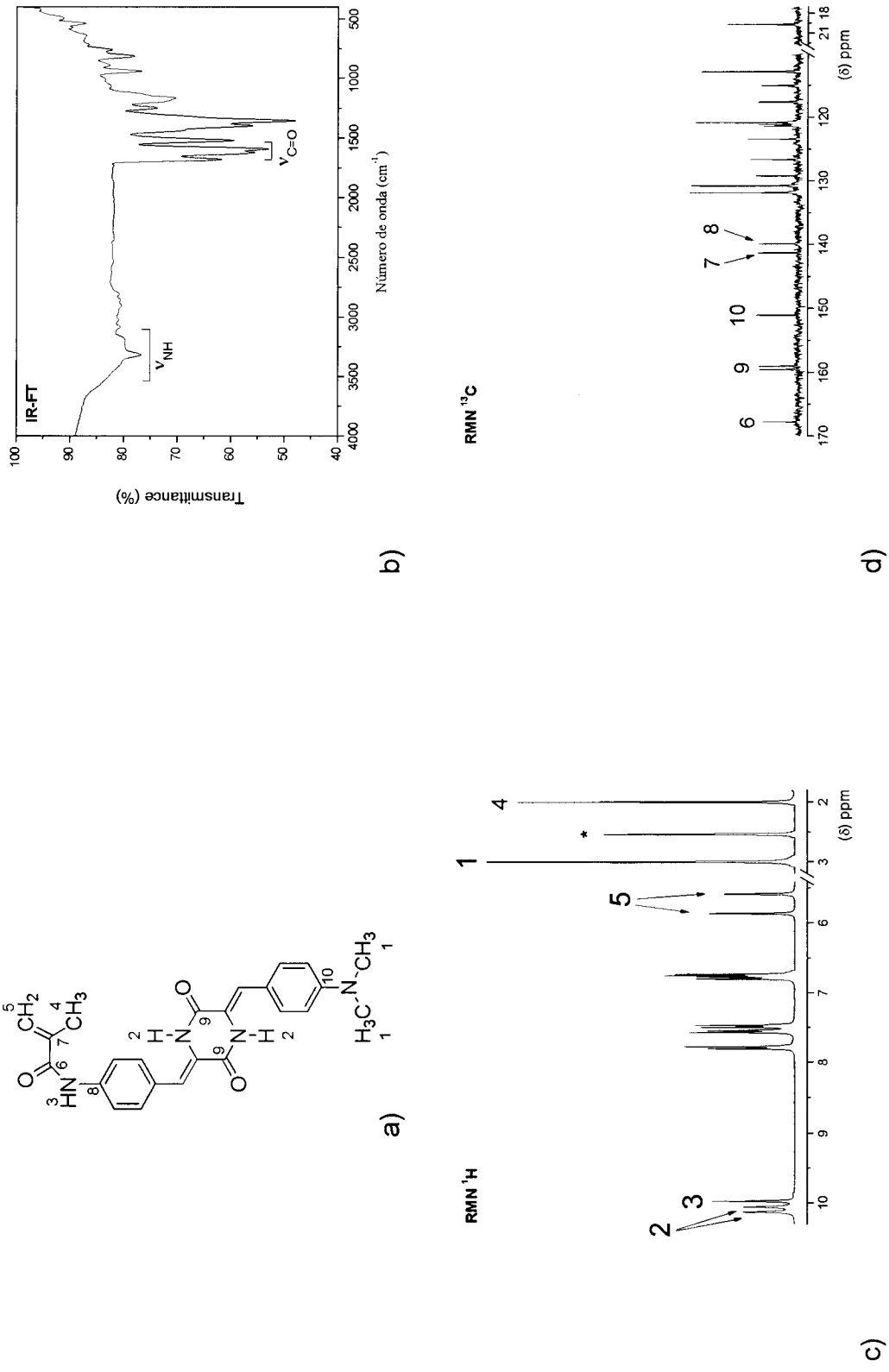
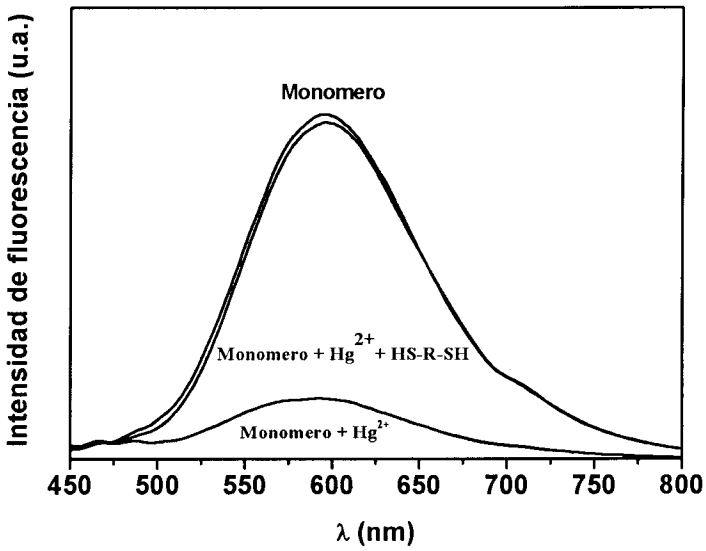
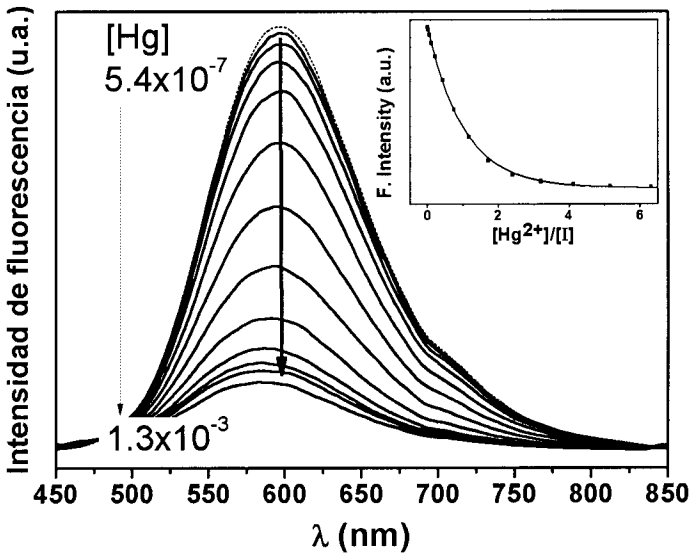

a)
b)
IR-FT
Transmitance (%)
Número de onda (cm-1)
νNH
νC=O
RMN 13C
d)
RMN 1H
c)
(δ) ppm

Figura 4

a)


Intensidad de fluorescencia (u.a.)
Monomero
Monomero + Hg2+ + HS-R-SH
Monomero + Hg2+
450
500
550
600
650
700
750
800
λ (nm)

b)


Intensidad de fluorescencia (u.a.)
[Hg]
5.4x10-7
1.3x10-3
F. Intensity (a.u.)
0
2
4
6
[Hg2+]/[I]
450
500
550
600
650
700
750
800
850
λ (nm)

c)

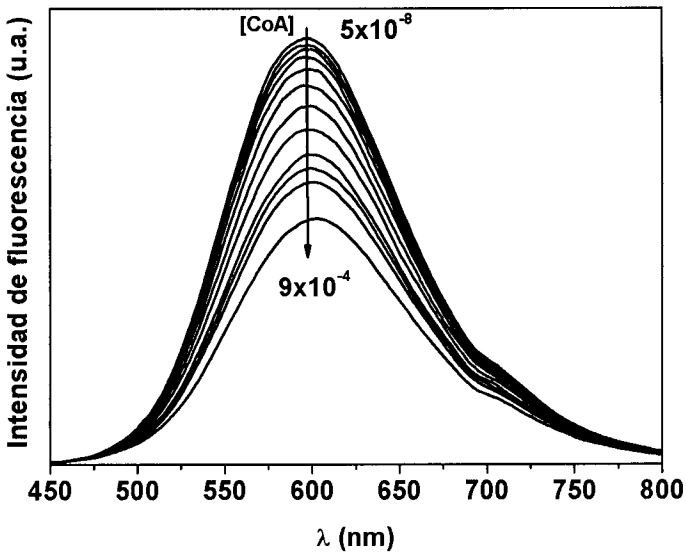
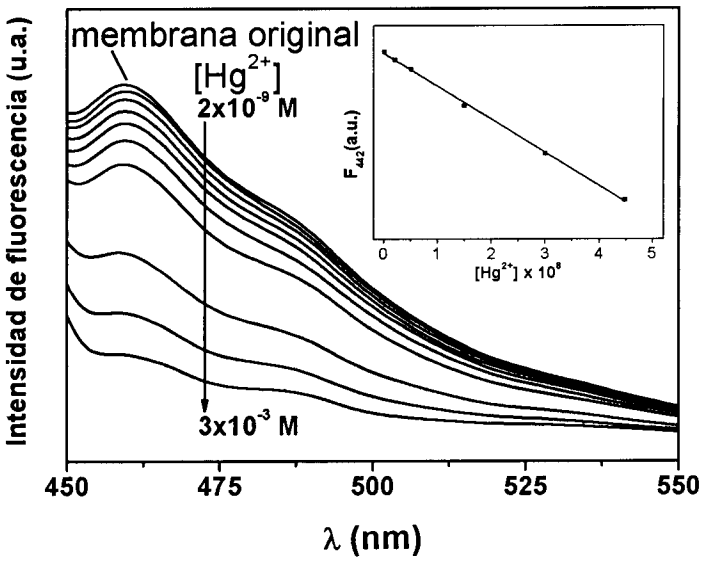

Intensidad de fluorescencia (u.a.)
[CoA]
5x10-8
9x10-4
450
500
550
600
650
700
750
800
λ (nm)

Figura 5

a)


membrana original
[Hg2+]
2x10-9 M
3x10-3 M
Intensidad de fluorescencia (u.a.)
λ (nm)
450
475
500
525
550
F442(a.u.)
[Hg2+] x 10^8
0
1
2
3
4
5

b)

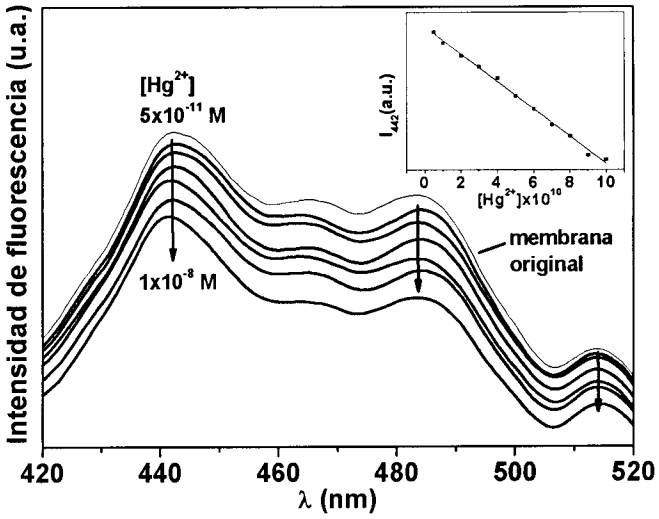

[Hg2+]
5x10-11 M
1x10-8 M
membrana
original
Intensidad de fluorescencia (u.a.)
λ (nm)
420
440
460
480
500
520
I442(a.u.)
[Hg2+]x10^10
0
2
4
6
8
10

Figura 6

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201100041

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 17.01.2011

(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**
X	C. T. BAHNER et al., "3,6-Bis-p-dimethylaminobenzylidene-2,5-diketopiperazine", Journal Medicinal Chemistry, 1964, vol. 7, nº 6, página 821	1,13
X	A. M. ASIRI, "New conjugated systems derived from piperazine-2,5-dione", Molecules, 2000, vol. 5, páginas629-636, ver compuestos 9,14,15,16	1
A	R. EPTON et al., "Acrylate mononers based on 2,6-piperazinedione", Polymer, 1982, vol. 23, páginas 771-773	2-4,14-16
A	S. VALLEJOS et al., "Putting to work organic sensing molecules in aqueous media: Fluorene derivative-containing polymers as sensor materials for the colorimetric sensing of cyanide in water", Chem. Commun., 2010, vol. 46, páginas 7951-7953	5-12
A	Z. LI et al., "A novel fluorescence radiometric pH sensor based on covalently inmobilized piperazinyl-1,8-naphthalimide and benzothioxanthene", Sensors and Actuators B, 2006, vol. 114, páginas 308-315	5-12

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	**Examinador**	**Página**
07.05.2012	E. Davila Muro	1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D241/18 (2006.01)
C08F220/56 (2006.01)
C08F271/02 (2006.01)
A61K31/787 (2006.01)
G01N33/20 (2006.01)
G01N33/48 (2006.01)
G01N21/64 (2006.01)

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

C07D, C08F, A61K, G01N

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, XPESP, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 07.05.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	2-12,14-16	**SI**
	Reivindicaciones	1,13	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	2-12,14-16	**SI**
	Reivindicaciones	1,13	**NO**

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	C. T. BAHNER et al., J. Med. Chem., 1964, vol. 7, nº 6, pg. 821	
D02	A. M. ASIRI, Molecules, 2000, vol. 5, pgs. 629-636	
D03	R. EPTON et al., Polymer, 1982, vol. 23, pgs. 771-773	
D04	S. VALLEJOS et al., Chem. Commun., 2010, vol. 46, pgs. 7951-7953	
D05	Z. LI et al., Sensors and Actuators B, 2006, vol. 114, pgs. 308-315	

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

La invención se refiere a unas aminas aromáticas derivadas de piperazinil-2,5-dionas de estructura I y a los monómeros vinílicos de estructura II y su preparación a partir de las aminas I. La invención también se refiere a los copolímeros lineales y reticulados de fórmula estructural III resultantes de la copolimerización de los monómeros II con otros monómeros. Por último, la invención se refiere al uso de los compuestos I, monómeros II y copolímeros III para la valoración fluorogénica de cationes pesados y moléculas de interés biológico y para aplicaciones generales en biomedicina.

El documento D01 divulga el compuesto 3,6-bis-p-dimetilaminobenciliden-2,5-dicetopiperazina que se corresponde exactamente con la fórmula estructural I para R^1=p-Me_2N-C_6H_4. En D01 se menciona su aplicación como compuesto con actividad antitumoral.

El documento D02 divulga unos derivados bis-arilideno de piperazin-2,5-diona simétricos y no simétricos preparados a partir del precursor 1,4-diacetil-piperazin-2,5-diona mediante reacción con diversos aldehídos. Se mencionan entre otros los compuestos 14,15,16 que se corresponden con la fórmula estructural I cuando R^1 es O_2N-C_6H_4, OHC-C_6H_4, $(CN)_2C$=CH-C_6H_4.

En consecuencia, el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 1 y 13 ya es conocido a la vista de los documentos D01 y D02. Por lo tanto, esas reivindicaciones no se considera nuevas ni con actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986.

El documento D03 divulga la obtención de monómeros acrilato de piperazin-2,6-dionas que se obtienen a partir de la reacción del ácido imidoacético con cloruro de benciloxicarbonilo, seguido de tratamiento con anhídrido acético, reacción con amoniaco acuoso concentrado y por último ciclación a vacio a 180ºC para formar la estructura de piperazin-2,6-diona con el resto acrilato unido a un N del anillo. La diferencia con los monómeros vinílicos de fórmula II de la invención radica en que en este caso se trata de derivados de piperazina-2,5-diona y no 2,6-diona, y no tienen el resto vinílico unido a un sustituyente arilideno.

El documento D04 divulga un material polimérico en forma de películas o membranas que se utiliza para la detección colorimétrica de cianuro en agua. El polímero se obtiene mediante copolimerización de monómeros vinílicos que contienen un derivado de fluoreno con monómeros hidrófilos e hidrófobos. No se trata de polímeros que incluyan un resto de piperazin-2,5-diona unido covalentemente a la cadena polimérica.

El documento D05 divulga un material polimérico que se utiliza como sensor fluorogénico de pH, que se obtiene mediante copolimerización de un derivado de 4-piperazinil-1,8-naftalimida y un derivado de benzotioxanteno-3,4-dicarboxamida con los monómeros acrilamida, hidroxietil metacrilato y trietilenglicol dimetacrilato. Tampoco en este caso se trata de polímeros con un resto de piperazin-2,5-diona incorporado.

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que divulguen monómeros vinílicos derivados de piperazin-2,5-dionas bis-ariliden sustituídos que se correspondan con la fórmula estructural II, o copolímeros de estructura III obtenidos a partir de estos monómeros. Tampoco existen indicios que lleven al experto en la materia a utilizar las aminas, los monómeros vinílicos o los copolímeros derivados de piperazin-2,5-diona para aplicaciones biomédicas, ni en concreto para la valoración fluorogénica de cationes o de moléculas de interés biológico.

En consecuencia, la invención recogida en las reivindicaciones 2-12,14-16 de la solicitud es nueva, se considera que implica actividad inventiva y que tiene aplicación industrial (arts. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).