

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 491**

21 Número de solicitud: 201200871

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

C09B 57/10 (2006.01)

G03C 1/735 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

07.09.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

07.03.2014

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

23.04.2015

Fecha de la concesión:

30.04.2015

45 Fecha de publicación de la concesión:

08.05.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(100.0%)**

**Avda. Séneca, 2
28040 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**OERTÍZ GARCÍA, María Josefa;
RODRÍGUEZ AGARRABEITIA, Antonia;
GARZÓN SANZ, Miguel;
GARCÍA-MORENO GONZALO, Inmaculada;
COSTELA GONZÁLEZ, Ángel y
DURÁN SAMPEDRO, Gónzalo**

74 Agente/Representante:

PLUMET ORTEGA, Joaquín

54 Título: **Nuevos O-BODIPYs como láseres de colorante**

57 Resumen:

Nuevos O-BODIPYs como láseres de colorante.
La presente invención se refiere a unos nuevos colorantes con estructura de Bodipy caracterizados porque se han remplazado los átomos de flúor presentes en los BODIPYs convencionales por grupos acetoxi, trifluoroacetoxi o ariloxi, a su uso como colorantes láser y como marcadores fluorescentes y a un procedimiento de obtención de algunos de estos compuestos.

ES 2 446 491 B2

DESCRIPCIÓN

Nuevos O-BODIPYs como láseres de colorante.

SECTOR DE LA TÉCNICA

- 5 La presente invención se refiere en general al campo de los colorantes, a colorantes con estructura de BODIPY en particular y específicamente a derivados mono- y diacetoxi, ditrifluoroacetoxi y diariloxi colorantes BODIPY.

ESTADO DE LA TÉCNICA

10

Entre los colorantes orgánicos, los 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenos, conocidos comúnmente con el nombre comercial BODIPY, se consideran hoy como unos de los colorantes más útiles y versátiles que existen. El interés en los BODIPYs se origina por sus buenas propiedades fotofísicas, como elevados coeficientes de absorción, rendimientos
15 cuánticos de fluorescencia y fotoestabilidad, así como por una baja sensibilidad a los efectos del entorno y una alta versatilidad química. En la actualidad, el desarrollo de nuevos colorantes fluorescentes BODIPY se ha convertido en un campo en auge de la investigación, debido a sus posibles aplicaciones como sensores en biología y en el diagnóstico clínico, como fotosensibilizadores para la terapia fotodinámica (PDT), como
20 sistemas láser, como guías de onda, para la fabricación de diodos emisores de luz (OLED), como células fotovoltaicas y como dispositivos electroluminiscentes, además de sus habituales aplicaciones como colorantes orgánicos. Estas y otras aplicaciones emergentes están condicionadas por la longitud de onda de emisión, el rendimiento cuántico y la estabilidad de los colorantes en las condiciones de trabajo necesarias para cada uso
25 específico, que pueden ser especialmente importantes en el desarrollo de nuevas técnicas de imagen en microscopía óptica, que requieren de un láser de alta intensidad de irradiación. En este último caso, uno de los principales problemas relacionados con el uso de colorantes, tanto como fuente de radiación láser o como marcador biológico, es su exposición a elevadas irradiaciones de bombeo y temperatura, lo que limita
30 significativamente su fotoestabilidad, disminuyendo la vida útil de los colorantes.

Debido a la amplia aplicabilidad de estos compuestos, se hace necesaria la búsqueda de nuevos BODIPYs con estabilidad y eficiencia superiores a los actualmente descritos. La

introducción de diferentes sustituyentes y su distribución en la estructura de los BODIPYs es clave para modular y mejorar sus propiedades. Son conocidas modificaciones sobre los átomos de carbono del sistema de boradiazaindaceno, y más recientemente se ha llevado a cabo la modificación sobre el átomo de boro, sustituyendo los átomos de flúor por otros grupos funcionales, tales como grupos etinilos (E-BODIPYs), grupos alquilo o arilo (C-BODIPYs) y grupos alcoxi o ariloxi (O-BODIPYs) lo que ha supuesto un importante avance en los estudios sobre este tipo de colorantes (Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932; Ulrich, G.; Ziesel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184-1201; Boens, N.; Leen V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130-1172).

10

En el último año se ha descrito la incorporación de grupos acetoxi al átomo de boro (Yang, L.; Simionescu, R.; Lough, A.; Yang, H. *Dyes Pigm.* **2011**, *91*, 264-267; Jiang, X.-D.; Zhang, J.; Furuyama, T.; Zhao, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 248-251) con la finalidad de modular la estabilidad, solubilidad, desplazamiento de Stokes, y propiedades electrónicas para aplicaciones biológicas. Sin embargo, no se ha estudiado su uso en láseres o en técnicas de imagen basadas en emisión de fluorescencia inducida por láser.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención describe unos nuevos colorantes con estructura de BODIPY caracterizados porque se ha remplazado al menos uno de los átomos de flúor presentes en los BODIPYs convencionales por grupos acetoxi, trifluoroacetoxi o *p*-nitrofenoxi. Estos colorantes se preparan mediante un nuevo procedimiento de post-funcionalización, basado en la reacción del F-boradiazaindaceno con un reactivo nucleófilo y/o un ácido de Lewis en presencia de un disolvente orgánico.

25

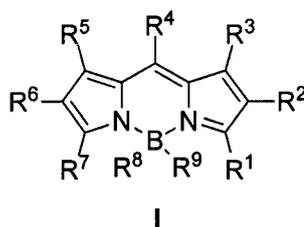
Se ha aplicado este tipo de funcionalización sobre diferentes colorantes BODIPY (la mayor parte comerciales) utilizados comúnmente como medio activo en láseres y con los que se puede conseguir emisión a diferentes longitudes de onda. Se ha observado que la presencia de grupos acetoxi y trifluoroacetoxi en la estructura del colorante permite mejorar la fotoestabilidad y la eficiencia láser de los colorantes respecto a sus análogos F-BODIPYs. Este incremento de las propiedades ópticas es aún mayor en el caso de los trifluoroacetoxi derivados.

30

Estos nuevos compuestos pueden ser especialmente útiles como medio activo en láseres de colorante tanto en fase líquida como en estado sólido, aumentando la vida útil de estos y también en todas aquellas aplicaciones ópticas y analíticas propias de los colorantes como por ejemplo sensores o marcadores en técnicas de análisis basadas en espectroscopia láser.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención describe el uso de un compuesto de formula I



10

donde,

al menos uno de los sustituyentes R^8 y R^9 es un grupo alcoxi, ariloxi o aciloxi y los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 están comprendidos de forma independiente entre los grupos hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, arilo, acilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo y heterociclo;

15 como colorante láser o marcador fluorescente.

El término “alquilo” se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *t*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino, carboxilo, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, nitro, mercapto y alquiltio.

25

El término “alquenilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas de 2 a 25 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 20, que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo etc. Los radicales alquenilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más

sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino, carboxilo, ciano, arilo, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

5 El término “alquinilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas de 2 a 25 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 20, que contienen uno o más enlaces triples carbono-carbono, por ejemplo, propinilo, butinilo etc. Los radicales alquinitos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, arilo, amino, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio.

10

El término “aciloxi” se refiere, en la presente invención, a radicales de ácidos carboxílicos lineales o ramificados, que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace éster. Los radicales pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, arilo, amino, carbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, amino, nitro, mercapto o alquiltio.

15

El término “arilo” se refiere en la presente invención a un hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico que comprende una estructura aromática formada por entre 6 y 16 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El grupo arilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, alqueno alquinilo, haloalquilo, aminoalquilo, dialquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano, carbonilo o alcoxicarbonilo.

20

El término “heterociclo” se refiere en la presente invención a un radical estable monocíclico o policíclico de 3 a 15 miembros, que puede estar insaturado, saturado o parcialmente saturado, y que consiste en átomos de carbono y al menos en un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferiblemente tiene de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos y, más preferiblemente, de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos. Ejemplos de heterociclos pueden ser, no limitativamente, azepinas, indoles, imidazoles, isotiazoles, tiadiazoles, furanos o tiofenos. Por ejemplo, tetrahidrofurano, benzimidazol, benzotiazol, piperidina, piperazina, purina o quinolina.

25

30

El término “alcoxilo” se refiere a un grupo R-O, donde R es un alquilo, alquenoilo, alquinilo o arilo tal como se ha definido anteriormente.

5 En la presente invención se entiende por “colorante láser” un compuesto que puede actuar como medio activo para generar y/o emitir radiación láser.

10 En la presente invención se entiende por “marcador fluorescente” un compuesto que comprende al menos un grupo químico, el cual después de ser excitado con luz está por sí mismo capacitado para la emisión de luz. Este marcador fluorescente puede unirse a un segundo compuesto, preferente una biomolécula o un compuesto químico, permitiendo la detección de este último mediante técnicas basadas en emisión de fluorescencia inducida por láser.

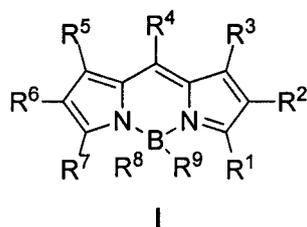
15 En una realización preferida, la presente invención se refiere al uso del compuesto de formula I, donde dicho compuesto comprende al menos un grupo aciloxi, alcoxi o ariloxi en las posiciones R⁸ o R⁹, como colorante láser o marcador fluorescente.

20 En una realización aún mas preferida, la presente invención se refiere al uso del compuesto de formula I, donde dicho compuesto comprende dos grupos aciloxi, alcoxi o ariloxi en las posiciones R⁸ y R⁹, como colorante láser o marcador fluorescente.

25 En otra realización preferida, el compuesto de formula I se utiliza como marcador fluorescente en una técnica de imagen y/o análisis basada en emisión de fluorescencia inducida por láser, y dicho compuesto de fórmula I se puede encontrar unido covalentemente a una biomolécula seleccionada del grupo que consiste en aminoácido, péptido, proteína, lípido, carbohidrato, anticuerpo, ácidos nucleico y toxina. En una realización más preferida, la técnica de análisis puede ser la microscopía láser.

30 En otra realización preferida el compuesto de formula I se utiliza como colorante láser en un sistema láser utilizado en una técnica analítica, fotoelectrónica o biofotónica. Los compuestos de fórmula I de la presente invención aumentan la eficacia y fotoestabilidad de los sistemas láseres actualmente comercializados.

En un segundo aspecto, se describe un compuesto fluorescente de fórmula I



5 donde,

(a) al menos uno de los sustituyentes R^8 y R^9 es un grupo aciloxi, y el otro sustituyente, si no es aciloxi, es flúor

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ y R^7 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, ciano, acilo, aciloxi y heterociclo;

10 o

(b) R^8 y R^9 son grupos aciloxi

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ y R^7 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, ciano, acilo, aciloxi y heterociclo;

15 o

(c) R^8 y R^9 son grupos ariloxi

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ y R^7 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, ciano, acilo, aciloxi y heterociclo

20

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal como se define en (a) donde al menos uno de los sustituyentes R^8 o R^9 es un grupo aciloxi que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo, y el otro sustituyente es flúor. Más preferentemente, al menos uno de los sustituyentes R^8 o R^9 es aciloxi con un grupo alquilo C2-C5 y el otro sustituyente es flúor. De forma especialmente preferida, al menos uno de los sustituyentes R^8 o R^9 es acetoxi y el otro sustituyente es flúor.

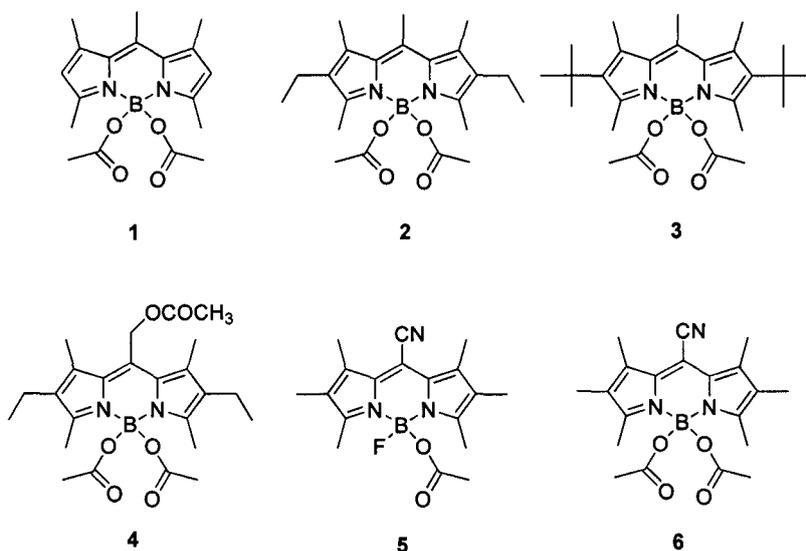
25

Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal como se define en (a) donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido, alquilo sustituido y ciano, siendo especialmente preferible que además al menos uno de los sustituyentes R^8 o R^9 es un grupo acetoxi, y el otro sustituyente es flúor

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal como se define en (a) R^8 y R^9 son grupos aciloxi que pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, alqueno, alquino o arilo. Más preferentemente, R^8 y R^9 son grupos aciloxi con un grupo alquilo C2-C5. De forma especialmente preferida, R^8 y R^9 son grupos acetoxi.

Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal como se define en (a) donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido, alquilo sustituido y ciano, siendo especialmente preferible que además R^8 y R^9 sean grupos acetoxi.

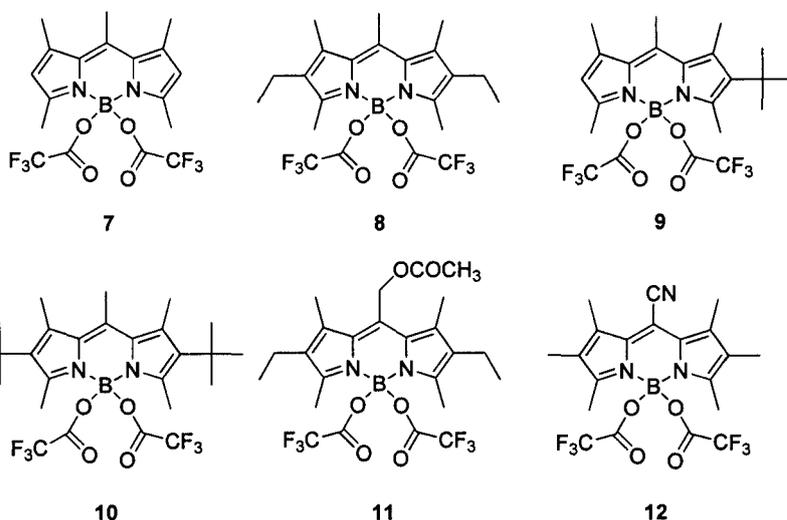
En una realización aún más preferida, el compuesto de fórmula I de la presente invención, tal como se define en (a), preferiblemente cuando al menos uno de los sustituyentes R^8 y R^9 es un grupo acetoxi, y el otro sustituyente, si no es acetoxi, es flúor y R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido, alquilo sustituido y ciano, se selecciona del grupo en 1, 2, 3, 4, 5 y 6.



En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal como se define en (b) donde R^8 y R^9 son grupo aciloxi que pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo no sustituido, alquilo sustituido, alquenilo, alquinilo o arilo. Más preferentemente, R^8 y R^9 es aciloxi con un grupo alquilo sustituido por halógenos. De forma especialmente preferida, R^8 y R^9 es trifluoroacetoxi.

Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal como se define en (b) donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido, alquilo sustituido y ciano, siendo especialmente preferible que además R^8 y R^9 sean grupos trifluoroacetoxi.

En una realización aún más preferida, el compuesto de fórmula I de la presente invención, tal como se define en (b), preferiblemente cuando R^8 y R^9 son grupos trifluoroacetoxi y R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido, alquilo sustituido y ciano, se selecciona del grupo en 7, 8, 9, 10, 11 y 12.



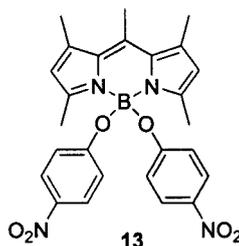
20

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal como se define en (c) donde R^8 y R^9 son grupo ariloxi que pueden ser hidrocarburos aromáticos monocíclicos, policíclicos o heteroaromáticos, sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, nitro, ciano, y alcoxi.

Preferentemente, R^8 y R^9 son hidrocarburos aromáticos monocíclicos sustituidos. Más preferentemente, R^8 y R^9 son fenóxidos sustituidos. De forma especialmente preferida, R^8 y R^9 son *p*-nitrofenoxi.

- 5 Preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal como se define en (c) donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido, alquilo sustituido y ciano, siendo especialmente preferible que además R^8 y R^9 sean grupos *p*-nitrofenoxi.
- 10 En una realización aún más preferida, el compuesto de fórmula I de la presente invención, tal como se define en (c), preferiblemente cuando R^8 y R^9 son grupos *p*-nitrofenoxi y R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo no sustituido, alquilo sustituido y ciano, se selecciona del grupo en

15



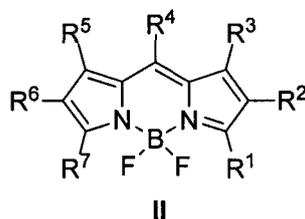
- En otra realización preferida, la presente invención también se refiere al uso como colorante láser o marcador fluorescente del compuesto fluorescente de fórmula I tal como
- 20 se describe en este segundo aspecto de la invención. Preferiblemente, cuando el compuesto se utiliza como marcador fluorescente en una técnica de imagen y/o análisis basada en emisión de fluorescencia inducida por láser, y dicho compuesto de fórmula I se puede encontrar unido covalentemente a una biomolécula seleccionada del grupo que consiste en aminoácido, péptido, proteína, lípido, carbohidrato, anticuerpo, ácidos nucleico y toxina.
- 25 En una realización más preferida, la técnica de análisis puede ser la microscopía láser.

Por otro lado, también se prefiere que el compuesto de fórmula I se utilice como colorante láser en un sistema láser utilizado en una técnica analítica, fotoelectrónica o biofotónica.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención aumentan la eficacia y fotoestabilidad de los sistemas láseres actualmente comercializados.

En un tercer aspecto de la invención se describe un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I tal como se describe en las opciones (a), (b) o (c), tanto en su definición más general como en las realizaciones preferidas descritas anteriormente, caracterizado porque comprende una reacción de sustitución de los átomos de flúor de un compuesto de fórmula II con un agente nucleófilo y/o un ácido de Lewis en presencia de un disolvente orgánico.

10



donde,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido, alquilo no sustituido, alqueno, alquino, arilo, ciano y heterociclo.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I tal como se definen en las opciones (a), (b) o (c), tanto en su definición más general como en las realizaciones preferidas descritas anteriormente, que comprende la sustitución de los átomos de flúor de un compuesto de fórmula II donde los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el mismo significado que los correspondientes sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 en el compuesto de fórmula I definido anteriormente.

25

En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I tal como se define en los párrafos anteriores, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un agente nucleófilo y/o un ácido de Lewis en presencia de un disolvente orgánico para obtener un compuesto de fórmula I.

30

Se entiende como agente nucleófilo un reactivo capaz de inducir la sustitución nucleófila de los átomos de flúor unidos al átomo de boro e inducir la formación de un enlace covalente B-O.

5

El procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I como se describe en la opción (a), tanto en su definición más general como en las realizaciones preferidas, comprende la utilización de un agente nucleófilo seleccionado del grupo que consiste en hidróxidos, alcóxidos, fenóxidos, alcoholes, fenoles y carboxilatos. Preferiblemente, el agente nucleófilo es un carboxilato de trimetilsililo. Más preferiblemente, el agente nucleófilo es el acetato de trimetilsililo.

El procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I como se describe en la opción (b), tanto en su definición más general como en las realizaciones preferidas, comprende la utilización de un agente nucleófilo seleccionado del grupo que consiste en hidróxidos, alcóxidos, fenóxidos, alcoholes, fenoles y carboxilatos. Preferiblemente, el agente nucleófilo es un carboxilato de trimetilsililo. Más preferiblemente, el agente nucleófilo es el trifluoroacetato de trimetilsililo.

El procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I como se describe en la opción (c), tanto en su definición más general como en las realizaciones preferidas, comprende la utilización de un agente nucleófilo seleccionado del grupo que consiste en hidróxidos, alcóxidos, fenóxidos, alcoholes, fenoles y carboxilatos. Preferiblemente, el agente nucleófilo es un fenol. Más preferiblemente, el agente nucleófilo es el *p*-nitrofenol.

25

El procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I como se describe en la presente invención puede tener lugar en presencia de un disolvente orgánico que se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dietiléter, *t*-butilmetiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol o *t*-butanol. Preferiblemente el disolvente orgánico es diclorometano (CH₂Cl₂) o 1,2-dicloroetano.

El procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I tal y como se describe en esta invención puede tener lugar a una temperatura comprendida entre 0-140 °C. Preferiblemente, la reacción tiene lugar a una temperatura comprendida entre 25 y 90 °C.

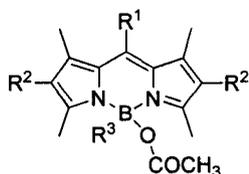
- 5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que
10 sean limitativos de la presente invención.

Modo de realización de la invención

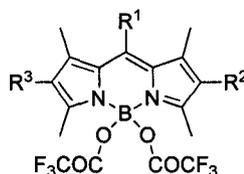
La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales no son limitativos del alcance de la misma.

15

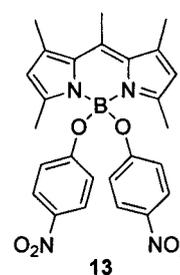
A. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCÓN



	R ¹	R ²	R ³
1	Me	H	OCOCH ₃
2	Me	Et	OCOCH ₃
3	Me	<i>t</i> Bu	OCOCH ₃
4	CH ₂ OCOCH ₃	Et	OCOCH ₃
5	CN	Me	F
6	CN	Me	OCOCH ₃



	R ¹	R ²	R ³
7	Me	H	H
8	Me	Et	Et
9	Me	<i>t</i> Bu	H
10	Me	<i>t</i> Bu	<i>t</i> Bu
11	CH ₂ OCOCH ₃	Et	Et
12	CN	Me	Me



20

Todos los reactivos utilizados en la preparación de los BODIPYs son comerciales o se prepararon siguiendo métodos previamente descritos en la literatura. Los disolventes se secaron y se destilaron antes de su uso. Se comprobó que los datos espectroscópicos de los compuestos de partida concordaran con los datos de la literatura. Los productos se
25 purificaron mediante cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice Merck 60 (230-400 mesh). Los espectros de ¹H y ¹³C RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker

Avance DPX-300 (300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C) y un espectrómetro Bruker Avance III (700 MHz para ^1H y 176 MHz para ^{13}C). Todos los espectros se realizaron en CDCl_3 . Los desplazamientos químicos ^1H se indican en ppm respecto al tetrametilsilano ($\delta = 0,00$ ppm), utilizando la señal de disolvente residual como referencia interna. Los desplazamientos químicos de ^{13}C se indican en ppm utilizando CDCl_3 ($\delta = 77,67$ ppm) como patrón interno. Las multiplicidades en el desplazamiento químico se indican como s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete y m = multiplete. Los espectros de IR (en cm^{-1}) se realizaron en un espectrómetro Bruker Tensor-27-FTIR. Los espectros de masas de alta resolución se realizaron por EI en un Thermofisher MAT 95 XP.

10

Los colorantes BODIPY PM546, PM567, PM597, PM605 y PM650 fueron comprados a Lasing, S. A. Los nuevos BODIPYs se prepararon por modificación de métodos previamente descritos para compuestos similares (Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mély, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269-272; Jiang, X.-D.; Zhang, J.; Furuyama, T.; Zhao, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 248-251)

15

Procedimientos generales de reacciones de sustitución de los átomos de flúor

Procedimiento general A. A una solución del BODIPY (1 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro se adiciona AlCl_3 (3-4 equiv) bajo atmósfera de argón y la mezcla se mantiene a reflujo durante 5-10 min. Pasado este tiempo se adiciona acetato de trimetilsililo (AcOTMS) (20 equiv) o 4-nitrofenol (5 equiv) y la mezcla se mantiene a reflujo hasta que se observa por TLC la completa consumición del producto de partida. Se lava con H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a sequedad. Los colorantes se purifican por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

20

25

Procedimiento general B. A una solución de ácido acético o ácido trifluoroacético (20 equiv) en 1,2-dicloroetano se adiciona cloruro de trimetilsililo (TMSCl) (24 equiv) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h y se transfiere via cánula a un matraz que contiene una solución del BODIPY (1 equiv) en 1,2-dicloroetano, continuando la agitación a $90\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que se observa por TLC la completa consumición del producto de partida. Se lava con H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 .

30

La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a sequedad. Los colorantes se purifican por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Procedimiento general C. A una solución de ácido trifluoroacético (20 equiv) en 1,2-dicloroetano se adiciona cloruro de trimetilsililo (TMSCl) (24 equiv) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agita a 90 °C durante 16 h. Por otra parte, a una solución del BODIPY (1 equiv) en 1,2-dicloroetano se adiciona AlCl_3 (3-4 equiv) bajo atmósfera de argón y la mezcla se mantiene a reflujo durante 10 min. A continuación, la primera disolución se transfiere via cánula a un matraz que contiene la solución del BODIPY con AlCl_3 , y la mezcla se agita a 90 °C durante 90 min. Se lava con H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora el disolvente a sequedad. Los colorantes se purifican por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

4,4-Diacetoxi-1,3,5,7,8-pentametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (1): siguiendo el procedimiento general A, se hizo reaccionar el BODIPY PM546 (216 mg, 0.82 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) y AlCl_3 (437 mg, 3.28 mmol) durante 5 min. Se adicionó AcOTMS (2.4 mL, 14.4 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 30 min. Se realizó una purificación por cromatografía en columna utilizando hexano/EtOAc (7:3) y se obtuvo **1** (100 mg, 36%) como un sólido naranja. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5.94 (2 H, s, H-2 y H-6), 2.57 (3 H, s, CH_3), 2.34 (12 H, s, 4 CH_3), 1.92 (6 H, s, 2 CH_3); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.3 (CO), 151.2 (C), 142.4 (C), 140.8 (C), 133.7 (C), 121.4 (CH), 30.9 (CH_3), 17.6 (CH_3), 16.7 (CH_3), 14.4 (CH_3); IR (puro): 1752, 1557, 1266, 1207, 1031, 989 cm^{-1} ; HRMS-EI: calculado para ($\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_4$) 342.1750 encontrado 342.1753.

4,4-Diacetoxi-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (2): siguiendo el procedimiento general A, se hizo reaccionar el BODIPY PM567 (40 mg, 0.13 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) y AlCl_3 (51 mg, 0.39 mmol) durante 10 min. Se adicionó AcOTMS (0.38 mL, 2.5 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 30 min. Se realizó una purificación por cromatografía en columna utilizando hexano/EtOAc (9:1) y se obtuvo, por orden de elución, producto de partida recuperado (4 mg, 10%) y **2** (25 mg, 48%) como un sólido naranja. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2.60 (3 H, s, CH_3), 2.31 (6 H, s, 2 CH_3), 2.29 (4 H, c, $J = 7.5$ Hz, 2 CH_2), 2.26 (6 H, s, 2 CH_3), 1.91 (6 H, s, 2 CH_3), 0.94 (6 H, t, $J =$

7.5 Hz, 2 CH_3CH_2); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.2 (CO), 149.4 (C), 140.1 (C), 136.5 (C), 133.2 (C), 132.0 (C), 23.1 (CH_3), 17.3 (CH_2), 14.8 (CH_3), 14.7 (CH_3), 12.3 (CH_3); IR (puro): 1716, 1554, 1468, 1187, 1136, 981 cm^{-1} ; HRMS-EI: calculado para ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{BN}_2\text{O}_4$) 398.2371 encontrado 398.2372.

5

4,4-Diacetoxi-2,6-di-*terc*butil-1,3,5,7,8-pentametil-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (3): siguiendo el procedimiento general B, se hizo reaccionar acetic acid (0.19 mL, 10 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) y TMSCl (1.04 mL, 12 mmol). Después, esta mezcla junto con el BODIPY PM597 (174 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se mantuvieron a
 10 reflujo durante 6 h. Se realizó una purificación por cromatografía en columna utilizando hexano/ EtOAc (9:1) y se obtuvo **3** (43 mg, 19%) como un sólido rojo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2.58 (3 H, s, CH_3), 2.50 (6 H, s, 2 CH_3), 2.40 (6 H, s, 2 CH_3), 1.90 (6 H, s, 2 CH_3), 1.31 (18 H, s, 6 CH_3); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 170.8 (CO), 149.4 (C), 140.6 (C), 137.4 (C), 136.4 (C), 134.6 (C), 33.2 (C), 32.2 (CH_3), 23.1 (CH_3), 19.9 (CH_3), 18.0
 15 (CH_3), 16.4 (CH_3); IR (puro): 1720, 1544, 1264, 1191, 1030, 981, 738 cm^{-1} ; HRMS-EI: calculado para ($\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{BN}_2\text{O}_4$) 454.3002 encontrado 454.3000.

4,4-Diacetoxi-8-acetoximetil-2,6-dietil-1,3,5,7-pentametil-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-

indaceno (4): siguiendo el procedimiento general A, se hizo reaccionar el BODIPY
 20 PM605 (50 mg, 0.13 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) y AlCl_3 (71 mg, 0.53 mmol) durante 10 min. Se adicionó AcOTMS (0.4 mL, 2.66 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 30 min. Se realizó una purificación por cromatografía en columna utilizando hexano/ EtOAc (95:5) y se obtuvo **4** (22 mg, 36%) como un sólido naranja. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5.31 (2 H, s, CH_2O), 2.33 (6 H, s, 2 CH_3), 2.27 (4 H, c, $J = 7.5$ Hz, 2
 25 CH_2CH_3), 2.19 (6 H, s, 2 CH_3), 2.07 (3 H, s, CH_3), 1.93 (6 H, s, 2 CH_3), 0.95 (6 H, t, $J = 7.5$ Hz, 2 CH_3CH_2); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 171.8 (CO), 171.4 (CO), 152.9 (C), 137.1 (C), 134.3 (C), 133.7 (C), 132.9 (C), 59.0 (CH_2O), 23.4 (CH_3), 21.2 (CH_3), 17.8 (CH_2), 15.1 (CH_3), 13.4 (CH_3), 13.0 (CH_3); IR (puro): 1727, 1562, 1196, 1028, 982, 806 cm^{-1} ; HRMS-EI: calculado para ($\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{BN}_2\text{O}_6$) 456.2430 encontrado 456.2428.

30

4-Acetoxi-4-fluoro-8-ciano-1,2,3,5,6,7-hexametil-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (5) y
4,4-diacetoxi-8-ciano-1,2,3,5,6,7-hexametil-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (6):
 siguiendo el procedimiento general A, se hizo reaccionar el BODIPY PM650 (50 mg, 0.17

mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) y AlCl₃ (66 mg, 0.5 mmol) durante 10 min. Se adicionó TMSOAc (0.5 mL, 3.32 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 60 min. Se realizó una purificación por cromatografía en columna utilizando hexano/EtOAc (9:1) y se obtuvo, por orden de elución, **5** (19 mg, 34%) como un sólido amarillo dorado y **6** (18 mg, 28%) como un sólido amarillo dorado.

Compuesto 5: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.37 (6 H, s, 2 CH₃), 2.34 (6 H, s, 2 CH₃), 1.89 (3 H, s, COCH₃), 1.86 (6 H, s, 2 CH₃); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171.9 (CO), 157.0 (C), 138.8 (C), 133.2 (C), 128.3 (C), 115.2 (C), 103.6 (C), 22.8 (CH₃), 13.1 (CH₃), 13.0 (CH₃), 11.8 (CH₃), 9.1 (CH₃); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -154.0; IR (puro): 2221, 1715, 1559, 1186, 957, 770 cm⁻¹; HRMS-EI: calculado para (C₁₈H₂₁BFN₃O₂) 342.1709 encontrado 341.1710.

Compuesto 6: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.35 (6 H, s, 2 CH₃), 2.32 (6 H, s, 2 CH₃), 1.93 (6 H, s, 2 CH₃), 1.83 (6 H, s, 2 CH₃); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171.6 (CO), 155.4 (C), 138.7 (C), 133.9 (C), 128.3 (C), 115.2 (C), 104.2 (C), 22.9 (CH₃), 13.0 (CH₃), 11.9 (CH₃), 9.1 (CH₃); IR (puro): 2220, 1716, 1557, 1186, 959, 768 cm⁻¹; HRMS-EI: calculado para (C₂₀H₂₄BN₃O₄) 381.1860 encontrado 381.1864.

4,4-Bis(trifluoroacetoxi)-1,3,5,7,8-pentametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (7):

siguiendo el procedimiento general B, se hizo reaccionar el ácido trifluoroacético (1.54 mL, 20 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) y el TMSCl (2.08 mL, 24 mmol). Después, esta mezcla junto con el BODIPY PM546 (262 mg, 1 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se mantuvieron a reflujo durante 1 h. Se realizó una purificación por cromatografía en columna utilizando hexano/EtOAc (95:5) y se obtuvo **7** (144 mg, 32%) como un sólido naranja. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.04 (2 H, s, H-2 y H-6), 2.62 (3 H, s, CH₃), 2.39 (6 H, s, 2 CH₃), 2.31 (6 H, s, 2 CH₃); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 156.3 (c, ²J_{CF} = 41.2 Hz, CO), 152.5 (C), 143.1 (C), 142.8 (C), 133.4 (C), 122.3 (CH), 114.8 (c, ¹J_{CF} = 289.8 Hz, CF₃), 17.5 (CH₃), 16.7 (CH₃), 14.0 (CH₃); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -76.64 (m, CF₃); IR (puro): 1768, 1561, 1506, 1393, 1200, 1160, 974 cm⁻¹; HRMS-EI: calculado para (C₁₈H₁₇BF₆N₂O₄) 450.1180 encontrado 450.1181.

4,4-Bis(trifluoroacetoxi)-2,6-dietil-1,3,5,7,8-pentametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (8):

siguiendo el procedimiento general B, se hizo reaccionar el ácido trifluoroacético (0.48 mL, 6.2 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) y TMSCl (0.67 mL, 7.5 mmol). Después, esta

mezcla junto con el BODIPY PM567 (100 mg, 0.31 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se mantuvieron a reflujo durante 6 h. Se realizó una purificación por cromatografía en columna utilizando hexano/EtOAc (95:5) y se obtuvo **8** (31 mg, 20 %) como un sólido amarillo-naranja. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃): δ 2.62 (3 H, s, CH₃), 2.29 (4 H, c, *J* = 7.7 Hz, 2 CH₂), 2.29 (6 H, s, 2 CH₃), 2.26 (6 H, s, 2 CH₃), 0.95 (6 H, t, *J* = 7.7 Hz, 2 CH₃CH₂); ¹³C RMN (176 MHz, CDCl₃): δ 156.3 (c, ²*J*_{CF} = 42.2 Hz, CO), 150.5 (C), 141.2 (C), 138.6 (C), 133.3 (C), 133.0 (C), 114.8 (c, ¹*J*_{CF} = 286.9 Hz, CF₃), 17.3 (CH₂), 17.2 (CH₃), 14.7 (CH₃), 14.6 (CH₃), 12.0 (CH₃); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -76.75 (m, CF₃); IR (puro): 1763, 1546, 1206, 1155, 977, 772 cm⁻¹; HRMS-EI: calculado para (C₂₂H₂₅BF₆N₂O₄) 506.1810 encontrado 506.1808.

4,4-Bis(trifluoroacetoxi)-2-tercbutil-1,3,5,7,8-pentametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (9): siguiendo el procedimiento general B, se hizo reaccionar el ácido trifluoroacético (0.75 mL, 10 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) y TMSCl (1.04 mL, 12 mmol). Después, esta mezcla junto con el BODIPY PM597 (187 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se mantuvieron a reflujo durante 2 h. Se realizó una purificación por cromatografía en columna utilizando hexano/EtOAc (97:3) y se obtuvo, por orden de elución, **9** (25 mg, 10%) como un sólido naranja y **7** (50 mg, 22%). ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃): δ 6.00 (1 H, s, H-6), 2.62 (3 H, s, CH₃), 2.47 (6 H, s, 2 CH₃), 2.37 (3 H, s, CH₃), 2.28 (3 H, s, CH₃), 1.32 (9 H, s, 3 CH₃); ¹³C RMN (176 MHz, CDCl₃): δ 156.1 (c, ²*J*_{CF} = 40.5 Hz, CO), 152.0 (C), 150.8 (C), 142.0 (C), 141.3 (C), 141.1 (C), 138.2 (C), 134.0 (C), 133.4 (C), 122.1 (CH), 114.8 (c, ¹*J*_{CF} = 286.9 Hz, CF₃), 33.2 (C), 31.9 (3 CH₃), 18.1 (CH₃), 18.0 (CH₃), 17.8 (CH₃), 16.3 (CH₃), 14.0 (CH₃); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -76.02 (m, CF₃); IR (puro): 1765, 1560, 1510, 1390, 1190, 974 cm⁻¹; HRMS-EI: calculado para (C₂₂H₂₅BF₆N₂O₄) 506.1810 encontrado 506.1812.

4,4-Bis(trifluoroacetoxi)-2,6-di-tercbutil-1,3,5,7,8-pentametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (10): siguiendo el procedimiento general C, se hizo reaccionar el ácido trifluoroacético (0.2 mL, 2.68 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) y TMSCl (3.2 mL solución 1 M en diclorometano, 3.2 mmol), BODIPY PM597 (50 mg, 0.13 mmol) y AlCl₃ (54 mg, 0.40 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL). Se realizó una purificación por cromatografía en columna utilizando hexano/EtOAc (95:5) y se obtuvo **10** (17 mg, 22%) como un sólido rojo. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃): δ 2.61 (3 H, s, CH₃), 2.44 (6 H, s, 2

CH₃), 2.43 (6 H, s, 2 CH₃), 1.31 (18 H, s, 6 CH₃); ¹³C RMN (176 MHz, CDCl₃): δ 154.8 (c, ²J_{CF} = 42.2 Hz, CO), 149.2 (C), 140.2 (C), 138.6 (C), 136.7 (C), 133.3 (C), 113.7 (c, ¹J_{CF} = 286.9 Hz, CF₃), 32.1 (C), 30.9 (CH₃), 18.7 (CH₃), 17.1 (CH₃), 15.1 (CH₃); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -77.37 (m, CF₃); IR (puro): 1760, 1555, 1515, 1389, 1200, 970 cm⁻¹;
 5 HRMS-EI: calculado para (C₂₆H₃₃BF₆N₂O₄) 562.2435 encontrado 562.2437.

4,4-Bis(trifluoroacetoxi)-8-acetoximetil-2,6-dietil-1,3,5,7-pentametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (11): siguiendo el procedimiento general B, se hizo reaccionar el ácido trifluoroacético (0.41 mL, 5.3 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 mL) y TMSCl (0.55 mL, 24 mmol). Después, esta mezcla junto con el BODIPY PM546 (100 mg, 0.266 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se mantuvieron a reflujo durante 4 h. Se realizó una purificación por cromatografía en columna utilizando hexano/EtOAc (9:1) y se obtuvo **11** (33 mg, 22%) como un sólido rojo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.30 (2 H, s, CH₂O), 2.29 (4 H, c, J = 7.5 Hz, 2 CH₂CH₃), 2.28 (6 H, s, 2 CH₃), 2.22 (6 H, s, 2 CH₃), 2.09 (3 H, s, CH₃), 0.96 (6 H, t, J = 7.5 Hz, 2 CH₃CH₂); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 171.1 (COCH₃), 156.7 (c, ²J_{CF} = 41.3 Hz, COCF₃), 154.0 (C), 139.2 (C), 134.9 (C), 134.1 (C), 133.5 (C), 115.1 (c, ¹J_{CF} = 286.7 Hz, CF₃), 58.5 (CH₂O), 21.1 (CH₃), 17.6 (CH₂), 14.8 (CH₃), 13.3 (CH₃), 12.6 (CH₃); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -76.62 (m, CF₃); IR (puro): 1755, 1500, 1202, 1159, 974 cm⁻¹;
 15 HRMS-EI: calculado para (C₂₄H₂₇BF₆N₂O₆) 564.1863 encontrado 564.1866.

20

4,4-Bis(trifluoroacetoxi)-8-ciano-1,2,3,5,6,7-hexametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (12): siguiendo el procedimiento general C, se hizo reaccionar el ácido trifluoroacético (0.26 mL, 3.32 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) y TMSCl (4 mL solución 1 M en diclorometano, 4 mmol), BODIPY PM650 (50 mg, 0.17 mmol) y AlCl₃ (66 mg, 0.5 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL). Se realizó una purificación por cromatografía en columna utilizando hexano/CHCl₃ (8:2) y se obtuvo **12** (30 mg, 37%) como un sólido morado. ¹H RMN (700 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (6 H, s, 2 CH₃), 2.29 (6 H, s, 2 CH₃), 1.87 (6 H, s, 2 CH₃); ¹³C RMN (176 MHz, CDCl₃): δ 156.6 (C), 156.4 (c, ²J_{CF} = 42.2 Hz, CO), 141.0 (C), 133.5 (C), 129.5 (C), 114.6 (c, ¹J_{CF} = 286.9 Hz, CF₃), 114.4 (C), 104.5 (C), 12.8 (CH₃), 11.9 (CH₃), 9.1 (CH₃); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): -76.58 (m, CF₃); IR (puro): 2225, 1773, 1555, 1467, 1386, 1199, 1157, 1022, 963, 769 cm⁻¹; HRMS-EI: calculado para (C₂₀H₁₈BF₆N₃O₄) 489.1289 encontrado 489.1299.

30

4,4-Bis(4-nitrofenoxi)-1,3,5,7,8-pentametil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (13):

siguiendo el procedimiento general A, se hizo reaccionar el BODIPY PM546 (100 mg, 0.38 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) y AlCl₃ (101 mg, 0.76 mmol) durante 5 min. Se adicionó 4-nitrophenol (265 mg, 1.9 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y la mezcla se agitó a temperature ambiente durante 12 h. Se realizó una purificación por cromatografía en columna utilizando hexane/EtOAc (7:3) y se obtuvo **13** (124 mg, 65%) como un sólido verde. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (4 H, d, *J* = 9.0 Hz, 4 CH), 6.47 (4 H, d, *J* = 9.0 Hz, 4 CH), 5.96 (2 H, s, H-2 y H-6), 2.71 (3 H, s, CH₃), 2.43 (6 H, s, 2 CH₃), 2.34 (6 H, s, 2 CH₃); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 162.3 (C), 154.8 (C), 142.6 (C), 141.6 (C), 140.7 (C), 132.5 (C), 125.9 (CH), 122.8 (CH), 118.0 (CH), 17.7 (CH₃), 16.6 (CH₃), 14.9 (CH₃); IR (puro): 1556, 1499, 1277, 1184, 981, 803 cm⁻¹; HRMS-EI: calculado para (C₂₆H₂₅BN₄O₆) 500.1864 encontrado 500.1866.

15

B. EVALUACIÓN DE LOS NUEVOS COLORANTES

A continuación se describe la evaluación de los compuestos sintetizados como colorantes laser. Condiciones de bombeo seleccionadas son: configuración de bombeo transversal a 355 nm, 5 Hz de velocidad de repetición y una energía por pulso de 5,5 mJ, o a 532 nm, 10 Hz de velocidad de repetición y una energía por pulso de 5 mJ. La acción láser de cada colorante se caracteriza determinando su eficiencia laser (Eff), definida como la relación entre la energía de bombeo sobre la muestra y la energía de salida del colorante, la longitud de onda (λ_{la}) correspondiente al máximo de su banda de emisión y su foto estabilidad definida como el % de emisión láser que le queda al colorante tras 100000 pulsos de bombeo siempre sobre la misma región de la muestra, por lo que el análisis se hace introduciendo 10 μ l de disolución de colorante en un capilar. En las siguientes tablas se especifican las características láser de los nuevos colorantes bombeados en las condiciones experimentales anteriormente detalladas.

30 ***Propiedades laser de los nuevos colorantes 1 y 7 comprados con el PM546 como colorante comercial de referencia, en función de la concentración y de los disolventes. Bombeo a 355 nm***

1.- Estos colorantes se bombearon a 355 nm y, en primer lugar, se analizó la dependencia de su emisión láser con la concentración de colorante en acetato de etilo como disolvente.

[C]/mM	colorante					
	PM546		1		7	
	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm
1.0	18	537				
1.5	21	539	39	540		
2.5	23	541	42	542		
3.8	20	543	43	544	45	536
5			38	546	50	538
7.5			34	547	53	541
10			28	547	40	542

5

2.- A la concentración que optimiza la eficiencia láser de los colorantes en acetato de etilo (3.8 mM para el colorante 1, 7.5 mM para el colorante 7 y 2.5 mM para el colorante comercial **PM546**), se estudia el comportamiento de la emisión láser de los mismos en diferentes disolventes.

10

Disolvente	1		7		PM546	
	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm
F3-ETOH	39	538	47	535		
MeOH	45	542	58	539		
ETOH	44	543	56	542		
Acet.Etilo	43	544	53	541	23	541
Acetona	37	543			14	545
DCM	17	545			10	547

Los nuevos colorantes 1 y 7, en todos los disolventes ensayados, emiten a la misma longitud de onda que el colorante comercial **PM546** pero con mayor eficiencia laser. De hecho, en algunos disolventes, la eficiencia láser de estos nuevos colorantes supera en un factor hasta 2.7 la registrada con el comercial de referencia.

15

Propiedades láser de los nuevos colorantes 2 y 8 comparados con el PM567 como colorante comercial de referencia, en función de la concentración y de los disolventes. Bombeo a 532 nm.

20

1.- Dependencia de la emisión láser con la concentración del colorante en acetato de etilo.

[C]/mM	Colorante			
	2		8	
	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm
0.3			61	558
0.45			65	559
0.6	54	562	68	562
0.9	57	564	65	564
1.5	63	566	60	567
2.5	59	568	55	570
3.8	54	570		
5	48	571	46	571
7.5	42	574	40	572

2.- A la concentración que optimiza la eficiencia láser de los colorantes en acetato de etilo (1.5 mM para el colorante 2, 0.6 mM para el colorante 8 y 1.5 mM para el colorante comercial **PM567**), se estudia el comportamiento de la emisión láser de los mismos en diferentes disolventes.

Disolvente	2		8		PM567	
	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm
F3-ETOH	47	565	38	555	30	564
MeOH	54	570	58	558	34	566
ETOH	52	562	59	558	36	562
Acet.Etilo	63	566	68	562	48	566
Acetona	55	562	57	558	36	563

10 ***Propiedades laser de los nuevos colorantes 3 y 10 comparados con el PM597 como colorante comercial de referencia, en función de la concentración y de los disolventes. Bombo a 532 nm.***

15 1.- Dependencia de la emisión láser de los nuevos colorantes con su concentración en acetato de etilo.

[C]/mM	3	
	Eff(%)	λ /nm
0.35	50	582
0.5	54	583
0.7	57	584
0.9	59	586
1.3	53	588
1.9	48	591

[C]/mM	10	
	Eff(%)	λ /nm
0.05	60	580
0.07	62	585
0.09	65	587
0.12	63	588
0.25	60	589
0.5	56	590

2.- A la concentración que optimiza la eficiencia láser de los colorantes en acetato de etilo (0.9 mM para el colorante **3**, 0.09 mM para el colorante **10** y 0.5 mM para el colorante comercial **PM597**), se estudia el comportamiento de la emisión láser de los mismos en diferentes disolventes.

Disolvente	3		10		PM597	
	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm
F3-ETOH	52	584	48	578	56	586
MeOH	51	582	60	581	54	584
ETOH	50	583	59	580	51	585
Acet.Etilo	59	586	65	587	53	588
Acetona	53	585	60	578	50	587

10

Propiedades laser de los nuevos colorantes 4 y 11 comparados con el PM605 como colorante comercial de referencia, en función de la concentración y de los disolventes. Bombeo a 532 nm.

15 1.- Dependencia de la emisión láser con la concentración del colorante en acetato de etilo.

[C]/mM	Colorante					
	PM605		4		11	
	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm
0.3	49	583	53	586	57	586
0.4	52	585	57	589	61	588
0.6	55	586	60	591	67	592
0.8	51	589	55	594	64	594
1.0	47	593	50	596	61	596
2.0	40	595	45	598	57	600

20

25

2.- A la concentración que optimiza la eficiencia láser de los colorantes en acetato de etilo (0.6 mM para todos los colorantes), se estudia el comportamiento de la emisión láser de los mismos en diferentes disolventes.

5

Disolvente	PM605		4		11	
	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm
F3-ETOH	51	595	57	592	61	590
MeOH	55	590	58	591	60	591
ETOH	56	589	60	590	64	593
Acet.Etilo	55	586	60	591	67	592
Acetona	57	591	59	588	65	590

Propiedades laser de los nuevos colorantes 6 y 12 comparados con el PM650 como colorante comercial de referencia, en función de la concentración y de los disolventes. Bombeo a 532 nm.

10

1.- Dependencia de la emisión láser con la concentración del colorante en acetato de etilo.

[C]/mM	Colorante					
	PM650		6		12	
	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm
0.2					48	658
0.3	17	655			52	660
0.5	25	656	38	650	55	661
0.7	30	656	41	652	52	662
0.9	35	657	45	654	48	663
1.2	32	658	49	655		
1.4			50	655		
1.8			48	656		

15 2.- A la concentración que optimiza la eficiencia láser de los colorantes en acetato de etilo (1.2 mM para el colorante 6, 0.5 mM para el colorante 12 y 0.9 mM para el colorante PM650), se estudia el comportamiento de la emisión láser de los mismos en diferentes disolventes

20

Disolvente	PM650		6		12	
	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm	Eff(%)	λ /nm
F3-ETOH	24	657	33	656	38	653
MeOH	12	655	27	659	31	655
ETOH			21	658	25	656
Acet.Etilo	35	657	50	655	55	661
C-hexano	31	651	44	654	49	655

5 ***Fotoestabilidad de los nuevos colorantes bajo irradiación laser en referencia a los pirrometenos comerciales.***

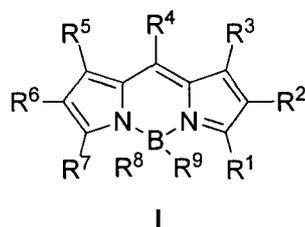
La fotoestabilidad se establece como el % de emisión láser que le queda al colorante tras 100000 pulsos de bombeo siempre sobre la misma región de la muestra, por lo que el análisis se hace introduciendo 10 μ l de disolución de colorante en un capilar. Todos los colorantes son bombeados 532 nm, con 5 mJ de energía por pulso y 10 Hz como frecuencia de repetición, a excepción del colorante **PM546** y sus nuevos derivados **1** y **7** que se bombean a 355 nm, con 5 mJ de energía por pulso y 5 Hz como frecuencia de repetición.

Colorante	I_n (%)
PM546	60
1	100
7	100
PM567	17
2	98
8	100
PM597	85
3	100
10	100
PM605	20
4	65
11	91
PM650	100
6	30
12	50

Los nuevos colorantes resultan ser sistemas con emisión láser más eficiente y estable que los BODIPY de referencia bombeados bajo idénticas condiciones experimentales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto fluorescente de fórmula I



5

donde,

R^8 y R^9 es un grupo fluoro, acetoxi, trifluoroaciloxi o *p*-nitrofenoxi

R^1 , R^3 , R^5 , y R^7 son metilo

R^2 y R^6 se seleccionan de forma independiente entre hidrógeno, metilo, etilo o
10 *terc*-butilo.

R^4 es un grupo metilo, acetoximetilo o ciano.

2. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R^2 y R^6
son hidrógeno, R^4 es metilo y R^8 y R^9 son acetoxi.

15

3. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R^2 y R^6
son etilo, R^4 es metilo y R^8 y R^9 son acetoxi.

4. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R^2 y R^6
20 son *terc*-butilo, R^4 es metilo y R^8 y R^9 son acetoxi.

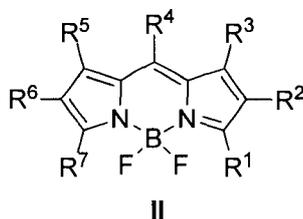
5. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R^2 y R^6
son etilo, R^4 es acetoximetilo y R^8 y R^9 son acetoxi.

- 25 6. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R^2 y R^6
son metilo, R^4 es ciano, R^8 es fluoro y R^9 es acetoxi.

7. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R^2 y R^6
son metilo, R^4 es ciano y R^8 y R^9 son acetoxi.

30

8. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R² y R⁶ son hidrógeno, R⁴ es metilo y R⁸ y R⁹ son trifluoroacetoxi.
9. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R² y R⁶ son etilo, R⁴ es metilo y R⁸ y R⁹ son trifluoroacetoxi.
10. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R² es *tert*-butilo, R⁶ es hidrógeno, R⁴ es metilo y R⁸ y R⁹ son trifluoroacetoxi.
11. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R² y R⁶ son *tert*-butilo, R⁴ es metilo y R⁸ y R⁹ son trifluoroacetoxi.
12. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R² y R⁶ son etilo, R⁴ es acetoximetilo y R⁸ y R⁹ son trifluoroacetoxi.
13. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R² y R⁶ son metilo, R⁴ es ciano y R⁸ y R⁹ son trifluoroacetoxi.
14. Un compuesto fluorescente de fórmula I, según reivindicación 1, donde R² y R⁶ son hidrógeno, R⁴ es metilo y R⁸ y R⁹ son *p*-nitrofenoxi.
15. Un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I caracterizado porque comprende una reacción de sustitución nucleófila de los átomos de flúor unidos al boro entre un compuesto de fórmula II y un agente nucleófilo en presencia de un disolvente orgánico



- donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido, alquilo no sustituido, alqueniilo, alquinilo, arilo, ciano y heterociclo.

16. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 15, donde el agente nucleófilo es el acetato de trimetilsililo.
17. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I, según la
5 reivindicación 15, donde el agente nucleófilo es el trifluoroacetato de trimetilsililo.
18. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 15, donde el agente nucleófilo es el *p*-nitrofenol.
- 10 19. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, donde el disolvente utilizado es diclorometano o 1,2-dicloroetano.
20. Uso del compuesto de fórmula I como colorante láser o marcador fluorescente.
- 15 21. Uso del compuesto de fórmula I como marcador fluorescente en una técnica de imagen y/o análisis basada en emisión de fluorescencia inducida por láser y está unido covalentemente a una biomolécula seleccionada del grupo que consiste en un aminoácido, péptido, proteína, lípido, carbohidrato, anticuerpo, ácido nucleico y toxina.
- 20 22. Uso del compuesto de fórmula I como colorante láser en un sistema láser utilizado en una técnica analítica, fotoelectrónica o biofotónica.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201200871

②② Fecha de presentación de la solicitud: 07.09.2012

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	Base de Datos REGISTRY en CAS (Chemical Abstracts Service), compuestos 1-6 y 9	1-17
X	X JIANG et al, Organic Letters 2012, vol 14, nº 1, págs 248-251. "Development of mono- and di-AcO substituted BODIPYs on the boron center", páginas 248 y 249 (esquema 1)	1-23,25
X	C TAHTAOUI et al, Journal Organic Chemistry 2007, vol 72, págs 269-272. "Convenient method to acces new 4,4-dialkoxy and 4,4-diaryloxy-diaza-s-indacene dyes", compuestos 1 y 2, página 269 columna derecha	1-22,24

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
12.12.2012

Examinador
M. P. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07F5/02 (2006.01)

C09B57/10 (2006.01)

G03C1/735 (2006.01)

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

C07F, C09B, G03C

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, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 12.11.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-25	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-25	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	Base de Datos REGISTRY en CAS (Chemical Abstracts Service), compuestos 1-6 y 9	01-2012
D02	X JIANG et al, Organic Letters 2012, vol 14, nº 1, págs 248-251. "Development of mono- and di-AcO substituted BODIPYs on the boron center", páginas 248 y 249 (esquema 1)	01-2012
D03	C TAHTAOUI et al, Journal Organic Chemistry 2007, vol 72, págs 269-272. "Convenient method to access new 4,4-dialkoxy and 4,4-diaryloxy-diaza-s-indacene dyes", compuestos 1 y 2, página 269 columna derecha	2007

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

La solicitud se refiere a los compuestos de fórmula I de la reivindicación 1 (reivindicaciones 1-17), caracterizados por su estructura Bodipy, el procedimiento de obtención (reivindicaciones 18-22) por sustitución nucleófila de los átomos de flúor unidos al átomo de boro del compuesto de fórmula II de la reivindicación 18 y su uso como colorantes y marcadores fluorescentes (reivindicaciones 23 y 25) en técnicas analíticas fotónicas y en técnicas basadas en fluorescencia inducida por láser en la que un compuesto de fórmula I está unido a una biomolécula (reivindicación 24).

El documento D1 (fórmulas identificadas por su RN en CAS) divulga varios compuestos cuyas estructuras corresponden a la fórmula I de la reivindicación 1 de la solicitud. Igualmente el documento D2, ver pág 249 esquema 1, que también anticipa las reivindicaciones 18-22 de la solicitud relativas al procedimiento de síntesis y su uso como colorantes láser.

El documento D3 divulga la síntesis de varios colorantes con estructura BODIPY, los compuestos 1 y 2 (ver en concreto compuesto 2h) están incluidos en la fórmula I de la reivindicación 1 de la solicitud, además divulga el uso de este tipo de compuestos como marcadores fluorescentes de biomoléculas.

Se concluye a la vista de lo divulgado en D1, D2 y D3 que las reivindicaciones 1-25 de la solicitud están anticipadas en el estado de la técnica y por tanto la invención no es nueva y no cumple los requerimientos previstos en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.