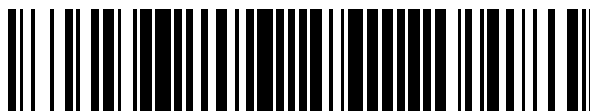


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 217**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

G01N 33/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2012** **PCT/GB2012/000018**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2012** **WO12095628**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2012** **E 12701018 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018** **EP 2663570**

54 Título: **Molécula detectora de glucosa**

30 Prioridad:

11.01.2011 US 201161431756 P

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

26.11.2018

73 Titular/es:

LIGHTSHIP MEDICAL LIMITED (100.0%)

**8 Clifford Street
London W1S 2LQ, GB**

72 Inventor/es:

**JAMES, TONY y
BARWELL, NICHOLAS, PAUL**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 691 217 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Molécula detectora de glucosa

- 5 La invención se refiere a detectores de glucosa que contienen un receptor de glucosa que tiene un sitio de unión de glucosa particular. También se proporcionan moléculas detectoras de glucosa que contienen el sitio de unión de glucosa.

Antecedentes de la invención

- 10 La monitorización de los niveles de glucosa es de importancia vital en el entorno clínico. En particular, la monitorización regular de concentraciones de glucosa tisulares en pacientes diabéticos y el cuidado de pacientes hipoglucémicos en un entorno de cuidados intensivos requiere métodos sencillos y fiables para la monitorización de los niveles de glucosa. Tal monitorización de glucosa se ha basado habitualmente en tecnología electroquímica y
- 15 enzimas selectivas a la glucosa tales como glucosa oxidasa. Los detectores basados en esta tecnología son susceptibles a la desnaturalización de la enzima, en particular en un entorno biológico. Además, debido a que son consumidores de glucosa y se basan en la difusión constante de glucosa hacia los electrodos detectores, son susceptibles a errores y desviaciones.

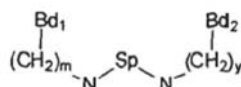
- 20 Una tecnología alternativa a los dispositivos electroquímicos es el uso de detectores ópticos, tales como los que se basan en mediciones de intensidad de fluorescencia. Por ejemplo, se han desarrollado detectores ópticos fluorescentes reversibles no consumidores que utilizan compuestos químicos fluoróforos de ácido borónico como indicador para la glucosa. Tales detectores miden el cambio en la intensidad de fluorescencia emitida como medio para determinar la concentración de glucosa. Tales compuestos químicos indicadores de glucosa de ácido borónico
- 25 tienen la ventaja de ser reversibles con la glucosa, no consumidores y más estables que las enzimas, tales como glucosa oxidasa, que se usan habitualmente en los detectores electroquímicos de glucosa. También se pueden inmovilizar con facilidad, en un hidrogel, sobre una fibra óptica.

- 30 Estos detectores se basan en la unión selectiva de glucosa al sitio de unión de ácido borónico. Sin embargo, los ácidos borónicos se pueden unir a otros sacáridos, por ejemplo galactosa y fructosa. Por lo tanto, un detector eficaz proporcionaría una buena sensibilidad para la glucosa con respecto a otros sacáridos.

- "Boronate derivatives of bioactive amines: potential neutral receptors for anionic oligosaccharides", Gray *et al.*, Tetrahedron Lett., vol. 44, 2003, pág. 3309-3312 describe δ -aminoboronatos como receptores potenciales para oligosacáridos aniónicos.

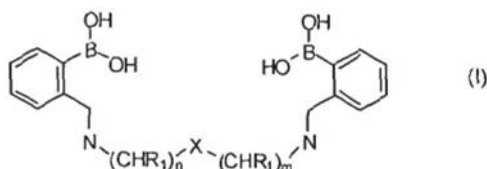
Sumario de la invención

- 40 La presente invención proporciona un detector de glucosa que tiene un sitio de unión de glucosa particular que se ha descubierto que tiene una alta selectividad por la glucosa con respecto a otros sacáridos. Se han desvelado previamente detectores selectivos para glucosa y otros sacáridos, por ejemplo, en el documento de Patente US 6.387.672. El documento de Patente US 6.387.672 describe detectores que tienen un sitio de unión de fórmula:



- 45 en la que los grupos Bd_1 y Bd_2 son grupos de unión tales como ácidos borónicos y Sp representa un espaciador alifático. La longitud de la cadena de carbono en el espaciador alifático se selecciona para que coincida con la naturaleza del analito. Para la unión de glucosa, el documento de Patente US 6.387.672 enseña el uso de un espaciador alifático de 6 átomos de carbono de cadena lineal que se dice que proporciona una buena selectividad para la glucosa.

- 50 Sin embargo, los presentes inventores han descubierto que la selectividad del sitio de unión para la glucosa se puede mejorar adicionalmente alterando el espaciador alifático de 6 átomos de carbono. Por lo tanto, la presente invención proporciona un detector de glucosa que comprende un receptor de glucosa que tiene un sitio de unión de fórmula (I):



en la que X representa O, S, NR₂ o CHR₃;

n es de 1 a 4;

m es de 1 a 4, y n + m es 5;

R₂ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

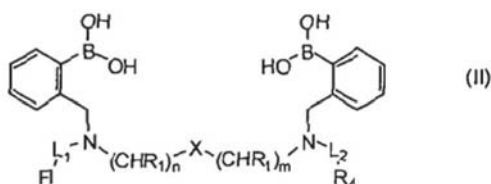
cada R₁ es igual o diferente y representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇;

o R₁, junto con un grupo R₁, R₂ o R₃ adyacente y los átomos de carbono o nitrógeno a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇ o un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros,

en la que cuando X representa CHR₃, R₃ junto con un grupo R₁ adyacente y los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇.

Los receptores particularmente preferentes son aquellos en los que X representa O, S o NR₂, preferentemente O o NH, en particular O.

También se proporciona una molécula detectora de glucosa de fórmula (II):



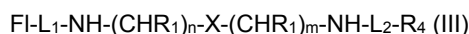
en la que X, n, m y R₁ son como se han definido anteriormente;

Fl es un fluoróforo;

L₁ y L₂ son iguales o diferentes y representan un conector; y

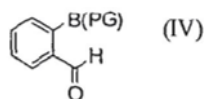
R₄ es un material de soporte, un átomo de hidrógeno o un grupo de anclaje adecuado para unir la molécula detectora a un material de soporte.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de una molécula detectora de glucosa como se ha expuesto anteriormente, proceso que comprende la aminación reductora de (III) en presencia de (IV), seguido de desprotección del grupo ácido borónico y opcionalmente desprotección de R₄:



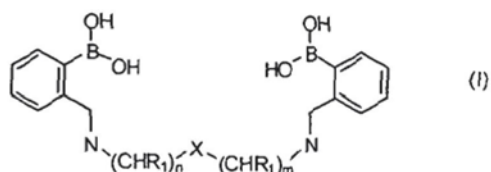
en la que X, n, m, R₁, Fl, L₁ y L₂ son como se han definido anteriormente; y

R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo de anclaje adecuado para unir la molécula detectora a un material de soporte, en la que R₄ está protegido opcionalmente con un grupo protector;



en la que B(PG) es un grupo ácido borónico protegido con un grupo protector.

También se proporciona un método de detección o cuantificación de la cantidad de glucosa en un analito, comprendiendo el método poner en contacto del analito con un receptor de glucosa que comprende un sitio de unión de fórmula (I):



en la que X, n, m y R₁ son como se han definido anteriormente.

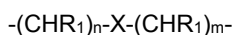
Breve descripción de las figuras

La Figura 1 proporciona un gráfico de la intensidad de fluorescencia relativa frente a la concentración de carbohidrato para el compuesto 18 detector de glucosa de la invención en presencia de D-glucosa, D-fructosa, D-galactosa y D-manosa.

Las Figuras 2 y 3 proporcionan gráficos similares de la intensidad de fluorescencia relativa frente a la concentración de carbohidrato para dos compuestos comparativos.

Descripción detallada de la invención

- 5 Como se usa en el presente documento un grupo alquilo C₁₋₄ puede ser un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado, por ejemplo un grupo t-butilo, n-butilo, i-propilo, n-propilo, etilo o metilo, por ejemplo etilo o metilo. Los grupos alquilo C₁₋₄ están por lo general sin sustituir.
- 10 Como se usa en el presente documento un grupo alquileo C₁₋₆ puede ser un grupo alquileo de cadena lineal o ramificado, pero es por lo general un grupo alquileo de cadena lineal. Un grupo alquileo C₁₋₆ grupo alquileo es por lo general un grupo alquileo C₁₋₄, por ejemplo n-butileno, n-propileno, etileno o metileno, por ejemplo etileno o metileno. Los grupos alquileo C₁₋₆ están por lo general sin sustituir.
- 15 Como se usa en el presente documento un grupo cicloalquilo C₃₋₇ es por lo general un grupo ciclopentilo o ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo C₃₋₇ pueden estar sin sustituir o sustituidos. Los sustituyentes adecuados son grupos alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo y etilo. Preferentemente, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ está sin sustituir.
- 20 Como se usa en el presente documento un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros es un anillo saturado de 5 o 6 miembros que contiene uno o más, por lo general uno o dos, por ejemplo uno, heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Los grupos heterociclilo preferentes son los que contienen un átomo de nitrógeno, por ejemplo piperidinilo y pirrolidinilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos. Los sustituyentes adecuados son grupos alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo y etilo. Preferentemente, un grupo heterociclilo está sin sustituir.
- 25 Como se usa en el presente documento un grupo arileno es un grupo insaturado que puede ser monocíclico, bicíclico, o que puede contener tres o cuatro anillos condensados. Por lo general, un grupo arileno es fenileno. Los grupos arileno pueden estar sin sustituir o sustituidos. Los sustituyentes adecuados son grupos alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo y etilo. Preferentemente, un grupo arileno está sin sustituir.
- 30 La presente invención se refiere a detectores de glucosa, en particular detectores fluorescentes. El detector comprende un receptor de glucosa que tiene un sitio de unión que tiene dos grupos ácido borónico separados por un grupo espaciador específico. La glucosa presente en el analito se une a los grupos ácido borónico y forma un complejo 1:1 con el receptor.
- 35 En el caso de un detector fluorescente, el detector también comprende un fluoróforo que está asociado al receptor de glucosa. Cuando un fluoróforo está asociado receptor, esto indica que la unión de una molécula de glucosa al receptor perturba la fluorescencia del fluoróforo, por ejemplo su longitud de onda, intensidad o vida media. Por lo general, en ausencia de glucosa, el receptor actúa para interrumpir la fluorescencia del fluoróforo. Sin embargo, cuando se une la glucosa al fluoróforo, ya no se produce más la interrupción de la fluorescencia de un modo tal que
- 40 aumenta la intensidad de la fluorescencia. Tales detectores fluorescentes exhiben por lo tanto un cambio en la longitud de onda, intensidad y/o vida media de la fluorescencia cuando la glucosa se une al sitio de unión. De ese modo, el detector puede detectar o cuantificar la cantidad de glucosa presente en el analito mediante la monitorización de los cambios en la longitud de onda, intensidad y/o vida media de la fluorescencia. Por lo general, se mide la intensidad o la vida media.
- 45 El sitio de unión de glucosa de la presente invención comprende un espaciador entre los dos átomos de nitrógeno que se selecciona para proporcionar una unión selectiva mejorada a la glucosa. El espaciador tiene la fórmula:

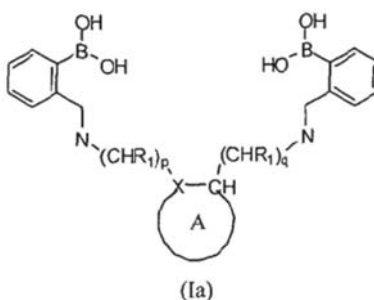


- 50 X representa un heteroátomo seleccionado entre O, S o NR₂ o X puede representar CHR₃. Por lo general, X representa O, S o NR₂, preferentemente X representa O.

- El espaciador es una cadena de 6 miembros. Por lo tanto, aunque n y m pueden variar entre 1 y 4, el total n + m es siempre 5. Preferentemente, n es 2 o 3 y m es 2 o 3.

- Por lo general, cada R₁ es igual o diferente y se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇, preferentemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄, más preferentemente entre hidrógeno, metilo y etilo. Lo más preferentemente R₁ es hidrógeno. El grupo espaciador contiene cinco grupos R₁. Por lo general, al menos cuatro de
- 60 los grupos R₁ representan hidrógeno. En una realización preferente, todos los grupos R₁ son iguales y representan hidrógeno.

- En una realización, el espaciador comprende un grupo cíclico. En esta realización, R₁, junto con un grupo R₁, R₂ o R₃ adyacente y los átomos de carbono o nitrógeno a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o heterociclilo de 5 o 6 miembros. El sitio de unión en esta realización es por lo general de fórmula (Ia):
- 65



en la que p es de 1 a 4;

q es de 0 a 3, y p + q es 4;

X es N o CH, preferentemente X es N;

cada R₁ es igual o diferente y representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇; y

el anillo A es un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros.

En la fórmula (Ia), por lo general, cada R₁ es igual o diferente y se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₇, preferentemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄, más preferentemente entre hidrógeno, metilo y etilo. Lo más preferentemente R₁ es hidrógeno. Preferentemente, al menos 3 de los grupos R₁ presentes representan hidrógeno. Más preferentemente, todos los grupos R₁ son iguales y representan hidrógeno.

En la fórmula (Ia), preferentemente p es 2 o 3 y q es 1 o 2, y p + q es 4.

Cuando X es N, el anillo A forma por lo general un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros, por lo general un grupo piperidinilo o pirrolidinilo. Cuando X es CH, el anillo A forma por lo general un grupo cicloalquilo C₃₋₇, preferentemente ciclopentilo o ciclohexilo.

Los grupos cicloalquilo y heterociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos. Los sustituyentes adecuados son grupos alquilo C₁₋₄. Preferentemente, los grupos cicloalquilo y heterociclilo están sin sustituir.

En una realización particularmente preferente, en el sitio de unión de fórmula (I):

X representa O;

n es de 1 a 4;

m es de 1 a 4 y n + m es 5; y

cada R₁ representa hidrógeno.

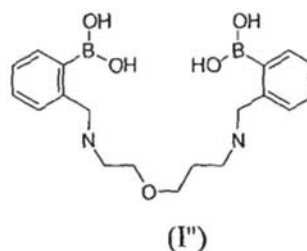
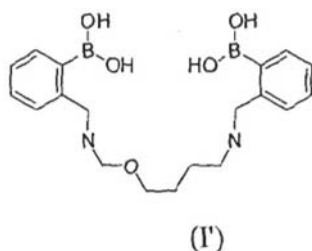
En una realización más preferente, el sitio de unión de fórmula (I):

X representa O;

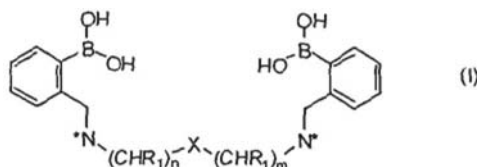
n es 2 o 3, m es 2 o 3 y n + m es 5; y

cada R₁ representa hidrógeno.

De ese modo, los sitios de unión particularmente preferentes de fórmula (I) son los de fórmulas (I') y (I''), siendo (I'') el más preferente:



Los dos átomos de nitrógeno siguientes en el receptor marcados como N*:



pueden portar un átomo de hidrógeno o pueden estar conectados a restos adicionales, por ejemplo a un fluoróforo o a un material de soporte. Los restos unidos a los dos átomos de nitrógeno pueden ser iguales o diferentes, pero por lo general son diferentes.

El receptor puede estar unido a través de uno de los átomos de nitrógeno a un material de soporte. Un material de soporte, como se usa en el presente documento, es una molécula o sustancia a la que se puede anclar el receptor. El material de soporte sirve por lo general para inmovilizar o restringir el movimiento del receptor en el detector. En una realización, el material de soporte es un material de soporte sólido o de tipo gel tal como una matriz polimérica. Este se puede usar para inmovilizar físicamente el receptor en la posición deseada en el detector. Un hidrogel (una matriz polimérica reticulada altamente hidrófila tal como una poliacrilamida reticulada) es un ejemplo de una matriz polimérica adecuada.

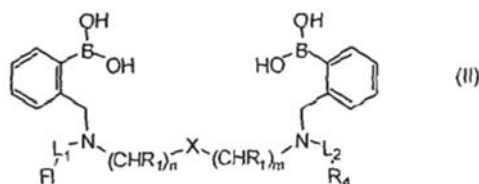
En una realización alternativa, el material de soporte puede ser un polímero soluble en agua u otra molécula soluble en agua de un modo tal que el complejo receptor-material de soporte es también soluble en agua. Tal complejo soluble en agua se puede proporcionar en una solución acuosa en el detector. Algunos ejemplos de polímeros solubles en agua adecuados incluyen poliacrilamidas lineales o ligeramente reticuladas o alcoholes polivinílicos. Otras moléculas solubles en agua que se pueden usar como material de soporte incluyen dendrímeros, ciclodextrinas, criptanos y éteres corona. Los dendrímeros son preferentes.

Por lo general, el detector comprende una membrana para restringir o prevenir la fuga del receptor fuera del detector, pero que permite que la glucosa entre en el detector. Las membranas de diálisis son adecuadas para este fin. El uso de un material de soporte soluble en agua sirve para aumentar el peso molecular del receptor y también puede aumentar su solubilidad en agua. El aumento en peso molecular ayuda a restringir el paso del receptor a través de la membrana y restringe de ese modo el movimiento del receptor. El material de soporte es por lo general de alto peso molecular, por ejemplo al menos 1000, preferentemente al menos 2000, 5000 o 10.000.

Se pueden usar conectores para conectar el receptor al material de soporte. Algunos ejemplos de conectores adecuados son grupos alquileo o arileno, o las combinaciones de los mismos, como se describe posteriormente con mayor detalle.

La presencia de un material de soporte en uno de los átomos de nitrógeno no es esencial. Por ejemplo, cuando el propio receptor es soluble en agua y de un peso molecular suficientemente alto para que no pase a través de una membrana de diálisis, no se necesita ninguna unión adicional de material de soporte. En este caso, el átomo de nitrógeno puede portar un átomo de hidrógeno, o un grupo conector como se describe a continuación que termina en un átomo de hidrógeno.

En una realización preferida de la invención, el receptor está unido a un resto de fluoróforo para proporcionar una molécula detectora de glucosa de fórmula (II):



en la que X, n, m y R₁ son como se han definido anteriormente.

F₁ representa un grupo fluoróforo. El fluoróforo se puede seleccionar entre una amplia diversidad de grupos funcionales diferentes. Algunos ejemplos de grupos fluoróforos adecuados incluyen los que tienen sistemas de electrones π, por ejemplo naftilo, antrilo, pirenilo, fenantrilo y perilenilo y los derivados de los mismos. Son preferentes pirenilo y antrilo, en particular los grupos pirenilo y sus derivados. Algunos ejemplos de derivados adecuados de estos fluoróforos incluyen los que tienen uno o más sustituyentes sulfonilo, por ejemplo dos o tres sustituyentes sulfonilo, en particular los que se describen en el documento de Patente WO 2010/116142, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia.

El fluoróforo está unido al receptor a través de un grupo de conexión, L₁. Por lo general L₁ consiste en uno o más grupos alquileo, preferentemente grupos alquileo C₁₋₆, y/o uno o más grupos arileno. El grupos alquileo C₁₋₆ es por lo general un grupo de cadena lineal. Por lo general, está sin sustituir. Los grupos alquileo C₁₋₆ preferentes son grupos alquileo C₁₋₄ de cadena lineal, por ejemplo metileno y etileno, en particular metileno. El grupo arileno es por lo general un grupo fenileno. Por lo general, está sin sustituir. En una realización, L₁ es un grupo alquileo C₁₋₄ sin sustituir de cadena lineal, más preferentemente metileno o etileno, lo más preferentemente metileno.

En la fórmula (II) anterior, un átomo de nitrógeno del receptor está unido a un conector L₂. L₂ por lo general consiste en uno o más grupos alquileo, preferentemente grupos alquileo C₁₋₆, y/o uno o más grupos arileno. El grupo

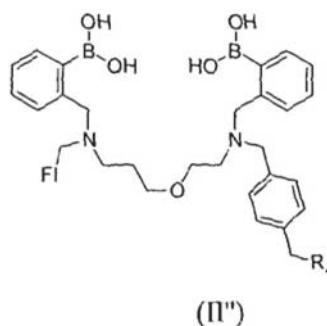
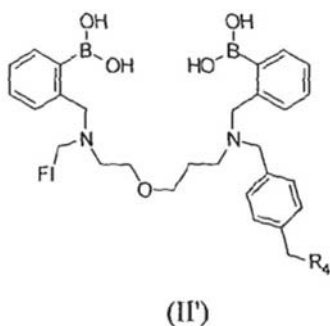
alquileo C_{1-6} es por lo general un grupo de cadena lineal. Por lo general, está sin sustituir. Los grupos alquileo C_{1-6} preferentes son grupos alquileo C_{1-4} de cadena lineal, por ejemplo metileno y etileno, en particular metileno. El grupo arileno es por lo general un grupo fenileno. Por lo general, está sin sustituir.

- 5 En un aspecto, el grupo L_2 se selecciona entre -alquileo-, -alquileo-arileno- y -alquileo-arileno-alquileo-. Por ejemplo, L_2 puede ser un grupo de fórmula -(alquileo C_{1-2})-Ph-(alquileo C_{0-2})-, preferentemente metileno-fenileno-metileno-.

- 10 Por lo general R_4 representa un material de soporte tal como un hidrogel o un dendrímero como se ha descrito anteriormente. Alternativamente, R_4 puede ser un grupo terminal tal como un átomo de hidrógeno, cuando no está presente ningún material de soporte.

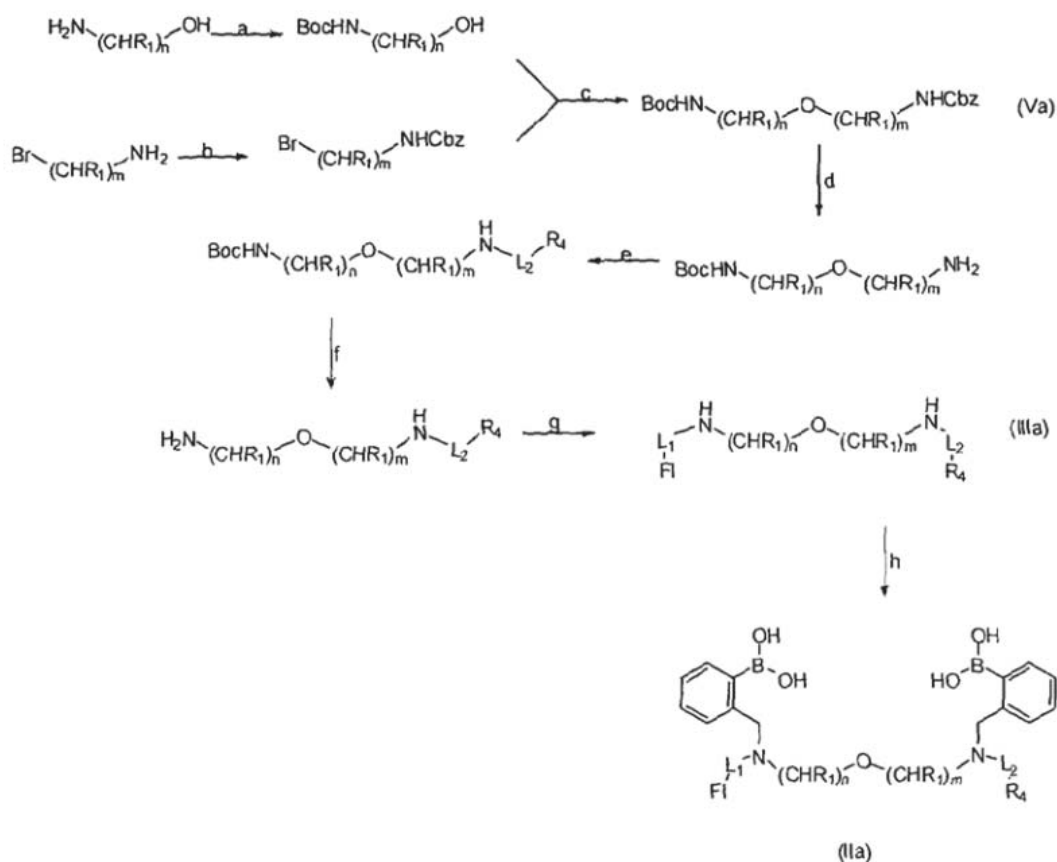
- 15 En una realización más, R_4 representa un grupo de anclaje adecuado para unir la molécula a un material de soporte. De ese modo, en esta realización, la invención proporciona un precursor para el complejo final material de soporte-receptor que se ha descrito anteriormente. El grupo de anclaje es por lo general un grupo reactivo que es capaz de formar un enlace covalente con un segundo grupo reactivo, por ejemplo, sobre el material de soporte al que se va a unir. Los grupos de anclaje adecuados incluyen grupos alqueno, éster, aldehído, amina y azida. Estos grupos de anclaje pueden ser alternativamente grupos protegidos, por ejemplo grupos protegidos aldehído, amina o azida.
- 20 Cuando está presente un grupo de anclaje en la posición R_4 , este se puede usar para reaccionar con un material de soporte (opcionalmente después de desprotección) para proporcionar una molécula detectora de glucosa modificada en la que R_4 representa el material de soporte.

Algunos ejemplos de moléculas detectoras de glucosa preferentes de fórmula (II) son:



- 25 en las que Fl es un fluoróforo como se ha definido anteriormente, y R_4 es un material de soporte, un grupo de anclaje adecuado para unir la molécula a un material de soporte, o un átomo de hidrógeno. Preferentemente, Fl es pireno o un derivado del mismo y R_4 es un material de soporte o un grupo de anclaje seleccionado entre aldehído, alqueno, éster, azida o amina.
- 30

- 35 Las moléculas detectoras de glucosa de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el siguiente Esquema 1. El esquema 1 proporciona una síntesis a modo de ejemplo en la que X es O y R_4 es un grupo de anclaje.

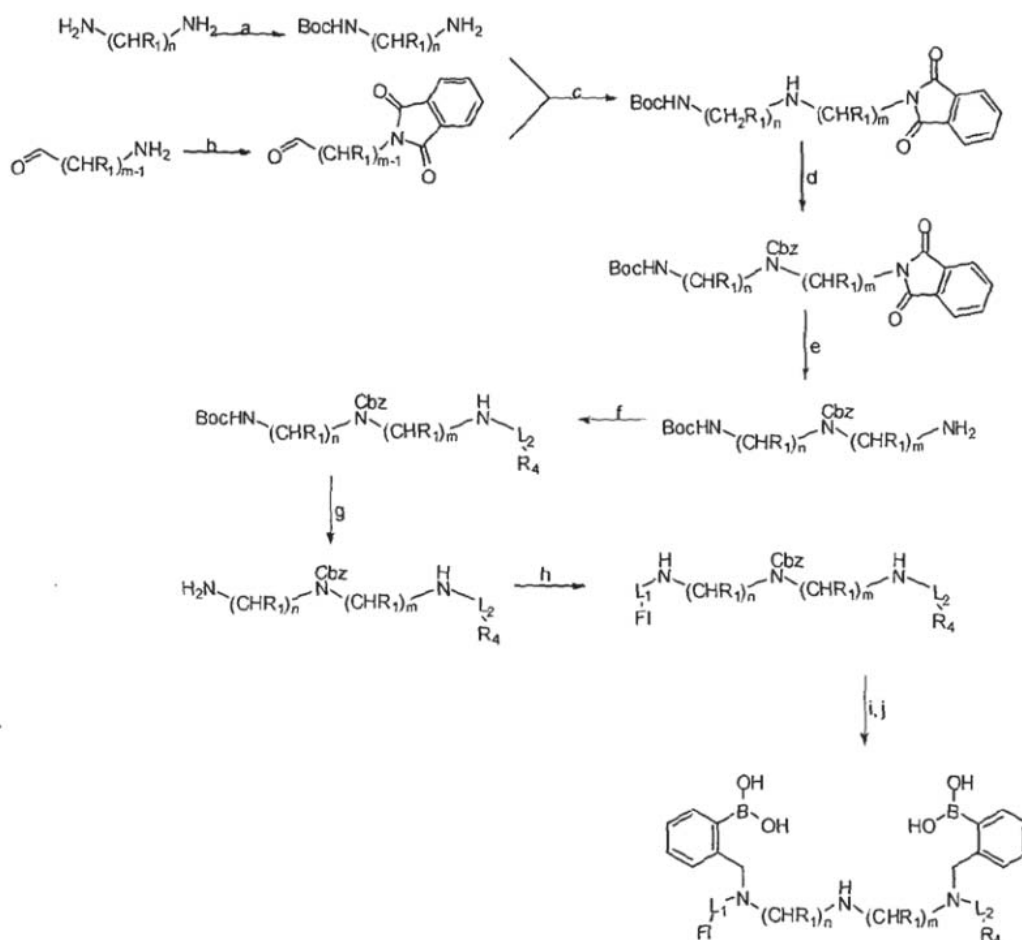


Esquema 1, X = O

En las etapas (a) y (b), los grupos amina están protegidos con diferentes grupos protectores. Aquí, se muestran a modo de ejemplo Boc y Cbz, pero se podrían usar grupos protectores alternativos, siempre que la síntesis use grupos protectores diferentes en cada amina. A continuación se lleva a cabo una reacción de tipo éter de Williamson en la etapa (c). Las condiciones de reacción a modo de ejemplo para las etapas (a) a (c) son las que siguen a continuación: a) 2-Etanolamina, Boc_2O , DCM; b) bromhidrato de 3-bromopropilamina, clorofornato de bencilo, NaOH acuoso al 15 %; c) tBu_4NI , NaOH acuoso al 20 %, DCM.

La molécula diprotectida (Va) experimenta a continuación sucesivamente desprotección y aminación reductora en las etapas (d) a (h) para producir la molécula detectora de glucosa final (IIa). Las condiciones de reacción a modo de ejemplo son las que siguen a continuación: d) Pd / C, THF / MeOH NH_3 sat., H_2 ; e) $\text{-L}_2\text{-R}_4$ activado (por ejemplo, el compuesto 1, 4 o 8 que se describe posteriormente), MeOH, ii) NaBH_4 ; f) TFA, DCM, 0 °C; g) i) $\text{Fl-L}_1\text{-}$ activado (por ejemplo, pireno-1-carboxaldehído), MeOH / THF, ii) NaBH_4 ; h) i) 2-formilfeniltrifluoroborato de potasio, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DIPEA, THF, ii) LiOH, MeCN / H_2O %.

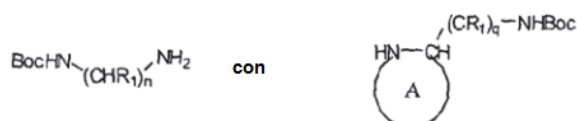
El siguiente Esquema 2 representa una síntesis alternativa de los compuestos de la invención en los que X es NH:



Esquema 2, X = NH

a) Boc_2O , DCM; b) Ftalimida de potasio, DMF; c) i) MeOH, ii) NaBH_4 ; d) Cloroformiato de bencilo, DIPEA, THF; e) Hidrazina, DCM/MeOH, reflujo; f) $-\text{L}_2-\text{R}_4$ activado (por ejemplo, el compuesto 1, 4 o 8 que se describe posteriormente), MeOH, ii) NaBH_4 ; g) TFA, DCM, 0°C ; h) i) FI- L_1 - activado (por ejemplo, pireno-1-carboxaldehído), MeOH / THF, ii) NaBH_4 ; i) i) 2-formilfeniltrifluoroborato de potasio, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DIPEA, THF, ii) LiOH, MeCN / $\text{H}_2\text{O}\%$; j) Pd/C, H_2 , THF/MeOH NH_3 sat.

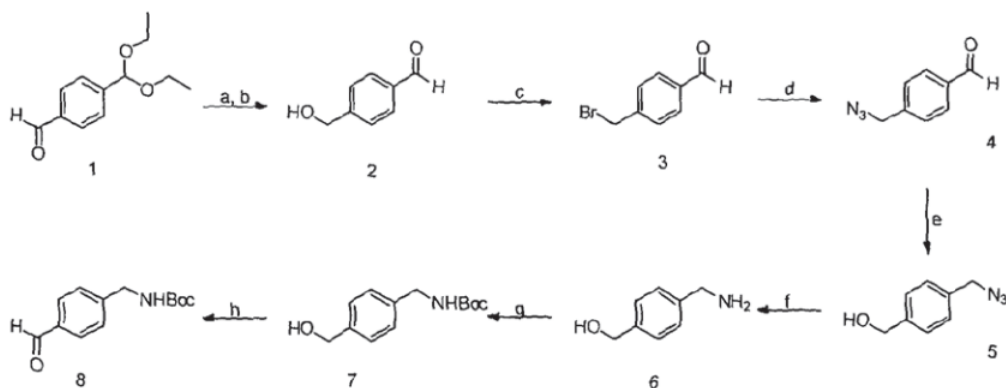
El experto en la materia sería capaz de adaptar los esquemas anteriores para proporcionar los correspondientes compuestos en los que X es S, X es NR_2 , en los que R_2 es distinto de H o en los que X es CHR_3 . Para los detectores en los que R_1 forma un anillo junto con R_2 o R_3 , por ejemplo los compuestos de fórmula (1a), el esquema 2 se puede adaptar por reemplazo de



El compuesto FI- L_1 - activado es por lo general un compuesto en el que el átomo de carbono terminal en una cadena de alqueno o grupo arileno de L_1 porta un grupo reactivo capaz de reaccionar con una amina. El aldehído es un ejemplo de tal grupo reactivo. Los compuestos FI- L_1 - activados están disponibles en el mercado o el experto en la materia lo podría preparar usando técnicas conocidas en la técnica.

Los siguientes Esquemas 3 y 4 proporcionan una síntesis a modo de ejemplo de compuestos $-\text{L}_2-\text{R}_4$ activados en los que L_2 es metileno-fenileno-metileno y R_4 es un grupo de anclaje. Los compuestos 1, 4 y 8 son cada uno ejemplos

de compuestos -L₂-R₄ activados adecuados en los que el grupo de anclaje R₄ es un aldehído protegido 1, un alqueno 27, una amina protegida 8 o una azida 4.



Esquema 3

a) NaBH₄, MeOH; b) THF, HCl 2 M; c) HBr en ácido acético, DCM; d) NaN₃, DMF, 60 °C; e) NaBH₄, MeOH, 0 °C; f) PPh₃, H₂O, 60 °C; g) Boc₂O, CHCl₃, 88 %; h) MnO₂, DCM.



Esquema 4

a) i) Mg, THF, EtBr, Δ; ii) DMF, 70%.

Se proporcionan detalles adicionales en lo que respecta a la síntesis de un compuesto detector de glucosa a modo de ejemplo de la invención en el Ejemplo 1.

Los esquemas sintéticos anteriores proporcionan compuestos detectores de glucosa que tienen un grupo de anclaje en R₄. El experto en la materia sería capaz de proporcionar materiales de partida alternativos adecuados con el fin de proporcionar los correspondientes compuestos detectores de glucosa que tienen un átomo de hidrógeno en R₄. Con el fin de proporcionar un material de soporte en R₄, los compuestos de fórmula (II) que tienen un grupo de anclaje se hacen reaccionar con un material de soporte activado. El material de soporte activado tiene un grupo reactivo capaz de formar un enlace con el grupo de anclaje (por ejemplo, un grupo amina).

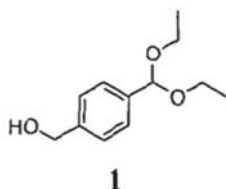
La presente invención también proporciona un método de detección o cuantificación de la cantidad de glucosa en un analito, comprendiendo el método poner en contacto el analito con un receptor de glucosa que tiene un sitio de unión de fórmula (I) como se ha expuesto anteriormente. Por lo general, el analito se pone en contacto con un compuesto detector de glucosa de fórmula (Ia) como se ha expuesto anteriormente, en particular un compuesto detector de glucosa de fórmula (Ia) en la que R es un átomo de hidrógeno o un material de soporte. La glucosa del analito se une al sitio de unión de forma selectiva. La unión de la glucosa causa una perturbación en la fluorescencia del fluoróforo que se puede detectar. Esto se puede conseguir mediante la detección de un cambio en la intensidad del fluoróforo, o mediante la detección de un cambio en la vida media del fluoróforo.

A continuación, la presente invención se describe por referencia a Ejemplos particulares. No se pretende que la invención se limite a estos Ejemplos particulares.

Ejemplos

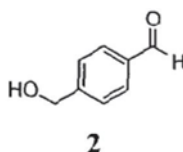
Ejemplo 1: Síntesis de molécula detectora de glucosa

1.1 1-(Dietoximetil)-4-(hidroximetil)benceno, 1.



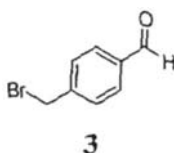
Se disolvió 4-(dietoximetil)benzaldehído (10 g, 48 mmol) en metanol (200 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió lentamente NaBH₄ (4,54 g, 120 mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después de lo cual se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para producir **1** en forma de un aceite transparente (10,09 g, 48 mmol, 100 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,48 (d, ³J(H, H) = 8,1 Hz, 2H, ArCH α a CH₂OH), 7,37 (d, ³J(H, H) = 8,1 Hz, 2H, ArCH α a CH(OEt)₂), 5,51 (s, 1H, CH(OEt)₂), 4,70 (d, ³J(H, H) = 5,9 Hz, 2H, CH₂OH), 3,61 (dc, ³J(H, H) = 7,1 Hz, ²J(H, H) = 9,5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3,56 (dc, ³J(H, H) = 7,1 Hz, ²J(H, H) = 9,5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1,75 (t, ³J(H, H) = 5,9 Hz, 1H, CH₂OH), 1,24 (t, ³J(H, H) = 7,1 Hz, 6H, CH₂CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 140,9 (ArCCH₂OH), 138,6 (ArCCH(OEt)₂), 126,9 (ArCH α a ArCCH₂OH), 126,8 (ArCH α a ArCCH(OEt)₂), 101,3 (CH(OEt)₂), 65,1 (CH₂OH), 61,0 (OCH₂CH₃), 15,2 (OCH₂CH₃).

1.2 4-(Hidroximetil)benzaldehído, **2**.



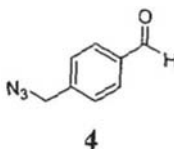
El alcohol **1** (10,09 g, 48 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (100 ml) y HCl 2 M (100 ml) y se agitó durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para producir **2** en forma de un sólido de color blanco (6,54 g, 48 mmol, 100 %). *f_R* = 0,54 (acetato de etilo/cloroformo, 1:1); *v*_{max} = 3327, 1689, 1607, 1206, 1010, 823 cm⁻¹; RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ = 10,02 (s, 1H, CHO), 7,89 (d, ³J(H, H) = 8,1 Hz, 2H, ArCH α a CHO), 7,54 (d, ³J(H, H) = 8,1 Hz, 2H, ArCH α a CH₂OH), 4,82 (d, ³J(H, H) = 5,9 Hz, 2H, CH₂OH), 1,94 (t, ³J(H, H) = 5,9 Hz, 1H, CH₂OH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 192,0 (CHO), 147,7 (ArCCOH), 135,7 (ArCCHO), 130,0 (ArCH α a ArCCHO), 127,0 (ArCH α a ArCCH₂OH), 64,6 (CH₂OH); HRMS (ESI⁺): *m/z* calculada para C₈H₇O₂ [M - H]⁺: 135,0446, encontrada 135,0448; análisis elemental calc. (%) para C₈H₇O₂ (136,15): C 70,57, H 5,92; encontrado: C 70,70, H 6,00.

1.3 4-(Bromometil)benzaldehído, **3**.



El alcohol **2** (6,46 g, 47,5) se disolvió en DCM (100 ml) antes de que se añadiera HBr en ácido acético (33 % en peso, 42 ml, 243, 5 equiv.) y se agitó durante una noche. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y las fases se separaron y la fase orgánica obtenida se lavó con una solución de NaOH (2 M, 2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó. El residuo se lavó a través de un lecho de sílice para producir **3** en forma de un sólido de color blanco (9,04 g, 45,4 mmol, 95 %). *f_R* = 0,77 (DCM); p. f. = 100 °C (recristalizado en hexano); *v*_{max} = 1682, 1604, 1209, 1200, 830, 770, 726 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 10,02 (s, 1H, CHO), 7,87 (d, ³J(H, H) = 8,2 Hz, 2H, ArCH α a CHO), 7,56 (d, ³J(H, H) = 8,2 Hz, 2H, ArCH α a CH₂Br), 4,52 (s, 2H, CH₂Br); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 191,5 (CHO), 144,2 (ArCCBr), 136,2 (ArCCHO), 130,2 (ArCH α a ArCCHO), 129,7 (ArCH α a ArCCH₂Br), 31,9 (CH₂Br); HRMS (ESI⁺): *m/z* calculada para C₈H₆BrO [M - H]⁺: 196,9602, encontrada 196,9602; análisis elemental calc. (%) para C₈H₆BrO (199,04): C 48,27, H 3,54; encontrado: C 47,40, H 3,53.

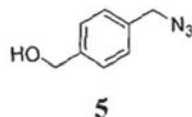
1.4 4-(Azidometil)benzaldehído, **4**.



El bromuro **3** (180 mg, 0,90 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). Se añadió azida de sodio (88 mg, 1,35 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y H₂O (150 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó de nuevo con agua (2 x 150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se evaporó a presión reducida para producir **4** en forma de un aceite (134 mg, 0,83 mmol, 92 %). *f_R* = 0,70 (DCM); *v*_{max} = 2094, 1694, 1607, 1207, 1167, 812, 773 cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 10,02 (s, 1H, CHO), 7,90 (d, ³J(H, H) = 7,9 Hz, 2H, ArCH α a CHO), 7,48 (d, ³J(H, H) = 7,9 Hz, 2H, ArCH α a CH₂N₃), 4,45 (s, 2H, CH₂N₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 191,6 (CHO), 142,1 (ArCCH₂N₃),

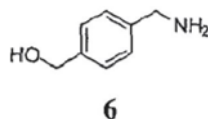
136,2 (ArCCHO), 130,2 (ArCH α a ArCCHO), 128,4 (ArCH α a ArCCH₂N₃), 54,2 (CH₂N₃); HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₈H₇N₃ONa [M + Na]⁺: 184,0481, encontrada 184,0497.

1.5 1-(Azidometil)-4-(hidroximetil)benceno, **5**.



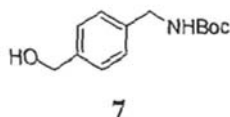
La azida **4** (2,0 g, 12,4 mmol) se disolvió en MeOH (50 ml) y se enfrió a 0 °C antes de que se añadiera lentamente NaBH₄ y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después de lo cual se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó para producir **5** en forma de un aceite transparente (1,96 g, 12,0 mmol, 97 %). f_R = 0,45 (DCM); ν_{max} = cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,40 (d, ³J(H, H) = 8,2 Hz, 2H, ArCH α a CH₂OH), 7,33 (d, ³J(H, H) = 8,2 Hz, 2H, ArCH α a CH₂N₃), 4,71 (s, 2H, CH₂OH), 4,34 (s, 2H, CH₂N₃), 1,80 (s a, 1H, OH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 141,0 (ArCCH₂OH), 134,7 (ArCCH₂N₃), 128,5 (ArCH α a CH₂N₃), 127,4 (ArCH α a CH₂OH), 64,9 (CH₂OH), 54,5 (CH₂N₃).

1.6 1-(Aminometil)-4-(hidroximetil)benceno, **6**.



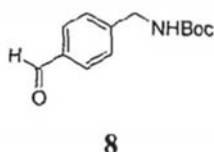
La azida **5** (1,96 g, 12,0 mmol) y PPh₃ (6,50 g, 24,8 mmol, 2,05 equiv.) se disolvieron en THF (25 ml) y se calentaron a 60 °C durante 1 hora. Se añadió agua (4,5 ml, 248 mmol, 20 equiv.) y la reacción se calentó durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM a DCM / metanol saturado con NH₃ 4:1) para producir **6** en forma de un sólido de color blanco (1,44 g, 10,5 mmol, 85 %). f_R = 0,05 (9:1, DCM / MeOH sat. NH₃); ν_{max} = cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,35 (d, ³J(H, H) = 8,4 Hz, 2H, ArCH α a CH₂NH₂), 7,30 (d, ³J(H, H) = 8,4 Hz, 2H, ArCH α a CH₂OH), 4,67 (s, 2H, CH₂OH), 3,85 (s, 2H, CH₂NH₂), 1,68 (s a, 3H, OH, NH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 142,6 (ArCCH₂NH₂), 139,6 (ArCCH₂OH), 127,3 (ArCH), 127,2 (ArCH), 65,0 (CH₂OH), 46,2 (CH₂NH₂); HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₈H₁₂NO [M + H]⁺: 138,0913, encontrada 138,0933.

1.7 1-Butoxicarbonilaminometil-4-hidroximetil benceno, **7**.



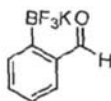
La amina **6** (1,44 g, 10,5 mmol) se disolvió en CHCl₃ (50 ml) y se añadió lentamente Boc₂O (2,29 g, 10,5 mmol, 1 equiv.). La reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante una noche antes de que se evaporara el disolvente y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 ml). Esta solución se lavó con una solución de ácido cítrico (3 x 50 ml) y solución salina saturada (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó para producir **7** en forma de un sólido de color blanco (2,20 g, 9,2 mmol, 88 %). f_R = 0,57 (DCM / MeOH sat. NH₃, 8:2); ν_{max} = cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,33 (d, ³J(H, H) = 8,2 Hz, 2H, ArCH α a CH₂OH), 7,26 (d, ³J(H, H) = 8,2 Hz, 2H, ArCH α a CH₂NHBoc), 4,86 (s a, 1H, NHBoc), 4,68 (s, 2H, CH₂OH), 4,30 (d, ³J(H, H) = 5,7 Hz, 2H, CH₂NHBoc), 1,96 (s a, 1H, OH), 1,46 (s, 9H, C(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 155,9 (CO), 140,0 (ArCCH₂OH), 138,3 (ArCCH₂NHBoc), 127,6 (ArCH α a CH₂NHBoc), 127,2 (ArCH α a CH₂OH), 85,2 (C(CH₃)₃), 65,0 (CH₂OH), 44,4 (CH₂NHBoc), 28,4 (C(CH₃)₃); HRMS (ESI⁺): m/z calculada para C₁₃H₁₉NO₃Na [M + Na]⁺: 260,1257, encontrada 260,1253.

1.8 4-Butoxicarbonilaminometil-benzaldehído, **8**.



El alcohol **7** (2,20 g, 9,2 mmol) se disolvió en DCM (100 ml) y se añadió MnO₂ (8,18 g, 92 mmol, 10 equiv.) y la suspensión resultante se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de Celite y se evaporó para producir **8** en forma de un sólido de color blanco (2,18 g, 9,2 mmol, 100 %). $f_R = 0,62$ (DCM / Acetato de etilo, 9:1); $\nu_{max} = \text{cm}^{-1}$; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 10,0$ (CHO), 7,85 (d, ³J(H, H) = 8,1 Hz, 2H, ArCH α a CHO), 7,45 (d, ³J(H, H) = 8,1 Hz, 2H, ArCH α a CH₂NHBoc), 4,99 (s a, 1H, NHBoc), 4,40 (d, ³J(H, H) = 5,7 Hz, 2H, CH₂NHBoc), 1,47 (s, 9H, C(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 191,9$ (CHO), 155,9 (CO), 145,9 (ArCCH₂NHBoc), 135,5 (ArCCHO), 130,1 (ArCH α a CHO), 127,6 (ArCH α a CH₂NHBoc), 85,1 (C(CH₃)₃), 44,3 (CH₂NHBoc), 28,3 (C(CH₃)₃); HRMS (ESI+): m/z calculada para C₁₃H₁₉NO₃Na [M + Na]⁺: 258,1101, encontrada 258,1094. Datos de RMN consistentes con los datos publicados.⁶

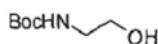
1.9 2-Formilfeniltrifluoroborato de potasio, **10**.



10

Se disolvió ácido 2-formil borónico (2,0 g, 13,3 mmol) en MeOH (5 ml) antes de que se añadiera KHF₂ (4,16 g, 53,3 mmol). Se formó un precipitado de color blanco y el disolvente se evaporó 30 minutos después de la adición del KHF₂. El residuo obtenido se extrajo con MeOH / acetona (1:4, 4 x 25 ml) y se evaporó antes de recristalizarse en dietil éter para producir **10** en forma de un sólido cristalino de color blanco (2,82 g, 13,3 mmol, 100 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 10,44$ (s, 1H, CHO), 7,67 (d, ³J(H, H) = 7,4 Hz, 1H, ArCH), 7,61 (d, ³J(H, H) = 7,4 Hz, 1H, ArCH), 7,39 (t, ³J(H, H) = 7,4 Hz, 1H, ArCH β), 7,23 (t, ³J(H, H) = 7,4 Hz, 1H, ArCH); RMN ¹¹B (96 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 8,5$; RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) $\delta = 197,0$ (CHO), 132,8 (ArCH), 132,7 (ArCCHO), 131,9 (ArCH), 125,8 (ArCH), 124,4 (ArCH); HRMS (ESI+): m/z calculada para C₇H₅OBF₃K [M - K]⁺: 173,0386, encontrada 173,0396.

1.10 2-(^tButoxicarbonilamino)etanol, **11**.



11

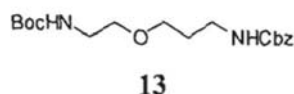
Una solución de Boc₂O (33,6 g, 154 mmol, 1,1 equiv.) en DCM seco (40 ml) se añadió gota a gota a una solución de 2-aminoetanol (8,55 g, 140 mmol) en DCM seco (180 ml) a t.a. en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y a continuación se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El aceite obtenido se destiló a presión reducida para dar **11** en forma de un aceite transparente incoloro (16,0 g, 99 mmol, 71 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 5,06$ (s a, 1H, NHBoc), 3,67 (t, ³J(H, H) = 5,1 Hz, 2H, CH₂OH), 3,26 (t, ³J(H, H) = 5,1 Hz, 2H, CH₂NHBoc), 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,25 (s, 1H, CH₂OH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 156,8$ (CO), 79,6 (C(CH₃)₃), 62,3 (CH₂OH), 43,2 (CH₂NHBoc), 28,3 (C(CH₃)₃); HRMS (ESI+): m/z calculada para C₇H₁₆NO₃ [M + H]⁺: 162,1130, encontrada 162,1123, m/z calculada para C₇H₁₅NO₃Na [M + Na]⁺: 184,0950, encontrada 184,0942.

1.11 Bromuro de 3-(benciloxycarbonilamino)propilo, **12**.

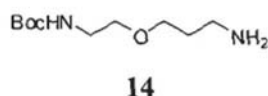


12

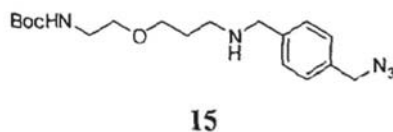
Se disolvió bromhidrato de 3-bromopropilamina (5,0 g, 22,8 mmol) en una solución acuosa de NaOH (15 % en peso, 80 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno antes de que se añadiera a gota a gota cloroformiato de bencilo. La reacción se mantuvo en agitación durante una noche y a continuación se añadió acetato de etilo (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó además con una solución de HCl (2 M, 100 ml), una solución de NaOH (2 M, 100 ml) y solución salina saturada (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó para producir **12** en forma de un aceite transparente (6,22 g, 22,8 mmol, 100 %). $f_R = 0,31$ (8:2 Hexano/Acetato de etilo); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 7,40$ -7,33 (m, 5H, ArCH), 5,11 (s, 2H, CH₂Ph), 4,94 (s a, 1H, NHCbz), 3,45 (t, ³J(H, H) = 6,4 Hz, 2H, CH₂Br), 3,36 (c, ³J(H, H) = 6,4 Hz, 2H, CH₂NHCbz), 2,08 (c, ³J(H, H) = 6,4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 156,4$ (CO), 136,4 (ArCCH₂), 128,5 (ArCH), 128,2 (ArCH), 127,0 (ArCH), 66,8 (CH₂Ph), 39,4 (CH₂NHCbz), 32,4 (CH₂CH₂CH₂), 30,6 (CH₂Br); HRMS (ESI+): m/z calculada para C₁₁H₁₄BrNO₂Na [M + Na]⁺: 294,0106, encontrada 294,0099.

1.12 2-(^tButoxicarbonilamino)etil 3-(benciloxycarbonilamino)propil éter, 13.

5 El alcohol **11** (1,0 g, 6,20 mmol), el bromuro **12** (2,19 g, 8,06 mmol, 1,3 equiv.), y ^tBuNI (2,98 g, 8,06 mmol, 1,3 equiv.), se disolvieron en DCM (50 ml) y se añadió una solución acuosa de NaOH (20 % en peso, 50 ml) y la reacción se agitó durante una noche en atmósfera de nitrógeno. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM a acetato de etilo) para producir **13** en forma de un aceite transparente (568 mg, 1,61 mmol, 26 %). *f_R* = 0,34 (9:1, DCM/MeOH saturado con NH₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,38-7,30 (m, 5H, ArCH), 5,13 (s a, 1H, NHX), 5,10 (s, 2H, CH₂Ph), 4,97 (s a, 1H, NHX), 3,48 (m, 4H, CH₂O), 3,30 (m, 4H, CH₂N), 1,77 (c, ³J(H, H) = 6,1 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂), 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 156,4 (CO), 156,0 (CO), 136,6 (ArC), 128,5 (ArCH), 128,1 (ArCH), 128,0 (ArCH), 79,3 (C(CH₃)₃), 70,0 (BocHNCH₂CH₂O), 68,7 (OCH₂CH₂CH₂), 66,5 (CH₂Ph), 40,3 (CH₂NHBoc), 38,7 (CH₂CH₂CH₂NHCbz), 29,7 (CH₂CH₂CH₂), 28,4 (C(CH₃)₃); HRMS (ESI⁺): *m/z* calculada para C₁₈H₂₉N₂O₅ [M + H]⁺: 353,2071, encontrada 353,2072, *m/z* calculada para C₁₈H₂₈N₂O₅Na [M + Na]⁺: 375,1890, encontrada 375,1890.

1.13 2-(^tButoxicarbonilamino)etil 3-aminopropil éter, 14.

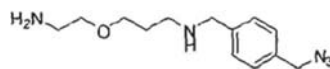
20 Se activó Pd sobre C (200 mg) por calentamiento a 300 °C al vacío durante 4 horas antes de que se añadiera una solución de éter **13** (568 g, 1,61 mmol) en THF y MeOH saturado con NH₃ (1:1, 100 ml). El matraz se evacuó y se rellenoó con hidrógeno (1 atm) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a continuación sobre Celite y se lavó con acetato de etilo antes de que se evaporara el filtrado. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM a DCM/metanol saturado con NH₃, 19:1) para producir **14** en forma de un aceite transparente (334 mg, 1,57 mmol, 98 %). *f_R* = 0,65 (17:3 DCM/MeOH saturado con NH₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 5,03 (s a, 1H, NHBoc), 3,48 (t, ³J(H, H) = 5,3 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 3,43 (t, ³J(H, H) = 6,2 Hz, 2H, OCH₂CH₂NHBoc), 3,25 (c, ³J(H, H) = 5,3 Hz, 2H, OCH₂CH₂NHBoc), 2,75 (t, ³J(H, H) = 6,8 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 1,67 (quintuplete, ³J(H, H) = 6,5 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH₂), 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1,27 (s a, 2H, NH₂); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 155,9 (CO), 79,0 (C(CH₃)₃), 69,7 (OCH₂CH₂NHBoc), 69,0 (OCH₂CH₂CH₂NH₂), 40,3 (OCH₂CH₂NHBoc), 39,4 (OCH₂CH₂CH₂NH₂), 33,2 (OCH₂CH₂CH₂NH₂), 28,3 (C(CH₃)₃); HRMS (ESI⁺): *m/z* calculada para C₁₀H₂₃N₂O₃ [M + H]⁺: 219,1703, encontrada 219,1690.

1.14 2-(^tButoxicarbonilamino)etil 3-N-(4-(azidometil)bencil)-aminopropil éter, 15.

40 La amina **14** (270 mg, 1,24 mmol) y el aldehído **4** (219 mg, 1,36 mmol, 1,1 equiv.) se disolvieron en metanol (50 ml) y se agitaron durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C y a continuación se añadió lentamente NaBH₄ (117 mg, 3,1 mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después de lo cual se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se disolvió en DCM (50 ml) y agua (50 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM a DCM/metanol saturado con NH₃, 97:3) para producir **15** en forma de un aceite transparente (360 mg, 0,99 mmol, 80 %). *f_R* = 0,63 (97:3 DCM/MeOH saturado con NH₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,34 (d, ³J(H, H) = 8,2 Hz, 2H, ArCH α a CH₂NH), 7,27 (d, ³J(H, H) = 8,2 Hz, 2H, ArCH α a CH₂N₃), 5,03 (s a, 1H, NHBoc), 4,32 (s, 2H, CH₂N₃), 3,80 (s, 2H, CH₂NH), 3,52 (t, ³J(H, H) = 6,2 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH), 3,47 (t, ³J(H, H) = 5,2 Hz, 2H, OCH₂CH₂NHBoc), 3,29 (c, ³J(H, H) = 5,3 Hz, 2H, OCH₂CH₂NHBoc), 2,71 (t, ³J(H, H) = 6,8 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH), 1,78 (quintuplete, ³J(H, H) = 6,5 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH), 1,59 (s a, 1H, CH₂NHCH₂), 1,44 (s, 9H, C(CH₃)₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 155,9 (CO), 140,6 (ArCCH₂NH), 133,9 (ArCCH₂N₃), 128,5 (ArCH α a CH₂NH), 128,3 (ArCH α a CH₂N₃), 79,2 (C(CH₃)₃), 69,7 (OCH₂CH₂NHBoc), 69,4 (OCH₂CH₂CH₂NH), 54,5 (CH₂N₃), 53,6 (ArCH₂NH), 46,6 (OCH₂CH₂CH₂NH), 40,4 (OCH₂CH₂NHBoc), 29,9 (OCH₂CH₂CH₂NH), 28,4 (C(CH₃)₃); HRMS (ESI⁺): *m/z* calculada para C₁₈H₃₀N₅O₃ [M + H]⁺:

364,2343, encontrada 364,2354.

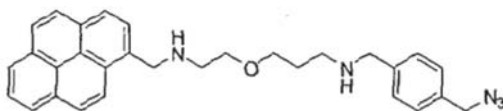
1.15 2-Aminoetil 3-N-(4-(azidometil)bencil)-aminopropil éter, 16.



16

Se disolvió la amina protegida con Boc **15** (360 mg, 0,99 mmol) en DCM seco (10 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una hora, después de lo cual se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se disolvió en DCM (30 ml) y NaOH (2 M, 50 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó para producir **16** en forma de un aceite transparente (219 mg, 0,83 mmol, 84 %). *f_R* = 0,40 (9:1, DCM/MeOH saturado con NH₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,34 (d, ³J(H, H) = 8,2 Hz, 2H, ArCH α a CH₂NH), 7,27 (d, ³J(H, H) = 8,2 Hz, 2H, ArCH α a CH₂N₃), 4,32 (s, 2H, CH₂N₃), 3,80 (s, 2H, CH₂NH), 3,53 (t, ³J(H, H) = 6,2 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH), 3,44 (t, ³J(H, H) = 5,2 Hz, 2H, OCH₂CH₂NH₂), 2,83 (t, ³J(H, H) = 5,2 Hz, 2H, OCH₂CH₂NH₂), 2,73 (t, ³J(H, H) = 6,9 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH), 1,80 (quintuplete, ³J(H, H) = 6,5 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH), 1,46 (s a, 3H, NH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 140,7 (ArCCH₂NH), 133,9 (ArCCH₂N₃), 128,5 (ArCH α a CH₂NH), 128,3 (ArCH α a CH₂N₃), 73,0 (OCH₂CH₂NH₂), 69,5 (OCH₂CH₂CH₂NH), 54,5 (CH₂N₃), 53,6 (ArCH₂NH), 46,8 (OCH₂CH₂CH₂NH), 41,9 (OCH₂CH₂NH₂), 30,0 (OCH₂CH₂CH₂NH); HRMS (ESI⁺): *m/z* calculada para C₁₃H₂₂N₅O [M + H]⁺: 264,1819, encontrada 264,1797.

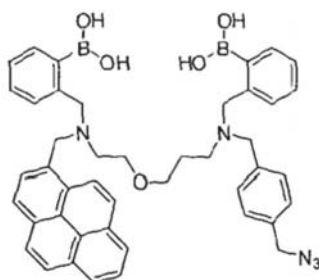
1.16 2-(pireno-1-ilmetilamino)etil 3-N-(4-(azidometil)bencil)-aminopropil éter, 17.



17

La amina **16** (220 mg, 0,83 mmol) y 1-pireno carboxaldehído (230 mg, 1,0 mmol, 1,2 equiv.) se disolvieron en metanol y THF (1:1, 60 ml) y se agitaron durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (157 mg, 4,15 mmol, 5 equiv.) y los disolventes se evaporaron después de agitación durante un periodo adicional de una hora. El residuo obtenido se disolvió en DCM (30 ml) y H₂O (30 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyente: DCM a DCM/metanol saturado con NH₃, 98:2) para producir **17** en forma de un aceite de color amarillo (228 mg, 0,48 mmol, 58 %). *f_R* = 0,80 (9:1, DCM/MeOH saturado con NH₃); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,40 (d, ³J(H, H) = 9,3 Hz, 1H, Pireno-ArCH), 8,22 (m, 1H, Pireno-ArCH), 8,20 (m, 1H, Pireno-ArCH), 8,17 (d, ³J(H, H) = 7,8 Hz, 1H, Pireno-ArCH), 8,15 (d, ³J(H, H) = 9,3 Hz, 1H, Pireno-ArCH), 8,07 (s, 2H, Pireno-ArCH), 8,05 (d, ³J(H, H) = 7,6 Hz, 1H, Pireno-ArCH), 8,03 (d, ³J(H, H) = 10,6 Hz, 1H, Pireno-ArCH), 7,29 (d, ³J(H, H) = 8,1 Hz, 2H, ArCH α a CH₂NH), 7,21 (d, ³J(H, H) = 8,1 Hz, 2H, ArCH α a CH₂N₃), 4,52 (s, 2H, CH₂Pireno), 4,26 (s, 2H, CH₂N₃), 3,73 (s, 2H, CH₂NH), 3,64 (t, ³J(H, H) = 5,2 Hz, 2H, OCH₂CH₂NH), 3,55 (t, ³J(H, H) = 6,2 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH), 3,00 (t, ³J(H, H) = 5,2 Hz, 2H, OCH₂CH₂NH₂), 2,71 (t, ³J(H, H) = 6,9 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH), 1,82 (quintuplete, ³J(H, H) = 6,5 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH), 1,79 (s a, 2H, NH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ = 140,4 (ArCCH₂NH), 133,7 (ArCCH₂N₃), 133,6 (Pireno-ArC), 131,0 (Pireno-ArC), 130,6 (Pireno-ArC), 130,4 (Pireno-ArC), 128,8 (Pireno-ArC), 128,1 (ArCH α a CH₂NH), 128,0 (ArCH α a CH₂N₃), 127,3 (Pireno-ArCH), 127,2 (Pireno-ArCH), 126,8 (Pireno-ArCH), 126,7 (Pireno-ArCH), 125,6 (Pireno-ArCH), 124,8 (Pireno-ArCH), 124,8 (Pireno-ArC), 124,7 (Pireno-ArCH), 124,6 (Pireno-ArC), 124,4 (Pireno-ArCH), 123,0 (Pireno-ArCH), 70,0 (OCH₂CH₂NH), 69,3 (OCH₂CH₂CH₂NH), 54,2 (CH₂N₃), 53,3 (ArCH₂NH), 51,4 (CH₂Pireno), 49,0 (OCH₂CH₂NH), 46,5 (OCH₂CH₂CH₂NH), 29,8 (OCH₂CH₂CH₂NH); HRMS (ESI⁺): *m/z* calculada para C₃₀H₃₂N₅O [M + H]⁺: 478,2601, encontrada 478,2570.

1.17 (N-(piren-1-ilmetil)-N-(ácido bencil-2-borónico)-aminoetil) (N'-(4-(azidometil)bencil)-N'-(ácido bencil-2'-borónico)-3-aminopropil) éter, 18.

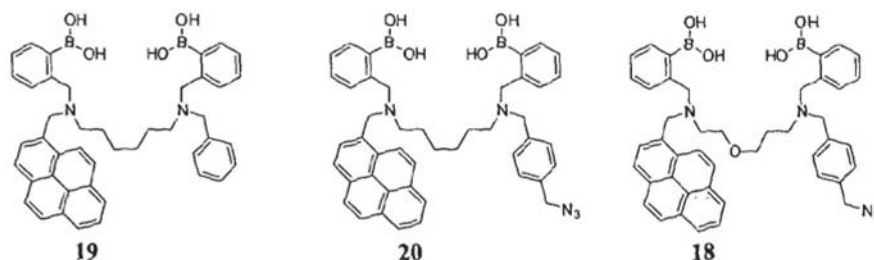


18

La diamina **17** (228 mg, 0,48 mmol), 2-formilfeniltrifluoroborato de potasio (213 mg, 1,00 mmol, 2,1 equiv.), y triacetoxiborohidruro de sodio (224 mg, 1,06 mmol, 2,2 equiv.) se disolvieron en THF seco (20 ml) y DIPEA (836 ml, 4,80 mmol, 10 equiv.) en atmósfera de nitrógeno y se agitaron durante 3 días. Se añadió NaBH₄ (36 mg, 0,96 mmol, 2 equiv.) antes de que se evaporara el disolvente. El residuo obtenido se extrajo con acetona caliente y se evaporó antes de suspenderse en acetonitrilo / agua (10:9) (50 ml). Se añadió hidróxido de litio (69 mg, 2,88 mmol, 6 equiv.) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporaron para producir **18** en forma de un sólido de color amarillo (340 mg, 0,46 mmol, 96 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ / CD₃OD 90:10) δ = 8,24-7,98 (m, 10H, ArCH), 7,89 (m, 1H, ArCH), 7,47-7,31 (m, 6H, ArCH), 7,24 (d, ³J(H, H) = 8,3 Hz, 2H, ArCH α a CH₂N), 7,17 (d, ³J(H, H) = 8,3 Hz, 2H, ArCH α a CH₂N₃), 4,33 (s, 2H, CH₂Pireno), 4,22 (s, 2H, CH₂N₃), 3,98 (s, 2H, (C₆H₄BOH₂)CH₂N), 3,69 (s, 2H, (C₆H₄BOH₂)CH₂N), 3,54 (s, 2H, CH₂NH), 3,45 (t, ³J(H, H) = 5,6 Hz, 2H, OCH₂CH₂N), 3,23 (t, ³J(H, H) = 6,1 Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₂N), 2,79 (t, ³J(H, H) = 5,6 Hz, 2H, OCH₂CH₂N), 2,51 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH), 1,76 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂NH); RMN ¹¹B (96 MHz, CDCl₃ / CD₃OD 95:5) δ = -9,4; RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃ / CD₃OD 90:10) δ = 143,8 (ArCH), 141,5 (ArC), 141,1 (ArC), 136,4 (ArCCH₂N), 135,8 (ArCH), 135,7 (ArCH), 134,3 (ArCCH₂N₃), 131,1 (ArCH), 131,1 (ArC), 130,7 (ArC), 130,6 (ArCH), 130,5 (ArC), 130,3 (ArC), 129,8 (ArCH), 129,7 (ArC), 129,7 (ArCH α a CH₂N), 128,6 (ArCH), 128,0 (ArCH α a CH₂N₃), 127,3 (ArCH), 127,3 (ArCH), 127,3 (ArCH), 127,2 (ArCH), 127,1 (ArCH), 125,8 (ArCH), 125,1 (ArCH), 124,9 (ArCH), 124,7 (ArC), 124,5 (ArC), 124,4 (ArCH), 123,1 (ArCH), 68,7 (OCH₂CH₂CH₂N), 67,9 (OCH₂CH₂N), 62,4 ((C₆H₄BOH₂)CH₂N), 61,0 ((C₆H₄BOH₂)CH₂N), 56,6 (ArCH₂N), 54,8 (CH₂Pireno), 54,1 (CH₂N₃), 53,3 (ArCH₂N), 52,0 (OCH₂CH₂N), 49,2 (OCH₂CH₂CH₂N), 25,0 (OCH₂CH₂CH₂N); HRMS (ESI⁺): *m/z* calculada para C₄₄H₄₄B₂N₅O₄ [M + H - H₂O]⁺: 728,3574, encontrada 728,3525.

Ejemplo 2: Estudios de unión

Se llevaron a cabo estudios de valoración de fluorescencia con la molécula detectora de glucosa **18** sintetizada como se ha descrito en el Ejemplo 1 anterior, así como con dos compuestos comparativos **19** y **20**:



El compuesto **19** se sintetizó de acuerdo con el procedimiento de Arimori, S.; Bell, M. L.; Oh, C. S.; Frimat, K. A.; James, T. D. Chem. Commun. 2001, 1836. El compuesto **20** se sintetizó de una forma similar, con la modificación apropiada en la posición R₄.

Para cada compuesto detector, se llevaron a cabo valoraciones usando D-glucosa, D-fructosa, D-manosa y D-galactosa, de acuerdo con el siguiente procedimiento estándar:

Se compusieron soluciones de trabajo de carbohidratos en un tampón metanólico acuoso [52,1 % en peso de metanol, KCl (10,0 mM), KH₂PO₄ (2,75 mM) y Na₂HPO₄ (2,75 mM)] a un pH de 8,21 y se dejaron equilibrar durante una noche antes de su uso. Las adiciones al receptor se llevaron a cabo usando un procedimiento que mantuvo [hospedador] (es decir [receptor]) y el volumen total constantes mientras se aumentaba [huésped] (es decir [carbohidrato]). De ese modo, se añadió receptor a una solución de trabajo de carbohidrato para dar [hospedador] = 0,1 o 1,0 μM. Esta solución se usó como solución de valoración. Se puso en una celda de fluorescencia una solución de huésped en un tampón metanólico acuoso [52,1 % en peso de metanol, KCl (10,0 mM), KH₂PO₄ (2,75 mM) y

Na₂HPO₄ (2,75 mM)] a un pH de 8,21, también 0,1 o 1,0 μ M. Para cada adición, se retiró una alícuota de cierto volumen de la celda, y a continuación se añadió el mismo volumen de solución de valoración. La mezcla se agitó y a continuación se sometió a ultrasonidos, y se registró el espectro de fluorescencia en un espectrómetro de fluorescencia PerkinElmer LS 50B a temperatura ambiente. La longitud de onda de excitación se ajustó a 342 nm. Se analizaron los cambios de emisión en cuentas por segundo (DCPS) de acuerdo con un modelo de unión 1:1, usando un programa de ajuste a curva no lineal por mínimos cuadrados implementado en Excel para el cálculo de la constante de asociación K_{obs} . En el caso de la D-fructosa, el intento de analizar los datos de acuerdo con un modelo de unión 1:1 produjo un ajuste muy malo. En su lugar, se analizaron los cambios de intensidad de acuerdo con un modelo de unión 1:1 + 1:2, usando el programa WinEqRMN.

Resultados:

Tabla 1. Constantes de estabilidad 1:1 (K_{obs}), coeficiente de determinación (r^2), y aumento de fluorescencia observados para los receptores **18-20** (0,1 μ M) con D-glucosa, D-fructosa, D-galactosa, y D-manosa.

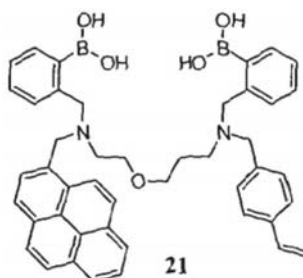
	19		20		18	
	K_{obs} / M^{-1}	I_{∞}/I_0	K_{obs} / M^{-1}	I_{∞}/I_0	K_{obs} / M^{-1}	I_{∞}/I_0
D-Glucosa	962 $\pm$ 70	2,8	1072 $\pm$ 185	4,6	1476 $\pm$ 51	4,4
D-Galactosa	657 $\pm$ 39	3,1	536 $\pm$ 42	1,8	243 $\pm$ 16	2,8
D-Fructosa	784 $\pm$ 44	3,2	3542 $\pm$ 500	1,0	$K_{obs1} = 765 \pm 260$; $K_{obs2} = 210 \pm 1553$	1,5
D-Manosa	74 $\pm$ 3	2,8	101 $\pm$ 8	2,0		2,5

Los resultados también se representaron gráficamente en las Figuras 1 a 3. La Figura 1 muestra el perfil de la intensidad de fluorescencia relativa frente a la concentración de carbohidrato de 18 (0,1 μ M, $\lambda_{ex} = 342$ nm, $\lambda_{em} = 377$ nm) que presenta la transferencia de electrones fotoinducida (PET) con (■) D-glucosa, (•) D-fructosa, (♦) D-galactosa, (▲) D-manosa. La Figura 2 proporciona los resultados correspondientes para el compuesto 20. La Figura 3 muestra el perfil de la intensidad de fluorescencia relativa frente a la concentración de carbohidrato de 19 a partir de datos de la bibliografía.

Los resultados muestran que la molécula detectora de glucosa de la invención tiene mayor afinidad y selectividad por D-glucosa que los compuestos 19 y 20, que no contienen ningún átomo de oxígeno en la cadena de carbono en el sitio de unión de la glucosa.

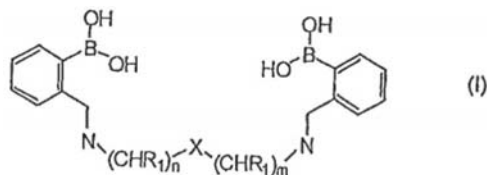
Ejemplo 3: Unión de molécula detectora de glucosa a hidrogel

Se añadió una solución de AIPD (8 mg) en H₂O (700 μ l) a una solución del compuesto 21 (16 mg), dimetilacrilamida (740 mg) y PEG-DMA 600 (1,40 ml) en una solución acuosa de TFA (5 mM, 700 μ l) en atmósfera de nitrógeno. Esta solución se calentó a continuación durante 1 hora a 45 °C seguido de 1,5 horas a 60 °C para producir un hidrogel que contenía receptor de ácido borónico. A continuación, se interrumpió la polimerización por inmersión del recipiente de reacción en agua enfriada con hielo.



REIVINDICACIONES

1. Detector de glucosa que comprende un receptor de glucosa que tiene un sitio de unión de fórmula (I):



en la que X representa O, S, NR₂ o CHR₃;

n es de 1 a 4;

m es de 1 a 4, y n + m es 5;

R₂ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada R₁ es igual o diferente y representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇;

o R₁, junto con un grupo R₁, R₂ o R₃ adyacente y los átomos de carbono o nitrógeno a los que están unidos, forman un cicloalquilo C₃₋₇ o un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros,

en la que cuando X representa CHR₃, R₃ junto con un grupo R₁ adyacente y los átomos de carbono a los que están unidos forman un grupo cicloalquilo C₃₋₇.

2. Un detector de glucosa de acuerdo con la reivindicación 1, (i) en el que X representa O, S o NR₂, preferentemente X representa O; y en el que opcionalmente cada R₁ es igual o diferente y representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇, y R₂ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y/o

(ii) en el que al menos cuatro grupos R₁ representan hidrógeno.

3. Un detector de glucosa de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X representa O;

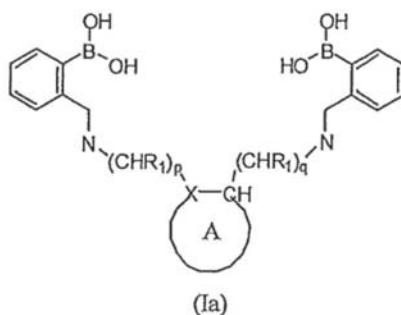
n es de 1 a 4;

m es de 1 a 4 y n + m es 5; y

cada R₁ representa hidrógeno.

4. Un detector de glucosa de acuerdo con la reivindicación 3, en el que n es 2 o 3, m es 2 o 3 y n + m es 5.

5. Un detector de glucosa de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sitio de unión es de fórmula (Ia):



en la que p es de 1 a 4;

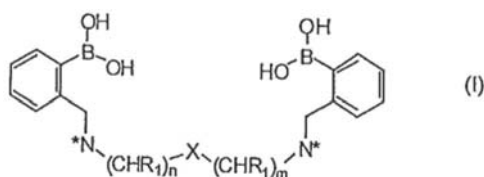
q es de 0 a 3, y p + q es 4;

X es N o CH;

cada R₁ es igual o diferente y representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₇, preferentemente cada R₁ representa hidrógeno; y

el anillo A es un grupo cicloalquilo C₃₋₇ o un grupo heterociclilo de 5 a 7 miembros.

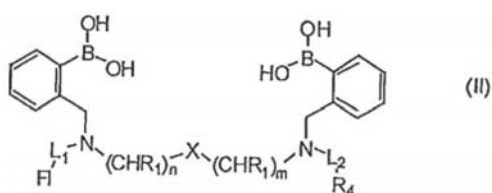
6. Un detector de glucosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, (i) en el que el receptor de glucosa está unido a un material de soporte en uno de los átomos de nitrógeno marcados como N*:



en el que opcionalmente el material de soporte es un dendrímero o un polímero soluble en agua y el complejo resultante de receptor y material de soporte está en solución acuosa; y/o

(ii) en el que el detector comprende además un fluoróforo, estando asociado el fluoróforo al receptor de glucosa de un modo tal que cuando se une la glucosa al receptor, se perturba la fluorescencia del fluoróforo.

7. Un detector de glucosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el detector comprende una molécula detectora de glucosa de fórmula (II):



en la que X, n, m y R₁ son como se definen en una cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 5; FI es un fluoróforo;

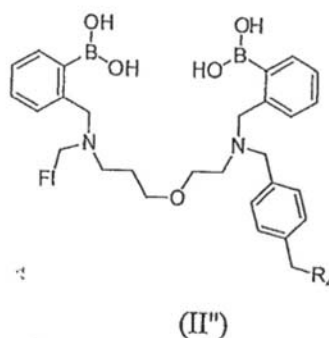
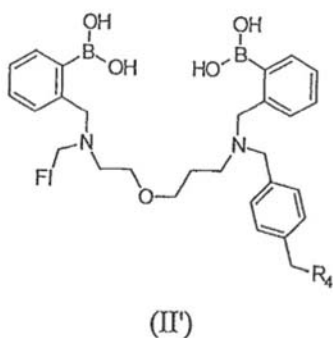
L₁ y L₂ son iguales o diferentes y representan un conector; y

R₄ es un material de soporte o un átomo de hidrógeno; en la que el material de soporte se selecciona opcionalmente entre una matriz polimérica, un polímero soluble en agua y una molécula soluble en agua seleccionada entre dendrímeros, ciclodextrinas, criptanos y éteres corona.

8. Un detector de glucosa de acuerdo con la reivindicación 7, en el que L₁ y L₂ son iguales o diferentes y cada uno consiste en uno o más grupos alquileo C₁₋₆ y/o uno o más grupos arileno.

9. Un detector de glucosa de acuerdo con la reivindicación 8, en el que L₂ es un grupo de fórmula -(CH₂)_s-Ph-(CH₂)_t-, en la que s es 1 o 2, t es 0, 1 o 2 y Ph es fenileno; y/o L₁ es metileno o etileno.

10. Un detector de glucosa de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el detector comprende una molécula detectora de glucosa de fórmula (II') o (II''):

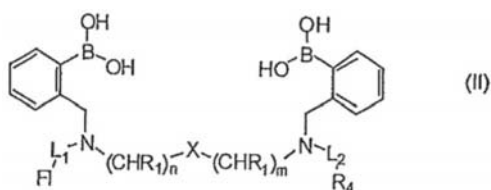


en la que

FI es un fluoróforo; y

R₄ es un material de soporte o un átomo de hidrógeno.

11. Molécula detectora de glucosa de fórmula (II):



en la que X, n, m y R₁ son como se definen en una cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 5;

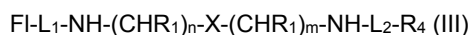
Fl es un fluoróforo;

5 L₁ y L₂ son iguales o diferentes y representan un conector como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9; y

R₄ es un material de soporte como se define en la reivindicación 7, un átomo de hidrógeno o un grupo de anclaje adecuado para unir la molécula detectora a un material de soporte.

10 12. Una molécula detectora de glucosa de acuerdo con la reivindicación 11, en la que R₄ es un grupo de anclaje seleccionado entre un grupo alqueno, éster, aldehído, amina o azida.

15 13. Proceso para la preparación de una molécula detectora de glucosa de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, proceso que comprende aminación reductora de (III) en presencia de (IV), seguido de desprotección del grupo ácido borónico y opcionalmente desprotección de R₄:



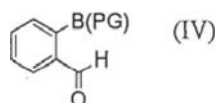
en la que X, n, m y R₁ son como se definen en una cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 5;

Fl es un fluoróforo;

20 L₁ y L₂ son iguales o diferentes y representan un conector como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9; y

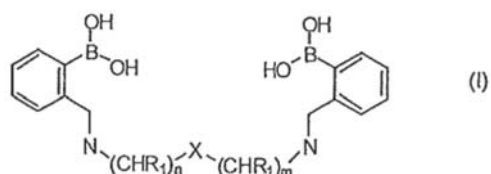
R₄ es un átomo de hidrógeno o un grupo de anclaje adecuado para unir la molécula detectora a un material de soporte, en la que R₄ está opcionalmente protegido con un grupo protector;

25



en el que B(PG) es un grupo ácido borónico protegido con un grupo protector.

30 14. Método de detección o cuantificación de la cantidad de glucosa en un analito, comprendiendo el método poner en contacto el analito con un receptor de glucosa que comprende un sitio de unión de fórmula (I):



35 en la que X, n, m y R₁ son como se definen en una cualquiera de una de las reivindicaciones 1 a 5.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, método que es un método de detección de fluorescencia que comprende detectar un cambio en la fluorescencia del detector cuando se une glucosa al receptor de glucosa, en el que el cambio en la fluorescencia es un cambio en la vida media de fluorescencia o la intensidad de fluorescencia.

40

Fig. 1

(Compuesto 18)

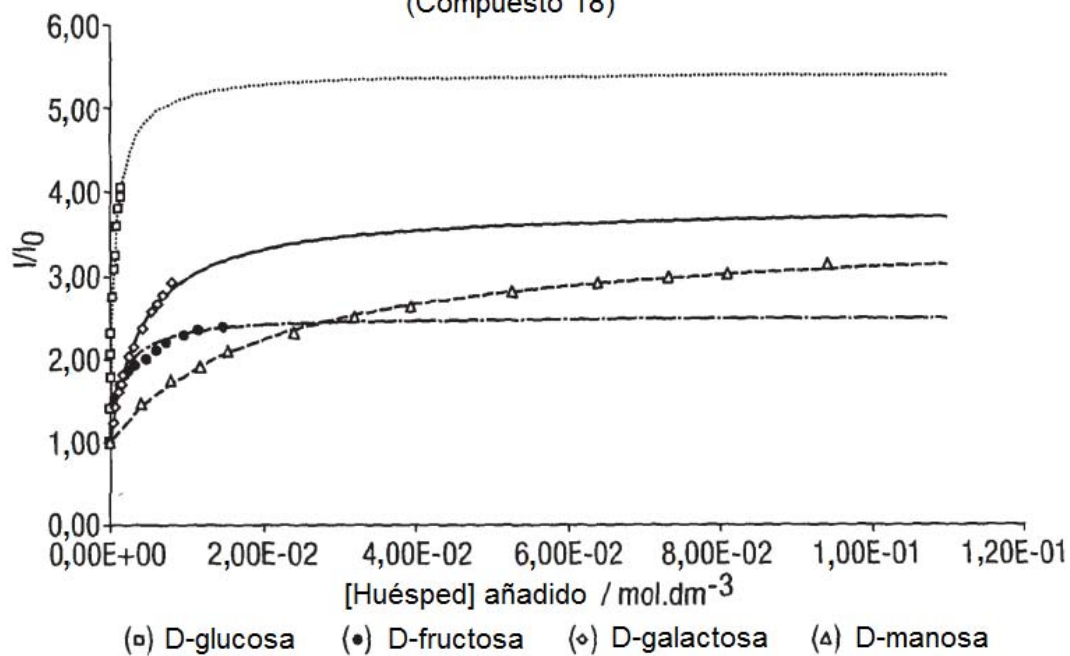


Fig. 2

(Compuesto 20)

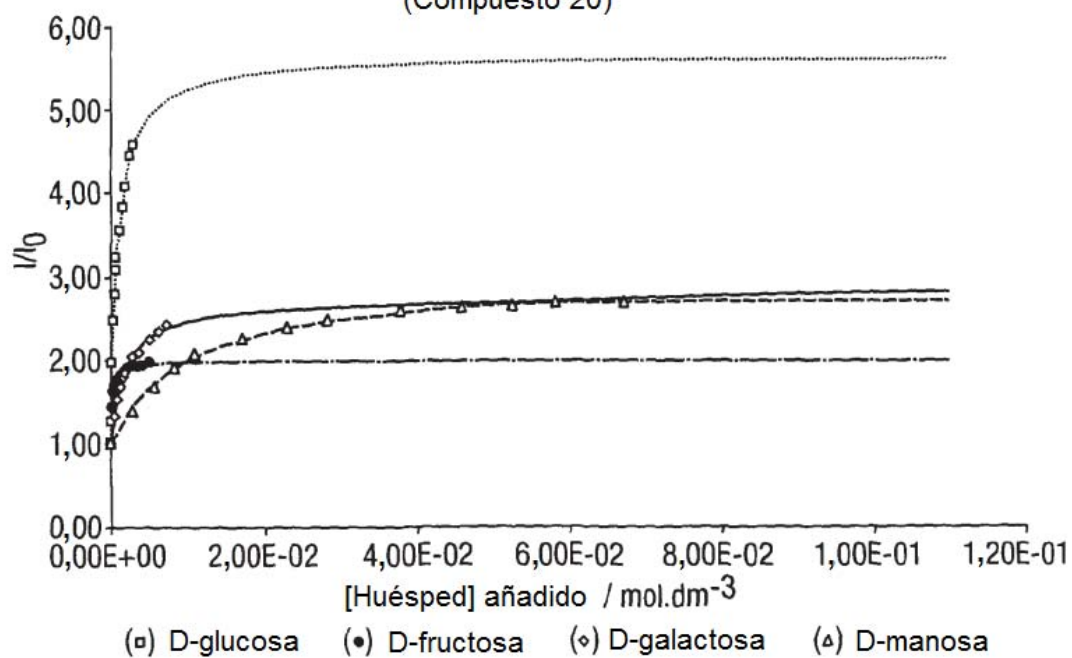


Fig. 3

(Compuesto 19)

