

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 409**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 239/54 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

G01N 21/3581 (2014.01)

G01N 21/3586 (2014.01)

G01N 21/359 (2014.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2015 PCT/IN2015/050005**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2015 WO15104722**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2015 E 15708055 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 3094621**

54 Título: **Uso de derivados de N-(piridin-2-il)-amida para aplicaciones de etiquetado con terahercios**

30 Prioridad:

13.01.2014 IN 95DE2014

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

02.03.2020

73 Titular/es:

**COUNCIL OF SCIENTIFIC & INDUSTRIAL RESEARCH (100.0%)
Anusandhan Bhawan, 2, Rafi Marg
New Delhi 110001, IN**

72 Inventor/es:

**AMBADE, ASHOOTOSH VASANT;
PESALA, BALA;
JOSHI, KAVITA;
BASUTKAR, NITIN BAPURAO;
RAY, SHAUMIK;
DASH, JYOTIRMAYEE y
VILASRAO, KAWARE VAIBHAV**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 745 409 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

Uso de derivados de N-(piridin-2-il)-amida para aplicaciones de etiquetado con terahercios

Campo

- 5 La presente descripción se refiere a compuestos seleccionados de una lista de compuestos (a) a (i), (aa), (cc) y complejos moleculares binarios basados en los mismos con una masa molecular variable y fuerzas de puentes de hidrógeno que demuestran varias resonancias por debajo de 10 THz que son personalizables para diversas aplicaciones.

Antecedentes y técnica anterior

- 10 La espectroscopía THz se ha utilizado para estudiar una variedad de fenómenos físicos que van desde las transiciones atómicas hasta la dinámica de las moléculas biológicas y, por lo tanto, involucra a una amplia gama de disciplinas que incluyen física, química, ingeniería, astronomía, biología y medicina.

- 15 La banda de frecuencia de los terahercios (THz) se encuentra entre las microondas y la región del infrarrojo medio del espectro electromagnético. Las moléculas que tienen fuertes resonancias en este intervalo de frecuencias son ideales para realizar etiquetas de terahercios que pueden incorporarse fácilmente en varios materiales. Estas etiquetas THz encuentran un uso novedoso en diversas aplicaciones contra falsificaciones, tales como la detección de billetes falsos, documentos de seguridad y medicamentos farmacéuticos falsificados, protección de marcas y etiquetado de productos/soluciones de consumo e industriales. La ausencia de firmas THz para los materiales orgánicos típicamente utilizados en productos de etiquetado industrial/de consumo también hace que el enfoque actual sea ventajoso ya que las etiquetas THz incrustadas se pueden detectar fácilmente.

- 20 La espectroscopía THz de moléculas, especialmente a frecuencias inferiores a 10 THz, proporciona información valiosa sobre los modos vibratorios de baja frecuencia, a saber, modos vibratorios intermoleculares, modos vibratorios intramoleculares, estiramiento de puentes de hidrógeno, vibraciones torsionales en varios compuestos químicos y biológicos. Hasta ahora ha habido muy pocos intentos de diseñar moléculas que puedan demostrar resonancias personalizables en la región de frecuencias de los THz.

- 25 Un artículo titulado, " Application of terahertz spectroscopy and molecular modeling in isomers investigation: Glucose and fructose " de Z.-P. Zheng et al. en Optics Communications 285 (2012) 1868-1871, informa sobre los espectros THz de glucosa y fructosa en la región de frecuencias de 0,5 a 4,0 THz por THz-TDS a temperatura ambiente y emplea la teoría del estado gaseoso para simular las moléculas aisladas de glucosa y fructosa.

- 30 Otro artículo titulado, "Discrimination of Chiral Solids: A Terahertz Spectroscopic Investigation of L- and DL-Serine" de King et al. en J. Phys. Chem A, 2010, 114, 2945-2953 reporta los espectros de absorción de THz de 10 a 90 cm^{-1} para L- y DL-serina junto con un análisis computacional completo por DFT de estado sólido usando condiciones de contorno periódicas.

- 35 Otro artículo titulado "N. Laman et al: High-Resolution Waveguide THz Spectroscopy of Biological molecules", Biophysical Journal, vol. 94, no. 3, 1-February-2008 (2008-02-01), páginas 1010-1020, XP055181841, ISSN: 0006-3495, DOI: 10.1529/biophysj.107.113647 describe material de etiquetado que es conocido por la resonancia de terahercios. Se sabe que la propia timina tiene una resonancia de terahercios significativa.

Los documentos WO 2004/081545 A1 (Univ. Glasgow [GB]; Cumming David Robert Sime [GB]; Drysdale Timothy DA) 23 de septiembre de 2004 (2004-09-23) y WO 2010/020407 A2 (Bendele Thomas [DE]; Bendele Tanja [DE]) 25 de febrero de 2010 (25-02-2010) describen el etiquetado de terahercios para la autenticación de productos.

- 40 Las moléculas que tienen fuertes resonancias en el intervalo de frecuencias de THz son ideales para realizar etiquetas de terahercios. Estas etiquetas de THz encuentran un uso novedoso en diversas aplicaciones contra la falsificación, como la detección de billetes falsos, documentos de seguridad y medicamentos farmacéuticos falsificados, protección de marcas y etiquetado de productos/soluciones de consumo e industriales.

- 45 Sin embargo, ha habido muy pocos intentos de diseñar moléculas que puedan demostrar resonancias de THz personalizables. Por lo tanto, se requieren nuevas moléculas con firmas espectroscópicas únicas y personalizables en la región de los terahercios para su incorporación como etiquetas en diversas aplicaciones contra las falsificaciones (moneda, medicamentos, piezas de automóviles, protección de marcas y etiquetado de productos/soluciones de consumo e industriales, etc.).

Objetivo

- 50 El objetivo principal de la presente descripción es proporcionar moléculas orgánicas con diversas masas moleculares y exhibir diversos grupos funcionales y fuerza sintonizable de diversos enlaces intra/intermoleculares, dando de este modo como resultado firmas altamente personalizables y específicas en la región de los terahercios (<10 THz).

Otro objeto de la presente descripción es proporcionar una metodología simplificada para predecir nuevas estructuras

moleculares que pueden dar como resultado firmas fuertes en la región de los THz.

Sumario

5 Por consiguiente, la presente descripción proporciona compuestos seleccionados de una lista de compuestos (a) a (i), (aa), (cc) y complejos moleculares binarios basados en dichos compuestos con una masa variable y fuerzas de puentes de hidrógeno, intra/intermoleculares, que demuestran varias resonancias por debajo de 10 THz.

Breve descripción de los dibujos

- Fig 1: Espectro THz de *N,N'*-(piridina-2,6-diil)dibenzamida (PhDAP) en el intervalo de 2-10 THz (a) y por debajo de 1 THz (b).
- Fig 2: Espectro THz de *N,N'*-(piridina-2,6-diil)dipropionamida (PrDAP).
- 10 Fig 3: Espectro THz de *N,N'*-(piridina-2,6-diil)bis(4-(hexiloxi)benzamida) (C6OPhDAP).
- Fig 4: Espectro THz de 1-hexil-5-metilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (C6THY).
- Fig 5: Espectro THz de N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (Pr-PhDAP).
- Fig 6: Espectro THz de N-(6-benzamidopiridin-2-il)-4-nitrobenzamida (4-NO₂Ph-PhDAP).
- Fig 7: Espectro THz de N-(6-(3-fenilureído)piridin-2-il)benzamida (PhU-PhAP).
- 15 Fig 8: Espectro THz de 4-fluoro-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-FPh-PrDAP).
- Fig 9: Espectro THz de 4-cloro-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-ClPh-PrDAP).
- Fig 10: Espectro THz de 4-bromo-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-BrPh-PrDAP).
- Fig 11: Espectro THz de 4-yodo-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-IPh-PrDAP).
- Fig 12: Espectro THz de 4-nitro-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-NO₂Ph-PrDAP).
- 20 Fig 13: Espectro THz de *N,N'*-(piridina-2,6-diil)bis(tiofeno-2-carboxamida) (Th-DAP).
- Fig 14: Espectro THz de PhDAP+C6Thy (complejo 1:1).
- Fig 15: Espectro THz de C6OPhDAP+ C6Thy (complejo 1:1).
- Fig 16: Espectro THz de PrDAP+ C6Thy (complejo 1:1).
- Fig 17: Espectro THz de Pr-PhDAP+C6Thy (complejo 1:1).
- 25 Fig 18: Espectro THz de 4-FPh-PrDAP+C6Thy (complejo 1:1).
- Fig 19: Espectro THz de 4-ClPh-PrDAP+C6Thy (complejo 1:1).
- Fig 20: Espectro THz de 4-BrPh-PrDAP+C6Thy (complejo 1:1).
- Fig 21: Espectro THz de Ph-DAP+C6Thy (complejo 1:1) solapado con los espectros de PhDAP y C6-Thy para demostrar el ajuste fino de resonancias.
- 30 Fig 22: Espectro THz de C6OPh-DAP+C6Thy (complejo 1:1) solapado con los espectros de C6OPhDAP y C6-Thy para demostrar el ajuste fino de resonancias.
- Fig 23: Espectros THz (solapados) de mono-PhDAP y Pr-PhDAP para demostrar el ajuste basto de resonancias de terahercios mediante sustitución de grupos funcionales.
- 35 Fig 24: Espectros THz (solapados) de Ph-2AP, 4-FPh-2AP, 4-BrPh-2AP y 4-IPh-2AP para demostrar el ajuste basto de resonancias de terahercios mediante sustitución de grupos funcionales.

Descripción detallada

40 La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forma parte de la invención. La presente descripción proporciona varios compuestos novedosos seleccionados de una lista de compuestos (a) a (i), (aa), (cc) y complejos moleculares binarios basados en estos compuestos.

La presente descripción proporciona un compuesto seleccionado de una lista de compuestos (a) a (i), (aa), (cc) que

exhiben resonancias en el intervalo de 0,1-10 THz. En este documento estas moléculas se denominan etiquetas moleculares THz.

Uso de un compuesto seleccionado de una lista de compuestos (a) a (i), (aa), (cc) en la autenticación de un producto mediante la detección de la resonancia del compuesto en el intervalo de 0,1 a 10 THz, en donde los compuestos se seleccionan de:

- 5
- a) N, N'-(piridina-2,6-diil)dipropionamida (PrDAP);
 - b) N, N'-(piridina-2,6-diil) bis(4-(hexiloxi)benzamida) (C6OPhDAP);
 - c) N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (Pr-PhDAP);
 - d) N-(6-benzamidopiridin-2-il)-4-nitrobenzamida (4-NO₂Ph-PhDAP);
 - 10 e) N-(6-(3-fenilureído)piridin-2-il)benzamida (PhU-PhAP);
 - f) 4-fluoro-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-FPh-PrDAP);
 - g) 4-cloro-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-ClPh-PrDAP);
 - h) 4-bromo-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-BrPh-PrDAP);
 - i) 4-yodo-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-IPh-PrDAP);
 - 15 aa) 4-nitro-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-NO₂Ph-PrDAP);
 - cc) N,N'-(piridina-2,6-diil)bis(tiofeno-2-carboxamida) (Th-DAP).

En otra realización preferida de la presente descripción, la presente descripción proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de una lista de compuestos (a) a (i), (aa) y (cc) y el sustrato para la autenticación de un producto mediante la detección de la resonancia del compuesto en el intervalo de 0,1 a 10 THz.

- 20 En otra realización más de la presente realización, la descripción proporciona una composición que comprende un compuesto seleccionado de una lista de compuestos (a) a (i), (aa) y (cc) que exhiben resonancias en el intervalo de 0,1-10 THz que pueden aplicarse sobre varios sustratos (metales y/o plásticos, etc.) para absorber las frecuencias de los terahercios del radar.

- 25 En otra realización más de la presente descripción, la presente descripción proporciona un método para la personalización de resonancias en la región de frecuencias de los terahercios ajustando: 1) masa molecular, 2) fuerza de puentes de hidrógeno, 3) enlaces inter/intramoleculares, 4) forma isómera, y 5) grupo funcional. En aún otra realización de la presente descripción, la descripción proporciona nuevos compuestos seleccionados de una lista de compuestos (a) a (i), (aa) y (cc) para la autenticación de un producto, en donde la autenticación de un producto comprende la detección de billetes falsos, documentos de seguridad y medicamentos falsificados, protección de
- 30 marcas, etiquetado de productos/soluciones de consumo e industriales, etc.

En otra realización más de la presente descripción, la presente descripción proporciona un procedimiento de autenticación de un producto incrustando el producto con etiquetas THz, compuestos seleccionados de una lista de compuestos (a) a (i), (aa) y (cc), de la presente descripción, que exhiben resonancia en el intervalo de 0,1-10 THz, y detectando la etiqueta de terahercios usando un espectrómetro/detector.

- 35 En un aspecto de la presente descripción, la presente descripción proporciona la solubilidad de nuevos compuestos seleccionados de una lista de compuestos (a) a (i), (aa) y (cc) en diversos disolventes como se muestra a continuación en la Tabla 1 demostrando la fácil incorporación de estas etiquetas moleculares THz en varios sustratos:

Tabla 1

Nº serie	Compuesto	Diclorometano	Acetato de etilo	Metanol	DMSO	DMF	THF	Acetona	Tolueno	Diétil éter
1	pH-DAP	S	S	S	S	S	S	S	I	I
2	Pr-DAP	S	S	S	S	S	S	S	S	S
3	C6-Thy	S	S	S	S	S	S	S	S	SA
4	2,2'-DPA	S	S	S	S	S	S	S	S	S
5	PhU-Ph-AP	I	SA	I	S	S	S	S	Turbio	Turbio
6	4-FPh-PrDAP	S	S	S	S	S	S	S	PS	PS
7	4-CIPh-PrDAP	S	S	S	S	S	S	S	PS	PS
8	4-BrPh-PrDAP	S	S	S	S	S	S	S	PS	PS
9	4-IPh-PrDAP	S	S	S	S	S	S	S	PS	S
10	4NO ₂ Ph-PrDAP	S	S	S	S	S	S	S	I	PS
11	Th-DAP	S	S	S	S	S	S	S	I	I
12	Pr-PhDAP	S	S	S	S	S	S	S	I	PS
13	4NO ₂ -Ph-PhDAP	PS	S	S	S	S	S	S	I	I
14	C6O-PhDAP	S	S	S	S	S	S	S	S	S
15	PhDAP+C6Thy (complejo 1:1)	S	S	I	I	I	S	I	I	I
16	C6O-PhDAP + C6Thy (complejo 1:1)	S	S	I	I	I	S	I	S	I
17	PrDAP+C6Thy (complejo 1:1)	S	S	I	I	I	S	I	S	I
18	Pr-PhDAP + C6Thy (complejo 1:1)	S	S	I	I	I	S	I	I	I
19	4-FPh-PrDAP+C6Thy (complejo 1:1)	S	S	I	I	I	S	I	I	I
20	4-CIPh-PrDAP+C6Thy (complejo 1:1)	S	S	I	I	I	S	I	I	I
21	4-BrPh-PrDAP+C6Thy (complejo 1:1)	S	S	I	I	I	S	I	I	I

Abreviaciones: S = Soluble; I = Insoluble; PS = Parcialmente soluble; SA = Soluble al calentar a 50°C; DMSO = dimetilsulfóxido; DMF = N,N-dimetilformamida; THF = tetrahidrofurano.

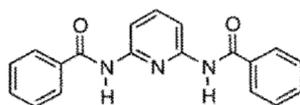
- 5 En otra realización más de la presente descripción, la descripción proporciona el uso de complejos moleculares binarios de: un componente primario seleccionado de la lista de compuestos (a) a (i), (aa) y (cc), y un componente secundario seleccionado de 1-hexil-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (C6Thy) y di-(piridin-2-il)amina (DPA), en la autenticación de un producto mediante la detección de la resonancia del complejo en el intervalo de 0,1-10 THz. Por consiguiente, la descripción abarca complejos moleculares binarios seleccionados del grupo que consiste en PhDAP + C6Thy (complejo 1:1); C6OPhDAP + C6Thy (complejo 1:1); PrDAP + C6Thy (complejo 1:1); Pr-PhDAP + C6Thy (complejo 1:1); 4-FPh-PrDAP + C6Thy (complejo 1:1); 4-ClPh-PrDAP + C6Thy (complejo 1:1); y 4-BrPh-PrDAP + C6Thy (complejo 1:1). Todos estos complejos moleculares exhiben resonancias en el intervalo de 0,1 a 10 THz cuyas resonancias pueden ajustarse fina y fácilmente.
- 10 En otra realización más de la presente descripción, la descripción proporciona un procedimiento de autenticación de un producto que comprende incrustar en el producto complejos moleculares binarios basados en el nuevo compuesto seleccionado de la lista de compuestos (a) a (i), (aa) y (cc), de acuerdo con la descripción, que exhibe resonancia en el intervalo de 0,1-10 THz y detecta la etiqueta de terahercios usando un espectrómetro THz/detector THz.
- 15 Según los ejemplos enumerados a continuación, la predicción de resonancias de una molécula en la región de THz se lleva a cabo utilizando cálculos de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

Ejemplos

Los ejemplos que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención.

Ejemplo 1

N,N'-(Piridina-2,6-diil)dibenzamida (PhDAP): (Fig 1)

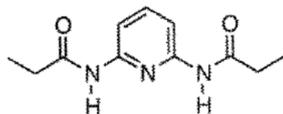


- 20 Procedimiento sintético: en un matraz de fondo redondo se disolvió 2,6-diaminopiridina (1 g, 9,163 mmoles) en 40 mL de diclorometano seco y se añadió trietilamina (2,8 mL, 27,72 mmoles). Luego, se añadió cloruro de benzoilo (2,5 mL, 17,98 mmoles) gota a gota y esta mezcla se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en agua. El producto crudo se extrajo en diclorometano, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano (40:60). El producto se purificó adicionalmente por recristalización usando metanol. Rendimiento: 2,60 g (89%).
- 25

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,54 (m, 6H), 7,90 (d, 4H, $J = 6\text{Hz}$), 7,82 (t, 1H, $J = 8\text{Hz}$), 8,10 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 8,39 (s, 2H).

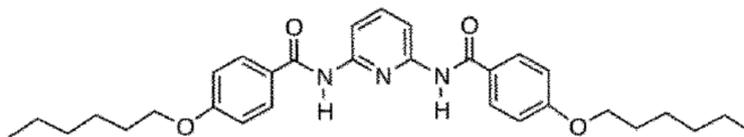
30 Ejemplo 2

N,N'-(Piridina-2,6-diil)dipropionamida (PrDAP): (Fig 2)



- 35 Procedimiento sintético: en un matraz de fondo redondo se disolvió 2,6-diaminopiridina (1 g, 9,163 mmoles) con 50 mL de diclorometano seco y se añadió trietilamina (2,8 mL, 27,72 mmoles), y luego cloruro de propionilo (1,76 mL, 19,02 mmoles) se añadió gota a gota y esta mezcla se mantuvo en atmósfera inerte con agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Después de esa reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano (40:60). El disolvente se evaporó mediante el evaporador rotatorio a presión reducida y el producto puro se secó a alto vacío. El producto se purificó adicionalmente por recristalización usando una mezcla de acetato de etilo y hexano (40%). Rendimiento: 1,3 g, (64,4%).
- 40

Datos de RMN: ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ ppm 1,24 (t, 6H, $J = 8\text{Hz}$), 2,39 (q, 4H, $J = 12\text{Hz}$), 1H (s, 7,57), 2H (d, 7,73, $J = 8\text{Hz}$), 2H (d, 7,87, $J = 8\text{Hz}$).

Ejemplo 3**N,N'-(Piridina-2,6-diil) bis(4-(hexiloxi)benzamida) (C6OPhDAP): (Fig 3)****Etapa 1**

- 5 Procedimiento sintético: en el matraz de fondo redondo se disolvió 4-hidroximetilbenzoato (2 g, 13,15 mmoles) en 40 mL de DMF y se añadió 1-bromohexano (2,19 mL, 13,26 mmoles). Luego se añadió carbonato de potasio (5,4 g, 39,07 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 70-80°C durante 15 h. Luego la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto 4-hexiloximetilbenzoato se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo y el disolvente se evaporó en el evaporador rotatorio a presión reducida y se secó a alto vacío. Rendimiento: 2,7 g, (87,1%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ ppm, 0,81 (t, 3H), 1,26 (m, 6H), 1,68 (m, 2H, J = 6Hz), 3,87 (m, 5H, J = 6Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8Hz), 7,85 (d, 2H, J = 8Hz).

Etapa 2

- 15 Procedimiento sintético: en el matraz de fondo redondo, se añadió 4-hexiloximetilbenzoato (2,635 g, 11,158 mmoles) disuelto en 25 mL de THF y KOH (3,13 g, 55,93 mmoles) disuelto en agua (5 mL, 0,278 mmoles) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo a 60°C durante 15 h. Después de la finalización de la reacción, neutralización con HCl diluido y precipitación se filtró y se lavó con agua mediante extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto ácido 4-hexiloxibenzoico se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexano. El disolvente se evaporó en el evaporador rotatorio a presión reducida y se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,7 g, (68,8%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ ppm, 0,91 (t, 3H), 1,37 (m, 6H), 1,81 (t, 2H), 4,02 (t, 3H, J = 8Hz), 6,95 (d, 2H, J = 8Hz), 8,07 (d, 2H, J = 8Hz).

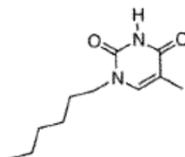
Etapa 3

- 25 Procedimiento sintético: en un matraz de fondo redondo se disolvió 2,6-diaminopiridina (0,340 g, 3,11 mmoles) y ácido 4-hexiloxibenzoico (1,65 g, 7,42 mmoles) en 40 mL de diclorometano. Luego se añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,348 g, 2,85 mmol) y EDCI-HCl (0,896 g, 4,67 mmoles) y se agitó en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 24 h. Después esa mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto N,N'-(piridina-2,6-diil)bis(4-(hexiloxi)benzamida), se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 15% de acetato de etilo en hexano. El disolvente se evaporó mediante evaporador rotatorio a presión reducida y se secó a alto vacío. Rendimiento: 0,413 g (25,7%).

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,85 (t, 6H, J = 6H), 1,27 (m, 12H, J = 6H), 1,75 (q, 4H, J = 6H), 3,95 (t, 4H, J = 8H), 6,93 (d, 4H, J = 10H), 7,81 (m, 7H, J = 8H), 8,22 (s, 2H).

Ejemplo 4

- 35 **1-Hexil-5-metilpirimidina-2,4(1H, 3H)-diona (C6THY): (Fig 4)**



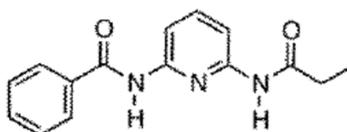
- 40 Procedimiento sintético: en un matraz de fondo redondo, se disolvió timina (8 g, 63,43 mmoles) en 60 mL de dimetilsulfóxido y 1-bromohexano (2,94 mL, 17,81 mmoles) y K₂CO₃ (11,38 g, 82,33 mmoles). Esta mezcla se agitó a 70-80°C durante 15 h. La suspensión se filtró a través de un embudo sinterizado, la torta del filtro se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se extrajo en diclorometano, se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó mediante evaporador rotatorio a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con 25% de acetato de etilo en

hexano y se purificó adicionalmente por recristalización usando una mezcla de diclorometano:hexano (30:70). Rendimiento: 6,14 g (38,4%).

Datos de RMN: ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ ppm 3H (t, 0,88), 6H (m, 1,31), 3H (t, 1,70, J = 4Hz), 3H (s, 1,92, J = 6H), 2H (t, 3,68, J = 12H), 1H (s, 6,97), 1H (s, 8,70).

5 Ejemplo 5

N-(6-Propionamidopiridin-2-il)benzamida (Pr-PhDAP): (Fig 5)

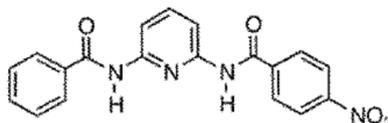


Procedimiento sintético: en un matraz de fondo redondo, se disolvió mono-PrDAP (1 g, 6,06 mmoles) en 40 mL de diclorometano seco y se añadió trietilamina (1,53 mL, 15,14 mmoles). Luego se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (1,25 mL, 8,99 mmoles) y esta mezcla se mantuvo en atmósfera inerte con agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Luego la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó en el evaporador rotatorio a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexano. El producto se purificó adicionalmente por recristalización usando una mezcla de acetato de etilo y hexano (40:60). Rendimiento: 1,5 g, (68,2%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,25 (t, 3H, J = 8Hz), 2,41 (q, 2H, J = 8Hz), 7,53 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,76 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,88 (m, 2H), 8,05 (d, 1H, J = 8Hz), 8,30 (s, 1H).

Ejemplo 6

N-(6-Benzamidopiridin-2-il)-4-nitrobenzamida (4-NO₂Ph-PhDAP): (Fig 6)

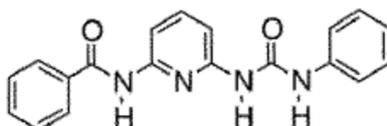


Procedimiento sintético: en un matraz de fondo redondo se disolvieron mono-PhDAP (1 g, 4,69 mmoles) y ácido 4-nitrobenzoico (1,18 g, 7,06 mmoles) en 40 mL de N, N-dimetilformamida y 4-dimetilaminopiridina (0,57 g, 4,66 mmoles) y EDCI-HCl (1,82 g, 11,72 mmoles) se añadieron en atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 24 h. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 50% de acetato de etilo en hexano y se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,12 g (66%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,57 (m, 3H), 7,84-7,94 (m, 3H), 8,12-8,21 (m, 4H), 8,36 (m, 4H).

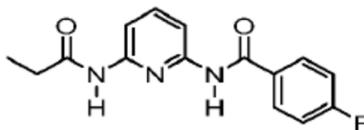
Ejemplo 7

N-(6-(3-Fenilureído)piridin-2-il)benzamida (PhU-PhAP): (Fig 7)



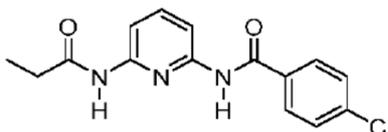
Procedimiento sintético: mono-PhDAP (200 mg, 0,938 mmoles) y fenil-isocianato (0,11 mL, 0,923 mmoles) se disolvieron en 60 mL de diclorometano seco. La solución se agitó a reflujo en atmósfera inerte durante 24 h. Después de este tiempo, el producto en solución precipitó. La mezcla de reacción se filtró usando papel de filtro Whatman, el residuo se lavó con diclorometano y se secó a alto vacío. Rendimiento 0,212 g (68%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ ppm: 7,03 (m, 2H), 7,34 (t, 2H, J = 8Hz), 7,62 (m, 7H), 7,98 (dd, 2H, J = 8Hz), 9,55 (s, 1H), 10,78, 10,84 (d, 2H).

Ejemplo 8**4-Fluoro-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-FPh-PrDAP): (Fig 8)**

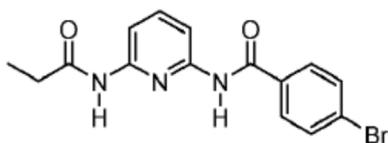
5 En el matraz de fondo redondo, se disolvió mono Pr-DAP (0,3 g, 1,81 mmoles) en 40 mL de DCM seco y se añadió trietilamina (0,31 ml, 2,18 mmoles). Luego se añadió gota a gota cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,26 mL, 2,18 mmoles). Esta mezcla se mantuvo en atmósfera inerte con agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Después de eso, la mezcla de reacción se lavó con agua mediante extracción con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% y hexano. El disolvente se evaporó mediante el evaporador rotatorio a presión reducida y el producto puro se secó a alto vacío. Rendimiento: 0,49 g (94%).

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,26 (t, 3H, J = 8Hz), 2,43 (q, 2H, J = 8Hz), 7,19 (t, 2H, J = 8Hz), 7,72 (brs, 1H), 7,78 (t, 1H, J = 8Hz), 7,93 (m, 3H), 8,03 (t, 1H, J = 8Hz), 8,27 (brs, 1H).

Ejemplo 9**4-Cloro-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-ClPh-PrDAP): (Fig 9)**

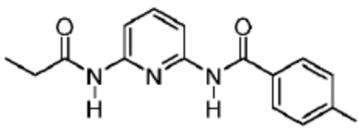
15 En el matraz de fondo redondo, se disolvió mono-Pr-DAP (0,2 g, 1,21 mmoles) en 40 mL de diclorometano seco y se añadió trietilamina (0,20 mL, 1,45 mmoles). Luego se añadió gota a gota cloruro de 4-clorobenzoilo (0,187 mL, 1,45 mmoles). Esta mezcla se mantuvo en atmósfera inerte con agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Luego se extrajo con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano. El disolvente se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. Rendimiento: 0,21 g (56%).

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,27 (t, 3H, J = 8Hz), 2,44 (q, 2H, J = 8Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8Hz), 7,72 (s, 1H), 7,78 (t, 1H, J = 8Hz), 7,84 (d, 2H, J = 8Hz), 7,97 (d, 1H, J = 8Hz), 8,04 (d, 1H, J = 8Hz), 8,26 (s, 1H).

Ejemplo 10**4-Bromo-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-BrPh-PrDAP): (Fig 10)**

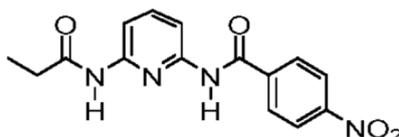
30 En el matraz de fondo redondo, se disolvió mono Pr-DAP (0,2 g, 1,21 mmoles) en 40 mL de diclorometano seco y se añadió trietilamina (0,20 mL, 1,45 mmoles). Luego se añadió gota a gota cloruro de 4-bromobenzoilo (0,32 g, 1,45 mmoles) en DCM seco. Esta mezcla se mantuvo en atmósfera inerte con agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Después de eso, la mezcla de reacción se lavó con agua mediante extracción con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% y hexano. El disolvente se evaporó mediante el evaporador rotatorio a presión reducida y el producto puro se secó a alto vacío. Rendimiento: 0,24 g (57%).

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,27 (t, 3H, J = 8Hz), 2,42 (q, 2H, J = 8Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8Hz), 7,67 (m, 2H), 7,75, 7,79 (m, 3H), 7,95 (d, 2H, J = 8Hz), 8,02 (d, 1H, J = 8Hz), 8,20 (s, 1H).

Ejemplo 11**4-Yodo-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-IPh-PrDAP): (Fig 11)**

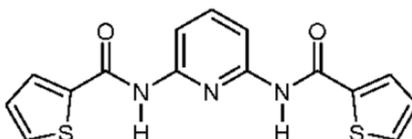
5 En el matraz de fondo redondo, se disolvió mono-Pr-DAP (0,2 g, 1,21 mmoles) en 40 mL de diclorometano seco y se añadió trietilamina (0,25 mL, 1,81 mmoles). Luego se añadió gota a gota cloruro de 4-yodobenzoilo (0,48 g, 1,81 mmoles) en DCM seco. Esta mezcla se mantuvo en atmósfera inerte con agitación a temperatura ambiente durante 15 h. Después de eso, la mezcla de reacción se lavó con agua después de extraer con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% y hexano. El disolvente se evaporó mediante el evaporador rotatorio a presión reducida y el producto puro se secó a alto vacío. Rendimiento: 0,26 g (55%).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,27 (t, 3H, J = 8Hz), 2,43 (q, 2H, J = 8Hz), 7,59 (d, 2H, J = 8Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8Hz), 7,77 (t, 1H, J = 8Hz), 7,85 (d, 2H, J = 8Hz), 7,95 (d, 1H, J = 10Hz), 8,02 (d, 1H, J = 10Hz), 8,20 (s, 1H).

Ejemplo 12**4-Nitro-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-N02Ph-PrDAP): (Fig 12)**

15 Se añadió mono-Pr-DAP (0,1 g, 0,6 mmoles) en 25 mL de acetato de etilo, se purificó mediante lavado con solución de carbonato de sodio al 5%, solución saturada de cloruro de sodio y secado sobre sulfato de magnesio anhidro. La mezcla de mono-Pr-DAP y acetato de etilo purificado se enfrió a 5°C. Luego se añadió trietilamina (0,1 mL, 0,72 mmoles). Luego se añadió gota a gota cloruro de 4-nitrobenzoilo (0,14 g, 0,72 mmoles) disuelto en acetato de etilo purificado a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de 10°C. El baño de hielo se retiró tras la adición completa de la solución de cloruro de 4-nitrobenzoilo y la reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró luego en papel de filtro Whatman. El filtrado se lavó tres veces con solución de NaOH al 5% y una vez con agua, para eliminar el cloruro de 4-nitrobenzoilo sin reaccionar, y se lavó una vez con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró a través de un embudo de sulfato de sodio. El disolvente se evaporó mediante el evaporador rotatorio a presión reducida y el producto puro se secó a alto vacío. Rendimiento: 0,11 g (58%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,27 (t, 3H, J = 8Hz), 2,43 (q, 2H, J = 8Hz), 7,60 (brs, 1H), 7,80 (t, 1H, J = 8Hz), 8,10 (m, 4H), 8,35 (m, 3H).

Ejemplo 13**30 N,N'-(Piridina-2,6-diil)bis(tiofeno-2-carboxamida) (Th-DAP): (Fig 13)**

35 En el matraz de fondo redondo, se disolvió ácido tiofeno-2-carboxílico (1 g, 7,8 mmoles) en 30 mL de diclorometano seco y se añadió cloruro de tionilo (0,74 mL, 10,1 mmoles) lentamente mediante un embudo de adición seguido de 1-2 gotas de DMF seca. Esta mezcla se mantuvo en atmósfera inerte con agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Después de eso, todo el disolvente se separó por destilación a vacío sin calentar la mezcla de reacción. En un matraz de fondo redondo de dos bocas se disolvió 2,6-DAP (0,2 g, 1,83 mmoles) en diclorometano seco y se añadió piridina seca (0,32 mL, 4,03 mmoles). Esta mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota cloruro de tiofeno-2-carbonilo previamente preparado (0,43 g, 4,03 mmoles) a la mezcla de reacción que contenía amina y se agitó durante 24 h. La finalización de la reacción se confirmó por TLC, la mezcla de reacción se lavó con

agua y se extrajo en diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano. El disolvente se evaporó a presión reducida y se secó a alto vacío. Rendimiento: = 0,51 g (85%).

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,14 (t, 2H, J = 4Hz), 7,58, 7,65 (dd, 4H), 7,77 (t, 1H, J = 8Hz), 8,01 (d, 2H, J = 8Hz), 8,19 (s, 2H).

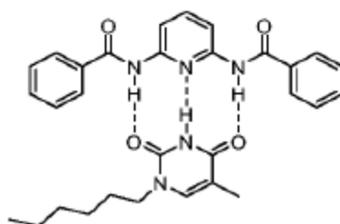
Ejemplo 14

Complejos por puentes de hidrógeno de pares heterocomplementarios (DAP y C6THY):

Procedimiento general de preparación de complejos:

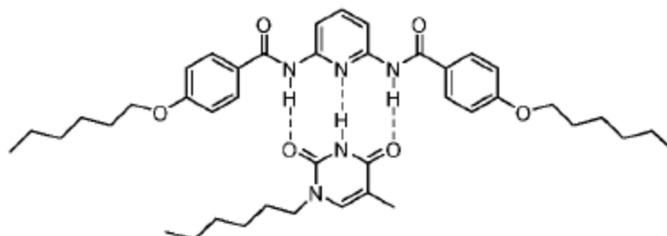
10 Se preparó una mezcla equimolar de N,N'-diacilamino-piridina (derivado de DAP) y C6THY en una cantidad mínima de cloroformo mezclando las soluciones de los dos compuestos preparados en cloroformo por separado. La mezcla de la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos para permitir la formación del complejo. El disolvente se evaporó en un evaporador rotatorio a vacío a temperatura ambiente y se secó a alto vacío. El sólido obtenido se utilizó para estudios espectroscópicos.

1. PhDAP+C6Thy (complejo 1:1): (Fig 14)

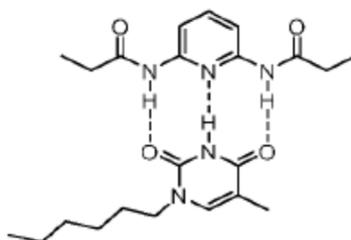


15

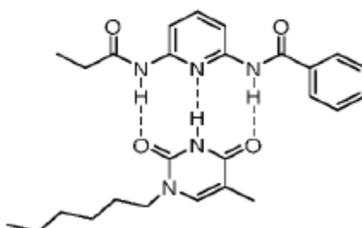
2. C6OPhDAP+C6Thy (complejo 1:1): (Fig 15)



3. PrDAP+C6Thy (complejo 1:1): (Fig 16)



20 4. Pr-PhDAP+C6Thy (complejo 1:1): (Fig 17)



Ejemplo 15

Ajuste fino de resonancias THz mediante el uso de complejos formados por puentes de hidrógeno

1. Espectro THz de Ph-DAP+C6Thy (complejo 1:1) solapado con los espectros de PhDAP y C6-Thy (Fig 21).
- 5 2. Espectro THz de C6OPh-DAP+C6Thy (complejo 1:1) solapado con los espectros de C6OPhDAP y C6-Thy (Fig 22).

Ejemplo 16

Ajuste basto de resonancias de terahercios por sustitución de grupo funcional

1. Espectros THz (solapados) de mono-PhDAP y Pr-PhDAP para demostrar el ajuste basto de resonancias de terahercios mediante sustitución de grupos funcionales (Fig 23).
- 10 2. Espectros THz (solapados) de Ph-2AP, 4-FPh-2AP, 4-BrPh-2AP y 4-IPh-2AP para demostrar el ajuste basto de resonancias de terahercios mediante sustitución de grupos funcionales (Fig 24).

Ventajas de la invención

- a. El etiquetado de productos es más fácil usando los nuevos compuestos heterocíclicos y/o aromáticos sustituidos que contienen grupos amida y/o urea.
- 15 b. Resonancias personalizables en el intervalo de 0,1 a 10 THz.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto seleccionado de una lista de compuestos (a) a (i), (aa) y (cc) en la autenticación de un producto detectando la resonancia del compuesto en el intervalo de 0,1 a 10 THz, en donde los compuestos se seleccionan de:
 - a) N,N'-(piridina-2,6-diil)dipropionamida (PrDAP);
 - b) N,N'-(piridina-2,6-diil) bis(4-(hexiloxi)benzamida) (C6OPhDAP);
 - c) N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (Pr-PhDAP);
 - d) N-(6-benzamidopiridin-2-il)-4-nitrobenzamida (4-NO₂Ph-PhDAP);
 - e) N-(6-(3-fenilureído)piridin-2-il)benzamida (PhU-PhAP);
 - f) 4-fluoro-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-FPh-PrDAP);
 - g) 4-cloro-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-CIPh-PrDAP);
 - h) 4-bromo-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-BrPh-PrDAP);
 - i) 4-yodo-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-IPh-PrDAP);
 - aa) 4-nitro-N-(6-propionamidopiridin-2-il)benzamida (4-NO₂Ph-PrDAP);
 - cc) N,N'-(piridina-2,6-diil)bis(tiofeno-2-carboxamida) (Th-DAP).
2. Uso de un complejo molecular binario de:

un componente primario seleccionado de la lista de compuestos (a) a (i), (aa) y (cc) según la reivindicación 1, y

un componente secundario seleccionado de 1-hexil-5-metilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (C6Thy) y di-(piridin-2-il)amina (DPA),

en la autenticación de un producto mediante la detección de la resonancia del complejo en el intervalo de 0,1-10 THz.
3. Complejos moleculares binarios según la reivindicación 2, que comprenden:
 - a) PhDAP+C6Thy (complejo 1:1);
 - b) C6OPhDAP+C6Thy (complejo 1:1);
 - c) PrDAP+C6Thy (complejo 1:1);
 - d) Pr-PhDAP+C6Thy (complejo 1:1);
 - e) 4-FPh-PrDAP+C6Thy (complejo 1:1);
 - f) 4-CIPh-PrDAP+C6Thy (complejo 1:1); y
 - g) 4-BrPh-PrDAP+C6Thy (complejo 1:1).
4. Uso según la reivindicación 1, en donde la autenticación de un producto comprende la detección de billetes falsos, documentos de seguridad y medicamentos farmacéuticos falsificados, protección de marcas y etiquetado de productos/soluciones de consumo e industriales.
5. Un procedimiento para la autenticación de un producto, que comprende incrustar el producto con un compuesto según la reivindicación 1 y/o un complejo molecular binario según la reivindicación 2, y detectar la resonancia de la etiqueta en el intervalo de 0,1 a 10 THz usando un espectrómetro de THz/detector de THz.
6. Uso de una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un sustrato, para la autenticación de un producto detectando la resonancia del compuesto en el intervalo de 0,1-10 THz.
7. Uso según la reivindicación 6, en donde el sustrato se selecciona de metales y/o plásticos para absorber las frecuencias de terahercios del radar.
8. Uso según la reivindicación 6 o 7, mediante la adaptación del índice de refracción a las frecuencias de terahercios.

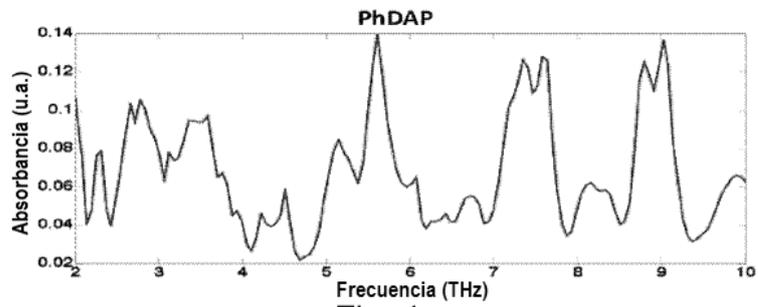


Fig: 1a

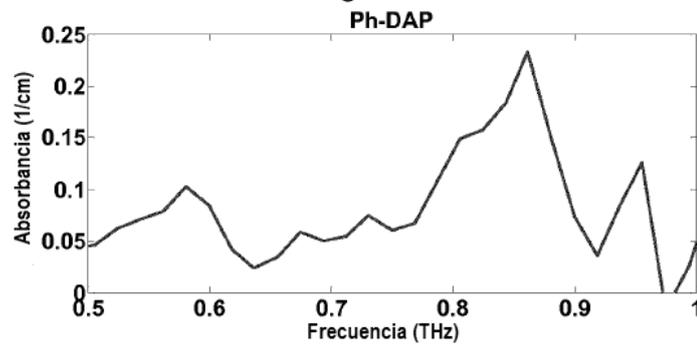


Fig: 1b

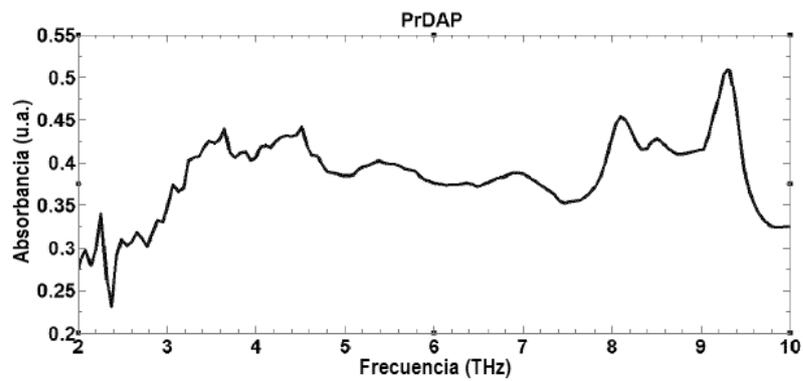


Fig: 2

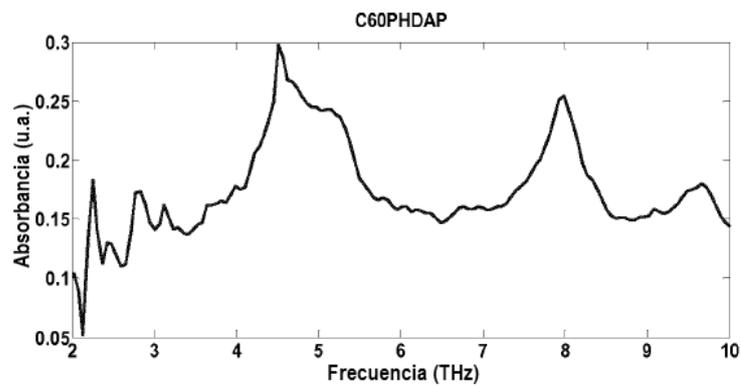
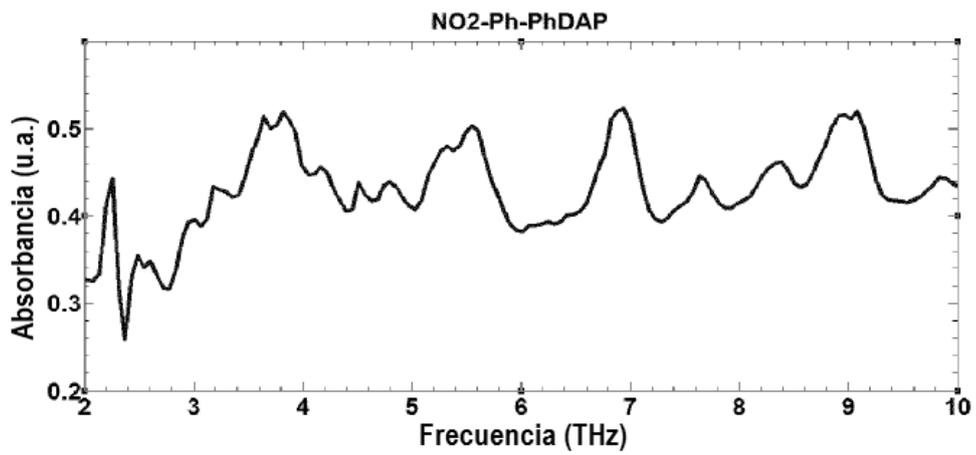
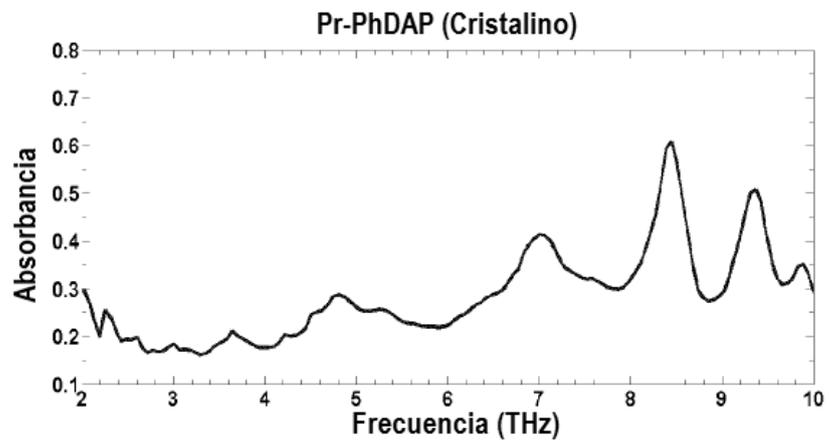
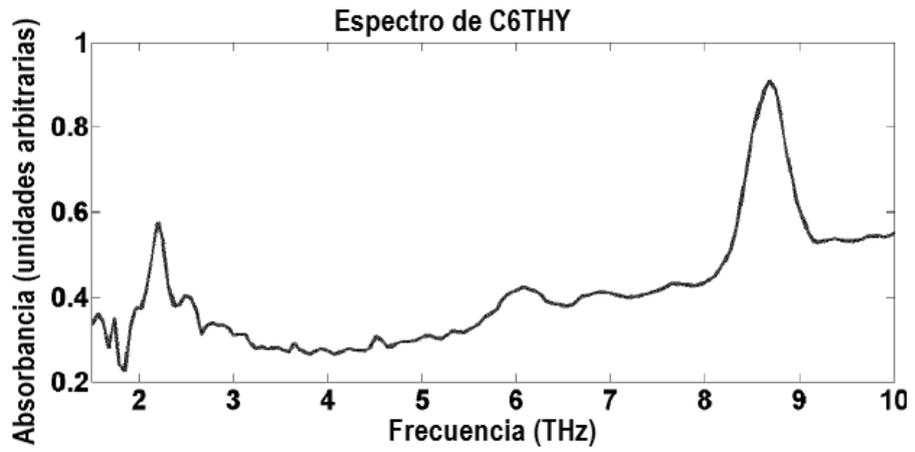


Fig: 3



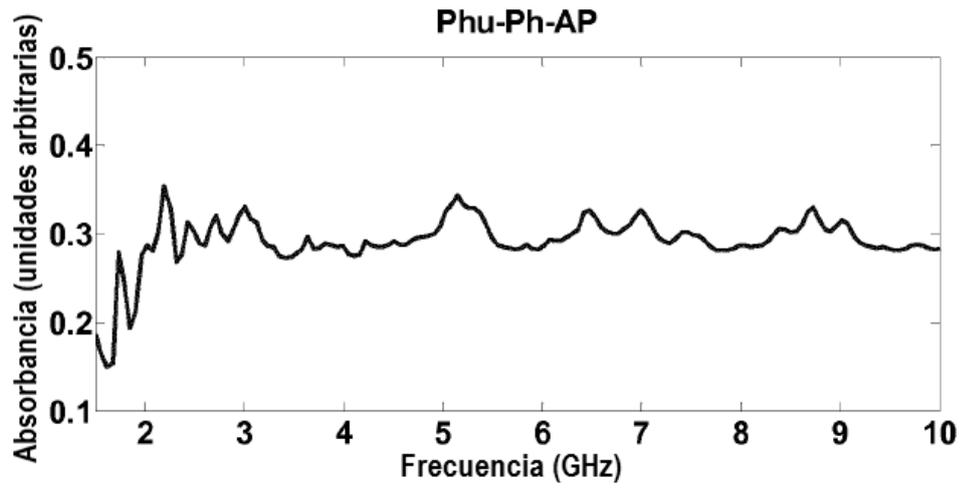


Fig: 7

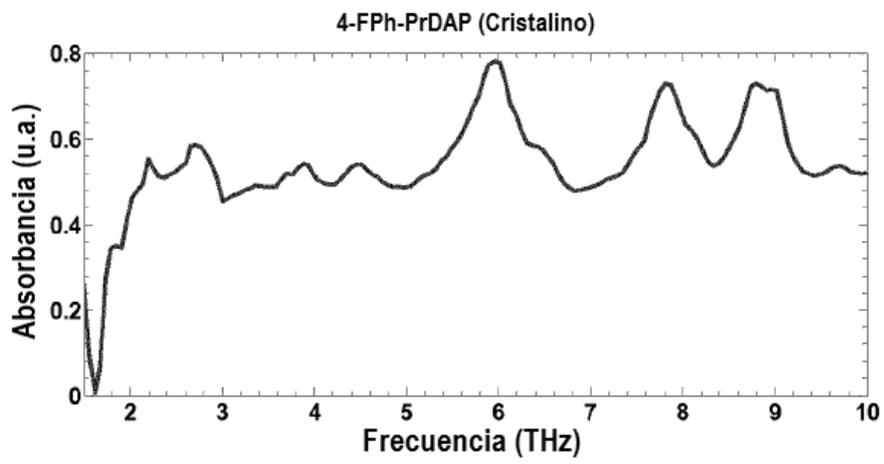


Fig 8

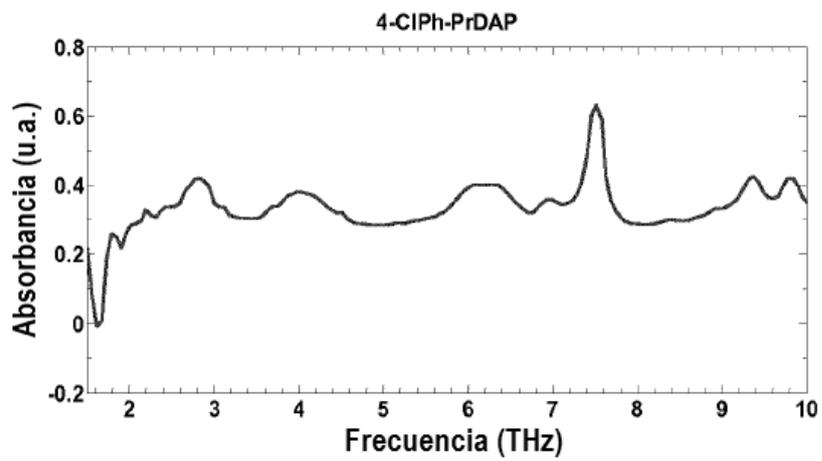
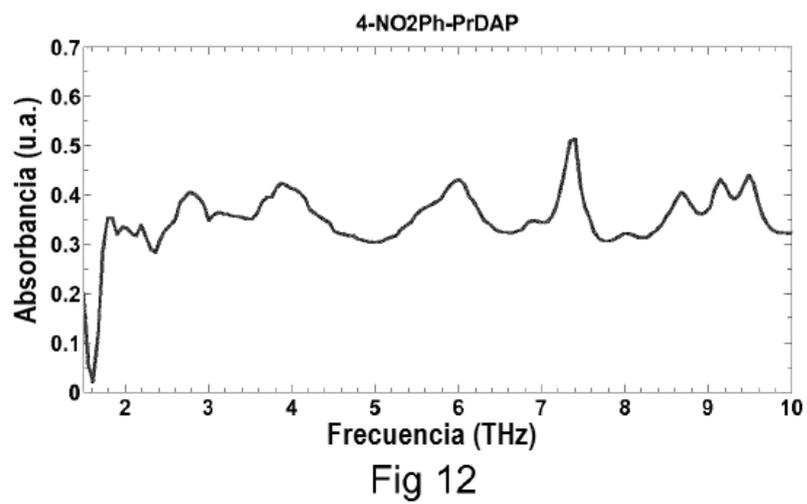
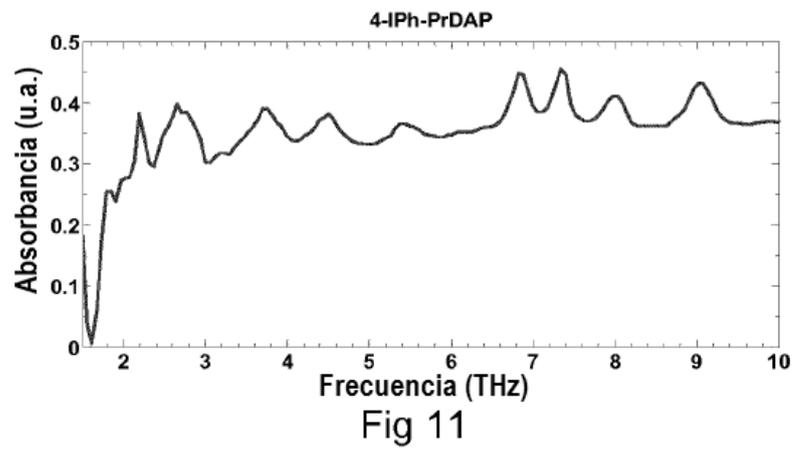
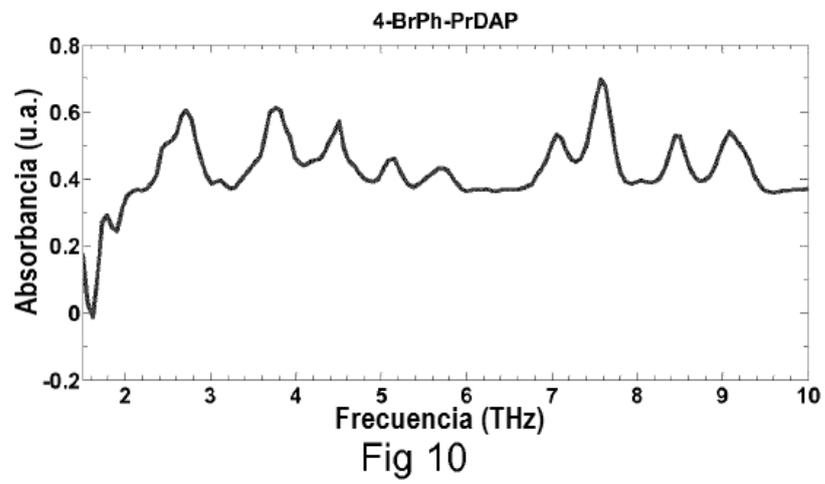


Fig 9



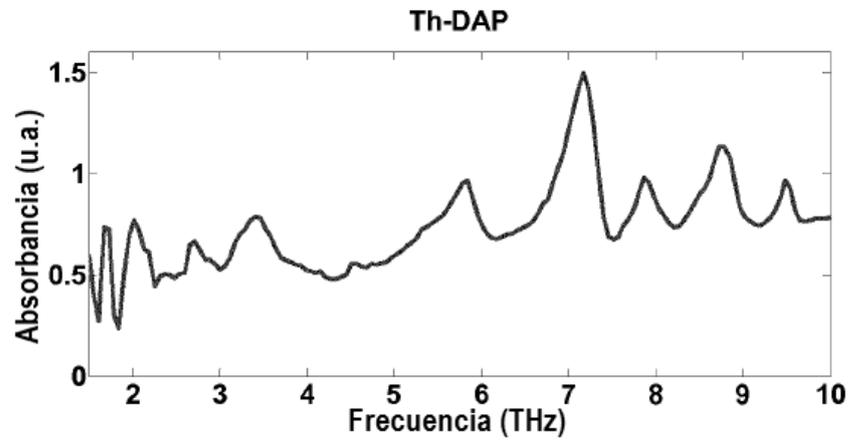


Fig 13

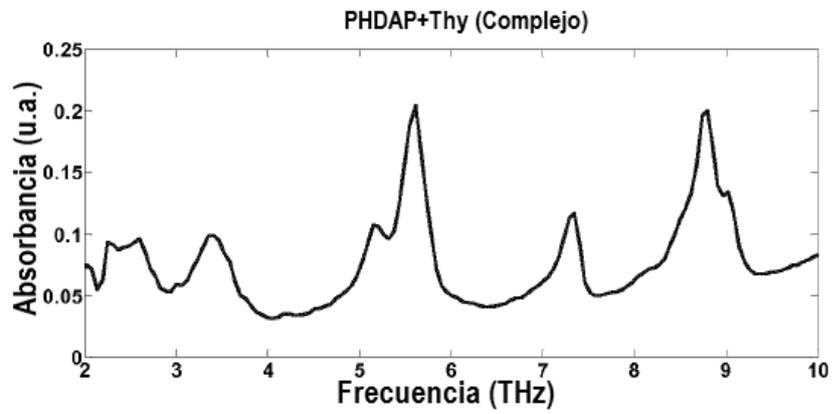


Fig: 14

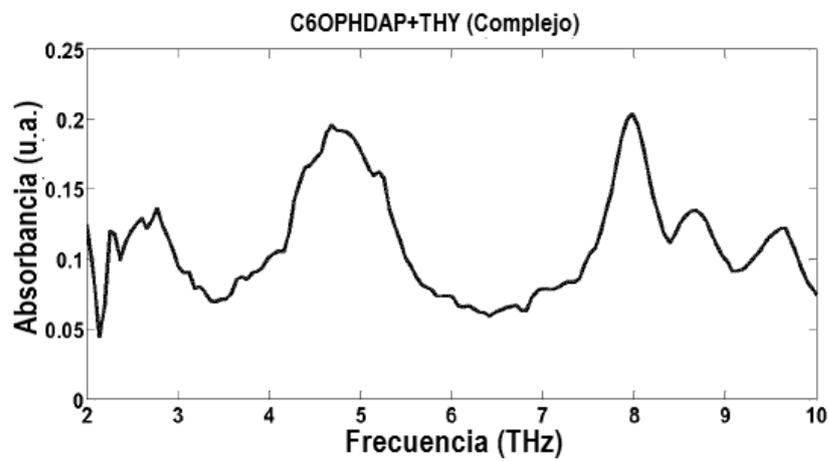


Fig: 15

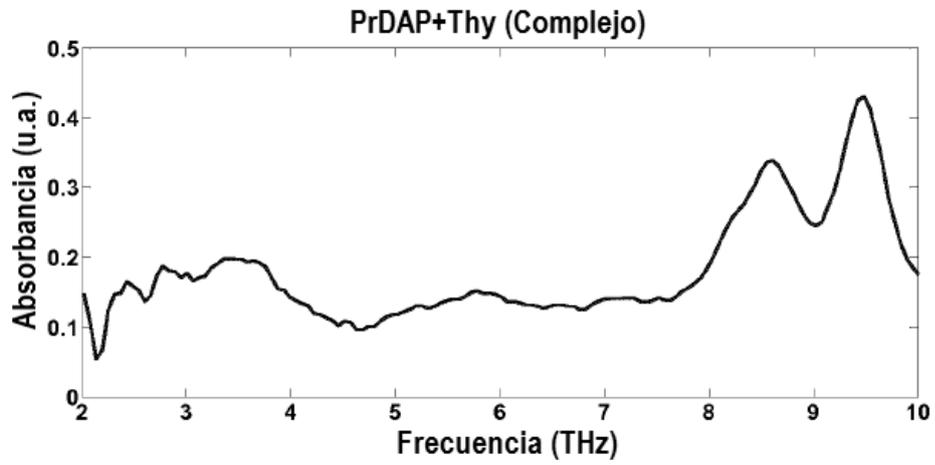


Fig: 16

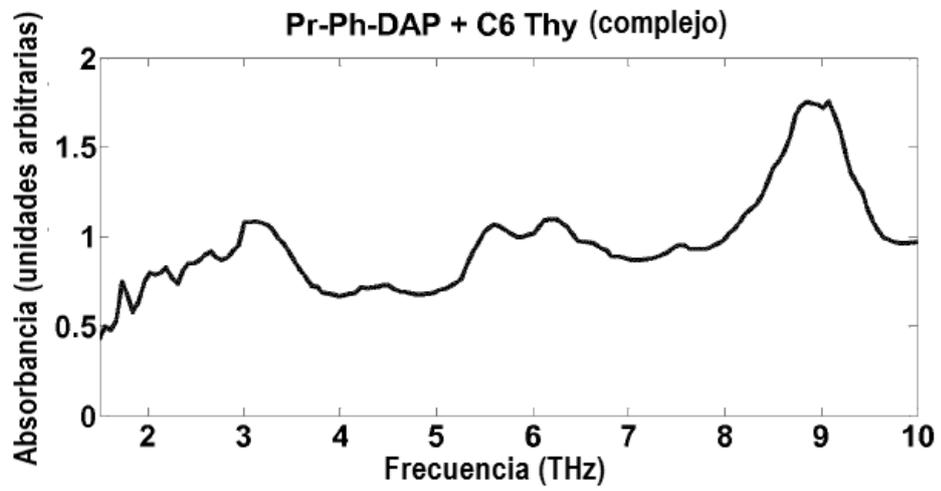


Fig: 17

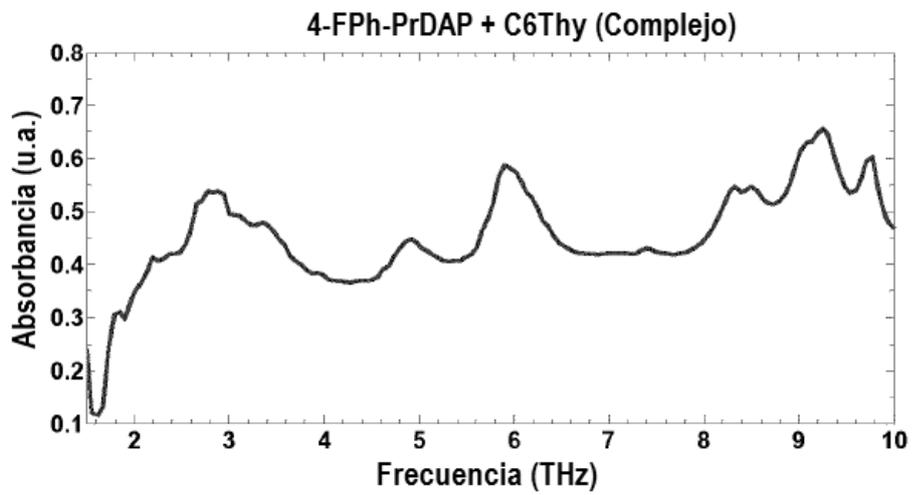


Fig 18

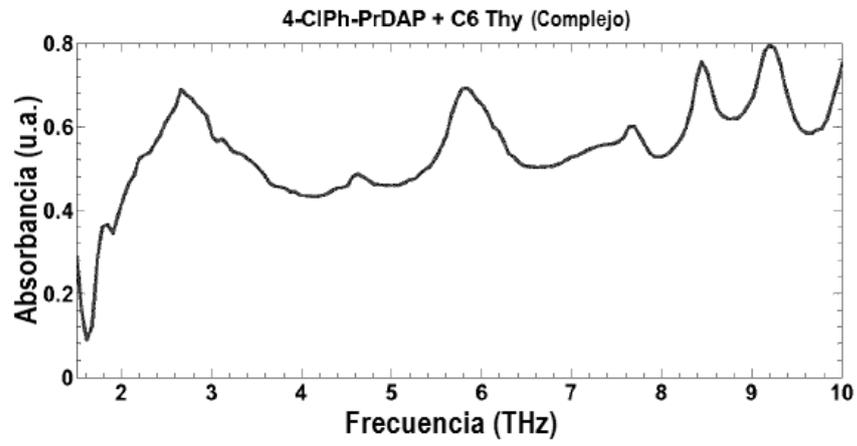


Fig 19

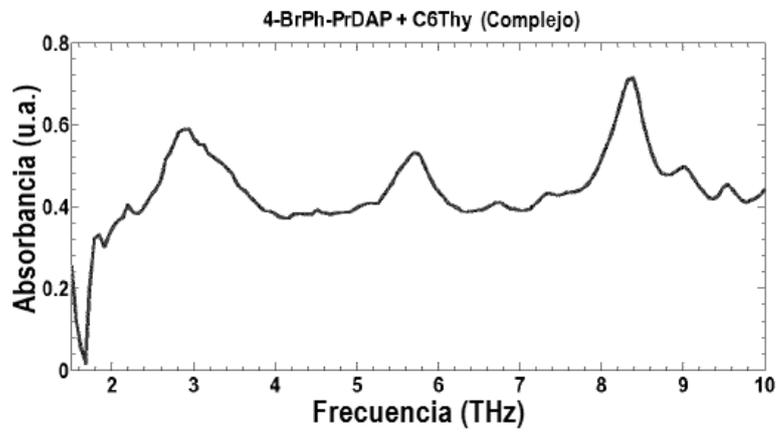


Fig 20

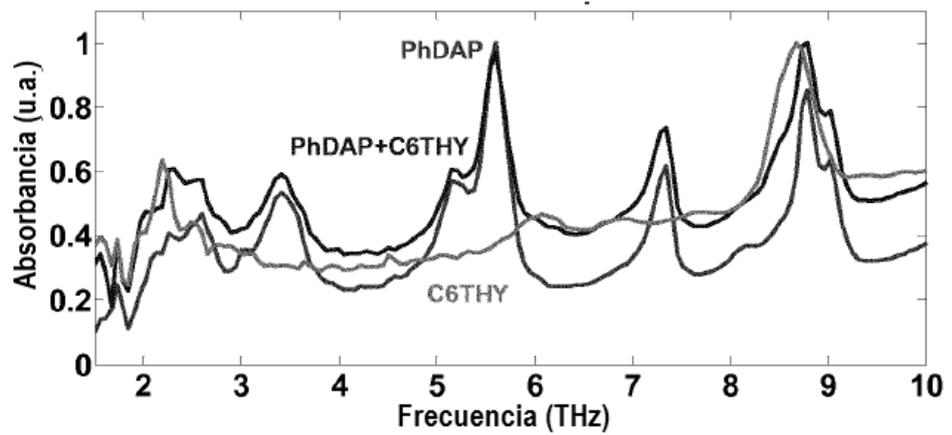


Fig 21

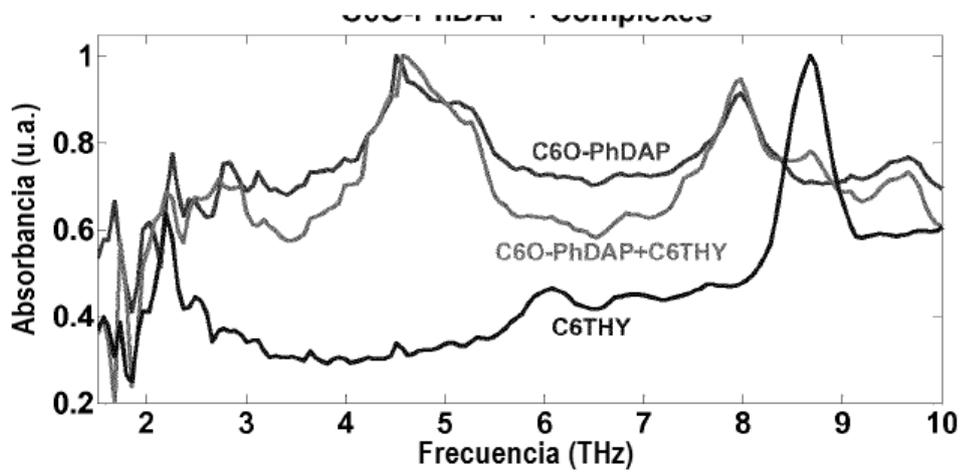


Fig 22

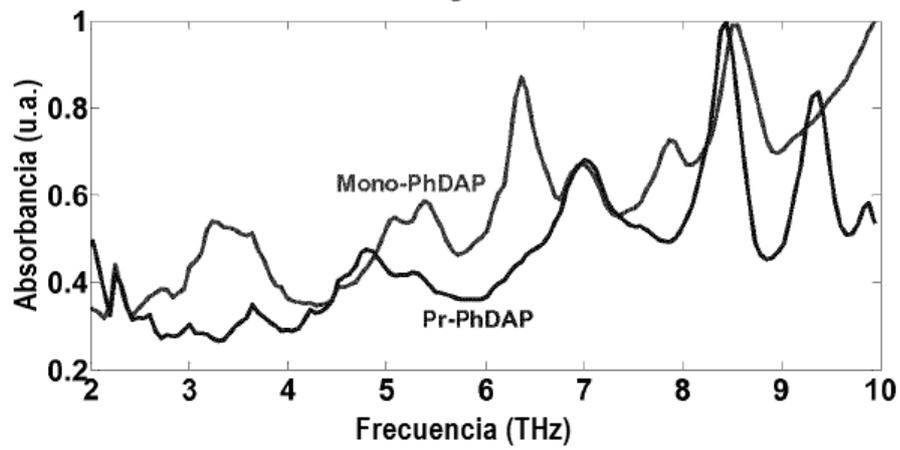


Fig 23

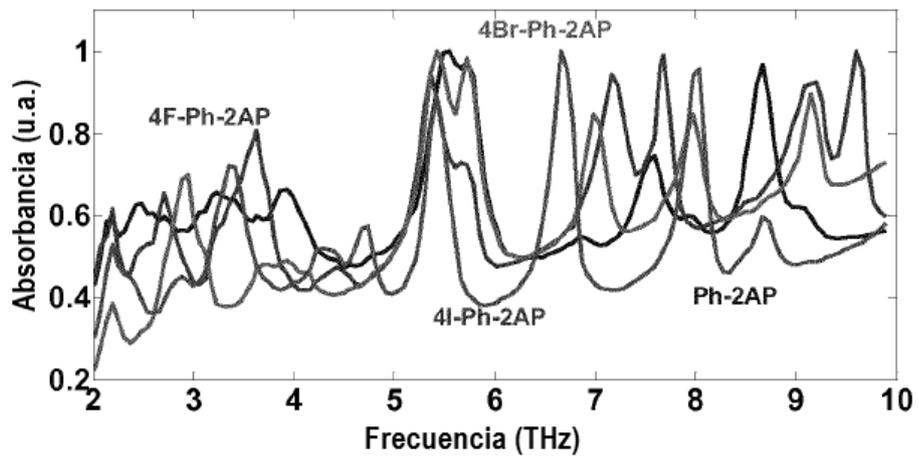


Fig: 24