

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 245**

51 Int. Cl.:

G01N 31/22	(2006.01)
G01N 21/77	(2006.01)
G01N 27/00	(2006.01)
C07D 339/06	(2006.01)
C07D 495/04	(2006.01)
G01N 33/52	(2006.01)
G01N 33/53	(2006.01)
G01N 33/94	(2006.01)
C40B 40/04	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2011 PCT/EP2011/055014**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11121077**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2011 E 11711358 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 2553443**

54 Título: **Matriz multisensor y su uso para la detección de analitos o mezclas de los mismos en la fase gaseosa y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

31.03.2010 US 319449 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2020

73 Titular/es:

**DANMARKS TEKNISKE UNIVERSITET (100.0%)
Anker Engelunds Vej 101 A
2800 Kgs. Lyngby, DK**

72 Inventor/es:

**JEPPESEN, JAN OSKAR;
KOSTESHA, NATALIE;
JOHNSEN, CARSTEN;
NIELSEN, KENT ALBIN;
BOISEN, ANJA y
JAKOBSEN, MOGENS HAVSTEEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 768 245 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

Matriz multisensor y su uso para la detección de analitos o mezclas de los mismos en la fase gaseosa y procedimiento para su preparación

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a una matriz multisensor para la detección de analitos en la fase gaseosa, que comprende al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes. En particular, la presente invención se refiere a una matriz de sensores para la detección de compuestos orgánicos, compuestos inorgánicos, aniones e iones metálicos en la fase gaseosa, que comprende al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes. Dichos compuestos quimioselectivos son capaces de cambiar individualmente las propiedades fisicoquímicas cuando se exponen a analitos o mezclas de analitos, y estos cambios pueden detectarse por un transductor o una serie de transductores. La presente invención también se refiere al uso de al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes en una matriz de sensores, un procedimiento para la preparación de dichas matrices de sensores y el uso de dichas matrices de sensores. Además, la presente invención se refiere a procedimientos para detectar e identificar analitos o mezclas de los mismos en la fase gaseosa.

10

15

Antecedentes de la invención

20

Una de las tecnologías más tradicionales y comunes que implica la detección y clasificación de compuestos orgánicos volátiles en fase gaseosa es una nariz electrónica o una lengua electrónica para la detección de líquidos. La nariz electrónica es un dispositivo que combina un sistema de detección química y de reconocimiento de patrones; en la naturaleza, en principio puede ser el órgano sensorial de un animal como la nariz de un perro que olfatea bombas. Los enfoques convencionales para las matrices de sensores químicos han utilizado tradicionalmente un diseño de "cerradura y llave", donde se sintetiza un receptor específico para unir de forma fuerte y altamente selectiva el analito de interés. Sin embargo, la técnica de la nariz electrónica aplicada tradicionalmente es costosa y tiene ciertas limitaciones debido a problemas de detección a bajas concentraciones de analito, requisitos de temperatura y humedad. Además, el equipo técnico puede ser bastante pesado y difícil de mover a nuevas ubicaciones donde se requiere la detección.

25

30

Se conocen bien en la técnica anterior matrices de sensores, en particular las matrices de sensores colorimétricos, que implican una nariz artificial que tiene una serie de al menos un primer tinte y un segundo tinte en combinación y que tienen una respuesta espectral distinta a un analito. Se conocen ejemplos típicos de matrices de sensores que comprenden al menos dos tintes quimioselectivos diferentes, donde los tintes son del grupo de porfirina, cloro, clorofila, ftalocianina o salen, en particular porfirinas metaladas o no metaladas y derivados de las mismas, por ejemplo, a partir de los documentos US 6.495.102, US 6.368.558 y US 7.261.857, en los que las matrices de sensores son particularmente útiles para detectar vapores de ligadura de metal. El documento US2000050839 describe un aparato y un procedimiento que incluye una matriz colorimétrica que comprende tintes de porfirinógeno para detectar cáncer de pulmón a través del aliento exhalado. El documento US20080199904 describe un aparato y un procedimiento que incluye una matriz colorimétrica que comprende tintes de porfirinógeno para detectar e identificar microorganismos. El documento WO2010028057 describe una matriz colorimétrica que comprende pigmentos nanoporosos basados en tintes de porfirinógeno. A partir del documento WO2007132430 se conoce un dispositivo sensor que comprende derivados de porfirinógeno que tienen afinidad de unión por explosivos.

35

40

45

La diversidad química de las porfirinas metaladas o no metaladas y derivados de las mismas descritos anteriormente es relativamente limitada y solo es adecuada para la detección de analitos de ligadura de metal. Los derivados de porfirinógeno que tienen una alta afinidad de unión por explosivos tienen una fuerte reactividad cruzada con otros huéspedes deficientes en electrones como iones cloruro (JACS, 2004, 126, 16296-16297) (JACS, 2006, 128, 2444-2451). Además, las moléculas sensoras descritas son moléculas relativamente complejas con una diversidad química limitada. La solicitud de patente europea EP0490572 A1 se refiere a un sensor para óxidos de nitrógeno NOx basado en un elemento sensor que comprende tetraiafulvaleno.

50

Además, las restricciones operativas, por ejemplo, los cambios ambientales, tales como la temperatura, la humedad y un gran número de interferencias que dan lugar a falsos positivos y falsos negativos debido a una sensibilidad demasiado baja, lo hacen altamente deseable con una nueva clase de moléculas sensoras para proporcionar una matriz de sensores mejorada, en particular, una matriz de sensores más eficiente y/o fiable.

55

Resumen de la invención

60

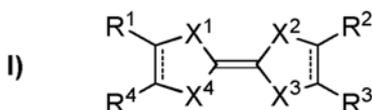
Para resolver los problemas mencionados anteriormente de la técnica anterior, una estrategia emergente que es complementaria al enfoque de detección química convencional implica el uso de moléculas sensoras menos específicas con un mayor grado de reactividad cruzada. Dichas matrices de sensores pueden reconocer moléculas específicas con precisión y pueden aplicarse en muchas áreas de investigación e industria, tales como análisis de la calidad de alimentos, diagnóstico médico, detección de explosivos y toxinas y vigilancia ambiental. Para fines

65

prácticos, dichas moléculas de detección deben ser relativamente sencillas y económicas, al mismo tiempo que permitan una gran diversidad estructural.

La presente invención se refiere a matrices multisensoriales para la detección y/o identificación de uno o más analitos, y mezclas de los mismos, tales como, por ejemplo, explosivos, fármacos, narcóticos, venenos químicos, toxinas, compuestos tóxicos o relativamente tóxicos, o compuestos ilegales, en la fase gaseosa. A modo de ejemplo, dichas matrices se pueden usar para detectar explosivos relevantes en un entorno complejo, así como para distinguir mezclas de compuestos orgánicos volátiles distribuidos en la fase gaseosa. La matriz multisensor de la presente invención se define en la reivindicación 1.

La detección se basa en al menos dos compuestos quimioselectivos de los compuestos que contienen heteroátomos representados por la estructura general I)



donde

X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 representan cada uno independientemente un heteroátomo seleccionado de nitrógeno que es NH o nitrógeno sustituido, oxígeno, azufre, selenio, y telurio; y

R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o un grupo orgánico o un grupo orgánico metálico; y

los enlaces discontinuos representan independientemente entre sí un enlace sencillo o un enlace doble.

Estos compuestos pueden cambiar sus propiedades fisicoquímicas cuando se exponen al analito o analitos en gases o líquidos, y estos cambios pueden detectarse entonces por un transductor. Como se explicará más adelante, se prevén diferentes procedimientos de transducción. Un ejemplo es una matriz de sensores colorimétricos donde el cambio de color en el espectro visible de al menos dos compuestos se utiliza como mecanismo de detección.

Dichas matrices de sensores tienen una amplia área de aplicación: en el ejército, la policía, la industria, la medicina o la población civil: pruebas en interiores o exteriores. Las matrices de sensores son capaces de detectar e identificar compuestos químicos que pertenecen a diferentes clases, como aminas, alcoholes, ácidos carboxílicos, cetonas, sulfuros y tioles. La matriz también se puede aplicar para la detección del deterioro y/o la frescura de los alimentos, de los compuestos de intoxicación por vapor en la industria o las casas, y para controlar el medio ambiente.

La matriz de sensores colorimétricos según la presente invención es un procedimiento rápido para la detección de analitos; en algunas aplicaciones las respuestas se pueden lograr en 30-60 segundos. Otra ventaja de la presente invención es que la matriz de sensores colorimétricos es un enfoque económico, y puede producirse potencialmente como desechables de un solo uso.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención se refiere a una matriz multisensor para la detección de analitos, o mezclas de los mismos, en la fase gaseosa, que comprende al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes representados por la fórmula general I), donde X^1 a X^4 , así como R^1 a R^4 tienen los significados anteriores, y los enlaces discontinuos representan independientemente entre sí un enlace sencillo o un enlace doble.

En particular, puede considerarse objeto de la presente invención proporcionar una matriz de sensores que resuelva los problemas mencionados anteriormente de la técnica anterior.

Un segundo objeto de la presente invención se refiere al uso de al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes representados por la fórmula general I), donde X^1 a X^4 , así como R^1 a R^4 tienen los significados anteriores y los enlaces discontinuos representan independientemente entre sí, un enlace sencillo o un enlace doble; en una matriz multisensor para la detección de analitos y mezclas de los mismos en fase gaseosa.

Un tercer objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la matriz multisensor según la presente invención, donde al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes que tienen la fórmula general I) se inmovilizan sobre un soporte sólido. El procedimiento de preparación de la presente invención se define en la reivindicación 11.

En un cuarto objeto, la presente invención se refiere al uso de la matriz multisensor según la presente invención para la detección y/o identificación de un analito, o mezclas del mismo, en fase gaseosa. El uso de la matriz multisensor según la presente invención se define en la reivindicación 13.

Además, se describe un procedimiento para detectar e identificar un analito, o mezclas del mismo, en un gas, que comprende:

- 5 obtener una primera medición de la matriz de sensores según la presente invención antes de la exposición al (en ausencia del) uno o más analitos,
exponer la matriz de sensores al uno o más analitos en fase gaseosa o líquida,
10 obtener una segunda medición de la matriz multisensor después de la exposición al uno o más analitos, y analizar una diferencia entre la primera medición y la segunda medición.

10 En el contexto de las reivindicaciones, los términos "que comprende" o "comprende" no excluyen otros elementos o etapas posibles. Además, la mención de referencias tales como "un" o "una", etc., no debe interpretarse como excluyente de una pluralidad. Además, las características individuales mencionadas en diferentes aspectos o reivindicaciones, posiblemente pueden combinarse ventajosamente, y la mención de estas características en diferentes aspectos o reivindicaciones no excluye que una combinación de características no sea posible y ventajosa. El aspecto y realizaciones diferentes de la presente invención pueden combinarse con cualquiera de los demás aspectos. Estos y otros aspectos de la invención se harán aparentes a partir de y serán elucidados con referencia a las realizaciones aquí descritas.

20 Breve descripción de las figuras

La matriz de sensores según la invención se describirá ahora en más detalle con respecto a las figuras adjuntas. Las figuras muestran una forma de implementar la presente invención y no deben interpretarse como limitativas de cualquier otra posible realización que entre dentro del ámbito del conjunto de reivindicaciones adjunto.

25 La Figura 1 muestra una matriz de sensores colorimétricos según la presente invención donde se muestra una posible ubicación de cada uno de los quince compuestos quimioselectivos individuales diferentes (antes de la exposición a un analito).

30 La Figura 2 muestra una matriz de sensores miniaturizados (tamaño total de aproximadamente 1,5 mm x 2,0 mm) hecha de una membrana de nitrocelulosa donde se han impreso soluciones de diferentes compuestos en su superficie. Cada mancha tiene aproximadamente 110 µm de diámetro, la distancia de centro a centro entre manchas individuales es de 150 µm, y el número total de manchas es de 45.

35 La Figura 3 muestra mapas de diferencias de la matriz de sensores colorimétricos según la presente invención obtenidos en presencia de compuestos orgánicos volátiles y DNT en la fase gaseosa. Las imágenes se generaron después de los cálculos matemáticos de los cambios de color; y se presentan como el mapa de diferencias obtenido de los valores absolutos de los valores RGB de cada mancha de tinte antes y después de la exposición.

40 La Figura 4 muestra un mapa de diferencias de la matriz de sensores colorimétricos según la presente invención obtenido antes y después de la exposición a DNT en la fase gaseosa. La imagen se generó después del análisis matemático de los cambios de color.

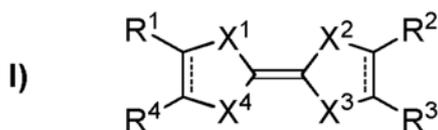
45 La Figura 5 muestra la matriz de sensores colorimétricos obtenida en las fases gaseosa y líquida después de la exposición (5 s) a DNT, agua y una mezcla de los mismos. a) La matriz de sensores colorimétricos obtenida después de la exposición a DNT en la fase gaseosa; b) la matriz de sensores colorimétricos obtenida después de la exposición a agua Milli-Q; c) la matriz de sensores colorimétricos obtenida después de la exposición a DNT disuelto en agua Milli-Q.

50 La Figura 6 muestra el análisis de componentes principales de la matriz de sensores colorimétricos obtenida de los resultados de respuesta de compuestos orgánicos volátiles (COV) y DNT, a presión de vapor saturada.

La presente invención se describirá ahora con más detalle a continuación.

55 Descripción detallada de la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención se refiere a una matriz multisensor para la detección de un analito, o mezclas del mismo, tales como compuestos orgánicos, compuestos inorgánicos, aniones e iones metálicos, en la fase gaseosa que comprende al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes representados por la fórmula general I)



donde

5 X¹, X², X³, y X⁴ representan cada uno independientemente un heteroátomo seleccionado de nitrógeno que es NH o nitrógeno sustituido, oxígeno, azufre, selenio, y telurio; y

R¹, R², R³, y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o un grupo orgánico o un grupo orgánico metálico; y

10

los enlaces discontinuos representan independientemente entre sí un enlace sencillo o un enlace doble.

15 El sistema olfativo de los mamíferos contiene aproximadamente 1000 genes receptores olfativos diferentes y, tras la estimulación del olor, las respuestas de muchos receptores se envían al bulbo olfatorio y a continuación a la corteza olfatoria para su procesamiento. Además, experimentos recientes han demostrado que los receptores olfativos no son altamente selectivos hacia analitos específicos; de hecho, un receptor responde a muchos analitos y muchos receptores responden a cualquier analito dado.

20 Por lo tanto, se cree que los procedimientos de reconocimiento de patrones son un modo dominante de procesamiento de señales olfativas. Una matriz multisensorial es un conjunto de compuestos quimioselectivos aplicados sobre un soporte sólido, que simula el sistema olfativo de los mamíferos. Al igual que el sistema olfativo de los mamíferos, la matriz tiene la capacidad de identificar compuestos orgánicos, compuestos inorgánicos, aniones e iones metálicos, en la fase gaseosa o en la fase líquida, porque cada compuesto quimioselectivo es capaz de cambiar individualmente las propiedades fisicoquímicas cuando se expone a analitos o mezclas de analitos. Estos cambios de las propiedades fisicoquímicas pueden detectarse mediante un transductor o una serie de transductores. Por ejemplo, los cambios de color pueden detectarse mediante mediciones de transmisión o mediante mediciones de reflexión utilizando, por ejemplo, cámaras ccd estándar o un escáner de superficie plana. Otros procedimientos de transducción pueden medir el cambio en la masa, por ejemplo, usando matrices en voladizo por cambio en la frecuencia de resonancia, o dispositivos de onda acústica, o microbalanzas de cristal de cuarzo, cambio en la tensión superficial usando voladizos, cambio en el potencial de superficie usando matrices MOSFET, cambio en la conductividad, por ejemplo, usando matrices de polímeros conductores, cambio en las vibraciones moleculares usando raman, raman de superficie mejorada, y espectroscopía infrarroja. El cambio individual de cada compuesto quimioselectivo en la matriz se analiza a continuación mediante procedimientos de reconocimiento de patrones para analizar, clasificar el analito o la mezcla de analitos.

35

Los compuestos quimioselectivos útiles de esta invención incluyen compuestos muy simples, como los compuestos numerados 12, 13 y 20 como se muestra en la Tabla 1 y en la sección de ejemplos, que al mismo tiempo permiten una diversidad estructural muy alta, que es también evidente en la Tabla 1. Además, muchos compuestos de esta clase están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse por procedimientos conocidos. El número de compuestos quimioselectivos potenciales indicados en la bibliografía es de miles, igualando la complejidad del sistema olfativo de los mamíferos y haciendo posible desarrollar una matriz de sensores universal para todos los propósitos.

40

45 Dichos compuestos quimioselectivos son capaces de cambiar individualmente las propiedades fisicoquímicas cuando se exponen a analitos o mezclas de analitos, y estos cambios pueden detectarse por un transductor o una serie de transductores. Por lo tanto, los compuestos quimioselectivos cambian las propiedades fisicoquímicas cuando se exponen al uno o más analitos en gases o líquidos, y estos cambios se pueden detectar. Cada uno de los compuestos reacciona quimioselectivamente con el analito a través de interacciones no covalentes (interacciones huésped-anfitrión) y tiene su propia huella en respuesta al analito presentado. Por lo tanto, al usar una matriz de diferentes compuestos quimioselectivos, se pueden distinguir y detectar analitos de naturaleza muy diferente, pero también moléculas de analito claramente relacionadas. Como se ilustra en el Ejemplo 4, puede ser necesario más de un compuesto quimioselectivo para distinguir entre un falso positivo y un positivo real. En el Ejemplo mencionado, esto se debe a la presencia de aniones cloruro presentes junto con DNT en la muestra. En el Ejemplo 4, hemos utilizado 15 compuestos quimioselectivos diferentes para poder distinguir entre restricciones operativas como el entorno ambiental del efecto de la temperatura y los interferentes como los vapores de los disolventes orgánicos comunes durante la detección del DNT explosivo.

55

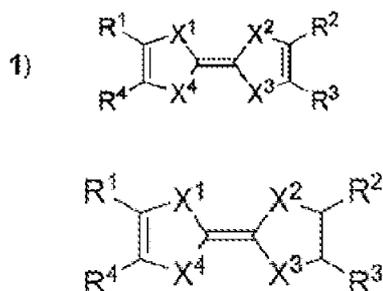
60 El uso actual de una matriz de compuestos quimioselectivos difiere de los enfoques convencionales en las matrices de sensores químicos que tradicionalmente han utilizado un diseño de "cerradura y llave", donde se sintetiza un receptor específico con el fin de unirse selectivamente al analito de interés. El número de compuestos quimioselectivos necesarios para abordar las restricciones operativas, por ejemplo, los cambios ambientales, tales como la temperatura, la humedad y otros interferentes que dan lugar a falsos positivos y falsos negativos, se puede optimizar según la

complejidad de la aplicación particular.

Los compuestos quimiosselectivos de esta invención tienen la capacidad de reconocer selectivamente analitos específicos; este reconocimiento va en función de las interacciones intermoleculares, básicamente interacciones débiles, no covalentes o interacciones donante-receptor. Sin embargo, solo pueden producirse interacciones débiles y no covalentes entre los heteroátomos de fórmula general I) y las moléculas diana neutras como DNT, TNT o tolueno. Para aumentar las propiedades de detección, se pueden incorporar diferentes grupos funcionales, tales como tintes, cambiando los sustituyentes R¹-R⁴ de los compuestos de fórmula general I). Estas modificaciones amplificarán las interacciones débiles, no covalentes a los analitos respectivos y aumentarán/disminuirán la polaridad, solubilidad y propiedades redox de los compuestos de fórmula general I); la diversidad de compuestos se presenta en la Tabla 1 (a continuación). Por ejemplo, tetraTTF-calix[4]pirrol (número 15 en la Tabla 1) es una de las moléculas prometedoras que tiene una buena afinidad y selectividad para la unión de aniones en disolventes polares. El sensor a base de calix[4]pirrol ópticamente activo ya se ha aplicado para la detección de 1,3,5-trinitrobenzoceno, tetrafluoro-p-benzoquinona, tetracloro-p-benzoquinona, p-benzoquinona y 1,3,5-trinitrofenol.

Los términos "fase gaseosa" y "fase líquida" tienen sus significados ordinarios. La fase líquida también incluye suspensiones heterogéneas de partículas en un medio.

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a una matriz de sensores para la detección de compuestos orgánicos, compuestos inorgánicos, aniones e iones metálicos en la fase de fase gaseosa, que comprende al menos dos compuestos quimiosselectivos diferentes representados por las fórmulas generales 1) y 2)



donde

X¹, X², X³, y X⁴ representan cada uno independientemente un átomo seleccionado de nitrógeno que es NH o nitrógeno sustituido, oxígeno, azufre, selenio, y telurio; y

R¹, R², R³, y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o un grupo orgánico, o un grupo orgánico metálico.

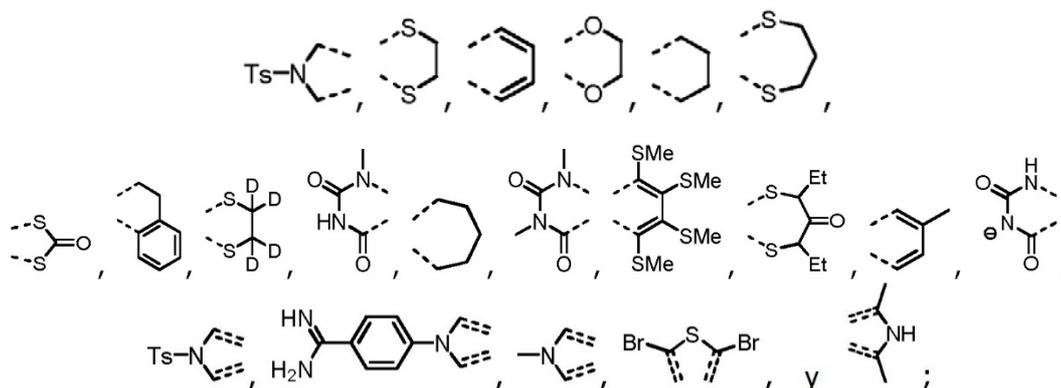
Otro aspecto de la presente invención se refiere a una matriz de sensores según la presente invención que comprende al menos quince compuestos quimiosselectivos diferentes representados por la fórmula general I), donde X¹, X², X³, y X⁴ representan cada uno independientemente un heteroátomo seleccionado de nitrógeno que es NH o nitrógeno sustituido, oxígeno, azufre, selenio, y telurio; y R¹, R², R³, y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o cualquier grupo orgánico u orgánico metálico; y los enlaces discontinuos representan independientemente entre sí un enlace sencillo o un doble enlace.

En aún otro aspecto, la presente invención se refiere a la matriz de sensores según la presente invención que comprende al menos quince compuestos quimiosselectivos diferentes representados por las fórmulas generales 1) y 2), donde X¹ a X⁴, así como R¹ a R⁴ tienen los significados anteriores.

En otro aspecto según la presente invención, los heteroátomos X¹, X², X³, y X⁴ de las fórmulas generales I) y 1) y 2) representan cada uno independientemente un heteroátomo seleccionado de nitrógeno que es NH o nitrógeno sustituido por alquilo C₁-C₄ o clorofenilmetilo, oxígeno, azufre, selenio, y telurio; y

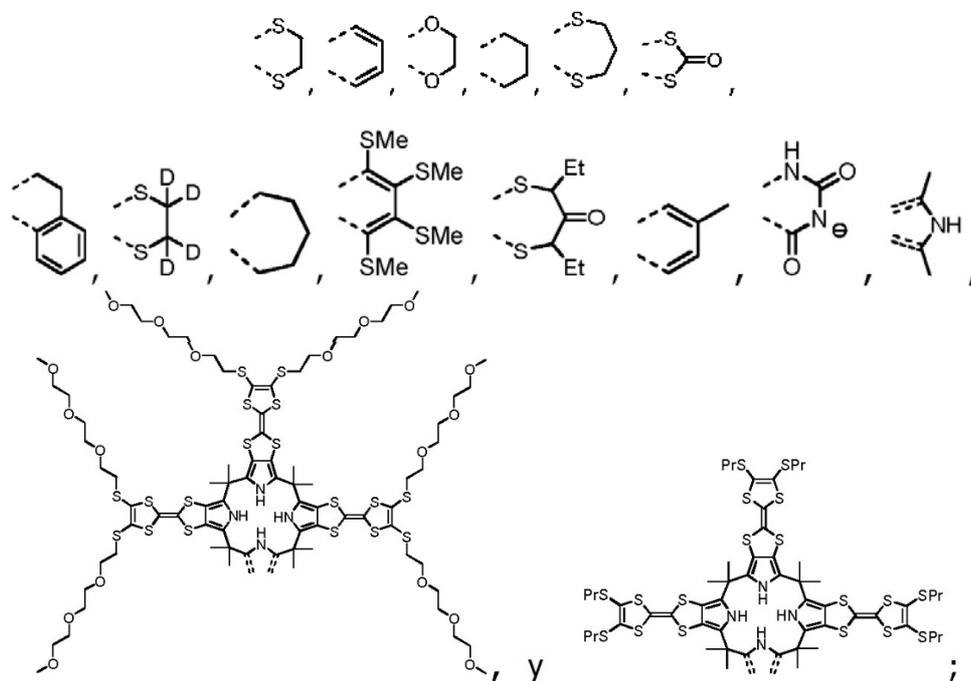
R¹, R², R³, y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₄; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de carboxamida, ciano, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metiltilio, fenilcarboxi, fenoxicarbonilo y 4-nitrofenilo; bromuro de 2-(metiltilio)etilsulfanilo y cobre; benzoilsulfanilo; alcoxicarbonilo C₁-C₄; ciano; carboxi; fenilo sin sustituir o fenilo sustituido por alcoxi C₁-C₄ o halógeno; bencilo; halógeno; y (4'-[[7-(2-cianoetiltilio)-2,3-dimetoxi-carbonil-6-tio-metileno]tetraiafulvaleno]-4-bipiridina)metilsulfanilo; o

R¹ y R⁴ juntos forman un grupo seleccionado de



5

R² y R³ juntos forman un grupo seleccionado de:



10

Y

15 los enlaces discontinuos representan independientemente entre sí un enlace sencillo o un enlace doble.

Los grupos de sustituyentes, tales como alquilo C₁-C₄, alquilsulfanilo C₁-C₂₀ y alcoxicarbonilo C₁-C₄ tienen sus significados ordinarios como se usan comúnmente en el campo de la química orgánica.

20 En otro aspecto según la presente invención, los heteroátomos X¹, X², X³, y X⁴ de las fórmulas generales I) y 1) y 2) representan cada uno independientemente un heteroátomo seleccionado de azufre y selenio.

En otro aspecto según la presente invención, los heteroátomos X¹, X², X³, y X⁴ de las fórmulas generales I) y 1) y 2) representan cada uno independientemente un heteroátomo seleccionado de azufre.

25 En otro aspecto según la presente invención, los heteroátomos X¹, X², X³, y X⁴ de las fórmulas generales I) y 1) y 2) representan cada uno independientemente un heteroátomo seleccionado de azufre y selenio.

30 En otro aspecto según la presente invención, los heteroátomos X¹, X², X³, y X⁴ de las fórmulas generales I) y 1) y 2) representan cada uno un átomo de azufre.

En otro aspecto según la presente invención, los sustituyentes R¹, R², R³, y R⁴ de las fórmulas generales I) y 1) y 2) pueden representar cada uno independientemente halógeno. Por halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

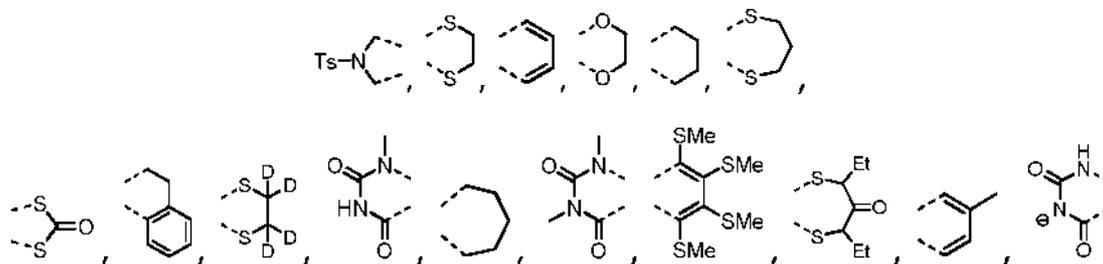
En otro aspecto según la presente invención, los sustituyentes R¹, R², R³, y R⁴ de las fórmulas generales I) y 1) y 2) representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo orgánico.

En otro aspecto según la presente invención, los compuestos se seleccionan de la fórmula general 1), donde R¹ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₄ tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo y butilo; alquilsulfanilo C₁-C₂₀ tal como, por ejemplo, metilsulfanilo, etilsulfanilo, pentilsulfanilo, decilsulfanilo, dodecilsulfanilo, hexadecilsulfanilo, octadecilsulfanilo; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de carboxamida, ciano, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metiltio, fenilcarboxi, fenoxicarbonilo tal como, por ejemplo, 2-(carboxamida)etilsulfanilo, 2-cianoetilsulfanilo, 2-hidroxietilsulfanilo, 2-cloroetilsulfanilo, 2-(metiltio)etilsulfanilo, 2-(fenilcarboxi)-etilsulfanilo, 2-(fenoxicarbonilo)-etilsulfanilo, 2-bromoetilsulfanilo, 2-aminoetilsulfanilo; 2-(N-benzoil)amino-etilsulfanilo, bromuro de 2-(metiltio)etilsulfanilo y cobre; benzoilsulfanilo; metoxicarbonilo; ciano; carboxi; fenilo; bencilo; fenilo para-sustituido por metoxi o halógeno tal como, por ejemplo, p-metoxifenilo, p-bromofenilo, p-clorofenilo; y (4'-[7-(2-cianoetil)-2,3-dimetoxi-carbonil-6-tio-metileno]tetraiafulvaleno}-4-bipiridina)metilsulfanilo;

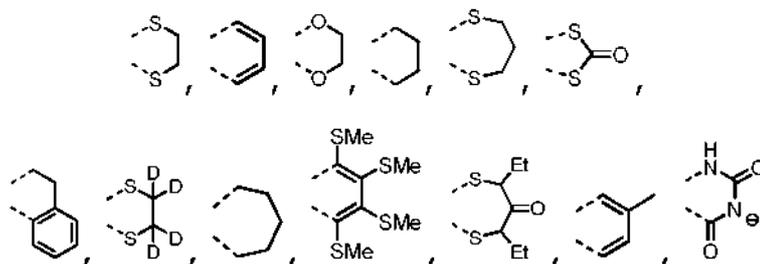
R² es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₄; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de ciano, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metiltio, fenilcarboxi, fenoxicarbonilo, (4-nitrofenilo) tal como, por ejemplo, 2-(4-nitrofenil)etilsulfanilo, 2-cianoetilsulfanilo, 2-hidroxietilsulfanilo, 2-cloroetilsulfanilo, 2-(metiltio)-etilsulfanilo, 2-(fenilcarboxi)-etilsulfanilo, 2-bromoetil-sulfanilo, 2-(fenoxicarbonilo)-etilsulfanilo, 2-(N-benzoil)amino-etilsulfanilo, 2-aminoetilsulfanilo; benzoilsulfanilo; ciano; carboxi; metoxicarbonilo; fenilo; bencilo; y fenilo para-sustituido por metoxi o halógeno;

R³ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₄; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de ciano, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metiltio, fenilcarboxi, fenoxicarbonilo, (4-nitrofenilo); benzoilsulfanilo; metoxicarbonilo; ciano; carboxi; fenilo y fenilo para-sustituido por halógeno;

R⁴ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₄; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de ciano, carboxamida, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metiltio, fenilcarboxi, fenoxicarbonilo; benzoilsulfanilo; bencilo; metoxicarbonilo; ciano; y carboxi; o R¹ y R⁴ juntos forman un grupo seleccionado de



R² y R³ juntos forman un grupo seleccionado de:

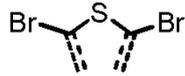
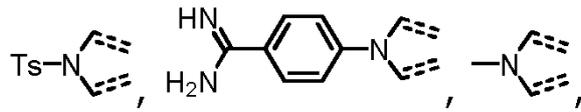


En otro aspecto según la presente invención, los compuestos se seleccionan de la fórmula general 2), donde R¹ es un sustituyente seleccionado de alquilsulfanilo C₁-C₂₀ tal como, por ejemplo, propilsulfanilo; etilsulfanilo 2-sustituido donde el sustituyente es 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

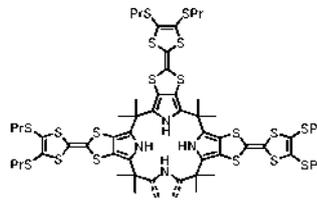
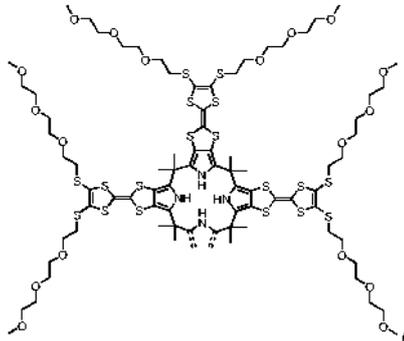
R² es un sustituyente seleccionado de metoxicarbonilo; alquilsulfanilo C₁-C₂₀ tal como, por ejemplo, propilsulfanilo y pentilsulfanilo; y etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y 2-(2-metoxietoxi)-etoxi;

R³ es un sustituyente seleccionado de alquilsulfanilo C₁-C₂₀ tal como, por ejemplo, propilsulfanilo, pentilsulfanilo; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y 2-(2-metoxietoxi)etoxi; y metoxicarbonilo;

R⁴ es un sustituyente seleccionado de alquilsulfanilo C₁-C₂₀ tal como, por ejemplo, propilsulfanilo; etilsulfanilo 2-sustituido donde el sustituyente es 2-(2-metoxietoxi)etoxi; o R¹ y R⁴ juntos forman un grupo seleccionado de:



R2 y R3 juntos forman un grupo seleccionado de:



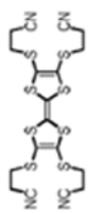
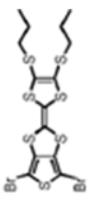
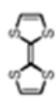
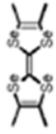
5

Se pueden encontrar algunos compuestos interesantes según la presente invención y sus diferentes aspectos en la Tabla 1 a continuación.

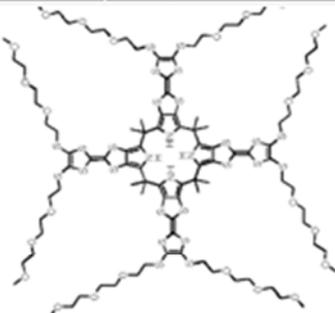
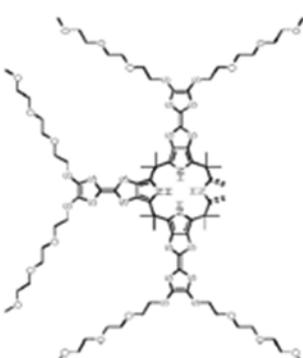
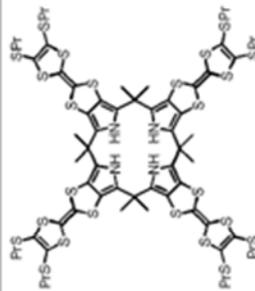
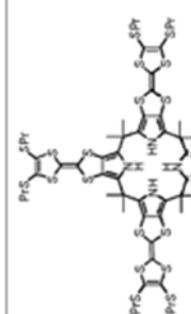
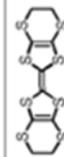
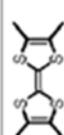
(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
4	26314-39-6	C ₁₄ H ₁₂ O ₈ S ₈	436,50		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	[4]
5	300766-19-2	C ₂₅ H ₃₁ NO ₂ S ₇	601,97		Metoxycarbonilo	[5]
					R ¹ y R ⁴ juntos forman:	
6	NA	C ₂₅ H ₃₅ NO ₂ S ₇	606,01		R ² = R ³ =	Ej.
					R ¹ y R ⁴ juntos forman:	
7	NA	C ₁₈ H ₁₅ NO ₆ S ₆	516,65		R ² = R ³ =	Ej.
					R ¹ y R ⁴ juntos forman:	
8	NA	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ S ₆	565,92		Metoxycarbonilo	Ej.
					R ¹ y R ⁴ juntos forman:	
					R ² = R ³ =	
					Pentilsulfanilo	

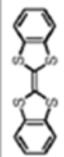
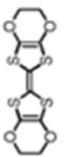
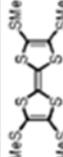
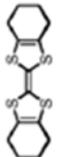
(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
9	NA	C ₂₃ H ₃₅ NO ₆ S ₈	613,92		R ¹ y R ⁴ juntos forman:  R ² = R ³ =  2-(2-(2-Metoxietoxi)-etoxi)etilsulfanilo	Ej.
10	132765-36-7	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ S ₈	544,87		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ 2-Cianoetilsulfanilo	L
11	NA	C ₁₄ H ₁₄ Br ₂ S ₁₂	566,52		R ¹ y R ⁴ juntos forman: R ² = R ³ =  Propilsulfanilo	L
12	31366-25-3	C ₆ H ₄ S ₄	204,36		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ H	C
13	55259-49-9	C ₁₀ H ₁₂ Se ₄	448,04		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ Metilo	C

(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
14	NA	C ₁₀₀ H ₁₄₈ N ₄ O ₂₄ S ₂₄	2559,82		R ¹ = R ⁴ = 	L
					R ² y R ³ juntos forman: 	
15	NA	C ₈₈ H ₈ N ₄ S ₂₄	1727,01		R ¹ = R ⁴ =  Propilsulfanilo	L
					R ² y R ³ juntos forman: 	
16	66946-48-3	C ₁₀ H ₈ S ₈	348,69		R ¹ y R ⁴ juntos forman: 	C
					R ² y R ³ juntos forman: 	
17	507008-37-7	C ₁₀ H ₁₂ S ₄	260,46		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Metilo	L

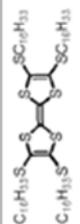
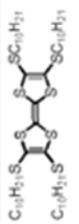
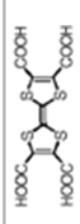
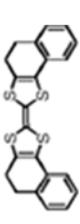
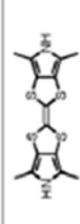
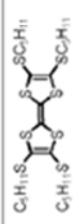
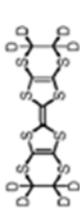
(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
18	24648-13-3	C ₁₄ H ₈ S ₄	304,47		R ¹ y R ⁴ juntos forman:	C
						
19	120120-58-3	C ₁₀ H ₈ O ₄ S ₄	320,43		R ² y R ³ juntos forman:	L
						
20	51501-77-0	C ₁₀ H ₁₂ S ₈	388,72		R ¹ y R ⁴ juntos forman:	L
						
21	26314-39-6	C ₁₄ H ₁₂ O ₈ S ₄	436,50	Véase el comp. N.º 4	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	L
					Metilsulfanilo	
22	35079-58-4	C ₁₄ H ₁₆ S ₄	312,54		R ¹ y R ⁴ juntos forman:	C
						
					R ² y R ³ juntos forman:	
						

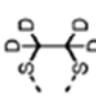
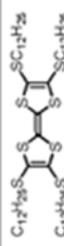
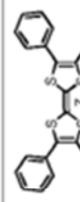
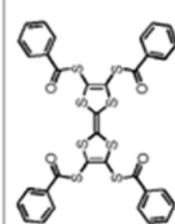
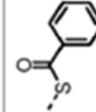
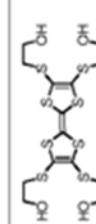
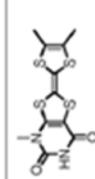
(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
23	2786-70-1	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ S ₂	298,43		R ¹ y R ⁴ juntos forman:	L
24	66946-49-4	C ₁₂ H ₁₂ S ₈	412,74		R ² y R ³ juntos forman:	L
25	104515-79-9	C ₁₄ H ₂₀ S ₈	444,83		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	L
					Etilsulfanilo	
26	64394-47-4	C ₈ O ₂ S ₈	348,60		R ¹ y R ⁴ juntos forman:	L
27	105782-53-4	C ₇₈ H ₁₄₈ S ₈	1342,53		R ² y R ³ juntos forman:	L
28	55052-32-9	C ₁₀ N ₄ S ₄	304,39		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	L
					Octadecilsulfanilo --C≡N Ciano	

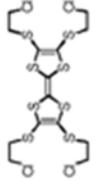
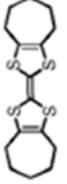
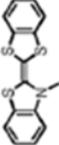
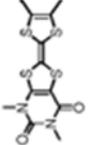
(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	PM	Estructura	Sustituyentes	Ref.
29	106920-34-7	C ₇₀ H ₁₃₂ S ₈	1230,32	 C ₁₀ H ₁₃ S C ₁₀ H ₁₃ S	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	L
30	104515-77-7	C ₄₆ H ₈₄ S ₈	893,68	 C ₁₀ H ₁₃ S C ₁₀ H ₁₃ S	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	L
31	59269-79-3	C ₁₀ H ₄ O ₈ S ₄	380,39	 HOOC HOOC	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	L
32	71938-96-0	C ₂₂ H ₁₆ S ₄	408,62		R ¹ y R ⁴ juntos forman:	C
33	117860-14-7	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ S ₄	338,53		R ² y R ³ juntos forman: R ¹ y R ⁴ juntos forman:	L
34	106920-29-0	C ₂₈ H ₄₄ S ₈	613,15	 C ₁₀ H ₁₃ S C ₁₀ H ₁₃ S	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	L
35	101751-48-8	C ₁₀ D ₈ S ₈	392,74		R ¹ y R ⁴ juntos forman:	L

(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
					R ² y R ³ juntos forman: 	
36	106928-77-2	C ₅₄ H ₁₀₀ S ₈	1005,89	 C ₁₂ H ₂₄ S C ₁₂ H ₂₄ S	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Dodecilsulfanilo 	L
37	56851-13-9	C ₂₀ H ₁₆ S ₄	384,60		R ¹ = R ² = Fenilo 	C
					R ³ = R ⁴ = Metilo	
38	88203-73-0	C ₃₄ H ₂₀ O ₄ S ₈	749,04		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Benzoilsulfanilo 	L
39	329966-57-6	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ S ₆	402,66		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = 2-Cianoetilsulfanilo 	L
40	128258-82-2	C ₁₄ H ₂₀ O ₄ S ₈	508,83		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Metilo 2-hidroxietsilsulfanilo 	L
41	14130-66-5	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S ₄	330,47		R ¹ y R ⁴ juntos forman: Metilo R ² = R ³ = Metilo	L

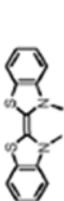
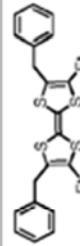
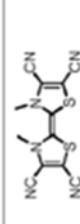
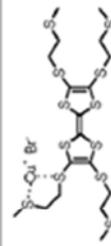
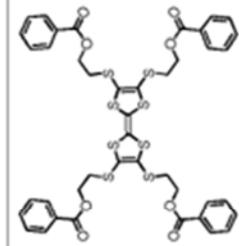
(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
42	128258-77-5	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₄ S ₈	582,61		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	L
43	61940-34-9	C ₁₆ H ₂₀ S ₄	340,59		R ¹ y R ⁴ juntos forman: R ² y R ³ juntos forman:	C
44	420447-12-1	C ₁₅ H ₁₁ NS ₃	301,45		R ¹ y R ⁴ juntos forman: R ² y R ³ juntos forman:	L
45	149130-70-1	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ₄	344,5		R ¹ y R ⁴ juntos forman: R ² = R ³ = Metilo	L

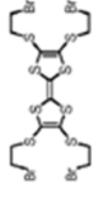
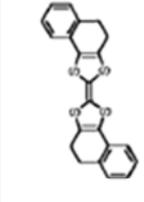
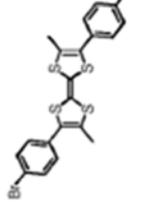
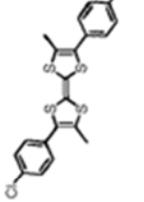
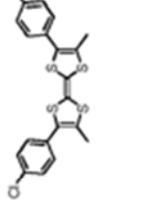
(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
46	129137-82-2	C ₂₂ H ₂₄ S ₁₂	673,21		R ¹ y R ⁴ juntos forman	L
					R ² y R ³ juntos forman:	
47	100760-57-4	C ₂₀ H ₁₆ S ₄	384,60		R ¹ = R ³ =	C
					R ² = R ⁴ =	
48	75258-46-7	C ₂₂ H ₂₀ O ₂ S ₄	444,56		R ¹ = R ² =	C
					R ³ = R ⁴ =	
49	162190-39-8	C ₂₀ H ₂₄ O ₂ S ₈	552,92		R ¹ y R ⁴ juntos forman:	L
					R ² y R ³ juntos forman:	
50	75949-42-7	C ₁₈ H ₂₈ S ₁₂	629,19		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	L

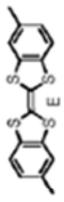
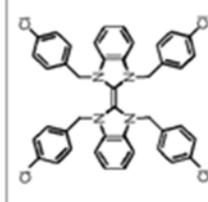
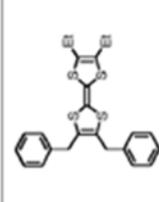
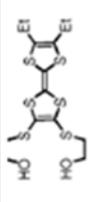
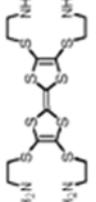
(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
51	21583-22-2	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ S ₂	298,43		R ¹ y R ⁴ juntos forman:	L
					R ² y R ³ juntos forman:	
52	698359-01-2	C ₂₄ H ₂₄ S ₆	504,84		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ =	L
53	169824-85-5	C ₁₂ H ₆ N ₆ S ₂	298,35		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ =	L
54	134665-59-1	C ₁₈ H ₂₈ BrCuS ₁₂	772,64		R ¹ =	L
					Bromuro de 2-(metilitio)etilsulfanilo y cobre	
					R ² = R ³ = R ⁴ =	
55	128258-81-1	C ₄₂ H ₃₆ O ₈ S ₈	925,25		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ =	L
					2-(Metilitio)etilsulfanilo	
					2-(Fenilcarboxi)-etilsulfanilo	

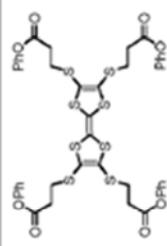
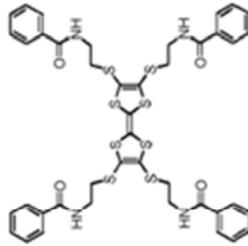
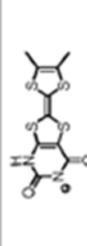
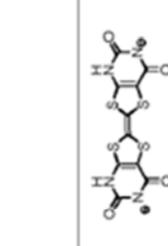
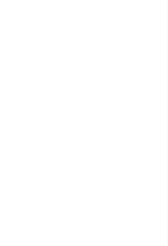
(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
56	128258-78-6	C ₁₄ H ₁₆ Br ₄ S ₈	760,41		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	L
57	1000760-61-0	C ₂₂ H ₁₆ S ₄	408,62		R ¹ y R ⁴ juntos forman: R ² y R ³ juntos forman:	C
58	100760-59-6	C ₂₀ H ₁₄ Br ₂ S ₄	542,39		R ¹ = R ³ = R ² = R ⁴ =	L
59	100760-58-5	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ S ₄	453,49		R ¹ = R ³ =	C
60	83362-96-3	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ S ₄	453,49		R ² = R ⁴ = R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ =	C

(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
61	67855-75-8	C ₁₆ H ₁₂ S ₄	332,53		R ¹ y R ⁴ juntos forman: R ² y R ³ juntos forman:	L
62	1030768-99-0	C ₄₂ H ₃₂ Cl ₄ N ₄	734,54		R ¹ y R ⁴ juntos forman: R ² y R ³ juntos forman:	C
63	883534-04-1	C ₂₄ H ₂₄ S ₆	504,84		R ¹ = R ⁴ = R ² = R ³ =	C
64	551930-23-5	C ₁₄ H ₂₀ O ₂ S ₆	412,70		R ¹ = R ⁴ = R ² = R ³ =	C
65	329908-90-9	C ₁₄ H ₂₄ N ₄ S ₈	504,89		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ =	C

(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
66	325721-85-5	C ₄₂ H ₃₆ O ₈ S ₈	925,25		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	C
67	304692-67-9	C ₄₂ H ₄₀ N ₄ O ₄ S ₈	921,31		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴	C
68	149130-58-5	C ₁₀ H ₇ N ₂ O ₂ S ₄ ⁻	315,44		R ¹ y R ⁴ juntos forman:	C
69	149130-54-1	C ₁₀ H ₂ N ₄ O ₄ S ₄ ²⁻	370,41		R ² = R ³ = R ¹ y R ⁴ juntos forman:	C
70	125113-45-3	C ₆ F ₄ S ₄	276,32		R ² y R ³ juntos forman:	T

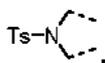
(Continúa)

Comp. #	CAS N.º:	Fórmula	P _M	Estructura	Sustituyentes	Ref.
71	121910-92-7	C ₈ Cl ₄ S ₄	342,14		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Cloro	L
72	99159-47-4	C ₈ Br ₄ S ₄	519,94		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Bromo	L
73	125113-44-2	C ₈ I ₄ S ₄	707,94		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Yodo	L
74	196822-89-6	C ₈ Cl ₄ O ₄	277,87		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Cloro	T
75	196822-87-4	C ₈ Cl ₄ Se ₄	529,72		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Cloro	L
76	196822-88-5	C ₈ Cl ₄ Te ₄	724,28		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Cloro	T
77	351533-94-3	C ₈ Br ₄ Se ₄	707,52		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Bromo	L
78	351533-95-4	C ₈ I ₄ Se ₄	895,52		R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Yodo	L

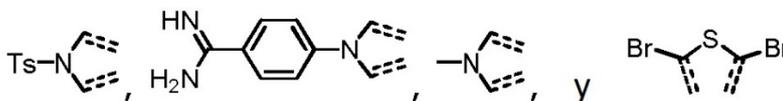
C: disponible comercialmente, T: compuesto teórico, Ej.: véase la sección experimental, L: bibliografía

En otro aspecto según la presente invención, los compuestos de las fórmulas generales 1) y 1) y 2) tienen un peso molecular por debajo de 1700, preferiblemente por debajo de 1600, y más preferiblemente por debajo de 1500. En aún otros aspectos de la invención, el peso molecular de los compuestos puede ser bajo e incluso inferior a 1000.

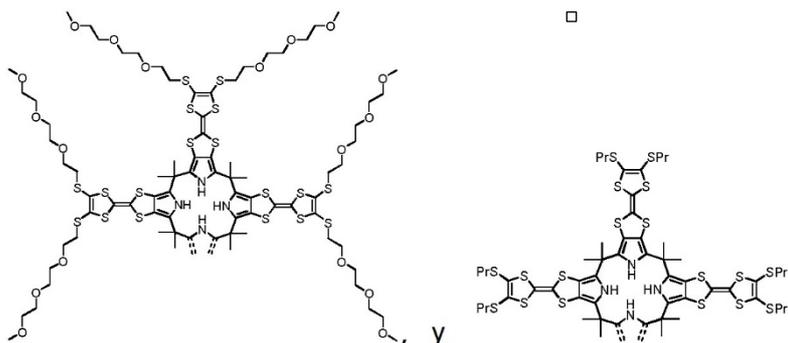
- 5 En aún otro aspecto según la presente invención, los compuestos se seleccionan de la fórmula general 1), donde los heteroátomos X¹ a X⁴ se seleccionan de azufre o selenio; y
 R¹ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁-C₄; metoxicarbonilo; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de carboxamida y ciano; y (4'-[[7-(2-Cianoetilto)-2,3-Dimetoxi-carbonil-6-tio-
 10 metileno]tetratiafulvaleno]-4-bipiridina)metilsulfanilo;
 R² es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁-C₄; metoxicarbonilo; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y ciano;
 R³ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁-C₄; metoxicarbonilo; alquilsulfanilo C₁-C₂₀ tal como pentilsulfanilo; y etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y ciano; y
 15 R⁴ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁-C₄; metoxicarbonilo; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de carboxamida y ciano; o
 R¹ y R⁴ juntos forman:



- 20 En aún otro aspecto según la presente invención, los compuestos se seleccionan de la fórmula general 2), donde los heteroátomos X¹ a X⁴ son azufre; y
 R¹ es un sustituyente seleccionado de 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi); alquilsulfanilo C₁-C₂₀ tal como, por ejemplo, etilsulfanilo y propilsulfanilo;
 R² es un sustituyente seleccionado de metoxicarbonilo; alquilsulfanilo C₁-C₂₀ tal como, por ejemplo, propilsulfanilo,
 25 pentilsulfanilo; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;
 R³ es un sustituyente seleccionado de metoxicarbonilo; alquilsulfanilo C₁-C₂₀ tal como, por ejemplo, propilsulfanilo y pentilsulfanilo; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;
 30 R⁴ es un sustituyente seleccionado de alquilsulfanilo C₁-C₂₀ tal como, por ejemplo, propilsulfanilo; 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi) etilsulfanilo; o R¹ y R⁴ juntos forman



- 35 R² y R³ juntos forman



- 40 Como es evidente a partir de lo anterior, los al menos dos compuestos quimioselectivos pueden seleccionarse de los compuestos que tienen la fórmula general 1), 1) y 2), o los más preferidos de una mezcla de los mismos.

En un aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 1 de la Tabla 1.

- 45 En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 2 de la Tabla 1.

En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 3 de la Tabla 1.

En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 4 de la Tabla 1.

- 50 En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 5 de la Tabla 1.

- En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 6 de la Tabla 1.
- 5 En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 7 de la Tabla 1.
- En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 8 de la Tabla 1.
- En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 9 de la Tabla 1.
- 10 En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 10 de la Tabla 1.
- En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 11 de la Tabla 1.
- 15 En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 12 de la Tabla 1.
- En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 13 de la Tabla 1.
- En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 14 de la Tabla 1.
- 20 En otro aspecto según la presente invención, uno de los al menos dos compuestos es el compuesto 15 de la Tabla 1.
- En otro aspecto según la presente invención, la matriz de sensores comprende al menos dos compuestos diferentes seleccionados de los compuestos 1 a 15 de la Tabla 1.
- 25 En otro aspecto según la presente invención, la matriz de sensores comprende todos los compuestos 1 a 15 de la Tabla 1. En otro aspecto, la matriz de sensores comprende todos los compuestos 1 a 13, así como al menos dos compuestos seleccionados de los compuestos 16 a 78 de la Tabla 1.
- 30 La matriz de sensores según la presente invención con una pluralidad de compuestos quimioselectivos es, por ejemplo, adecuada para la detección de fármacos ilegales. Existen gran cantidad de precursores farmacológicos de contrabando en todo el mundo a través de diversas formas: aeronaves, vehículos de carga y transporte de contenedores. Por lo tanto, este sensor puede ayudar a detectar fácilmente una diversidad de productos químicos y fármacos ilegales, y precursores farmacológicos transportados por individuos, así como escondidos en correos, equipaje y transporte.
- 35 La matriz de sensores según la presente invención también se puede usar para definir la presencia de bacterias en la superficie de las muestras de alimentos. Los alimentos, tales como la carne y el pescado, son en realidad excelentes medios para el crecimiento microbiano debido al alto contenido de agua, los carbohidratos solubles en agua y el nitrógeno no proteico, el pH favorable, y los altos niveles de oxígeno. La industria de fabricación de alimentos requiere
- 40 información rápida sobre la calidad de la materia prima y la mercancía. En general, el deterioro microbiano de los alimentos es un evento relativamente entristecedor, pero si ha ocurrido, entonces los resultados de la actividad microbiana pueden revelarse de diferentes maneras: productos y subproductos del metabolismo microbiano, pigmentos, gases, polisacáridos, aromas y olores. La matriz de sensores en esta competencia puede proporcionar información rápida sobre la presencia de microorganismos metabólicamente activos en la superficie de las muestras
- 45 de alimentos. Por lo tanto, este sensor se puede usar como una herramienta sencilla y rápida, ya que es fácil de usar y se puede proporcionar a un bajo coste. Las mediciones que utilizan la matriz de sensores según la invención se pueden realizar en 2 min o menos. La matriz de sensores de la presente invención se aplicó para detectar la presencia de bacterias en muestras de carne picada y pescado como se muestra en la sección de Ejemplos. El principio de trabajo se basó en la detección e identificación de gases que emanan de las bacterias durante su metabolismo.
- 50 La matriz de sensores según la presente invención también se puede usar para la detección de explosivos y compuestos orgánicos más comúnmente utilizados en el formato en tiempo real en fase líquida. Las características principales de la matriz de sensores se basan en parámetros tales como el límite de detección, el tiempo de respuesta y la alta selectividad. Esas características son muy importantes y esenciales para prevenir ataques terroristas, distribución de narcóticos, fármacos ilegales o en el control ambiental. El sondeo del sensor también se puede realizar
- 55 en fase líquida, por ejemplo, en agua o en disolventes orgánicos polares, y esto puede mejorar las propiedades de detección de la matriz de sensores. La fase líquida es un buen entorno para la detección de analitos en diversas concentraciones. La señal de cambios relevantes en la matriz de sensores a menudo se puede obtener más rápido en fase líquida que en fase gaseosa.
- 60 Por lo tanto, un segundo objeto de la presente invención se refiere al uso de al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes representados por la fórmula general I), donde X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 representan cada uno independientemente un heteroátomo seleccionado de nitrógeno que es NH o nitrógeno sustituido, oxígeno, azufre, selenio, y telurio; y R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o un grupo orgánico o un grupo orgánico metálico; y los enlaces discontinuos representan independientemente entre sí un enlace
- 65

sencillo o un doble enlace; en una matriz de sensores para la detección de analitos y mezclas de los mismos en fase gaseosa o líquida.

5 En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes representados por las fórmulas generales 1) y 2), donde X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 representan cada uno independientemente un heteroátomo seleccionado de nitrógeno que es NH o nitrógeno sustituido por alquilo C₁-C₄ o clorofenilmetilo, oxígeno, azufre, selenio, y telurio; y R¹, R², R³, y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o un grupo orgánico o un grupo orgánico metálico; en una matriz de sensores para la detección de analitos y mezclas de los mismos en fase gaseosa o líquida.

10 En un aspecto de la presente invención, los heteroátomos X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 pueden seleccionarse independientemente como se ha indicado anteriormente.

15 En otro aspecto de la presente invención, los sustituyentes R¹, R², R³, y R⁴ pueden seleccionarse cada uno independientemente como se ha indicado anteriormente.

En otro aspecto de la presente invención, pueden seleccionarse diferentes combinaciones de los heteroátomos X^1 - X^4 y los sustituyentes R¹-R⁴ como se ha indicado anteriormente.

20 En un aspecto del segundo objeto de la presente invención, los al menos dos compuestos diferentes se seleccionan de los compuestos n.º 1 a 15 de la Tabla 1. En otro aspecto de la invención, los compuestos se seleccionan de los compuestos n.º 1 a 13, así como al menos dos compuestos seleccionados de los compuestos n.º 16 a 78 de la tabla 1.

25 Un tercer objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la matriz de sensores según la presente invención, donde al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes que tienen la fórmula general I) se inmovilizan sobre un soporte sólido. En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la matriz de sensores según la presente invención, donde al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes que tienen las fórmulas generales 1) o 2) se inmovilizan sobre un soporte sólido. Estos al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes se inmovilizan espacialmente y se pueden direccionar individualmente.

35 Debe mencionarse que pueden usarse los mismos procedimientos para la preparación de las matrices de sensores tanto para gases como para líquidos y también que son aplicables los mismos soportes sólidos.

40 El soporte sólido de la matriz de sensores puede ser uno a base de Si, tal como silicio policristalino y monocristalino, dióxido de silicio, nitruro de silicio, sílice, vidrio, vidrio de poro controlado, gel de sílice, metálico tal como oro, platino, plata, titanio, vanadio, cromo, hierro cobalto, níquel, cobre, paladio, aluminio, galio, germanio, indio, cinc, aleaciones como telurio de cadmio y seleniuro de cobre-indio, y óxidos metálicos, polímeros sintéticos o naturales tales como poliestireno, polietileno, polipropileno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, polivinilpirrolidona, difluoruro de polivinilo, poliácridonitrilo, metacrilato de polimetilo, politetrafluoroetileno, policarbonato, poliéster, polimida, celulosa, nitrocelulosa, almidón, polisacáridos, caucho natural, caucho de butilo, caucho de estireno butadieno, caucho de silicona, epoxis como SU-8, olefinas policíclicas como topas, materiales fotorresistentes y polímeros conductores como poli(3,4-etilendioxitiofeno) (PEDOT), poliácetileno, politiófeno, polipirrol y polianilina, a base de carbono tales como carbono vítreo, pasta de carbono, grafito, nanotubos de carbono y grafeno. Los soportes sólidos preferidos son gel de sílice, dióxido de silicio, nitruro de silicio, oro, platino, poliimida, nitrocelulosa, difluoruro de polivinilo, poliéster, polipropileno, nylon, politetrafluoroetileno, poliamida, carbono vítreo, pasta de carbono, grafito, nanotubos de carbono y grafeno.

50 En aún otro aspecto de la presente invención, los al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes se inmovilizan sobre un soporte sólido y sus ubicaciones en la matriz son como se ilustra en la Figura 1.

55 En otra realización de la presente invención, los compuestos 1 a 13 de la Tabla 1 se inmovilizan sobre un soporte sólido junto con otros dos compuestos seleccionados de la Tabla 1.

60 En la fase gaseosa, el conjunto de compuestos quimioselectivos puede exponerse a vapores saturados de analitos (por ejemplo, acetona, ácido acético, DNT, ácido fórmico, ácido clorhídrico, metanol, etanol, propanol y tolueno como se describe en el Ejemplo 4). Como alternativa, los vapores se pueden pasar sobre la matriz utilizando una celda de flujo y una bomba. Se pueden detectar bajas concentraciones de compuestos menos volátiles como explosivos utilizando un preconcentrador de muestras seguido de calentamiento de la muestra que lleva los vapores a la matriz.

65 En la fase líquida, el conjunto de compuestos quimioselectivos puede sumergirse en el líquido, o el líquido se puede pasar sobre la matriz utilizando un sistema fluido. Para su uso en fase líquida, se prestará especial atención en la selección del compuesto quimioselectivo para evitar la purga de los compuestos en contacto con el líquido.

Por lo tanto, en un cuarto objeto, la presente invención se refiere al uso de la matriz de sensores según la presente invención para la detección y/o identificación de un analito, o mezclas del mismo, en fase gaseosa o líquida. Por lo tanto, si no se produce la purga en la fase líquida, se puede usar la misma matriz de sensores tanto en fase líquida como gaseosa.

5 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de la matriz de sensores según la presente invención para la detección y/o identificación de un analito, o mezclas del mismo, tales como un compuesto orgánico volátil, o mezclas de los mismos, en fase gaseosa.

10 En un aspecto, la presente invención se refiere al uso de la matriz de sensores según la presente invención para la detección y/o identificación de un compuesto orgánico volátil, o mezclas de los mismos, en fase gaseosa. La fase gaseosa puede ser aire ambiente o puede ser un gas portador inerte como nitrógeno o argón. La matriz también puede ser útil en la detección e identificación de compuestos orgánicos volátiles en presencia de vapor de agua en el aire.

15 En otro aspecto de la presente invención, el analito, o mezclas del mismo, son aminas, alcoholes, ácidos carboxílicos, cetonas, sulfuros, tioles, explosivos, compuestos tóxicos, toxinas, fármacos y precursores farmacológicos, narcóticos, venenos y contaminantes ambientales, gases de escape por la quema de combustibles (NOx y SOx).

20 En otro aspecto de la presente invención, el compuesto orgánico volátil, o mezclas de los mismos, son aminas, alcoholes, ácidos carboxílicos, aldehídos, cetonas, sulfuros, tioles, explosivos, compuestos tóxicos, toxinas, fármacos, narcóticos, venenos y contaminantes ambientales.

25 En otro aspecto de la presente invención, la matriz de sensores se puede usar para detectar el deterioro y/o la frescura de los alimentos basándose en la detección e identificación de gases que emanan de las bacterias durante su metabolismo.

En otro aspecto de la presente invención, la matriz de sensores se puede usar para la detección de compuestos de intoxicación por vapor en materiales plásticos y muebles en la fase gaseosa.

30 Para cada aplicación, los compuestos quimioselectivos de la matriz de sensores se seleccionarán para abordar las restricciones operativas, por ejemplo, cambios ambientales tales como temperatura, humedad y otros interferentes, que dan lugar a falsos positivos y falsos negativos. Cada matriz se puede optimizar según la complejidad de la aplicación particular.

35 Un procedimiento para detectar e identificar un analito, o mezclas del mismo, en un gas comprende:

obtener una primera medición de la matriz de sensores según la presente invención antes de la exposición al (en ausencia del) uno o más analitos,

exponer la matriz de sensores al uno o más analitos en fase gaseosa o líquida,

40 obtener una segunda medición de la matriz de sensores después de la exposición al uno o más analitos, y analizar una diferencia entre la primera medición y la segunda medición.

45 En un aspecto, la primera y segunda mediciones se realizan mediante mediciones electroquímicas, mediciones fotónicas, mediciones de conductividad, mediciones colorimétricas, etc., o mediante una serie de mediciones diferentes. Los cambios de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos quimioselectivos de la matriz pueden detectarse mediante un transductor o un conjunto de transductores. Por ejemplo, los cambios de color pueden detectarse mediante mediciones de transmisión o mediante mediciones de reflexión utilizando, por ejemplo, cámaras ccd estándar o un escáner de superficie plana. Otros procedimientos de transducción pueden medir el cambio en la masa, por ejemplo, usando matrices en voladizo por cambio en la frecuencia de resonancia, o dispositivos de onda acústica, cambio en la tensión superficial usando voladizos, cambio en el potencial de superficie usando matrices MOSFET, cambio en la conductividad, por ejemplo, usando matrices de polímeros conductores o grafeno. El cambio individual de cada compuesto quimioselectivo en la matriz se analiza a continuación mediante procedimientos de reconocimiento de patrones para analizar, identificar o clasificar el analito o la mezcla de analitos.

55 El análisis de una diferencia entre la primera y la segunda mediciones da una huella del uno o más analitos en la fase gaseosa o líquida. La medición inicial registrará el entorno ambiental de las sustancias interferentes, mientras que la segunda medición registrará el cambio causado por la presencia del analito o analitos más el entorno. Calcular el mapa de diferencias entre las dos mediciones dará la huella del analito o analitos en solitario.

60 Cuando se usa una técnica colorimétrica como procedimiento de transducción, cada compuesto en la matriz cambia de color. Un cambio en una firma de color indica la presencia de analitos conocidos o desconocidos. Cada tinte elegido reacciona quimioselectivamente con los analitos de interés. Las imágenes digitales de la matriz de tinte antes y después de la exposición a los analitos crean un mapa de diferencias de color que compone una huella única para cada analito. Para extraer el código de color de cada tinte, debe ubicarse la posición de cada tinte en la imagen. Cada tinte se representa usando el esquema de color rojo, verde y azul. En este modelo, cada color se proporciona como

65

rojo, verde y azul (RGB); los valores RGB se dan en el rango de enteros 0-255. La intensidad mínima del color da negro (0;0;0) y la máxima el color blanco (255;255;255). Una vez que el tinte se ha localizado y convertido en valores RGB, se calcula el valor de la mediana de cada tinte. La mediana en lugar de la media se usa para que sea más fuerte al ruido y los valores atípicos.

5 En otro aspecto de la presente invención, el uno o más analitos se identifican en 30-120 s después de la exposición a la fase gaseosa o líquida. En otro aspecto de la invención, el uno o más analitos se identifican en menos de 30 s. Se contempla que la sensibilidad del sensor aumentará, detectando analitos en diversas concentraciones y calculando la cinética de reacciones relevantes.

10 En otra realización de la presente invención, el uno o más analitos se identifican después de varias semanas de exposición a la fase gaseosa o líquida.

15 Debe observarse que las realizaciones y características descritas en el contexto de uno de los aspectos de la presente invención también se aplican a los demás aspectos de la invención.

20 Todas las referencias de patentes y no pertenecientes a patentes citadas en la presente solicitud, se incorporan por la presente por referencia en su totalidad. La invención se describirá ahora con más detalle en los siguientes ejemplos y figuras no limitantes.

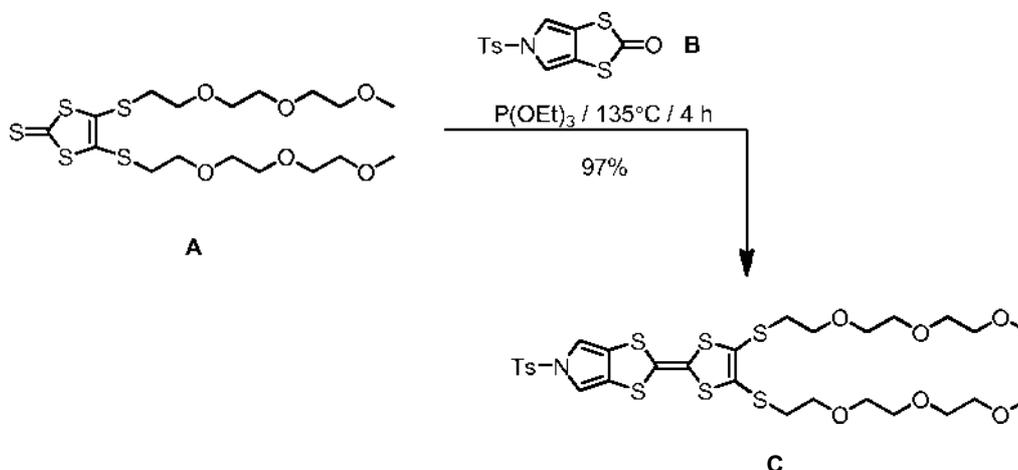
Ejemplos

Procedimientos sintéticos

25 **Síntesis de 2-(4,5-Bis[2-{2-(2-metoxietoxi)etoxi}etil]tio)-1,3-ditio-2-ilideno)-5-metil-1,3-ditio[4,5-c]pirrol (compuesto 9)**

Etapa A

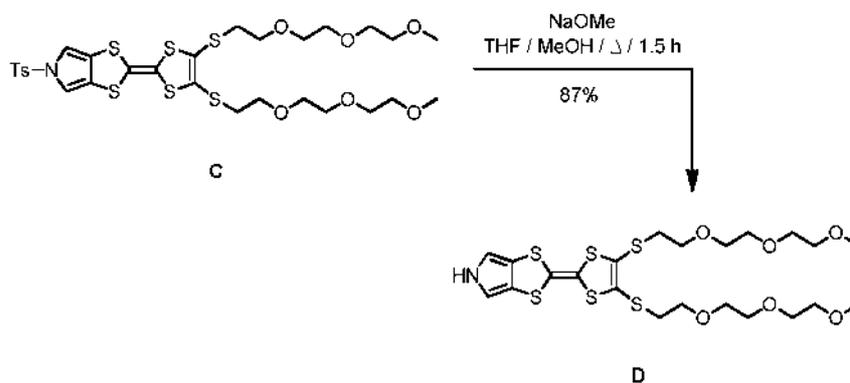
30 2-(4,5-Bis[2-{2-(2-metoxietoxi)etoxi}etil]tio)-1,3-ditio-2-ilideno)-5-tosil-1,3-ditio[4,5-c]pirrol (**C**)



35 4,5-Bis[2-{2-(2-metoxietoxi)etoxi}etil]tio)-1,3-ditio-2-tiona (**A**) (véase Lyskawa, J., y col., Tetrahedron, 2006. 62(18): pág. 4419-4425) (4,50 g, 9,18 mmol) y 5-tosil-1,3-ditio[4,5-c]pirrol-2-ona (**B**) (véase Jeppesen, J.O., y col., Organic Letters, 1999. 1(8): pág. 1291-1294) (1,91 g, 6,14 mmol) se suspendieron en $P(OEt)_3$ anhidro (100 ml) y se pusieron en un baño de aceite calentado previamente ($135^\circ C$). Después de 10 y 20 min, respectivamente, se añadió $\frac{1}{2}$ equiv. más de **A** ($2 \times 2,25$ g, $2 \times 4,59$ mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 h más. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la precipitación mediante la adición de MeOH (150 ml), la filtración y la cromatografía en columna [SiO_2 , $CHCl_3:EtOAc$, 2:1 v/v, Fr = 0,2], se obtuvo **C** en forma de un sólido de color naranja (4,51 g, 97 %). P.f.: $46 - 48^\circ C$. MS (MALDI): m/z (%) = {753 (M^+ , 28), 599 ([M - Ts] $^+$, 100)}.

45 Etapa B

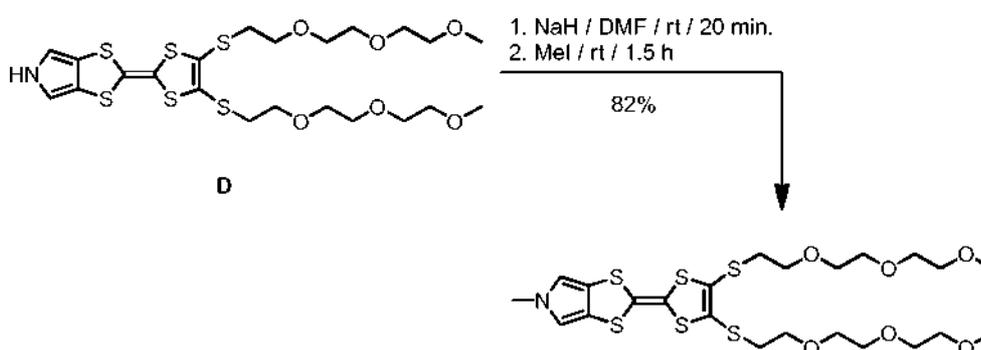
2-(4,5-Bis[2-{2-(2-metoxietoxi)etoxi}etil]tio)-1,3-ditio-2-ilideno)-1,3-ditio[4,5-c]pirrol (**D**)



El compuesto **C** (4,48 g, 5,94 mmol) se disolvió en THF anhidro (200 ml) y MeOH anhidro (70 ml), y se desgasificó con N₂ durante 20 min. A esta solución se le añadió NaOMe i MeOH (25 %, 3,21 g, 59,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió H₂O (250 ml) y la mezcla se extrajo con CHCl₃ (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (2 x 150 ml), se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se sometió posteriormente a cromatografía en columna [SiO₂, CHCl₃:MeOH, 95:5 v/v, Tr = 0,4], a partir de lo cual se obtuvo **D** en forma de un aceite de color amarillo (3,11 g, 87 %). MS (MALDI): *m/z* (%) = {600 (M⁺, 100)}.

Etapa C

2-(4,5-Bis[2-{2-(2-metoxietoxi)etoxi}etilthio]-1,3-ditiol-2-ilideno)-5-metil-1,3-ditiolo[4,5-c]pirrol (**9**)

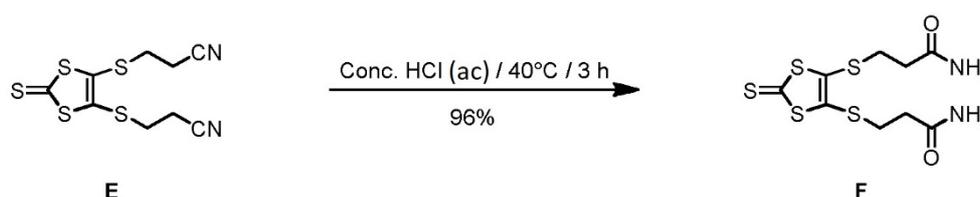


El compuesto **D** (890 mg, 1,48 mmol) se disolvió en DMF anhidra (125 ml) y se desgasificó con N₂ durante 15 min, después de lo cual se añadió NaH (60 % v/v de suspensión en aceite mineral, 400 mg, 240 mg, 10,0 mmol), por lo que el color cambio de amarillo a naranja. Después de 20 min, se añadió Mel (3,37 g, 23,7 mmol) a la mezcla, dando como resultado un cambio de color de nuevo a amarillo. Después de 1,5 h, el exceso de Mel se eliminó por separación con N₂ durante 15 min, seguido de la adición gota a gota de una solución sat. de NaCl (50 ml) hasta que ya no se pudo observar desprendimiento de gas. Después de la extracción con CHCl₃ (250 ml), lavado con NaCl sat. (2 x 250 ml), H₂O (250 ml), y secado (MgSO₄), el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna [SiO₂, CHCl₃:MeOH, 98:2 v/v, Fr = 0,3], a partir de lo cual el compuesto **9** se obtuvo en forma de un aceite de color naranja (749 mg, 82 %). MS (MALDI): *m/z* (%) = {613 (M⁺, 100)}.

Síntesis de 2,3-Bis(2-amidoetilthio)-6,7-bis(2-(4-nitrofenil)etilthio)-tetratífulvaleno (compuesto 3)

Etapa A

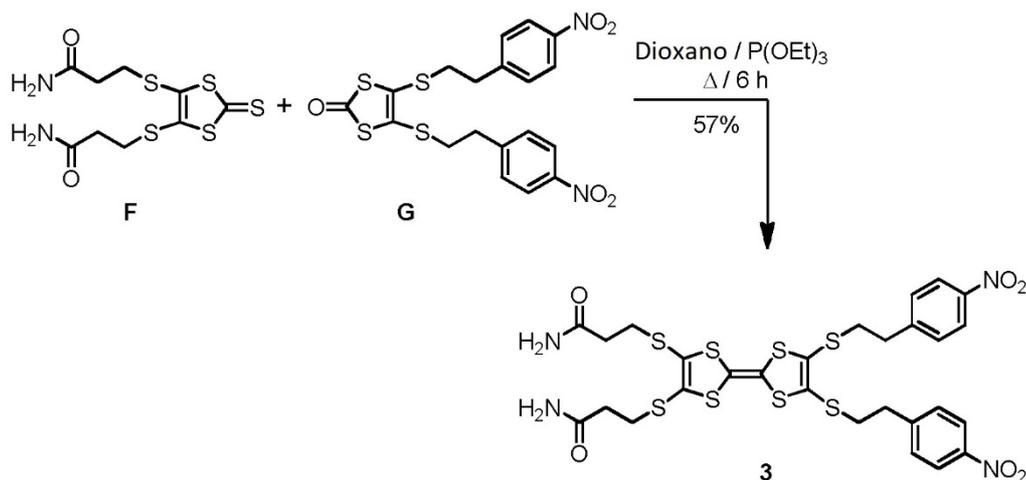
4,5-Bis(2-amidoetilthio)-1,3-ditiol-2-tiona (**F**)



Se suspendió 4,5-Bis(2-cianoetiltilio)-1,3-ditio-2-tiona (**E**) (véase N. Svenstrup y col., *Synthesis*, 1994, 8, 809-812) (4,08 g, 13,4 mmol) en HCl conc. (320 ml) y se calentó a 40-42 °C durante 3 h. Después, la suspensión se vertió en una mezcla de hielo/H₂O (400 ml) y el producto **F** se aisló por filtración, se lavó con cantidades copiosas de H₂O y se secó al vacío. La recrystalización en 2-metoxietanol/H₂O produjo **F** en forma de agujas de color amarillo pálido (4,38 g, 96 %). MS (EI): m/z (%) = {340 (M+, 64), 166 (30), 72 (100)}.

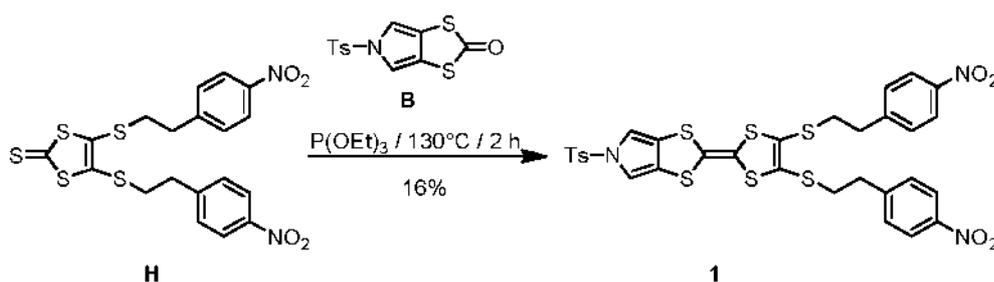
Etapa B

2,3-Bis(2-amidoetiltilio)-6,7-bis(2-(4-nitrofenil)etiltilio)-tetratiafulvaleno (compuesto 3)



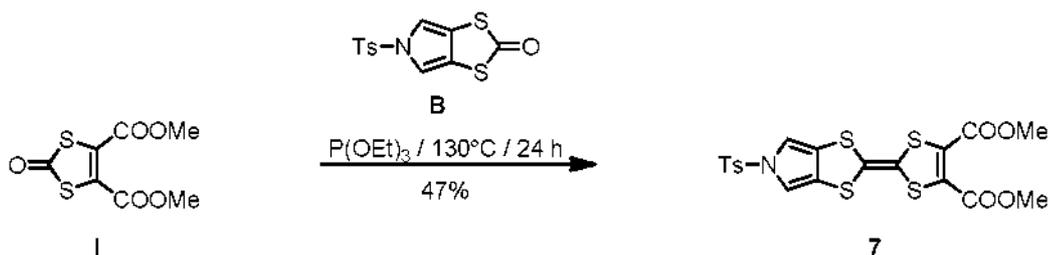
4,5-Bis(2-amidoetiltilio)-1,3-ditio-2-tiona (**F**) (0,63 g, 1,85 mmol) y 4,5-bis(2-(4-nitrofenil)etiltilio)-1,3-ditio-2-tiona (**G**) (véase K.B. Simonsen y col., *Angew. Chem., Int. Ed.*, 1999, 38 (10), 1417-1420) (1,33 g, 2,77 mmol) se suspendieron en una mezcla de dioxano desgasificado anhidro (250 ml) y fosfito de trietil (45 ml) y se calentó a reflujo durante 6 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente y la eliminación de los disolventes al vacío, el residuo se lavó con cantidades copiosas de MeOH y se secó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, I) CH₂Cl₂, II) CH₂Cl₂/MeOH, 97:3, III) CH₂Cl₂/MeOH, 94:6] produciendo el compuesto **3** en forma de un sólido de color naranja (0,82 g, 57 %). P.f.: 191-193 °C. MS (FAB): m/z (%) = {772 (M+)}.

Síntesis de 2-(4,5-Bis[2-(4-nitrofenil)etiltilio]-1,3-ditio-2-ilideno)-5-tosil-1,3-ditio[4,5-c]pirrol (compuesto 1)



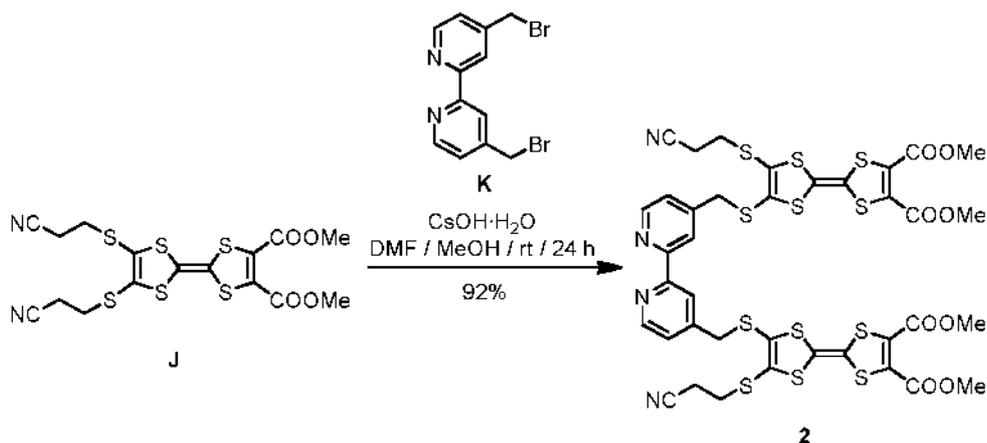
5-Tosil-1,3-ditio[4,5-c]pirrol-2-ona (**B**) (véase Jeppesen, J.O., y col., *Organic Letters*, 1999, 1(8): pág. 1291-1294) (0,62 g, 2,00 mmol) y 4,5-bis(2-(4-nitrofenil)etiltilio)-1,3-ditio-2-tiona (**H**) (véase D. Damgaard y col., *J. Mater. Chem.*, 2000, 10, 2249-2258) (2,00 g, 4,00 mmol) se disolvieron en fosfito de trietil (15 ml) y se calentaron a 130 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, CH₂Cl₂]. La banda de color rojo se recogió, el disolvente se eliminó al vacío, y el residuo recrystalizó en CHCl₃/éter de petróleo (p.e. 60-80 °C) para dar gránulos de color naranja del compuesto **1**, (0,24 g, 16 %); P.f.: 143-144 °C. PDMS (m/z): 759,3.

Síntesis de 2-(4,5-Bis[metoxicarbonil]-1,3-ditio-2-ilideno)-5-tosil-1,3-ditio[4,5-c]pirrol (compuesto 7)



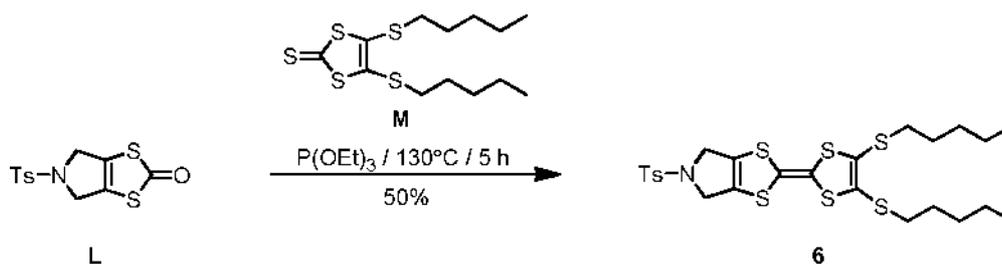
5 5-Tosil-1,3-ditiolo[4,5-c]pirrol-2-ona (**B**) (véase Jeppesen, J.O., y col., Organic Letters, 1999. 1(8): pág. 1291-1294) (0,75 g, 2,40 mmol) y 4,5-bis(metoxi-carbonilo)-1,3-ditiol-2-ona (**I**) (véase Baffreau, J., F. Dumur, y P. Hudhomme, Organic Letters, 2006. 8(7): pág. 1307-1310) (3,20 g, 13,7 mmol) se mezclaron en *o*-xileno (80 ml) y se calentaron a 130 °C. Se añadió fosfito de trietilo (8 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 130 °C durante 12 h, después de lo cual se añadió una segunda porción de **I** (1,6 g, 6,8 mmol). El calentamiento se continuó durante 12 h más. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, PhMe/EtOAc, 1:0 -> 4:1 v/v]. Esto proporcionó, después de la eliminación de los disolventes al vacío, el producto **7** en forma de un aceite rojo que solidificó al dejarlo en reposo. La recrystalización en EtOAc/éter de petróleo produjo **7** en forma de agujas de color rojo (0,58 g, 47 %). P.f.: 166-167 °C. MS (EI): *m/z* (%) = {513 (M⁺, 57), 358 ([M-Ts]⁺, 100)}.

Síntesis de Bis-TTF (compuesto 2)



15 Se disolvió 2,3-bis(2-cianoetilthio)-6,7-bis(metoxicarbonilo)tetratífulvaleno **J** (véase K. B. Simonsen y col., Synthesis, 1996, 3, 407-418) (1,84 g, 3,75 mmol) en DMF anhidra (120 ml) y se desgasificó con N₂ durante 15 min. Se disolvió CsOH·H₂O (0,66 g, 3,94 mmol) en MeOH anhidro desgasificado (10 ml) y se añadió gota a gota durante 1 h a la solución anterior. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 40 min más, antes de la adición en una porción de 4,4'-bis(bromometil)-2,2'-bipiridina (**K**) (véase Ashton, P.R., y col., Chemistry - A European Journal, 1998. 4(4): pág. 590-607), disuelta en DMF anhidra (15 ml). Después de la agitación durante una noche, el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ (250 ml) y se lavó con H₂O (200 ml), NaCl sat. (4 x 200 ml) y H₂O (200 ml) y se secó (Na₂SO₄), antes de eliminar el disolvente al vacío. El residuo restante se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 100:2] proporcionando el compuesto **2** en forma de un compuesto de color rojo oscuro (1,81 g, 92 %). MS (FAB): *m/z* (%) = {1054 (M⁺)}

Síntesis de 2-(4,5-Bis[n-pentiltio]-1,3-ditiol-2-ilideno)-4,6-dihidro-5-tosil-1,3-ditiolo[4,5-c]pirrol (compuesto 6)



30 1,3-Dihidro-N-tosil-1,3-ditiolo[4,5-c]pirrol-2-ona (**L**) (véase Jeppesen, J.O., y col., Organic Letters, 1999. 1(8): pág. 1291-1294) (1,69 g, 5,4 mmol) y 4,5-bis(n-pentiltio)-1,3-ditiol-2-ona (**M**) (véase B. M. Pedersen y col., Eur. J. Inorg.

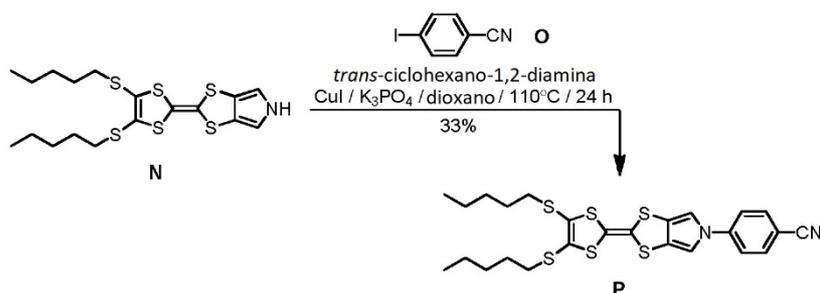
Chem., 2006, 15, 3099-3104) (1,50 g, 5,00 mmol) se mezclaron en fosfito de trietilo destilado (20 ml) y se calentaron rápidamente a 130 °C. Se añadieron dos porciones más de **M** (a 0,9 g, 3 mmol) después de 10 y 20 min, respectivamente. Después, la reacción se agitó a 130 °C durante 5 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió MeOH (150 ml) y el precipitado formado se recogió y se lavó con MeOH (3 x 20 ml) para dar un polvo de color amarillo. Este producto en bruto se disolvió de nuevo en una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH, 1:1 (100 ml). La solución se redujo al vacío a aproximadamente la mitad del volumen y el precipitado que se formó se recogió en forma de un polvo amarillo que se sometió a cromatografía en columna [SiO₂, PhMe/CH₂Cl₂, 9:1 v/v]. Esto proporcionó el compuesto **6** en forma de agujas de color naranja (1,63 g, 50 %), p.f.: 136-137 °C.

10 Síntesis de 2-(4,5-Bis[pentiltio]-1,3-ditiol-2-ilideno)-5-(p-amidinofenil)-1,3-ditiolo[4,5-c]pirrol (compuesto 8)

Etapa A

2-(4,5-Bis[pentiltio]-1,3-ditiol-2-ilideno)-1,3-ditiolo[4,5-c]pirrol (**P**)

15



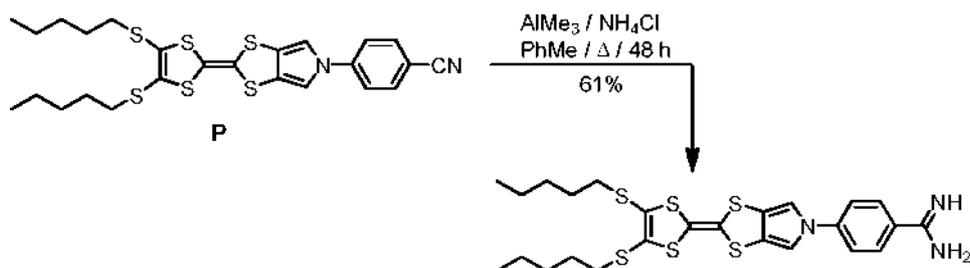
20 2-(4,5-Bis[pentiltio]-1,3-ditiol-2-ilideno)-1,3-ditiolo[4,5-c]pirrol (**N**) (véase Jeppesen, J.O., y col., The Journal of Organic Chemistry, 2000. 65(18): pág. 5794-5805) (0,34 g, 0,75 mmol) se mezcló con **O** (0,34 g, 1,51 mmol), K₃PO₄ (0,34 g, 1,51 mmol), CuI (0,03 g, 0,08 mmol), y trans-ciclohexano-1,2-diamina (0,02 ml, 0,15 mmol) en dioxano anhidro (2 ml) en un tubo Schlenk secado al horno y se calentó a 110 °C en un baño de aceite durante 24 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió EtOAc (100 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con EtOAc (50 ml). El compuesto **P** se usó sin purificación adicional (0,13 g 33 %).

25

Etapa B

2-(4,5-Bis[pentiltio]-1,3-ditiol-2-ilideno)-5-(p-amidinofenil)-1,3-ditiolo[4,5-c]pirrol (**8**)

30



35 A una suspensión de NH₄Cl (0,29 g, 8,65 mmol) en PhMe (5 ml) se le añadió cuidadosamente AlMe₃ (14 ml, 2 M en PhMe, 0,28 mol) y se agitó durante 1,5 h. A ésta se le añadió **P** (0,15 g, 0,27 mmol) en PhMe (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 48 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió NH₄Cl (3,15 g, 94,0 mmol) y se siguió de la adición muy cuidadosa de NaOH 4 M (12 ml). La mezcla de reacción se vertió a continuación en NaOH 4 M (100 ml) y la fase orgánica se aisló. Después del secado (MgSO₄) y la evaporación del disolvente al vacío el residuo restante se sometió a cromatografía en columna [SiO₂, CH₂Cl₂, Fr = 0,5], produciendo el compuesto **8** en forma de un polvo de color amarillo (95,1 mg, 61 %).

40

Matriz de sensores

Ejemplo 1 Preparación de la matriz de sensores a mano

45 Se eligieron los compuestos 1-15 de la lista de compuestos en la Tabla 1. Para preparar la matriz de sensores, los compuestos quimiosselectivos con los números dados 6, 8, 10, 13 y 15 se disolvieron en 1,2-diclorobenceno (Sigma, St. Louis, EE. UU.), y los compuestos quimiosselectivos con los números dados 1-5, 7, 9, 11, 12 y 14 se disolvieron en

DMSO (Sigma, St. Louis, EE. UU.) para obtener una concentración final del 1 % (p/v). Las soluciones madre de los compuestos se almacenaron en matraces de color pardo a temperatura ambiente. Inmediatamente después de la preparación de las soluciones, los compuestos quimioselectivos se inmovilizaron sobre un soporte sólido (Kieselgel 60F254, Merck KGaA, Alemania). La posición y la estructura de los compuestos se muestran en la Figura 1. El volumen de los compuestos quimioselectivos aplicados fue de 1 μ l por mancha. Cada mancha individual tenía aproximadamente 1,5 mm de diámetro con un tamaño total de la matriz de sensores de aproximadamente 2,5 cm x 2,5 cm. Las imágenes se escanearon a través de un escáner de superficie plana común (escáner Epson V750-M Pro Perfection) directamente después de la inmovilización de los compuestos.

10 **Ejemplo 2 Preparación de la matriz de sensores por micromanchado**

Las 15 soluciones de los compuestos descritos en el Ejemplo 1 se usaron para preparar una matriz de sensores miniaturizados usando un instrumento de manchado por microcontacto Spotbot2 (Arrayit, Sunnyvale, CA, EE. UU.) con un pin SMP3 montado. El espaciado entre manchas fue de 150 μ m. El pin tiene una superficie plana, un canal de absorción definido que permite la carga de 0,25 μ l de una muestra y produce manchas de 110 μ m de diámetro. El soporte sólido utilizado aquí fue tanto una membrana Kieselgel 60F254 (Merck KGaA, Alemania) como una membrana de nitrocelulosa (Schleicher & Schuell, Dassel, Alemania). No se determinó el volumen por mancha (se esperaba un volumen de entrega de 600 pl en una superficie de portaobjetos de microscopio). Se obtuvieron imágenes de la micromatriz impresa utilizando un microscopio estereoscópico Olympus con una cámara en color Olympus (Olympus, Center Valley, PA, EE. UU.). La Figura 2 muestra los resultados de la matriz de sensores impresos en una membrana de nitrocelulosa antes de la exposición a los analitos. Cada mancha tenía aproximadamente 110 μ m de diámetro y el tamaño total de la matriz de sensores era de aproximadamente 1,5 mm x 2,0 mm.

25 **Ejemplo 3 Uso de diferentes soportes sólidos**

Se usaron diferentes soportes sólidos para preparar la matriz de sensores según la invención: las placas Kieselgel 60F254 (Merck KGaA, Alemania, membranas PVDF con propiedades hidrófilas (Millipore Corporation, Billerica, MA, EE. UU.), membranas de nitrocelulosa (Schleicher & Schuell, Dassel, Alemania), polipropileno, poliéster, éster mixto de nitrocelulosa, nylon, polietersulfona, membranas de Teflón, y fibra de vidrio eran de Stelitech (Sterlitech Corporation, Kent, WA, EE. UU.). Los compuestos quimioselectivos se depositaron manualmente directamente sobre el soporte sólido o se depositaron usando la técnica de micromanchado como se describe en el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, respectivamente. La Figura 2 muestra los experimentos de micromanchado usando membrana de nitrocelulosa.

35 **Ejemplo 4 Detección de vapores orgánicos e inorgánicos**

Analitos: acetona, ácido acético, 1,2-diclorobenceno, 2,4-dinitrotolueno (DNT), ácido fórmico, ácido clorhídrico, metanol, propanol, tolueno se obtuvieron en Sigma (St. Louise, MO, EE. UU.). Se pidió etanol a Solvaco Chemicals AB (Dramstadt, Alemania). Todos los productos químicos fueron de grado analítico y se usaron sin purificación adicional. Las matrices de sensores se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. Después del escaneo, cada matriz se expuso a vapores de analitos saturados a temperatura ambiente (DNT a 100 °C) durante dos minutos. Las mediciones de control se realizaron a temperatura ambiente y a temperatura elevada de 100 °C, respectivamente con aire ambiente. Después de la exposición a analitos, cada matriz se escaneó de nuevo. Cada análisis se realizó por triplicado.

Se diseñó una matriz de sensores colorimétricos para la detección de COV y DNT en una fase gaseosa utilizando 15 compuestos quimioselectivos (compuestos 1 a 15 de la Tabla 1). Los compuestos se inmovilizaron sobre placas de gel de sílice en el volumen de trabajo de 1 μ l. Dado que el transporte de masa y la respuesta temporal son valores correlacionados, se prepararon condiciones saturadas de analitos (acetona, ácido acético, DNT, ácido fórmico, ácido clorhídrico, metanol, etanol, propanol y tolueno). La detección de acetona, ácido acético, ácido fórmico, ácido clorhídrico, metanol, etanol, propanol y tolueno se realizó a 24 °C. Se detectó DNT a la temperatura elevada de 100 °C. Las medidas de control se realizaron a 24 °C y 100 °C, respectivamente. Las imágenes se escanearon dos veces a través de un escáner de superficie plana común (escáner Epson V750-M Pro Perfection), la primera vez inmediatamente después de la inmovilización de compuestos quimioselectivos y la segunda vez después de la exposición a analitos. La duración del experimento fue de 2 minutos para cada analito. Las imágenes se obtuvieron a 600 manchas por pulgada en el formato de color RGB. Los resultados se analizaron utilizando el software MatLab. Usando el esquema de color rojo, verde y azul, se analizaron los cambios de color para cada compuesto antes y después de la exposición al analito. Los cambios de color de cada tinte se analizaron usando el esquema de color rojo, verde y azul. En este modelo, cada color se proporciona como color rojo, verde y azul (RGB) con valores RGB dados en el rango entero 0-255. La intensidad mínima del color da negro (0,0;0) y la máxima el color blanco (255;255;255). Después de ubicar el tinte y convertirlo a valores RGB, se calculó el valor de mediana de cada uno. Se utilizó la mediana en lugar de la media para que fuesen más robustos al ruido y los valores atípicos. Se obtuvo un mapa de diferencias de los valores de los colores rojo, verde o azul después de la exposición menos el valor del color rojo, verde o azul antes de la exposición. Dado que el esquema de color RGB no permite valores negativos, se tomó la diferencia absoluta. Además, para mejorar la visibilidad de los mapas de diferencias de colores, los valores RGB se escalaron primero con un factor de 5 y después cambiaron de 5 a 10. Los casos en los que el mapa de diferencias

(antes del escalado) dio como resultado un valor de color inferior a 3, el píxel se redondeó a un valor de color de 0 (véase la Tabla 2 a continuación).

5 Mediante el uso de compuestos quimioselectivos se pudo aplicar la matriz de sensores colorimétricos para detectar compuestos orgánicos volátiles, como acetona, ácido acético, etanol, ácido fórmico, ácido clorhídrico, metanol, propanol y tolueno, y también para sondear explosivos, como DNT en la fase gaseosa. Los patrones de cambio de color manifiestan la presencia de objetivos específicos o determinados, en otras palabras, los patrones de cambio de color observados indican un vapor particular del analito individual o una mezcla de analitos. Las imágenes digitales de las matrices antes y después de la exposición se pueden usar para generar el mapa de diferencias de color por sustracción de píxeles. Un mapa de diferencias puede componer una huella única para cada analito o su mezcla. Para cada analito se obtuvo el perfil de cambio de color promedio y se mostró en las Figuras 3 y 4.

15 El sensor colorimétrico resultante se usó para el análisis de vapor de acetona, ácido acético, etanol, ácido fórmico, ácido clorhídrico, metanol, propanol, tolueno y DNT. El análisis demuestra la similitud familiar en la respuesta entre compuestos con propiedades orgánicas comunes: alcoholes, ácidos orgánicos e inorgánicos, cetonas y arenos. La fuerte señal se obtuvo en presencia de ácidos, el perfil de cambios de color muestra la diferencia significativa entre los ácidos inorgánicos y orgánicos (Figura 3). Mediante el uso de la matriz de compuestos quimioselectivos fue posible identificar alcoholes estrechamente relacionados; algunos compuestos cambiaron selectivamente de color en presencia de metanol (comp. n.º 3, 4, 6, 6, 7, 9, 10, 14, 15), etanol (comp. n.º 6, 9, 10) y propanol (comp. n.º 6, 9, 10). Algunos compuestos cambiaron selectivamente de color en presencia de ácido clorhídrico (n.º 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, y 15), ácido fórmico (n.º 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, y 15), ácido acético (comp. n.º 2, 12, 13, 14, y 15), acetona (comp. n.º 6, 10, 13), tolueno (comp. n.º 12, 13, 15), DNT (comp. n.º 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, y 15).

25 Dado que los explosivos tienen baja presión de vapor en condiciones ambientales, el DNT se calentó hasta 100 °C para aumentar el vapor del analito. Se utilizará el mismo principio de trabajo en el sensor comercializado. El portaobjetos con los compuestos quimioselectivos inmovilizados ordinarios también se calentó a la misma temperatura elevada; estos resultados se usaron como control. Los resultados obtenidos se presentan en la Figura 3. Según los datos evaluados, los compuestos quimioselectivos no solo pudieron detectar analitos específicos, sino que también pudieron cambiar el patrón de color específicamente a alta temperatura - Control a 100 °C (comp. n.º 2, 3, 4, 7, 9, 12, 13, 14 y 15) (Figura 3).

35 **Tabla 2.** Propiedades de los compuestos que dan como resultado cambios de color en colores reales y en formato de color RGB. Los colores RGB se generaron después del cálculo matemático de los cambios de color, y se presentaron como el valor absoluto de los valores Rojo, Verde y Azul obtenidos independientemente de cada mancha de tinte a medida que la diferencia de color cambia después y antes de la exposición al objetivo.

Compuesto número 1					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B
Metanol	Naranja claro	Sin cambio	0	0	0
Etanol	Naranja claro	Sin cambio	0	0	0
Propanol	Naranja claro	Sin cambio	0	0	0
Ácido clorhídrico	Naranja claro	Amarillo-pardo	120	195	180
Ácido fórmico	Naranja claro	Naranja	0	30	0
Ácido acético	Naranja claro	Sin cambio	0	0	0
Acetona	Naranja claro	Sin cambio	0	0	0
Tolueno	Naranja claro	Sin cambio	0	0	0
DNT	Naranja claro	Naranja intenso	0	45	0
Control a 100 °C	Naranja claro	Sin cambio	0	0	0

ES 2 768 245 T3

(Continúa)

Compuesto número 2					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B
Metanol	Pardo claro	Pardo	30	0	0
Etanol	Pardo claro	Sin cambio	0	0	0
Propanol	Pardo claro	Sin cambio	0	0	0
Ácido clorhídrico	Pardo claro	Pardo intenso	135	195	180
Ácido fórmico	Pardo claro	Pardo intenso	60	135	75
Ácido acético	Pardo claro	Pardo intenso	0	30	0
Acetona	Pardo claro	Sin cambio	0	0	0
Tolueno	Pardo claro	Sin cambio	0	0	0
DNT	Pardo claro	Pardo intenso	30	45	0
Control a 100 °C	Pardo claro	Pardo intenso	60	75	90

Compuesto número 3					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B
Metanol	Naranja claro	Naranja	0	0	60
Etanol	Naranja claro	Sin cambio	0	0	0
Propanol	Naranja claro	Sin cambio	0	0	0
Ácido clorhídrico	Naranja claro	Pardo	105	195	240
Ácido fórmico	Naranja claro	Sin cambio	0	75	255
Ácido acético	Naranja claro	Sin cambio	0	0	0
Acetona	Naranja claro	Sin cambio	0	0	0
Tolueno	Naranja claro	Sin cambio	0	0	0
DNT	Naranja claro	Pardo intenso	0	0	75
Control a 100 °C	Naranja claro	Pardo	60	255	255

Compuesto número 4					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B

ES 2 768 245 T3

(Continúa)

Metanol	Pardo	Gris claro-pardo	60	0	0
Etanol	Pardo	Sin cambio	0	0	0
Propanol	Pardo	Sin cambio	0	0	0
Ácido clorhídrico	Pardo	Gris-pardo	105	0	0
Ácido fórmico	Pardo	Gris-pardo	105	30	0
Ácido acético	Pardo	Sin cambio	0	0	0
Acetona	Pardo	Sin cambio	0	0	0
Tolueno	Pardo	Sin cambio	0	0	0
DNT	Pardo	Sin cambio	0	0	0
Control a 100 °C	Pardo	Pardo intenso	30	45	90

Compuesto número 5					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R.	G	B
Metanol	Amarillo tenue-naranja	Sin cambio	0	0	0
Etanol	Amarillo tenue-naranja	Sin cambio	0	0	0
Propanol	Amarillo tenue-naranja	Sin cambio	0	0	0
Ácido clorhídrico	Amarillo tenue-naranja	Gris-pardo	0	120	210
Ácido fórmico	Amarillo tenue-naranja	Sin cambio	45	75	120
Ácido acético	Amarillo tenue-naranja	Sin cambio	0	0	0
Acetona	Amarillo tenue-naranja	Sin cambio	0	0	0
Tolueno	Amarillo tenue-naranja	Sin cambio	0	0	0
DNT	Amarillo tenue-naranja	Naranja	30	75	90
Control a 100 °C	Amarillo tenue-naranja	Sin cambio	0	0	0

Compuesto número 6					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B
Metanol	Pardo claro con periferia de color amarillo tenue-naranja	Pardo con periferia de color pardo claro	0	45	60
Etanol	Pardo claro con periferia de color amarillo tenue-naranja	Pardo con periferia de color pardo claro	0	60	105

ES 2 768 245 T3

(Continúa)

Propanol	Pardo claro con periferia de color amarillo tenue-naranja	Pardo con periferia de color pardo claro	0	105	105
Ácido clorhídrico	Pardo claro con periferia de color amarillo tenue-naranja	Pardo intenso con periferia de color pardo claro	60	150	150
Ácido fórmico	Pardo claro con periferia de color amarillo tenue-naranja	Gris-pardo	255	255	255
Ácido acético	Pardo claro con periferia de color amarillo tenue-naranja	Sin cambio	0	0	0
Acetona	Pardo claro con periferia de color amarillo tenue-naranja	Pardo con periferia de color pardo claro	0	45	30
Tolueno	Pardo claro con periferia de color amarillo tenue-naranja	Sin cambio	0	0	0
DNT	Pardo claro con periferia de color amarillo tenue-naranja	Pardo con periferia de color pardo claro	45	75	45
Control a 100 °C	Pardo claro con periferia de color amarillo tenue-naranja	Sin cambio	0	0	0

Compuesto número 7					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B
Metanol	Pardo claro	Pardo	0	0	30
Etanol	Pardo claro	Sin cambio	0	0	0
Propanol	Pardo claro	Sin cambio	0	0	0
Ácido clorhídrico	Pardo claro	Gris-pardo	90	75	45
Ácido fórmico	Pardo claro	Gris-pardo	45	60	45
Ácido acético	Pardo claro	Sin cambio	0	0	0
Acetona	Pardo claro	Sin cambio	0	0	0
Tolueno	Pardo claro	Sin cambio	0	0	0
DNT	Pardo claro	Sin cambio	0	0	0
Control a 100 °C	Pardo claro	Pardo intenso	0	0	45

Compuesto número 8					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B
Metanol	Amarillo claro	Sin cambio	0	0	0

ES 2 768 245 T3

(Continúa)

Etanol	Amarillo claro	Sin cambio	0	0	0
Propanol	Amarillo claro	Sin cambio	0	0	0
Ácido clorhídrico	Amarillo claro	Gris oscuro-amarillo	0	135	45
Ácido fórmico	Amarillo claro	Gris-amarillo	60	255	120
Ácido acético	Amarillo claro	Sin cambio	0	0	0
Acetona	Amarillo claro	Sin cambio	0	0	0
Tolueno	Amarillo claro	Sin cambio	0	0	0
DNT	Amarillo claro	Amarillo brillante	0	45	0
Control a 100 °C	Amarillo claro	Sin cambio	0	0	0

Compuesto número 9					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B
Metanol	Amarillo	Amarillo claro	0	0	90
Etanol	Amarillo	Amarillo claro	0	0	60
Propanol	Amarillo	Amarillo claro	0	0	45
Ácido clorhídrico	Amarillo	Gris-amarillo	0	165	45
Ácido fórmico	Amarillo	Gris oscuro-amarillo	255	255	180
Ácido acético	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
Acetona	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
Tolueno	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
DNT	Amarillo	Amarillo oscuro	60	255	75
Control a 100 °C	Amarillo	Amarillo brillante	0	45	0

Compuesto número 10					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B
Metanol	Amarillo	Amarillo claro	0	255	255
Etanol	Amarillo	Amarillo claro	0	45	165
Propanol	Amarillo	Amarillo claro	0	105	165
Ácido clorhídrico	Amarillo	Amarillo claro	0	75	90
Ácido fórmico	Amarillo	Amarillo claro	0	60	210
Ácido acético	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
Acetona	Amarillo	Amarillo claro	0	60	120
Tolueno	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
DNT	Amarillo	Sin cambio	0	0	0

ES 2 768 245 T3

(Continúa)

Control a 100 °C	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
------------------	----------	------------	---	---	---

Compuesto número 11					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B
Metanol	Pardo-amarillo	Sin cambio	0	0	0
Etanol	Pardo-amarillo	Sin cambio	0	0	0
Propanol	Pardo-amarillo	Sin cambio	0	0	0
Ácido clorhídrico	Pardo-amarillo	Pardo claro-amarillo	0	30	105
Ácido fórmico	Pardo-amarillo	Pardo claro-amarillo	0	30	45
Ácido acético	Pardo-amarillo	Sin cambio	0	0	0
Acetona	Pardo-amarillo	Sin cambio	0	0	0
Tolueno	Pardo-amarillo	Sin cambio	0	0	0
DNT	Pardo-amarillo	Pardo claro-amarillo	45	60	60
Control a 100 °C	Pardo-amarillo	Sin cambio	0	0	0

Compuesto número 12					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B
Metanol	Pardo	Sin cambio	0	0	0
Etanol	Pardo	Sin cambio	0	0	0
Propanol	Pardo	Sin cambio	0	0	0
Ácido clorhídrico	Pardo	Rojo-pardo	255	255	255
Ácido fórmico	Pardo	Rojo-pardo	255	255	255
Ácido acético	Pardo	Gris-pardo	180	210	180
Acetona	Pardo	Sin cambio	0	0	0
Tolueno	Pardo	Pardo intenso	90	75	60
DNT	Pardo	Gris-rosa	0	165	0
Control a 100 °C	Pardo	Gris-rosa	0	255	0

Compuesto número 13					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B

ES 2 768 245 T3

(Continúa)

Metanol	Gris tenue-rosa	Sin cambio	0	0	0
Etanol	Gris tenue-rosa	Sin cambio	0	0	0
Propanol	Gris tenue-rosa	Sin cambio	0	0	0
Ácido clorhídrico	Gris tenue-rosa	Gris oscuro	240	90	225
Ácido fórmico	Gris tenue-rosa	Gris	255	75	225
Ácido acético	Gris tenue-rosa	Azul-rosa	75	45	75
Acetona	Gris tenue-rosa	Pardo tenue-rojo	0	30	0
Tolueno	Gris tenue-rosa	Azul tenue-rosa	45	30	30
DNT	Gris tenue-rosa	Rosa tenue	75	150	255
Control a 100 °C	Gris tenue-rosa	Rosa tenue	0	180	255

Compuesto número 14					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B
Metanol	Amarillo	Gris claro-amarillo	0	30	0
Etanol	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
Propanol	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
Ácido clorhídrico	Amarillo	Gris oscuro-amarillo	105	210	150
Ácido fórmico	Amarillo	Gris-amarillo	195	255	90
Ácido acético	Amarillo	Gris claro-amarillo	0	30	0
Acetona	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
Tolueno	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
DNT	Amarillo	Pardo oscuro-amarillo	255	255	225
Control a 100 °C	Amarillo	Gris claro-amarillo	0	45	0

Compuesto número 15					
Analito	Cambio de color		Canal de color		
	Antes de la exposición	Después de la exposición	R	G	B
Metanol	Amarillo	Gris claro-amarillo	0	30	0
Etanol	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
Propanol	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
Ácido clorhídrico	Amarillo	Gris oscuro-amarillo	150	165	225

(Continúa)

Acido fórmico	Amarillo	Gris oscuro-amarillo	255	255	210
Acido acético	Amarillo	Gris claro-amarillo	60	45	45
Acetona	Amarillo	Sin cambio	0	0	0
Tolueno	Amarillo	Amarillo brillante	30	30	0
DNT	Amarillo	Pardo-amarillo	255	255	255
Control a 100 °C	Amarillo	Pardo claro-amarillo	0	90	120

Ejemplo 5 Detección de explosivos en una fase gaseosa

5 Para detectar explosivos, como DNT, RDX, HMX, TAPT, 15 compuestos quimioselectivos de fórmula general I se
 10 inmovilizaron en el soporte de gel de sílice en el volumen de trabajo de 1 µL (Figura 1). Para realizar el estudio, se
 pidieron DNT, RDX, HMX y TAPT a Sigma (St. Louise, MO, EE. UU.). Los explosivos se probaron por separado en
 una cantidad de trabajo de 10 mg. Dado que los explosivos tienen una baja presión de vapor a temperatura ambiente,
 se realizaron experimentos a una temperatura elevada de 100 °C; los analitos se calentaron hasta alcanzar la
 15 temperatura de 100 °C. Los experimentos fueron de 2 minutos de duración. Los experimentos de control también se
 realizaron a 100 °C con una duración de 2 minutos. Las imágenes se escanearon utilizando un escáner de superficie
 plana (escáner Epson V750-M Pro Perfection) inmediatamente después de la inmovilización de compuestos
 quimioselectivos y después de la exposición a explosivos. Las imágenes se obtuvieron a 600 manchas por pulgada
 en el formato de color RGB. En este trabajo, después de la exposición a DNT, RDX, HMX y TAPT, los compuestos
 20 quimioselectivos cambiaron de color. La Figura 4 muestra la aplicación de la matriz de sensores colorimétricos para
 la detección de DNT. Se tomaron imágenes de la matriz antes y después de la exposición a vapores de DNT, y se
 obtuvo el mapa de diferencias de los valores rojo, verde y azul de las imágenes. Las imágenes digitales de la matriz
 colorimétrica antes y después de la exposición se pueden usar para generar el mapa de diferencias de color por
 sustracción de píxeles.

Un mapa de diferencias es capaz de componer una huella única para cada explosivo. Para evaluar los cambios de
 color de los compuestos quimioselectivos en presencia de explosivos, se realizó un análisis de datos similar al descrito
 anteriormente para los COV. Los cambios en una firma de color de los compuestos quimioselectivos indican la
 presencia de explosivos en fase gaseosa. Mediante el uso de la matriz quimioselectiva fue posible identificar DNT
 25 (comp. n.º 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, y 15), TAPT (comp. n.º 2, 4, 10, y 12), algunos compuestos cambiaron
 selectivamente de color en presencia de RDX (n.º 1, 4, 5, 7, 10, y 13) y HMX (comp. n.º 4, 5, 10) (véase la Tabla 3 a
 continuación).

La matriz de sensores colorimétricos simple puede ser útil para la detección y/o identificación de compuestos orgánicos
 30 volátiles en el aire ya que las moléculas actuales tienen la capacidad de reconocer analitos específicos como se ha
 descrito anteriormente.

Tabla 3. Detección de explosivos utilizando la matriz de sensores colorimétricos. Cambios de color presentados en
 formato de color RGB. Los colores RGB se generaron como cambios de color antes y después de la exposición a
 35 explosivos, y se realizó el cálculo matemático de los cambios de color, y se presentó como el valor absoluto de los
 valores Rojo, Verde y Azul obtenidos independientemente de cada mancha de tinte.

Ejemplo	Explosivo														
	Compuesto número														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
DNT															
Canal R	0	30	0	0	30	45	0	0	60	0	45	0	75	255	255
Canal G	45	45	0	0	75	75	0	45	255	0	60	165	150	255	255
Canal B	0	0	75	0	90	45	0	0	75	0	60	0	255	225	255
TAPT															
Canal R	0	15	0	20	0	0	0	0	0	50	0	10	0	0	0

(Continúa)

Canal G	0	10	0	0	0	0	10	0	0	20	0	0	0	0	0
Canal B	15	0	0	20	35	5	15	0	15	15	0	20	30	15	10
RDX															
Canal R	0	5	0	25	10	0	0	0	0	15	0	0	10	0	0
Canal G	10	0	0	0	10	0	10	0	0	10	0	0	0	0	0
Canal B	10	0	0	35	30	10	20	30	25	0	0	20	30	20	0
HMX															
Canal R	0	10	0	30	0	0	0	0	0	45	0	0	0	0	0
Canal G	0	0	0	10	10	20	0	0	0	25	0	5	0	0	0
Canal B	10	5	0	15	30	0	15	0	20	20	0	0	30	0	0
Control a 100 °C															
Canal R	0	10	10	7	0	0	15	0	15	0	0	0	0	0	0
Canal G	0	10	20	8	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0	10
Canal B	0	15	20	7	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20	15

Ejemplo 6 Detección de fármacos ilegales en fase gaseosa, parte I

5 En el presente ejemplo, se demostró que la matriz de sensores colorimétricos con una pluralidad de compuestos quimioselectivos era adecuada para la detección de fármacos ilegales.

10 En un orden similar, de nuevo, 15 compuestos quimioselectivos de fórmula general I se inmovilizaron en el soporte de gel de sílice en el volumen de trabajo de 1 µl. Para aumentar la sensibilidad de la matriz, las muestras que contenían isosafrol (Sigma, St. Louis, EE. UU.) y fenilacetona (Sigma, St. Louis, EE. UU.) se calentaron hasta una temperatura elevada de 100 °C. Esta técnica se aplicó para elevar los vapores que emanan de los fármacos ilegales.

15 Se aplicó el mismo principio de detección para la identificación de fármacos ilegales que se ha descrito anteriormente para la detección de explosivos y COV. En esta invención, se aplicó el sensor colorimétrico para la detección de isosafrol y fenilacetona. El isosafrol y la fenilacetona son precursores de fármacos ilegales que pueden utilizarse para la síntesis del "éxtasis".

20 El isosafrol es un producto químico orgánico aromático que tiene un olor similar al regaliz y el anís, y se usa para fabricar jabones y perfumes, así como también como agente conservante y antiséptico. La fenilacetona es un producto químico orgánico aromático con olor a anís. La fenilacetona se puede usar en la producción de pesticidas y anticoagulantes. Sin embargo, la fenilacetona tiene un fuerte efecto sobre el sistema nervioso simpático y puede usarse como material alternativo para la síntesis de anfetaminas y "éxtasis". Como se usa en esta invención, los compuestos quimioselectivos fueron capaces de cambiar de color en presencia de isosafrol y fenilacetona. La representación de los cambios de color en formato RGB se presenta en la Tabla 4. El sensor colorimétrico ha mostrado
25 una gran respuesta a la presencia de fenilacetona (comp. n.º 1, 3, 4, 5, 7, 9, 10) y de isosafrol (comp. n.º 1, 4, 7, 9 y 13), respectivamente.

Ejemplo 7 Detección de fármacos ilegales en fase gaseosa, parte II

30 La matriz de sensores colorimétricos puede emplearse para una vigilancia eficaz y rápida de narcóticos. La matriz de sensores colorimétricos se puede utilizar como un sensor alternativo para realizar estudios eficaces en tiempo real de diferentes tipos de fármacos ilegales, como por ejemplo LSD.

35 La matriz de sensores colorimétricos se aplicó para detectar LSD. La matriz se realizó a temperatura elevada de 100 °C. En la matriz de 15 compuestos quimioselectivos, se usó la membrana de gel de sílice como material de

soporte. Los compuestos quimioselectivos se aplicaron en el volumen de trabajo de 1 µL en el orden presentado en la Figura 1. El principio de detección similar se aplicó para la identificación de LSD como se ha descrito anteriormente en la detección de explosivos y COV.

5 El formato de color RGB se usó para extraer datos del sensor; los resultados se presentan en la Tabla 4. El sensor mostró una respuesta significativa donde los compuestos quimioselectivos pudieron detectar la presencia de LSD en la fase gaseosa (comp. n.º 4, 8, 10, 14 y 15) (véase la Tabla 4 a continuación).

10 **Tabla 4.** Detección de fármacos ilegales usando la matriz de sensores colorimétricos. Cambios de color presentados en formato de color RGB. Los colores RGB se generaron como cambios de color antes y después de la exposición a fármacos ilegales, y se realizó el cálculo matemático de los cambios de color, y se presentó como el valor absoluto de los valores Rojo, Verde y Azul obtenidos independientemente de cada mancha de tinte.

Ejemplo	Fármacos														
	Compuesto Número														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Fenilacetona															
Canal R	9	0	15	40	10	0	15	0	15	0	0	0	0	0	0
Canal G	15	0	9	22	10	0	10	0	0	30	0	0	0	0	0
Canal B	30	0	0	15	20	0	20	15	15	15	0	0	0	30	0
Isosafrol															
Canal R	15	0	10	25	0	0	10	0	15	0	0	0	20	0	0
Canal G	10	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0
Canal B	10	15	0	15	25	10	15	40	20	0	0	20	20	20	10
LSD															
Canal R	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Canal G	0	0	0	0	0	0	0	20	0	20	0	0	0	20	15
Canal B	0	0	0	15	20	0	0	20	0	20	0	15	20	40	15
Control a 100 °C															
Canal R	0	10	10	7	0	0	15	0	15	0	0	0	0	0	0
Canal G	0	10	20	8	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0	10
Canal B	0	15	20	7	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20	15

15 **Ejemplo 8 Detección de frescura de los alimentos**

El sensor colorimétrico según la presente invención puede usarse para definir la presencia de bacterias en la superficie de las muestras de alimentos como se ha mencionado anteriormente. Los compuestos de fórmula general I se aplicaron para detectar la presencia de bacterias en muestras de carne picada y pescado.

20 Se usaron carne picada de cerdo y abadejo de Alaska en los experimentos actuales. Las muestras analizadas se mantuvieron a temperatura ambiente (aproximadamente 24 °C) durante 2 días, mientras que las muestras de control se guardaron en un refrigerador a 4 °C durante 2 días, respectivamente. La detección de los vapores que emanaban de las bacterias se realizó a 24 °C. Los experimentos fueron de 2 minutos de duración. Las imágenes se escanearon a través de un escáner de superficie plana común (escáner Epson V750-M Pro Perfection) inmediatamente después de la inmovilización de compuestos quimioselectivos y después de la exposición a analitos. Las imágenes se

obtuvieron a 600 manchas por pulgada en el formato de color RGB. Se realizó un análisis de datos similar. Parece que los compuestos quimioselectivos fueron capaces de cambiar de color y detectar el deterioro de los alimentos en las muestras. Los resultados del cambio de color se presentan en la Tabla 5 a continuación. Según el análisis de datos, los compuestos quimioselectivos pudieron detectar los productos del metabolismo bacteriano en muestras de carne picada de cerdo (comp. n.º 7) y abadejo de Alaska (comp. n.º 8 y 10) (Tabla 5).

Tabla 5. La matriz de sensores colorimétricos se utilizó para detectar el vapor que emanaba de las bacterias de descomposición de los alimentos. Los cambios de color se presentan en el formato de color RGB. Los colores RGB se generaron como cambios de color antes y después de la exposición a gases que emanaban de las bacterias, y se realizó el cálculo matemático de los cambios de color, y se presentó como el valor absoluto de los valores Rojo, Verde y Azul obtenidos independientemente de cada mancha de tinte.

Ejemplo	Calidad de los alimentos														
	Compuesto número														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Carne picada															
Canal R	10	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
Canal G	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Canal B	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	10	0	0	10
Pescado															
Canal R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Canal G	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
Canal B	0	0	0	10	0	0	0	25	0	25	0	15	0	10	10
Control															
Canal R	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Canal G	10	0	0	0	10	0	10	10	0	10	0	0	0	0	0
Canal B	15	0	0	10	30	0	15	10	20	0	0	10	20	15	15

Ejemplo 9 Detección DNT en fase líquida

La matriz de sensores colorimétricos también se puede usar para la detección de los explosivos y compuestos orgánicos más utilizados en el formato en tiempo real en fase líquida. La señal de reacciones relevantes que, dependiendo de los cambios de color, se puede obtener más rápido en fase líquida que en fase gaseosa. Dado que los compuestos quimioselectivos tienen fuertes propiedades donante-aceptor, es importante evaluar la interacción entre los compuestos quimioselectivos, los disolventes aplicados y la estabilidad de la membrana.

Para la detección de DNT en fase líquida, se inmovilizaron 15 compuestos quimioselectivos sobre un soporte sólido, una membrana de gel de sílice, como se muestra en la Figura 1. Para realizar el estudio, se disolvieron 50 mg de DNT en 0,5 ml de etanol al 96,9 %, después de que la solución de DNT en etanol se disolviera en 4,5 ml de agua Milli-Q. Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente. La membrana de gel de sílice con compuestos inmovilizados se sumergió en soluciones de DNT y permaneció allí durante 5 s, después de la exposición, los compuestos quimioselectivos cambiaron de color (Figura 5). Las imágenes se escanearon dos veces a través de un escáner de superficie plana común (escáner Epson V750-M Pro Perfection), la primera vez después de la inmovilización de compuestos quimioselectivos y la segunda vez después de la exposición al analito. Casi cada tinte elegido reaccionó quimioselectivamente con el analito de interés.

Ejemplo 10 Análisis estadístico de datos

Los datos obtenidos con la matriz de sensores colorimétricos se han evaluado estadísticamente usando el procedimiento de análisis de componentes principales (PCA). El PCA es un procedimiento sencillo, no paramétrico, que es relevante para extraer datos entre diferentes analitos en el número mínimo de dimensiones. Para aplicar este

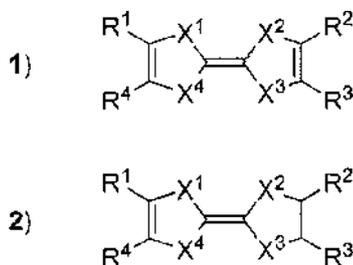
5 procedimiento, los mapas de diferencias deben representarse como una matriz. Como se ha descrito anteriormente, cada mapa de diferencias se puede representar usando 45 números de color, por lo tanto, cada mapa de diferencias corresponde a un vector que es un espacio de 45 dimensiones (cada mapa contiene 15 tintes y cada tinte produce 3 valores). Después, se construyó una matriz de datos donde cada columna corresponde a un mapa de diferencias. El PCA se aplicó a esta matriz de datos.

10 Según el análisis estadístico, la superposición en la respuesta para diferentes analitos es insignificante (Figura 6). La Figura 6 muestra la gráfica de PCA para el 1^{er} y el 2^o componentes principales (PC) para algunas selecciones de los analitos. Usando los componentes principales 1 y 2, se observa que, a 100 °C, ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético, tolueno y DNT, se agrupan firmemente en grupos. Sin embargo, la acetona, el metanol, el etanol y el propanol se agrupan en el mismo grupo, pero el análisis de la función de densidad acumulativa también permite distinguir entre estos 4 analitos (Figura 6).

15 Aunque la presente invención se ha descrito en relación con las realizaciones y aspecto específicos, no se debe construir como si estuviera limitada de alguna manera a los ejemplos presentados. El ámbito de la presente invención se expone mediante el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una matriz multisensor para la detección de un analito o mezclas del mismo en la fase gaseosa, que comprende al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes representados por las fórmulas generales 1) y 2) inmovilizados en un soporte sólido espacialmente separado y direccionable individualmente



donde

10 X¹, X², X³, y X⁴ representan cada uno independientemente un heteroátomo seleccionado de azufre y selenio; y donde los sustituyentes R¹-R⁴ de la fórmula general 1) son

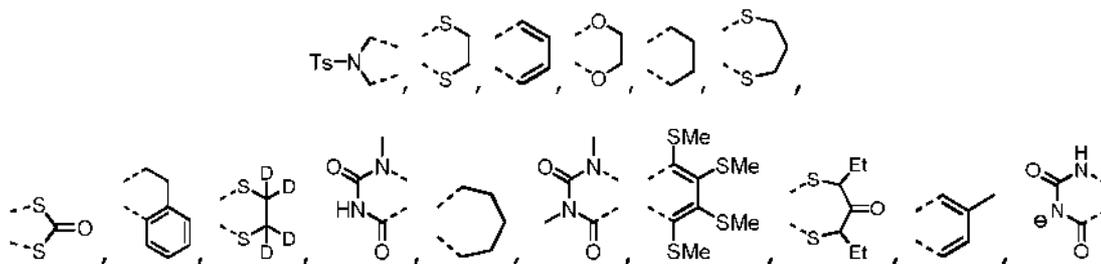
15 R¹ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₄; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de carboxamida, ciano, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metiltio, fenilcarboxi, y fenoxicarbonilo; bromuro de 2-(metiltio)etilsulfanilo y cobre; benzoilsulfanilo; metoxicarbonilo; ciano; carboxi; fenilo; bencilo; fenilo para-sustituido por metoxi o halógeno; y (4'-

20 {7-(2-cianoetil)-2,3-dimetoxi-carbonil-6-tio-metileno}tetraiafulvaleno)-4-bipiridina)metilsulfanilo; R² es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₄; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de ciano, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metiltio, fenilcarboxi, fenoxicarbonilo, y (4-nitrofenilo); benzoilsulfanilo; ciano; carboxi; metoxicarbonilo; fenilo; bencilo; y fenilo para-sustituido por metoxi o halógeno;

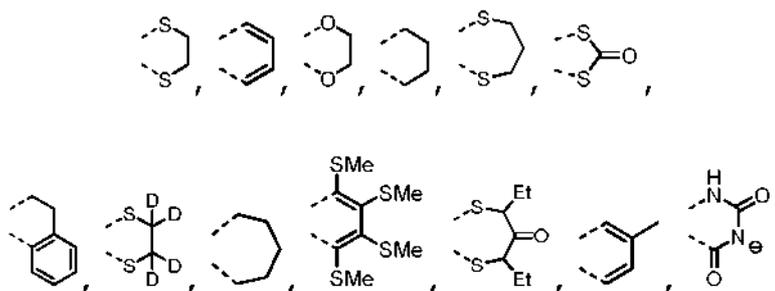
25 R³ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₄; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de ciano, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metiltio, fenilcarboxi, fenoxicarbonilo, y (4-nitrofenilo); benzoilsulfanilo; metoxicarbonilo; ciano; carboxi; fenilo sin sustituir y fenilo para-sustituido por halógeno;

30 R⁴ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C₁-C₄; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de ciano, carboxamida, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metiltio, fenilcarboxi, fenoxicarbonilo; benzoilsulfanilo; bencilo; metoxicarbonilo; ciano; y carboxi; o

R¹ y R⁴ juntos forman un grupo seleccionado de



R² y R³ juntos forman un grupo seleccionado de:



40 y

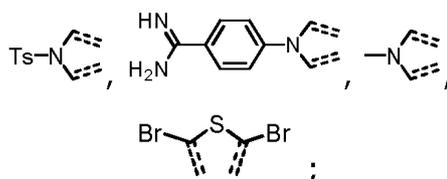
donde los sustituyentes R¹-R⁴ de fórmula general 2) son

R² es un sustituyente seleccionado de metoxicarbonilo; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; y etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;

R³ es un sustituyente seleccionado de alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y 2-(2-metoxietoxi)-etoxi; y metoxicarbonilo;

R¹ y R⁴ juntos forman un grupo seleccionado de:

y



y los al menos dos compuestos tienen un peso molecular por debajo de 1700.

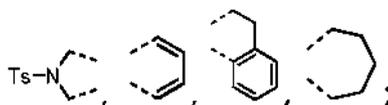
2. La matriz multisensorial según la reivindicación 1, donde R¹-R⁴ de fórmula general 1) son

R¹ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁-C₄; metoxicarbonilo; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de carboxamida y ciano; fenilo; fenilo para-sustituido por metoxi o halógeno; y (4'-[[7-(2-cianoetil)tió]-2,3-dimetoxi-carbonil-6-tio-metileno]tetrafulvaleno]-4-bipiridina)metilsulfanilo;

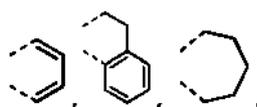
R² es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁-C₄; metoxicarbonilo; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y ciano; fenilo; y fenilo para-sustituido por metoxi o halógeno;

R³ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁-C₄; metoxicarbonilo; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y ciano; fenilo; y fenilo para-sustituido por halógeno; y R⁴ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁-C₄; metoxicarbonilo; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de carboxamida y ciano; o

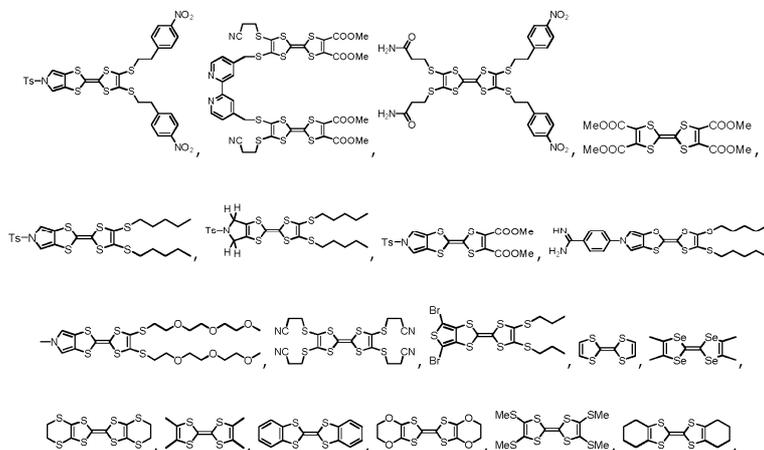
R¹ y R⁴ juntos forman:

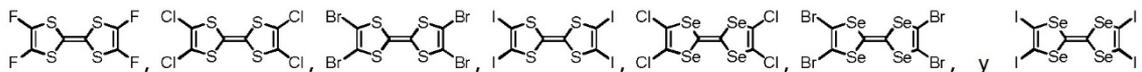


R² y R³ juntos forman un grupo seleccionado de:



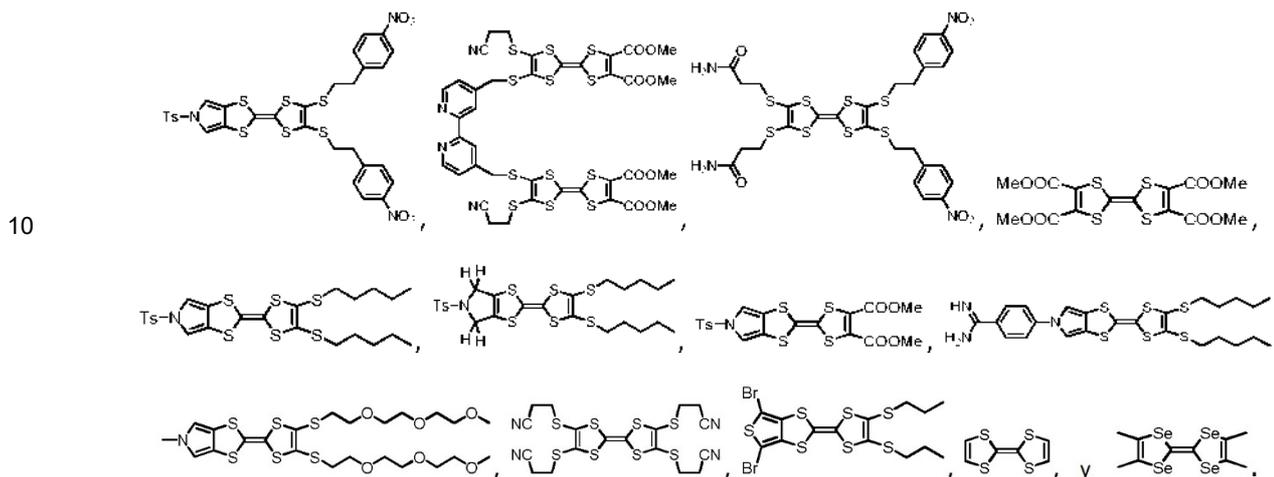
3. La matriz multisensorial según la reivindicación 1 que comprende al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes seleccionados de



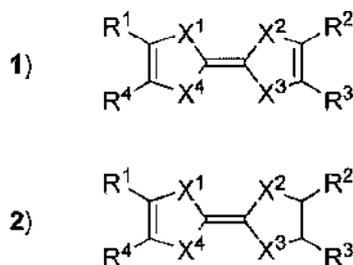


5 4. La matriz de sensores según la reivindicación 3 que comprende al menos quince compuestos quimioselectivos diferentes.

5. La matriz de sensores según la reivindicación 3 que comprende al menos los siguientes compuestos



6. Uso de al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes representados por las fórmulas generales 1) y 2)



20 donde
 X^1 , X^2 , X^3 , y X^4 representan cada uno independientemente un heteroátomo seleccionado de azufre y selenio; y donde los sustituyentes R^1 - R^4 de fórmula general 1) son

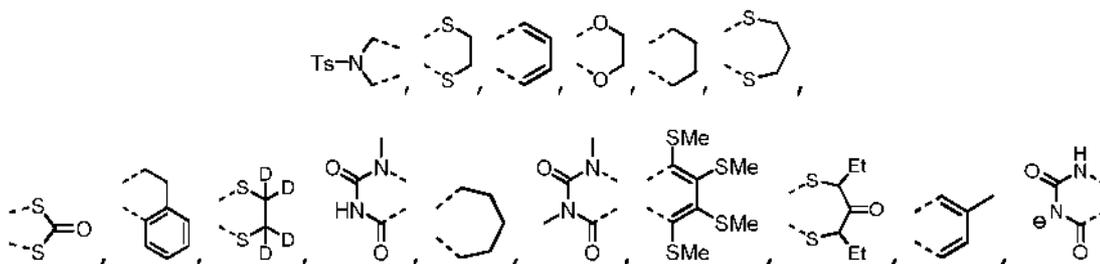
25 R^1 es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C_1 - C_4 ; alquilsulfanilo C_1 - C_{20} ; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de carboxamida, ciano, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metilitio, fenilcarboxi, y fenoxicarbonilo; bromuro de 2-(metilitio)etilsulfanilo y cobre; benzoilsulfanilo; metoxicarbonilo; ciano; carboxi; fenilo; bencilo; fenilo para-sustituido por metoxi o halógeno; y (4'-

30 R^2 es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C_1 - C_4 ; alquilsulfanilo C_1 - C_{20} ; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de ciano, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metilitio, fenilcarboxi, fenoxicarbonilo, y (4-nitrofenilo); benzoilsulfanilo; ciano; carboxi; metoxicarbonilo; fenilo; bencilo; y fenilo para-sustituido por metoxi o halógeno;

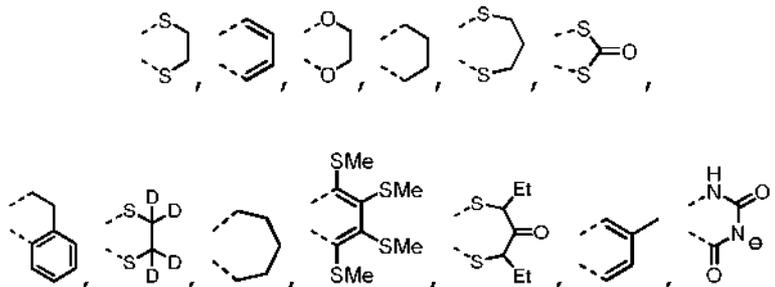
35 R^3 es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C_1 - C_4 ; alquilsulfanilo C_1 - C_{20} ; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de ciano, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metilitio, fenilcarboxi, fenoxicarbonilo, y (4-nitrofenilo); benzoilsulfanilo; metoxicarbonilo; ciano; carboxi; fenilo y fenilo para-sustituido por halógeno;

40 R^4 es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; halógeno; alquilo C_1 - C_4 ; alquilsulfanilo C_1 - C_{20} ; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de ciano, carboxamida, hidroxilo, amino, (N-benzoil)amino, halógeno, metilitio, fenilcarboxi, fenoxicarbonilo; benzoilsulfanilo; bencilo; metoxicarbonilo; ciano; y carboxi; o

R^1 y R^4 juntos forman un grupo seleccionado de



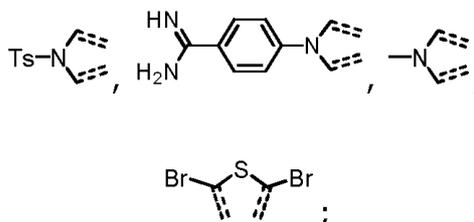
5 R² y R³ juntos forman un grupo seleccionado de:



y

10 donde los sustituyentes R¹-R⁴ de fórmula general 2) son

15 R² es un sustituyente seleccionado de metoxicarbonilo; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; y etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y 2-(2-metoxietoxi)etoxi;
 R³ es un sustituyente seleccionado de alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y 2-(2-metoxietoxi)-etoxi; y metoxicarbonilo;
 R¹ y R⁴ juntos forman un grupo seleccionado de:

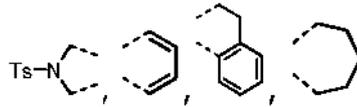


20 y

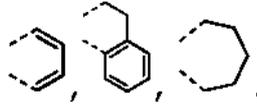
los al menos dos compuestos tienen un peso molecular por debajo de 1700;
 en una matriz multisensor para la detección de analitos y mezclas de los mismos en la fase gaseosa.

25 7. El uso según la reivindicación 6, donde R¹-R⁴ de fórmula general 1) son

R¹ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁-C₄; metoxicarbonilo; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de carboxamida y ciano; (4'-{[7-(2-cianoetilto)-2,3-dimetoxi-carbonil-6-tio-
 30 metileno]tetrafulvaleno}-4-bipiridina)metilsulfanilo; fenilo; y fenilo para-sustituido por metoxi o halógeno;
 R² es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁-C₄; metoxicarbonilo; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; fenilo; fenilo para-sustituido por metoxi o halógeno; y etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y ciano;
 R³ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁-C₄; metoxicarbonilo; alquilsulfanilo C₁-C₂₀; etilsulfanilo 2-
 35 sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de 4-nitrofenilo y ciano; fenilo; y fenilo para-sustituido por halógeno; y R⁴ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno; alquilo C₁-C₄; metoxicarbonilo; etilsulfanilo 2-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan del grupo de carboxamida y ciano; o
 R¹ y R⁴ juntos forman:

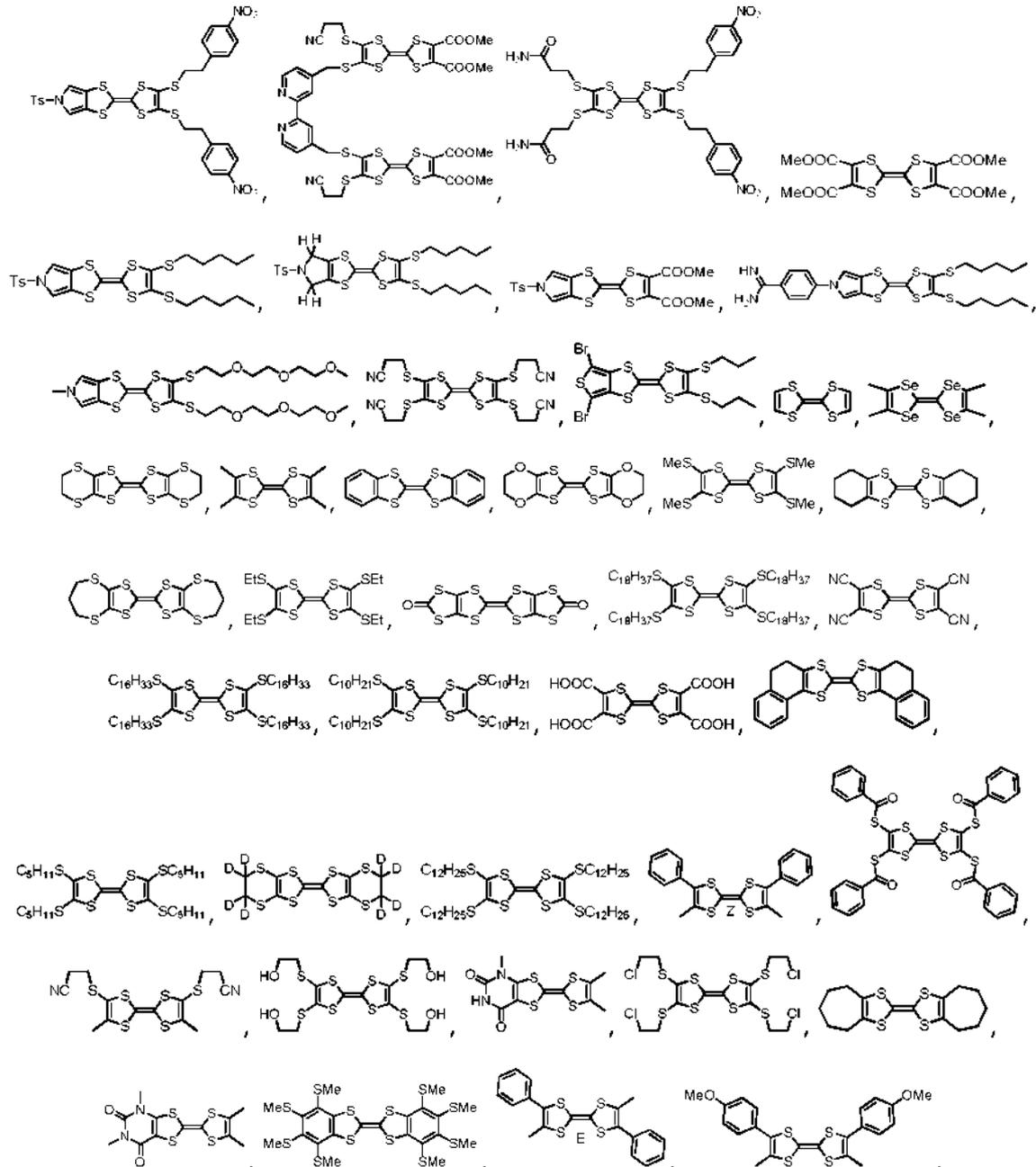


R² y R³ juntos forman un grupo seleccionado de:



5

8. El uso según la reivindicación 6, donde los al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes se seleccionan de

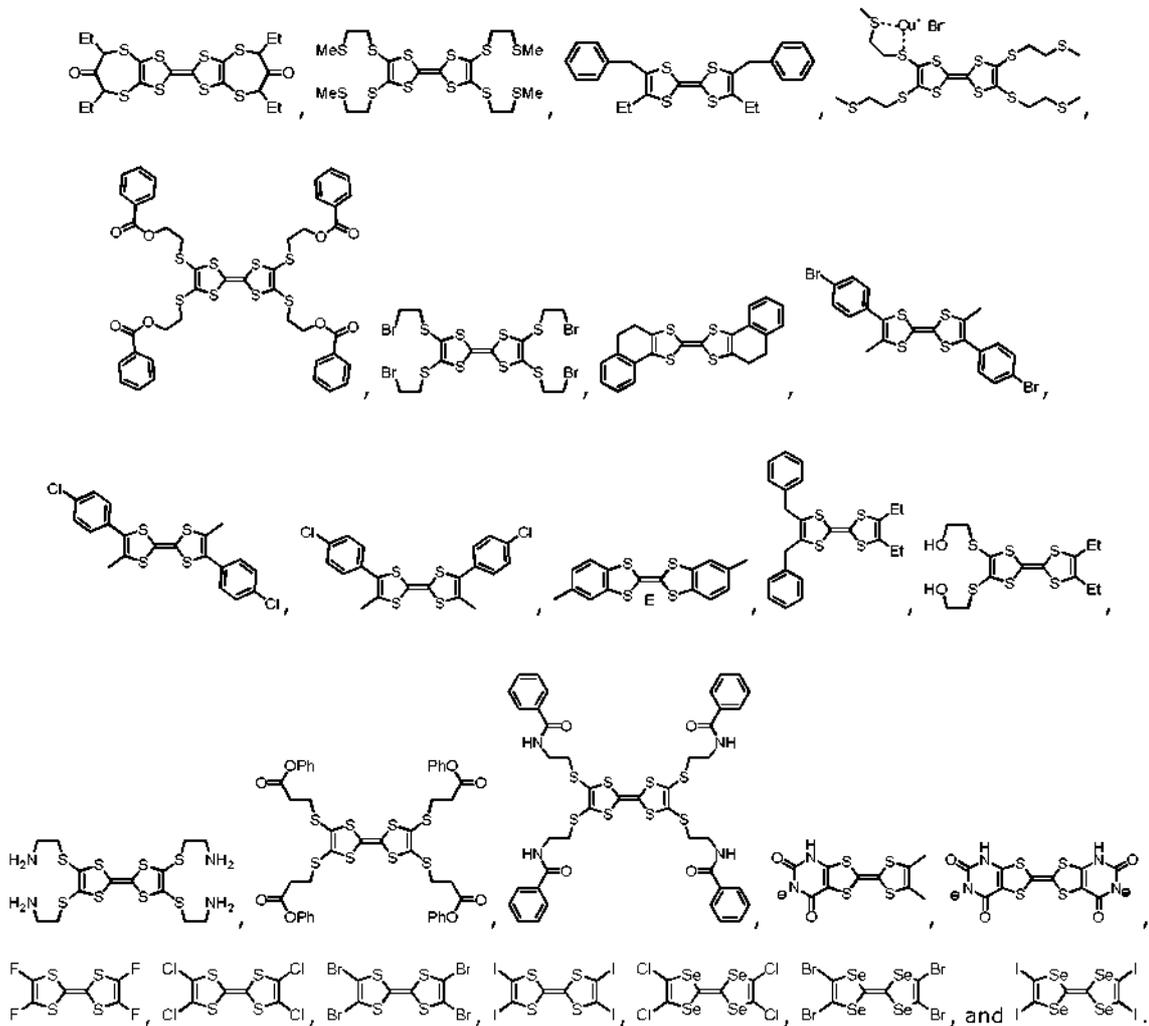


10

15

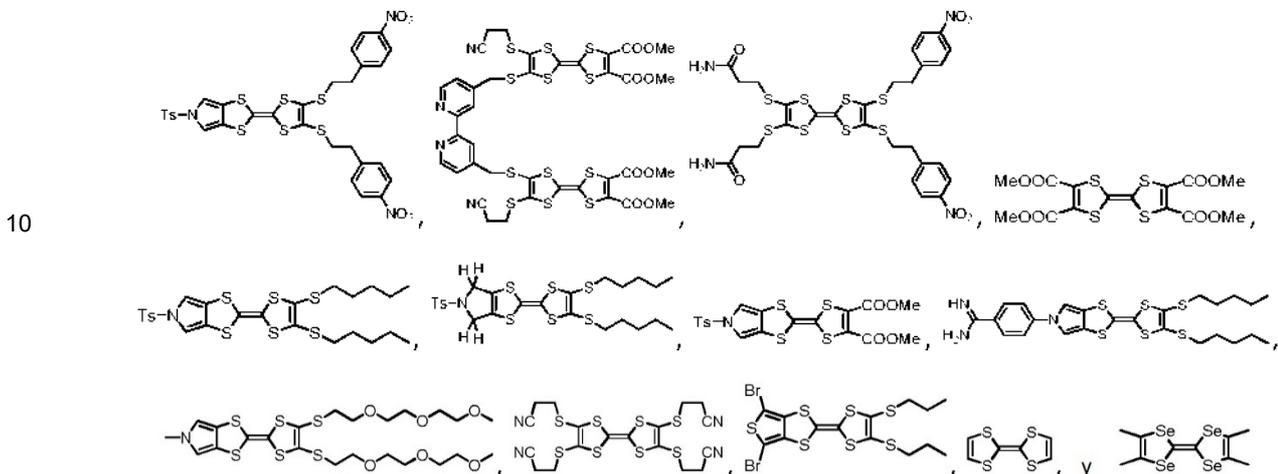
20

25



5 9. El uso según la reivindicación 8, donde al menos quince compuestos quimioselectivos diferentes están comprendidos en una matriz multisensor para la detección de analitos y mezclas de los mismos en la fase gaseosa.

10. El uso según la reivindicación 8, donde al menos los siguientes compuestos



15 están comprendidos en una matriz multisensor para la detección de analitos y mezclas de los mismos en la fase gaseosa.

11. Un procedimiento para la preparación de la matriz de sensores según cualquiera de las reivindicaciones 1-5,

donde al menos dos compuestos quimioselectivos diferentes se inmovilizan en un soporte sólido separado espacialmente y direccionable individualmente.

5 12. El procedimiento según la reivindicación 11, donde los compuestos quimioselectivos se inmovilizan en un soporte sólido seleccionado de uno a base de Si, tal como silicio policristalino y monocristalino, dióxido de silicio, nitruro de silicio, sílice, vidrio, vidrio de poro controlado, gel de sílice, metálico tal como oro, platino, plata, titanio, vanadio, cromo, hierro cobalto, níquel, cobre, paladio, aluminio, galio, germanio, indio, cinc, aleaciones como telurio de cadmio y seleniuro de cobre-indio, y óxidos metálicos, polímeros sintéticos o naturales tales como poliestireno, polietileno, polipropileno, acetato de polivinilo, cloruro de polivinilo, polivinilpirrolidona, poliacrilonitrilo, metacrilato de polimetilo, politetrafluoroetileno, policarbonato, poliéster, celulosa, nitrocelulosa, almidón, polisacáridos, caucho natural, caucho de butilo, caucho de estireno butadieno, caucho de silicona, epoxis como SU-8, olefinas policíclicas como topas, materiales fotorresistentes y polímeros conductores como PDOT, poliacetileno, politiofeno, polipirrol y polianilina, a base de carbono tal como carbono vítreo, pasta de carbono, grafito, nanotubos de carbono y grafeno, preferiblemente el soporte sólido se selecciona de gel de sílice, dióxido de silicio, nitruro de silicio, oro, platino, poliimida, nitrocelulosa, difluoruro de polivinilo, poliéster, polipropileno, nylon, politetrafluoroetileno, poliamida, carbono vítreo, pasta de carbono, grafito, nanotubos de carbono y grafeno.

20 13. Uso de la matriz de sensores según cualquiera de las reivindicaciones 1 a5 para la detección y/o identificación de un analito o mezclas del mismo en la fase gaseosa.

14. El uso según la reivindicación 13, donde el analito o mezclas del mismo son aminas, alcoholes, ácidos carboxílicos, cetonas, sulfuros, tioles, explosivos, compuestos tóxicos, toxinas, fármacos, precursores farmacológicos, narcóticos, venenos y contaminantes ambientales, gases de escape de la quema de combustibles.

25 15. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 13 a14 para la detección y/o identificación del deterioro y/o frescura de los alimentos en la fase gaseosa.

30 16. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 13 a14 para la detección y/o identificación de compuestos de intoxicación por vapor en materiales plásticos y muebles en la fase gaseosa.

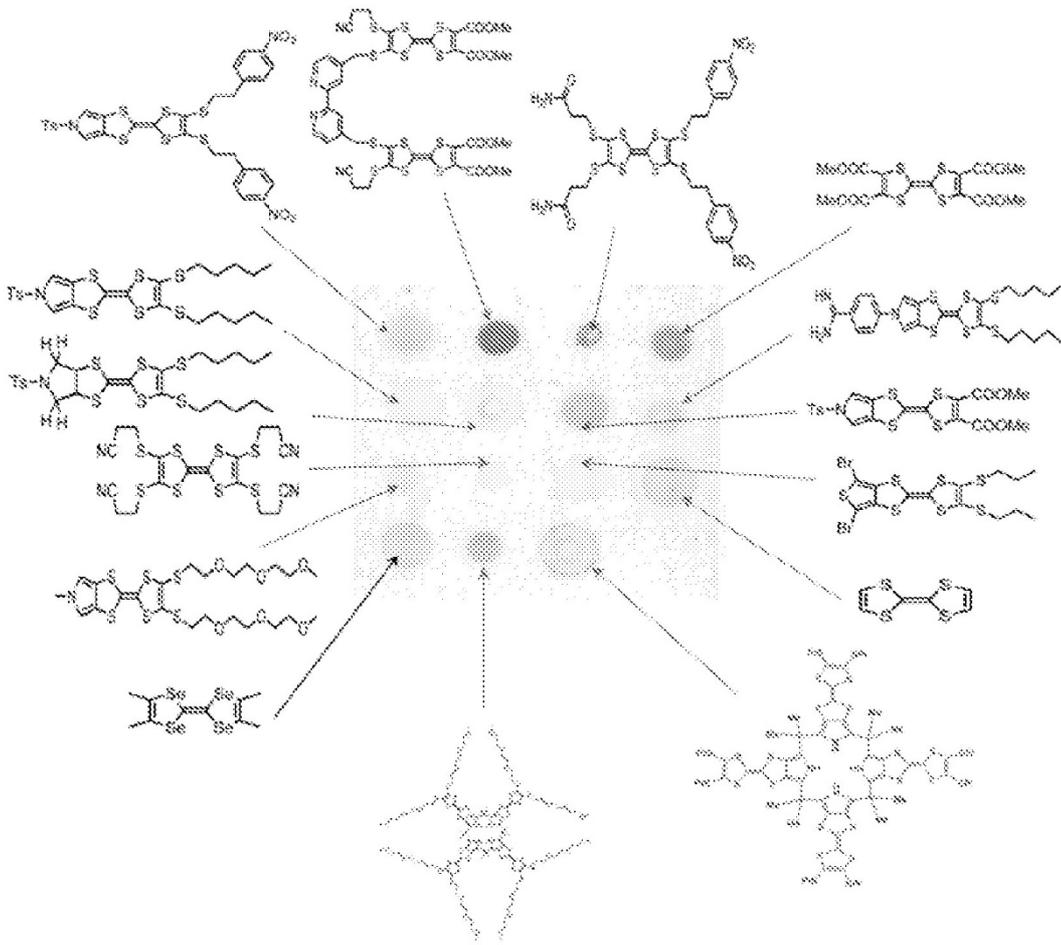


Fig. 1

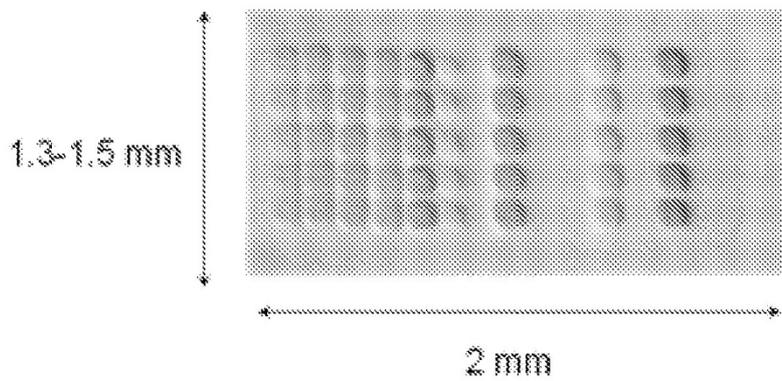


Fig. 2

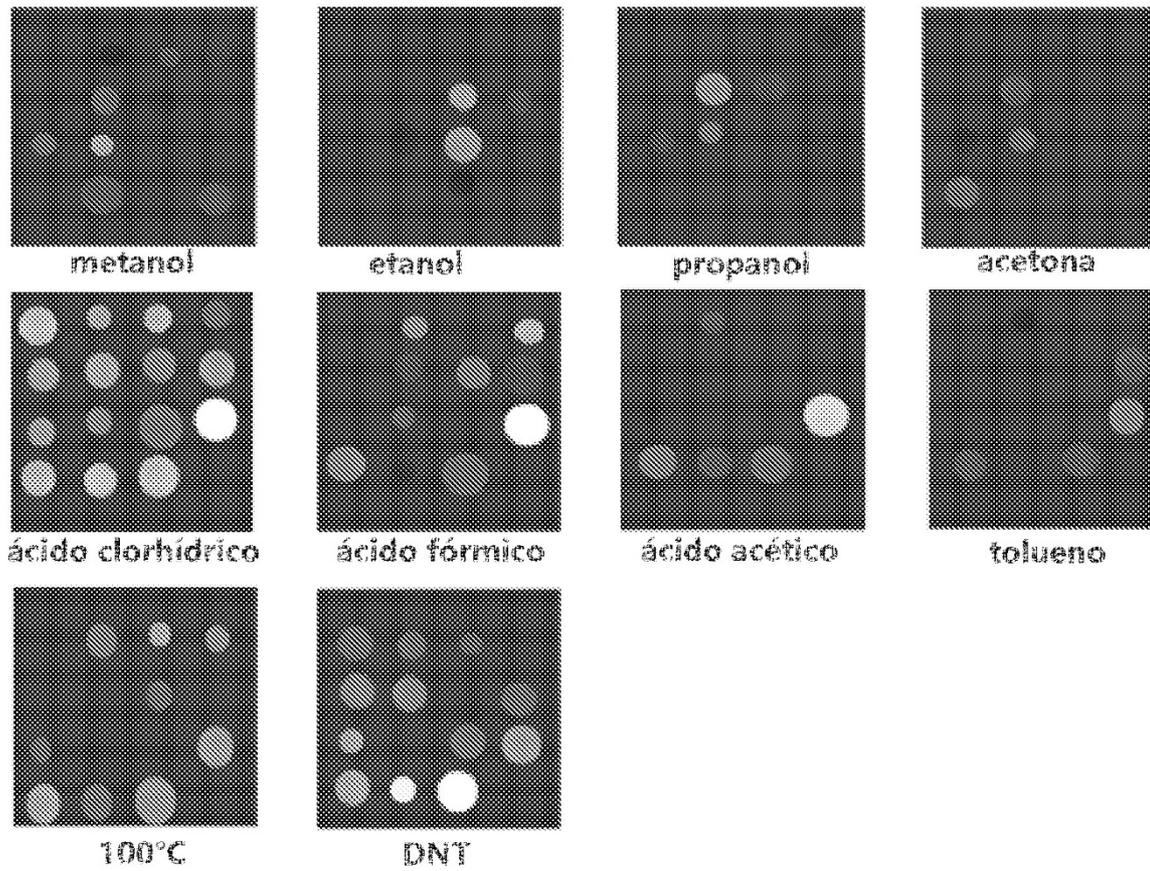


Fig. 3

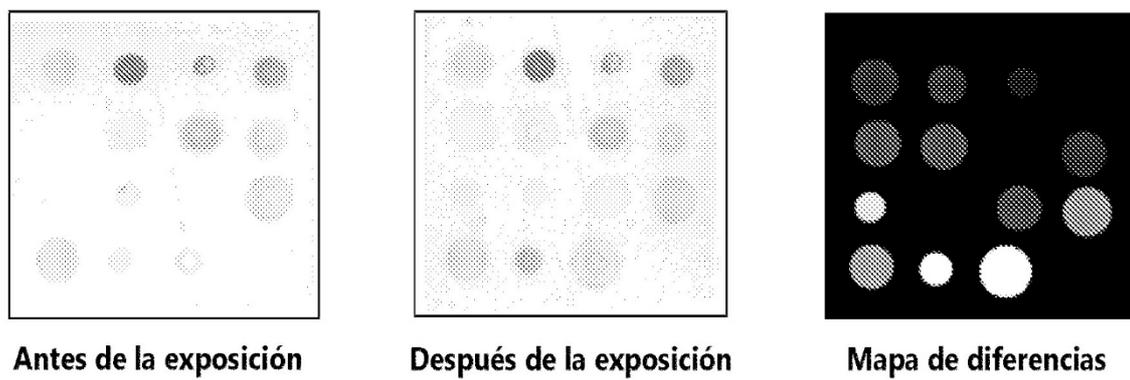


Fig. 4

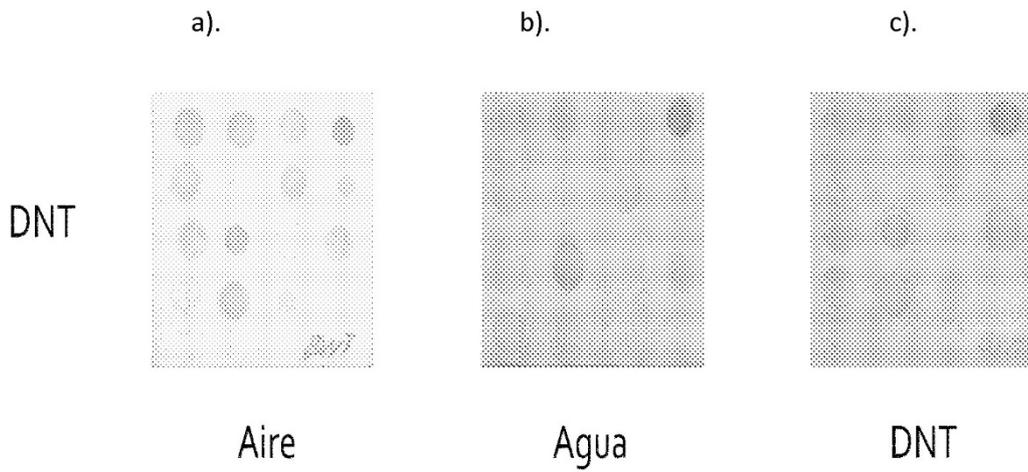


Fig. 5

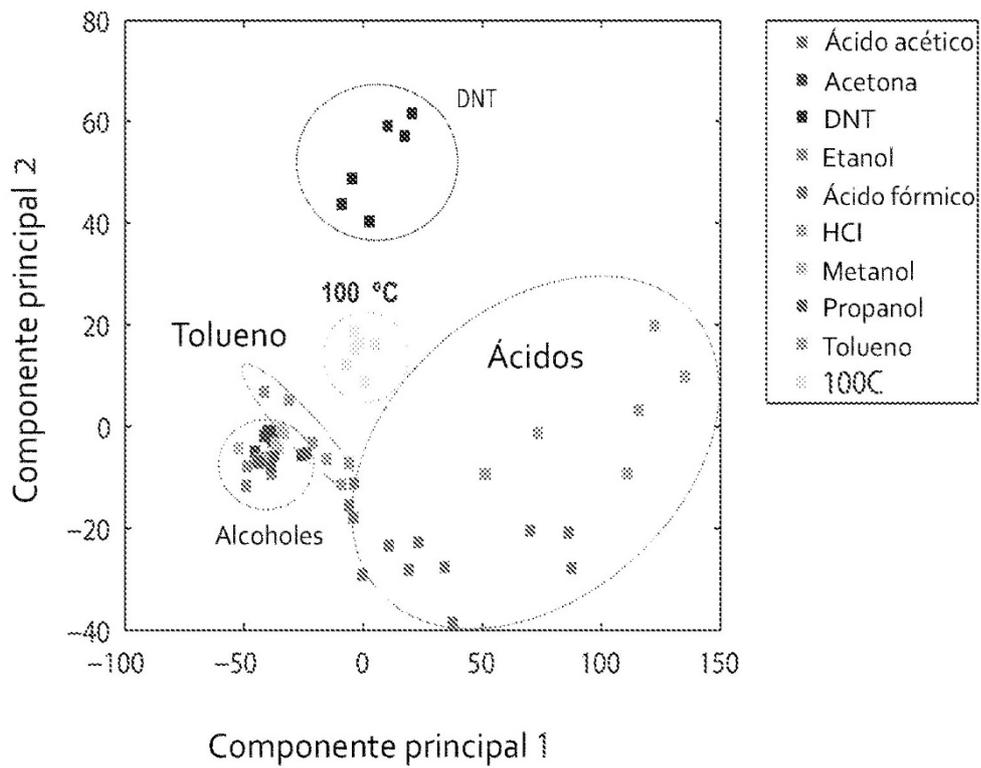


Fig. 6