(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 366 286**

(21) Número de solicitud: 201030470

(51) Int. Cl.:

C08G 77/52 (2006.01)
C07F 7/08 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 31/80 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación: **29.03.2010**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2011**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **19.10.2011**

(71) Solicitante/s: **nLife Therapeutics, S.L.**
Avda. del Pasaje, 47 - Bajo
15006 A Coruña, ES

(72) Inventor/es:
Mata de la Mata, Francisco Javier de la;
Gómez Ramírez, Rafael;
Muñoz Fernández, María Ángeles y
Rasines Moreno, Beatriz

(74) Agente: **Illescas Taboada, Manuel**

(54) Título: **Nuevos dendrímeros amonio-fenóxido de estructura carbosilano y sus aplicaciones.**

(57) Resumen:
Nuevos dendrímeros amonio-fenóxido de estructura carbosilano y sus aplicaciones.
Nuevos dendrímeros carbosilanos y sus aplicaciones. Los dendrímeros carbosilanos de la invención poseen en los extremos de sus ramificaciones grupos amonio-fenóxido. Entre sus posibles usos está su utilización como medicamentos y antisépticos, preferentemente biocidas, para la prevención o el tratamiento de enfermedades producidas por microorganismos con cuya estructura y/o ciclo vital interfieren.

ES 2 366 286 A1

DESCRIPCIÓN

Nuevos dendrímeros amonio-fenóxido de estructura carbosilano y sus aplicaciones.

Campo de la invención

La invención se refiere a las moléculas tridimensionales denominadas dendrímeros, concretamente a los de tipo carbosilano con grupos amonio-fenóxido terminales y a los procedimientos para su preparación. El campo en el que se engloba la invención es el campo de la biomedicina y farmacia.

Antecedentes

Un dendrímero típico está formado por una molécula central de la que salen varias "ramas", que a su vez se ramifican, originando así una estructura tridimensional globular de capas concéntricas. Cada paso de la síntesis química está perfectamente controlado, dando lugar a una estructura organizada, de tamaño concreto presentando en la superficie un número definido de grupos funcionales. La presencia de esos grupos funcionales (amino, carboxilo, hidroxilo, etc.) en la superficie de los dendrímeros confieren a estos agentes gran parte de su utilidad en terapéutica. Los dendrímeros han recibido gran atención en los últimos años debido a sus buenas propiedades para su uso en aplicaciones biológicas: responden de forma predecible en solución, pueden ser modificados ampliamente para portar múltiples ligandos con actividad biológica, pueden atravesar barreras biológicas y son fabricados con pocos defectos estructurales. Además, se han utilizado en aplicaciones tan variadas como catálisis a nanoescala, sensores químicos, micelas unimoleculares, imitación de la función de las enzimas, encapsulación de moléculas, reconocimiento molecular, agentes de diagnóstico y también como vehículos para el transporte de genes y fármacos. Revisiones que incluyen todas estas aplicaciones se encuentran publicadas en la bibliografía.[1, 8–10].

Una de las áreas en los que los dendrímeros han sido más estudiados es la Terapia Génica (introducción de material genético en una célula con finalidad terapéutica). La utilización de vectores virales en terapia génica se ha asociado a la aparición de algunos problemas como efectos inmunológicos adversos, síndromes linfoproliferativos relacionados con la desregulación de oncogenes en el genoma humano[2], etc. Para intentar resolver estos problemas se han desarrollado otros tipos de vehículos no virales como liposomas catiónicos, polímeros y también dendrímeros. La mayor ventaja de los dendrímeros sobre el resto de vehículos no virales, reside en una estructura uniforme y en la posibilidad de modificar de una manera versátil el esqueleto y superficie de los mismos, lo que permite una caracterización precisa del complejo (ácido nucléico/vector) y una investigación sistemática del proceso de transfección.

La multivalencia de los grupos funcionales de superficie de los dendrímeros hace que la gran variedad de moléculas que pueden transportar abarque incluso dendrímeros con distintas funcionalidades: son los tectodendrímeros, que están siendo estudiados por su gran potencialidad en posibles aplicaciones biomédicas.

La patente ES2265291 reivindica nuevos dendrímeros, concretamente del tipo carbosilano, y proporciona su uso, entre otros, como vehículos transportadores, en la sangre y/o en otros fluidos corporales, transportadores de oligodesoxinucleótidos (ODN) y otras moléculas aniónicas de interés. Esto supone un campo nuevo, pues hasta ese momento, no se había publicado ningún estudio concerniente al uso de dendrímeros con estructura carbosilano solubles en agua como agentes de transporte, aunque sí se había publicado un informe sobre la biocompatibilidad *in vitro* de dendrímeros carbosilano constituidos sobre poli(óxido de etileno)[3]. Además, únicamente tres estudios sintéticos de dendrímeros carbosilano catiónicos habían sido publicados hasta la fecha[4–6]. Los dendrímeros descritos en la patente ES2265291, presentan en los extremos de sus ramificaciones restos que contienen grupos amino, que pueden tener también utilidad en vacunación, bien porque se les acoplen antígenos de bajo peso molecular aprovechando aminas presentes en restos de los extremos de sus ramificaciones, o bien porque dichos restos que contienen al menos un grupo amino constituyan ellos mismos antígenos de bajo peso molecular como pueden ser los de naturaleza peptídica.

Existe una necesidad de encontrar métodos alternativos para luchar contra distintos patógenos, interfiriendo en su ciclo vital, campo en el cual los dendrímeros están demostrando ser una interesante alternativa. Algunos dendrímeros previamente descritos han demostrado ser capaces de inhibir la infección causada por distintos virus, interfiriendo tanto con la entrada del virus en las células como en pasos posteriores de replicación viral. La empresa australiana Starpharma comercializa dendrímeros para aplicaciones farmacéuticas: un gel microbicida para prevención del VIH y otras enfermedades de transmisión sexual en la mujer, agentes quimioterapeúticos, tratamiento de enfermedades respiratorias y enfermedades tropicales.

En otros casos, los dendrímeros han sido utilizados como antibacterianos o para desestructurar las membranas celulares de algunos hongos. Cuando se diseñan para esta finalidad, se tiene preferencia por los dendrímeros con grupos catiónicos en su superficie, tales como aminas o grupos tetraalquilamonio, que facilitan la adherencia de los dendrímeros a la membrana bacteriana, causando la lisis de la bacteria. Tal es el caso de los dendrímeros de poli(propilenimina) (PPI) con grupos alquilamonio terciarios en su superficie, que han demostrado una amplia actividad bactericida tanto contra bacterias Gram positivas como contra bacterias Gram negativas[17–18]. Estos dendrímeros presentan una mayor capacidad bactericida que otros polímeros hiperramificados. Otros dendrímeros que han demostrado capacidad anti bactericida tanto frente a bacterias Gram negativas como frente a bacterias Gram positivas, han sido los dendrímeros carbosilanos funcionalizados con grupos dimetilamino fenóxido en la superficie. Estos dendrímeros se pueden transformar en compuestos catiónicos con grupos amonio terminales mediante la reacción de salificación con Mel[20].

En la presente invención, se desarrollan nuevos dendrímeros carbosilanos, caracterizados por contener grupos amonio-fenóxido terminales, que surgen de la funcionalización de dendrímeros con enlaces terminales Si-CH_2-Cl junto con un derivado fenol amina, por ejemplo el derivado 3-(etilamino)-p-cresol, que posteriormente pueden ser salificados en presencia de ácidos fisiológicamente aceptables y dar lugar a dendrímeros catiónicos, que presentan cargas positivas debidas a los grupos ionizados presenten en los extremos de sus ramificaciones. Gracias a estas cargas positivas, los dendrímeros de la invención pueden utilizarse como agentes anti bacterianos, suponiendo una interesante alternativa a los tratamientos anti bacterianos existentes en dicha área de la Biomedicina.

Descripción de la invención

Breve descripción de la invención

La invención describe la síntesis y caracterización química de dendrímeros carbosilanos con grupos amonio-fenóxido terminales. Para la obtención de tales dendrímeros se han utilizado dendrímeros carbosilanos con enlaces terminales Si-CH_2-Cl junto con derivados amonio-fenóxidos, preferentemente seleccionados entre los derivados amino-fenóxidos: 3-etilamino-4metilfenol, 5-etilamino-3-metilfenol, 3-etilamino-2-metilfenol y 5-etilamino-2-metilfenol. La presente invención describe dendrímeros carbosilanos con grupos amonio-fenóxido terminales, neutros, de primera, segunda y tercera generación, así como dendrímeros carbosilanos con grupos amonio-fenóxido terminales, catiónicos, de primera y segunda generación y sus métodos de síntesis.

Tal como se utiliza en la invención, el término dendrímero se refiere a una macromolécula tridimensional de construcción arborescente.

El término “generación” se refiere al número de etapas iterativas que son necesarias para la preparación del dendrímero.

El término “dendrímero carbosilano” se refiere a una molécula dendrítica con un esqueleto carbosilano.

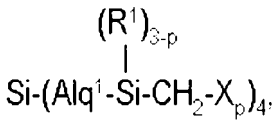
Descripción de las figuras

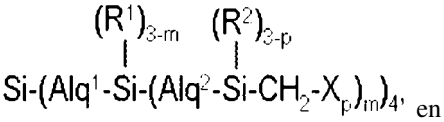
Figura 1. Estructura de varios dendrímeros neutros con grupos amonio-fenóxido terminales sin salificar. La figura muestra dendrímeros neutros de primera generación (a), segunda generación (b) y tercera generación (c).

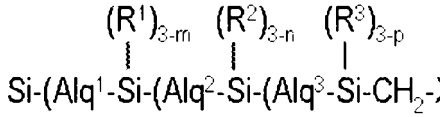
Figura 2. Estructura de varios dendrímeros catiónicos con grupos amonio-fenóxido terminales salificados. La figura muestra dendrímero catiónicos de primera generación (a), segunda generación (b) y de tercera generación (c).

Descripción detallada de la invención

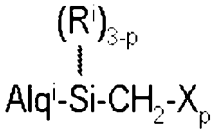
La invención describe nuevos dendrímeros carbosilano ramificados con grupos amonio-fenóxido en los extremos de las ramificaciones que responden a una cualquiera de las fórmulas:


en el caso de ser de primera generación;


en el caso de ser de segunda generación;


en el caso de ser de tercera generación;

o a las fórmulas análogas correspondientes en el caso de generaciones superiores, en las que la fórmula correspondiente a cada generación i resultaría de sustituir X_p en la fórmula correspondiente a la generación anterior por un nuevo bloque del tipo:



pasando el grupo unido al mismo átomo de silicio que este bloque sustitutorio de estar representado por $(R^{i-1})_{3-p}$, a estar representado por $(R^{i-1})_{3-z}$; fórmulas en las que:

Alq^1, Alq^2, Alq^3,....., Alq^i representan restos polimetileno de 2 a 4 carbonos que se eligen independientemente unos de otros según la longitud de las ramificaciones en cada generación;

R^1, R^2, R^3,.....R^{i-1}, R^i representan restos que se eligen independientemente unos de otros entre metilo y fenilo;

X representa un resto que contiene al menos un grupo amonio-fenóxido; a excepción del amino-fenóxido, dimetilaminofenol.

p es un número entero que varía entre 1 y 3 e indica el número de grupos funcionales en cada rama del dendrímero;

m, n,...., z son números enteros que varían independientemente entre 1 y 3 e indican el número de grupos funcionales en el dendrímero.

En una realización preferida los dendrímeros carbolisanos de la invención se caracterizan porque los restos Alq^1, Alq^2, Alq^3,..., Alq^i se seleccionan independientemente entre etileno y propileno, siendo todos iguales y correspondiéndose preferentemente a restos propileno.

En otra realización preferida los dendrímeros carbosilanos de la invención se caracterizan porque los números enteros m, n,..., z son iguales entre sí y tienen el valor 2.

En otra realización preferida los dendrímeros carbosilanos de la invención se caracterizan porque los restos R^1, R^2, R^3,.....R^{i-1}, R^i son todos iguales y corresponden a restos metilo.

En otra realización preferida los dendrímeros carbosilanos de la invención se caracterizan porque los restos Alq^1, Alq^2, Alq^3,..., Alq^i son iguales entre sí y corresponden preferentemente a restos propileno; los números enteros m, n,..., j son iguales entre sí y tienen el valor 2 y los restos R^1, R^2, R^3,.....R^{i-1}, R^i son todos iguales y corresponden a preferentemente a restos metilo.

En otra realización preferida los dendrímeros carbosilanos de la invención se caracterizan porque el resto terminal de las ramificaciones que contiene al menos un grupo amonio-fenóxido se encuentra unido al dendrímero mediante un grupo -O- que se ha formado a partir del grupo -OH del amonio-fenóxido que contiene.

En otra realización preferida los dendrímeros carbosilanos de la invención se caracterizan porque el resto amonio-fenóxido terminal de las ramificaciones es preferentemente el derivado amonio-fenóxido 3-etilamino-cresol.

En otra realización preferida los dendrímeros carbosilanos de la invención se caracterizan porque el índice “p” toma el valor 1 y cada ramificación termina con un único resto $C_9H_{13}NO$.

En otra realización preferida los dendrímeros carbosilanos de la invención se caracterizan porque son de primera, segunda o tercera generación.

En otra realización preferida los dendrímeros carbosilanos de la invención se caracterizan porque parte o la totalidad de los grupos amonio-fenóxido presentes en los restos terminales de las ramificaciones están salificados, preferentemente con ácidos fisiológicamente aceptables, preferentemente el ácido clorhídrico.

En otra realización preferida los dendrímeros carbosilanos de la invención se caracterizan porque el resto terminal de las ramificaciones que contiene al menos un grupo amonio-fenóxido salificado se elige preferentemente entre el resto $C_9H_{14}NO^+Cl^-$.

En otra realización preferida los dendrímeros carbosilanos de la invención se caracterizan porque el índice “p” toma el valor 1 y cada ramificación termina con un único resto $C_9H_{14}NO^+Cl^-$.

La invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de los dendrímeros de la invención. Estos dendrímeros organosilano de generaciones diferentes se pueden preparar con rendimientos elevados usando reacciones bien conocidas, a través de procedimientos divergentes [7, 12–16, 19]. Estos dendrímeros presentan una alta versatilidad que les confiere varias ventajas sobre otros derivados: i) es posible modificar la longitud de las ramas utilizando en el paso de metátesis derivados de Grignard vinílicos o alílicos; ii) es posible variar el número de ramificaciones de cada generación; iii) es posible incorporar una gran variedad de grupos funcionales a la periferia del dendrímero, en la presente invención se han elegido grupos amonio-fenóxido.

En una realización preferida de la invención las ramas de las distintas generaciones de los dendrímeros, son todas iguales y son el resultado de la utilización del derivado alílico $BrMg\text{-}CH_2\text{-}CH{=}CH_2$, mientras que las ramificaciones obtenidas en cada generación son también las mismas en todos los casos por utilización de $HSiCH_3Cl_2$.

Otro objeto de la presente invención se refiere al uso de los dendrímeros descritos en la invención como medicamentos, preferentemente como biocidas.

Una vez obtenido el esqueleto correspondiente al dendrímero precursor de la generación deseada, se procedería a obtener derivados con enlaces terminales $Si\text{-}CH_2\text{-}Cl$ a partir de los cuales obtener los dendrímeros carbosilano con restos terminales que contienen grupos amonio-fenóxido de la invención.

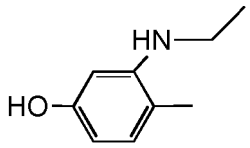
Obtención de dendrímeros carbosilano con grupos amonio-fenóxido terminales

El primer paso en la síntesis de estos derivados es la preparación de dendrímeros precursores que contienen enlaces terminales $Si\text{-}CH_2\text{-}Cl$. La síntesis de estos dendrímeros ha sido ya publicada[7, 12–16, 19] y se lleva a cabo con elevados rendimientos. En los ejemplos que se exponen más adelante en la presente memoria, se han crecido los dendrímeros hasta una tercera generación, pero la metodología para obtener dendrímeros de generaciones superiores es análoga, por lo que dichos dendrímeros de generaciones superiores y su procedimiento de preparación se incluyen igualmente en el alcance de la invención.

Una realización preferida de la invención, consiste en que las ramificaciones de cada generación son de igual tamaño y corresponden a cadenas de 3 carbonos y en la que se forman dos nuevas ramas en cada generación, dejando un grupo metilo unido a cada átomo de Si de las nuevas ramas formadas en cada generación.

El segundo paso consiste en la unión de diferentes grupos amonio-fenóxido a la superficie de estos dendrímeros usando la reactividad conocida de los enlaces $Si\text{-}CH_2\text{-}Cl$.

Para la obtención de dendrímeros carbosilanos con grupos amonio-fenóxido terminales, la presente invención ha empleado diferentes grupos de amonio-fenóxidos en presencia del disolvente dimetilformamida (DMF). El término "amonio-fenóxido" se refiere a diferentes aminas que contienen una funcionalidad fenólica, similares a los ejemplos que se describen mediante la siguiente fórmula:



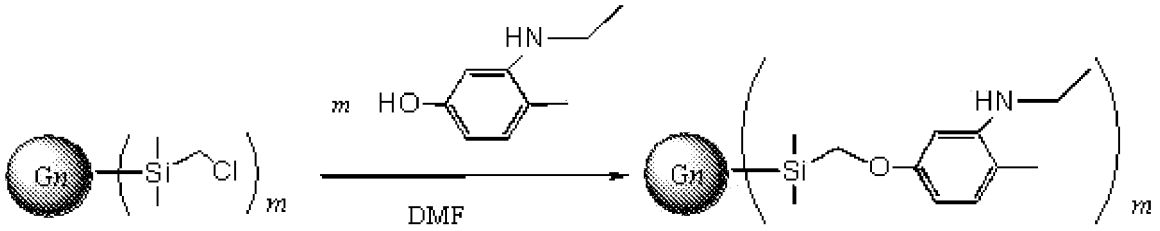
exceptuando el grupo dimetilaminofenóxido.

En la presente invención, se prefiere la utilización de estos amonio-fenóxidos, pero el procedimiento de la invención permite funcionalizar la periferia de un dendrímero con cualquier otro grupo amonio-fenóxido que tenga una funcionalidad fenólica susceptible de llevar a cabo el proceso de reacción con el hidroxilo fenólico que aquí se describe. La funcionalización con cualquiera de esas fenol aminas y los dendrímeros carbosilano con funciones amonio obtenidos se incluyen también en el alcance de la invención.

El tratamiento de los dendrímeros carbosilano que contienen enlaces terminales $Si\text{-}CH_2\text{-}Cl$ con una cantidad estequiométrica de 3-(etilamino)-p-cresol en presencia del disolvente DMF y de cantidades catalíticas de compuestos iónicos, preferentemente NaI, que facilita la sustitución del enlace C-Cl por el grupo fenol, conduce a la formación de los dendrímeros carbosilano con grupos fenol amonio terminales descritos en la presente invención. De manera general, esta etapa se reproduce en el Esquema 1.

Esquema 1

Funcionalización de dendrímeros carbosilanos con enlaces terminales Si-CH_2Cl



n=1 m=4 — n=1 m=4 (dendrímero neutro de 1ª generación)

n=2 m=8 — n=2 m=8 (dendrímero neutro de 2ª generación)

n=3 m=16 — n=3 m=16 (dendrímero neutro de 3ª generación)

Gn representa el esqueleto carbosilano del dendrímero que, según la generación (n=1, n=2, n=3, etc).

m corresponde al número de grupos funcionales del dendrímero.

Los dendrímeros obtenidos según el procedimiento descrito en la presente invención han sido:

- G_1-Si[$(CH_2O)C_6H_3(Me)\{NHEt\}]_4$: Dendrímero neutro de primera generación (Figura 1a);
- G_2-Si[$(CH_2O)C_6H_3(Me)\{NHEt\}]_8$: Dendrímero neutro de segunda generación (Figura 1b);
- G_3-Si[$(CH_2O)C_6H_3(Me)\{NHEt\}]_{16}$: Dendrímero neutro de tercera generación (Figura 1c);

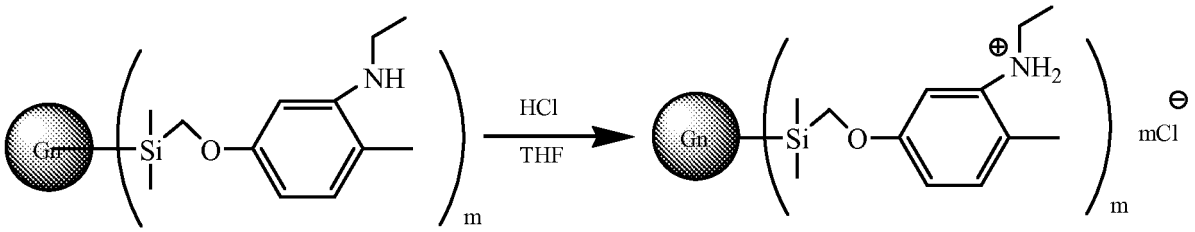
cuyo proceso de síntesis se explica con mayor detalle en los ejemplos 1 a 3 que aparecen descritos posteriormente.

Salificación con HCl

La salificación de los dendrímeros neutros de primera, segunda y tercera generación, con grupos terminales amonio-fenóxido, descritos anteriormente, se realizó mediante la adición preferentemente de ácidos fisiológicamente aceptables, preferentemente, ácido clorhídrico (disolución 1M en di-etil-éter Et_2O) en presencia del disolvente tetrahidrofurano (THF) (Esquema 2).

Esquema 2

Salificación de dendrímeros carbosilanos con ramificaciones amonio-fenóxido terminales



n=1 m=4 (dendrímero neutro de 1ª generación) — n=1 m=4 (dendrímero catiónico de 1ª generación)

n=2 m=8 (dendrímero neutro de 2ª generación) — n=2 m=8 (dendrímero catiónico de 2ª generación)

n=3 m=16 (dendrímero neutro de 3ª generación) — n=3 m=16(dendrímero catiónico de 3ª generación)

Gn representa el número de generaciones del esqueleto carbosilano del dendrímero (n=1, n=2, n=3, etc).

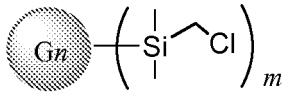
m corresponde al número de grupos funcionales del dendrímero.

La utilización de este esquema de reacción dio lugar a los compuestos:

- G_1-Si[$(CH_2O)C_6H_3(Me)\{N+H_2Et\}]_4$ $4Cl^-$: Dendrímero catiónico de primera generación (Figura 2a);
- G_2-Si[$(CH_2O)C_6H_3(Me)\{N+H_2Et\}]_8$ $8Cl^-$: Dendrímero catiónico de segunda generación (Figura 2b);
- G_3-Si[$(CH_2O)C_6H_3(Me)\{N^+H_2Et\}]_{16}$ $16Cl^-$:Dendrímero catiónico de tercera generación (Figura 2c);

El proceso de síntesis de estos dendrímeros se describe con mayor detalle en los ejemplos 4 a 5.

En este sentido, el segundo objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de dendrímeros carbosilanos con grupos amonio-fenóxido en los extremos, caracterizado por hacer reaccionar un dendrímero según la fórmula general:



en la que *Gn* representa la generación correspondiente al esqueleto carbosilano del dendrímero; con al menos un grupo amonio-fenóxido, a excepción del grupo dimetilaminofenol. Las generaciones Gn de los esqueletos de dendrímeros de la invención son preferentemente de primera, segunda y tercera generación, y m representa el número de grupos funcionales del dendrímero.

En otra realización preferida el procedimiento de la invención se caracteriza porque en la reacción del dendrímero con el grupo amonio-fenóxido se utilizan cantidades preferentemente estequiométricas del amonio-fenóxido elegido y se realiza en presencia de un disolvente, preferentemente DMF, y en presencia de cantidades catalíticas de compuestos iónicos, preferentemente el compuesto NaI. Estos compuestos iónicos facilitan la sustitución del enlace C-Cl por el grupo fenólico, de manera que cada uno de los enlaces Si-CH_2-Cl pase a ser un enlace Si-CH_2-O por el que queda unido el resto correspondiente al amonio-fenóxido utilizado.

En otra realización preferida el procedimiento de la invención se caracteriza porque los grupos amonio-fenóxido utilizados para obtener los dendrímeros carbosilano de la invención a partir de los correspondientes derivados con enlaces terminales Si-CH_2-Cl son preferentemente grupos 3-(etilamino)-cresol.

En otra realización preferida el procedimiento de la invención se caracteriza porque los grupos amonio-fenóxidos se encuentran unidos al dendrímero mediante un grupo -O- que se ha formado a partir del grupo -OH del amonio-fenóxido.

En otra realización preferida el procedimiento de la invención se caracteriza porque los dendrímeros obtenidos pueden ser de primera, segunda o tercera generación.

En otra realización preferida el procedimiento de la invención se caracteriza porque adicionalmente, los dendrímeros carbosilanos obtenidos se salifican con ácidos fisiológicamente aceptables en la totalidad de los grupos amonio-fenóxidos presentes en los restos terminales de las ramificaciones, siendo la sal preferida el hidrocloruro, obtenido en disolventes polares, preferentemente THF.

Otro objeto de la presente invención se refiere al uso de los dendrímeros descritos en la misma, como medicamentos y antisépticos, preferentemente como biocidas.

Ejemplos de síntesis de dendrímeros carbosilano con grupos amonio-fenóxido terminales

Debe entenderse que los ejemplos que se dan a continuación son sólo una ilustración del objetivo de esta invención y no suponen en modo alguno una limitación.

En los Ejemplos 1 a 3 que aparecen a continuación se describe la síntesis de dendrímeros carbosilano con grupos amonio-fenóxido terminales partiendo de dendrímeros precursores G_1-$(SiCH_2$-Cl$)_4$, G_2-$(SiCH_2$-Cl$)_8$ y G_3-$(SiCH_2$-Cl$)_{16}$ sintetizados previamente siguiendo los procedimientos ya conocidos [7, 12–16, 19]. Como se ha comentado, dichos dendrímeros precursores sirven como "esqueletos" o núcleos a partir de los cuales se forman los dendrímeros carbosilanos de la invención, con grupos amonio-fenóxido terminales, haciéndolos reaccionar con compuestos que dan lugar a los ligandos que se convierten en los extremos de las ramificaciones de los dendrímeros. El compuesto utilizado para la síntesis de los dendrímeros que se describen en los Ejemplos 1 a 3 fue el 3-(etilamino)-p-cresol (Sigma Aldrich) Los detalles de las reacciones en las que se ha utilizado este compuesto para dar lugar a dendrímeros carbosilano de la invención, así como la salificación de los mismos para dar lugar a dendrímeros de la invención adicionales, se describen a continuación en los Ejemplos 1 a 5.

Ejemplo 1

Síntesis de dendrímeros neutros de primera generación con grupos amonio-fenóxidos terminales: G_1-Si[$(CH_2O)C_6H_3(Me)\{NHEt\}]_4$ (Figura 1a)

A una disolución del dendrímero G_1-$(SiCH_2Cl)_4$ (0.92 g, 1.47 mmol) en DMF (100 ml) se adiciona el reactivo comercial 3-etilamino-p-cresol [$(OH)C_6H_3(Me)\{NHEt\}$] (0.89 g, 5.87 mmol). La mezcla de reacción se lleva a cabo en presencia de una pequeña cantidad de NaI y K_2CO_3 (0.91 g, 6.60 mmol). La mezcla así preparada se agita durante 24 h a 80ºC. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente mediante vacío, calentando con un baño de agua a 50ºC. El residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con H_2O. De este modo se obtiene el dendrímero neutro de primera generación con grupos amonio-fenóxido terminales: G_1-Si[$(CH_2O)C_6H_3(Me)\{NHEt\}]_4$ (Figura 1a), como un aceite marrón-rojizo que se purifica mediante cromatografía en columna de Bio-Beads S-X1 con tolueno como eluyente (0.64 g, 40%).

El dendrímero neutro de primera generación obtenido, se ha caracterizado mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^1H, ^{13}C y ^{29}Si, y espectrometría de masas (MALDI-TOF) y análisis elemental de C, H y N. Los datos obtenidos han sido:

RMN-^1H ($CDCl_3$): δ 6.88 (d, 4H, C_6H_3), 6.22 (m, 8H, C_6H_3), 3.51 (s, 8H, -SiC*H*$_2$O-), 3.32 (s ancho, 4H, -N*H*CH_2CH_3), 3.15 (m, 8H, -NHC*H*$_2CH_3$), 2.03 (s, 12H, -PhC*H*$_3$), 1.35 (m, 8H, $SiCH_2CH_2CH_2Si$-), 1.27 (t, 12H, -$NHCH_2CH_3$), 0.67 (m, 8H, SiC*H*$_2CH_2CH_2Si$-), 0.55 (m, 8H, $SiCH_2CH_2CH_2Si$-), 0.07 (s, 24H, -$SiMe_2$).

RMN-^{13}C {^1H} ($CDCl_3$): δ 161.1 (C_{ipso} unido a -OCH_2Si-), 146.8 (C_{ipso} unido a -$NHCH_2CH_3$), 129.6 (C_6H_3), 113.3 (C_{ipso} unido a -CH_3), 100.5, 96.8 (C_6H_3), 59.68 (-$SiCH_2O$-), 38.0 (-NH*C*H_2CH_3), 18.2, 18.0, 16.9 ($Si(CH_2)_3Si$-), 16.2 (-$NHCH_2CH_3$), 14.5 (-Ph*C*H_3), -5.0 (-$SiMe_2$).

RMN-^{29}Si {^1H} ($CDCl_3$): δ (G_0-Si) no se observa, 0.8 (G_1-Si).

MS (MALDI/TOF en Ditranol disuelto en THF): *m/z* Calc. 1084.69 [M]; Exp. 1085.69 $[M+H^+]^+$.

Análisis elemental $C_{60}H_{104}N_4O_4Si_5$: Calc. %: C, 66.36; H, 9.65; N, 5.16; Exp. %: C 65.20; H, 9.32; N, 4.86.

Ejemplo 2

Síntesis de dendrímeros neutros de segunda generación con grupos amonio-fenóxidos terminales: G_2-Si[$(CH_2O)C_6H_3(Me)\{NHEt\}]_8$ (Figura 1b)

El dendrímero neutro de segunda generación con grupos amonio-fenóxido terminales (Figura 1b) se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el dendrímero neutro de primera generación (ver ejemplo 1), partiendo del dendrímero G_2-$(SiCH_2Cl)8$ (1.88 g, 1.21 mmol) y en presencia del reactivo comercial 3-etilamino-p-cresol [$(OH)C_6H_3(Me)\{NHEt\}$] (1.46 g, 9.64 mmol). La reacción se lleva a cabo en presencia de una pequeña cantidad de NaI y K_2CO_3 (1.42 g, 1.02 mmol). De este modo, se obtiene el dendrímero neutro de segunda generación con grupos amonio-fenóxidos terminales: G_2-Si[$(CH_2O)C_6H_3(Me)\{NHEt\}]_8$ (Figura 1b), como un aceite de color marrón (1.10 g, 27%) que se caracteriza por técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (^1H, ^{13}C, ^{29}Si-RMN) y análisis elemental de C, H y N. Los datos obtenidos han sido:

RMN-^1H ($CDCl_3$): δ 6.88 (d, 8H, C_6H_3), 6.21 (m, 16H, C_6H_3), 3.52 (s, 16H, -SiC*H*$_2$O-), 3.31 (s ancho, 8H, -N*H*CH_2CH_3), 3.15 (m, 16H, -NHC*H*$_2CH_3$), 2.03 (s, 24H, -PhC*H*$_3$), 1.28 (m, 48H, $SiCH_2CH_2CH_2Si$ y -$NHCH_2CH_3$), 0.69 (m, 8H, -$SiCH_2CH_2CH_2SiCH_2O$-), 0.55 (m, 32H, SiC*H*$_2CH_2CH_2Si$), 0.08 (s, 48H, -$SiMe_2$), -0.08 (s, 12H, -SiMe).

RMN-^{13}C {^1H} ($CDCl_3$): δ 161.5 (C_{ipso} unido a -OCH_2Si-), 147.2 (C_{ipso} unido a -$NHCH_2CH_3$), 130.1 (C_6H_3), 113.7 (C_{ipso} unido a -CH_3), 100.9, 97.2 (C_6H_3), 60.1 -$SiCH_2O$-), 38.4 (-NH*C*H_2CH_3), 19.0, 18.7, 18.6, 18.4, 18.3, 18.2 (-Si$(CH_2)_3Si$-), 16.6 (-$NHCH_2CH_3$), 15.0 (-Ph*C*H_3), -4.5 (-$SiMe_2$), -4.9 (-SiMe).

RMN-^{29}Si {^1H} ($CDCl_3$): δ (G_0-Si) no se observa, 3.0 (G_1-Si) y -0.2 (G_2-Si).

Análisis elemental $C_{136}H_{244}N_{808}Si_{13}$: Calc. %: C, 65.74; H, 9.90; N, 4.51; Exp. %: C 60.60; H, 9.31; N, 3.08.

Ejemplo 3

Síntesis de dendrímeros neutros de segunda generación con grupos amonio-fenóxidos terminales: G_3-Si[$(CH_2O)C_6H_3(Me)\{NHEt\}]_{16}$ (Figura 1c)

El dendrímero neutro de tercera generación con grupos amonio-fenóxido terminales (Figura 1c) se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el dendrímero neutro de primera generación con grupos amonio-fenóxido terminales (ver Ejemplo 1), partiendo del dendrímero G_3-$(SiCH_2Cl)_{16}$ (1.20 g, 0.34 mmol) y en presencia

del reactivo comercial 3-etilamino-p-cresol [(OH)C_6H_3(Me){NHEt}] (0.84 g, 5.55 mmol). La reacción se lleva a cabo en presencia de una pequeña cantidad de NaI y K_2CO_3 (0.79 g, 5.73 mmol). De este modo, se obtiene el dendrímero neutro de tercera generación con grupos amonio-fenóxido terminales: G_3-Si[$(CH_2O)C_6H_3$(Me){NHEt}]$_{16}$ (Figura 1c), como un aceite de color marrón que se identifica por técnicas de RMN (^{1}H, ^{13}C, ^{29}Si-RMN) y análisis elemental de C, H y N. Los datos obtenidos han sido:

RMN-^{1}H ($CDCl_3$): δ 6.87 (d, 16H, C_6H_3), 6.23 (m, 32H, C_6H_3), 3.51 (s, 32H, -SiC*H*$_2$O-), 3.32 (s ancho, 16H, -N*H*CH_2CH_3), 3.13 (m, 16H, -NHC*H*$_2$$CH_3$), 2.03 (s, 48H, -PhC*H*$_3$), 1.26 (m, 104H, $SiCH_2CH_2CH_2Si$ y -$NHCH_2CH_3$), 0.68 (m, 32H, -C*H*$_2$$SiCH_2O$-), 0.55 (m, 80H, $SiCH_2CH_2CH_2Si$), 0.07 (s, 96H, -$SiMe_2$), -0.10 (s, 36H, -SiMe).

RMN-^{13}C {^{1}H} ($CDCl_3$): δ 161.9 (C_{ipso} unido a -OCH_2Si-), 148.1 (C_{ipso} unido a -$NHCH_2CH_3$), 130.5 (C_6H_3), 113.6 (C_{ipso} unido a -CH_3), 101.4, 97.7 (C_6H_3), 60.5 (-$SiCH_2O$-), 38.9 (-NH*C*H_2CH_3), 19.4-18.8 (-$Si(CH_2)_3Si$-), 17.1 (-$NHCH_2$*C*H_3), 15.3 (-Ph*C*H_3), -4.1 (-$SiMe_2$), -4.5 (-SiMe).

RMN-^{29}Si {^{1}H} ($CDCl_3$): δ (G_0-Si) y (G_1-Si) no se observan, 3.2 (G_2-Si) y -0.3 (G_3-Si).

Análisis elemental $C_{288}H_{524}N_{16}O_{16}Si_{29}$: Calc. %: C, 65.49; H, 10.00; N, 4.24; Exp. %: C 63.07; H, 9.89; N, 3.71.

Estos dendrímeros, se obtienen como productos aceitosos de color marrón en altos rendimientos. Todos ellos son solubles en disolventes orgánicos comunes como diclorometano, éter dietílico o tolueno, e insolubles en agua.

Ejemplo 4

Síntesis de dendrímeros catiónicos de primera generación con grupos amonio-fenóxidos terminales: G_1-Si[$(CH_2O)C_6H_3$(Me){NH_2^+Et}]$_4$ 4Cl^- (Figura 2a)

Sobre una disolución del dendrímero neutro de primera generación con grupos amonio-fenóxido terminales (Figura 1a) (0.76 g, 0.72 mmol) en THF (20 ml), se añadieron 6 ml de una disolución 1M de HCl en éter dietílico (5.79 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación constante durante 48 h a temperatura ambiente para después eliminar el exceso de HCl. El residuo resultante se lava con éter dietílico (2×5 ml) en frío y se seca a vacío obteniendo así un sólido marrón que se identifica como dendrímero catiónico de primera generación con grupos amonio-fenóxidos terminales: G_1-Si[$(CH_2O)C_6H_3$(Me){NH_2^+Et}]$_4$ 4Cl^- (0.79 g, 89%) (Figura 2a). Los dendrímeros catiónicos de primera generación obtenidos, se han caracterizado mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^{1}H, ^{13}C y ^{29}Si, espectrometría de masas (MALDI-TOF) y análisis elemental de C, H y N. Los datos obtenidos han sido:

RMN-^{1}H (DMSO): δ 7.12 (d, 4H, C_6H_3), 6.96 (s, 4H, C_6H_3), 6.79 (d, 4H, C_6H_3), 3.55 (s, 8H, -$SiCH_2O$-), 3.21 (m, 8H, -N^+H_2C*H*$_2CH_3$), 2.26 (s ancho, 12H, -PhC*H*$_3$), 1.35 (m, 8H, $SiCH_2C$*H*$_2CH_2Si$-), 1.24 (t, 12H, -$N^+H_2CH_2C$*H*$_3$), 0.64 (m, 8H, $SiCH_2C$*H*$_2CH_2Si$-), 0.53 (m, 8H, $SiCH_2CH_2C$*H*$_2Si$-), 0.03 (s, 24H, -$SiMe_2$).

RMN-^{13}C {^{1}H} (DMSO): δ 159.3 (C_{ipso} unido a -OCH_2Si solapado con C_6H_3), 132.2 (C_{ipso} unido a -$N^+H_2CH_2CH_3$ solapado con C_6H_3), 121.3 (C_{ipso} unido a -CH_3), 112.2 (C_6H_3), 59.9 (-$SiCH_2O$-), 43.7 (-N^+H_2*C*H_2CH_3), 24.6 (-Ph*C*H_3), 17.5, 16.8, 16.2 (-$Si(CH_2)_3Si$-), 10.9 (-$N^+H_2CH_2CH_3$), -5.1 ($SiMe_2$).

RMN-^{29}Si {^{1}H} (DMSO): δ (G_0-Si) no se observa, 1.0 (G_1-Si).

RMN-^{15}N {^{1}H} (DMSO): δ -314.5 (-$N^+H_2CH_2Me$).

MS (MALDI/TOF en Ditranol disuelto en THF): *m/z* Calc. 1228.60 [M]; Exp. 1085.73 [M-4Cl^-]$^+$.

Análisis elemental $C_{60}H_{108}Cl_4N_4O_4Si_5$: Calc. %: C, 58.50; H, 8.84; N, 4,55; Exp. %: C 56.80; H, 8.29; N, 4.24.

Ejemplo 5

Síntesis de dendrímeros catiónicos de segunda generación con grupos amonio-fenóxidos terminales: G_2-Si[$(CH_2O)C_6H_3$(Me){NH_2+Et}]$_8$ 8Cl^- (Figura 2b)

El dendrímero catiónico de segunda generación con grupos amonio-fenóxido terminales (Figura 2b) se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el dendrímero catiónico de primera generación con grupos amonio-fenóxido terminales (ver ejemplo 4), partiendo del dendrímero neutro de segunda generación con grupos amonio-fenóxido terminales (Figura 1a) (0.65 g, 0.21 mmol) y 3.4 ml de una disolución 1M de HCl en éter dietílico (3.40 mmol). De esta forma se obtienen dendrímeros catiónicos de segunda generación con grupos amonio-fenóxido terminales: G_2-[$(CH_2O)C_6H_3$(Me){NH_2^+Et}]$_8$ 8Cl^- (Figura 2b) como un sólido de color marrón (0.63 g, 97%), que se identifica por técnicas de RMN (^{1}H, ^{13}C, ^{29}Si-RMN) y análisis elemental de C, H y N. Los datos obtenidos han sido:

RMN-^{1}H (DMSO): δ 7.03 y 6.85 (m, 48H, C_6H_3), 3.52 (s ancho, 32H, -$SiCH_2O$-), 3.15 (m, 16H, -$N^+H_2CH_2CH_2CH_3$), 2.20 (s ancho, 24H, -$PhCH_3$), 1.29 (m, 24H, $SiCH_2CH_2CH_2Si$), 1.21 (t, 24H, $N^+H_2CH_2CH_2CH_3$), 0.61-0.50 (m, 48H, $SiCH_2CH_2CH_2Si$), -0.01 (s, 48H, -$SiMe_2$), -0.14 (s, 12H, -SiMe).

RMN-^{13}C {^{1}H} (DMSO): δ 159.5 (C_{ipso} unido a -OCH_2Si solapado con C_6H_3), 132.4 (C_{ipso} unido a -$N^+H_2CH_2CH_3$ solapado con C_6H_3), 121.3 (C_{ipso} unido a -CH_3), 112.2 (C_6H_3), 59.5 (-$SiCH_2O$-), 39.8 (-$N^+H_2CH_2CH_3$ solapada con la señal de DMSO), 29.5 (-CH_3), 17.4-15.8 (-$Si(CH_2)_3Si$-), 11.4 (-$N^+H_2CH_2CH_3$), -5.1 (-$SiMe_2$ y -SiMe).

RMN-^{15}N {^{1}H} (DMSO): δ-315.5 (-$N^+H_2CH_2Me$)

RMN-^{29}Si {^{1}H} (DMSO): δ (G_0-Si) no se observa, 1.2 (G_1-Si), 0.0 (G_2-Si).

Análisis elemental $C_{139}H_{260}Cl_8N_8O_8Si_{13}$: Calc. %: C, 59.19; H, 9.29; N, 3.97; Exp. %: C 55.72; H, 9.48; N, 3.50.

Ejemplo 6

Síntesis de dendrímeros catiónicos de tercera generación con grupos amonio-fenóxidos terminales: G_3-Si[$(CH_2O)C_6H_3$(Me){N^+H_2Et}]$_{16}$ 16 Cl^- (Figura 2c)

El dendrímero catiónico de tercera generación con grupos amonio-fenóxido terminales (Figura 2c) se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el dendrímero catiónico de primera generación con grupos amonio-fenóxido terminales (ver ejemplo 4), partiendo del dendrímero neutro de tercera generación con grupos amonio-fenóxido terminales (Figura 1a) (0.19 g, 0.04 mmol) y 1.2 ml de una disolución 1M de HCl en éter dietílico (1.2 mmol). De esta forma se obtienen dendrímeros catiónicos de tercera generación con grupos amonio-fenóxido terminales: G_3-Si[$(CH_2O)C_6H_3$(Me){N^+H_2Et}]$_{16}$ 16 Cl^- (Figura 2c). Estos dendrímeros se han caracterizado mediante técnicas de RMN (^{1}H, ^{13}C, ^{29}Si-RMN) y análisis elemental de C, H y N. Los datos obtenidos han sido:

RMN-^{1}H (DMSO): δ 7.04-6.89 (m, 96H, C_6H_3), 3.52 (s ancho, 32H, -$SiCH_2O$-), 3.18 (s, 32H, -$N^+H_2CH_2CH_3$), 2.22 (s ancho, 48H, -$PhCH_3$), 1.22 (m, 104H, $SiCH_2CH_2CH_2Si$ y -$N^+H_2CH_2CH_3$), 0.63-0.50 (m, 112H, $SiCH_2CH_2CH_2Si$), 0.02 (s, 96H, -$SiMe_2$), -0.14 (s, 12H, -SiMe).

RMN-^{13}C {^{1}H} (DMSO): δ 159.5 (C_{ipso} unido a -OCH_2Si solapado con C_6H_3), 131.2 (C_{ipso} unido a -$N^+H_2CH_2CH_3$ solapado con C_6H_3), C_{ipso} unido a -CH_3 y C_6H_3 no se observan, 59.5 (-$SiCH_2O$-), 39.8 (-$N^+H_2CH_2CH_3$ solapada con la señal de DMSO), (-CH_3) no se observa, 17.3-15.8 ($Si(CH_2)_3Si$), 11.5 (-$N^+H_2CH_2CH_3$), -5.2 (-$SiMe_2$ y -SiMe).

RMN-^{15}N {^{1}H} (DMSO): δ -315.6 (-$N^+H_2CH_2Me$).

RMN-^{29}Si {^{1}H} (DMSO): δ (G_0-Si) y (G_1-Si) no se observan, 1.5 (G_2-Si) y 0.0 (G_3-Si).

Los dendrímeros catiónicos de primera, segunda y tercera generación, con grupos amonio-fenóxido terminales, según se describen en la presente invención, son solubles en dimetilsulfóxido, pero se pueden solubilizar en agua tras la adición de pequeñas cantidades (menos del 5%) de DMSO, además son estables al aire durante largos periodos de tiempo.

Ejemplo 7

Acción bactericida de los dendrímeros de la presente invención

Se ha analizado la capacidad antibacteriana de los dendrímeros catiónicos de primera y segunda generación descritos en la presente invención, frente a las bacterias *Staphilococcus aureus* (bacterias gram +) y *Escherichia coli* (bacterias gram -). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Actividad antibacteriana de los dendrímeros catiónicos funcionalizados con 3-etilamino-p-cresol y posteriormente salificados con HCl

E.coli

Dendrímero	G0		G1		G2	
	CMI (mg/l)	CMB (mg/l)	CMI (mg/l)	CMI (mg/l)	CMB (mg/l)	CMI (mg/l)
	> 512	> 512	512	> 512	> 512	512

S.aureus

Dendrímero	G0		G1		G2	
	CMI (mg/l)	CMB (mg/l)	CMI (mg/l)	CMI (mg/l)	CMB (mg/l)	CMI (mg/l)
	128	256	512	>512	> 512	> 512

G0 = 3-etilamino-p-cresol salificado con HCl.

G1 = dendrímero catiónico de primera generación descrito en la presente invención, G_1-Si[$(CH_2O)C_6H_3$(Me) $\{NH_2{}^+Et\}]_4$ $4Cl^-$.

G2 = dendrímero catiónico de segunda generación descrito en la presente invención, G_2-[$(CH_2O)C_6H_3$(Me) $\{NH_2{}^+Et\}]_8$ $8Cl^-$.

El término MIC indica la concentración mínima de un compuesto que inhibe el crecimiento de un microorganismo (efecto bacteriostático). El término MBC indica la concentración mínima de un compuesto que puede matar un microorganismo (efecto bactericida). Para un mismo compuesto y microorganismo, el valor de MIC $\leq$ MBC.

Las concentraciones de dendrímero aparecen reflejadas en miligramos/litro (mg/l)

Según los datos mostrados en la Tabla 1, los dendrímeros catiónicos de primera y segunda generación descritos en la presente invención presentan actividad anti bacteriana frente a las bacterias estudiadas, *E. coli* y *S. aureus*.

Bibliografía

1. M. **Fischer**, F. **Vögtle**, *Angew. Chem*. 1999, 111, 934-955; *Angew. Chem. Int. Ed*. 1999, *38*, 884-905 y referencias incluidas en ella.

2. **Hacein-Bey-Abina** S. *et al*. *N Engl J Med*. 2003 Jan 16; 348(3):255.

3. N. **Malik**, R. **Wiwattanapatapee**, K. **Klopsch**, K. **Lorenz**, H. **Frey**, J. W. **Weener**, E. W. **Meijer**, W. **Paulus**, R. **Duncan**, *J. Control., Rel*. 2000, *65*, 133-148.

4. S. W. **Krska**, D. **Seyferth**, *J. Am. Chem. Soc*. 1998, *120*, 3604-3612.

5. B. **Luhmann**, H. **Lang**, K. **Bruning**, *Phosph. Sulf. Silic. Relat. Element*. 2001, *168*, 481-484.

6. A. W. **Kleij**, R. van de **Coevering**, R. J. M. **Klein Gebbink**, A. M. **Noordman**, A. L. **Spek**, G. van **Koten**, *Chem. Eur. J*. 2001, *7*, 181-192.

7. A. W. van der **Made**, P. W. N.M. van **Leeuwen**, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. 1992, 1400-1401.

8. *Dendrimers and other dendritic polymers*. Eds. J. M. Fréchet, D. A. Tomalia. Wiley Series in Polymer Science 2001. *J. Wiley & Sons, Ltd*.

9. *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Syntheses, Applications*. Ed. G.R. Newkome, C.N. Moorefield, F. Vögtle, Wiley-VCH, 2001.

10. G. E. **Ossterom**, J. N. H. **Reek**, P. C. J. **Kamer**, P. W. N. M. van **Leeuwen**, *Angew. Chem. Int. Ed*. 2001, *40*, 1828-1849.

11. D. **Astruc**, F. **Chardac**, *Chem. Rev*. 2001, *101*, 2991-3023.

12. S. M. **Grayson**, J. M. J. **Fréchet**, *Chem. Rev*. 2001, *101*, 3819-3867.

13. S. E. **Stiriba**, H. **Frey**, R. **Haag**, *Angew. Chem. Int. Ed*. 2002, *41*, 1329-1334.

14. F. **Aulenta**, W. **Hayes**, S. **Rannard**, *Eur. Polym. J*. 2003, *39*, 1741-1771.

15. U. **Boas**, P. M. H. **Heegaard**, *Chem. Soc. Rev*., 2003, *33*, 43-63.

16. A. W. van der **Made**, P. W. N. M. van **Leeuwen**. J. C. de **Wilde**, R. A. C. **Brandes**, *Adv. Mater*. 1993, *5*, 466-468.

17. J. **Roovers**, P.M. **Toporowski**, L.L. **Zhou**, *Polym. Prep*. (J Am. Chem Soc., Div. Polym. Chem.), 1992, *33*, 182.

18. L. L. **Zhou**, J. **Roovers**, *Macromolecules* 1993, *26*, 963-968.

19. D. **Seyferth**, D. Y. **Son**, A. L. **Rheingold**, R. L. **Ostrander**, *Organometallics* 1994, *13*, 2682-2690.

20. I. **Cuadrado**, M. **Morán**, J. **Losada**, C. M. **Casado**, C. **Pascual**, B. **Alonso**, F. **Lobete**, en *Advances in Dendritic Macromolecules*; Eds.; G.R. Newkomone, JAI Press Inc: Greenwich CT, 1999, Vol. 3, pp 151-191.

21. C.Z. **Chen**, y S.L. **Cooper**, *Biomaterials*, 2002, *23*, 3359-3368.

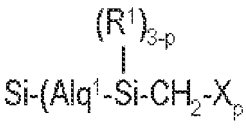
22. C.Z. **Chen**, N.C. **Beck-Tan**, P. **Dhurjati**, T.K. van **Dyk**, R.A. **LaRossa**, S.L.

23. ES2265291. “Novel carbosilane dendrimers, preparation method thereof and use of same”.

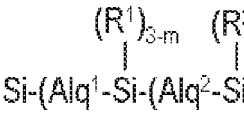
24. P. **Ortega**, JL **Copa-Patiño**. MA **Muñoz-Fernández**, J **Soliveri**, R **Gómez**, FJ de la **Mata**. *Org. Biomol. Chem*., 2006, *6*, 3264-69

REIVINDICACIONES

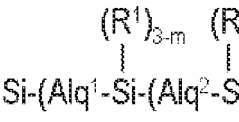
1. Dendrímero que responde a una cualquiera de las fórmulas:



en el caso de ser de primera generación;

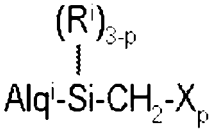


en el caso de ser de segunda generación;



en el caso de ser de tercera generación;

o a las fórmulas análogas correspondientes en el caso de generaciones superiores, en las que la fórmula correspondiente a cada generación i resultaría de sustituir X_p en la fórmula correspondiente a la generación anterior por un nuevo bloque del tipo:



pasando el grupo unido al mismo átomo de silicio que este bloque sustitutorio, de estar representado por $(R^{i-1})_{3-p}$ a estar representado por $(R^{i-1})_{3-z}$;

fórmulas en las que:

Alq^1, Alq^2, Alq^3,....., Alq^i representan restos polimetileno de 2 a 4 carbonos que se eligen independientemente unos de otros según la longitud de las ramificaciones en cada generación;

R^1, R^2, R^3,.....R^{i-1}, R^i representan restos que se eligen independientemente unos de otros entre metilo y fenilo;

X representa un resto que contiene al menos un grupo amonio-fenóxido; a excepción del amonio-fenóxido, dimetil-amino-fenol.

p es un número entero que varía entre 1 y 3;

m, n,...., z son números enteros que varían independientemente entre 1 y 3.

2. Un dendrímero carbosilano según la reivindicación 1, en el que los restos Alq^1, Alq^2, Alq^3,..., Alq^i se seleccionan independientemente entre etileno y propileno.

3. Un dendrímero carbosilano según la reivindicación 2, en el que los restos Alq^1, Alq^2, Alq^3,..., Alq^i son todos iguales y corresponden a restos propileno.

4. Un dendrímero carbosilano según la reivindicación 1, en el que los números enteros m, n,..., z son iguales entre sí y tienen el valor 2.

5. Un dendrímero carbosilano según la reivindicación 1, en la que los restos R^1, R^2, R^3,.....R^{i-1}, R^i son todos iguales y corresponden a restos metilo.

6. Un dendrímero carbosilano según las reivindicaciones 1 a 5, en el que los restos Alq^1, Alq^2, Alq^3,..., Alq^i son iguales entre sí y corresponden a restos propileno; los números enteros m, n,..., j son iguales entre sí y tienen el valor 2 y los restos R^1, R^2, R^3,.....R^{i-1}, R^i son todos iguales y corresponden a restos metilo.

7. Un dendrímero carbosilano según la reivindicación 6, en el que el resto terminal de las ramificaciones que contiene al menos un grupo amonio-fenóxido se encuentra unido al dendrímero mediante un grupo -O- que se ha formado a partir del grupo -OH de un amonio-fenóxido.

8. Un dendrímero carbosilano según la reivindicación 7, en el que el resto amonio-fenóxido terminal de las ramificaciones es preferentemente el derivado amonio-fenóxido 3-etilamino-cresol.

9. Un dendrímero carbosilano según la reivindicación 8, en el que el índice "p" toma el valor 1 y cada ramificación termina con un único resto 3-etilamino-cresol.

10. Un dendrímero carbosilano según la reivindicación 9 que es de primera, segunda o tercera generación.

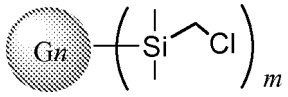
11. Un dendrímero carbosilano según la reivindicación 6, en el que parte o la totalidad de los grupos amonio-fenóxido presentes en los restos terminales de las ramificaciones están salificados.

12. Un dendrímero carbosilano según la reivindicación 11, **caracterizado** porque la salificación se realiza con ácidos fisiológicamente aceptables, preferentemente ácido clorhídrico.

13. Un dendrímero carbosilano según la reivindicación 12, en el que el resto terminal de las ramificaciones que contiene al menos un grupo amonio-fenóxido salificado se elige preferentemente entre el resto 3-etilamino-cresol.

14. Un dendrímero carbosilano según la reivindicación 13, en el que el índice "p" toma el valor 1 y cada ramificación termina con un único resto $C_9H_{14}NO^+Cl^-$.

15. Procedimiento de preparación de dendrímeros carbosilanos ramificados con grupos amonio-fenóxido en los extremos, **caracterizado** por hacer reaccionar un dendrímero según la fórmula general:



en la que *Gn* representa la generación correspondiente al esqueleto carbosilano del dendrímero; con al menos un grupo amonio-fenóxido, a excepción del grupo dimetilaminofenol.

16. Procedimiento según la reivindicación 15 **caracterizado** porque *m* representa el número de grupos funcionales del dendrímero.

17. Procedimiento según la reivindicación 15 **caracterizado** porque en la reacción del dendrímero con el grupo amonio-fenóxido se utilizan cantidades preferentemente estequiométricas del amonio-fenóxido elegido.

18. Procedimiento según la reivindicación 17 **caracterizado** porque la reacción tiene lugar en presencia de un disolvente, preferentemente DMF, y en presencia de cantidades catalíticas de compuestos iónicos, preferentemente el compuesto NaI.

19. Procedimiento según la reivindicación 15 **caracterizado** porque los grupos amonio- fenóxido utilizados son preferentemente grupos de fórmula $C_9H_{13}NO$, a excepción del grupo dimetilaminofenol.

20. Procedimiento según la reivindicación 19 **caracterizado** porque los grupos amonio-fenóxidos se encuentran unidos al dendrímero mediante un grupo -O- que se ha formado a partir del grupo -OH del amonio-fenóxido.

21. Procedimiento según las reivindicaciones 15 a 20 **caracterizado** porque los dendrímeros obtenidos pueden ser de primera, segunda o tercera generación.

22. Procedimiento según la reivindicación 15 **caracterizado** porque adicionalmente, en los dendrímeros carbosilanos obtenidos se salifica en la totalidad de los grupos amonio-fenóxidos presentes en los restos terminales de las ramificaciones.

23. Procedimiento según la reivindicación 22 **caracterizado** porque la salificación se realiza con ácidos fisiológicamente aceptables, preferentemente ácido clorhídrico.

24. Procedimiento según las reivindicaciones 22 a 23 **caracterizado** porque la salificación se realiza en presencia de solventes polares, preferentemente THF.

25. Uso de los dendrímeros de las reivindicaciones 1 a 14 como medicamentos y antisépticos.

26. Uso según la reivindicación 25 como biocidas.

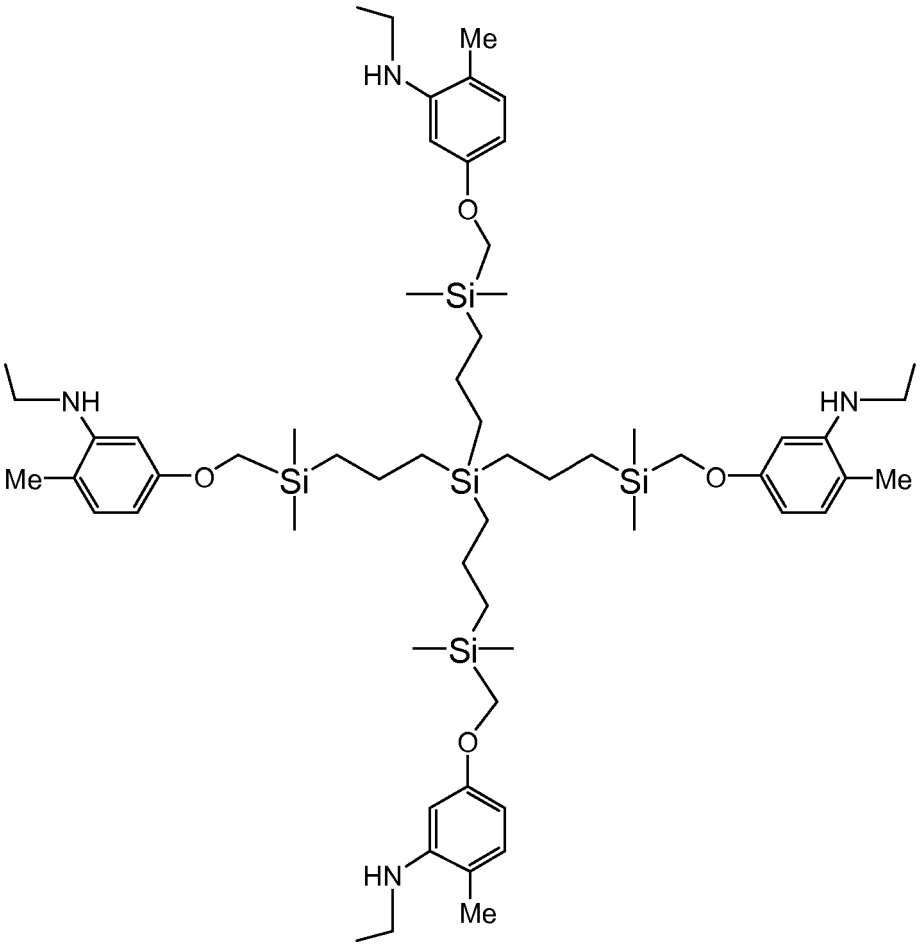


Fig. 1a

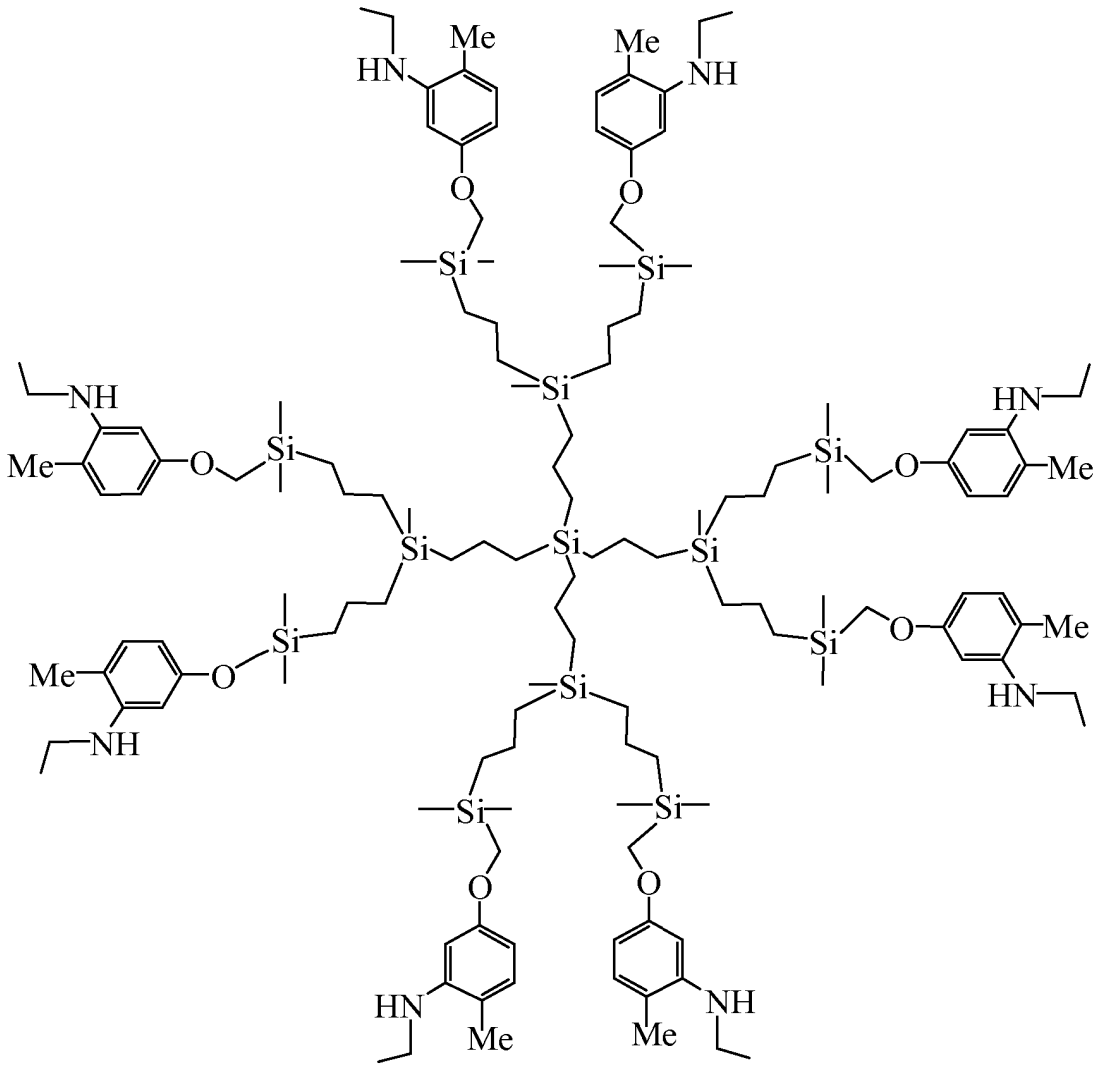

Me
HN
Me
NH
O
O
Si
Si
Si
NH
Me
O
Si
HN
Si
O
Me
Si
Si
Si
Me
O
Si
Si
O
Me
NH
HN
Si
Si
Si
O
O
HN
Me
Me
NH

Fig. 1b

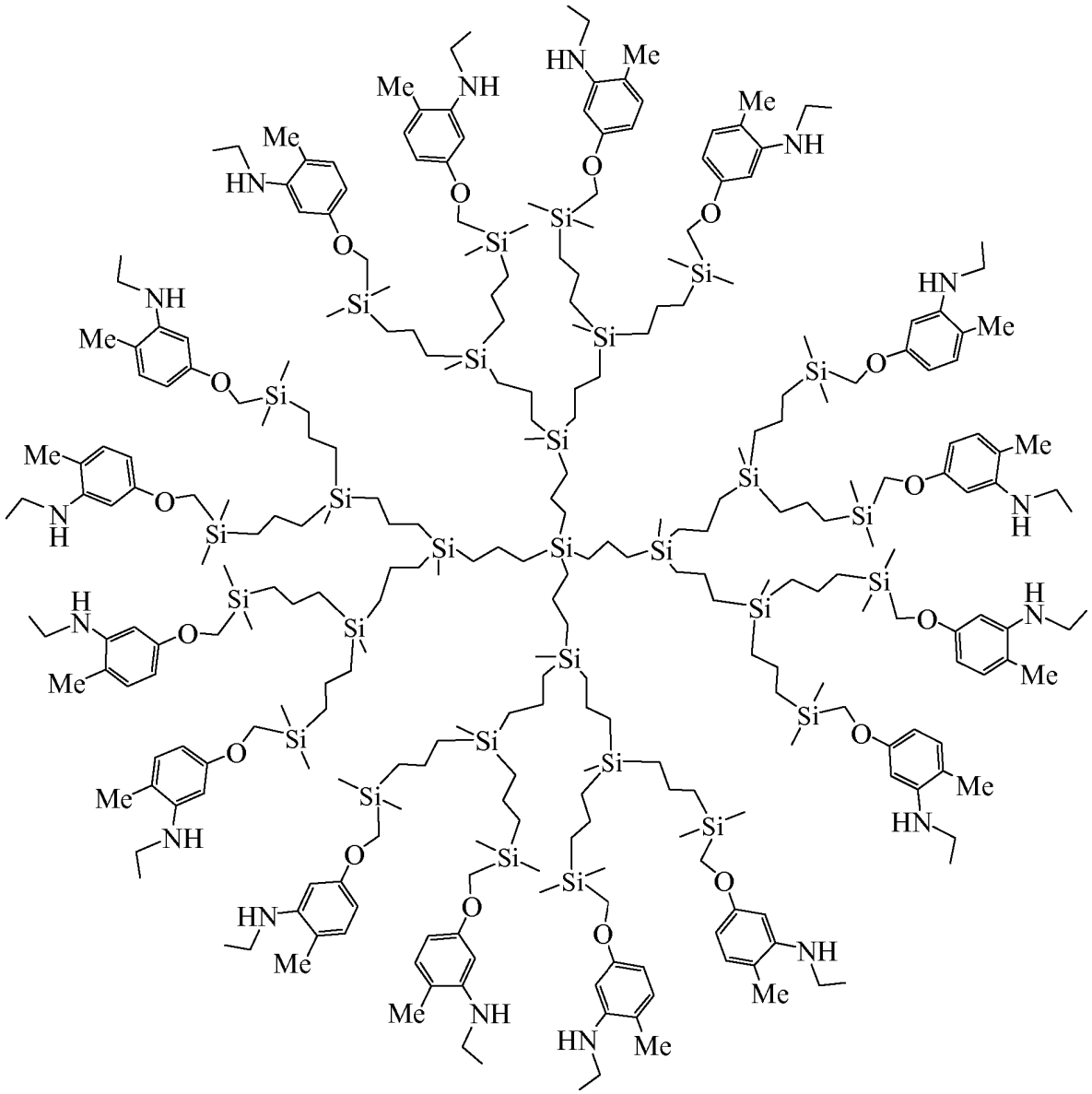


Fig. 1c

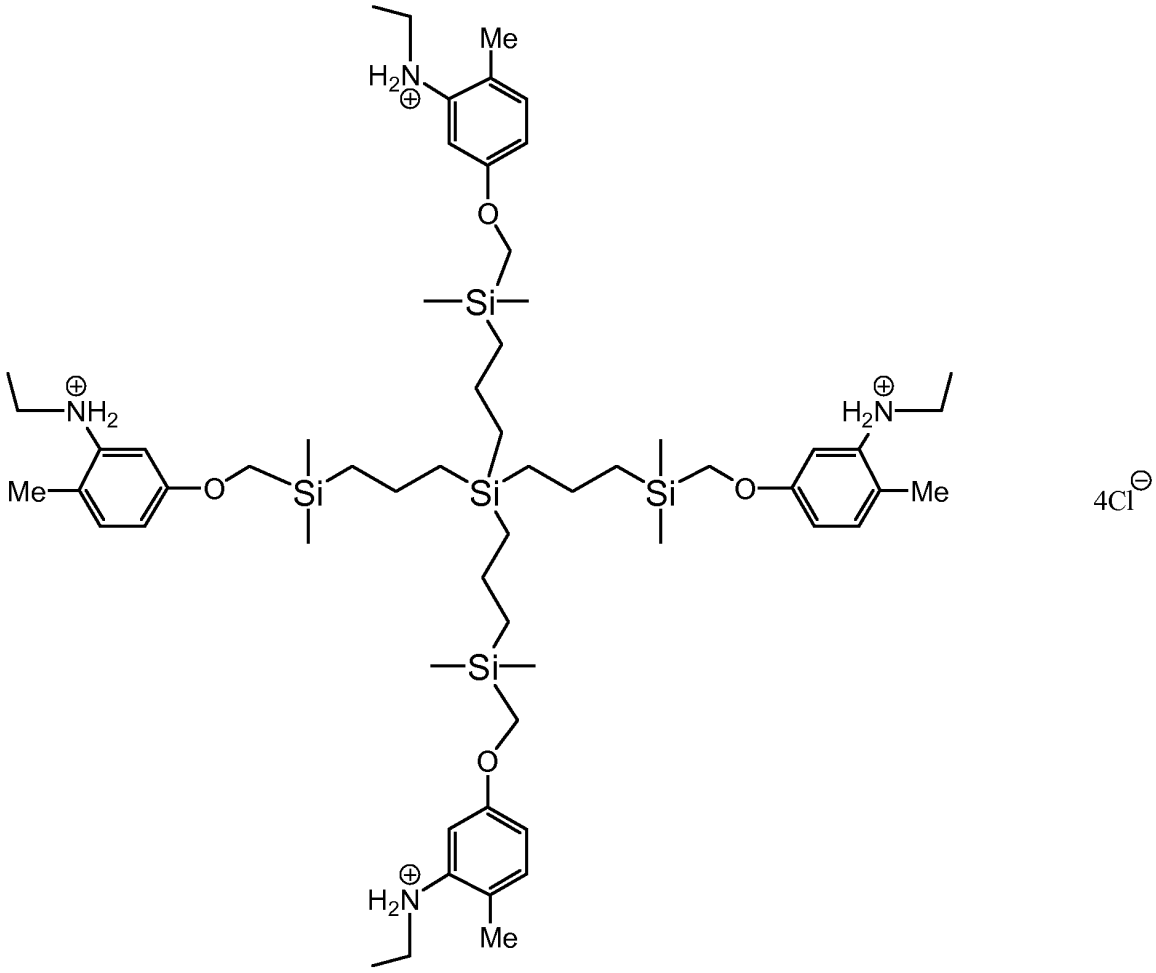


Fig. 2a

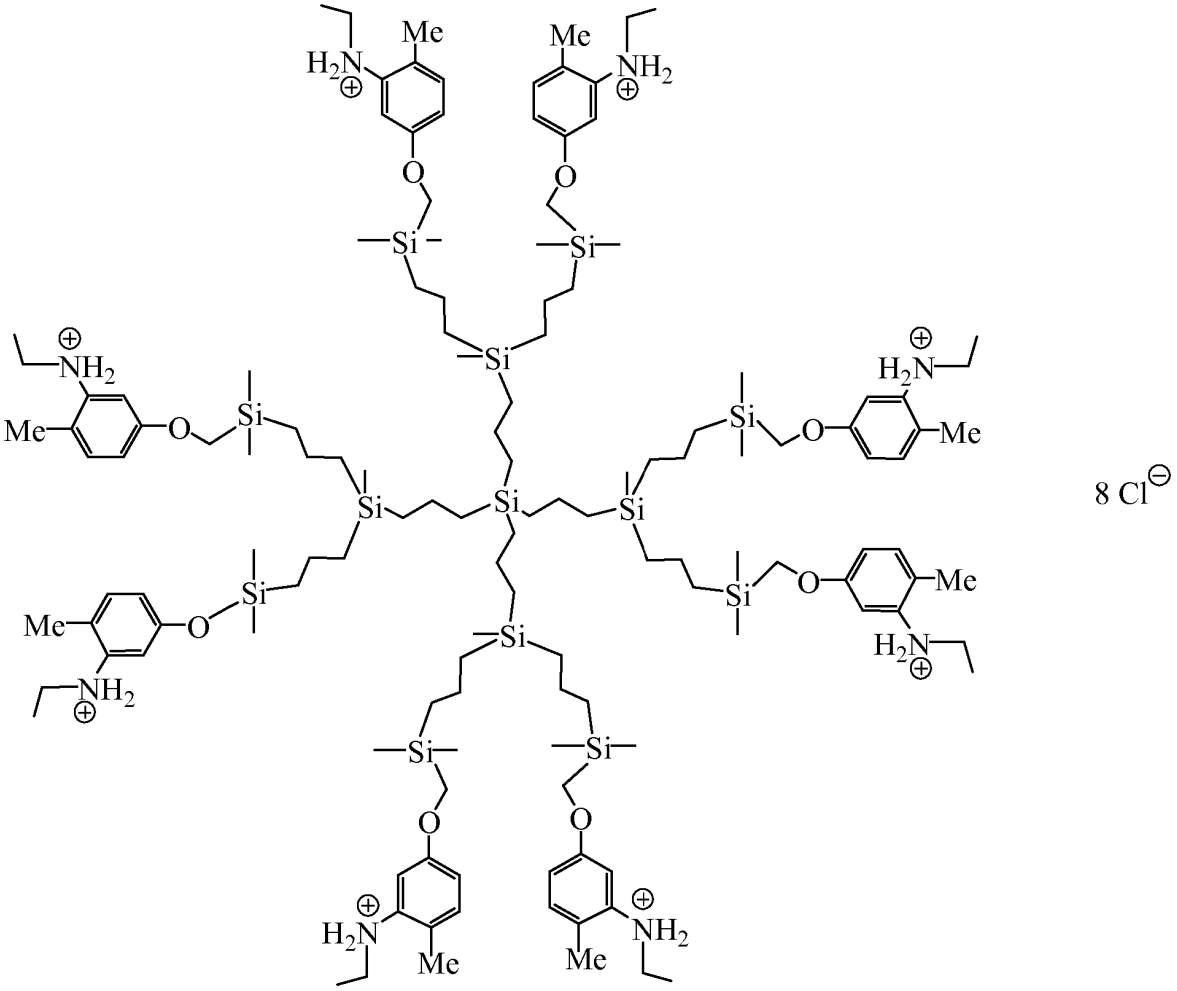

Me
$H_2N^{\oplus}$
Me
$NH_2^{\oplus}$
O
O
Si
Si
Si
$NH_2^{\oplus}$
Me
O
Si
Si
Si
Si
$H_2N^{\oplus}$
Si
O
Me
Me
O
Si
Si
O
Me
$NH_2^{\oplus}$
$H_2N^{\oplus}$
Si
Si
Si
O
O
$H_2N^{\oplus}$
Me
Me
$NH_2^{\oplus}$
8 $Cl^{\ominus}$

Fig. 2b

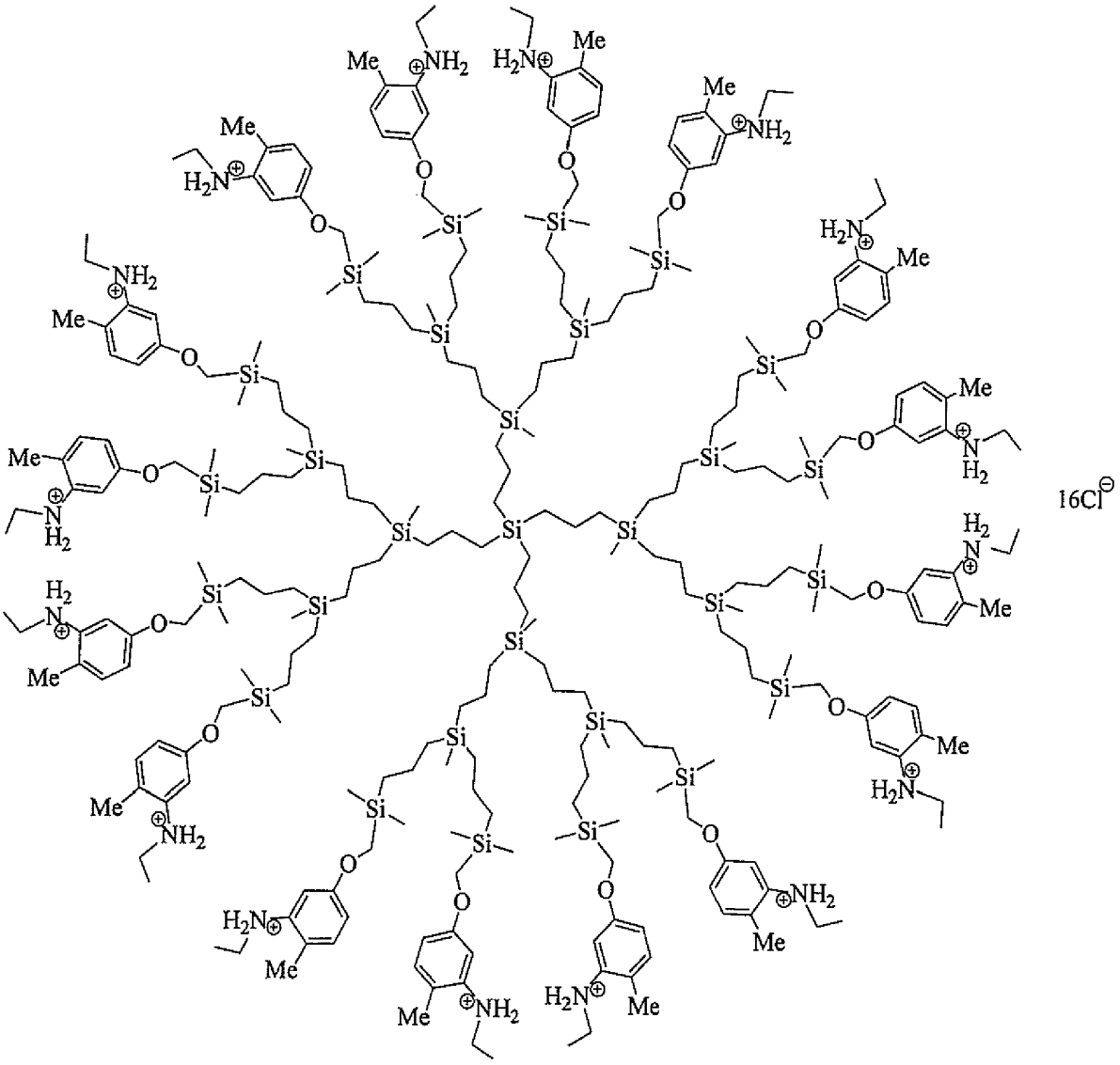


Fig. 2c

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201030470

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 29.03.2010

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	P ORTEGA et al, Organic Biomolecular Chemistry 2008, vol 6, páginas 3264-3269. "Amine and ammonium functionalization of chloromethylsilane-ended dendrimers. Antimicrobial activity studies", todo el documento.	1-26
A	ES 2265291 B1 (UNIVERSIDAD DE ALCALA) 01.03.2008, figuras; páginas 61-64.	1-26
A	B RASINES et al, Dalton Transactions 2009', páginas 8704-8713. "Water-stable ammonium-terminated carbosilane dendrimers as efficient antibacterial agents", resumen.	1-26

Categoría de los documentos citados
X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
21.01.2011	M. Fernández Fernández	1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C08G77/52 (2006.01)
C07F7/08 (2006.01)
A61K47/48 (2006.01)
A61K31/80 (2006.01)

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

C08G, C07F, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.01.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-26	**SI**
	Reivindicaciones		**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	1-26	**SI**
	Reivindicaciones		**NO**

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	P ORTEGA et al., Organic Biomolecular Chemistry 2008, vol 6, páginas 3264-3269. "Amine and ammonium functionalization of chloromethylsilane-ended dendrimers. Antimicrobial activity studies"	
D02	ES 2265291 B1 (UNIVERSIDAD DE ALCALA)	01.03.2008

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

La solicitud se refiere a dendrímeros con estructura carbosilano en los que los restos terminales contienen grupos amonio-fenóxido unidos al dendrímero por el átomo de O (reivindicación 1), este resto amonio-fenóxido terminal es preferentemente el derivado amonio-fenóxido de 3-etilamino-cresol y se excluye la posibilidad de que sea dimetilamino-fenol. También se reivindica el procedimiento para su preparación (reivindicaciones 15-24) y su uso como medicamentos y biocidas (reivindicaciones 25 y 26).

El documento D1 se considera el más próximo del estado de la técnica, divulga dendrímeros carbosilano con grupos terminales amino y amonio que provienen de 3-dimetilamino-fenol, su síntesis por reacción de los dendrímeros con grupos terminales clorometilsililo con 3-dimetilamino-fenol y posterior cuaternización y su actividad como biocidas y antimicrobianos. No se han encontrado divulgados los dendrímeros en los que se utilice 3-etilamino-cresol como grupo terminal, tal como se describe en la solicitud, por lo que las reivindicaciones 1-15 de la solicitud son nuevas, asimismo el procedimiento para su obtención ya que se obtienen productos nuevos. Por otra parte, la invención se considera inventiva puesto que la utilización de grupos terminales que provienen de otras arilaminas conduce a dendrímeros nuevos cuyas propiedades en cuanto a su estabilidad, solubilidad y capacidad de interaccionar con cargas negativas para evaluar su uso farmacéutico no son predecibles por un técnico en la materia sin datos experimentales.
El documento D2 divulga dendrímeros carbosilanos con grupos terminales amino, en este caso los grupos amino no provienen de arilaminas.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1-26 de la solicitud cumplen las condiciones sobre novedad y actividad inventiva, de acuerdo con los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.