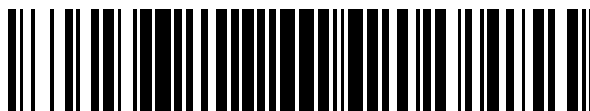


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 772**

51 Int. Cl.:
A61K 31/80 (2006.01)
C12N 5/00 (2006.01)
C07F 9/6521 (2006.01)
A61K 35/14 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61K 36/26 (2006.01)
C07F 9/6581 (2006.01)
A61K 35/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05793666 .8**
96 Fecha de presentación: **29.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1771548**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.04.2007**

54 Título: **Utilización de dendrímeros para estimular el crecimiento celular**

30 Prioridad:
30.07.2004 FR 0408426

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.10.2012

73 Titular/es:
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) (33.3%)
3, RUE MICHEL-ANGE
75794 PARIS CEDEX 16, FR;
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET DE LA
RECHERCHE MÉDICALE (INSERM) (33.3%) y
RHODIA UK LIMITED (33.3%)**

72 Inventor/es:
**MAJORAL, JEAN-PIERRE;
CAMINADE, ANNE-MARIE JEANNINE
JACQUELINE;
FOURNIE, JEAN-JACQUES;
GRIFFE, LAURENT;
POUPOT-MARSAN, MARY;
POUPOT, RÉMY y
TURRIN, CÉDRIC-OLIVIER**

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

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).

ES 2 389 772 T3

DESCRIPCIÓN

Utilización de dendrímeros para estimular el crecimiento celular.

- 5 La presente invención se refiere a la utilización de dendrímeros para estimular el crecimiento celular.

Los dendrímeros son unas macromoléculas constituidas por monómeros que se asocian según un proceso arborescente alrededor de un núcleo central plurifuncional.

- 10 Los dendrímeros, denominados también "moléculas cascada" son unos polímeros funcionales muy ramificados de estructura definida. Estas macromoléculas son, efectivamente, unos polímeros ya que están basadas en la asociación de unidades repetitivas. Sin embargo, los dendrímeros difieren fundamentalmente de los polímeros clásicos en la medida en la que tienen unas propiedades propias que se deben a su construcción en arborescencia. El peso molecular y la forma de los dendrímeros pueden ser controlados de manera precisa y todas las funciones están situadas en la terminación de las arborescencias, formando una superficie, lo cual les hace fácilmente accesibles.

- 20 Los dendrímeros están contruidos etapa por etapa, mediante la repetición de una secuencia de reacciones que permiten la multiplicación de cada unidad repetitiva y de las funciones terminales. Cada secuencia de reacciones forma lo que se denomina una "nueva generación". La construcción arborescente se efectúa mediante la repetición de una secuencia de reacciones que permite la obtención al final de cada ciclo de reacción de una nueva generación y de un número creciente de ramificaciones idénticas. Después de algunas generaciones, el dendrímero adopta generalmente una forma globular muy ramificada y plurifuncionalizada gracias a las numerosas funciones terminales presentes en la periferia.

- 25 Dichos polímeros han sido descritos en particular por Launay *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1994, 33, 15/16, 1589-1592, o también por Launay *et al.*, Journal of Organometallic Chemistry, 1997, 529, 51-58.

- 30 Hoy en día, la proliferación de células, en particular de células citotóxicas, en particular de tipo NK, está esencialmente inducida, *in vitro* o *in vivo*, por unas citoquinas, tales como IL-2, IL-7, IL-15, IL-18, IL-21 o IFN α/β , como se describe en particular por Vivier *et al.*, Immunologie des Cancers (2003) ed. Médecine-Sciences Flammarion. Estas citoquinas se utilizan en general en forma de proteínas recombinantes. Sin embargo, varios obstáculos limitan su utilización. Estos compuestos tienen en primer lugar un coste de producción, en la ingeniería genética, relativamente elevado. Por otro lado, su utilización *in vivo*, en particular en terapia en el ser humano, se enfrenta a una toxicidad elevada, asociada a su acción pleiotrópica.

- 40 Unos compuestos, de orígenes vegetal o bacteriano por ejemplo, se podrían investigar eventualmente para estimular el crecimiento de las células de la línea linfóide. Sin embargo, las dificultades de obtención de moléculas naturales puras en cantidades importantes y los problemas asociados a la utilización de sustancias naturales limitarían su utilización en terapéutica humana.

- 45 Se hace referencia asimismo a los documentos siguientes: WO 02/067 508, WO 01/91816, WO 01/38335, WO 03/0913304; PREVOTE, "J. Org. Chem." 1997, 62, 14, págs 4834 - 4841 y Muraki *et al.*, "Polymer Degradation and Stability", 2004, 84(1), páginas 87-93.

- Así, uno de los objetivos de la presente invención es proponer un nuevo procedimiento de estimulación del crecimiento celular con la ayuda de compuestos sintéticos de bajos costes de producción y esencialmente no tóxicos.

- 50 Otro objetivo de la invención es proponer nuevos compuestos sintéticos, que se pueden utilizar para la estimulación del crecimiento celular.

- Otro objetivo de la invención es proponer asimismo nuevas composiciones farmacéuticas que contienen las células cuyo crecimiento celular se ha estimulado mediante unos compuestos sintéticos de bajo coste de producción y esencialmente no tóxicos.

- 55 Así, la presente invención se refiere a la utilización de dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas para estimular el crecimiento de cultivos celulares o activar unas células en cultivo.

- 60 Los dendrímeros utilizados según la invención están contruidos por un núcleo S , sobre el cual se fijarán en arborescencia unas cadenas de enlace, estando dichas cadenas de enlace constituidas a su vez por cadenas de generación, estando una cadena intermedia eventualmente fijada en el extremo de cada cadena de la generación más alejada del núcleo central, estando unos grupos monofosfónicos o bisfosfónicos presentes en los extremos no unidos al núcleo de las cadenas de enlace. Para más claridad, estos elementos están esquematizados en la figura 9.

Según la invención, los dendrímeros con terminaciones monofosfónicas, o dendrímeros monofosfónicos, presentan una función terminal $-PO(OX)_2$, y los dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas, o dendrímeros bisfosfónicos, presentan dos funciones terminales $-PO(OX)_2$, en la terminación de cada arborescencia, en la que X representa -H o un radical -alquilo, -arilo, -alquarilo o -aralquilo, o las sales correspondientes, estando las sales formadas por la asociación de terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas y de cationes. Para un grupo fosfónico dado, los grupos X pueden ser idénticos o diferentes.

Las sales de los dendrímeros se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos. Las sales se pueden preparar haciendo reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica y aislando la sal así formada. Las sales comprenden las sales aminadas y metálicas. Las sales metálicas adaptadas comprenden las sales de sodio, potasio, cobre, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y de potasio. Las sales inorgánicas de base adaptadas se preparan a partir de bases metálicas que comprenden hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de zinc.

Ventajosamente, según un modo de realización particular, las sales de los dendrímeros monofosfónicos o bisfosfónicos utilizados en la presente invención son farmacéuticamente aceptables.

Según la invención, la expresión "estimular el crecimiento de cultivo celular" significa que la adición de los dendrímeros mencionados anteriormente a un cultivo celular permite obtener una cantidad mayor de células al final del cultivo, que cuando este cultivo se realiza en las mismas condiciones en ausencia de dichos dendrímeros.

Ventajosamente, los dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas pueden provocar asimismo, directa o indirectamente, una diferenciación celular, y conducir a la obtención de nuevas células, pudiendo dichas nuevas células estar caracterizadas en particular por una combinación particular de marcadores membranarios y/o por una combinación particular de nivel de expresión de marcadores membranarios. Se denomina a este fenómeno "activación de las células en cultivo".

En un modo de realización particular de la utilización definida anteriormente, las células en cuestión son unas células hematopoyéticas, es decir unas células que proceden de la diferenciación de células cepas hematopoyéticas.

La presente invención se refiere más particularmente a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas para la preparación de composiciones celulares enriquecidas en células de la línea linfóide que expresan el receptor NKG2D, a partir de muestras biológicas.

Las composiciones celulares enriquecidas según la invención están caracterizadas porque contienen una proporción más importante de células de la línea linfóide que expresan el receptor NKG2D con respecto a la proporción de estas mismas células en la muestra biológica de la cual proceden.

Todas las células de la línea linfóide no expresan este receptor, se encuentra más particularmente en la superficie de las células implicadas en la inmunidad innata y en particular a la superficie de células de tipo NK (natural killer), de tipo linfocitos $T\gamma\delta$, de tipo linfocitos $T\alpha\beta$ CD8 (S. Bauer *et al.*, Science, 1999, 285, 727-729; J. Wu, Science, 1999, 285, 730-732).

Según la invención, se entiende por "muestra biológica" cualquier extracción de tejido sobre un ser vivo, en particular se consideran como muestras biológicas la sangre total y los fraccionamientos celulares de la sangre total, tales como las células mononucleadas de la sangre periférica (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*).

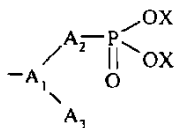
Los principales tipos celulares encontrados en los PBMC son los linfocitos T y B, las células NK, y las células de tipo monocitario.

Según un modo de realización particular de la invención, los dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas son de generación n y comprenden un núcleo central, o corazón, ϕ de valencia m que puede establecer m-2 enlaces, con la condición de que m sea superior a 2, o m-1 enlaces, con la condición de que m sea superior a 1, o m enlaces con unas cadenas de enlace, preferentemente idénticas entre sí, estando dichas cadenas de enlace constituidas por:

- * unas cadenas de generación fijadas en arborescencia alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, estando por lo menos una cadena intermedia eventualmente fijada en el extremo de cada cadena de la generación más alejada del núcleo central, y estando un grupo terminal fijado en el extremo de cada cadena de la generación más alejada del núcleo central o, llegado el caso, en el extremo de cada cadena intermedia, o

- * unas cadenas intermedias fijadas alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, estando un grupo terminal fijado en el extremo de cada cadena intermedia;

estando dicho grupo terminal representado por la fórmula

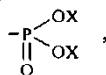


5 en la que

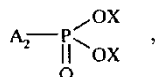
A₁ representa N; un grupo P=Y, en el que Y representa O, S o ningún átomo; un grupo N-R; o un grupo C-R; R representando H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, siendo cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR'R", un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R' y R", independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

A₂ representa un enlace simple o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, conteniendo cada uno de dichos eslabones eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente de entre un átomo de azufre, de oxígeno, de fósforo, o de nitrógeno, más preferentemente de nitrógeno, y siendo eventualmente sustituidos por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre H, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -NRR', un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo o heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R y R', independientemente uno del otro, H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, siendo cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR'R", un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R" y R"', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

A₃ representa H, o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el azufre, el nitrógeno, el fósforo, o el silicio, más preferentemente el nitrógeno, pudiendo cada eslabón ser eventualmente sustituido por lo menos por un grupo seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR'R"', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R" y R"', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono o



en particular A₃ puede representar



siendo cada uno de los A₂ idénticos o diferentes;

cada OX, idéntico o diferente para cada grupo fosfónico, representa OH, OAlquilo, en el que el grupo alquilo comprende de 1 a 16 átomos de carbono, OArilo, en el que el grupo arilo comprende de 6 a 24 átomos de carbono, OAralquilo, en el que el grupo aralquilo comprende de 7 a 24 átomos de carbono, OAlquilarilo, en el que el grupo alquilarilo comprende de 7 a 24 átomos de carbono, OSiR'₁R'₂R'₃, en el que R'₁, R'₂ y R'₃, idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, o O'M⁺, en el que M⁺ es un catión de elementos del grupo IA, IB, IIA, IIB o IIIA, IIIB de la clasificación periódica de los elementos, preferentemente M⁺ se selecciona de entre los cationes de los átomos de sodio, de potasio, de cobre, de calcio, de bario, de zinc, de magnesio, de litio y de aluminio, o de grupos hidrocarbonados de 1 a 100 átomos de carbono, o nitrogenados de 0 a 100 átomos de carbono, tal como NR₁R₂R₃R₄⁺, en el que, independientemente los unos de los otros, R₁, R₂, R₃ y R₄ representan H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que

contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, siendo cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR'R'', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R' y R'', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

m representa un número entero de 1 a 20, en particular de 1 a 10 y más particularmente de 1 a 8;

n representa un número entero de 0 a 12;

representando dicho núcleo central § un grupo que comprende de 1 a 500 átomos, y que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo o el silicio.

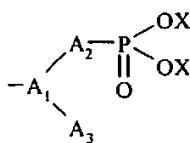
Según un modo de realización particular de la invención, los dendrímeros con terminaciones monofosónicas o bisfosónicas son de generación n y comprenden un núcleo central § de valencia m que puede establecer m-2 enlaces, con la condición de que m sea superior a 2, o m-1 enlaces, con la condición de que m sea superior a 1, o m enlaces con unas cadenas de enlace, preferentemente idénticas entre sí, representando m un número entero de 1 a 20, en particular de 1 a 10 y más particularmente de 1 a 8, y representando n un número entero de 0 a 12, dichas cadenas de enlace están constituidas por:

- unas cadenas de generación fijadas en arborescencia alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, cuando n es superior o igual a 1, estando una cadena de generación de una generación dada unida a
 - una cadena de generación de la generación inmediatamente inferior a la generación dada, o al núcleo cuando la generación dada vale 1, y a
 - por lo menos 2 cadenas de generación de la generación inmediatamente superior a la generación dada, o eventualmente a por lo menos una cadena intermedia cuando la generación dada vale n,

estando un grupo terminal fijado en el extremo de cada cadena de generación de generación n o, llegado el caso, en el extremo de cada cadena intermedia, o

- unas cadenas intermedias fijadas alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, cuando n vale 0, estando fijado un grupo terminal en el extremo de cada cadena intermedia;

estando dicho grupo terminal representado por la fórmula:



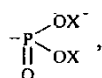
en la que

A₁ representa N; un grupo P=Y, en el que Y representa O, S, o ningún átomo; un grupo N-R; o un grupo C-R; con R representando H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR'R'', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R' y R'', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

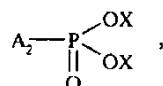
A₂ representa un enlace simple o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, conteniendo cada uno de dichos eslabones, eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre un átomo de azufre, de oxígeno, de fósforo, o de nitrógeno, más preferentemente de nitrógeno, y estando eventualmente sustituidos por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre H, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -NRR', un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo

arilo o heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R y R', independientemente uno del otro, H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR''R''', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

A₃ representa H, o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el azufre, el nitrógeno, el fósforo, o el silicio, más preferentemente el nitrógeno, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un grupo seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR''R''', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, o



en particular A₃ puede representar



siendo cada uno de los A₂ idénticos o diferentes;

cada OX, idéntico o diferente para cada grupo fosfónico, representa OH, OAlquilo, en el que el grupo alquilo comprende de 1 a 16 átomos de carbono, OArilo, en el que el grupo arilo comprende de 6 a 24 átomos de carbono, OAralquilo, en el que el grupo aralquilo comprende de 7 a 24 átomos de carbono, OAlquilarilo, en el que el grupo alquilarilo comprende de 7 a 24 átomos de carbono, OSiR'₁R'₂R'₃, en el que R'₁, R'₂ y R'₃, idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, o O'M⁺, en el que M⁺ es un catión de elementos del grupo IA, IB, IIA, IIB o IIIA, IIIB de la clasificación periódica de los elementos, preferentemente M⁺ se selecciona de entre los cationes de los átomos de sodio, de potasio, de calcio, de bario, de zinc, de magnesio, de litio y de aluminio, o de grupos hidrocarbonados de 1 a 100 átomos de carbono, o nitrogenados de 0 a 100 átomos de carbono, tal como NR₁R₂R₃R₄⁺, en el que, independientemente los unos de los otros, R₁, R₂, R₃ y R₄ representan H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR''R''', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

representando dicho núcleo central § un grupo que comprende de 1 a 500 átomos, y que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo o el silicio.

Las cadenas de enlace son de dos tipos, según que comprendan o no unas cadenas de generación. En una misma molécula, todas las cadenas de enlace son idénticas o diferentes. Las cadenas de generación permiten en particular multiplicar el número de funciones terminales, y controlar el tamaño del dendrímero.

Se designa mediante "dendrímero de generación n" un dendrímero que comprende n generaciones de cadenas de generación. Cada cadena de generación puede entonces estar caracterizada por la generación a la que pertenece.

Así, un dendrímero de generación 0 no comprende ninguna cadena de generación, las cadenas intermedias están directamente unidas al núcleo.

Un dendrímoro de generación 1 comprende sólo una generación de cadenas de generación, dichas cadenas de generación están unidas, por un lado, al núcleo y, por otro lado, a eventualmente por lo menos 1 cadena intermedia.

- 5 Para los dendrímeros de generación 2, las cadenas de generación de generación 1 están unidas, por un lado, al núcleo y, por otro lado, a por lo menos 2 cadenas de generación de generación 2, estando cada cadena de generación 2 unida a una cadena de generación 1 y eventualmente a por lo menos 1 cadena intermedia.

- 10 Por último, de manera general, para un dendrímoro de generación n, variando n de 3 a 12, siendo i un número de 2 a n-1, una cadena de generación de generación i dada está unida a una cadena de generación de generación i-1, es decir de generación inmediatamente inferior a la generación dada, y por lo menos dos cadenas de generación de generación i+1, es decir de generación inmediatamente superior a la generación dada. Cuando i vale n entonces la cadena de generación de generación i está unida a una cadena de generación de generación n-1 y eventualmente a por lo menos 1 cadena intermedia.

- 15 Llegado el caso, se designa, para una cadena de generación de una generación dada, por "coeficiente de divergencia" el número de cadenas de generación de la generación inmediatamente superior a la generación dada que están unidas a ella.

- 20 Según un modo de realización preferido de la invención, el coeficiente de divergencia es de 2 a 5.

Según un modo de realización particular de la invención, el coeficiente de divergencia es idéntico para una generación dada de cadenas de generación, sin embargo puede variar de una generación a otra.

- 25 En un modo de realización particular de la invención, el coeficiente de divergencia es idéntico para cada generación de un dendrímoro dado.

Según un modo de realización aún más particular de la invención, el coeficiente de divergencia es de 2.

- 30 Según otro modo de realización particular de la invención, una cadena de generación de generación n está unida a un número de grupos terminales o de cadenas intermedias que corresponde al coeficiente de divergencia.

Ventajosamente, un coeficiente de divergencia elevado permite disponer de un gran número de grupos terminales en la superficie de un dendrímoro de generación dada.

- 35 Según un modo de realización particular de la invención, las cadenas de generación son idénticas entre sí para una misma generación, pero pueden ser diferentes de una generación a otra.

Según otro modo de realización particular de la invención, las cadenas de generación son todas idénticas entre sí.

- 40 Según otro modo de realización particular de la invención, el núcleo § establece m enlaces con m cadenas de enlace idénticas constituidas:

- 45 • o bien por unas cadenas de generación fijadas en arborescencia alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, estando fijado el extremo de cada cadena de la generación más alejada del núcleo central bien a un grupo terminal o bien a una cadena intermedia, estando el extremo de cada cadena intermedia fijado a un grupo terminal,
- 50 • o bien por unas cadenas intermedias fijadas alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, estando el extremo de cada cadena intermedia fijado a un grupo terminal.

Según este modo de realización, para un dendrímoro dado, el conjunto de las cadenas de generación de la generación más alejada del núcleo central están fijadas con un sustituyente idéntico que puede ser bien a un grupo terminal o bien a una cadena intermedia.

- 55 Según un modo de realización alternativo de la invención, el núcleo establece m-2 o m-1 enlaces, representando m un número entero de 3 a 20, en particular de 3 a 10 y más particularmente de 3 a 8, con, respectivamente, m-2 o m-1 cadenas de enlace idénticas constituidas:

- 60 • bien por unas cadenas de generación fijadas en arborescencia alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, estando el extremo de cada cadena de la generación más alejada del núcleo central fijado bien a un grupo terminal o bien a una cadena intermedia, y estando el extremo de cada cadena intermedia fijado a un grupo terminal,
- 65 • o bien por unas cadenas intermedias fijadas alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, estando el extremo de cada cadena intermedia fijado a un grupo terminal;

estando el 1 o los 2 enlaces restantes fijados a unos grupos de enlace, idénticos o diferentes, eventualmente unidos juntos, en particular por medio de un enlace covalente, constituidos:

- 5 - o bien por una parte de las cadenas de enlace definidas anteriormente,
- o bien por un átomo de hidrógeno,
- 10 - o bien por grupos hidrocarbonados que comprenden de 1 a 500 átomos de carbono, estando dichos grupos hidrocarbonados en particular constituidos por H o por una cadena hidrocarbonada de 1 a 200 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de silicio o de azufre, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono,
- 15 un grupo carboxilo, un grupo $>C=NR$, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo $-NR''R'''$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-NO_2$, un grupo $-CN$, un grupo $-CF_3$, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, siendo preferentemente el primer eslabón de dicha cadena hidrocarbonada un oxígeno o un nitrógeno.

En particular los grupos hidrocarbonados que comprenden de 1 a 500 átomos de carbono definidos anteriormente, pueden ser unos fluoróforos, o cualquier grupo químico funcional.

- 25 Según otro modo de realización particular de la invención, las cadenas de generación se seleccionan de entre cualquier cadena hidrocarbonada de 1 a 12 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el nitrógeno, el oxígeno, el
- 30 azufre, el fósforo o el silicio, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, un grupo carboxilo, un grupo $>C=NR$, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-NO_2$, un grupo $-NRR'$, un grupo $-CN$, un grupo $-CF_3$, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de
- 35 carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R y R' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono.

- 40 Según aún otro modo de realización particular de la invención, las cadenas intermedias se seleccionan de entre los grupos que corresponden a la fórmula:



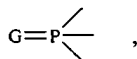
en la que

- 45 - J representa un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo $-NR-$;
- K representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno ser eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo $-NO_2$, $-NRR'$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
- 50 - L representa una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 eslabones, en particular de 0 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un átomo de oxígeno, $-NO_2$, $-NRR'$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, un grupo alcoxi de 1 a
- 55 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de
- 60 carbono;

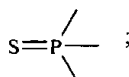
representando R y R' independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono.

- 65 Según un modo de realización más particular de la invención, el núcleo se selecciona de entre:

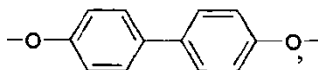
- un átomo de nitrógeno o de silicio;
- un grupo de fórmula



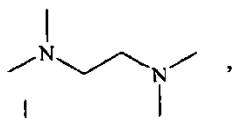
en la que G representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno, de azufre, de selenio, de telurio o un grupo =NR, con R representando H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, tal como el grupo tiosforilo de fórmula



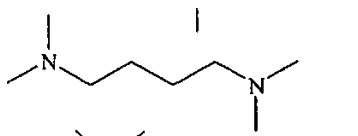
- un grupo bis-feniloxi de fórmula



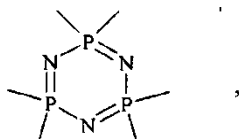
- un grupo 1,2-diamino-etano de fórmula



- un grupo 1,4-diamino-butano de fórmula

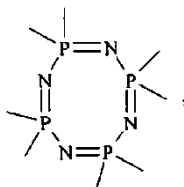


- un grupo ciclotrifosfaceno de fórmula



también denominada N_3P_3 o P_3N_3 ,

- un grupo ciclotetrafosfaceno de fórmula



también denominada N_4P_4 o P_4N_4 .

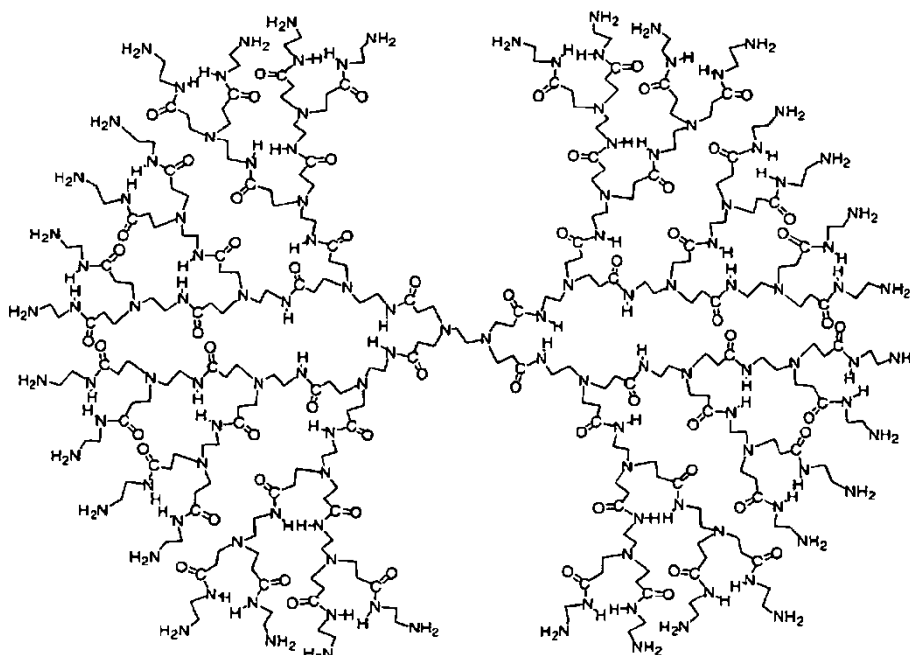
La presente invención se refiere en particular a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros de estructura PAMAM, DAB o PMMH.

Los dendrímeros de estructura PAMAM están descritos en particular por D.A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P.S. Smith, Polym. J. (Tokyo) 1985, 17, 117; D.A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P.S. Smith, Macromolecules, 1986, 19, 2466.

Los dendrímeros de estructura DAB están descritos en particular por E.M.M. de Brabander-van den Berg, E.W. Meijer *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 1308.

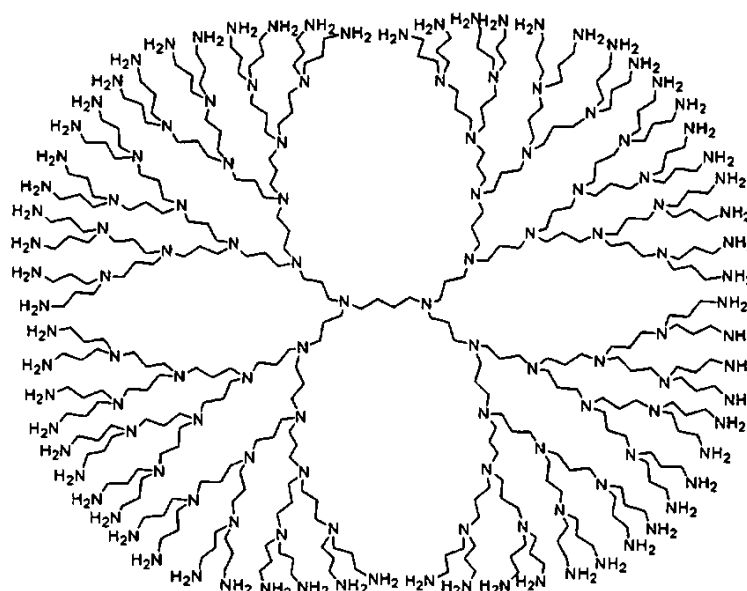
- 5 Los dendrímeros de estructura PMMH se describen en particular en «A general synthetic strategy for neutral phosphorus containing dendrimers» Launay N., Caminade A.M., Lahana R., Majoral J.P., *Angew. Chem.* 1994, 106, 1682. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 1589 y en «Synthesis of bowl-shaped dendrimers from generation 1 to generation 8» Launay N., Caminade A.M., Majoral J.P., *J. Organomet. Chem.* 1997, 529, 51

Un ejemplo de dendrímero de tipo PAMAM para el cual $n = 4$ y $m = 4$ se representa a continuación:



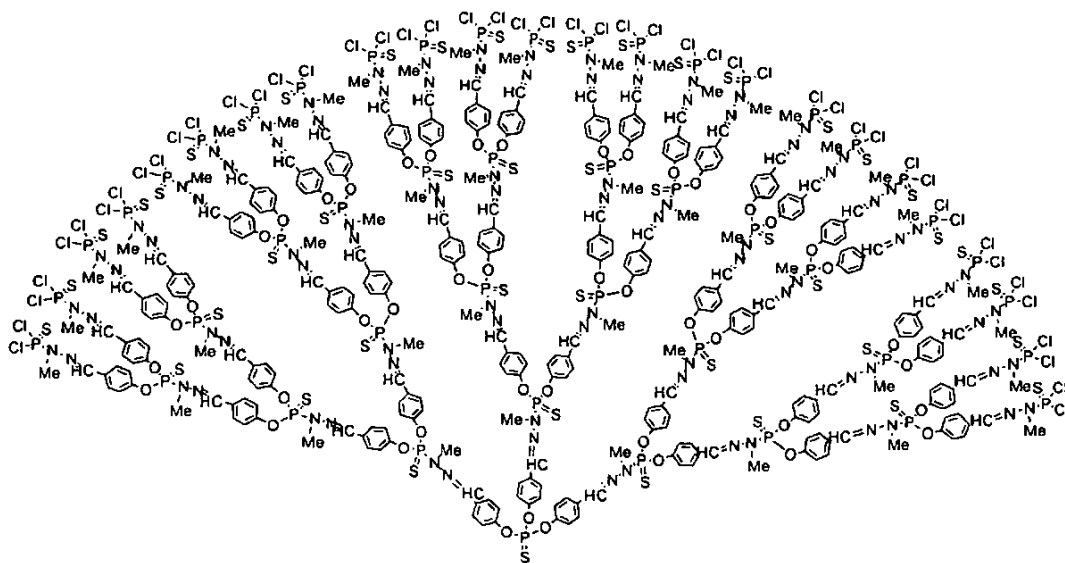
10

Un ejemplo de dendrímero de tipo DAB, para el cual $n = 5$ y $m = 4$ se representa a continuación:

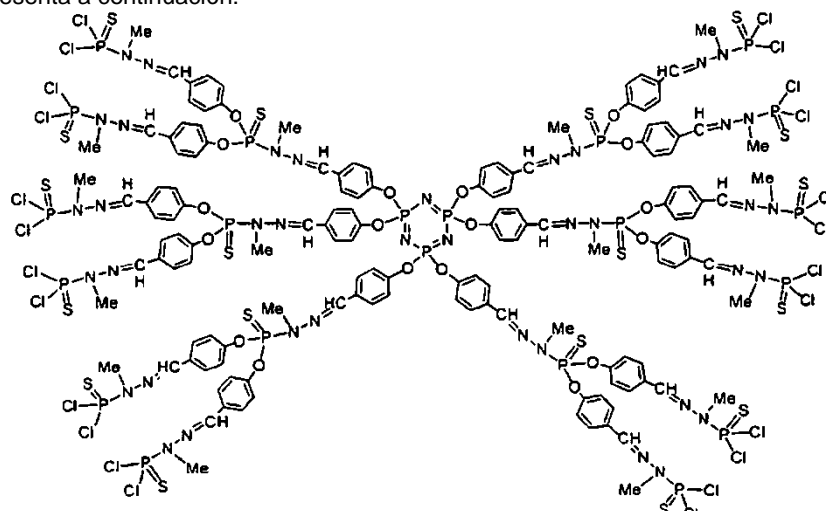


15

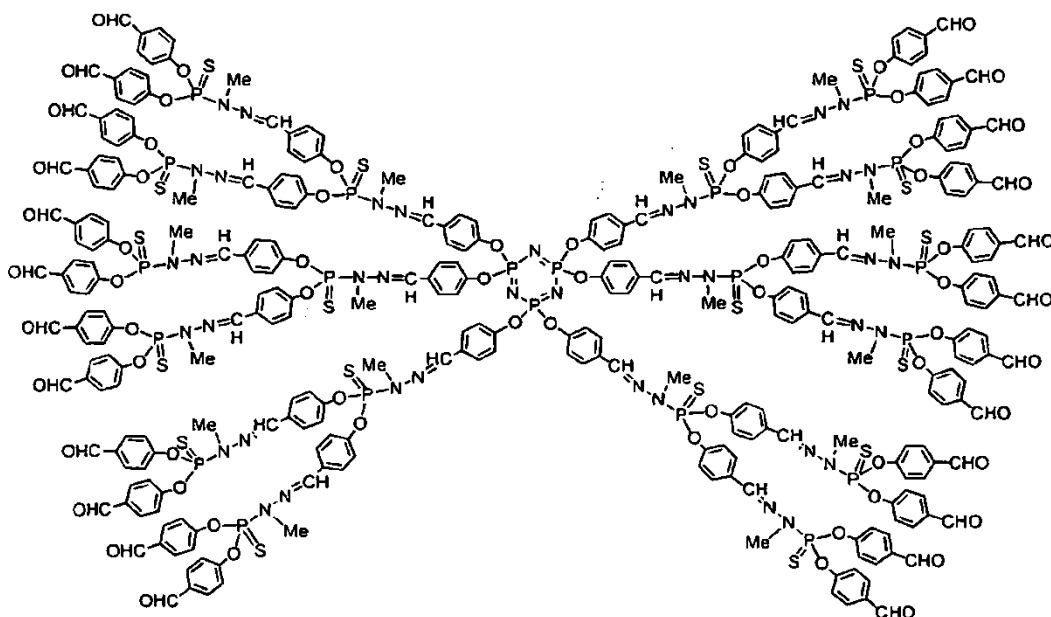
Un ejemplo de dendrímero de tipo PMMH de núcleo tiofosforilo, para el cual $n = 4$ y $m = 3$ se representa a continuación:



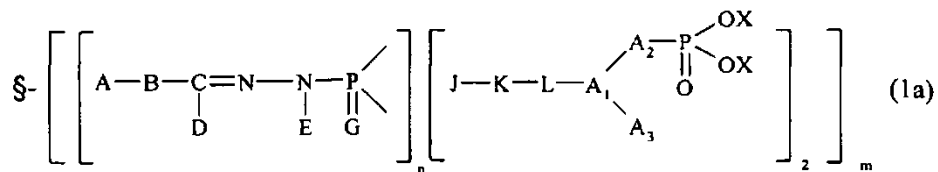
Un ejemplo de dendrímero de tipo PMMH de núcleo ciclotrifosfaceno, para el cual $n = 2$ y $m = 6$, sin cadena intermedia, se representa a continuación:



- 5 Otro ejemplo de dendrímero de tipo PMMH de núcleo ciclotrifosfaceno, para el cual $n = 2$ y $m = 6$, con cadena intermedia, se representa a continuación:

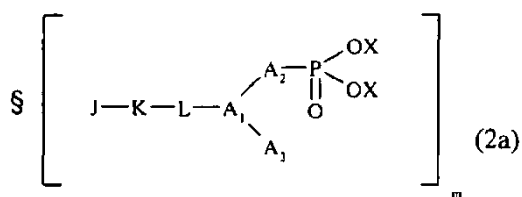


En un modo de realización particular, la invención se refiere a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones monofosónicas o bisfosónicas que corresponden a la fórmula general (1a) siguiente:

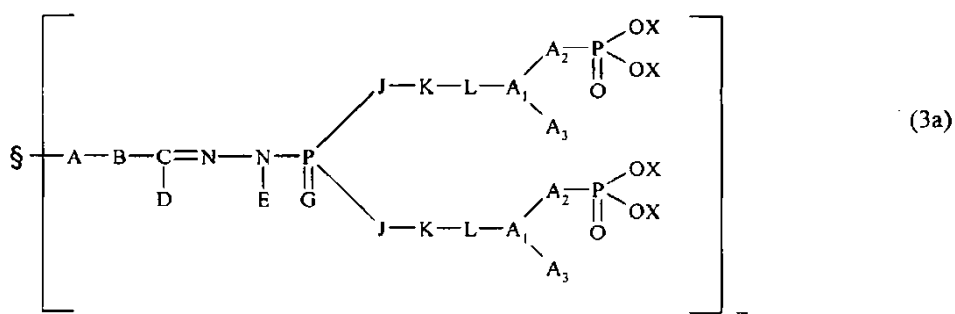


en la que n representa un número entero 0 a 3, a saber:

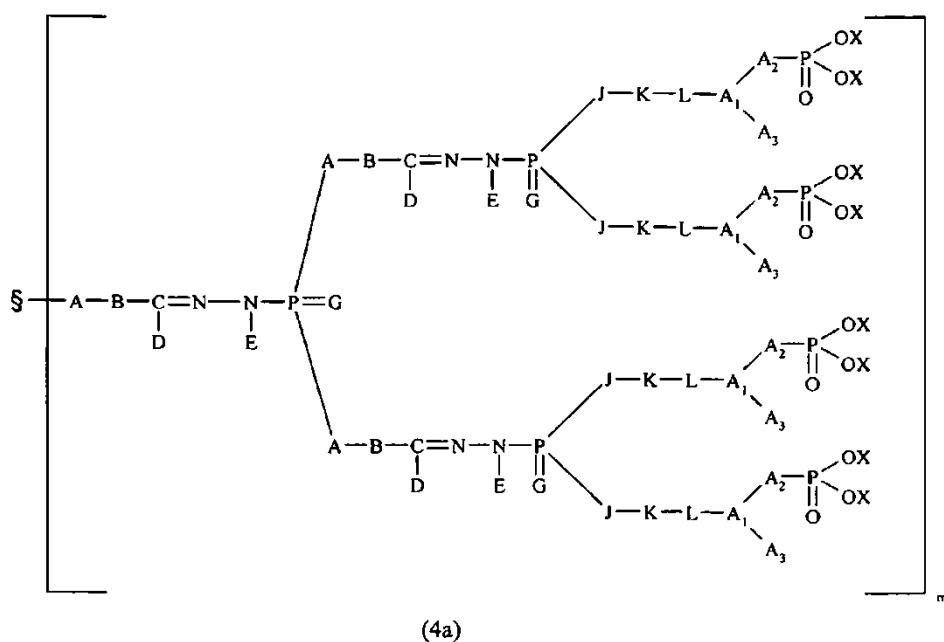
- cuando $n = 0$, la fórmula (1a) corresponde a la fórmula (2a) siguiente,



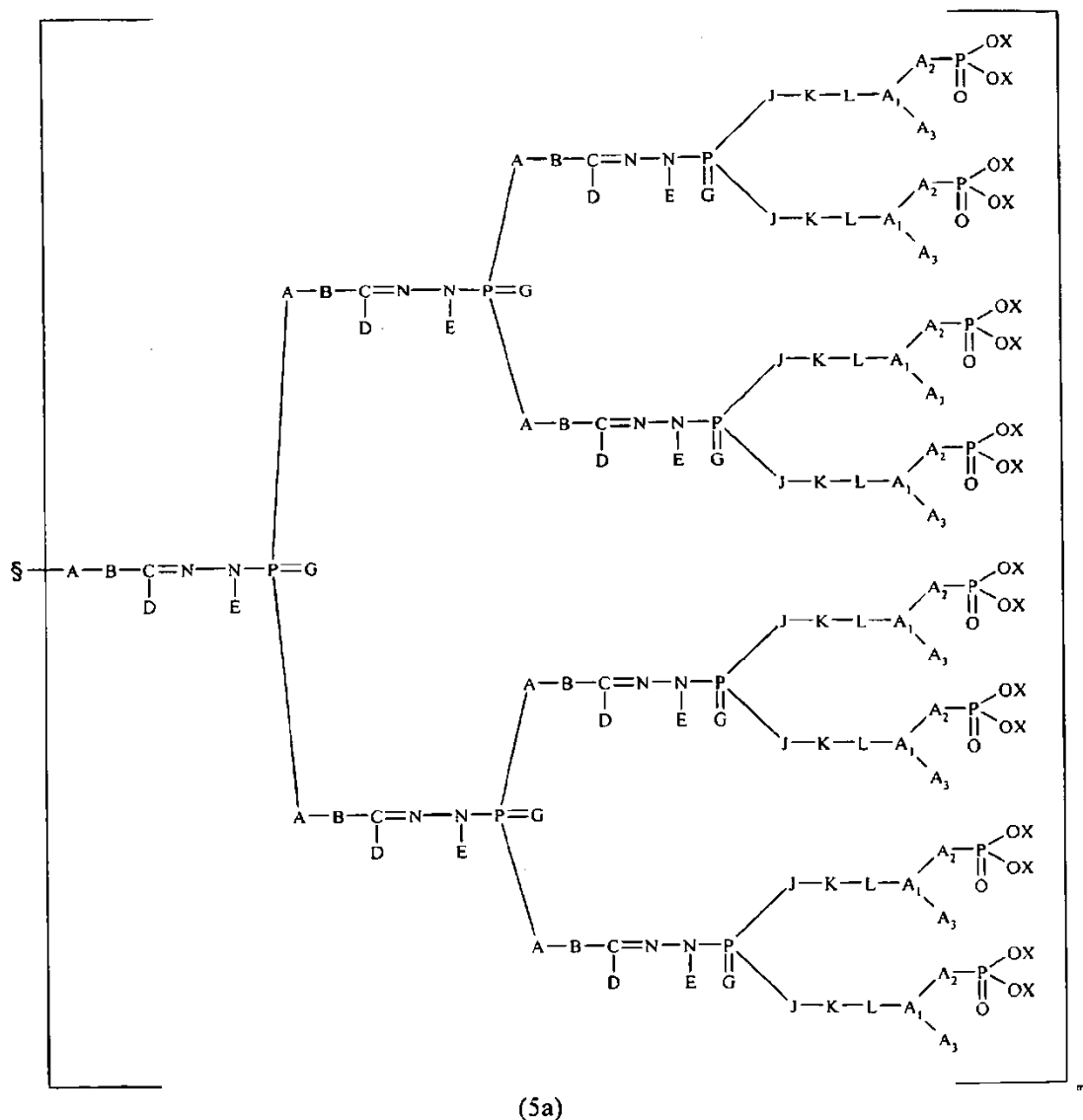
- cuando $n = 1$, la fórmula (1a) corresponde a la fórmula (3a) siguiente,



- cuando $n = 2$, la fórmula (1a) corresponde a la fórmula (4a) siguiente,

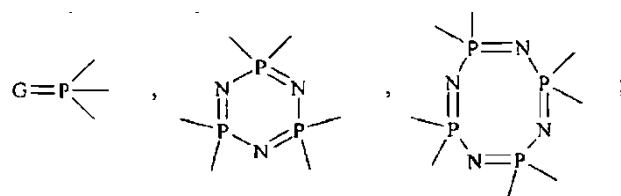


- y cuando $n = 3$, la fórmula (1a) corresponde a la fórmula (5a) siguiente,



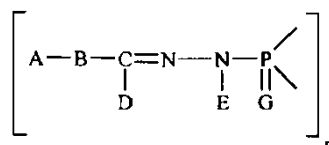
y en las cuales:

- 5 • el núcleo central § se selecciona de entre los grupos siguientes:



- m representa 3, 6 u 8;

- 10 • la cadena de generación corresponde a la fórmula:



en la que

- A representa un átomo de oxígeno, de azufre, de fósforo o un grupo -NR-;

- B representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono:

- E representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono:

- G representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno, de azufre, de selenio, de telurio o un grupo =NR; representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono. arilo de 6 a 24 átomos de carbono. o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono:

- la cadena intermedia corresponde a la fórmula:



en la que

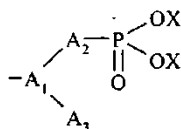
- J representa un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo -NR-;

- K representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- L representa una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un átomo de oxígeno, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

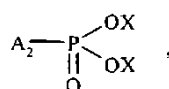
representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- el grupo terminal corresponde a la fórmula:

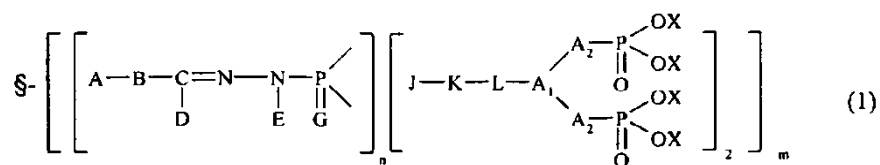


en la que A_1 , A_3 y X se han definido anteriormente, siendo cada una de las X idéntica o diferente.

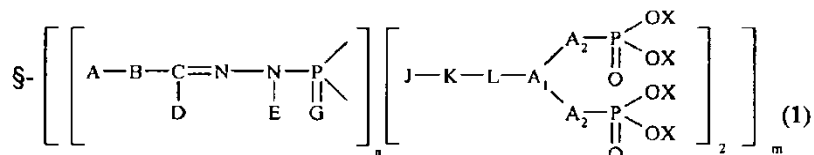
En un modo de realización más particular, la invención se refiere a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de un dendrímero de fórmula general (1a) en la que A₃ representa:



correspondiendo dicha fórmula general (1a) entonces a la fórmula general (1) siguiente:

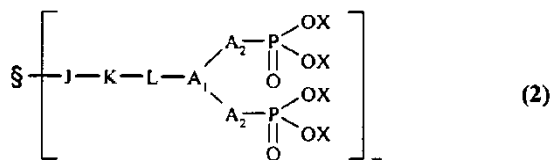


siendo \S , A, B, C, D, E, G, J, K, L, A_1 , A_2 , X, m y n tales como se han definido anteriormente. Es decir que la invención se refiere más particularmente a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas que corresponden a la fórmula general (1) siguiente:

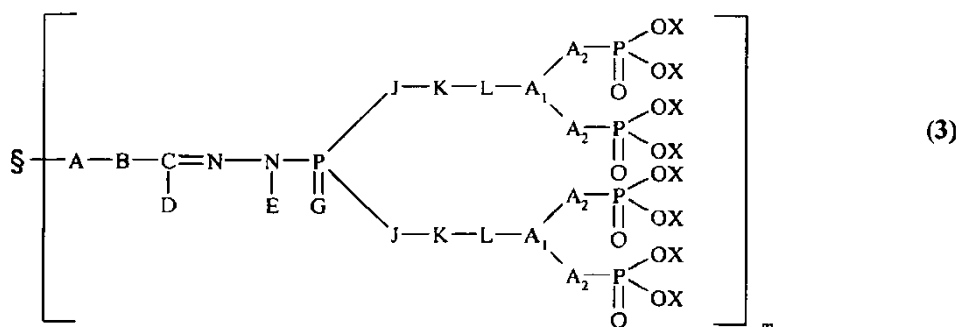


en la que n representa un número entero de 0 a 3, a saber:

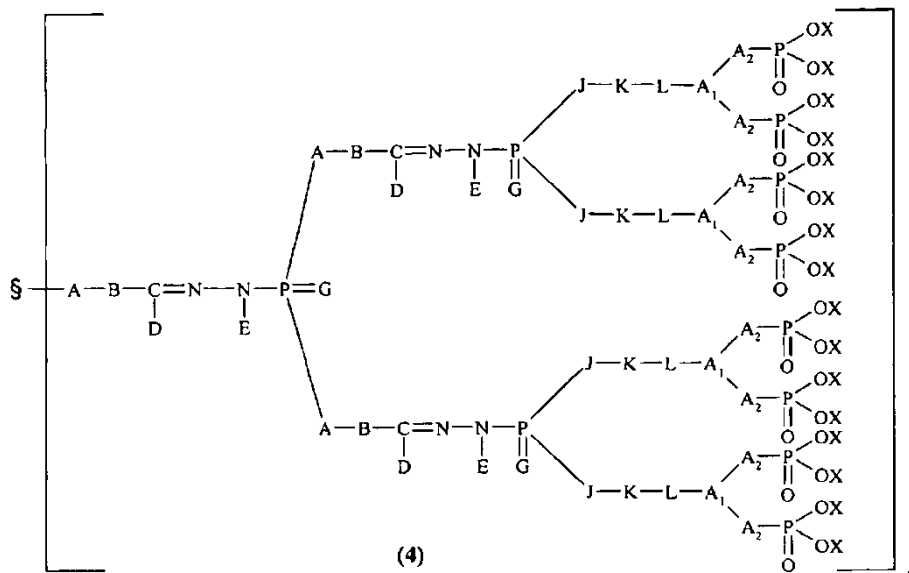
- cuando $n = 0$, la fórmula (1) corresponde a la fórmula (2) siguiente,



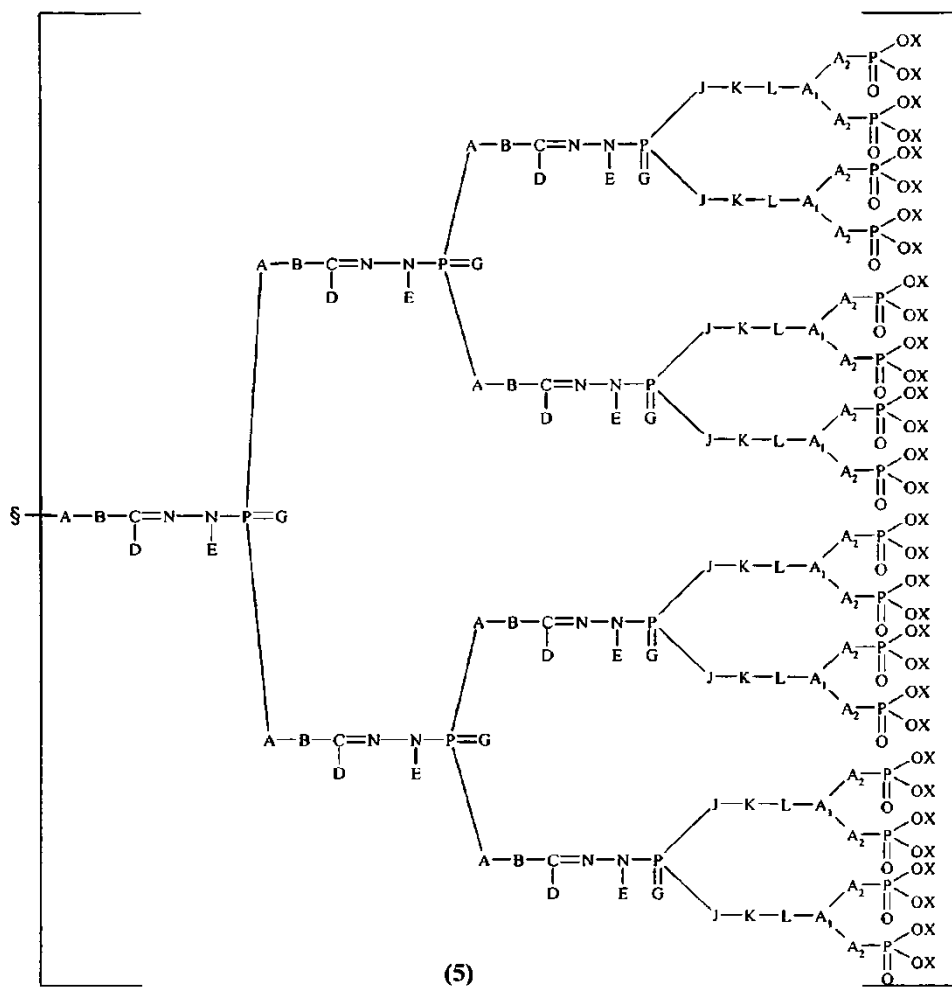
- cuando $n = 1$, la fórmula (1) corresponde a la fórmula (3) siguiente,



- cuando $n = 2$, la fórmula (1) corresponde a la fórmula (4) siguiente,



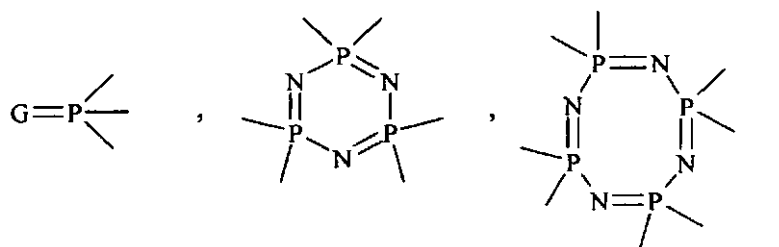
- y cuando $n = 3$, la fórmula (1) corresponde a la fórmula (5) siguiente,



5

y en las cuales:

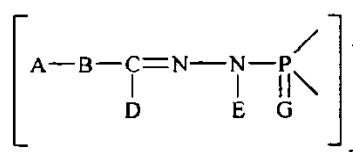
- el núcleo central § se selecciona de entre los grupos siguientes



10

- m representa 3, 6 u 8;
- la cadena de generación corresponde a la fórmula:

15



en la que

- A representa un átomo de oxígeno, de azufre, de fósforo o un grupo -NR-;

- B representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- E representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- G representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno, de azufre, de selenio, de telurio o un grupo =NR;

representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- la cadena intermedia corresponde a la fórmula:



en la que

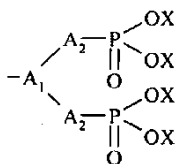
- J representa un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo -NR-;

- K representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- L representa una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 eslabones, en particular de 0 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un átomo de oxígeno, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

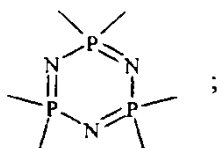
- el grupo terminal corresponde a la fórmula:



en la que A₁, A₂ y X se han definido anteriormente, siendo cada una de las X idéntica o diferente.

Según un modo de realización preferido, la invención se refiere a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de un dendrímero de fórmula general (1) de estructura PMMH, en la que

§ representa



m representa 6;

n representa 0, 1 o 2;

A representa un átomo de oxígeno;

B representa un grupo bencénico;

D representa un hidrógeno;

E representa un grupo metilo;

G representa un átomo de azufre;

J representa un átomo de oxígeno;

K representa un grupo bencénico;

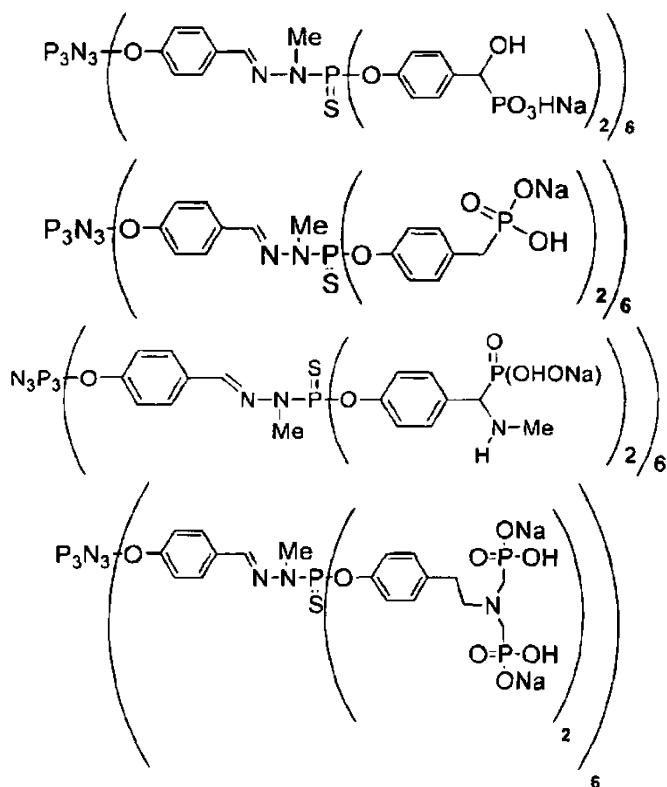
L representa una cadena hidrocarbonada saturada lineal no sustituida por dos átomos de carbono;

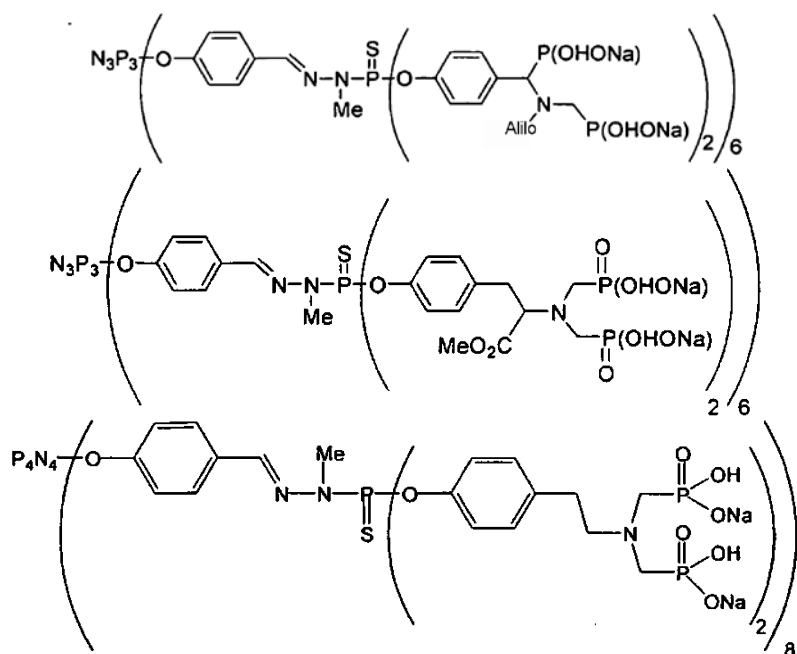
A₁ representa un átomo de nitrógeno;

A₂ representa un grupo CH₂;

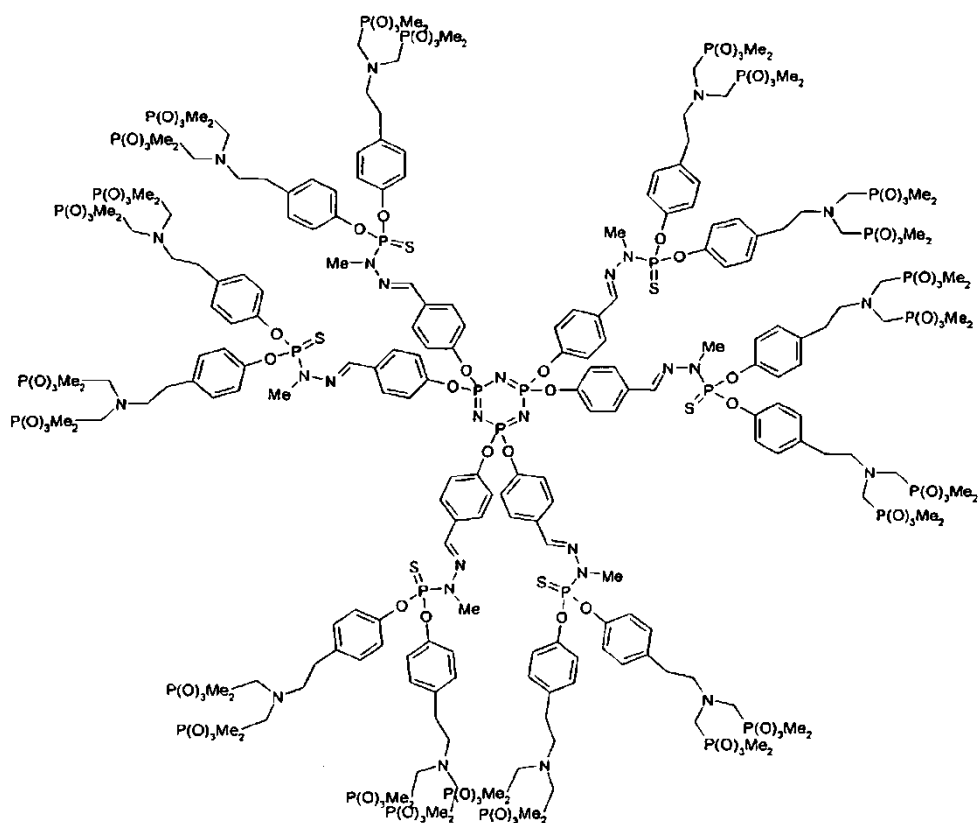
X representa un grupo metilo, o un átomo de hidrógeno o de sodio; estando dicho dendrímero designado GCn, estando n definido anteriormente.

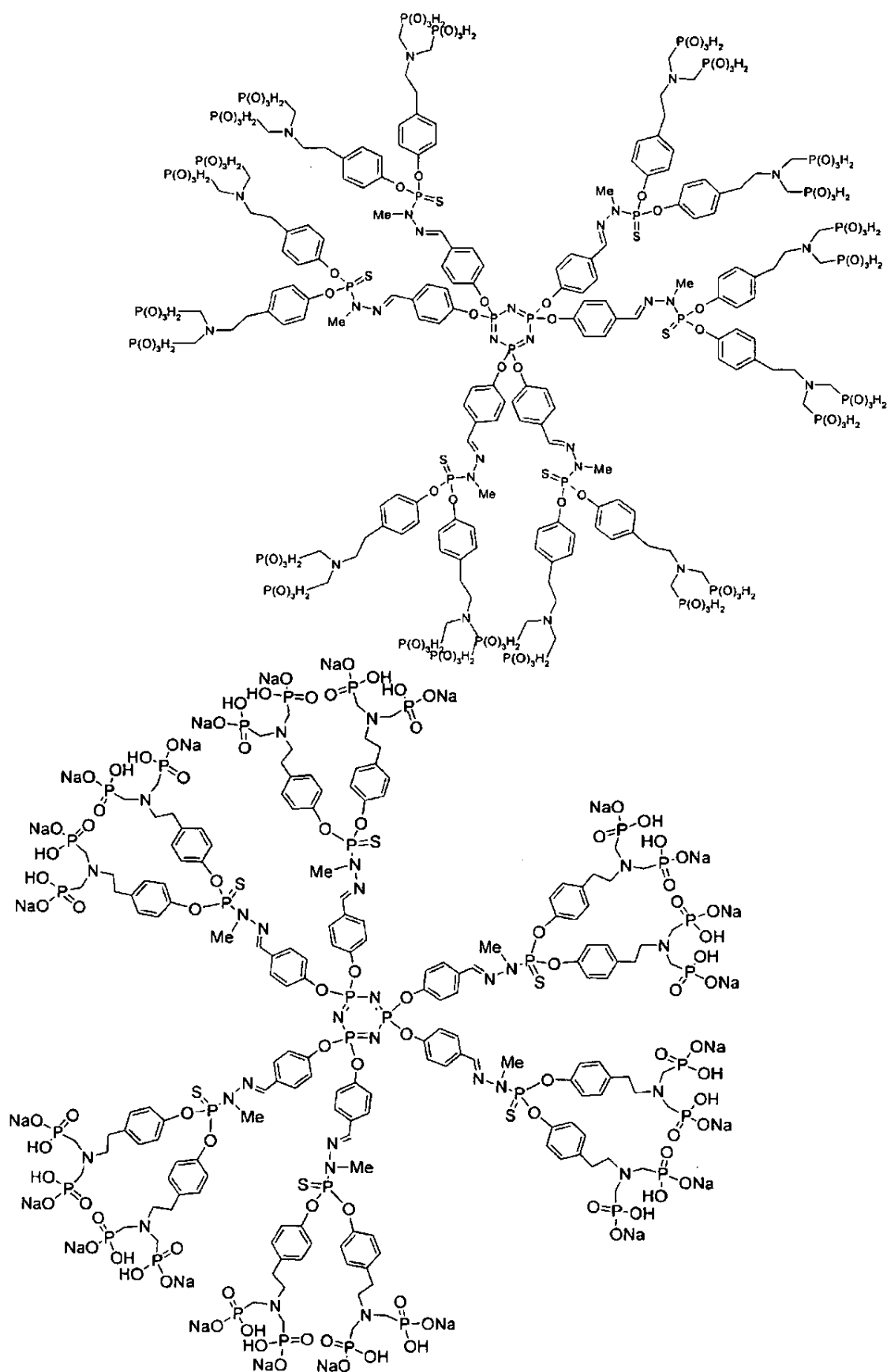
Según un modo de realización particularmente preferido, la invención se refiere a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de compuestos de fórmulas siguientes:



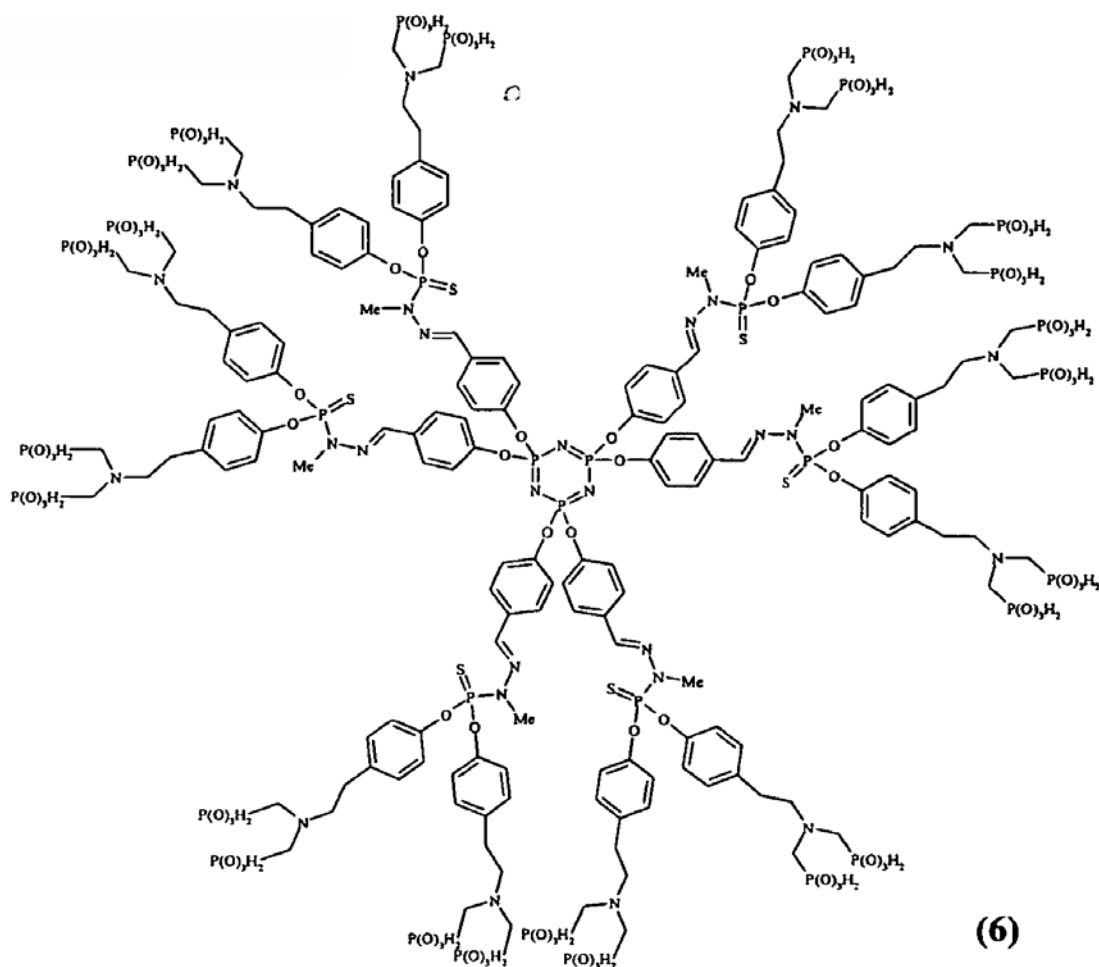


o de compuestos GC1 de fórmulas siguientes

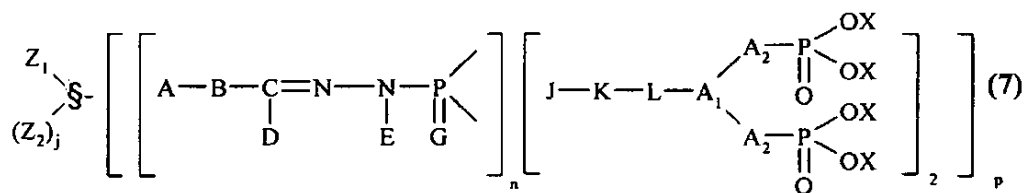




y en particular de fórmula (6) siguiente

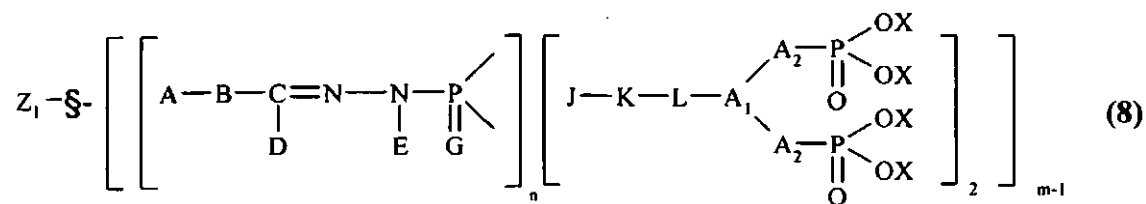


La presente invención se refiere igualmente a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas que corresponden a la fórmula general (7) siguiente:

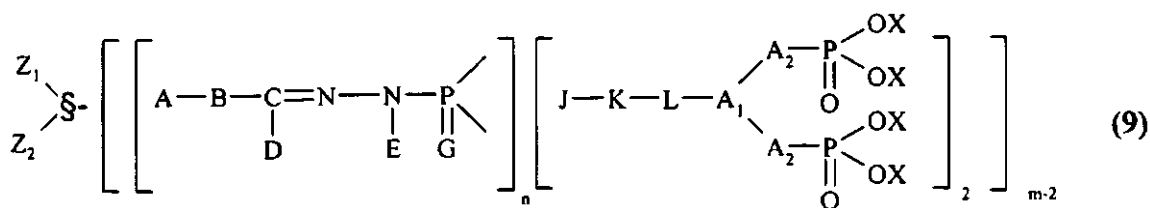


en la que n representa un número entero de 0 a 3, m representa 3, 6 u 8, p representa m -1 o m -2, y j representa 0 cuando p representa m -1 y 1 cuando p representa m -2, a saber:

- cuando $p = m - 1$, la fórmula (7) corresponde a la fórmula (8) siguiente:

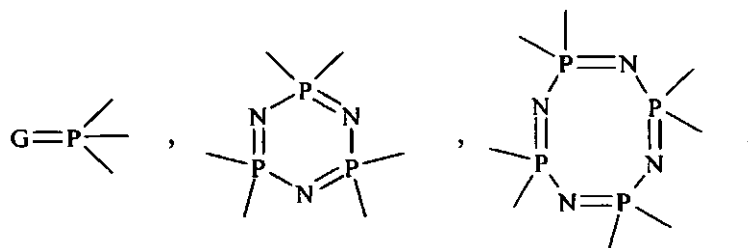


- cuando $p = m - 2$, la fórmula (7) corresponde a la fórmula (9) siguiente

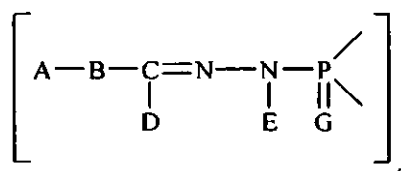


y en las cuales:

- 5
- el núcleo central § se selecciona de entre los grupos siguientes



- 10
- la cadena de generación corresponde a la fórmula



en la que

- 15
- A representa un átomo de oxígeno, de azufre, de fósforo o un grupo -NR-;
 - B representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
 - D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
 - E representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
 - G representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno, de azufre, de selenio, de telurio o un grupo =NR;

representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- 40
- la cadena intermedia corresponde a la fórmula:



en la que

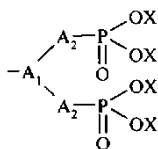
- 45
- J representa un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo -NR-;

- K representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- L representa una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 eslabones, en particular de 0 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un átomo de oxígeno, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- el grupo terminal corresponde a la fórmula:

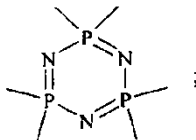


en la que A1, A2 y X se han definido anteriormente, siendo cada una de las X idéntica o diferente;

siendo Z₁ y Z₂ idénticos o diferentes, eventualmente unidos juntos, en particular por medio de un enlace covalente, y representando H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de silicio o de azufre, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo >C=NR, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR''R''', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, siendo el primer eslabón de dicha cadena hidrocarbonada preferentemente un oxígeno o un nitrógeno.

La invención se refiere más particularmente a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de un dendrímero de fórmula general (8) de estructura PMMH, en la que

§ representa



m representa 6;

p representa 5;

n representa 0, 1, o 2;

A representa un átomo de oxígeno;

B representa un grupo bencénico;

D representa un hidrógeno;

E representa un grupo metilo;

G representa un átomo de azufre;

J representa un átomo de oxígeno;

K representa un grupo bencénico;

L representa una cadena hidrocarbonada saturada lineal no sustituida por dos átomos de carbono;

A₁ representa un átomo de nitrógeno;

A₂ representa un grupo CH₂;

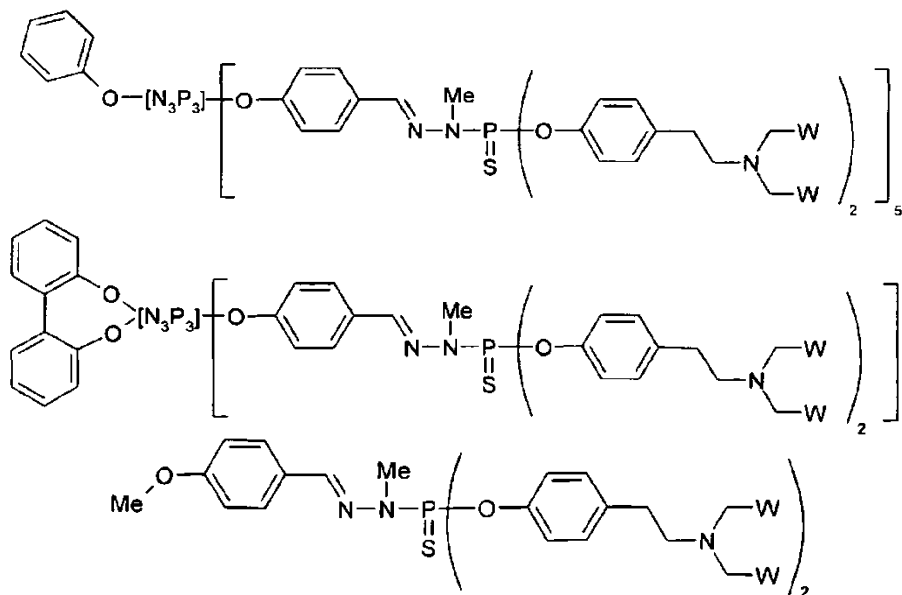
X representa un grupo metilo, o un átomo de hidrógeno o de sodio;

Z₁ representa un grupo fenilo;

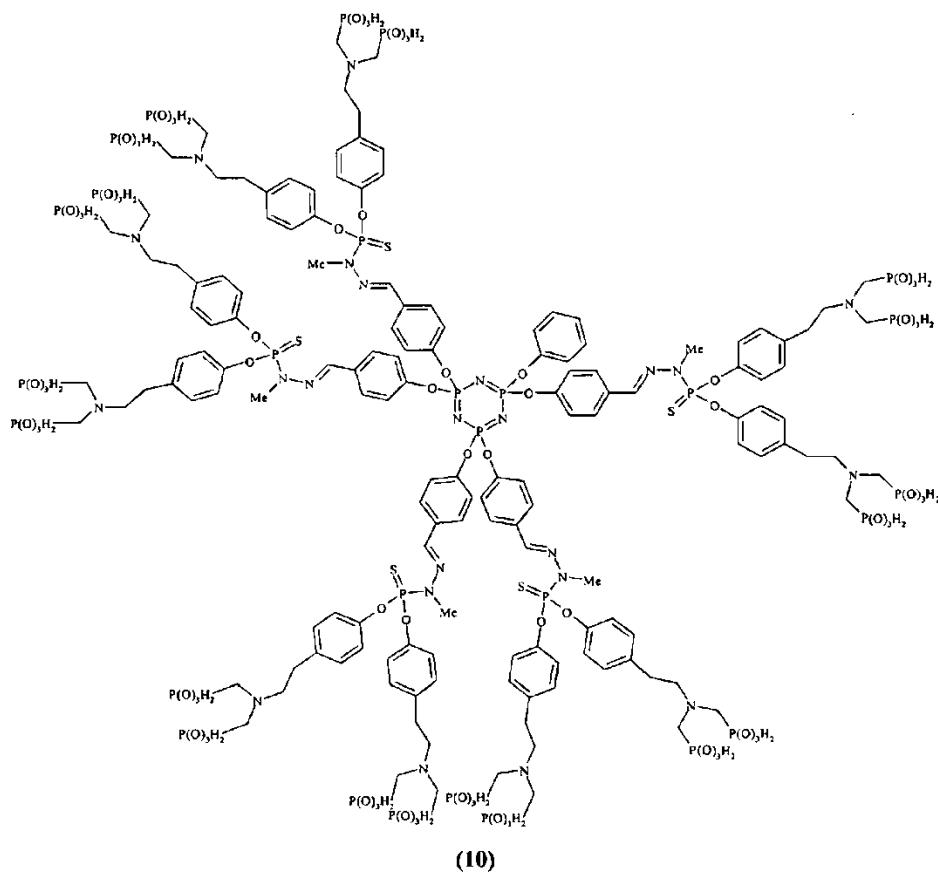
estando dicho dendrímero designado GCn', estando n definido anteriormente.

De manera preferida, la presente invención se refiere en particular a la utilización, tal como se ha definido anteriormente

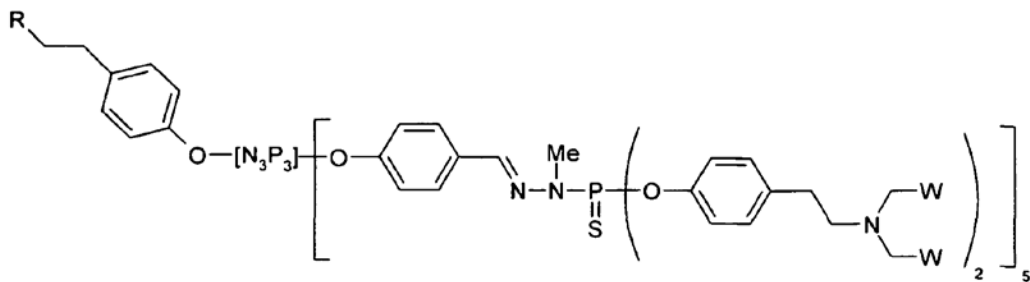
- de los compuestos de fórmulas siguientes:



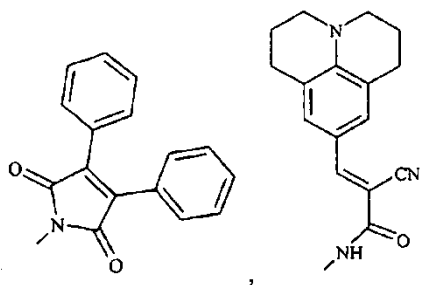
en las que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , PO_3H_2 , correspondiendo dichos compuestos, en particular, al compuesto GC1' de fórmula (10) siguiente:



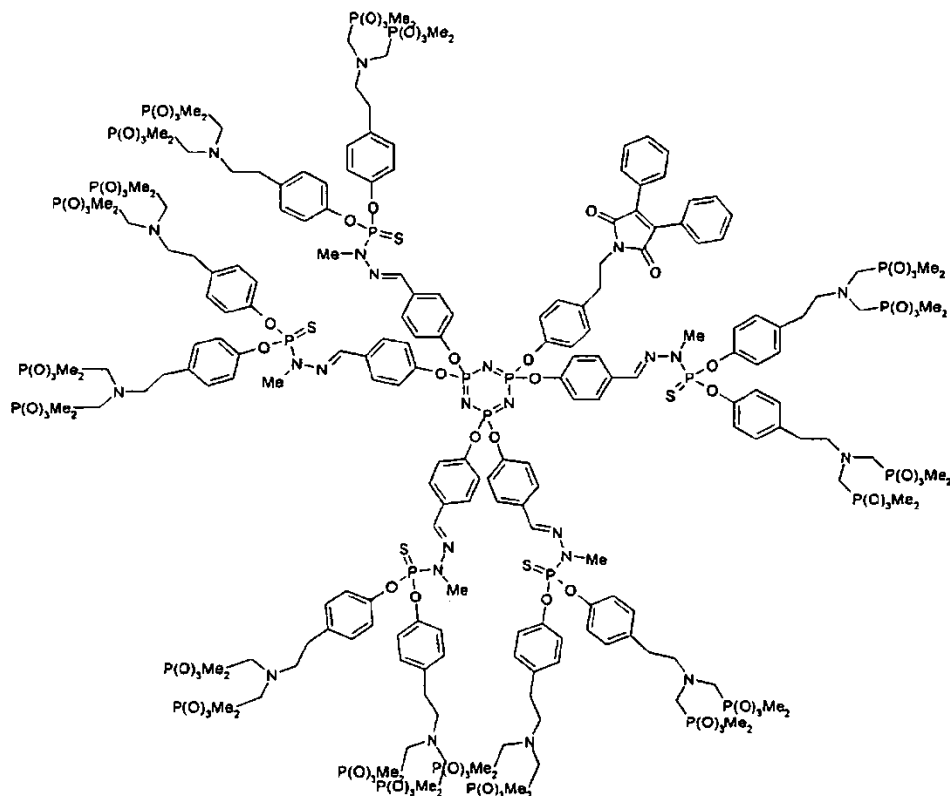
- o a los compuestos de fórmula siguiente:

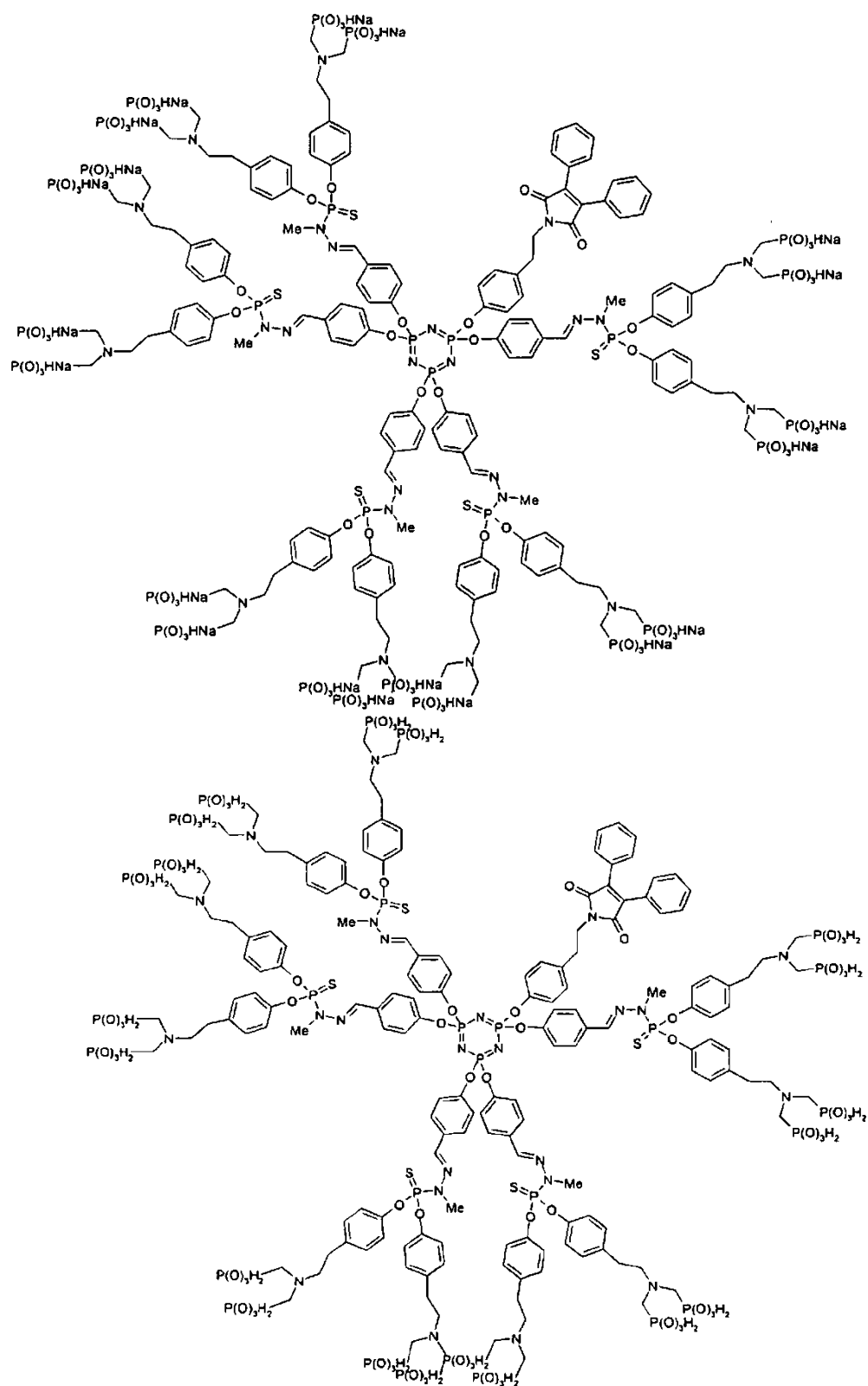


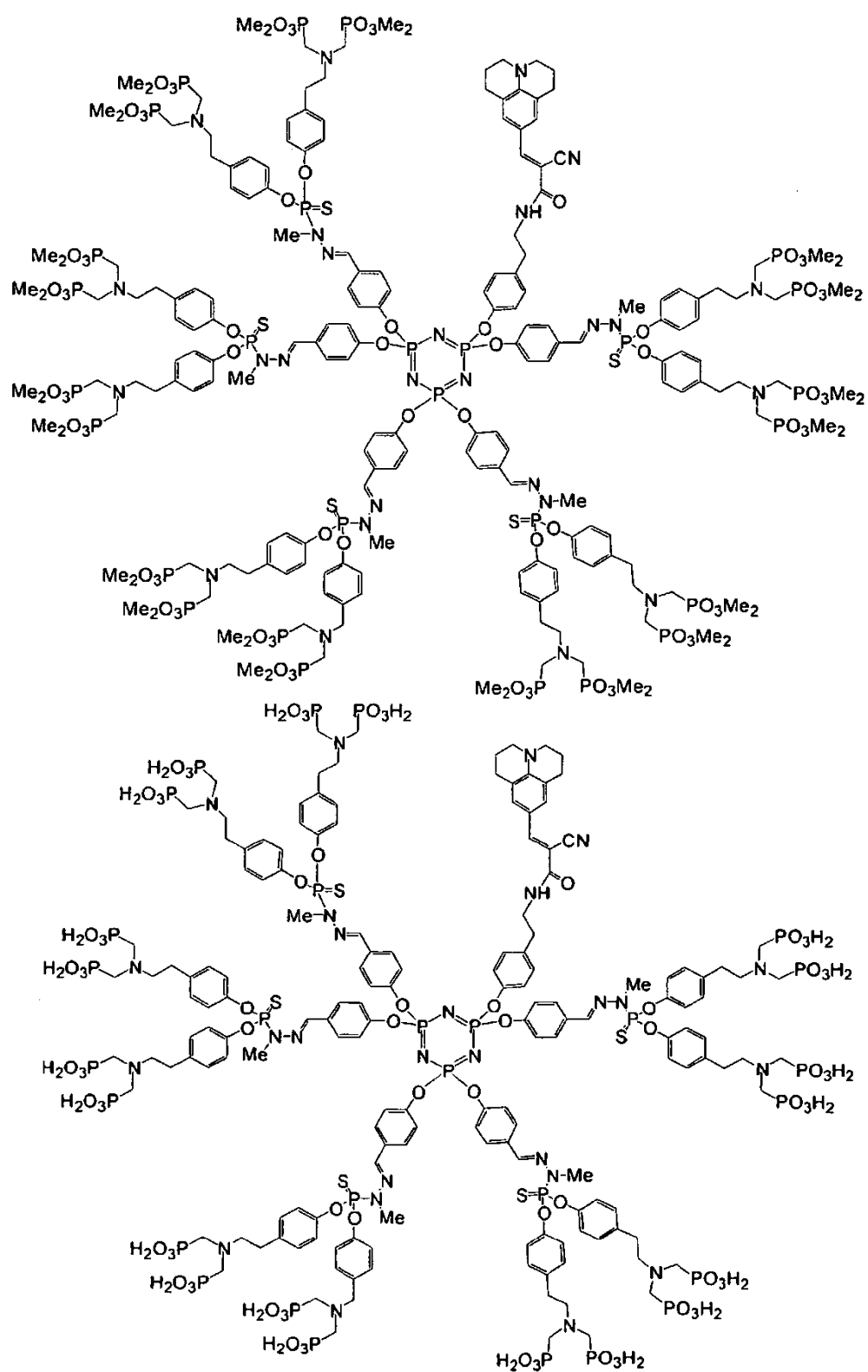
5 en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 y R representa un grupo fluorescente seleccionado de entre:

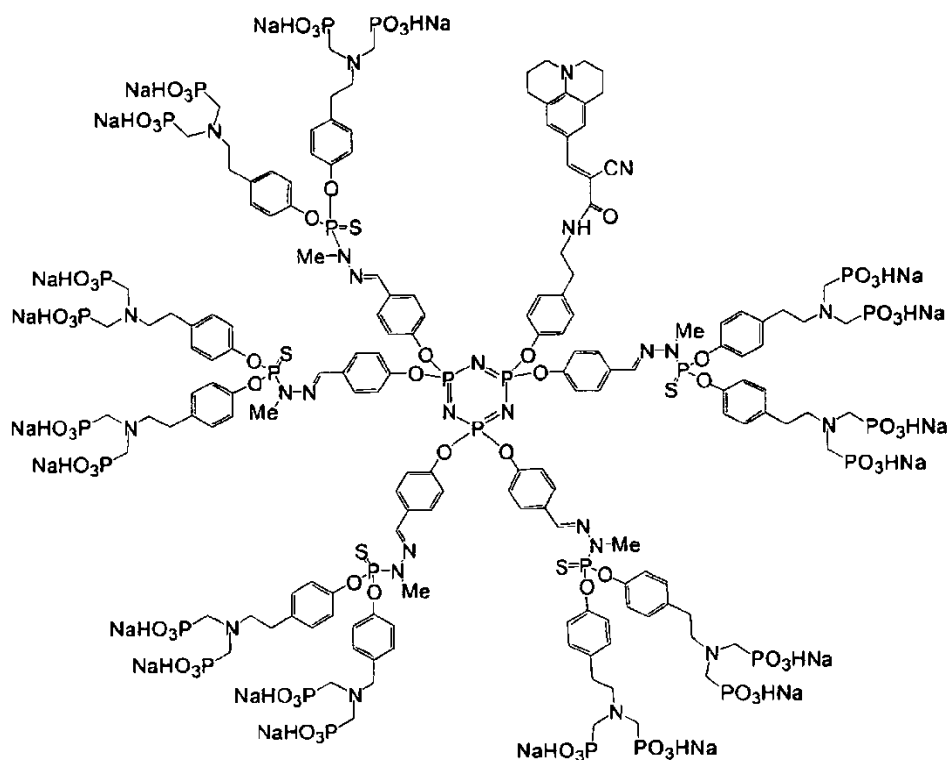


correspondiendo dichos compuestos, en particular, a los compuestos de fórmulas siguientes



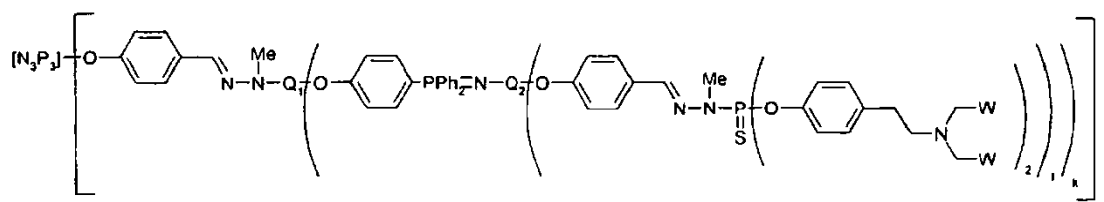




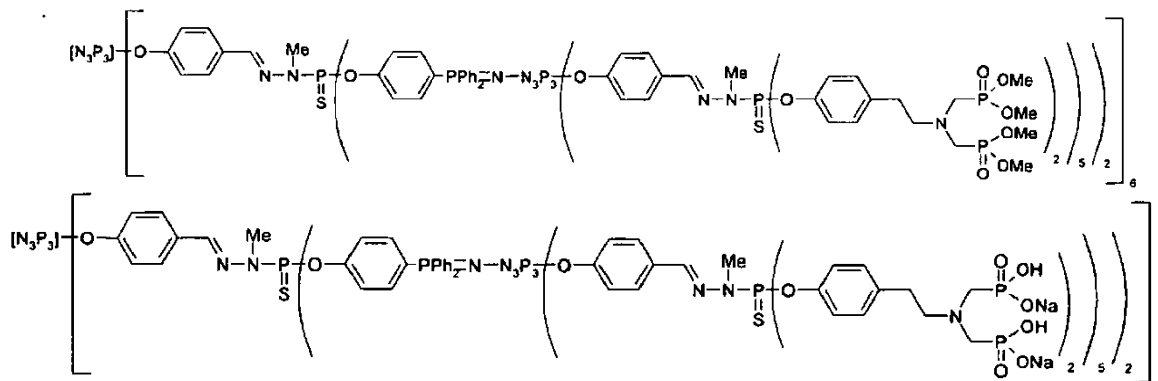


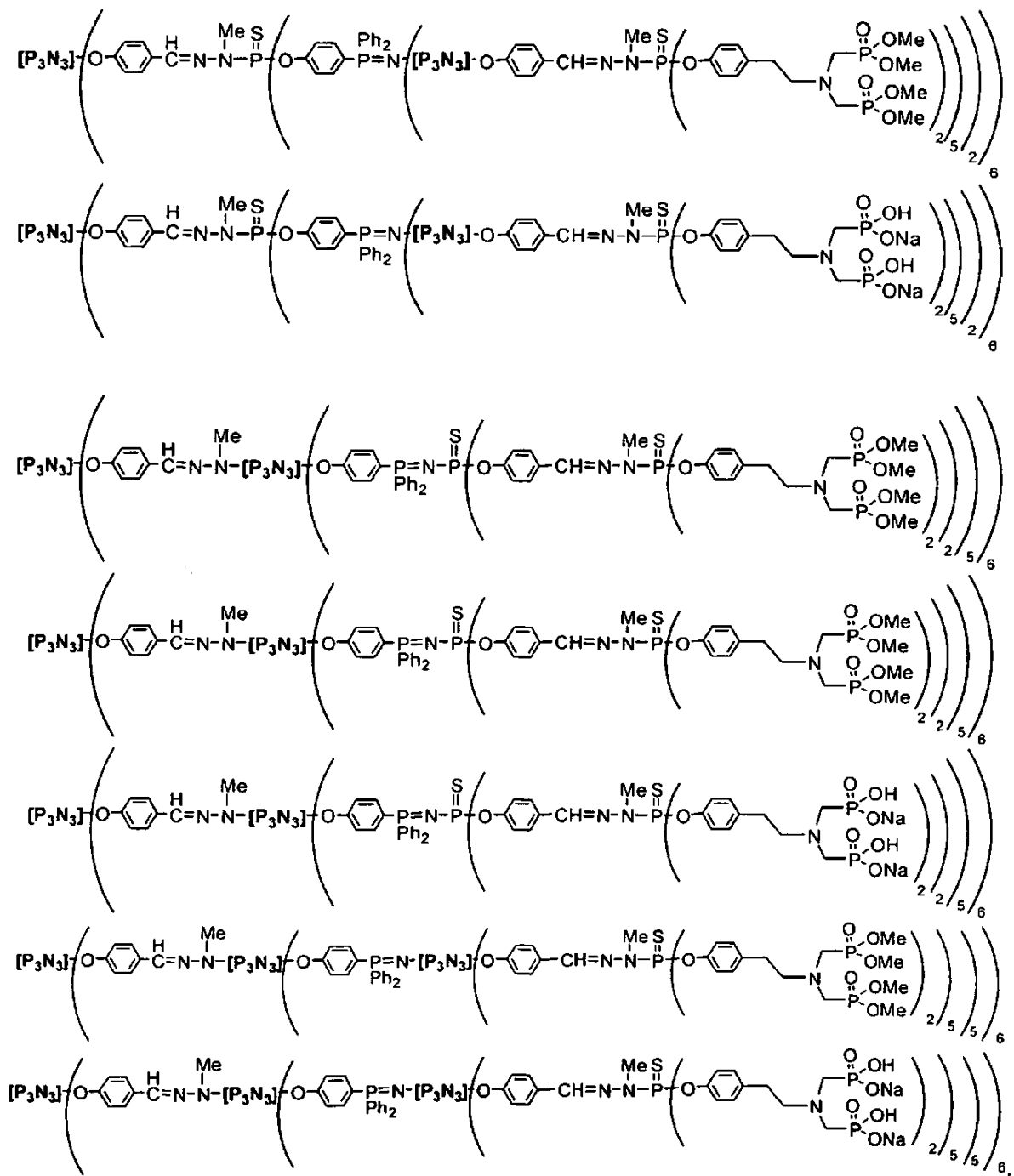
Ventajosamente, estos últimos dendrímeros son fluorescentes. Se pueden utilizar en particular en el ámbito de la detección de células que se unen a los dendrímeros y/o para la identificación del sitio de enlace de los dendrímeros a la superficie de las células.

La presente invención se refiere igualmente a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas de fórmula siguiente:

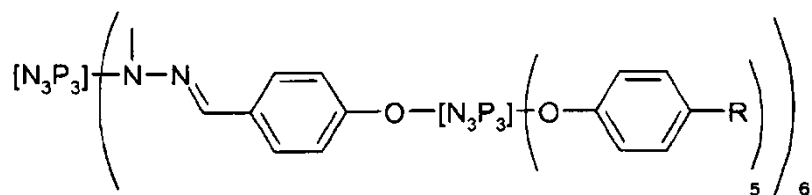


en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 , Q_1 y Q_2 , idénticos o diferentes, representan $\text{P}=\text{S}$ o el ciclotrifosfaceno (N_3P_3), 1 representa 2 cuando Q_2 representa $\text{P}=\text{S}$, o 5 cuando Q_2 representa N_3P_3 y k representa 2 cuando Q_1 representa $\text{P}=\text{S}$, o 5 cuando Q_1 representa N_3P_3 , estando dichos dendrímeros en particular representados por las fórmulas siguientes:

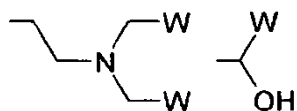




La presente invención se refiere también a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones monofosónicas o bisfosónicas de fórmula siguiente:

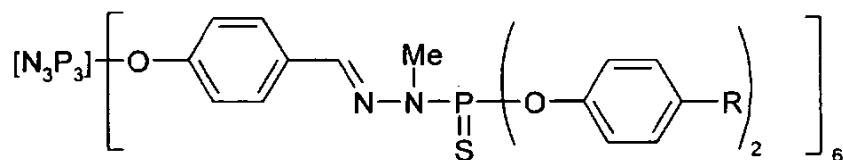


5 en la que R representa un grupo seleccionado de entre

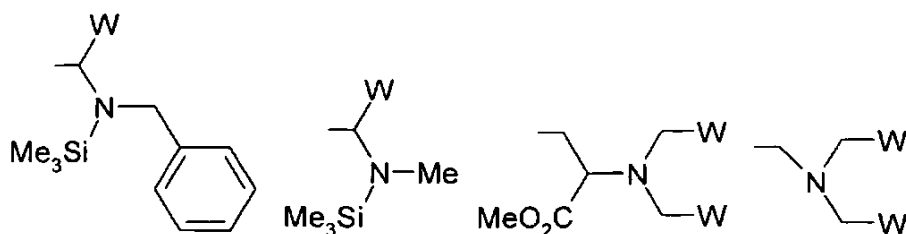


en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

- 5 La presente invención se refiere también a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas de fórmula siguiente:

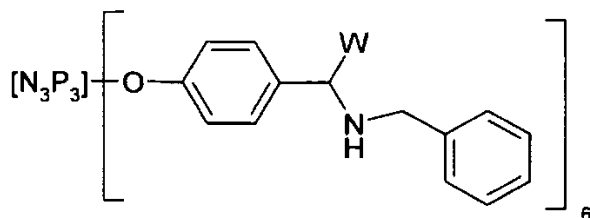


- 10 en la que R representa un grupo seleccionado de entre



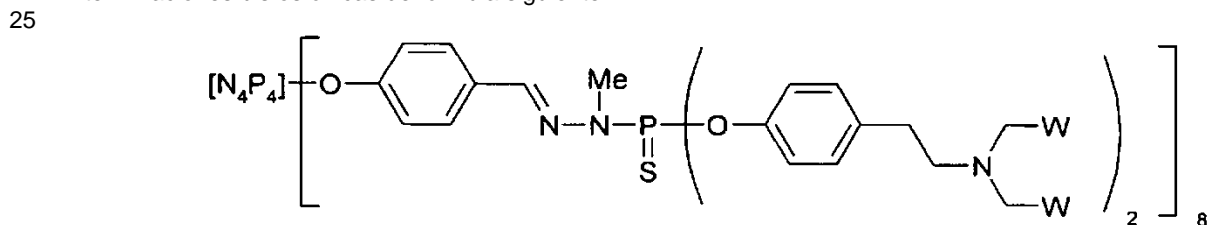
en la que W representa $\text{PO}_3\text{Si}_2\text{Me}_6$, PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

- 15 La presente invención se refiere también a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones monofosfónicas de fórmula siguiente:



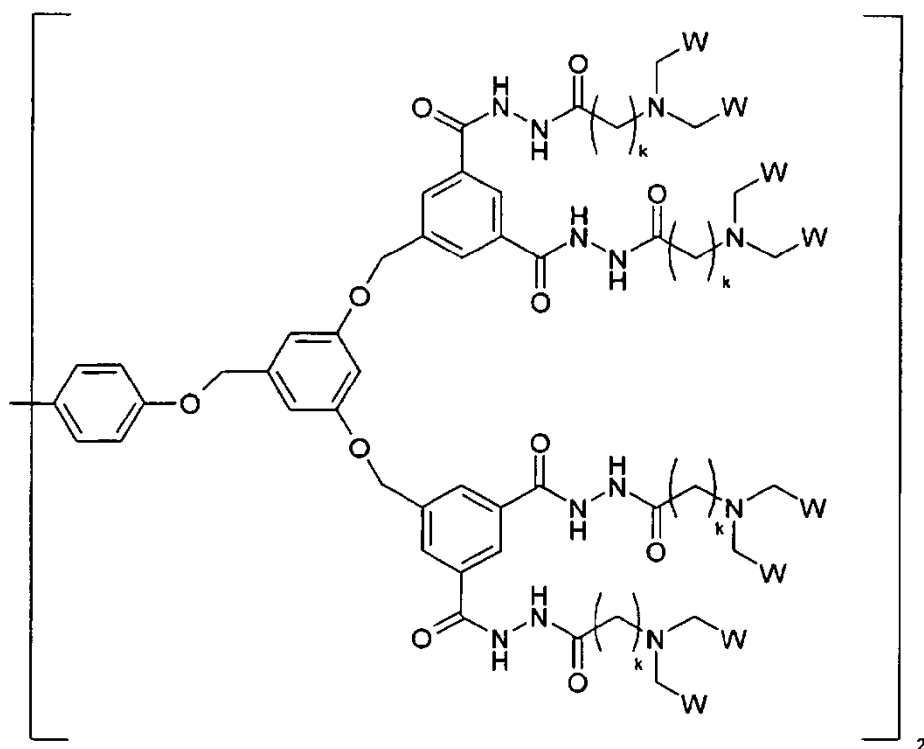
- 20 en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

La presente invención se refiere también a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas de fórmula siguiente:



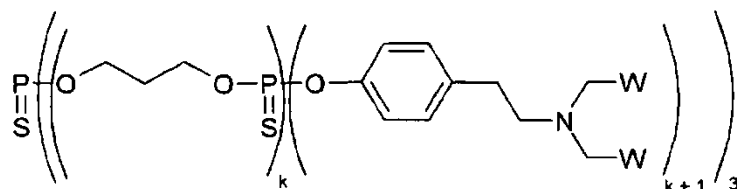
en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

- 30 La presente invención se refiere también a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas de fórmula siguiente:



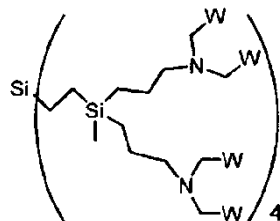
en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 y k representa 1, 2 o 3.

- 5 La presente invención se refiere también a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas de fórmula siguiente:



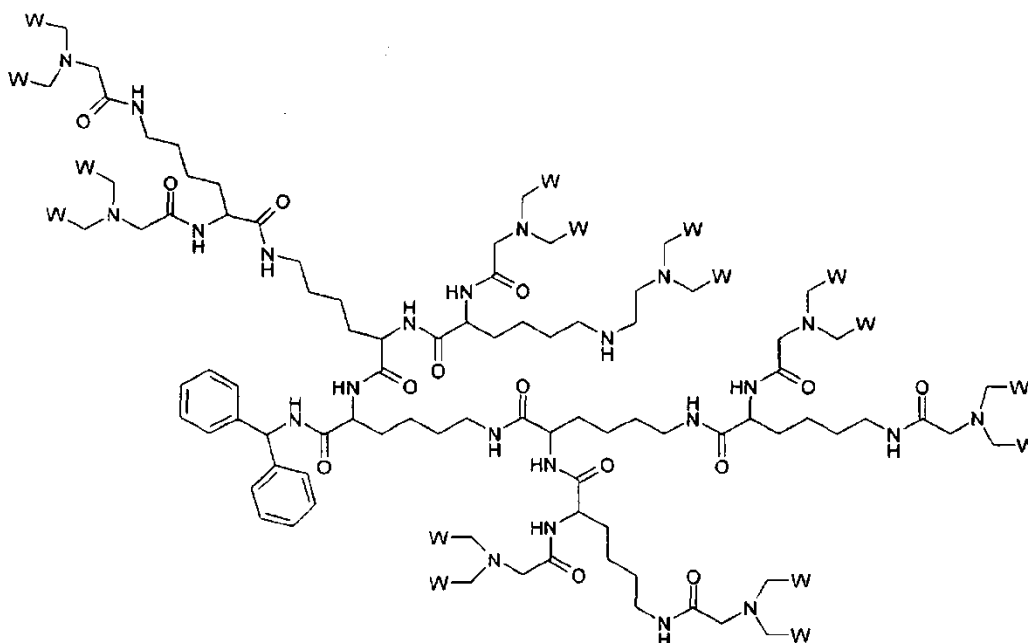
- 10 en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 y k representa 0 o 1.

La presente invención se refiere también a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas de fórmula siguiente:



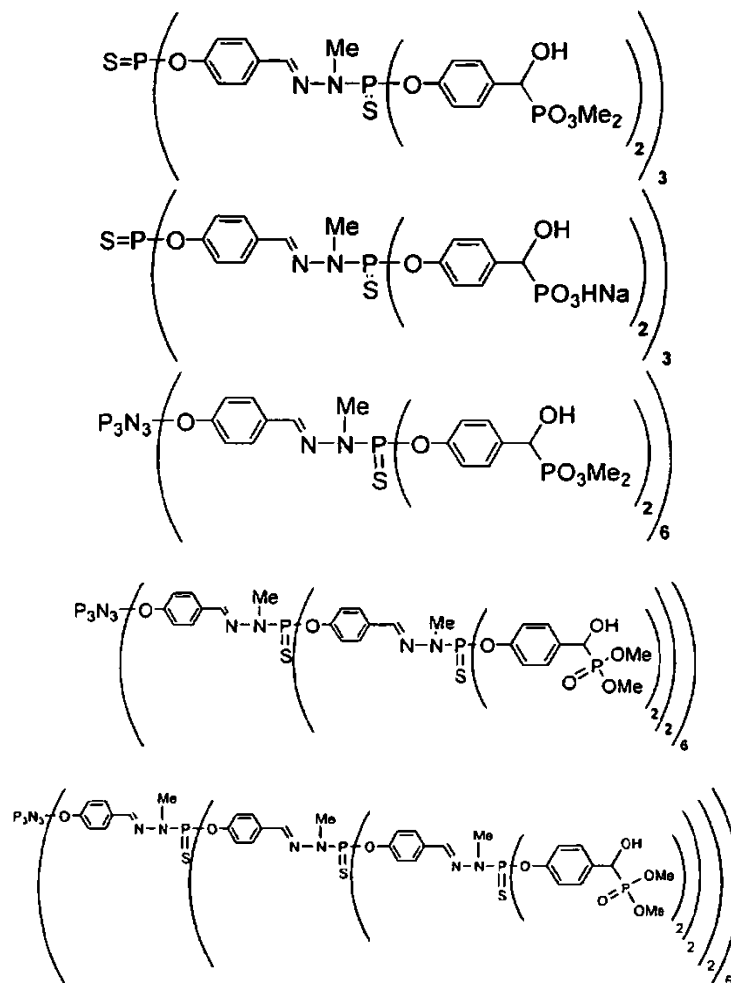
- 15 en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa o PO_3H_2 .

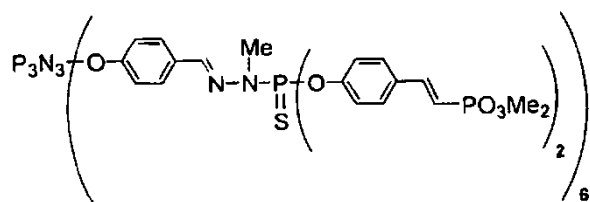
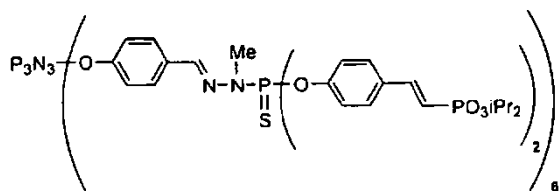
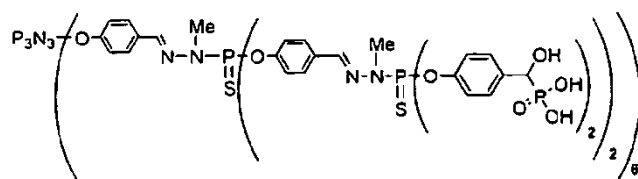
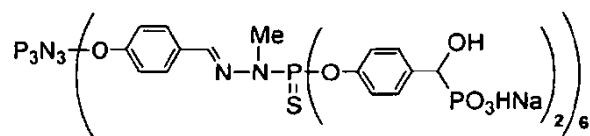
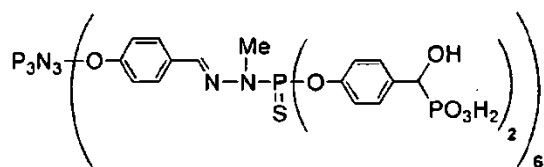
- 20 La presente invención se refiere también a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas de fórmula siguiente:

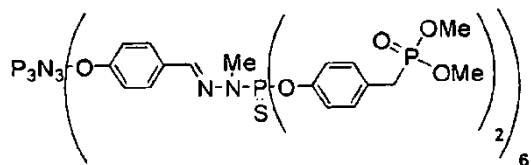
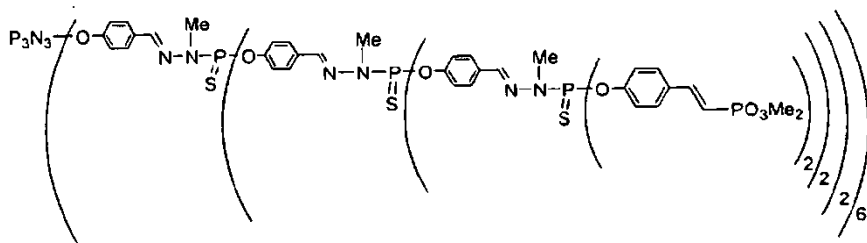
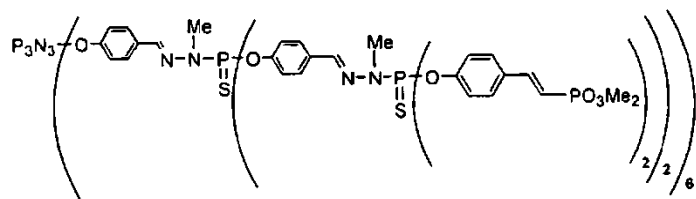


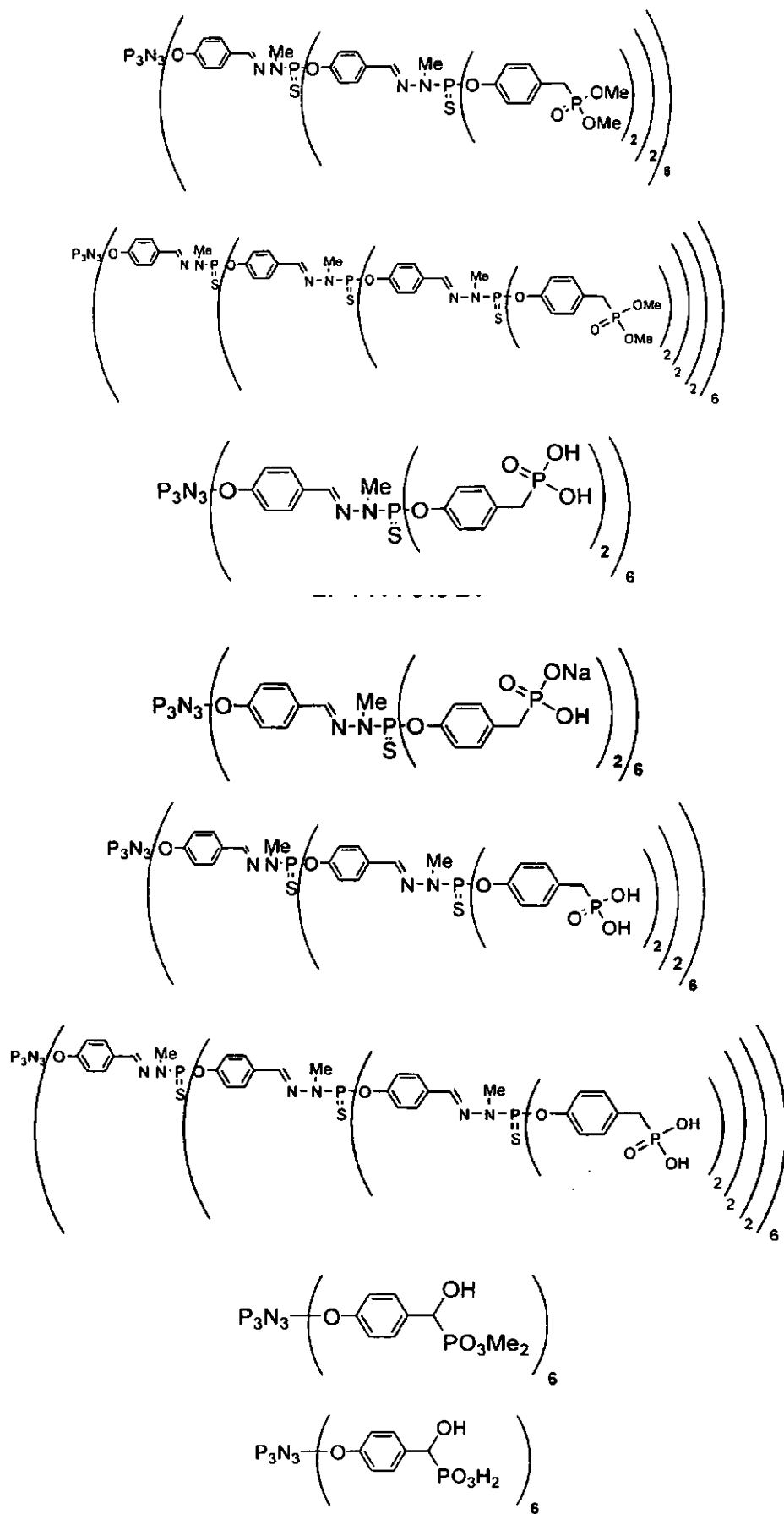
en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

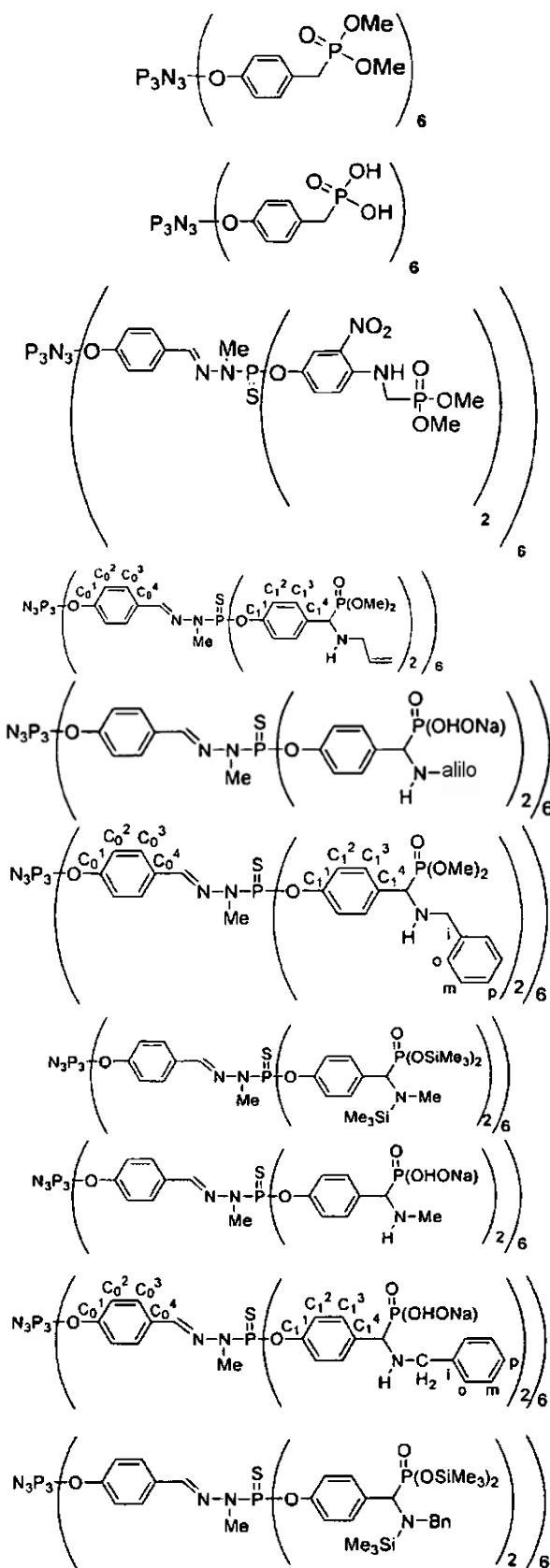
- 5 De manera particular, la presente invención se refiere particularmente a la utilización, tal como se ha definido anteriormente, de los compuestos de fórmulas siguientes:

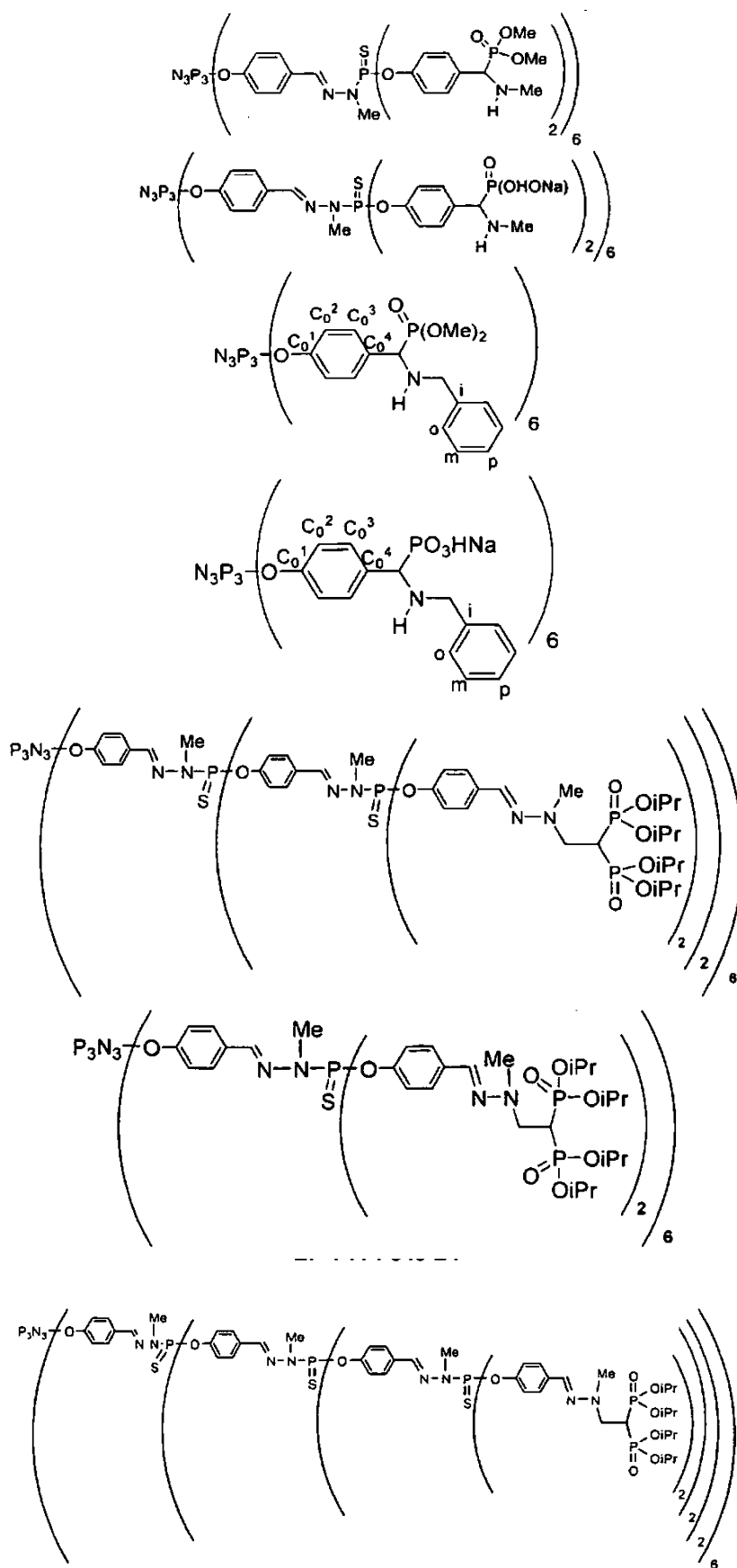


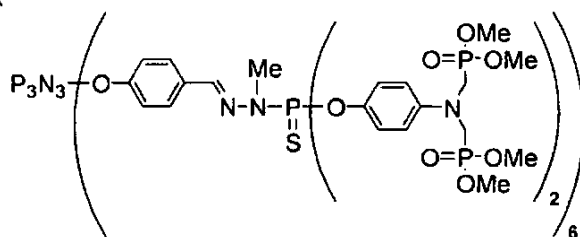
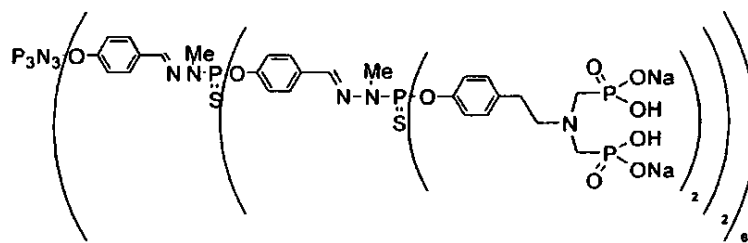
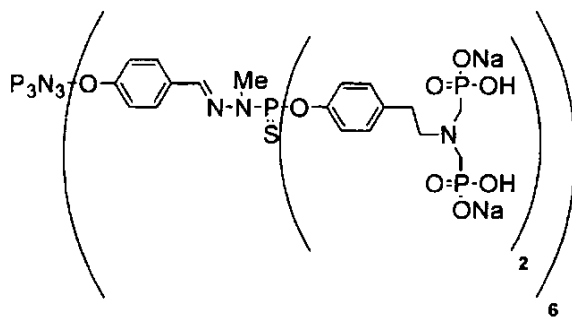
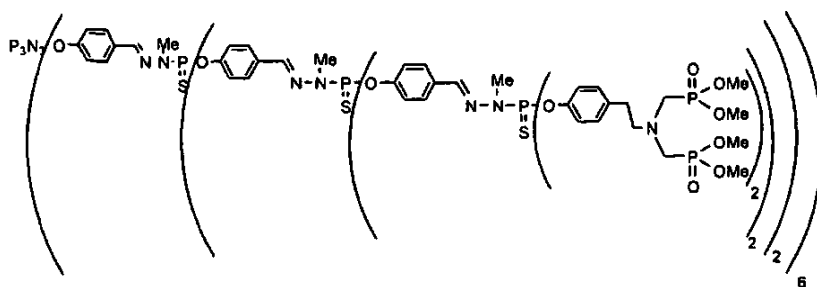
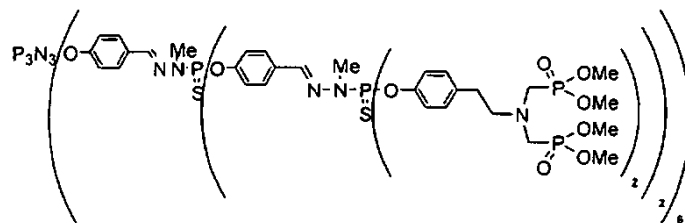
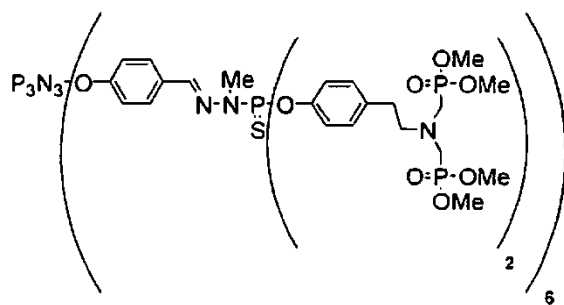


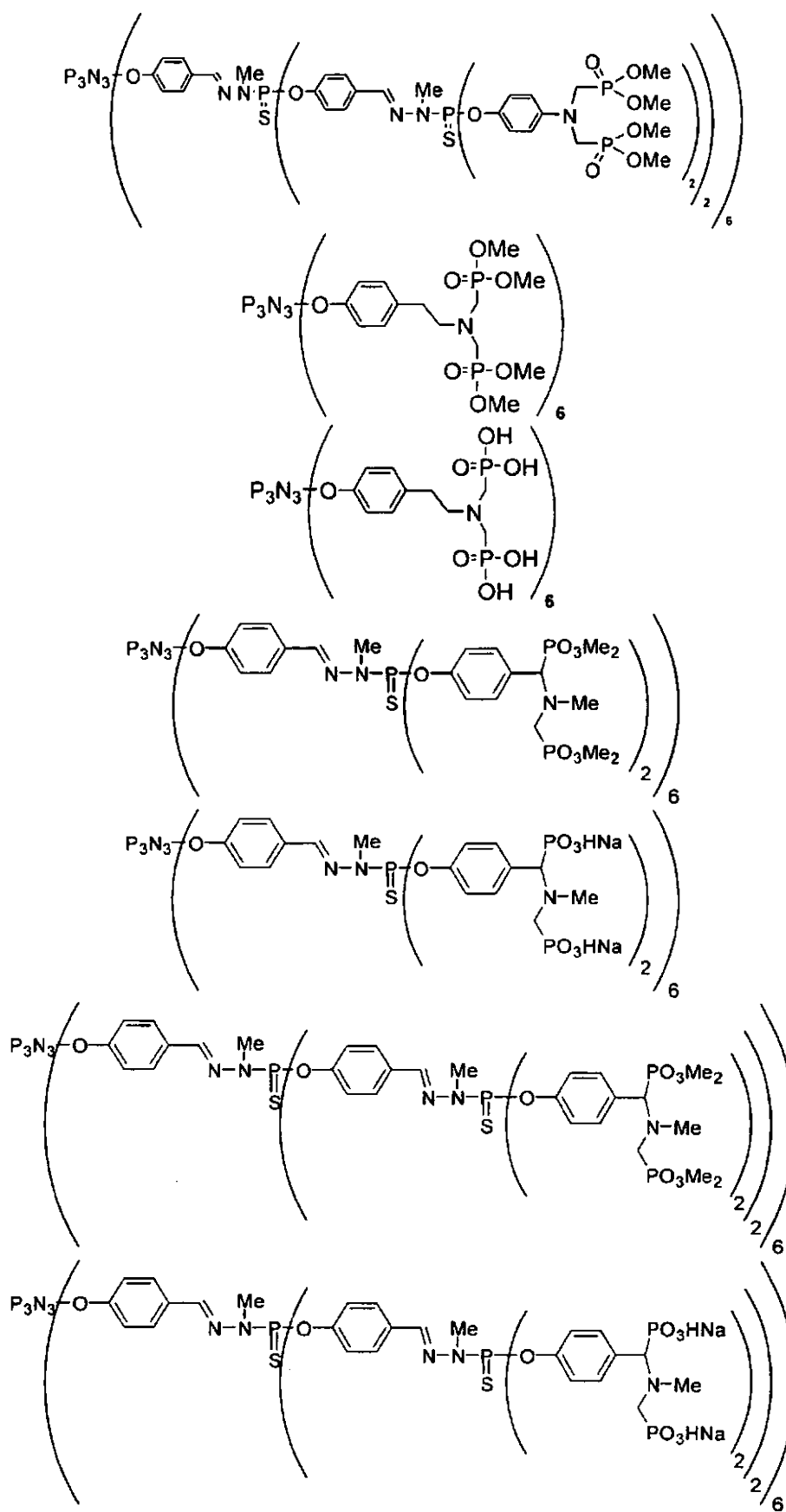


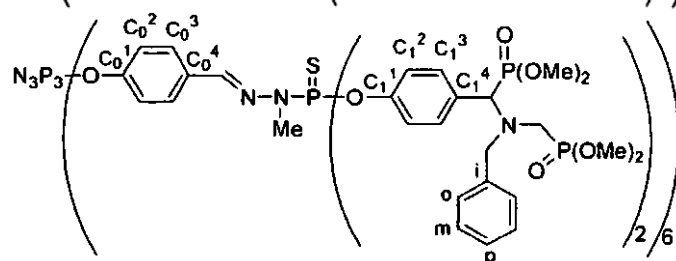
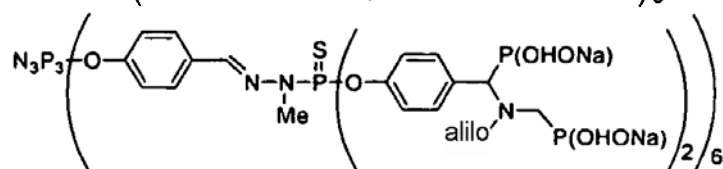
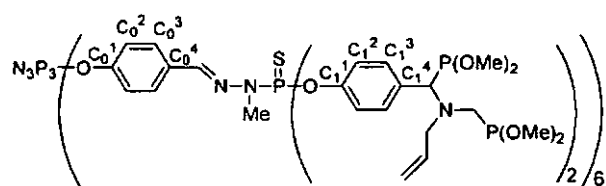
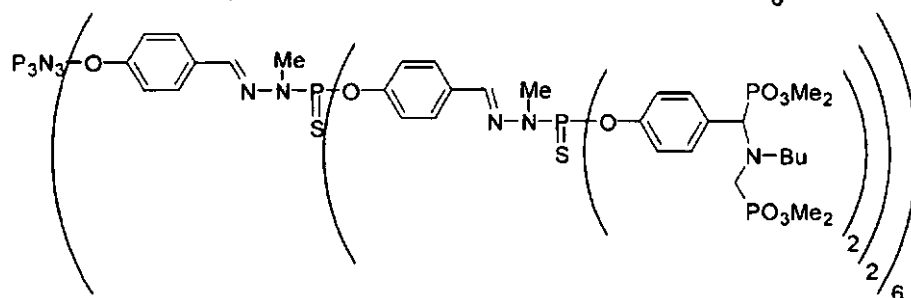
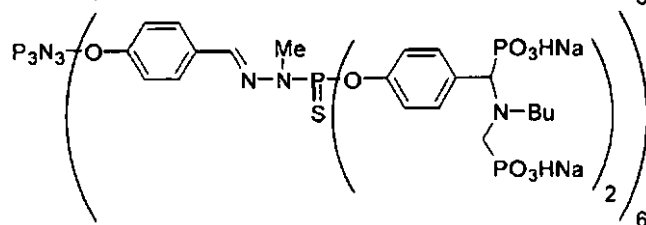
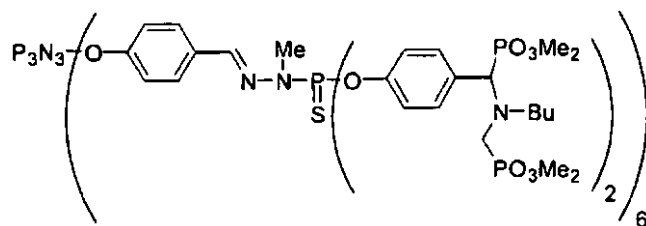
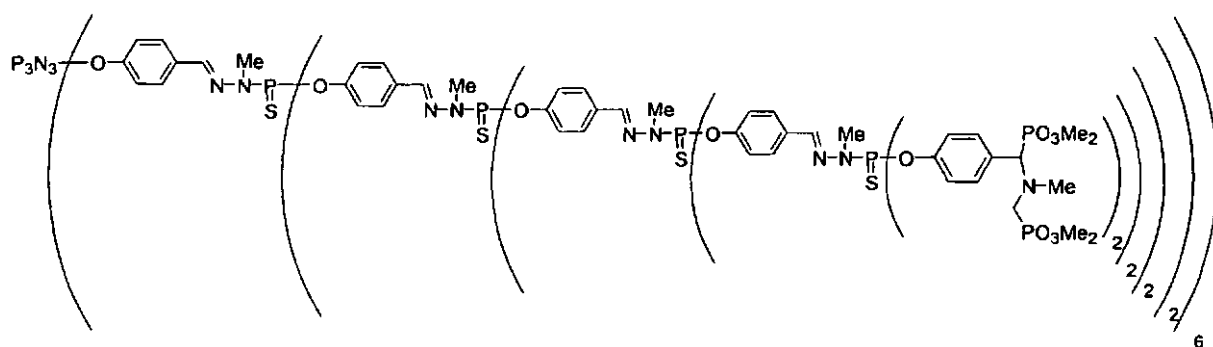


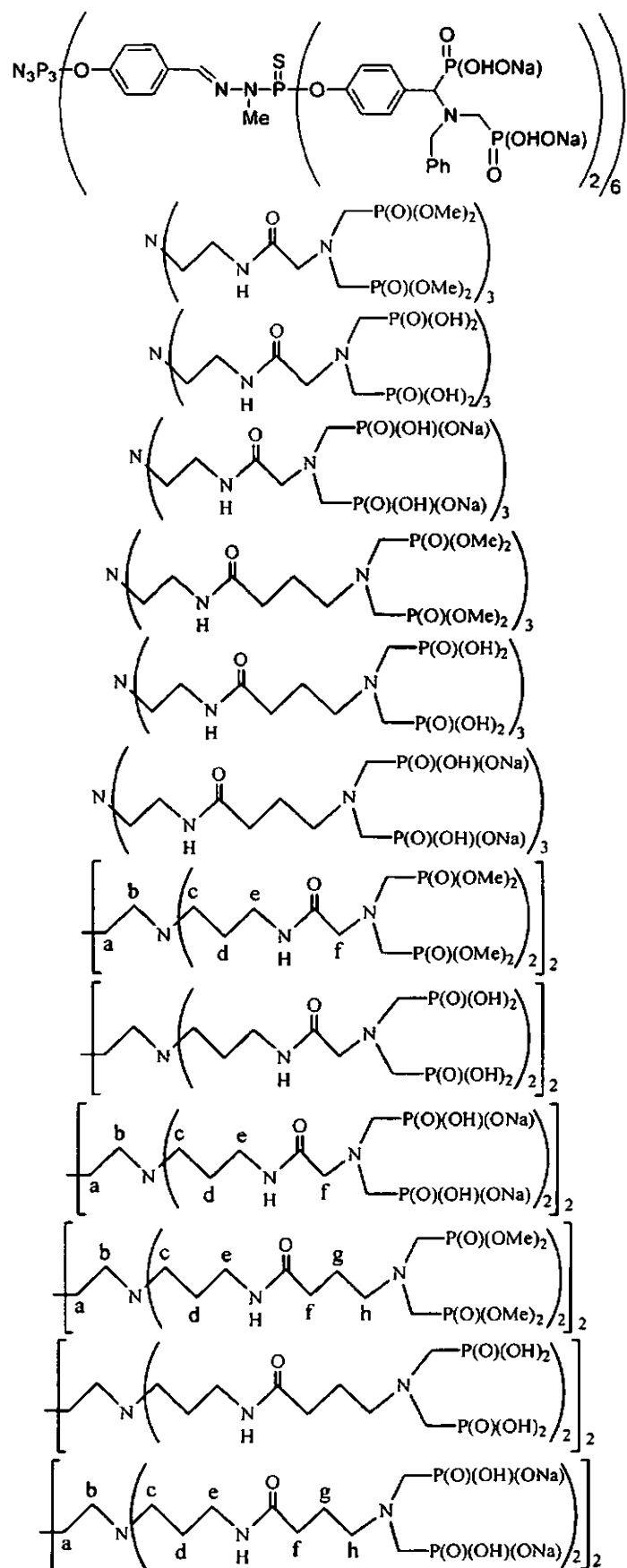


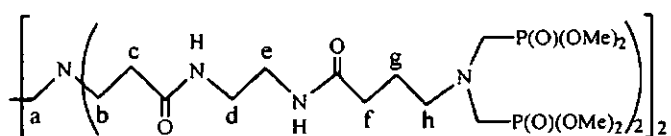
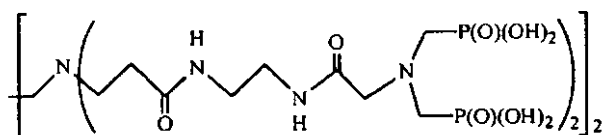
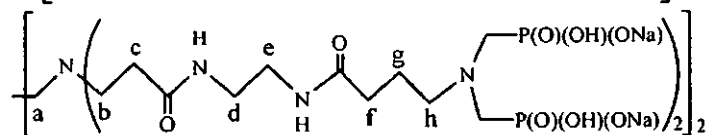
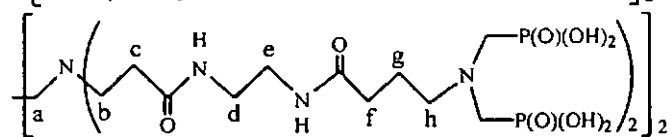
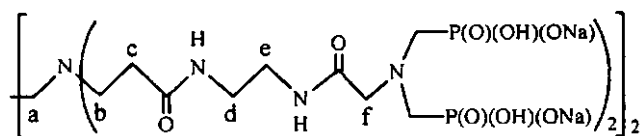
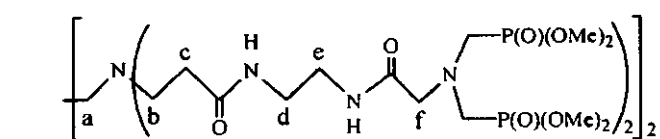
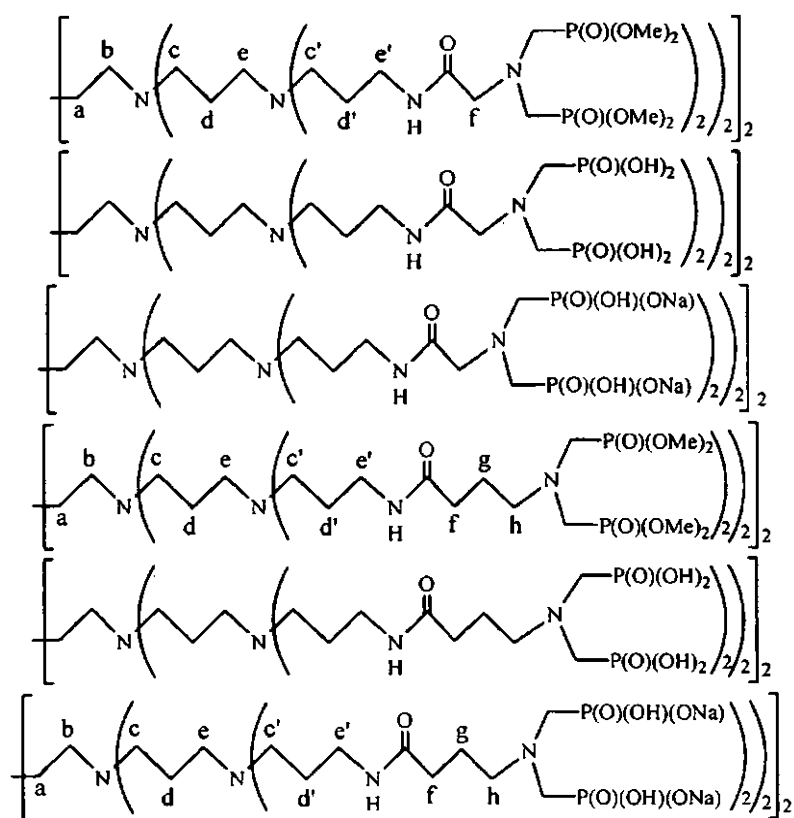


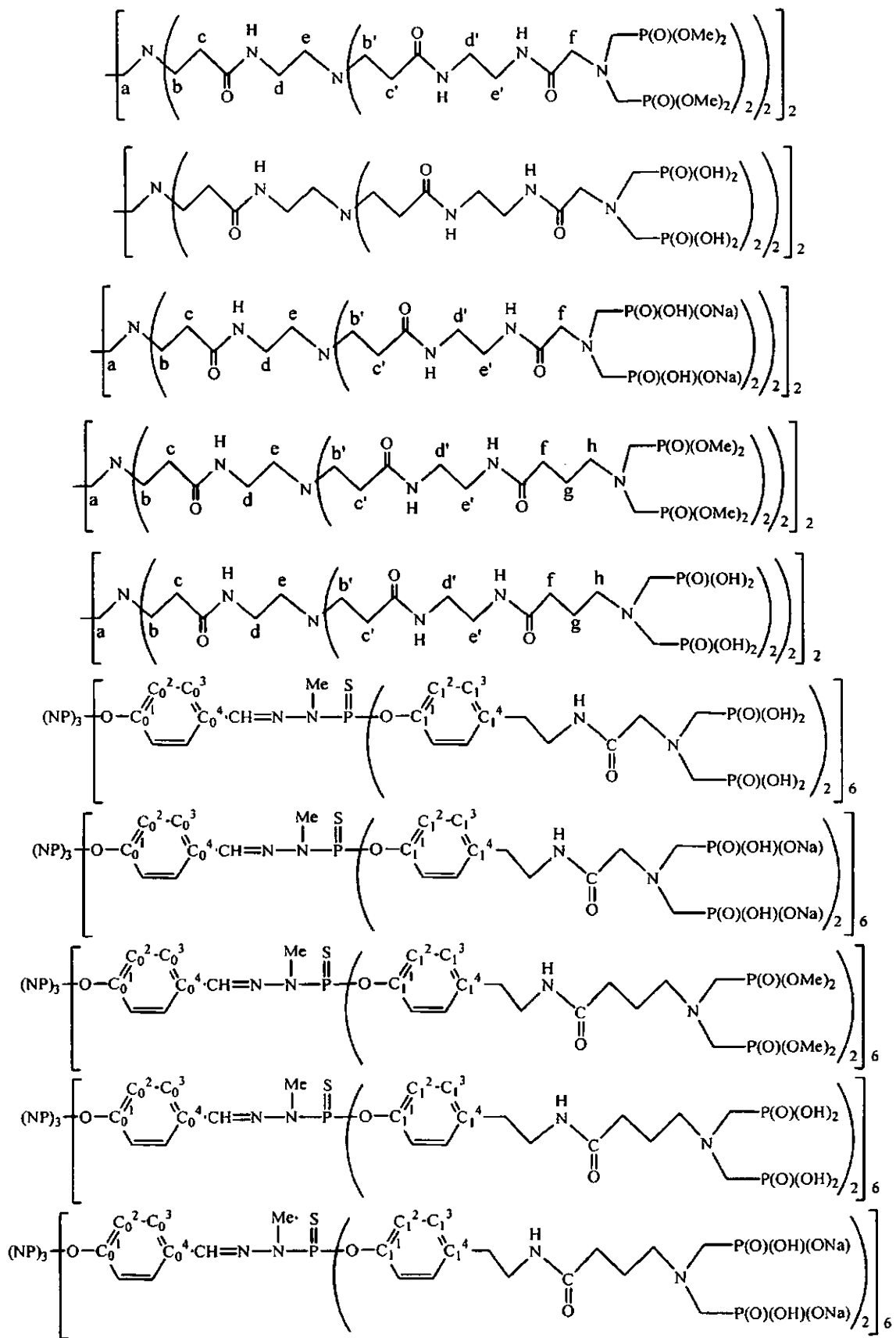


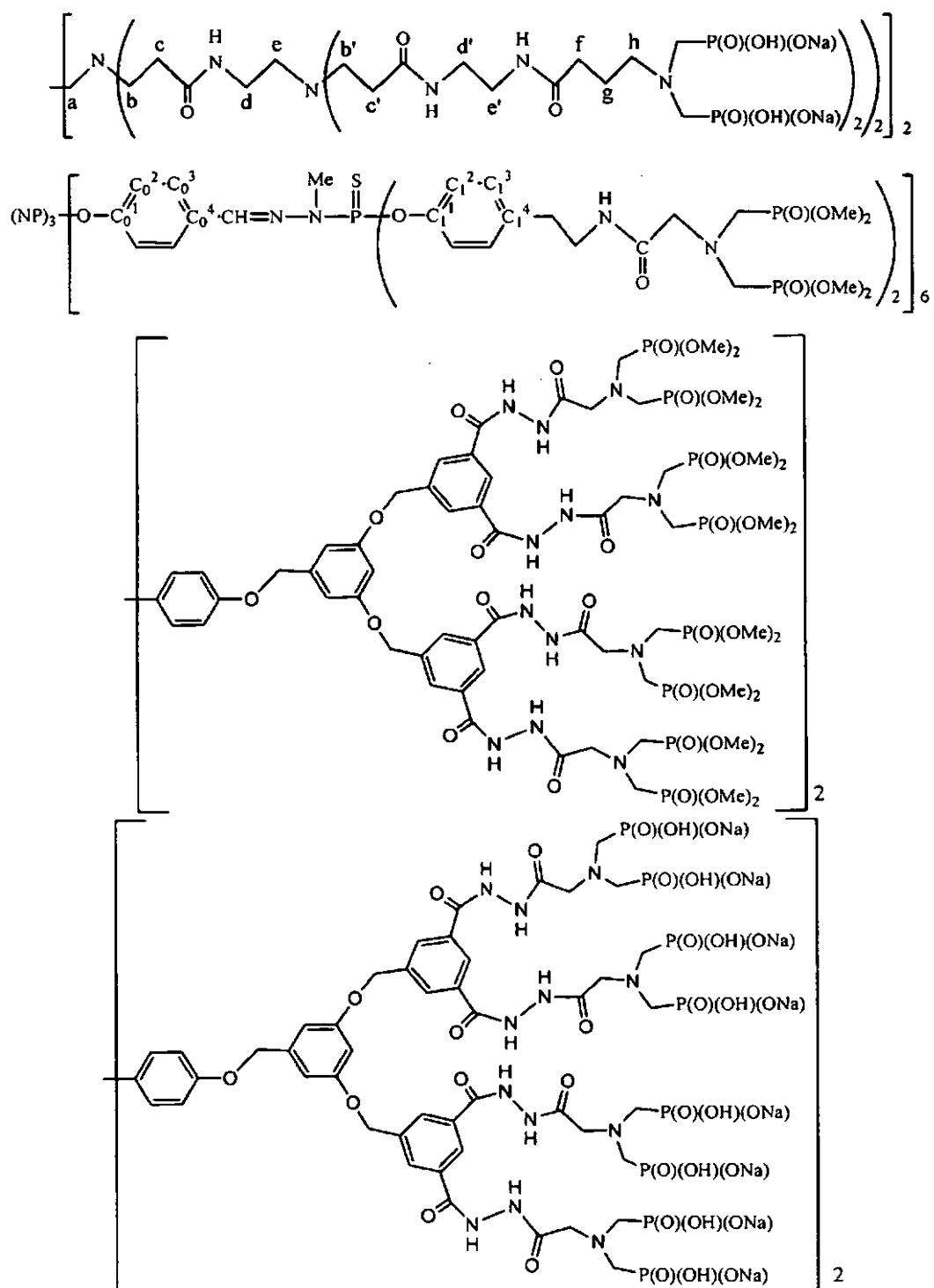


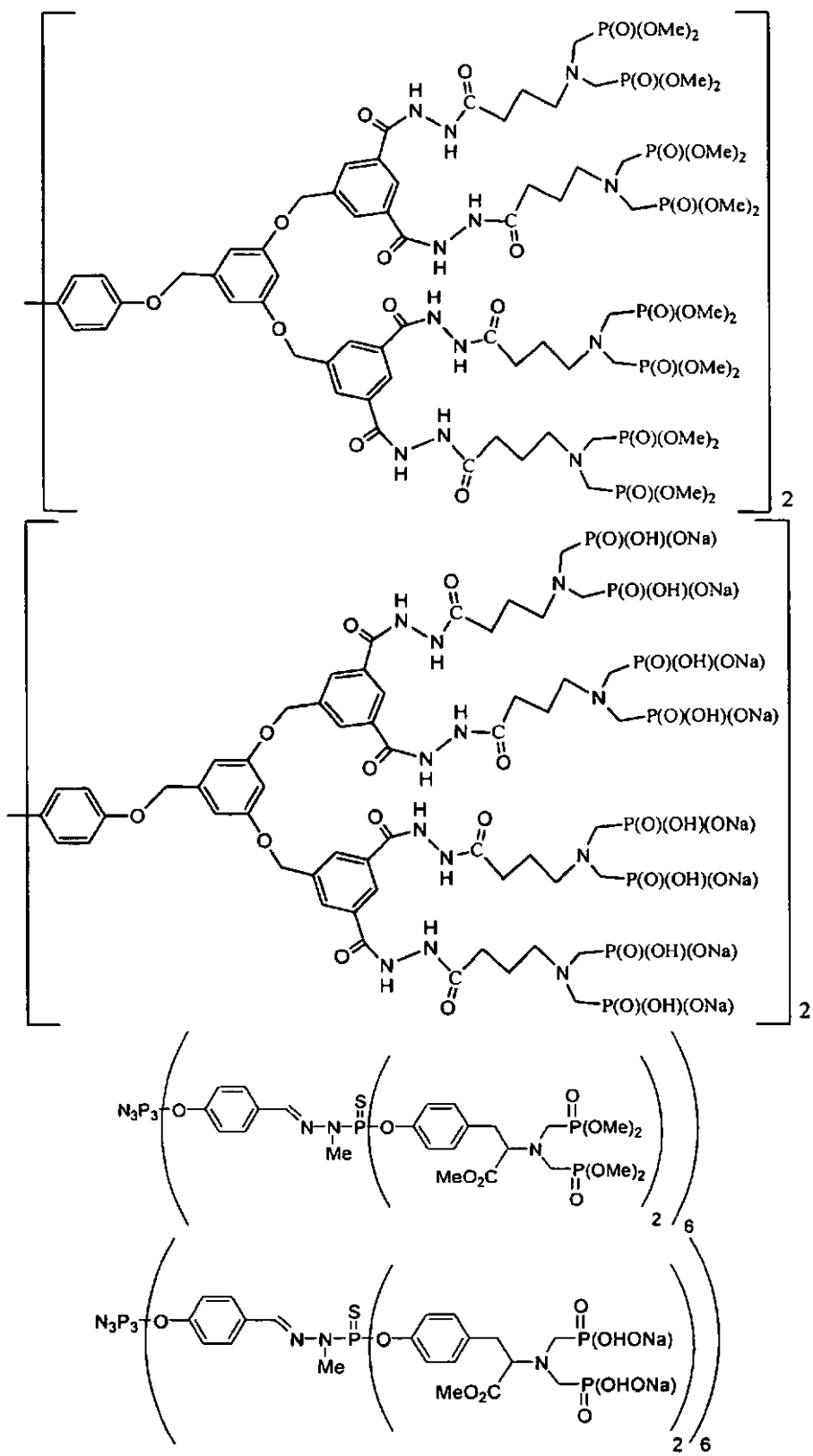


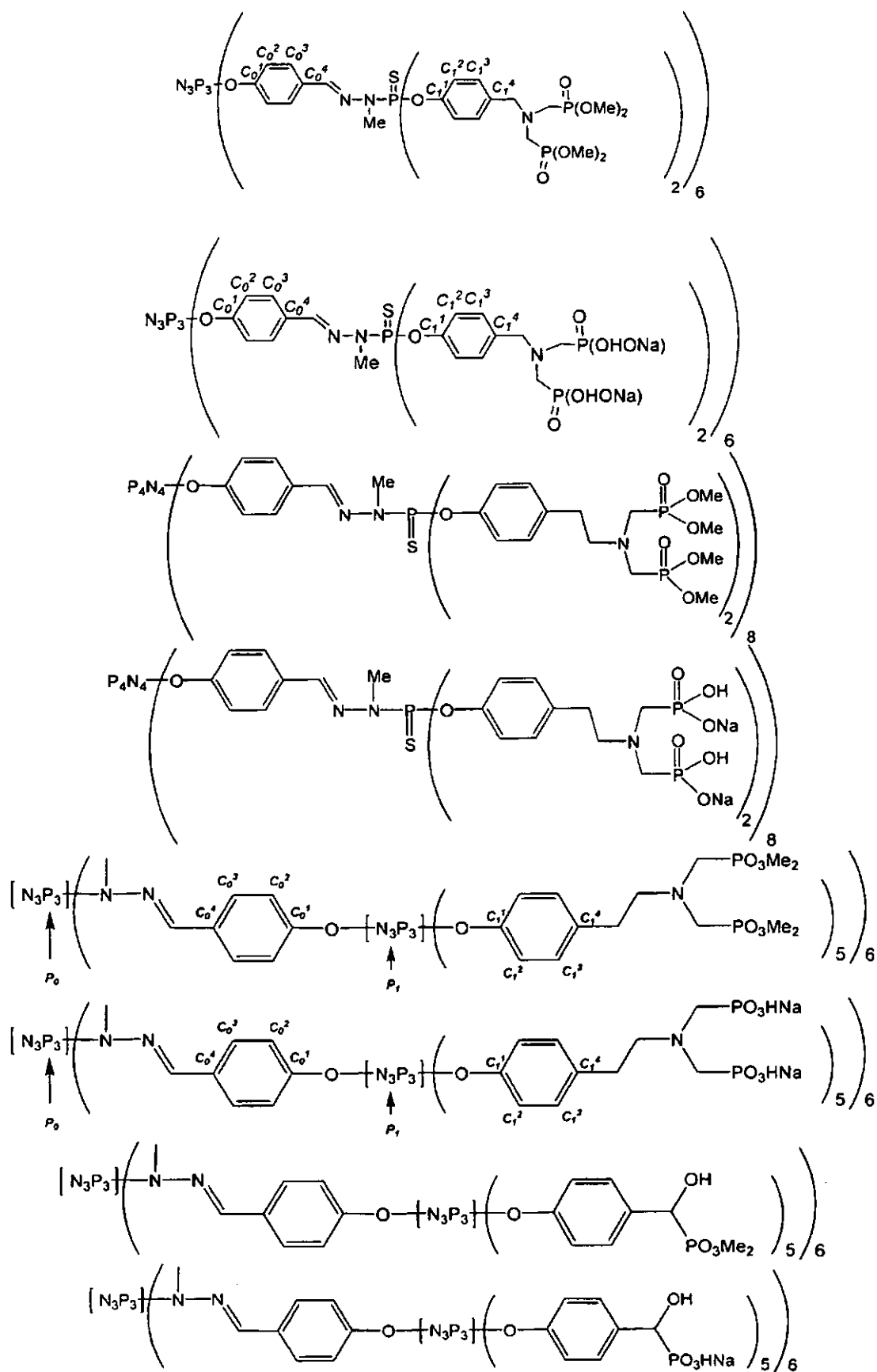


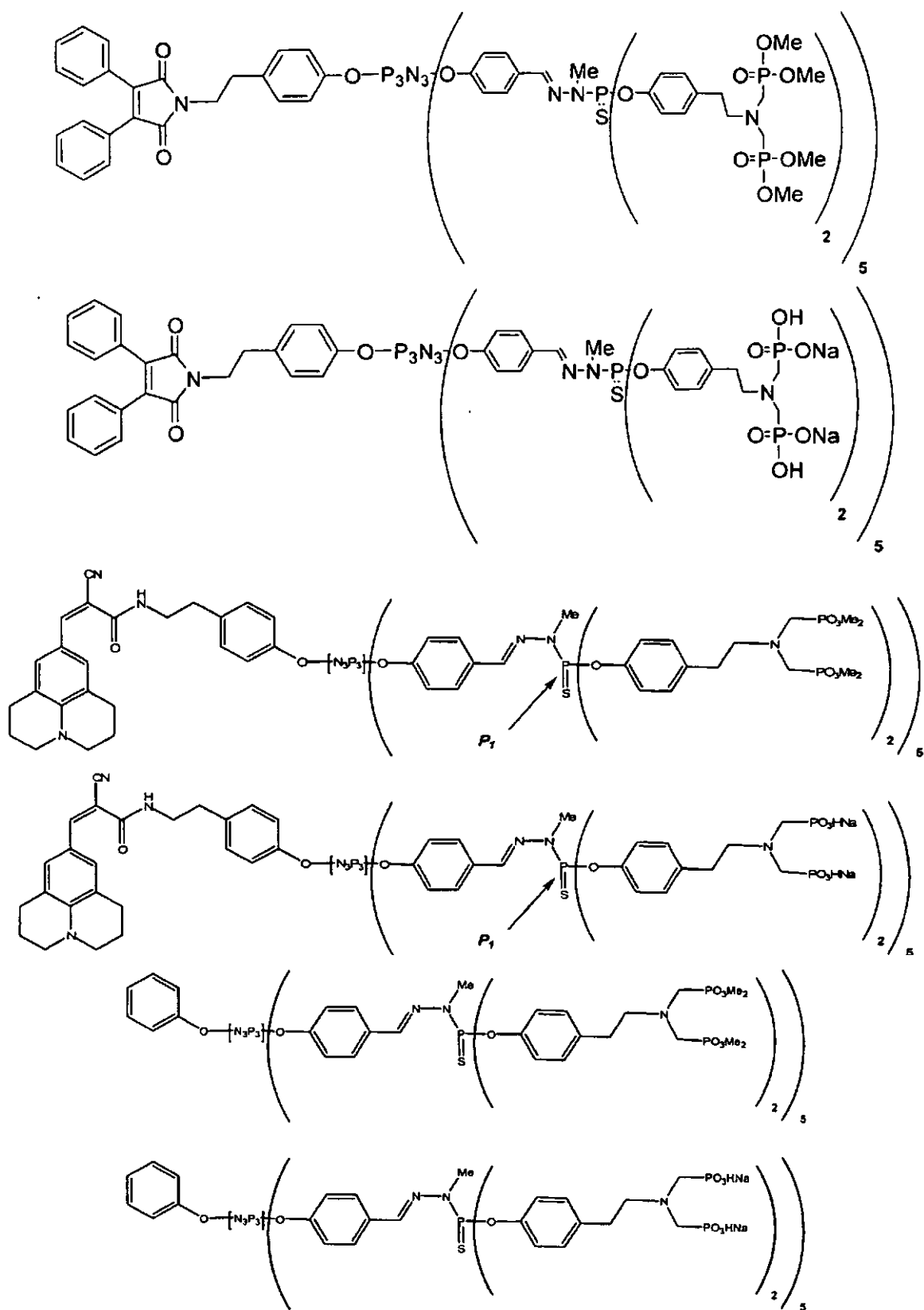


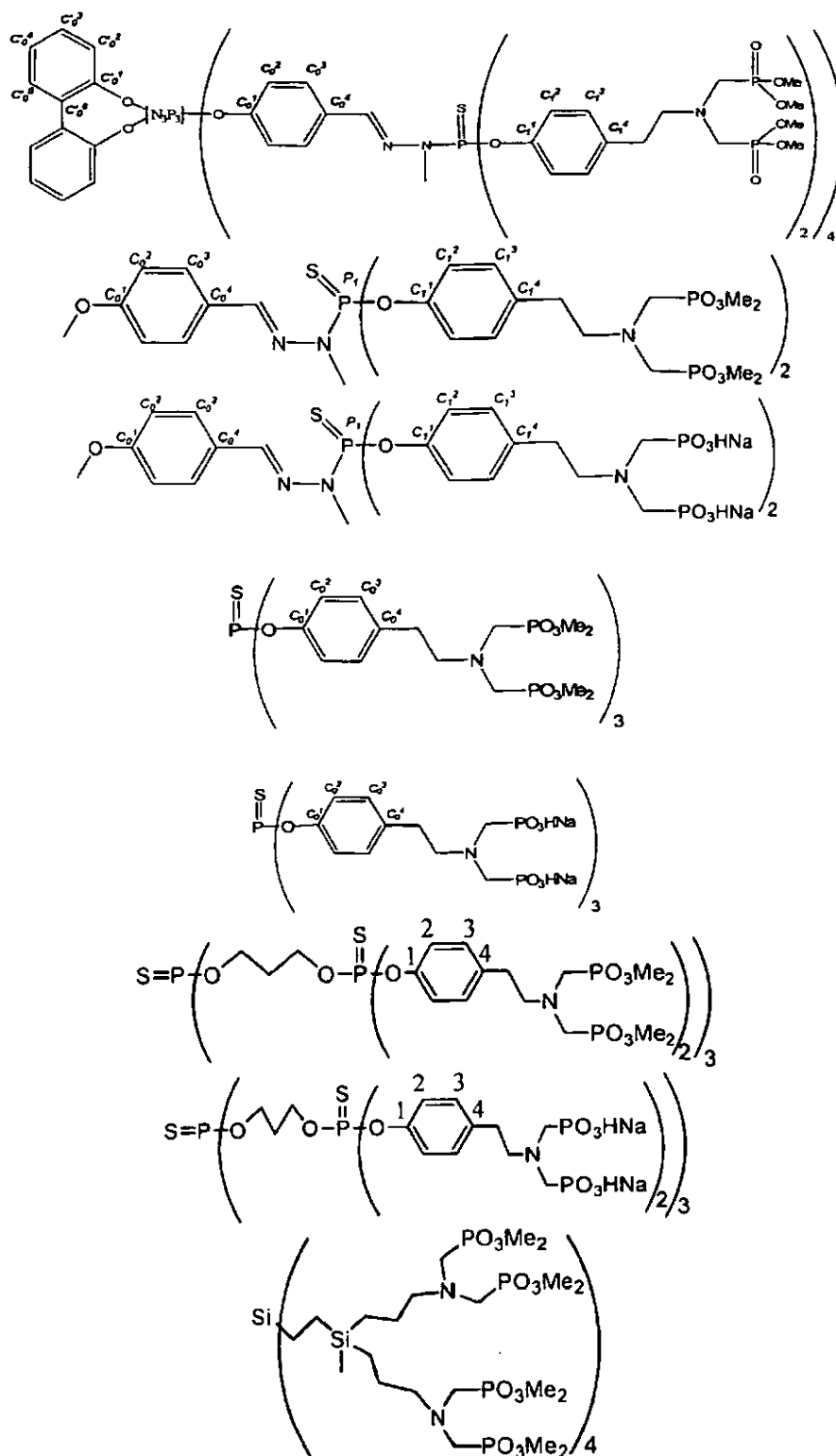


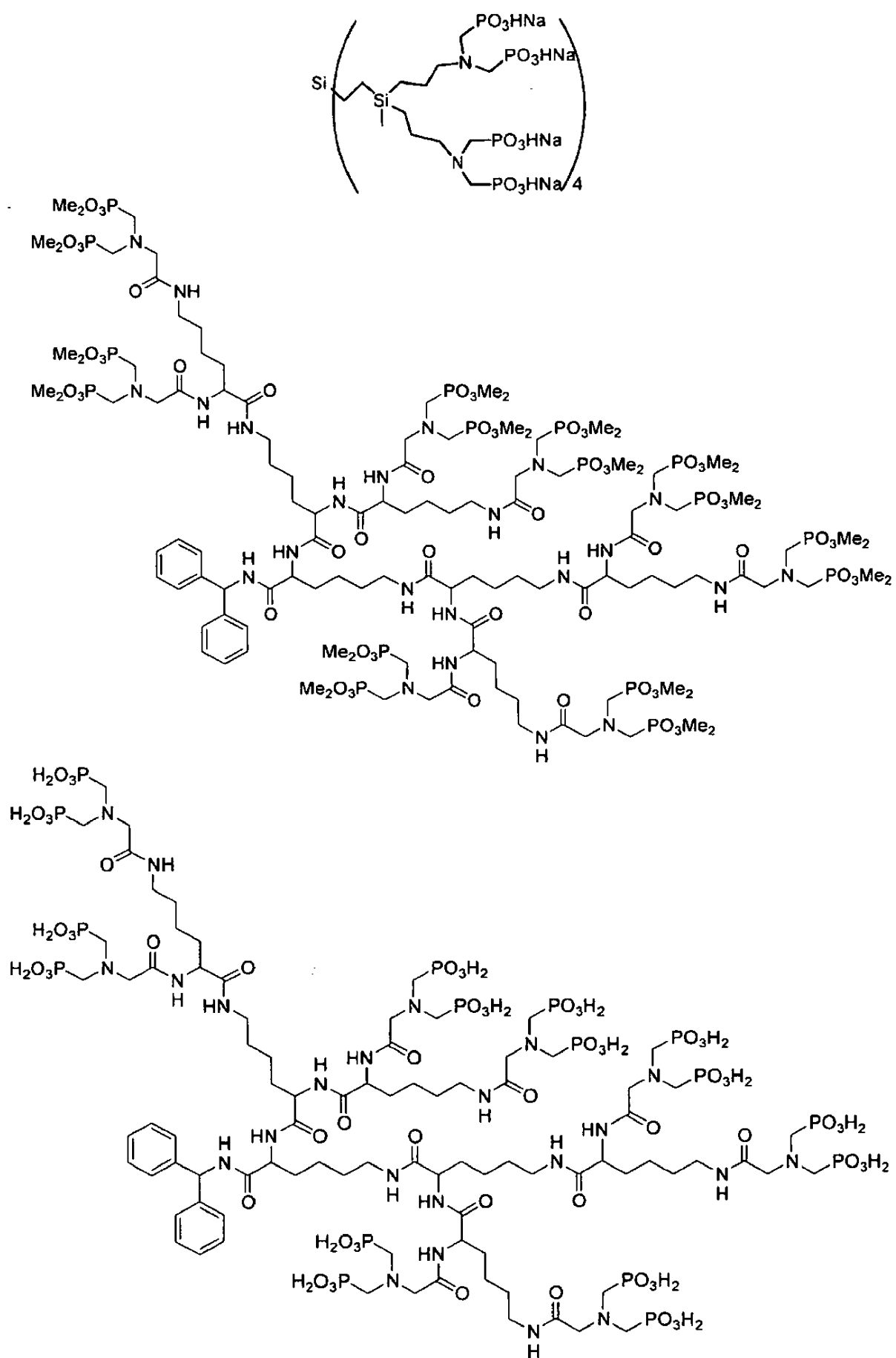


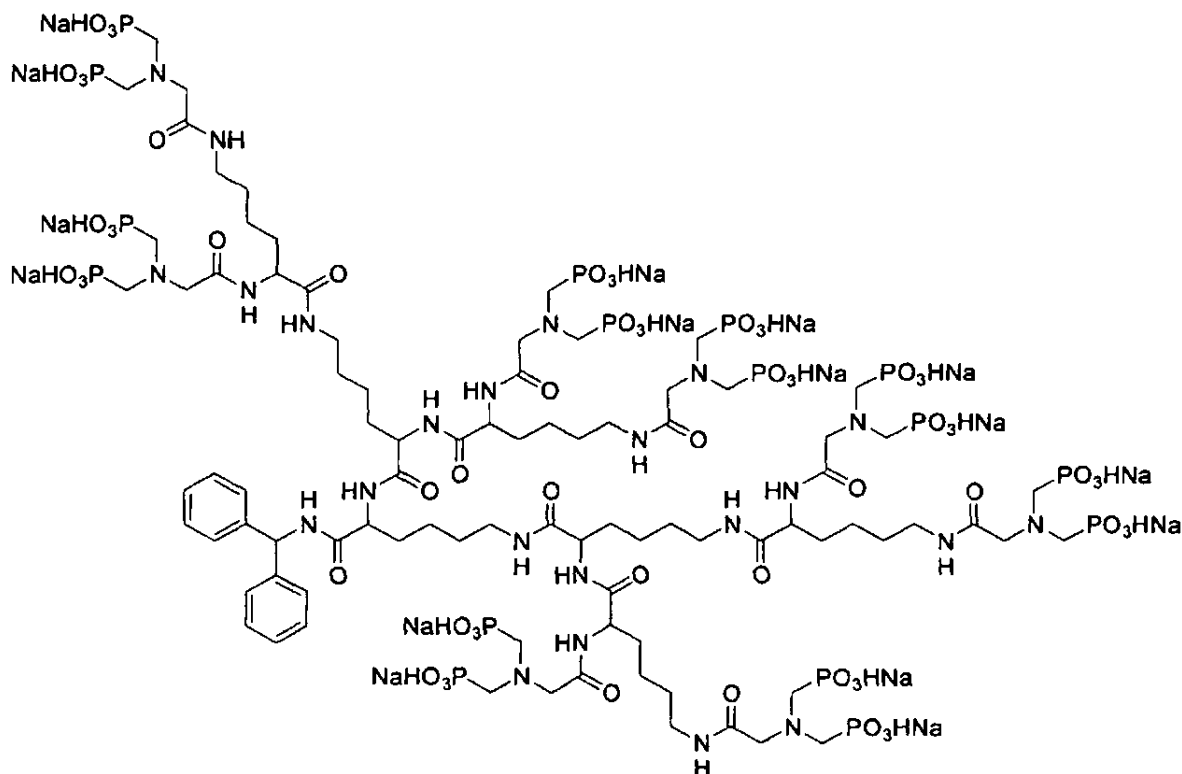












Según otro modo de realización particular de la invención, las células de la línea linfóide que expresan el receptor NKG2D son derivados de células NK, de linfocitos T $\alpha\beta$ CD8+ o de linfocitos T $\gamma\delta$, en particular de células NK.

La expresión "derivados" significa que las células de la invención son obtenidas en particular mediante estimulación del crecimiento de células NK, de linfocitos T $\alpha\beta$ CD8+ o de linfocitos T $\gamma\delta$.

En otro modo de realización particular de la invención, unas células de la línea monocitaria en cultivo son activadas por los dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas, correspondiendo la activación de las células de la línea monocitaria en particular:

- a un aumento del tamaño de las células activadas con respecto a las células no activadas, y/o
- a una disminución de la expresión de las moléculas de CMH de clase I y de clase II, o de la molécula CD14 con respecto a las células no activadas, y/o
- a un aumento de la translocación nuclear del factor NF κ B.

En otro modo de realización particular de la invención, las células de la línea monocitaria en cultivo presentan una apoptosis reducida con respecto a unas células de la línea monocitaria cultivadas en ausencia de dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas.

La presente invención se refiere también a un medio de cultivo celular, caracterizado porque contiene por lo menos un compuesto dendrimérico con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas.

Se designa por medio de cultivo celular un medio, sólido o líquido, que contiene el conjunto de los elementos necesarios para el crecimiento de células (nutrimentos, factores de crecimiento, etc.), en particular de células eucariotas. Tales medios son bien conocidos por el experto en la técnica.

Según un modo de realización particular de la invención, el medio de cultivo definido anteriormente comprende además por lo menos un factor de crecimiento y/o de activación de las células NK.

Tales factores de crecimiento y/o de activación de las células NK pueden ser unas interleucinas, pero también unos interferones de tipo α o β .

Según otro modo de realización preferido de la invención, el medio de cultivo definido anteriormente comprende por lo menos una interleucina seleccionada de entre el grupo que comprende: IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, o IL-21.

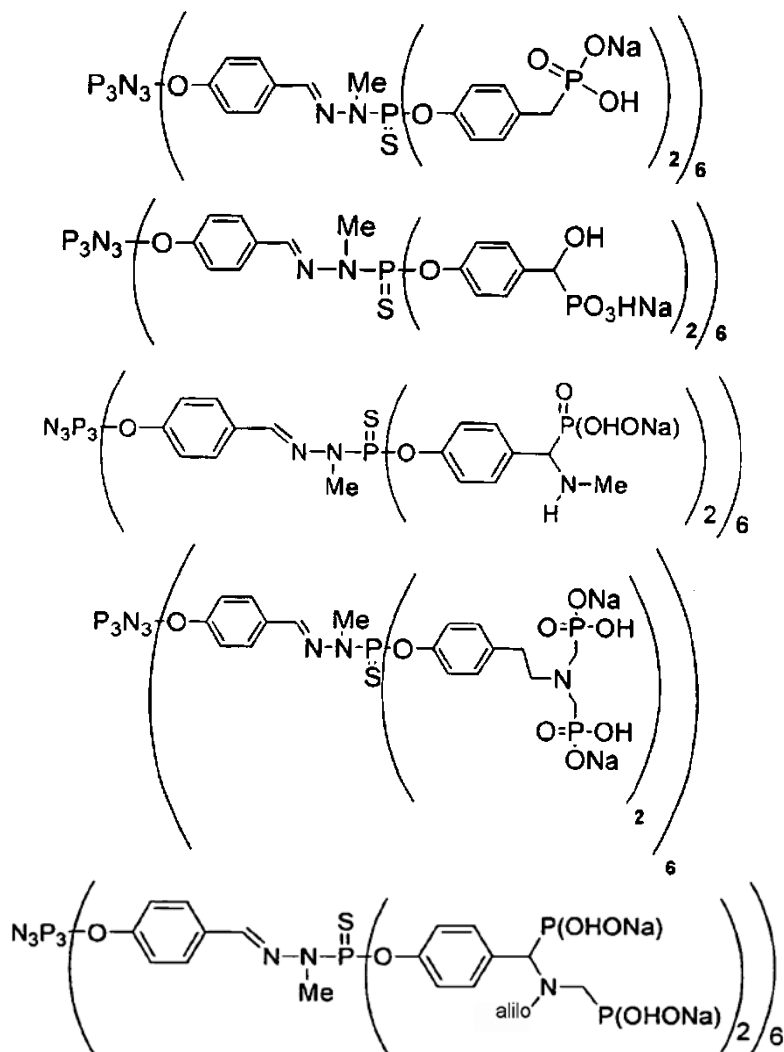
5 Estas interleucinas son habitualmente utilizadas para el cultivo de células, en particular de células NK. Ventajosamente, en presencia de los dendrímeros de la invención, la concentración de estos compuestos en los medios de cultivo puede reducirse con respecto a los medios de cultivo estándares, lo que permite en particular disminuir el coste de dichos medios.

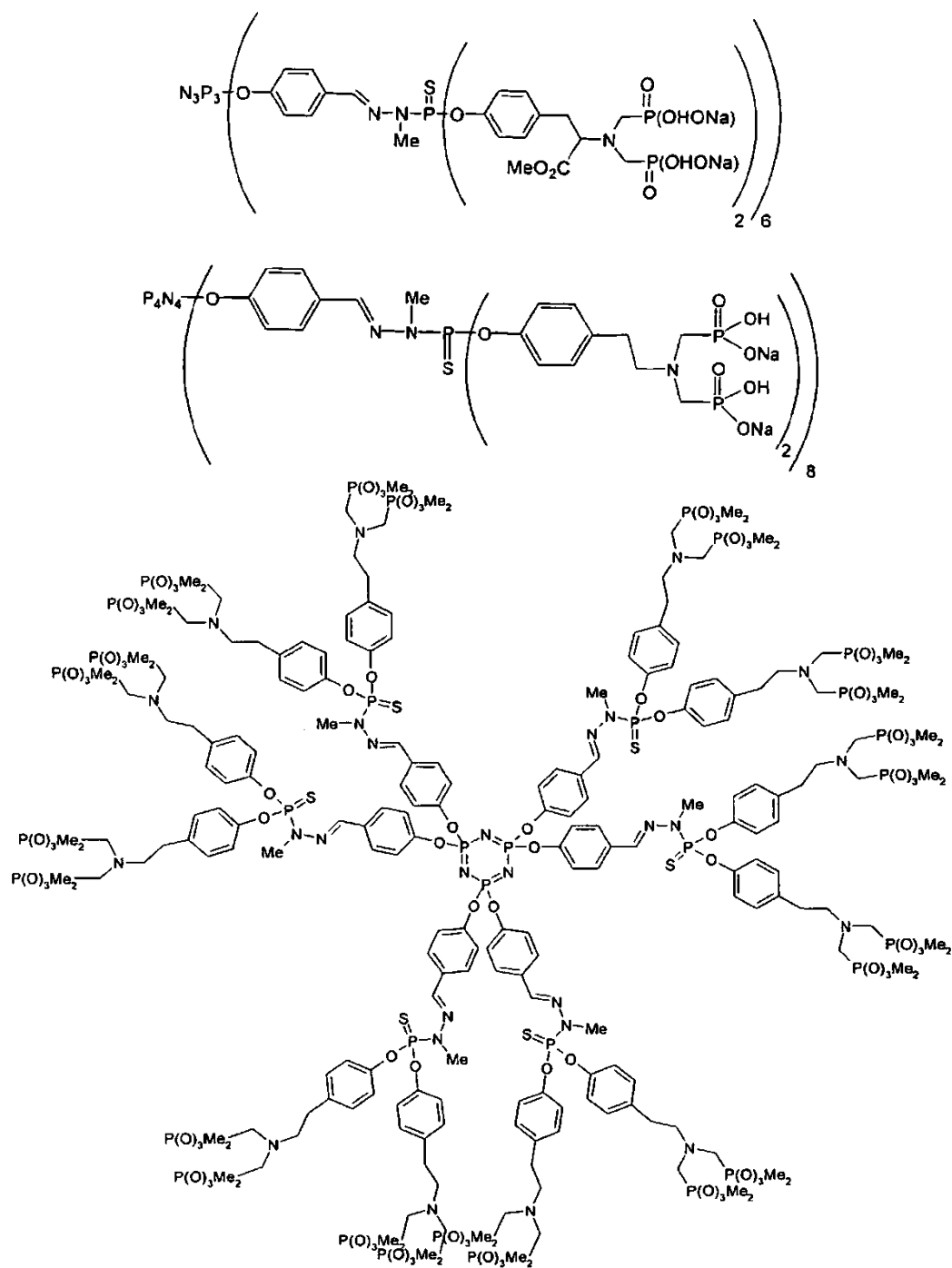
10 Según otro modo de realización preferido de la invención, el medio de cultivo definido anteriormente comprende por lo menos un compuesto dendrimérico con terminaciones monofosónicas o bisfosónicas en asociación con la IL-2.

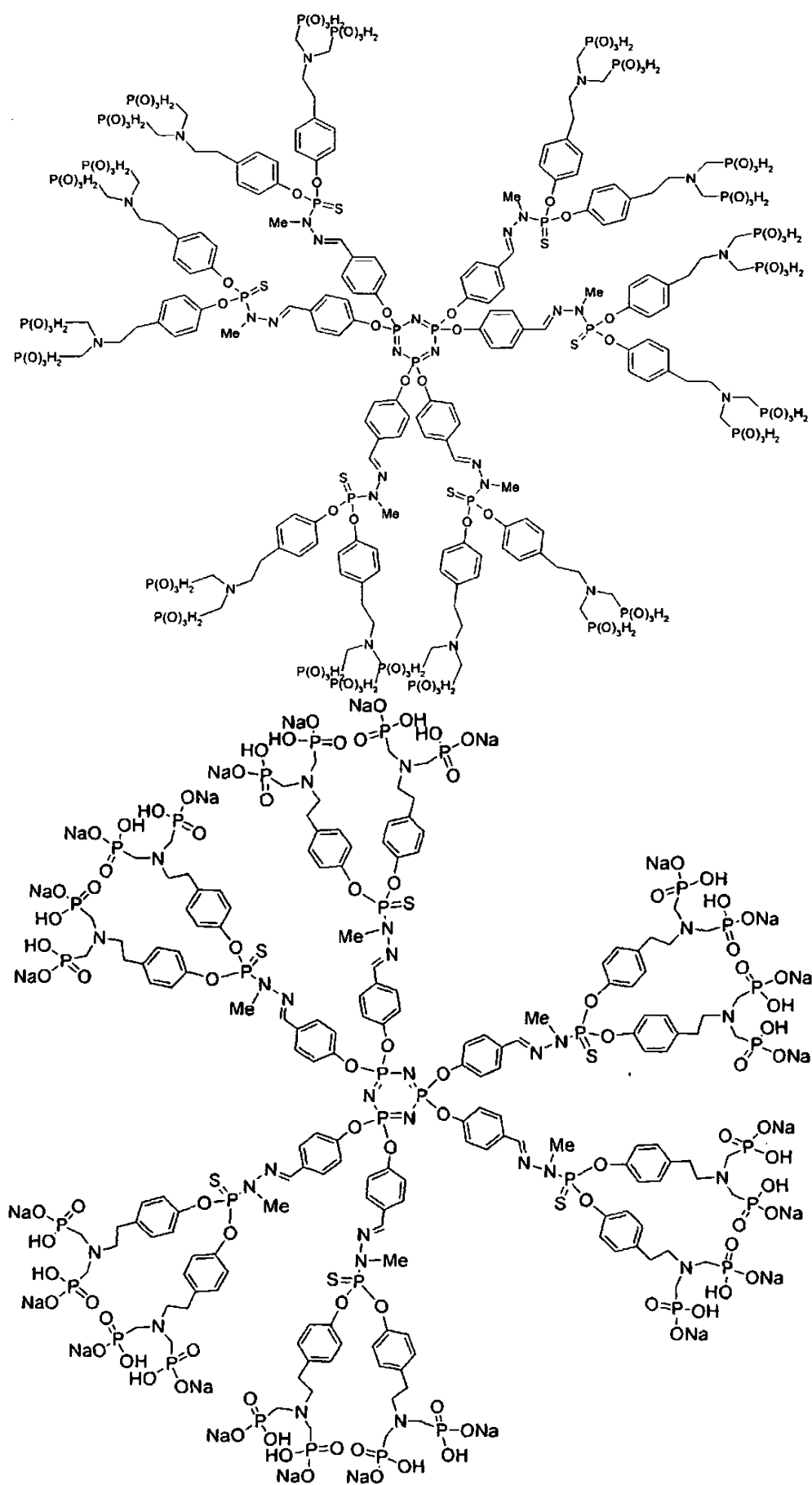
Preferentemente, la IL-2 utilizada es la IL-2 humana recombinante, producida en un sistema procariota (*Escherichia coli* por ejemplo) o eucariota (líneas celulares humanas o de insectos por ejemplo).

15 Según aún otro modo de realización preferido de la invención, el compuesto dendrimérico comprendido en el medio de cultivo, tal como se ha definido anteriormente, corresponde a los dendrímeros tales como se han definido anteriormente.

20 Según un modo de realización particularmente preferido de la invención, el compuesto dendrimérico comprendido en el medio de cultivo tal como se ha definido anteriormente corresponde a los dendrímeros definidos a continuación:







o a GC0, GC1 o GC2, en particular a GC1.

Según un modo de realización muy particularmente preferido de l'invention, el medio de cultivo tal como se ha definido anteriormente se caracteriza porque comprende el compuesto GC1 a la concentración de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 μm , en particular aproximadamente 20 μm , en asociación con la IL-2 a la concentración de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 unidades por ml, que corresponde a una concentración de aproximadamente 4 a aproximadamente 40 ng por ml, en particular aproximadamente 400 unidades por ml, que corresponde a aproximadamente 16 ng/ml, y porque la IL-a corresponde a la IL-2 recombinante humana.

La presente invención se refiere también a un procedimiento de preparación de composiciones celulares enriquecidas en células de la línea linfóide que expresan el receptor NKG2D, en particular en células NK, caracterizado porque comprende una etapa que reúne una muestra biológica con un dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas.

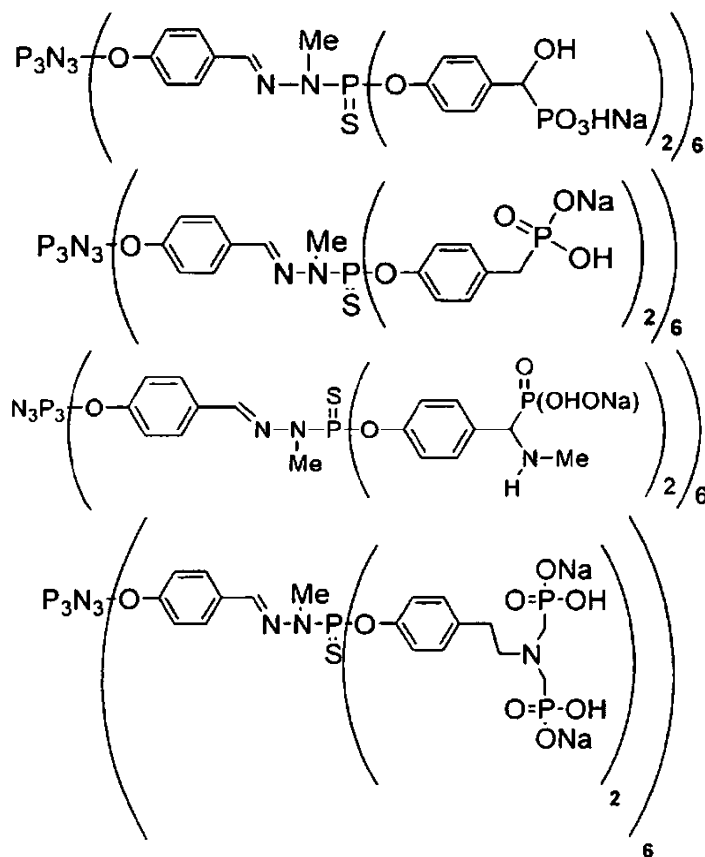
En un modo de realización particular, el procedimiento anterior se caracteriza porque comprende unas células de la línea linfóide y/o unas células de la línea monocitaria.

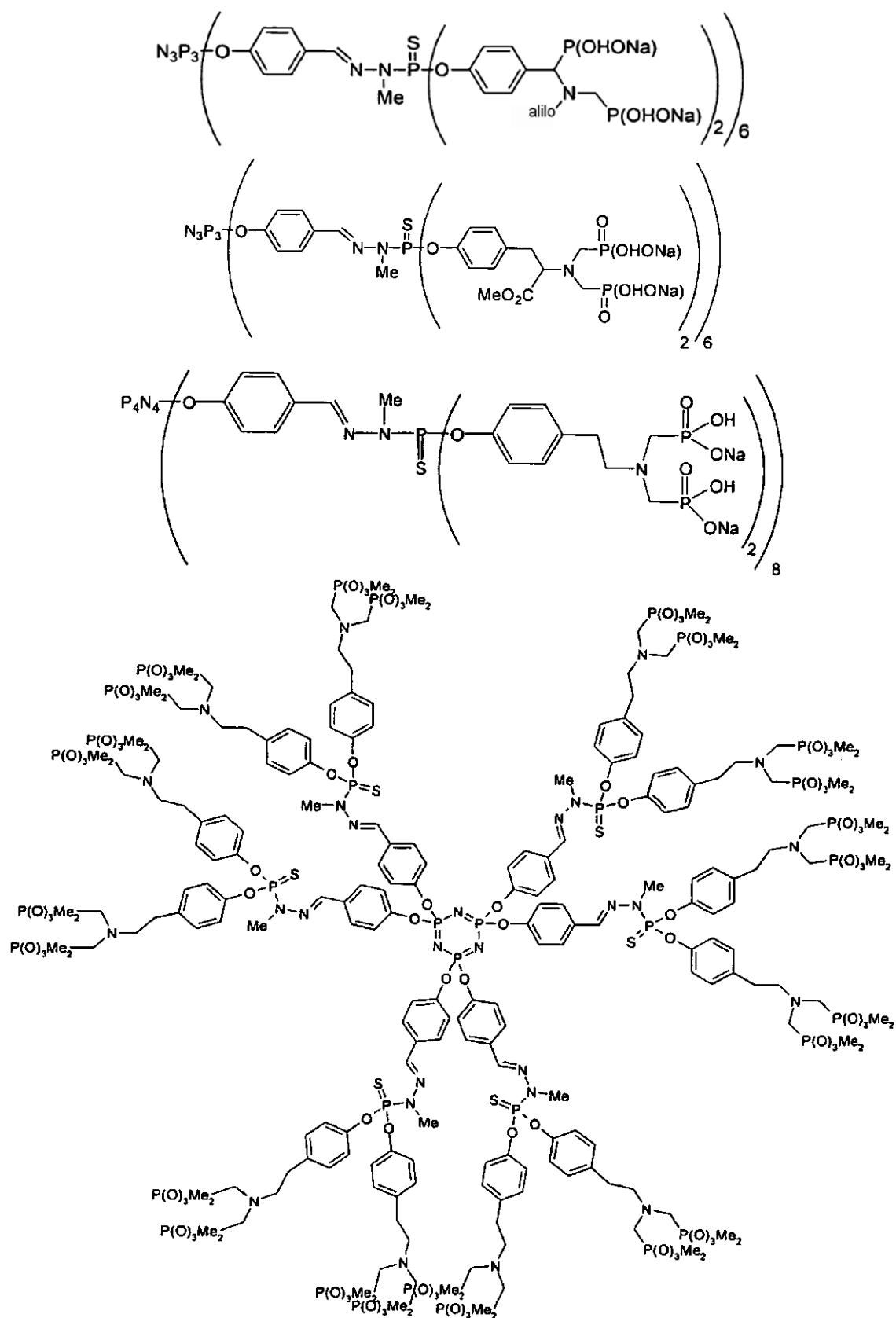
Según un modo de realización preferido del procedimiento tal como se ha definido anteriormente, la muestra biológica está constituida por sangre humana, en particular por una fracción celular mononucleada de una muestra de sangre periférica humana.

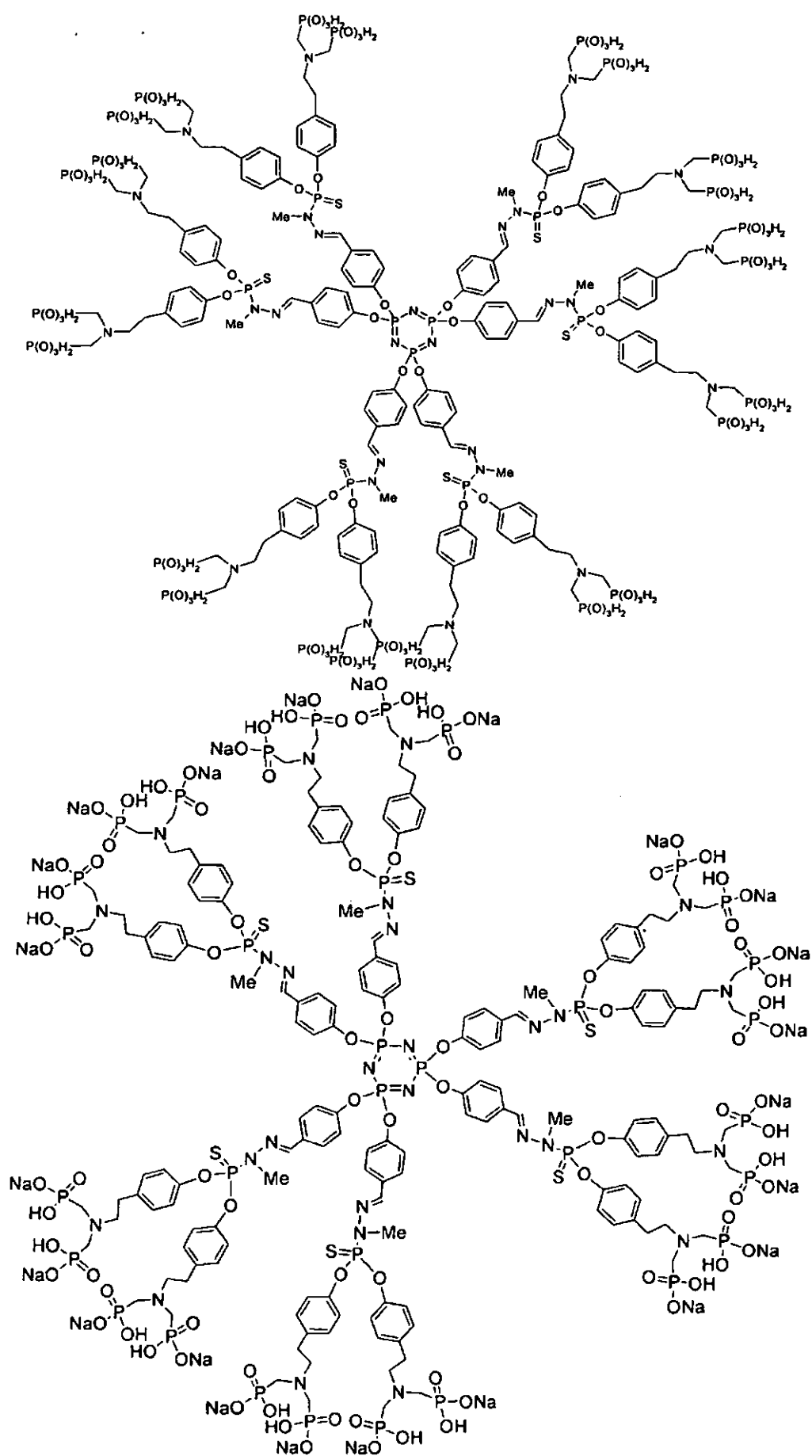
Las fracciones celulares mononucleadas de la sangre periférica (PBMC) se preparan según unos métodos bien conocidos por el experto en la técnica y en particular mediante centrifugación sobre gradiente de densidad, tal como se describe en los ejemplos.

Según otro modo de realización preferido del procedimiento tal como se ha definido anteriormente, el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros tales como se los definidos anteriormente.

Según un modo de realización muy particularmente preferido del procedimiento tal como se ha definido anteriormente, el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros de fórmulas siguientes:







o a GC0, GC1 o GC2, en particular a GC1.

La presente invención se refiere también a unas composiciones celulares enriquecidas en células de la línea linfoide que expresan el receptor NKG2D, en particular en células NK, tales como los obtenidos mediante el procedimiento definido anteriormente.

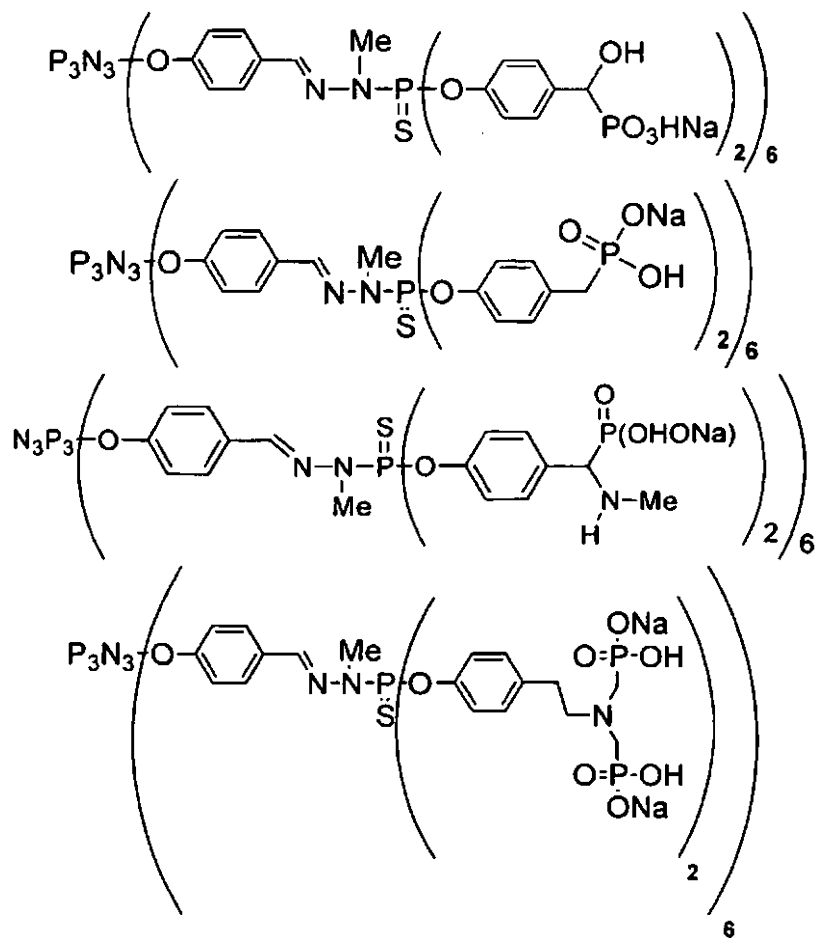
Según un modo de realización preferido de la invención, las composiciones celulares definidas anteriormente comprenden también un dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas, en particular GC1.

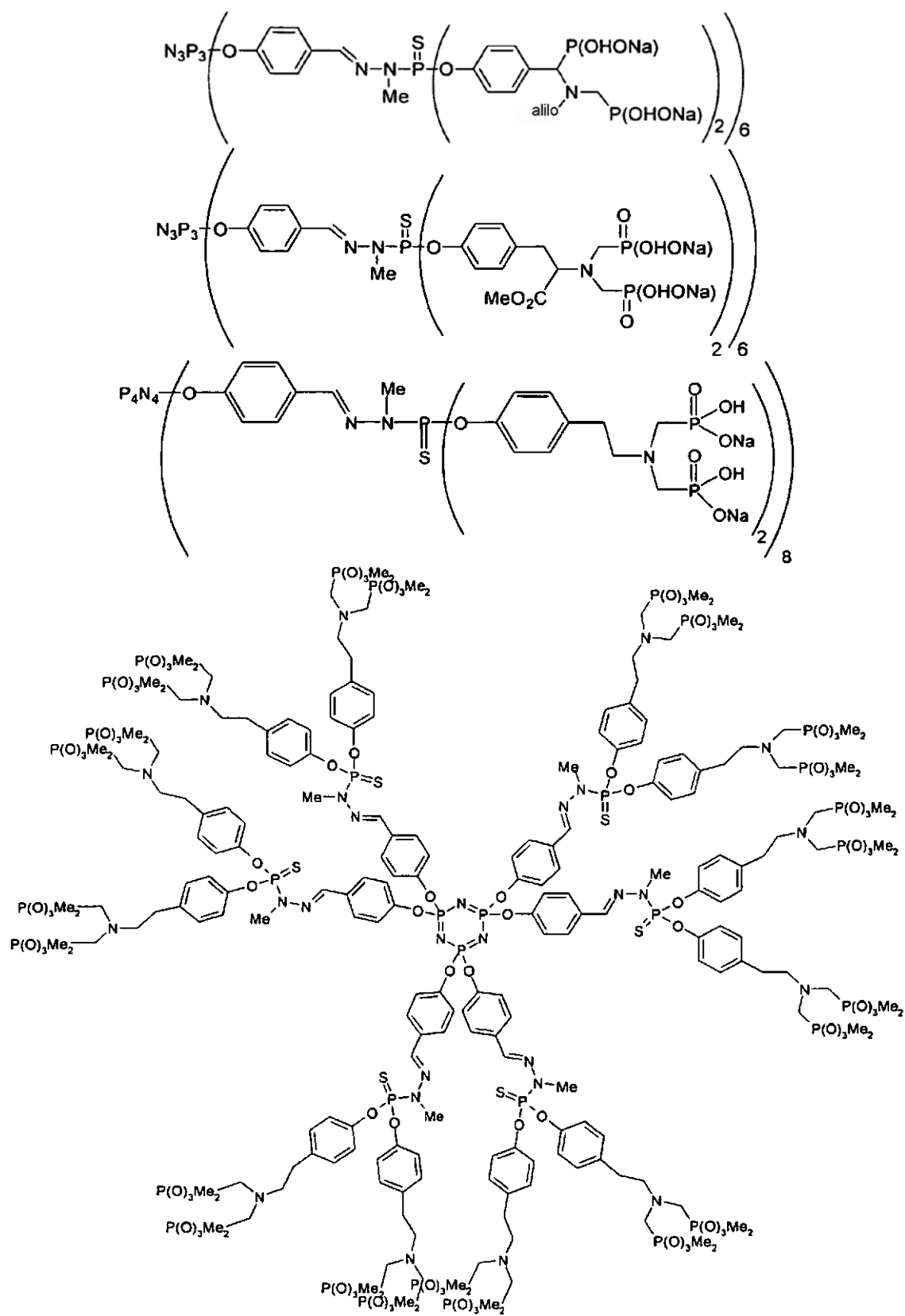
La presente invención se refiere también a un procedimiento de preparación de monocitos activados o de composiciones celulares que comprenden unos monocitos activados, caracterizado porque comprende una etapa que reúne una muestra biológica que comprende unos monocitos con un dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas.

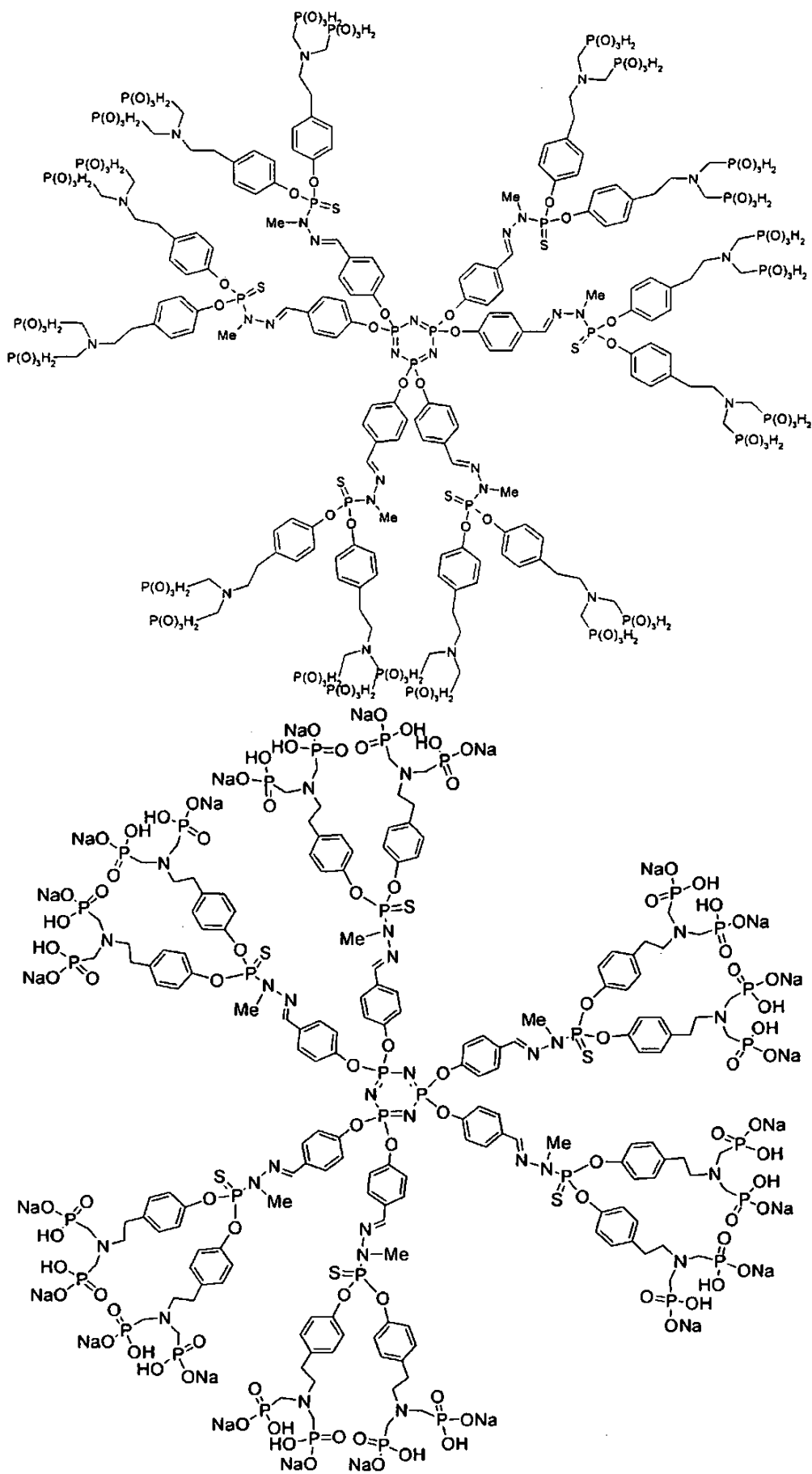
En un modo de realización preferido del procedimiento de preparación de monocitos activados o de composiciones celulares que comprenden unos monocitos activados anteriores, la muestra biológica está constituida por sangre humana, en particular por una fracción celular mononucleada de una muestra de sangre periférica humana.

En un modo de realización preferido del procedimiento de preparación de monocitos activados o de composiciones celulares que comprenden unos monocitos activados anteriores, el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros tales como se han definido anteriormente.

En un modo de realización preferido del procedimiento de preparación de monocitos activados o de composiciones celulares que comprenden unos monocitos activados anteriores, el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros de fórmulas siguientes:







o a GC0, GC1 o GC2, en particular a GC1.

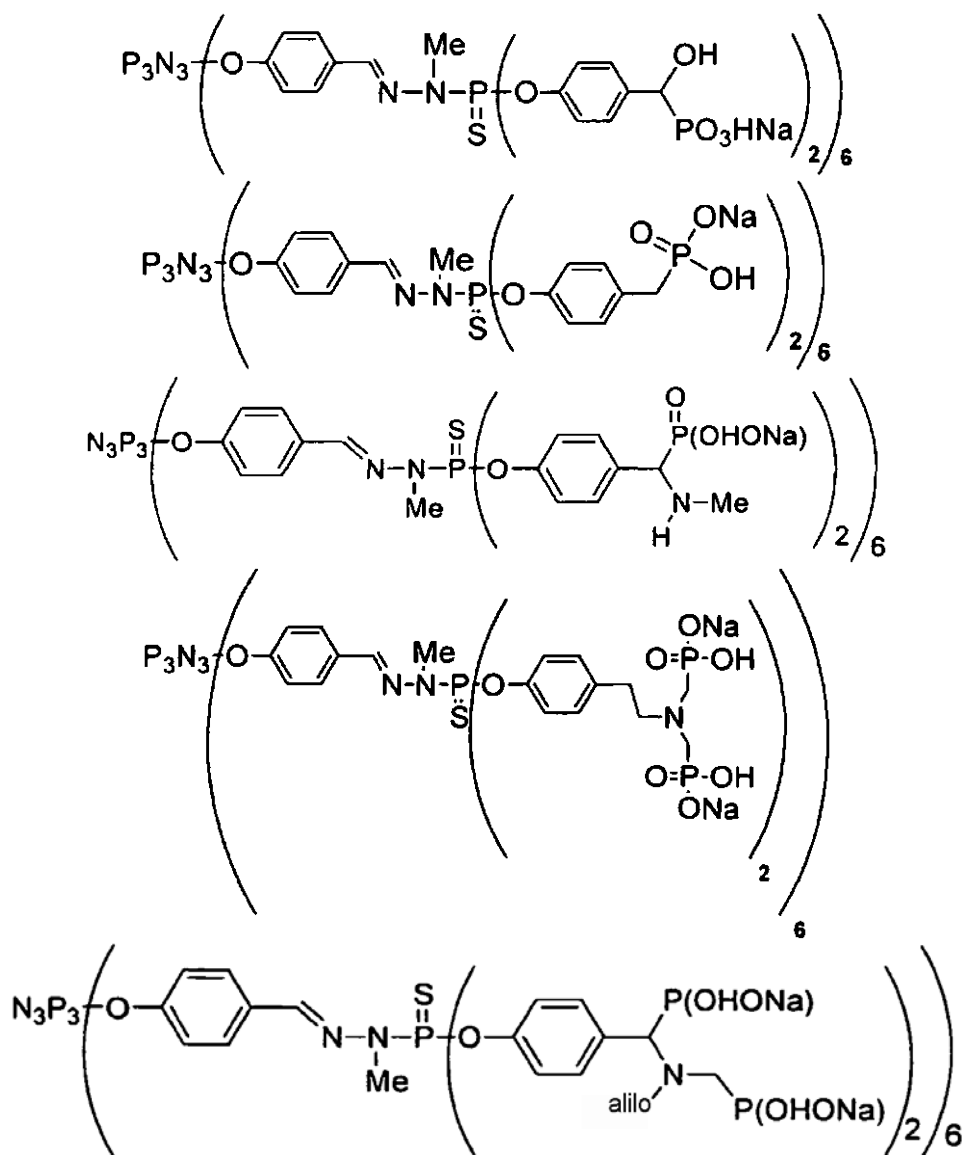
En un modo de realización particular, el procedimiento definido anteriormente comprende una etapa suplementaria de purificación de los monocitos activados a partir de una composición celular que comprende unos monocitos activados.

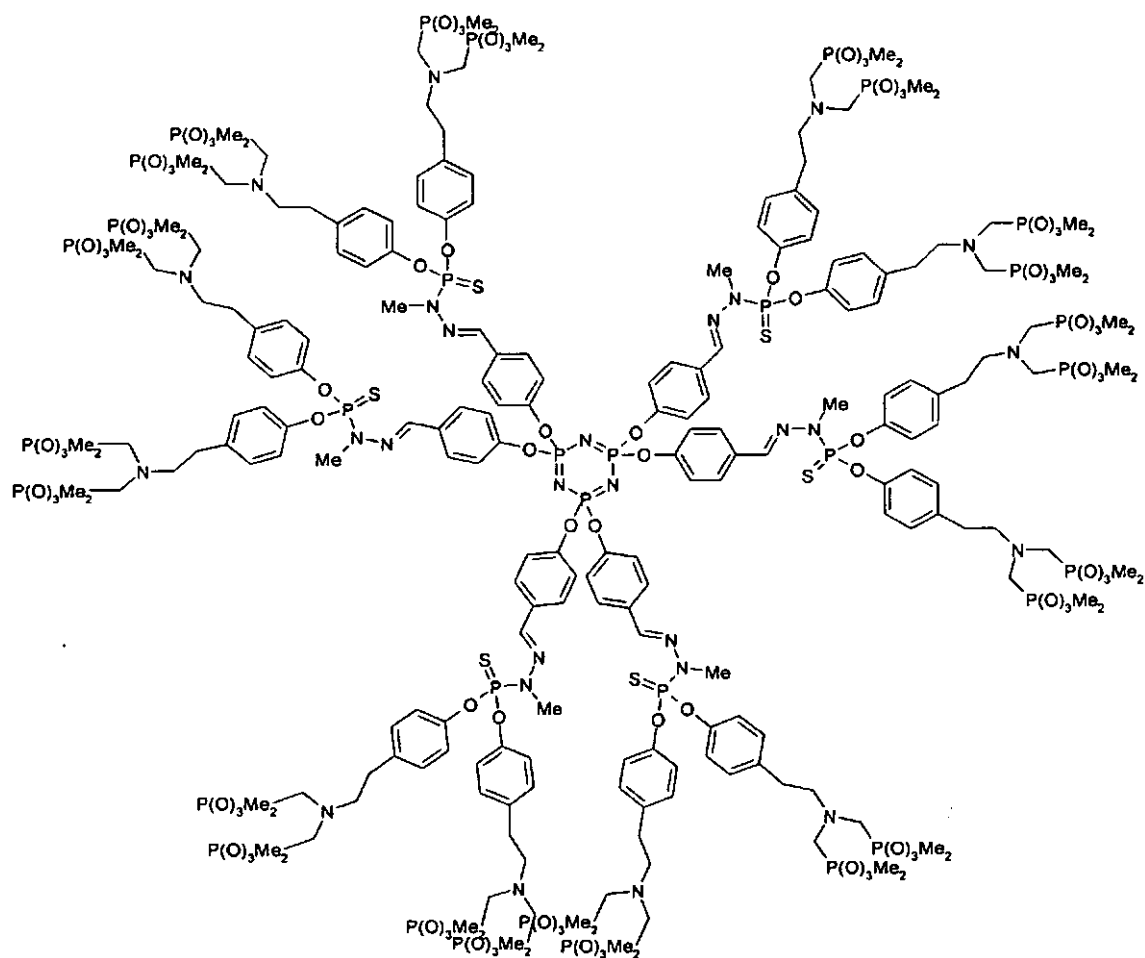
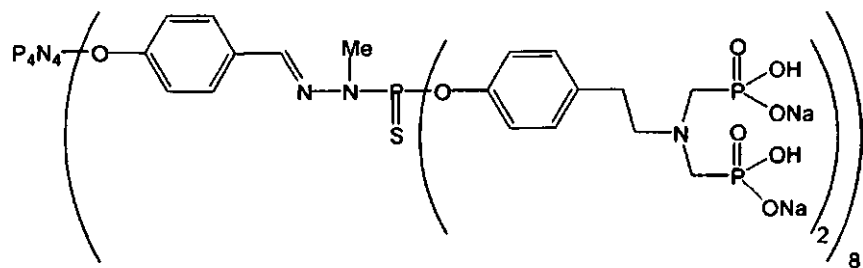
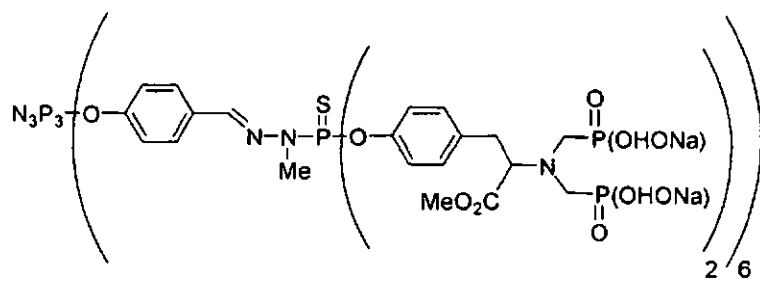
La presente invención se refiere también a los monocitos activados o a las composiciones celulares que comprenden unos monocitos activados tales como los obtenidos mediante el procedimiento definido anteriormente.

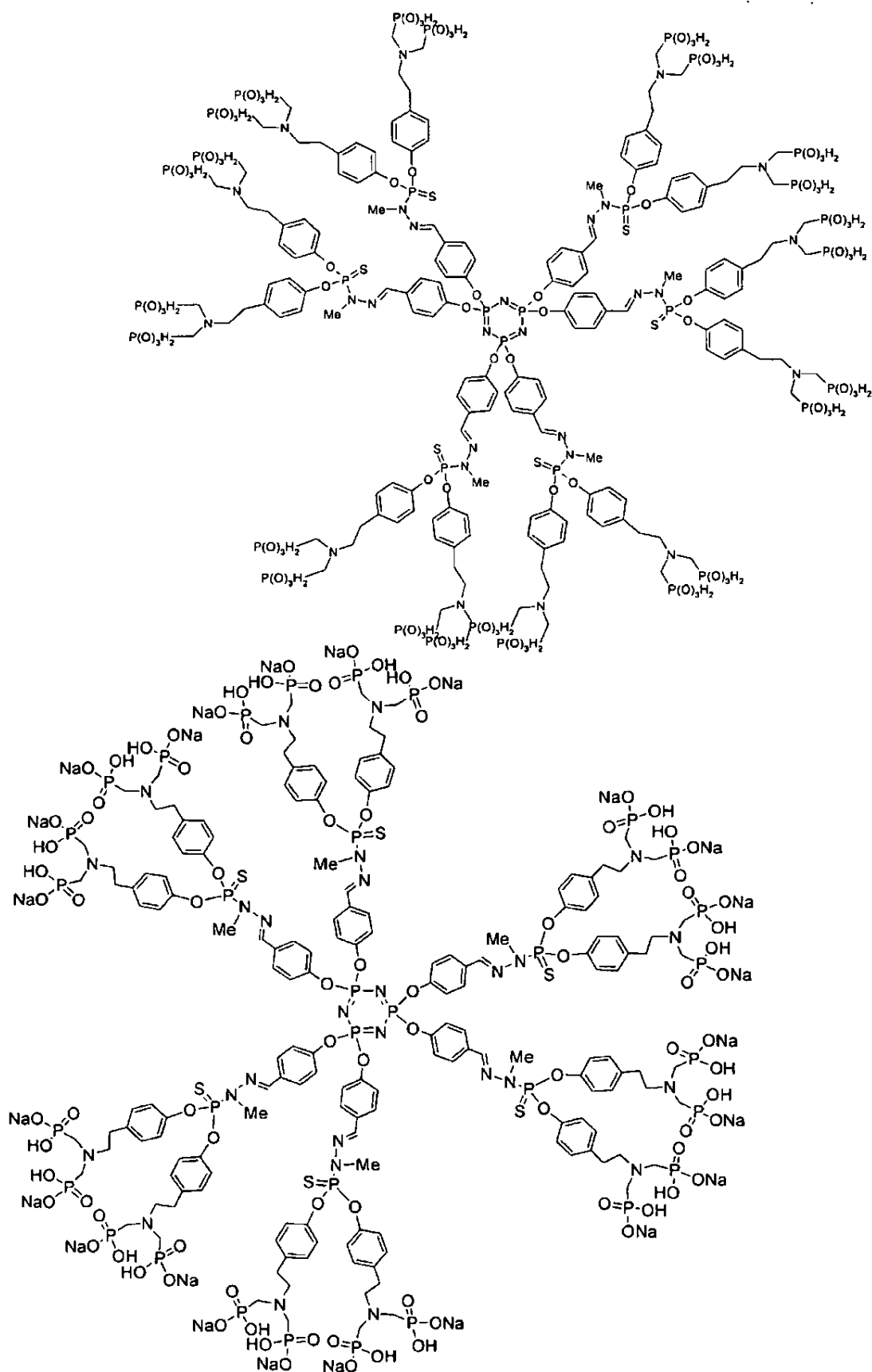
La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, como sustancia activa, unas células linfoides que expresan el receptor NKG2D, en particular unas células NK, y por lo menos un dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según un modo de realización preferido de la composición farmacéutica, el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros tales como los definidos anteriormente.

Según otro modo de realización preferido de la composición farmacéutica definida anteriormente, el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros de fórmulas siguientes:







o a GC0, GC1 o GC2, en particular a GC1.

Según otro modo de realización preferido de la composición farmacéutica definida anteriormente, esta contiene como sustancia activa una composición celular enriquecida en células de la línea linfóide que expresan el receptor NKG2D tal como se ha definido anteriormente y/o unos monocitos activados o una composición celular que comprende unos monocitos activados tales como los definidos anteriormente, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Según aún otro modo de realización particular de la composición farmacéutica definida anteriormente, esta conviene para la administración a un individuo de una dosis unitaria de aproximadamente 10^5 a aproximadamente $5 \cdot 10^9$ células linfóides que expresan el receptor NKG2D, en particular de células NK.

La presente invención se refiere también a la utilización de células linfóides que expresan el receptor NKG2D, en particular de células NK, y de GC1 para la preparación de medicamentos destinados a tratar y/o prevenir los cánceres, incluyendo los tumores de tejidos hematopoyéticos, tales como las leucemias mieloides o los linfomas anaplásicos, y los melanomas.

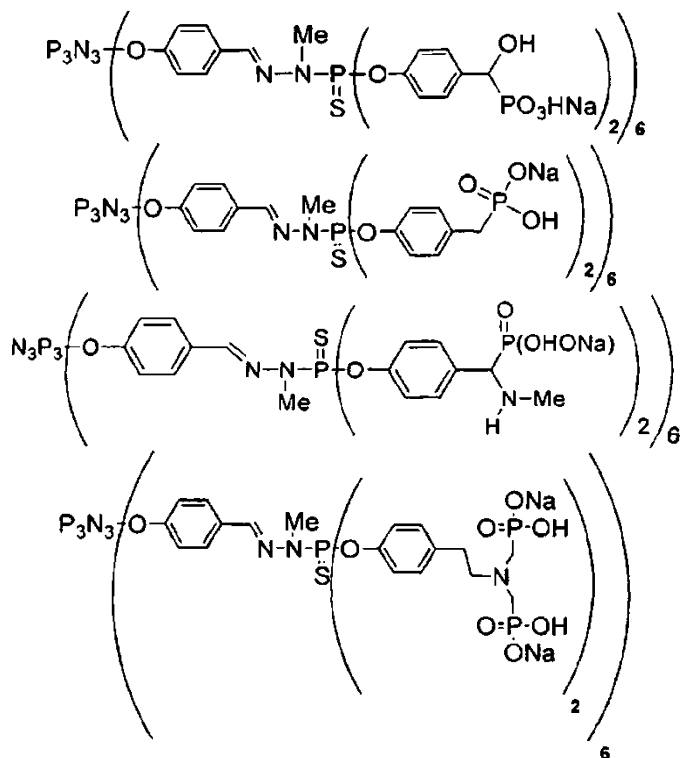
Las células según la invención poseen una actividad citolítica dirigida contra las células cancerígenas. Estas células pueden ser por lo tanto administradas a un paciente que padece un cáncer a fin de destruir *in vivo* los tumores que éste tiene. Ventajosamente, estas células pueden ser preparadas bien a partir de muestras biológicas procedentes del paciente en sí, o bien a partir de un donante sano.

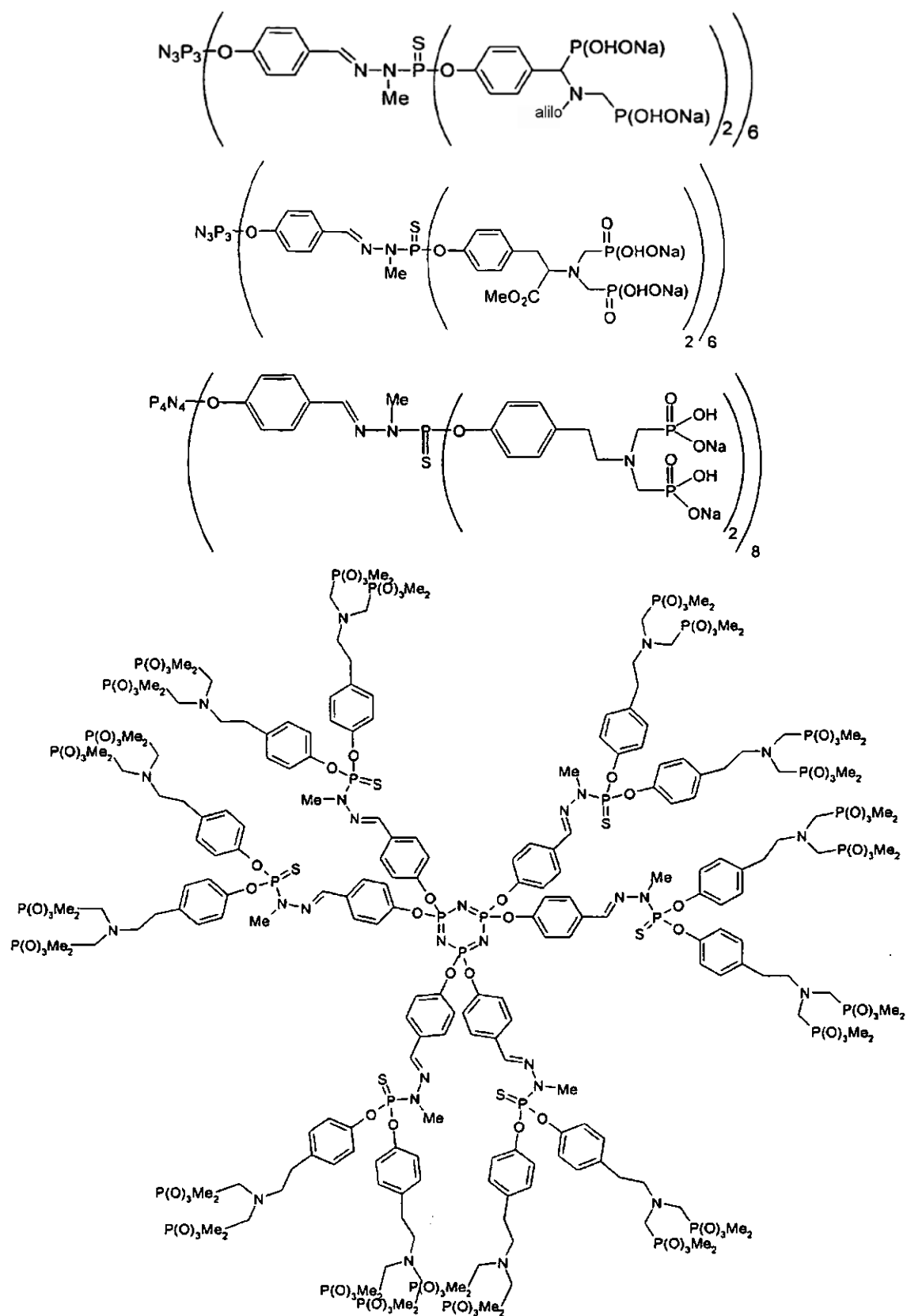
La invención se refiere más particularmente a la utilización de una composición celular enriquecida en células de la línea linfóide que expresan el receptor NKG2D tal como se ha definido anteriormente y/o unos monocitos activados o una composición celular que comprende unos monocitos activados tales como se han definido anteriormente para la preparación de medicamentos destinados a tratar y/o prevenir los cánceres, incluyendo los tumores de tejidos hematopoyéticos, tales como las leucemias mieloides o los linfomas anaplásicos, y los melanomas.

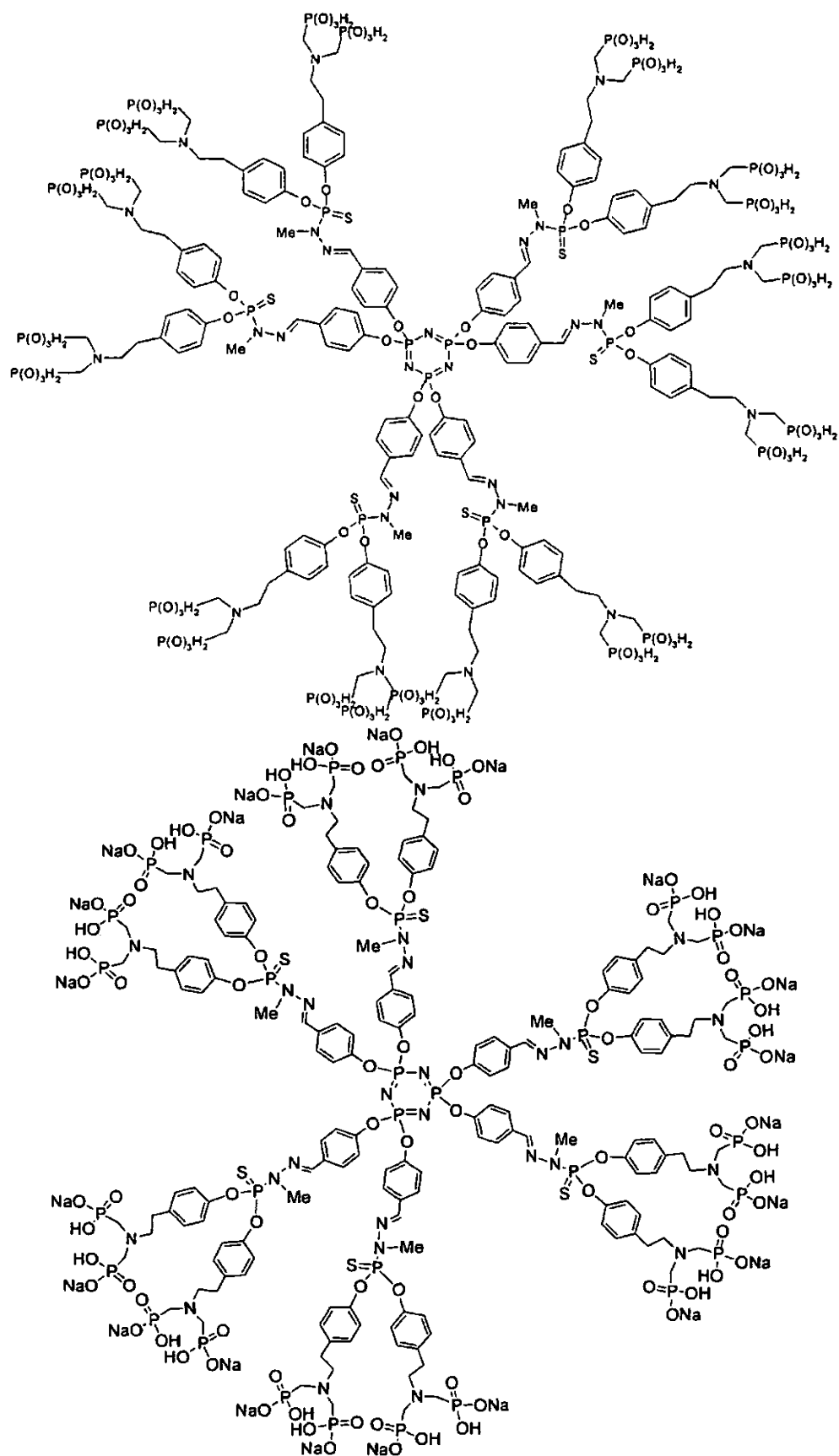
La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene, como sustancia activa, por lo menos un dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere más particularmente a una composición farmacéutica que contiene, como sustancia activa, por lo menos un dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas tal como se ha definido anteriormente, caracterizado porque el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros tales como los definidos anteriormente.

Según un modo de realización preferido de la composición farmacéutica que contiene, como sustancia activa, por lo menos un dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas, tal como se han definido anteriormente, el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros de fórmulas siguiente:







o a GC0, GC1 o GC2, en particular a GC1.

Ventajosamente, los dendrímeros de la invención se pueden administrar directamente a un paciente a fin de producir sus efectos *in vivo*. Estos efectos pueden pasar particularmente por la estimulación selectiva del crecimiento de las células NK en el organismo, permitiendo así reforzar las defensas anticancerígenas de dicho paciente.

- 5 Los dendrímeros utilizados en el ámbito de la invención y en los que uno o dos enlaces susceptibles de ser establecidos por el núcleo central están unidos a unos grupos de enlace, idénticos o diferentes, constituidos

o bien por una parte de las cadenas de enlace definidas anteriormente,
o bien por un átomo de hidrógeno,

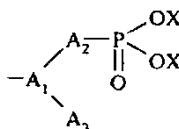
- 10 o bien por grupos hidrocarbonados que comprenden de 1 a 500 átomos de carbono,

son nuevos.

- 15 Para ello, la presente invención se refiere también a unos dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas de generación n que comprenden un núcleo central \S de valencia m , representando m un número entero de 3 a 20, en particular de 3 a 10 y más particularmente de 3 a 8, estableciendo el núcleo $m-2$ o $m-1$ enlaces con respectivamente $m-2$ o $m-1$ cadenas de enlace idénticas constituidas:

- 20 • o bien por unas cadenas de generación fijadas en arborescencia alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, estando por lo menos una cadena intermedia eventualmente fijada en el extremo de cada cadena de la generación más alejada del núcleo central, y estando un grupo terminal fijado en el extremo de cada cadena de la generación más alejada del núcleo o, llegado el caso, en el extremo de cada cadena intermedia,
o
- 25 • o bien por unas cadenas intermedias fijadas alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, estando un grupo terminal fijado en el extremo de cada cadena intermedia;

estando representado dicho grupo terminal por la fórmula:

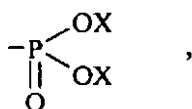


- 30 en la que

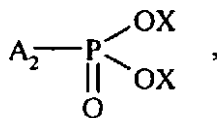
- 35 A_1 representa N; un grupo $P=Y$, en el que Y representa O, S, o ningún átomo; un grupo $N-R$; o un grupo $C-R$; con R representando H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo $-NR'R''$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-NO_2$, un grupo $-CN$, un grupo $-CF_3$, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R' y R'' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- 45 A_2 representa un enlace simple o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, cada uno de dichos eslabones contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre un átomo de azufre, de oxígeno, de fósforo, o de nitrógeno, más preferentemente de nitrógeno, y estando eventualmente sustituidos por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre H, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un grupo $-NO_2$, un grupo $-NRR'$, un grupo $-CN$, un grupo $-CF_3$, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo o heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R y R' , independientemente uno del otro, H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo $-NR''R'''$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-NO_2$, un grupo $-CN$, un grupo $-CF_3$, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
- 60

A₃ representa H, o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el azufre, el nitrógeno, el fósforo, o el silicio, más preferentemente el nitrógeno, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un grupo seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR''R''', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, o



en particular A₃ puede representar



siendo cada uno de los A₂ idénticos o diferentes;

cada OX, idéntico o diferente para cada grupo fosfónico, representa OH, OAlquilo, en el que el grupo alquilo comprende de 1 a 16 átomos de carbono, OArilo, en el que el grupo arilo comprende de 6 a 24 átomos de carbono, OAralquilo, en el que el grupo aralquilo comprende de 7 a 24 átomos de carbono, OSiR'₁R'₂R'₃, en el que R'₁, R'₂ y R'₃, idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, o O'M⁺, en el que M⁺ es un catión de elementos del grupo IA, IB, IIA, IIB o IIIA, IIIB de la clasificación periódica de los elementos, preferentemente M⁺ se selecciona de entre los cationes de los átomos de sodio, de potasio, de cobre, de calcio, de bario, de zinc, de magnesio, de litio y de aluminio, o de grupos hidrocarbonados de 1 a 100 átomos de carbono, o nitrogenados de 0 a 100 átomos de carbono, tal como NR₁R₂R₃R₄⁺, en el que, independientemente los unos de los otros, R₁, R₂, R₃ y R₄ representan H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR''R''', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

n representa un número entero de 0 a 12;

estando el o los 2 enlaces restantes fijados a unos grupos de enlace, idénticos o diferentes, eventualmente unidos juntos, en particular por medio de un enlace covalente, constituidos

o bien por una parte de las cadenas de enlace definidas anteriormente,

o bien por un átomo de hidrógeno,

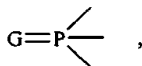
o bien por grupos hidrocarbonados que comprenden de 1 a 500 átomos de carbono,

estando dichos grupos hidrocarbonados constituidos particularmente por H o por una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de silicio o de azufre, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo >C=NR, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR''R''', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, siendo el primer eslabón de dicha cadena hidrocarbonada preferentemente un oxígeno o un nitrógeno.

representando dicho núcleo central § un grupo que comprende de 1 a 500 átomos, y que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo o el silicio,

siendo seleccionado de entre:

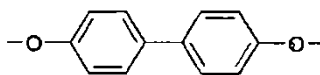
- un átomo de nitrógeno o un átomo de silicio,
- un grupo de fórmula



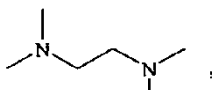
en la que G representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno, de azufre, de selenio, de telurio o un grupo =NR, con R representando H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, tal como el grupo tiofosforilo de fórmula



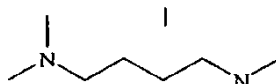
- un grupo bis-feniloxi de fórmula



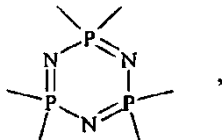
- un grupo 1,2-diamino-etano de fórmula



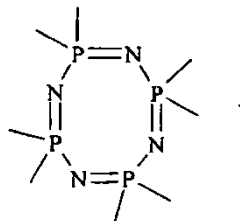
- un grupo 1,4-diamino-butano de fórmula



- un grupo ciclotrifosfaceno de fórmula



- un grupo ciclotetrafosfaceno de fórmula



En particular, los grupos hidrocarbonados que comprenden de 1 a 500 átomos definidos anteriormente pueden ser unos fluoróforos, o cualquier grupo químico funcional.

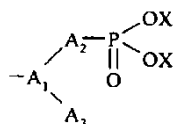
La presente invención se refiere también a unos dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bifosfónicas de generación n, representando n un número entero de 0 a 12, que comprende un núcleo central § de valencia m, representando m un número entero de 3 a 20, en particular de 3 a 10 y más particularmente de 3 a 8, estableciendo el núcleo m-2 o m-1 enlaces con respectivamente m-2 o m-1 cadenas de enlace idénticas constituidas:

- por cadenas de generación fijadas en arborescencia alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, cuando n es superior o igual a 1, estando una cadena de generación de una generación dada unida a
 - una cadena de generación de la generación inmediatamente inferior a la generación dada, o al núcleo cuando la generación dada vale 1, y a
 - por lo menos 2 cadenas de generación de la generación inmediatamente superior a la generación dada, o eventualmente a por lo menos una cadena intermedia cuando la generación dada vale n,

estando un grupo terminal fijado al extremo de cada cadena de generación de generación n, o, llegado el caso, al extremo de cada cadena intermedia, o

- por cadenas intermedias fijadas alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, cuando n vale 0, estando un grupo terminal fijado al extremo de cada cadena intermedia;

5 estando dicho grupo terminal representando por la fórmula:

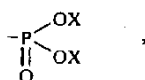


10 en la que

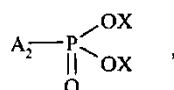
A_1 representa N; un grupo $\text{P}=\text{Y}$, en el que Y representa O, S, o ningún átomo; un grupo $\text{N}-\text{R}$; o un grupo $\text{C}-\text{R}$; con R representando, H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo $-\text{NR}'\text{R}''$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-\text{NO}_2$, un grupo $-\text{CN}$, un grupo $-\text{CF}_3$, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R' y R'' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

A_2 representa un enlace simple o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, conteniendo cada uno de dichos eslabones eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre un átomo de azufre, de oxígeno, de fósforo, o de nitrógeno, más preferentemente de nitrógeno, y estando eventualmente sustituidos por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre H, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un grupo $-\text{NO}_2$, un grupo $-\text{NRR}'$, un grupo $-\text{CN}$, un grupo $-\text{CF}_3$, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo o heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R y R' , independientemente uno del otro, H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo $-\text{NR}''\text{R}'''$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-\text{NO}_2$, un grupo $-\text{CN}$, un grupo $-\text{CF}_3$, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

A_3 representa H, o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el azufre, el nitrógeno, el fósforo, o el silicio, más preferentemente el nitrógeno, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un grupo seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo $-\text{NR}''\text{R}'''$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-\text{NO}_2$, un grupo $-\text{CN}$, un grupo $-\text{CF}_3$, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono o



en particular A_3 puede representar



55 siendo cada uno de los A_2 idénticos o diferentes;

cada OX, idéntico o diferente para cada grupo fosfónico, representa OH, OAlquilo, en el que el grupo alquilo comprende de 1 a 16 átomos de carbono, OArilo, en el que el grupo arilo comprende de 6 a 24 átomos de carbono, OAralquilo, en el que el grupo aralquilo comprende de 7 a 24 átomos de carbono,

OAlquilarilo, en el que el grupo alquilarilo comprende de 7 a 24 átomos de carbono, $\text{OSiR}'_1\text{R}'_2\text{R}'_3$, en el que R'_1 , R'_2 y R'_3 , idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, o O^+M^+ , en el que M^+ es un catión de elementos del grupo IA, IB, IIA, IIB o IIIA, IIIB de la clasificación periódica de los elementos, preferentemente M^+ se selecciona de entre los cationes de los átomos de sodio, de potasio, de cobre, de calcio, de bario, de zinc, de magnesio, de litio y de aluminio, o de grupos hidrocarbonados de 1 a 100 átomos de carbono, o nitrogenados de 0 a 100 átomos de carbono, tal como $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^+$, en el que, independientemente los unos de los otros, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo $-\text{NR}''\text{R}'''$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-\text{NO}_2$, un grupo $-\text{CN}$, un grupo $-\text{CF}_3$, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

estando el o los 2 enlaces restantes fijados a unos grupos de enlace, idénticos o diferentes, eventualmente unidos juntos, en particular por medio de un enlace covalente, constituidos

o bien por una parte de las cadenas de enlace definidas anteriormente,
o bien por un átomo de hidrógeno,
o bien por grupos hidrocarbonados que comprenden de 1 a 500 átomos de carbono,

estando dichos grupos hidrocarbonados particularmente constituidos por H o por una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de silicio o de azufre, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo $>\text{C}=\text{NR}$, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo $-\text{NR}''\text{R}'''$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-\text{NO}_2$, un grupo $-\text{CN}$, un grupo $-\text{CF}_3$, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, siendo preferentemente el primer eslabón de dicha cadena un oxígeno o un nitrógeno;

representando dicho núcleo central § un grupo que comprende de 1 a 500 átomos, y que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo o el silicio.

En particular, los grupos hidrocarbonados que comprenden de 1 a 500 átomos definidos anteriormente pueden ser unos fluoróforos, o cualquier grupo químico funcional.

Según un modo de realización particular de los dendrímeros definidos anteriormente, las cadenas de generación se seleccionan de entre cualquier cadena hidrocarbonada de 1 a 12 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el nitrógeno, el oxígeno, el azufre, el fósforo o el silicio, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, un grupo carboxilo, un grupo $>\text{C}=\text{NR}$, pudiendo estar eventualmente cada eslabón sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo NO_2 , un grupo $-\text{NRR}'$, un grupo $-\text{CN}$, un grupo $-\text{CF}_3$, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R y R' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono.

Según otro modo de realización preferido de los dendrímeros definidos anteriormente, las cadenas intermedias se seleccionan de entre los grupos que corresponden a la fórmula

-J-K-L-

en la que

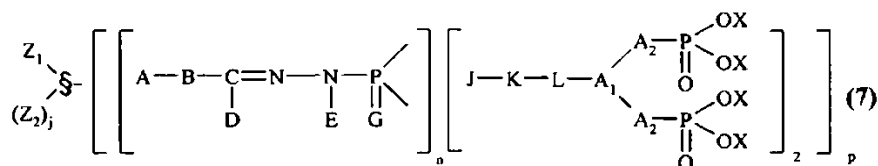
- J representa un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo $-\text{NR}-$;

- K representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
- L representa una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 eslabones, en particular de 0 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un átomo de oxígeno, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono.

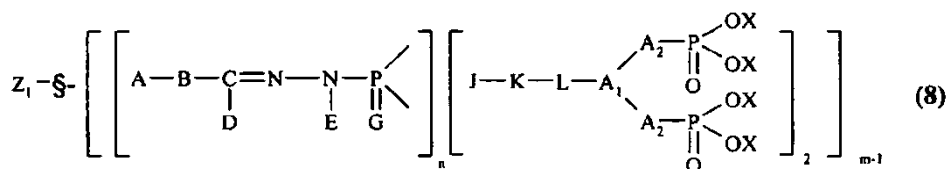
Según un modo de realización particularmente preferido de la invención, los dendrímeros definidos anteriormente son de estructura PMMH, PAMAM o DAB.

Según otro modo de realización particularmente preferido de la invención, los dendrímeros definidos anteriormente son con terminaciones bisfosónicas que corresponden a la fórmula general (7) siguiente:

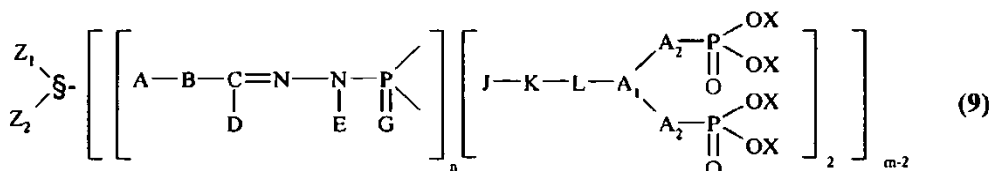


en la que n representa un número entero de 0 a 3, m representa 3, 6 u 8, p representa $m-1$ o $m-2$, y j representa 0 cuando p representa $m-1$, y 1 cuando p representa $m-2$, a saber:

- cuando $p = m-1$, la fórmula (7) corresponde a la fórmula (8) siguiente:

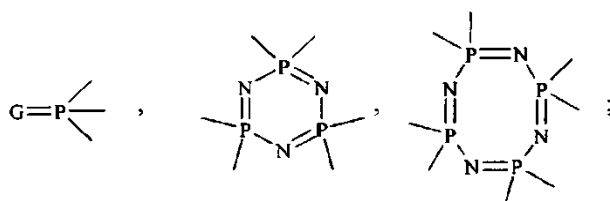


- cuando $p = m-2$, la fórmula (7) corresponde a la fórmula (9) siguiente

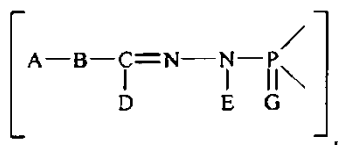


y en dichas fórmulas:

- el núcleo central ξ se selecciona de entre los grupos siguientes



- la cadena de generación corresponde a la fórmula



en la que

- 5
- A representa un átomo de oxígeno, de azufre, de fósforo o un grupo -NR-;
 - B representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo
 - 10 -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
 - D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar
 - 15 eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
 - E representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar
 - 20 eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
 - G representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno, de azufre, de selenio, de telurio o un grupo =NR;
 - representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

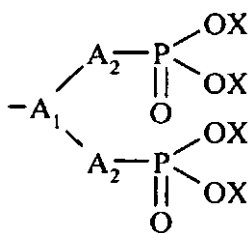
• la cadena intermedia corresponde a la fórmula:

-J-K-L-

en la que

- 35
- J representa un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo -NR-;
 - K representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -
 - 40 CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
 - L representa una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 eslabones, en particular de 0 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el
 - 45 azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un átomo de oxígeno, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
 - representando R y R' independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

• el grupo terminal corresponde a la fórmula:

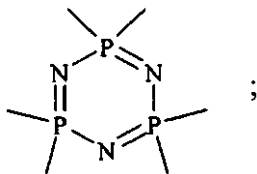


en la que A1, A2 y X se han definido anteriormente, siendo cada X idéntico o diferente;

- 5 siendo Z₁ y Z₂ idénticos o diferentes, eventualmente unidos juntos, en particular por medio de un enlace covalente, y representan H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de silicio o de azufre, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo >C=NR, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR''R''', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, siendo preferentemente el primer eslabón de dicha cadena un oxígeno o un nitrógeno.

Según aún otro modo de realización particularmente preferido de la invención, los dendrímeros tales como los definidos anteriormente son de estructura PMMH, y corresponden a la fórmula general (8), en la que

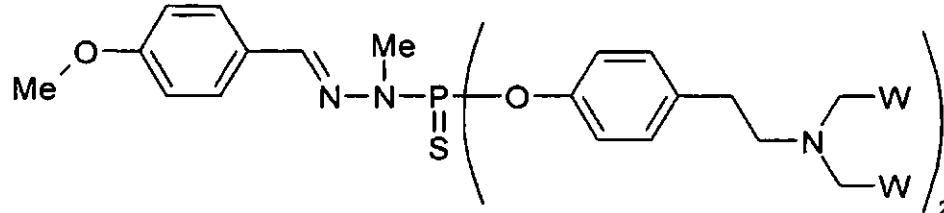
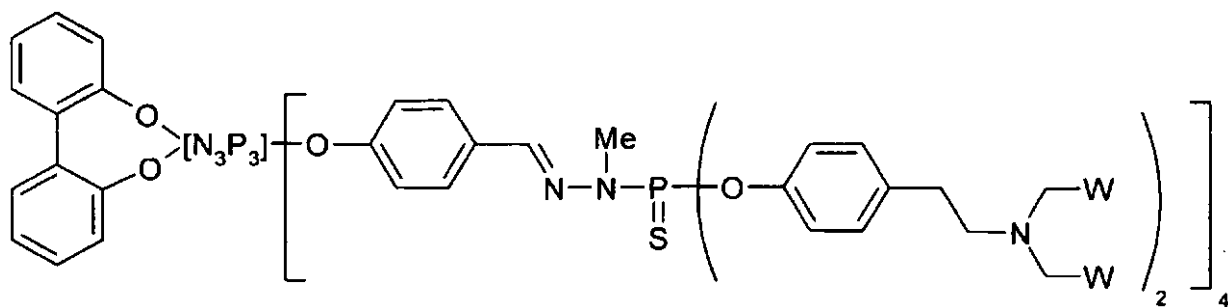
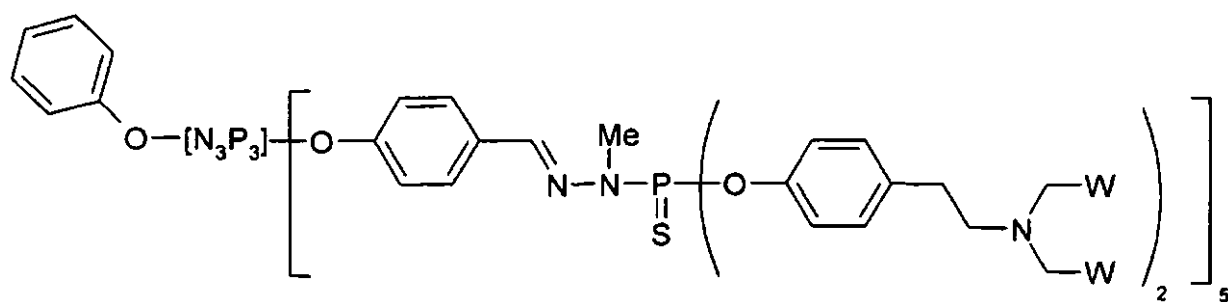
§ representa



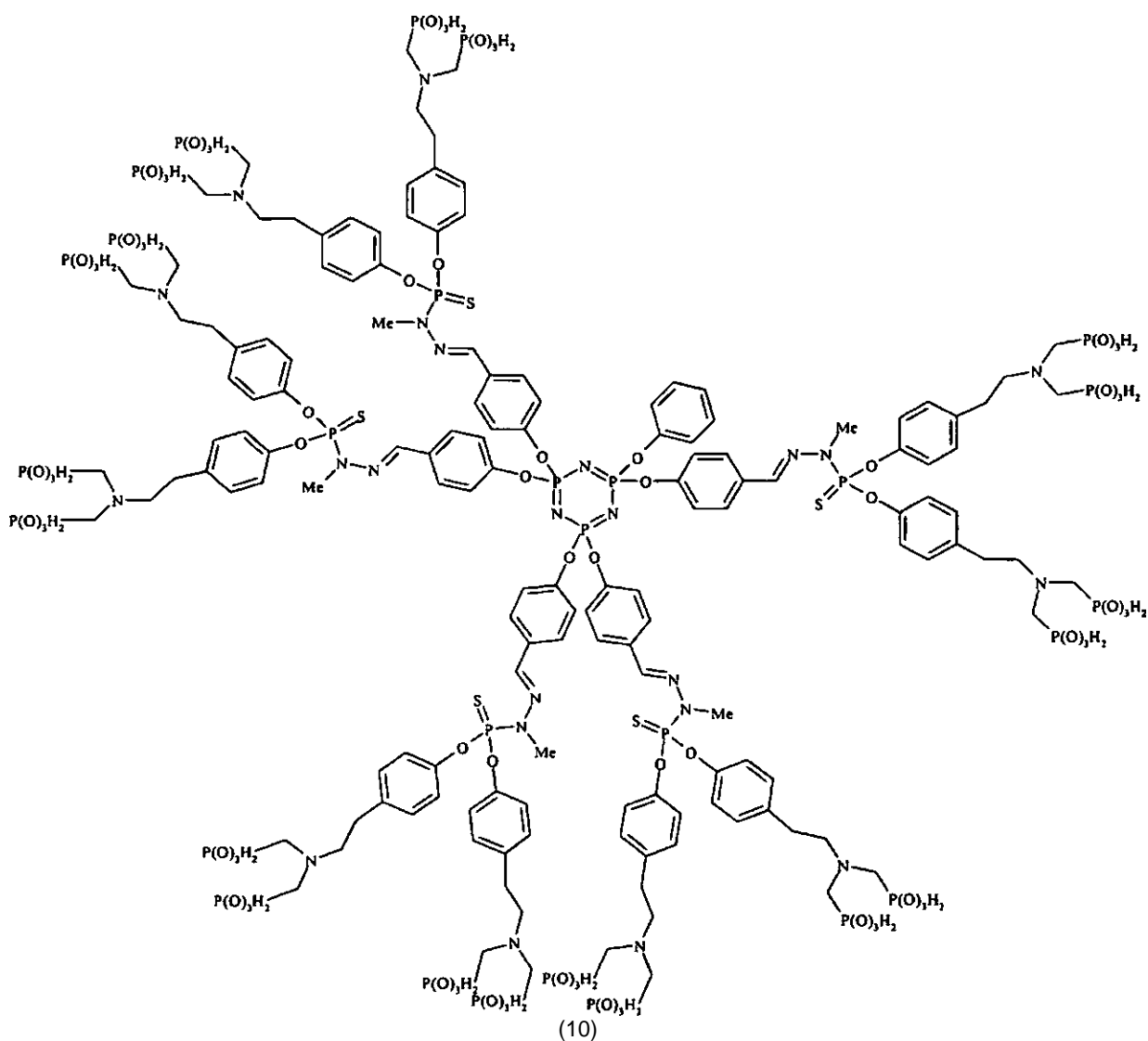
- 25 m representa 6;
p representa 5;
n representa 0, 1, o 2;
A representa un átomo de oxígeno;
B representa un grupo bencénico;
30 D representa un hidrógeno;
E representa un grupo metilo;
G representa un átomo de azufre;
J representa un átomo de oxígeno;
K representa un grupo bencénico;
35 L representa una cadena hidrocarbonada saturada lineal no sustituida, con dos átomos de carbono;
A₁ representa un átomo de nitrógeno;
A₂ representa un grupo CH₂;
X representa un grupo metilo, o un átomo de hidrógeno o de sodio;
40 Z₁ representa un grupo fenilo;

siendo dicho dendrímero designado GCn', estando n definido anteriormente.

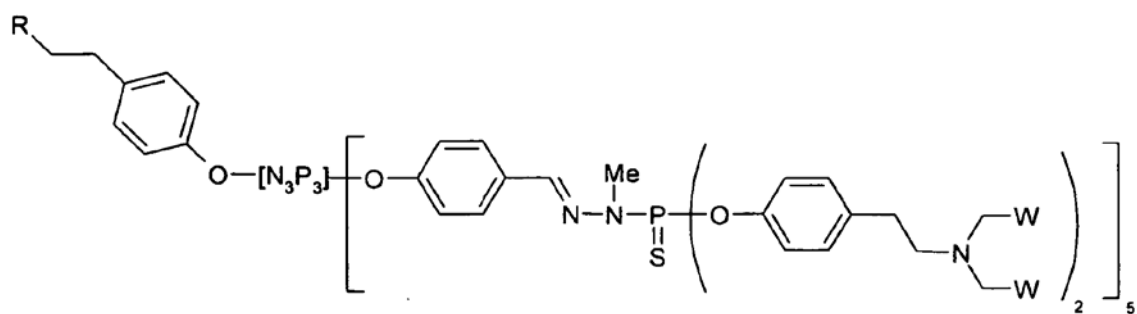
Según un modo de realización muy particularmente preferido de la invención, los dendrímeros definidos anteriormente corresponden a los compuestos de fórmulas siguientes:



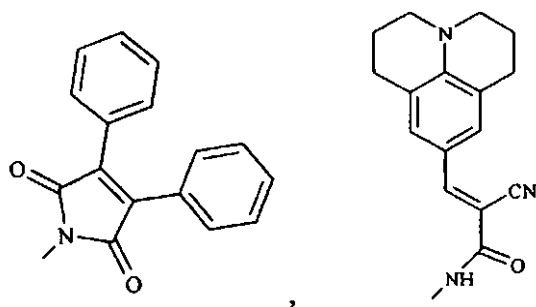
- 5 en las que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 , correspondiendo dichos dendrímeros en particular al compuesto GC1' de fórmula (10) siguiente:



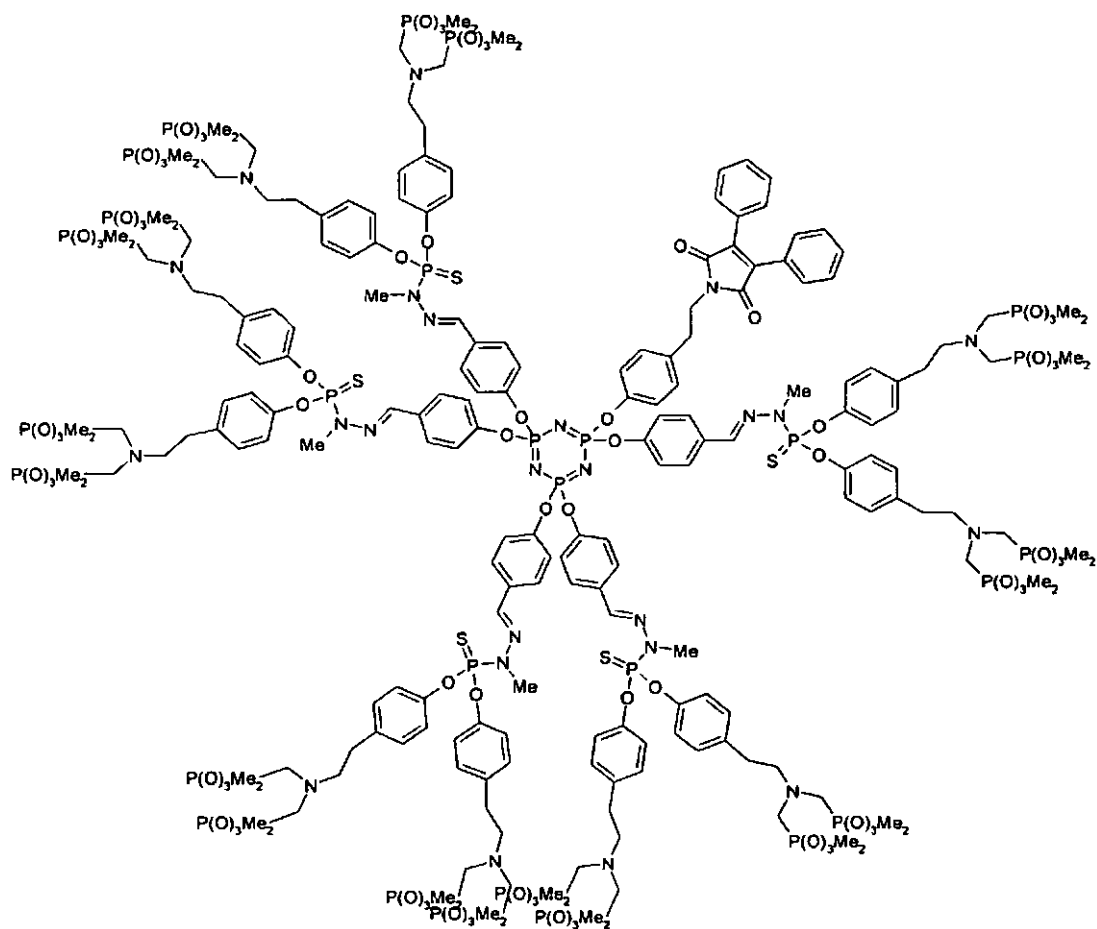
5 anteriormente corresponden al compuesto de fórmula siguiente:

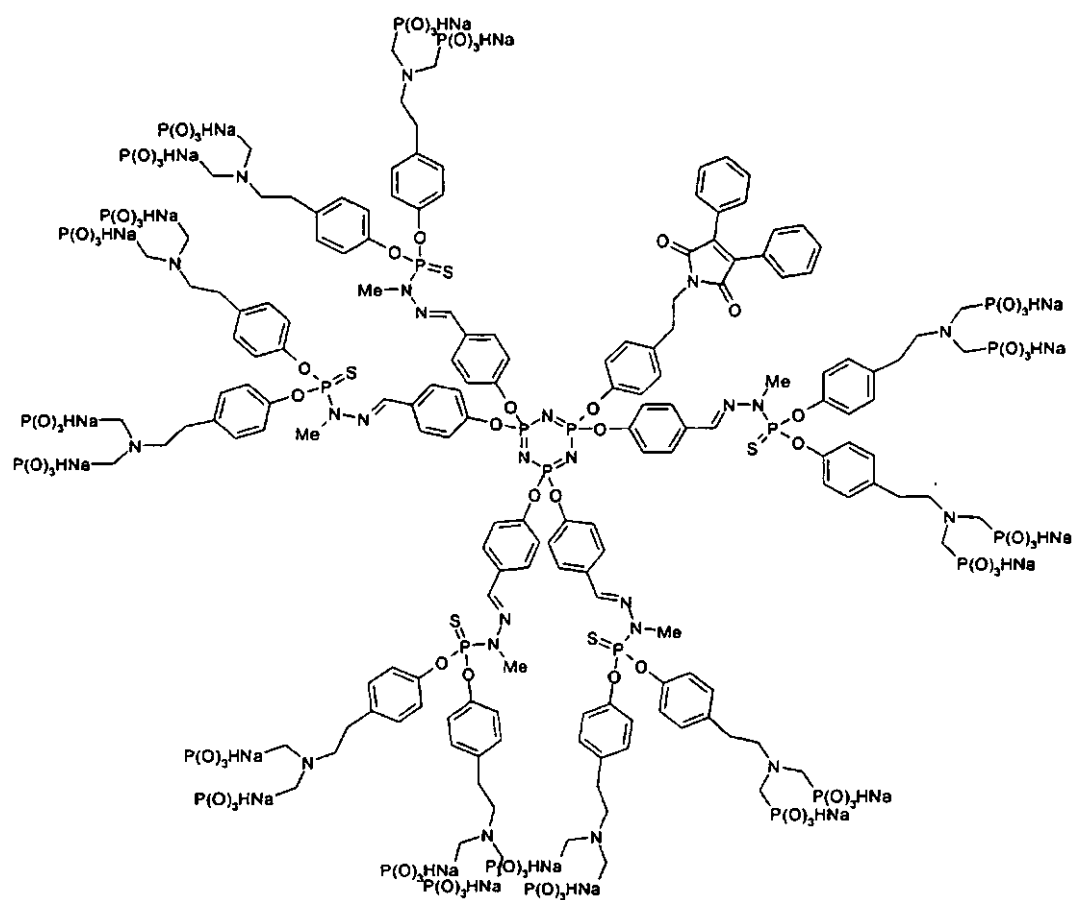


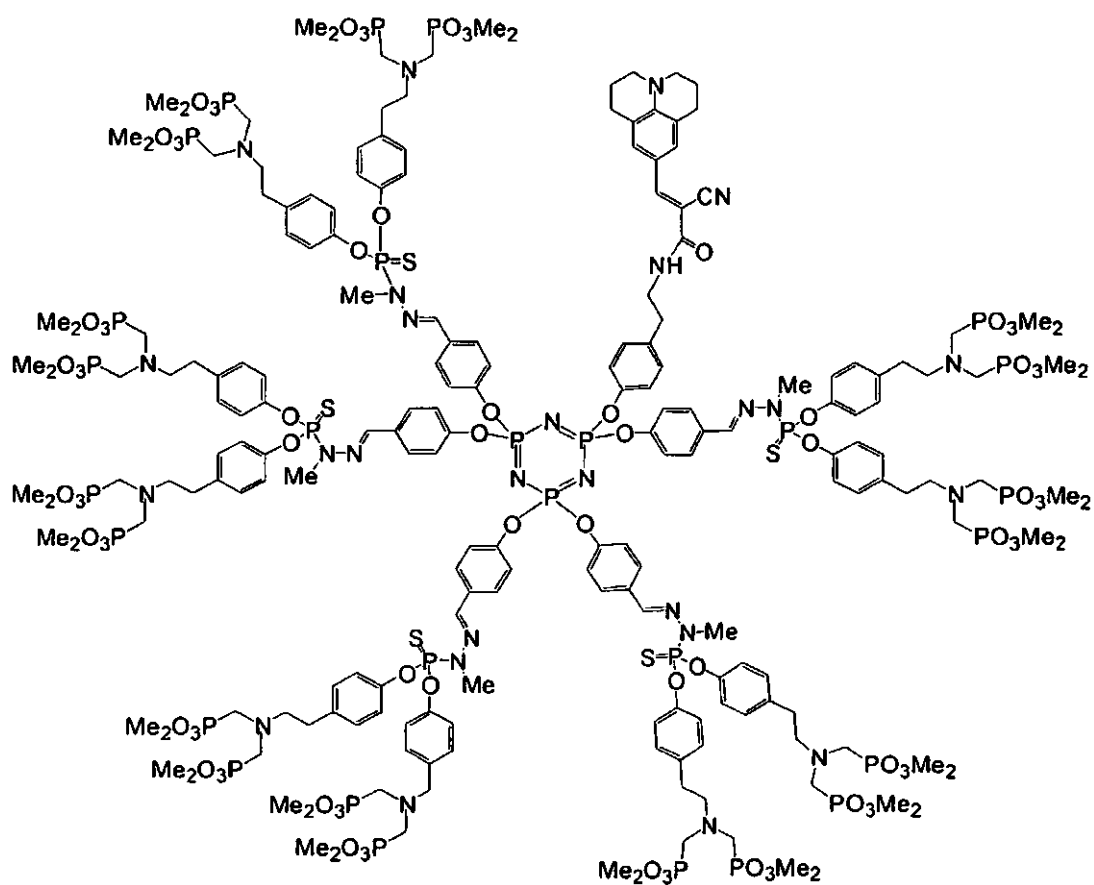
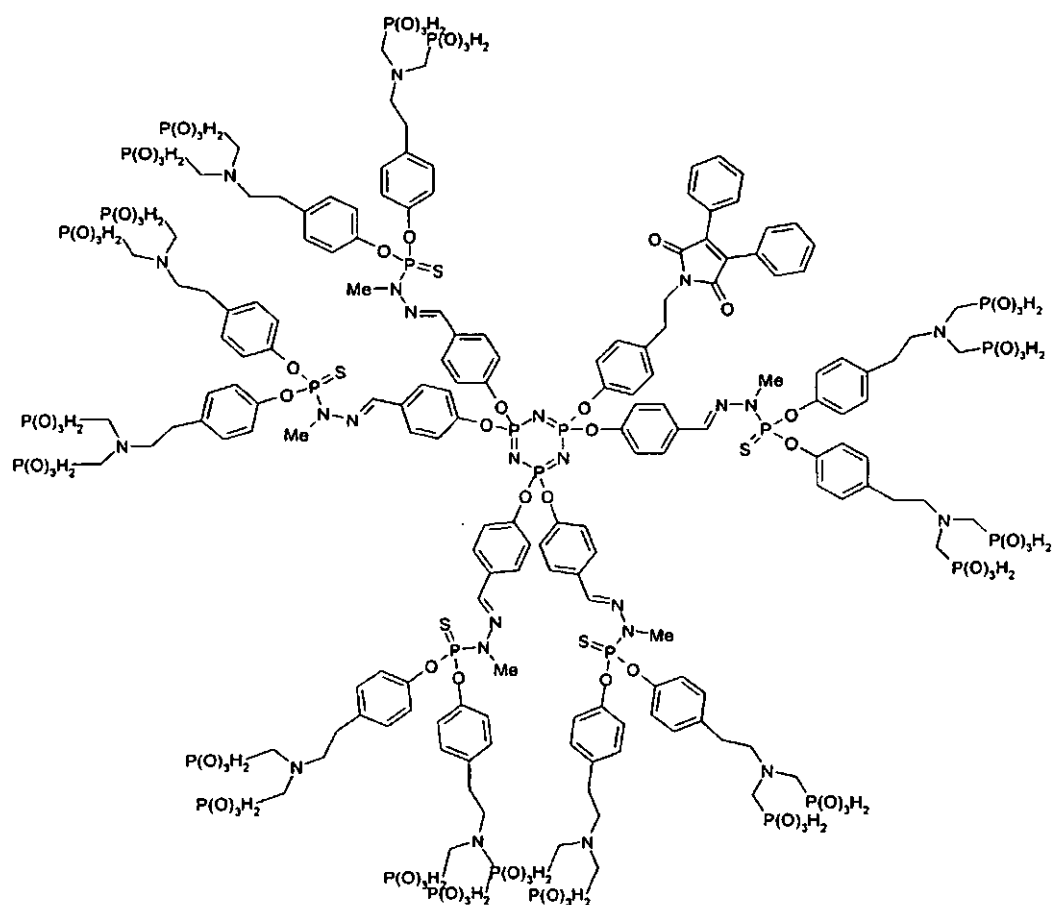
en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 y R representa un grupo fluorescente seleccionado de entre:

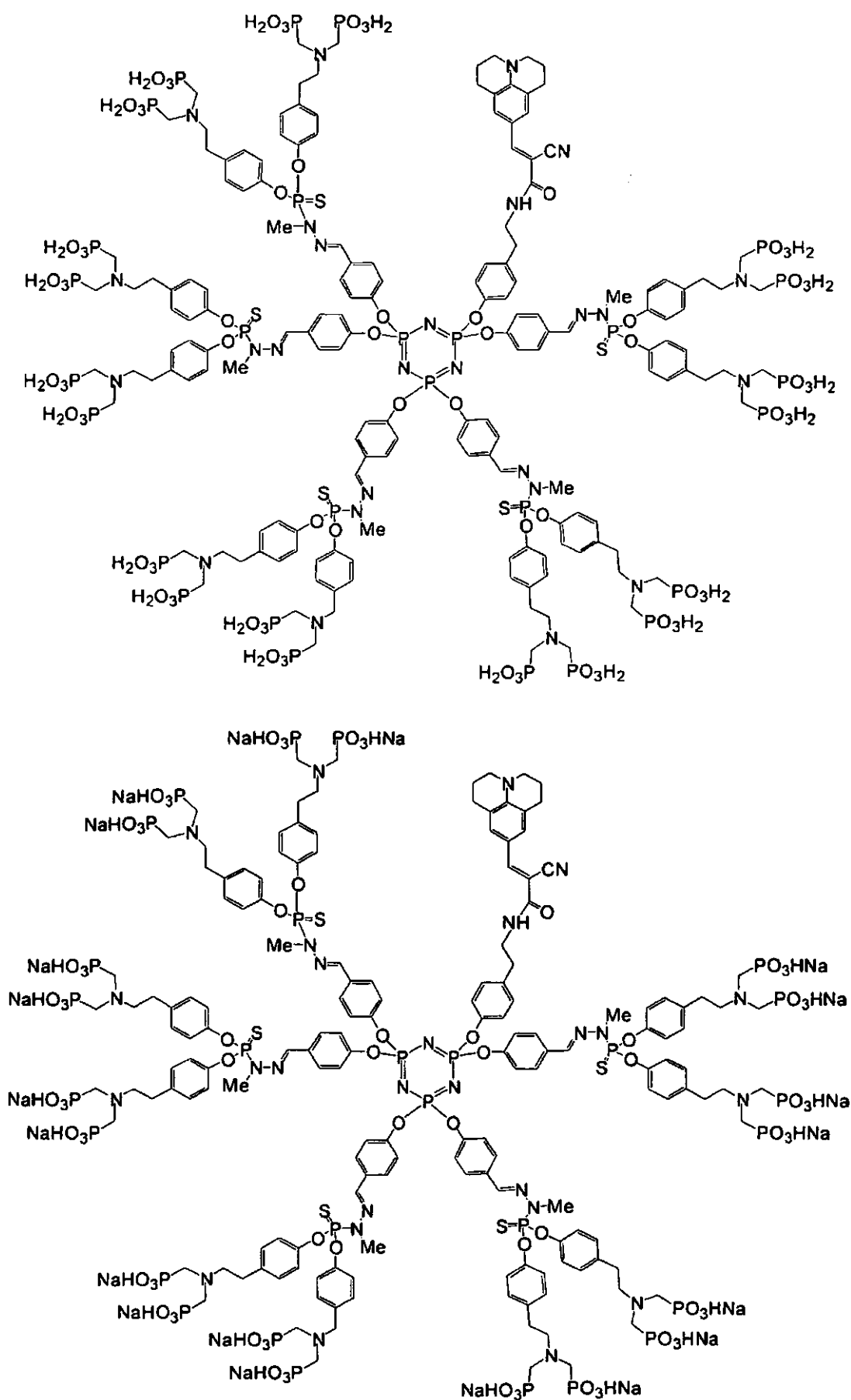


correspondiendo dichos dendrímeros en particular a los compuestos de fórmulas siguientes:



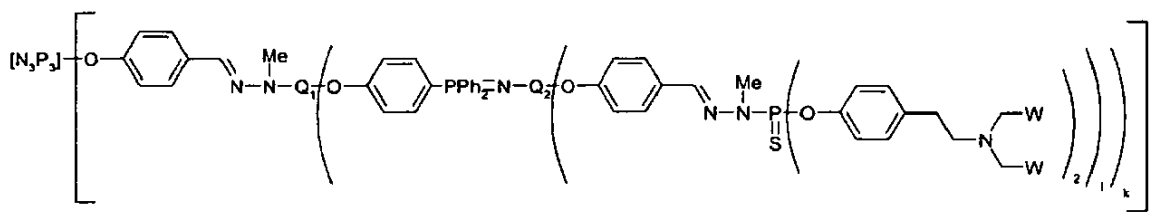




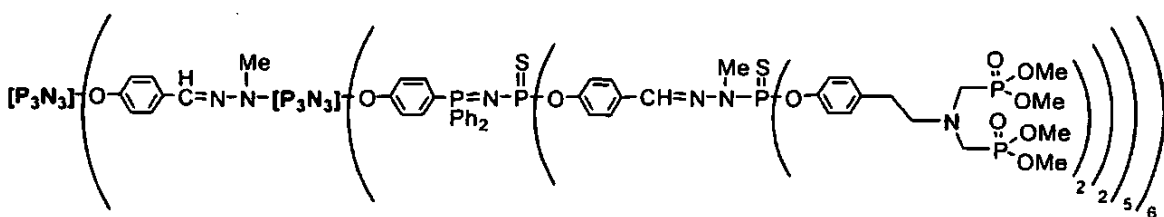
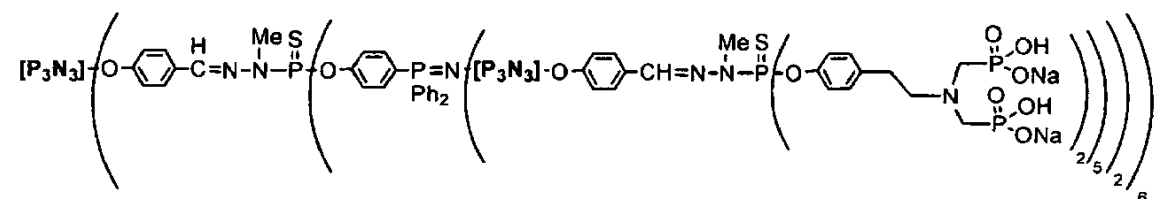
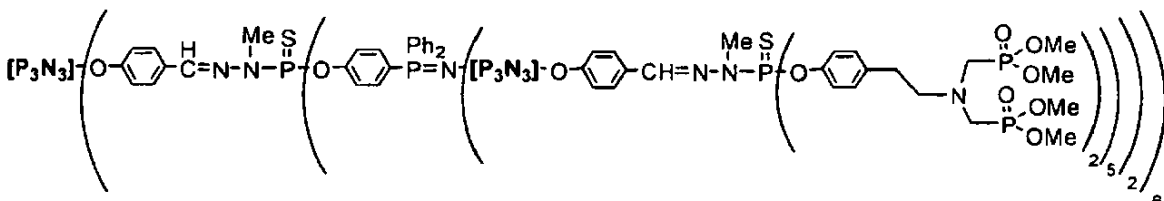
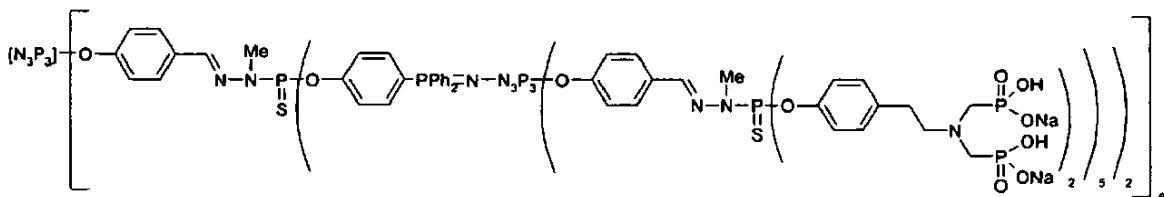
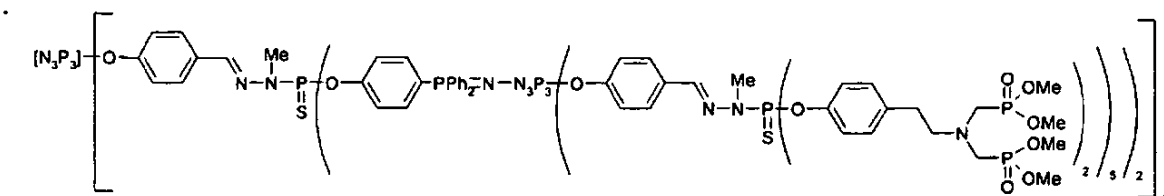


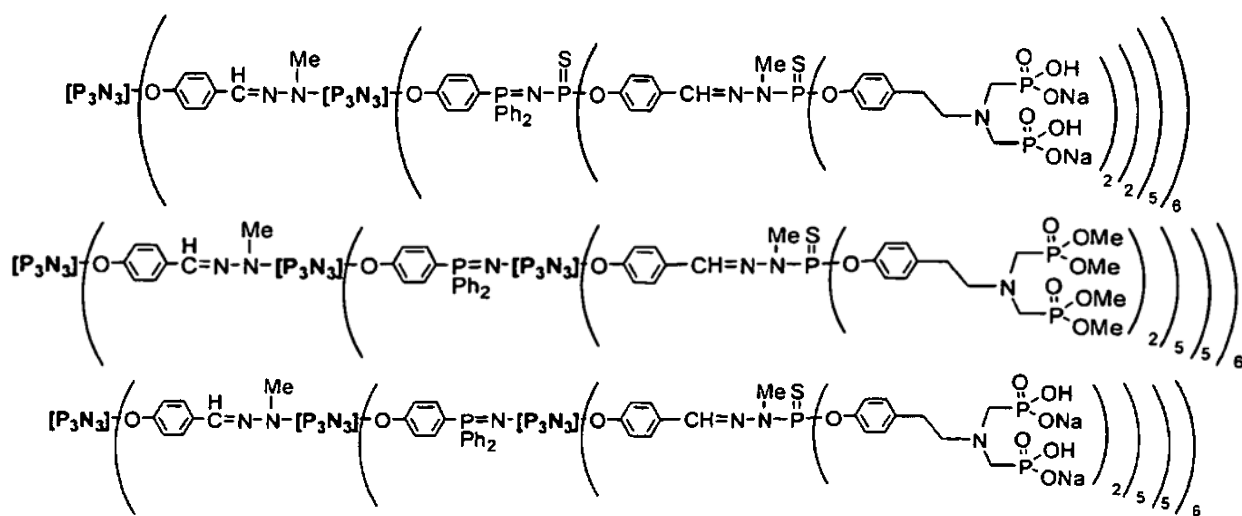
Ventajosamente, estos compuestos son fluorescentes. Se describe su síntesis en los ejemplos 88 a 90.

La presente invención se refiere también a los dendrímeros con terminaciones bisfosónicas tales como los definidos anteriormente, de fórmula siguiente:



en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 , Q_1 y Q_2 , idénticos o diferentes, representan $P=S$ o le ciclotrifosfaceno (N_3P_3), 1 representa 2 cuando Q_2 representa $P=S$, o 5 cuando Q_2 representa N_3P_3 , y k representa 2 cuando Q_1 representa $P=S$, o 5 cuando Q_1 representa N_3P_3 , estando dichos dendrímeros particularmente representados por las fórmulas siguientes:

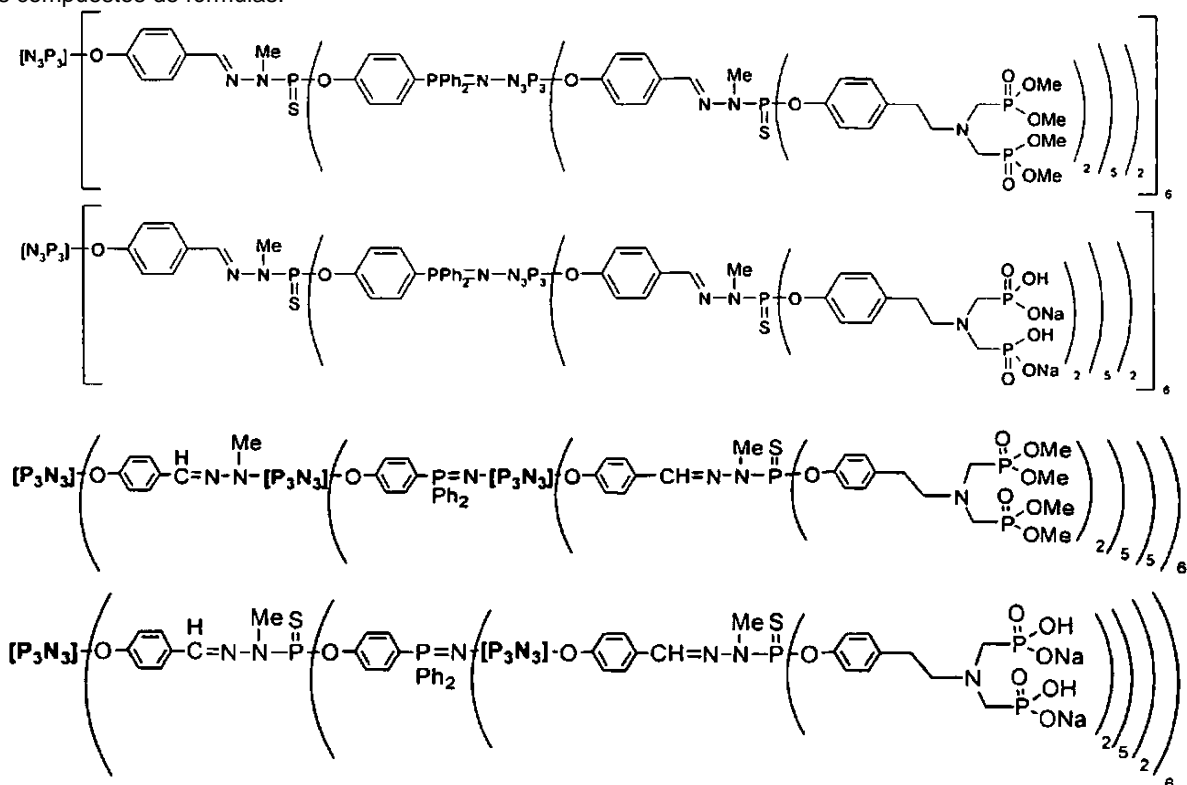




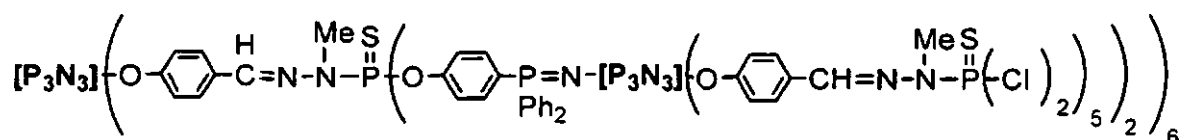
En estas fórmulas de dendrímeros, P_3N_3 representa el núcleo ciclotrifosfaceno.

- 5 Estos dendrímeros con terminaciones bisfosónicas están particularmente caracterizados porque el coeficiente de divergencia varía de una generación a otra para un dendrímero dado. Además, para cada uno de estos dendrímeros, por lo menos una generación corresponde a un coeficiente de divergencia superior a 2.

- 10 Los compuestos de fórmulas:

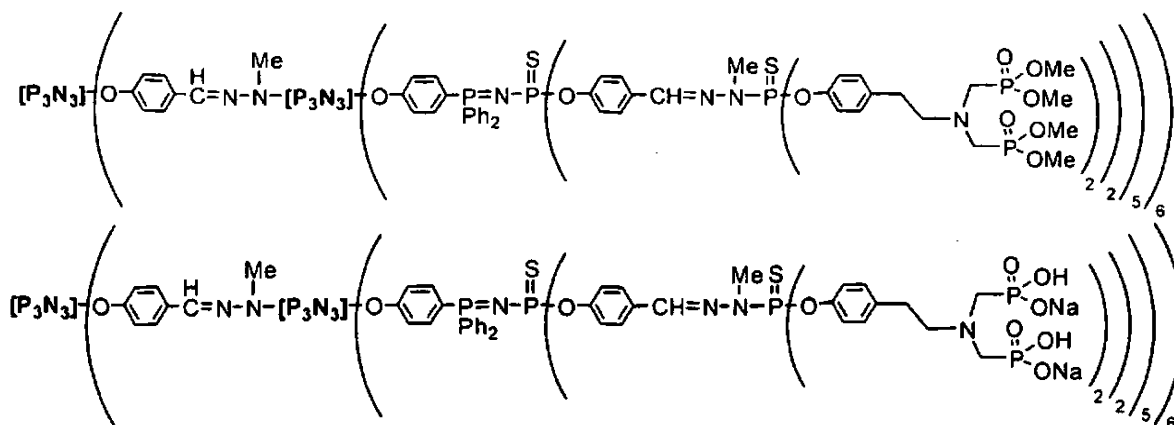


- 15 pueden ser sintetizados a partir del compuesto de fórmula:

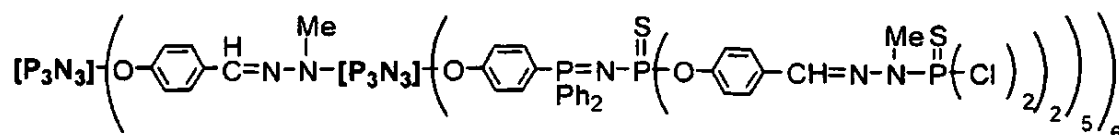


- 20 que puede él mismo ser sintetizado a partir del compuesto 6-2-5 definido en el ejemplo 40 y descrito en V. Maraval *et al.* Angew. Chem. Int. Ed. (2003) 42, 1822.

Los compuestos de fórmulas:

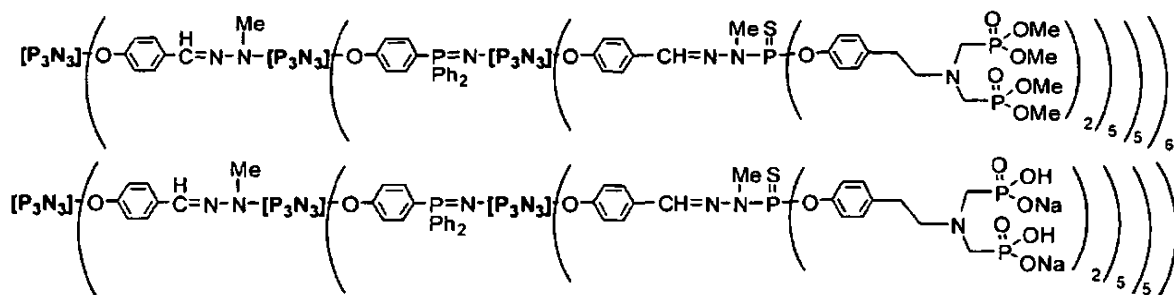


pueden ser sintetizados a partir del compuesto de fórmula:

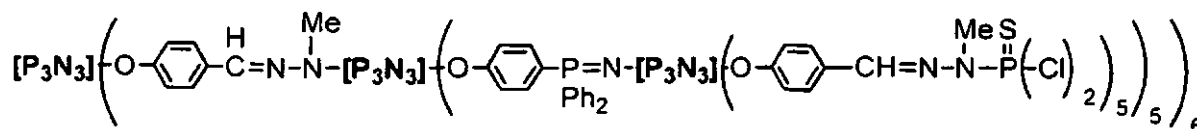


que puede él mismo ser sintetizado a partir del compuesto 6-5-2 definido en el ejemplo 40 y descrito en V. Maraval *et al.* Angew. Chem. Int. Ed. (2003) 42, 1822.

Los compuestos de fórmulas:



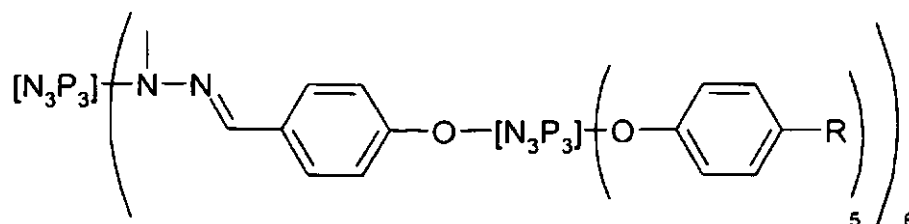
pueden ser sintetizados a partir del compuesto de fórmula:



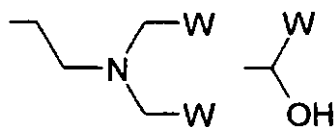
que puede él mismo ser sintetizado a partir del compuesto 6-5-5 definido en el ejemplo 40 y descrito en V. Maraval *et al.* Angew. Chem. Int. Ed. (2003) 42, 1822.

La síntesis de los compuestos de la invención está más particularmente descrita en los ejemplos 77 a 85.

La presente invención se refiere también a los dendrímeros con terminaciones monofosónicas o bisfosónicas, tales como los definidos anteriormente, de fórmula siguiente:

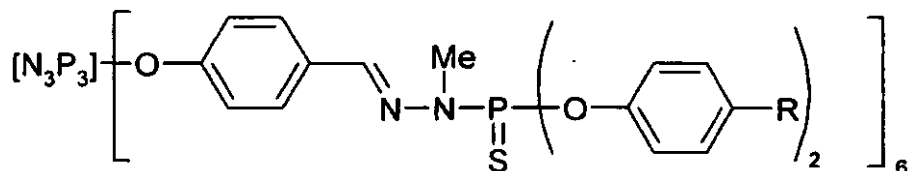


en la que R representa un grupo seleccionado de entre

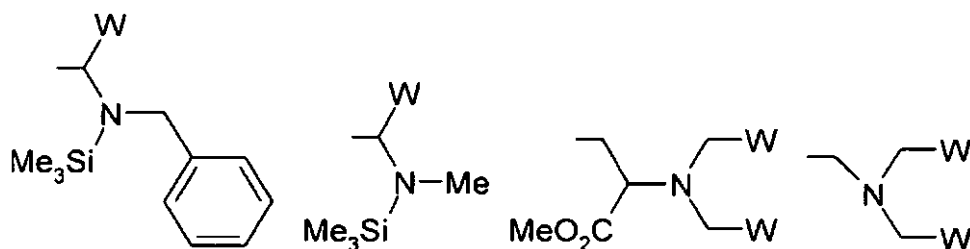


en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

La presente invención se refiere también a los dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas, tales como los definidos anteriormente, de fórmula siguiente:

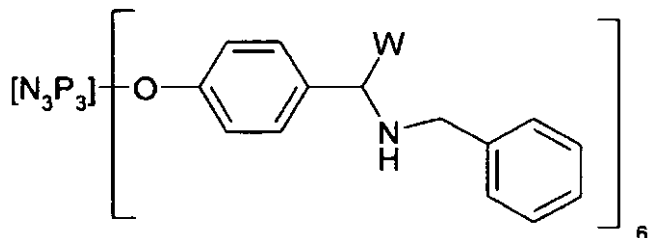


en la que R representa un grupo seleccionado de entre:



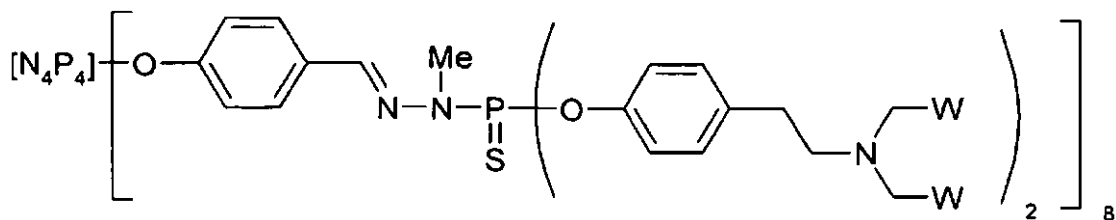
en la que W representa $\text{PO}_3\text{Si}_2\text{Me}_6$, PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

La presente invención se refiere también a los dendrímeros con terminaciones monofosfónicas, tales como los definidos anteriormente, de fórmula siguiente:



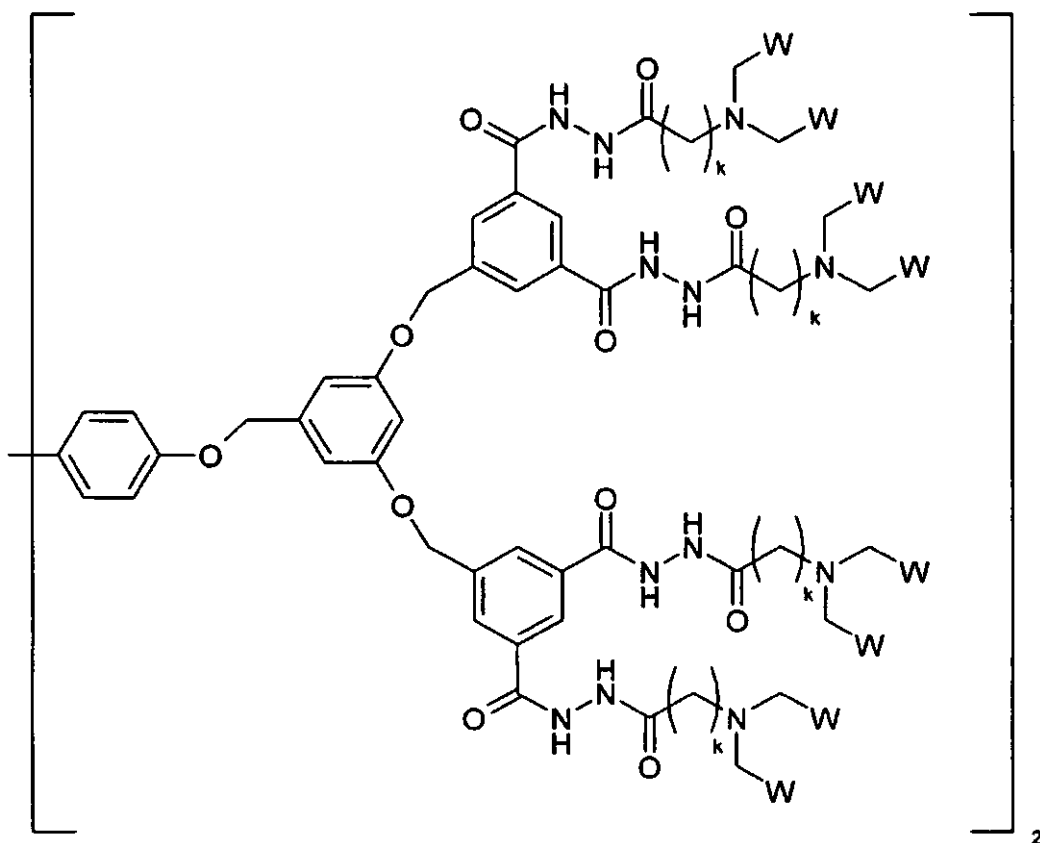
en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

La presente invención se refiere también a los dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas, tales como los definidos anteriormente, de fórmula siguiente:



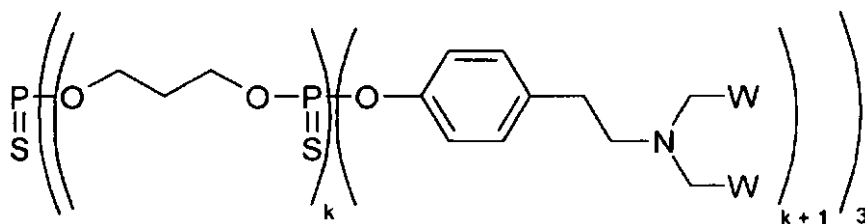
en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

La presente invención se refiere también a los dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas, tales como los definidos anteriormente, de fórmula siguiente:



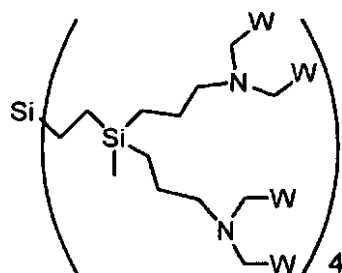
en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 y k representa 1, 2 o 3.

- 5 La presente invención se refiere también a los dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas, tales como los definidos anteriormente, de fórmula siguiente:



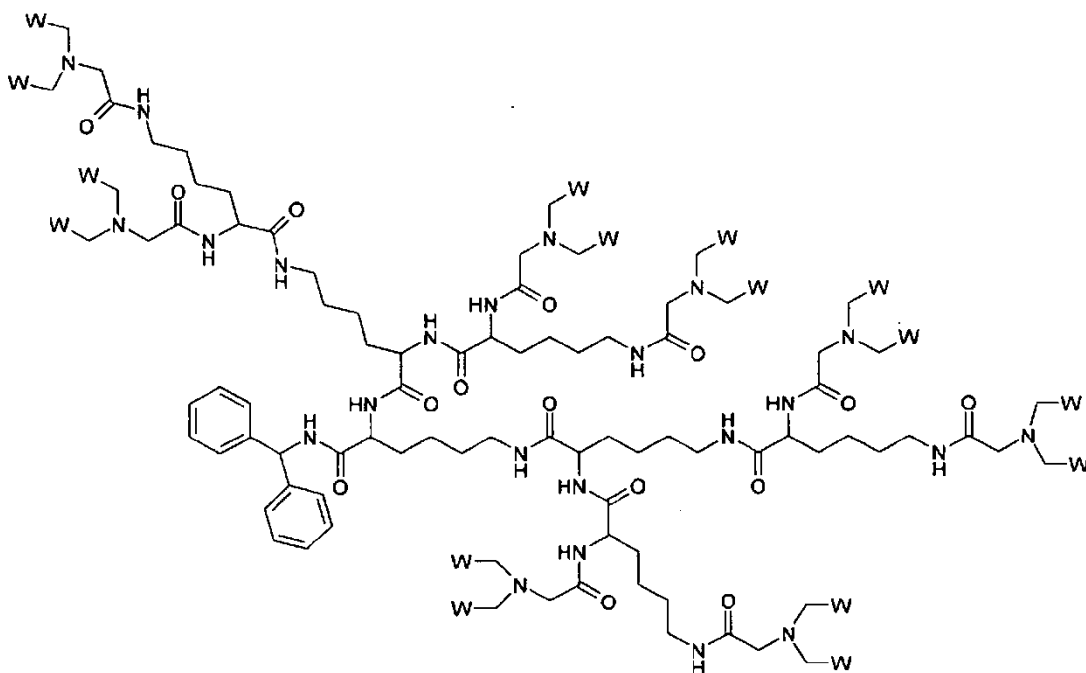
- 10 en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 y k representa 0 o 1.

La presente invención se refiere también a los dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas, tales como los definidos anteriormente, de fórmula siguiente:



en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

- 15 La presente invención se refiere también a los dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas, tales como los definidos anteriormente, de fórmula siguiente:



en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

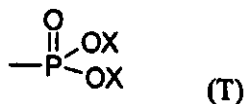
- 5
- La presente invención se refiere también a células de la línea linfoide, caracterizadas porque expresan el receptor NKG2D más fuertemente que unas células de la línea linfoide que expresan el receptor NKG2D y procedentes de muestras biológicas y/o cultivadas en unas condiciones estándares.
- 10 Según un modo de realización particular, la invención se refiere en particular a las células de la línea linfoide definidas anteriormente, caracterizadas porque el nivel de expresión del receptor NKG2D es de 2 a 5 veces superior al de las células de la línea linfoide que expresan el receptor NKG2D y procedentes de muestras biológicas y/o cultivadas en unas condiciones estándares.
- 15 Según otro modo de realización particular, la invención se refiere en particular a las células de la línea linfoide definidas anteriormente, caracterizadas porque el nivel de expresión del receptor NKG2D corresponde a una intensidad de fluorescencia media (MPI) comprendida desde aproximadamente 5 a aproximadamente 20, medida en un aparato Coulter Epics XL con la ayuda del anticuerpo Beckman-Coulter-Immunotech anti-NKG2D (clon ON72) marcado por la ficoeritrina.
- 20 Según aún otro modo de realización particular de la invención, las células de la línea linfoide definidas anteriormente son derivadas de células NK, de linfocitos $\text{T } \alpha\beta \text{ CD8}^+$ o de linfocitos $\text{T } \gamma\delta$.
- 25 Según un modo de realización preferido de la invención, las células de la línea linfoide definidas anteriormente son derivadas de células NK.
- Según otro modo de realización preferido de la invención, las células de la línea linfoide definidas anteriormente expresan el receptor TLR2.
- 30 Según un modo de realización particularmente preferido de la invención, las células de la línea linfoide definidas anteriormente están caracterizadas porque el nivel de expresión del receptor TLR2 corresponde a una intensidad de fluorescencia media (MFI) comprendida desde aproximadamente 1 a aproximadamente 3 como la medida en un aparato Coulter Epics XL con la ayuda del anticuerpo BioLegend anti-TLR2 (clon TL2.1) marcado por la ficoeritrina.
- 35 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, como sustancia activa, unas células de la línea linfoide tales como las definidas anteriormente, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 40 Según un modo de realización particular de la invención, la composición farmacéutica definida anteriormente, que comprende como sustancia activa unas células de la línea linfoide tales como las definidas anteriormente, se caracteriza porque es conveniente para la administración a un individuo de una dosis unitaria de aproximadamente 10^5 a aproximadamente $5 \cdot 10^9$ células de la línea linfoide tales como las definidas anteriormente.

La presente invención se refiere también a la utilización de células de la línea linfóide tales como las definidas anteriormente, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento y/o a la prevención de cánceres, incluyendo los tumores de tejidos hematopoyéticos, tales como las leucemias mieloides o los linfomas anaplásicos, y los melanomas.

De manera general, los dendrímeros mono- y bisfosfónicos de la invención se pueden preparar tal como se indica respectivamente en las solicitudes internacionales WO 2005/0052032 y WO 2005/0052031.

En particular, los dendrímeros monofosfónicos utilizados en la invención se pueden preparar como se indica a continuación. Se dan a continuación sus definiciones a fin de facilitar la descripción de los procedimientos de preparación. Los dendrímeros monofosfónicos pueden estar constituidos:

- por un núcleo central § de valencia m;
- eventualmente por una cadena de generaciones en arborescencia alrededor del núcleo;
- por una cadena intermedia al extremo de cada enlace, alrededor del núcleo o eventualmente al extremo de cada cadena de generación, llegado el caso; y
- por un grupo terminal en arborescencia al extremo de cada cadena intermedia, de fórmula:



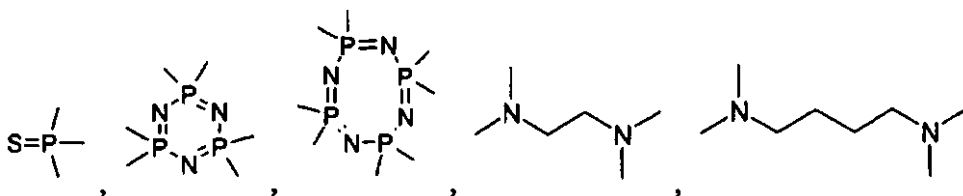
en la que cada X, idéntico o diferente para un grupo terminal dado, representa un radical - Me, -H, o /M⁺ en el que M⁺ es un catión,

n representa la generación del dendrímero considerado; representa un número entero comprendido entre 0 y 12.

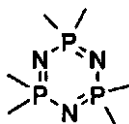
m representa un número entero superior o igual a 1.

El núcleo central § está constituido por lo menos por un átomo de valencia m.

Preferentemente, el núcleo central § presenta por lo menos un átomo de fósforo. Preferentemente, el núcleo § se selecciona de entre los grupos siguientes: SPCl₃, P₃N₃Cl₆, P₄N₄Cl₈,



Preferentemente, el núcleo central § es de fórmula:

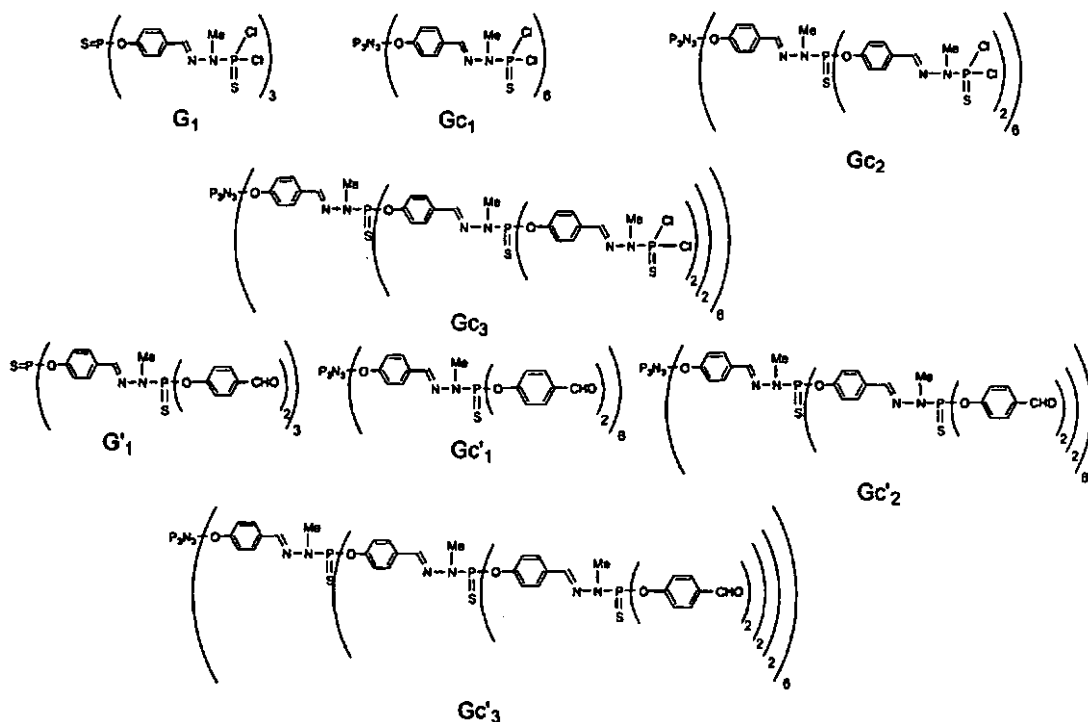


Preferentemente, n está comprendido entre 0 y 3.

Preferentemente, m se selecciona de entre 3, 4 y 6.

Preferentemente, los dendrímeros monofosfónicos corresponden a los dendrímeros comerciales a los que se ha injertado el grupo terminal -P(=O)(OX)₂.

Dichos dendrímeros comerciales se seleccionan en particular entre los dendrímeros de tipo DAB-AM, PAMAM (Starbust® en particular) que presentan unas funciones terminales -NH₂, -OH o -COOH, o también entre los dendrímeros de tipo PMMH, tales como Ciclofosfaceno- o Tiofosforil-PMMH, en particular:



así como los dendrímeros de generación ulterior.

5

Todos estos dendrímeros son comercializados por Aldrich.

Preferentemente, M representa un elemento del grupo IA, IB, IIA, IIB o IIIA, IIIB de la clasificación periódica; preferentemente, M se selecciona de entre los átomos de sodio, potasio, cobre, calcio, bario, zinc, magnesio, litio y aluminio, aún más preferentemente el sodio, el litio y el potasio.

10

M⁺ es un catión de un átomo, por ejemplo un átomo de metal, o un catión derivado de cualquier radical susceptible de ser estable en forma de catión. Dicho catión se puede seleccionar en particular entre las sales de amonio, solas o en mezcla, en particular con los tensioactivos catiónicos.

15

Preferentemente, M⁺ representa el catión de una base nitrogenada, tal como HNEt₃⁺.

Las cadenas de generación se seleccionan de entre cualquier cadena hidrocarbonada de 1 a 12 eslabones, lineal o ramificada, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, un grupo Arilo, Heteroarilo, >C=O, >C=NR, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre -Alquilo, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -OAlquilo, -Arilo, -Aralquilo.

20

en los que

25

R y R', idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical -Alquilo, -Arilo, -Aralquilo;

Preferentemente, las cadenas de generación, idénticas o diferentes, son representadas por la fórmula:

30



en la que:

35

A representa un átomo de oxígeno, azufre, fósforo o un radical -NR-;

B representa un radical -Arilo-, -Heteroarilo-, -Alquilo-, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un radical NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -Alquilo, -Arilo, -Aralquilo;

40

C representa el átomo de carbono;

D y E, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical -Alquilo, -OAlquilo, -Arilo, -Aralquilo, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -Alquilo, -Arilo, -Aralquilo;

5 G representa un átomo de azufre, oxígeno, selenio, telurio o un radical =NR;

N representa el átomo de nitrógeno;

P representa el átomo de fósforo;

10

< representa los 2 enlaces situados al extremo de cada cadena de generación.

Preferentemente, en la fórmula general (C1) anterior, A representa un átomo de oxígeno.

15 Preferentemente, en la fórmula general (C1) anterior, B representa un núcleo fenilo, eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -Alquilo, -Arilo, -Aralquilo; aún más preferentemente, B representa un núcleo fenilo no sustituido.

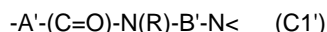
Preferentemente, en la fórmula general (C1) citada anteriormente, D representa un átomo de hidrógeno.

20

Preferentemente, en la fórmula general (C1) citada anteriormente, E representa un radical -Alquilo.

Preferentemente, en la fórmula general (C1) anterior, G representa un átomo de azufre.

25 Según otro aspecto preferido, las cadenas de generación están representadas por la fórmula:



en la que

30

A' y B' representan independientemente un radical -Alquilo, -Alquenilo, -Alquinilo, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre -Alquilo, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -OAlquilo, -Arilo, -Aralquilo;

35 R, R' se definen como anteriormente.

Preferentemente, A' representa -Alquilo-, aún más preferentemente -Etilo-.

Preferentemente, B' representa -Alquilo-, aún más preferentemente -Etilo-.

40

Preferentemente, R representa un átomo de hidrógeno.

Según otro aspecto preferido, las cadenas de generación están representadas por la fórmula:



en la que

50 A'' representa un radical -Alquilo-, -Alquenilo-, -Alquinilo-, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre -Alquilo, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -OAlquilo, -Arilo, -Aralquilo, en los que RR' se definen como anteriormente.

Preferentemente, A'' representa -Alquilo-, aún más preferentemente -Propilo-.

55 Según otro aspecto preferido, los dendrímeros según la invención de generación no comprenden una cadena de generación. En particular, en el caso en el que la cadena de generación está representada por las fórmulas (C1') o (C1''), los dendrímeros correspondientes de generación 0 no comprenden una cadena de generación.

60 Las cadenas intermedias se seleccionan de entre cualquier cadena hidrocarbonada de 1 a 12 eslabones, lineal o ramificada, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, un grupo Arilo, Heteroarilo, >C=O, >C=NR, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre -Alquilo, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -OAlquilo, -Arilo, -Aralquilo,

65 en los que R, R' se definen como anteriormente.

Preferentemente, las cadenas intermedias presentan un enlace simple en su extremo.

Preferentemente, las cadenas intermedias, idénticas o diferentes, están representadas por la fórmula:



en la que

J representa un átomo de oxígeno, azufre, o un radical -N-R-;

10 K representa un radical -Ariilo-, -Heteroarilo-, -Alquilo-, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un radical -NO₂-, -NRR', -CN-, -CF₃-, -OH-, -Alquilo-, -Ariilo-, -Aralquilo;

15 L representa una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal o ramificada, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, y/o que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo estar eventualmente cada uno de dichos eslabones sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre -OH-, -NRR', -OAlquilo-, -Alquilo-, -Hal-, -NO₂-, -CN-, -CF₃-, -Ariilo-, -Aralquilo.

20 R y R', idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical -Alquilo-, -Ariilo-, -Aralquilo.

Preferentemente, en la fórmula (C2) anterior, J representa un átomo de oxígeno.

25 Preferentemente, en la fórmula (C2) anterior, K representa un núcleo fenilo, eventualmente sustituido; aún más preferentemente, K representa un núcleo fenilo no sustituido.

30 Preferentemente, en la fórmula (C2) anterior, L representa un radical -Alquilo-, -Alquenilo- o -Alquinilo-, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre -OH-, -NRR', -OAlquilo-; aún más preferentemente, L representa un radical -Alquilo-, eventualmente sustituido por un radical -OH-, o un radical -Alquenilo-; aún más preferentemente, L representa un radical -Alquilo- eventualmente sustituido por un radical -OH-.

Según otro aspecto preferido, las cadenas intermedias pueden estar representadas por la fórmula (C2'):

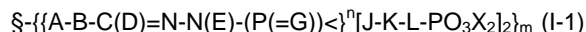


en la que L'' representa una cadena -Alquilo- de 1 a 6 eslabones, eventualmente sustituida por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre -OH-, -NRR', -OAlquilo-; aún más preferentemente, L representa un radical -Alquilo-, preferentemente -Metilo-.

40 Preferentemente, las cadenas de generación son idénticas.

Preferentemente, en las fórmulas (C1) y (C2) citadas anteriormente, J y K son respectivamente iguales a A, B.

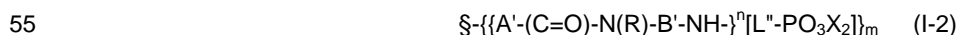
45 Preferentemente, los dendrímeros pueden estar representados por la fórmula (I) siguiente:



en la que:

50 \S , A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, X, m, n, < se definen como anteriormente.

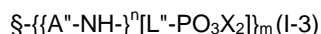
Según otro aspecto preferido, los dendrímeros pueden estar representados por la fórmula (I-2) siguiente:



en la que:

60 \S , A', B', C, N, P, X, L'', m, n se definen como anteriormente.

Según otro aspecto preferido, los dendrímeros pueden estar representados por la fórmula (I-3) siguiente:



65 en la que:

§, A", N, P, X, L", m, n se definen como anteriormente.

En la fórmula anterior, {ⁿ} designa la estructura en arborescencia de generación n de dicho radical.

- 5 Le radical -Alqu-, -Alquilo o -Alquilo- representa un radical alquilo, es decir un radical hidrocarbonado y saturado, en cadena recta o ramificada, de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 5 átomos de carbono.

Se pueden citar en particular, cuando son lineales, los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, hexadecilo, y octadecilo.

- 10 Se pueden citar en particular, cuando están ramificados o sustituidos por uno o varios radicales alquilo, los radicales isopropilo, terc-butilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo y 3-metilheptilo.

- 15 -Alquenilo o -Alquenilo- designa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono, y que puede ser lineal o ramificado, que tiene aproximadamente de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Unos grupos alquenilo preferidos tienen de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente aún de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o varios grupos alquilo inferiores, tales como el metilo, el etilo o el propilo, están unidos a una cadena alquenilo lineal. Unos ejemplos de tipos de grupos alquenilo comprenden el etenilo, el propenilo, el *n*-butenilo, el *i*-buténilo, el 3-metilbut-2-enilo, el *n*-pentenilo, el heptenilo, el octenilo, el ciclohexilbutenilo y el decenilo.

- 25 Alquinilo o -Alquinilo- designa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono, y que puede ser lineal o ramificado, que tiene de 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Unos grupos alquinilo preferidos tienen de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. "Ramificado" significa que uno o varios grupos alquilo inferiores, tales como el metilo, el etilo o el propilo, están unidos a una cadena alquinilo lineal. Unos ejemplos de tipos de grupos alquinilo comprenden el etenilo, el propenilo, el *n*-butenilo, el 3-metilbut-2-enilo, el *n*-pentenilo, el heptenilo, el octenilo, y el decenilo.

- 30 Entre los átomos de halógeno, se citan más particularmente los átomos de flúor, de cloro, de bromo y de yodo, preferentemente el flúor.

- 35 El radical -Arilo o -Arilo- representa un radical arilo, es decir un sistema aromático hidrocarbonado, mono o bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono.

Entre los radicales arilo, se pueden citar en particular el radical fenilo o naftilo, más particularmente sustituido por lo menos por un átomo de halógeno.

- 40 Entre los radicales -aralquilo (-AriAlquilo), se pueden citar en particular el radical bencilo o fenetilo.

El término "heteroátomo" designa el átomo de nitrógeno, de oxígeno, silicio, fósforo o azufre.

- 45 -Heteroarilo o -Heteroarilo- designa un radical heteroarilo, es decir un sistema aromático que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de entre el nitrógeno, el oxígeno o el azufre, mono o bicíclico, de 5 a 10 átomos de carbono. Entre los radicales heteroarilos, se podrá citar el pirazinilo, el tienilo, el oxazolilo, el furazanilo, el pirrolilo, el 1,2,4-tiadiazolilo, el naftiridinilo, el piridazinilo, el quinoxalinilo, el ftalazinilo, la imidazo[1,2-*a*]piridina, el imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, el cinnolinilo, el triazinilo, el benzofurazanilo, el azaindolilo, el bencimidazolilo, el benzotienilo, el tienopiridilo, el tienopirimidinilo, el pirrolopiridilo, el imidazopiridilo, el benzoazaindol, el 1,2,4-triazinilo, el benzotiazolilo, el furanilo, el imidazolilo, el indolilo, el triazolilo, el tetrazolilo, el indolizínilo, el isoxazolilo, el isoquinolinilo, el isotiazolilo, el oxadiazolilo, el pirazinilo, el piridazinilo, el pirazolilo, el piridilo, el pirimidinilo, el purinilo, el quinazolinilo, el quinolinilo, el isoquinolilo, el 1,3,4-tiadiazolilo, el tiazolilo, el triazinilo, el isotiazolilo, el carbazolilo, así como los grupos correspondientes procedentes de su fusión o de la fusión con el núcleo fenilo. Los grupos heteroarilo preferidos comprenden el tienilo, el pirrolilo, el quinoxalinilo, el furanilo, el imidazolilo, el indolilo, el isoxazolilo, el isotiazolilo, el pirazinilo, el piridazinilo, el pirazolilo, el piridilo, el pirimidinilo, el quinazolinilo, el quinolinilo, el tiazolilo, el carbazolilo, el tiadiazolilo, y los grupos procedentes de la fusión con un núcleo fenilo, y más particularmente el quinolinilo, el carbazolilo, el tiadiazolilo.

- 60 Se entiende por "dendrímico correspondiente" el dendrímico de misma generación que posee los mismos núcleos, cadenas de generación, cadenas intermedias y unos grupos terminales distintos.

- 65 Los dendrímeros monofosfónicos se pueden preparar mediante aplicación o adaptación de cualquier método conocido en sí y/o al alcance del experto en la materia, que permite la inserción de funciones -PO₃X₂, en particular las descritas por Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH Pub., 1989, o por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos en los ejemplos siguientes.

En las reacciones descritas a continuación, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, carboxi, cuando se desean en el producto final, para evitar su participación indeseable en las reacciones. Los grupos de protección tradicionales se pueden utilizar conforme a la práctica estándar, para unos ejemplos véanse T.W. Green y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991; J.F.W. McOmie en *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

El procedimiento de preparación de un dendrímero según la invención que comprende el grupo terminal $-P(=O)(OX)_2$ comprende:

- (i) la reacción del dendrímero correspondiente que presenta una función terminal capaz de reaccionar con un compuesto correspondiente que presenta una funcionalidad $-PO_3Me_2$. La función terminal del dendrímero puede ser, por ejemplo: $-CHO$, $-CH=NR$, o $-P(=G)Cl_2$;
- (ii) seguido eventualmente, cuando X representa H o M, de la etapa que consiste en transformar el dendrímero obtenido en (i) que presenta una terminación $-PO_3Me_2$ en el dendrímero correspondiente que presenta una terminación $-P(=O)(OH)_2$;
- (iii) seguido eventualmente, cuando X representa M, de la etapa que consiste en transformar el dendrímero obtenido en (ii) que presenta una terminación $P(=O)(OH)_2$ en la sal del dendrímero correspondiente que presenta una terminación $P(=O)(OM)_2$ o $P(=O)(OH)(OM)$.

La etapa (i) comprende la reacción del dendrímero correspondiente de misma generación n presentando una función terminal $-CHO$, $-CH=NR$, o $-P(=S)Cl_2$

con

un compuesto de fórmula $Z-PO_3Me_2$, en la que Z representa respectivamente:

- o bien $-H$ cuando la función es $-CHO$ o $-CH=NR$,
- o bien la cadena intermedia anteriormente definida cuando dicha función representa
- $P(=S)Cl_2$;

Según una primera alternativa, la etapa (i) comprende la acción de HPO_3Me_2 sobre el dendrímero correspondiente que presenta una terminación $-CHO$ o $-CH=NR$ por aplicación o adaptación del método descrito en J. Org. Chem. 1997, 62, 4834.

Más precisamente, esta reacción se efectúa bajo agitación, en disolución en un disolvente polar, aprótico, tal como el THF, el cloroformo, el diclorometano, el acetonitrilo, preferentemente sin disolvente, en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferentemente una base nitrogenada, tal como la trietilamina, a temperatura comprendida entre $-80^\circ C$ y $100^\circ C$, preferentemente a temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula HPO_3Me_2 está disponible comercialmente (Aldrich) o se puede preparar según unos métodos conocidos en sí.

Según una segunda alternativa, la etapa (i) comprende la acción de un compuesto de fórmula $Z-PO_3Me_2$, en la que Z representa la cadena intermedia anteriormente definida, sobre un dendrímero de partida que presenta la función terminal $-P(=S)Cl_2$.

Esta reacción se efectúa bajo agitación, en disolución en un disolvente polar, aprótico tal como el THF, el cloroformo, el diclorometano, el acetonitrilo, la acetona, el DMF, preferentemente el THF, en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferentemente de tipo carbonato, tal como el carbonato de cesio, a una temperatura comprendida entre $-80^\circ C$ y $100^\circ C$, preferentemente a temperatura ambiente.

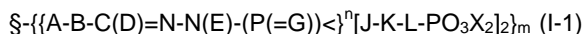
- (ii) seguido eventualmente, cuando X representa H o M, de la etapa que consiste en transformar el dendrímero obtenido en (i) que presenta una terminación $-PO_3Me_2$ en el dendrímero correspondiente que presenta una terminación $-PO_3H_2$,

- mediante la acción de halogenuro de trimetilsilano, preferentemente el bromuro de trimetilsilano (Me_3SiBr), en un disolvente orgánico aprótico, polar, tal como el cloroformo, el diclorometano, el acetonitrilo, preferentemente el acetonitrilo. Preferentemente, se realiza mediante adición lenta de halogenuro de trimetilsilano, manteniendo la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre $-80^\circ C$ y $100^\circ C$, preferentemente a proximadamente $0^\circ C$.

- seguido de la acción de MeOH anhidro, añadido a la mezcla de reacción;

- (iii) seguido eventualmente, cuando X representa M, de la etapa que consiste en transformar el dendrímero obtenido en (ii) que presenta una terminación $-\text{PO}_3\text{H}_2$ en la sal del dendrímero correspondiente que presenta una terminación $-\text{PO}_3\text{M}_2$.

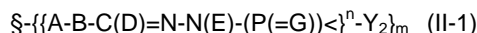
5 Más precisamente, cuando el dendrímero es de fórmula (I-1)



en la que \S , A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, X, m, n, < se definen como anteriormente,

10

la etapa (i) comprende la reacción sobre el dendrímero correspondiente n de fórmula



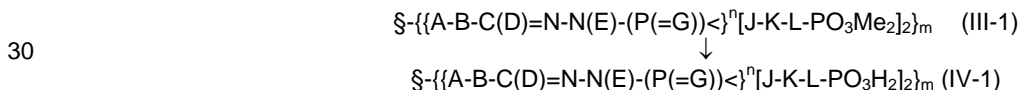
15 en la que Y representa:

- o bien $-\text{J-K-L}'$, en la que L' representa un radical $-\text{CHO}$ o $-\text{CH=NR}$;
- o bien $-\text{Cl}$;

20 de un compuesto de fórmula $\text{Z-PO}_3\text{Me}_2$, en la que Z representa respectivamente:

- o bien H- cuando Y representa $-\text{J-K-L}'$;
- o bien H-J-K-L- cuando Y representa Cl ;

25 (ii) seguido eventualmente, cuando X representa H o M, de la etapa que consiste en transformar el dendrímero de fórmula (III-1) obtenido en (i) en la que X representa un radical metilo, en el dendrímero correspondiente de fórmula (I-1) en la que X representa un átomo de hidrógeno, según el esquema de reacción siguiente:

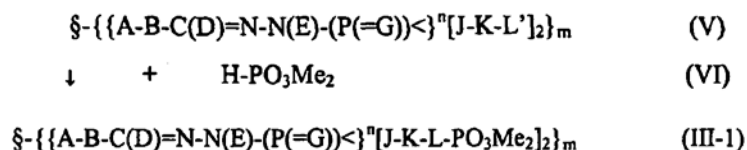


en la que \S , A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, n, m, < se definen como anteriormente,

35 (iii) seguido eventualmente, cuando X representa M, de la etapa que consiste en transformar el dendrímero de fórmula (IV-1) obtenido en (ii) en la sal correspondiente.

El producto de fórmula (III-1) se obtiene según la etapa (i) por uno u otro de los métodos siguientes:

40 Según una primera alternativa de la etapa (i), el producto de fórmula (III-1) se obtiene según la reacción siguiente:



45 en la que

\S , A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, L' , m, n, < se definen como anteriormente.

50 Esta reacción se puede efectuar mediante aplicación o adaptación del método descrito en J. Org. Chem. 1997, 62, 4834.

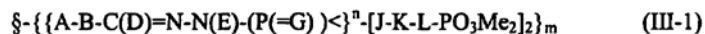
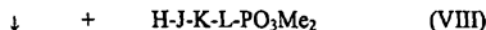
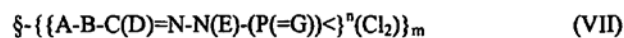
Más precisamente, esta reacción se efectúa bajo agitación, eventualmente en disolución en un disolvente polar, aprótico, tal como el THF, el diclorometano, el cloroformo o el acetonitrilo, preferentemente sin disolvente, en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferentemente nitrogenada, tal como la trietilamina, a temperatura comprendida entre -80°C y 100°C , preferentemente a temperatura ambiente.

55

El compuesto de fórmula (VI) está disponible comercialmente (Aldrich) o se puede preparar según los métodos conocidos en sí.

60 Los dendrímeros de fórmula (V) están disponibles comercialmente (Aldrich) o se pueden preparar según unos métodos conocidos en sí.

Según una segunda alternativa, el compuesto de fórmula (III-1) se obtiene según la reacción siguiente:



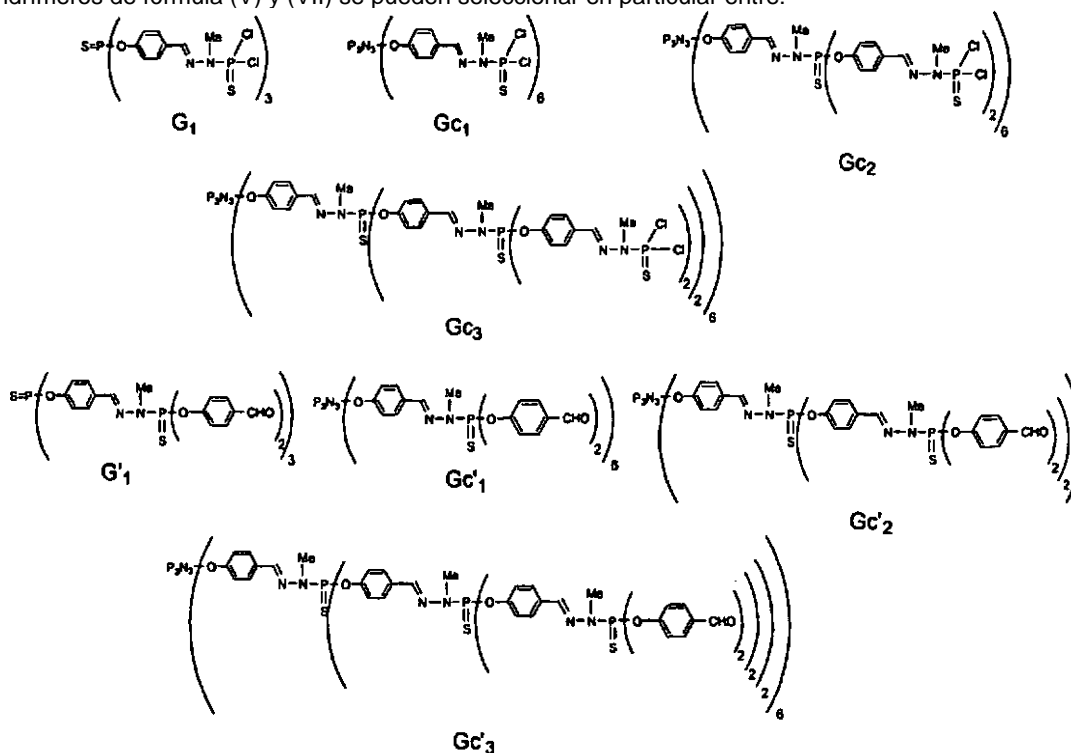
5 en la que

\S , A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, m, n se definen como anteriormente.

10 Esta reacción se efectúa bajo agitación, en disolución en un disolvente polar, aprótico, tal como el THF, el cloroformo, el diclorometano, el acetonitrilo, la acetona, el DMF, preferentemente el THF, en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferentemente de tipo carbonato, tal como el carbonato de cesio, a una temperatura comprendida entre -80°C y 100°C, preferentemente a temperatura ambiente.

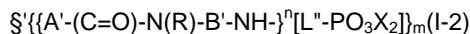
15 Los dendrímeros de fórmula (VII) están disponibles comercialmente (Aldrich) o se pueden preparar según unos métodos conocidos en sí.

Los dendrímeros de fórmula (V) y (VII) se pueden seleccionar en particular entre:



20

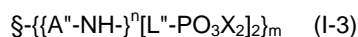
Más precisamente, cuando los dendrímeros según la invención están representados por la fórmula (1-2) siguiente:



25

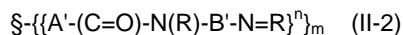
en la que \S , A', B', C, N, P, X, L'', m, n se definen como anteriormente.

O la fórmula (I-3) siguiente:



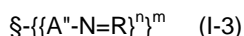
30

en la que \S , A'', N, P, X, L'', m, n se definen como anteriormente, el procedimiento comprende: la etapa (i) que comprende la reacción sobre el dendrímero correspondiente n de fórmula



35

o



en las que R es un radical >Alquilo,

5 con un compuesto de fórmula $H-PO_3Me_2$ (VI).

Esta reacción se puede efectuar mediante la aplicación o la adaptación del método descrito en J. Org. Chem. 1997, 62, 4834.

10 Más precisamente, esta reacción se efectúa bajo agitación, eventualmente en disolución en un disolvente polar, aprótico, tal como el THF, el cloroformo, el diclorometano, el acetonitrilo, preferentemente sin disolvente, en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferentemente nitrogenada, tal como la trietilamina, a una temperatura comprendida entre $-80^\circ C$ y $100^\circ C$, preferentemente a temperatura ambiente.

15 El compuesto de fórmula (VI) está disponible comercialmente (Aldrich) o se puede preparar según los métodos conocidos en sí.

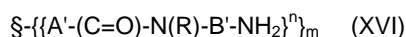
Los dendrímeros de fórmula



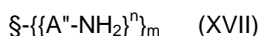
o



25 se pueden obtener a partir de los dendrímeros correspondientes de fórmula



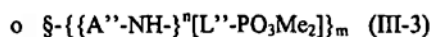
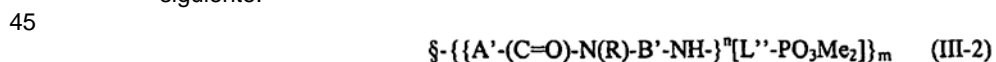
30 o



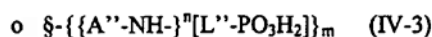
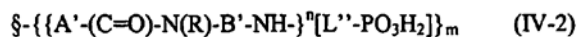
35 comerciales, mediante aplicación o adaptación de cualquier reacción conocida en sí, que permite transformar el grupo terminal $-NH_2$ en la función terminal $-N=R$ requerida. Tales métodos, al alcance del experto en la técnica, han sido descritos en particular por Larock *et al.* (supra).

Los dendrímeros de fórmula (XVI) y (XVII) están disponibles comercialmente y se pueden seleccionar en particular entre los dendrímeros de tipo DAB o PAMAM.

40 (ii) seguido eventualmente, cuando X representa H o M, de la etapa que consiste en transformar el dendrímero de fórmula (III-2) o (III-3) obtenido en (i) en la que X representa un radical metilo en el dendrímero correspondiente de fórmula (I) en la que X representa un átomo de hidrógeno, según el esquema de reacción siguiente:



↓



(iii) seguido eventualmente, cuando X representa M, de la etapa que consiste en transformar el dendrímero de fórmula (IV) obtenido en (ii) en la sal correspondiente.

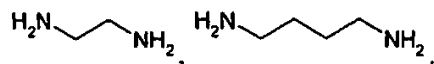
50 En cualquier caso, se efectúa la reacción (ii):

- mediante acción de halogenuro de trimetilsilano, preferentemente el bromuro de trimetilsilano (Me_3SiBr), en un disolvente orgánico aprótico, polar, tal como el acetonitrilo, el cloroformo o el diclorometano, preferentemente el acetonitrilo. Preferentemente se realiza mediante adición lenta de halogenuro de trimetilsilano, manteniendo la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre $-80^\circ C$ y $100^\circ C$, preferentemente a aproximadamente $0^\circ C$.
- seguido de la acción de MeOH anhidro, añadido a la mezcla de reacción.

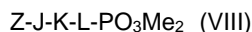
En la etapa (iii), las sales de ácidos de los dendrímeros se pueden obtener a partir de los dendrímeros que presentan una cadena terminal en la que Z representa un átomo de hidrógeno, mediante la aplicación o la adaptación de procedimientos conocidos, por adición de una base. Preferentemente, se opera en disolución, bajo agitación, en un disolvente conveniente prótico o aprótico, polar, tal como los alcoholes, el agua, el THF, el diclorometano, el cloroformo, el acetonitrilo, el DMF, preferentemente el agua, en presencia de una base orgánica o inorgánica, tales como los hidróxidos, los carbonatos, las bases nitrogenadas, preferentemente el hidróxido de sodio, de litio o de potasio, según la sal deseada.

Cuando se utilizan unos dendrímeros de partida que presentan unos grupos terminales diferentes de las funciones terminales descritas anteriormente para los dendrímeros de fórmula (II-1), (II-2) o (II-3), el procedimiento comprende la etapa preliminar suplementaria que permite transformar dichos grupos en dichas funciones requeridas. Por ejemplo, en el caso de dendrímeros que presenten unos grupos terminales de tipo ácido carboxílico o hidroxilo, basta con efectuar cualquier reacción que permite convertir dichos grupos de tipo ácido carboxílico o hidroxilo en las funciones de tipo $-NH_2$, $-CHO$, $-C=NR$ o $-PSCl_2$ correspondientes a los dendrímeros de fórmula (II-1), (II-2) o (II-3). Tales reacciones son conocidas por el experto en la materia y/o se pueden efectuar mediante la aplicación o la adaptación de las analizadas por Larock *et al.* (*supra*).

Para obtener un dendrímero de generación 0, se pueden efectuar las reacciones anteriores de la misma manera actuando a partir del núcleo, que presenta la funcionalidad requerida. Por ejemplo, las reacciones de generación se pueden efectuar actuando a partir de un núcleo $PSCl_3$, $P_3N_3Cl_6$, $P_4N_4Cl_8$, o



Tratándose de los compuestos de fórmula (VIII):



en la que

Z representa H o un grupo protector de la función $-JH$; estos grupos protectores son conocidos en sí y puede ser identificados en particular en Green *et al.* o McOmie *et al.* citados anteriormente. Preferentemente, cuando J representa un átomo de oxígeno, Z representa el grupo TBDMS (radical terc-butil-dimetil-sililo).

J representa un átomo de oxígeno, azufre, o un radical $-N-R$;

K representa un radical $-Arilo-$, $-Heteroarilo-$, $-Alquilo-$, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un radical $-NO_2$, $-NRR'$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-Alquilo$, $-Arilo$, $-Aralquilo$;

L representa una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal o ramificada, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionados de entre un heteroátomo, preferentemente el nitrógeno, y/o que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo estar eventualmente cada uno de dichos eslabones sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre $-OH$, $-NRR'$, $-OAlquilo$, $-Alquilo$, $-Hal$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-Arilo$, $-Aralquilo$.

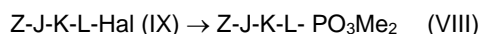
R, R', idénticos o diferentes, que representan independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un radical $-Alquilo$, $-Arilo$, $-Aralquilo$,

preferentemente, en la fórmula (VIII) anterior, J representa un átomo de oxígeno,

preferentemente, en la fórmula (VIII) anterior, K representa un núcleo fenilo, eventualmente sustituido; aún más preferentemente, K representa un núcleo fenilo no sustituido,

preferentemente, en la fórmula (VIII) anterior, L representa un radical $-Alquilo-$, eventualmente sustituido por un radical $-OH$, o un radical $-Alqueno-$; aún más preferentemente, L representa un radical $-Alquilo-$,

se pueden obtener de la manera siguiente:

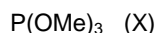


en las que Z, J, K, L se definen como anteriormente, Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente el bromo.

En el caso en el que, en la fórmula (VIII), $Z=H$, el producto de fórmula (VIII) se obtiene a partir del producto de la

fórmula (VIII) en la que Z es un grupo protector, mediante la aplicación o la adaptación de cualquier método conocido de desprotección del grupo protector Z, en particular las descritas en Green *et al.* o McOmie *et al.* (*supra*). En particular, en el caso en el que $J=O$ y $Z=TBDMS$, se opera mediante la acción del fluoruro de tetrabutilamonio, preferentemente 2 equivalentes, bajo agitación, en disolución en un disolvente polar, aprótico, tal como el THF, el cloroformo, el diclorometano, el acetonitrilo, el DMF, preferentemente el THF, a una temperatura comprendida entre -80°C y 100°C, preferentemente a temperatura ambiente.

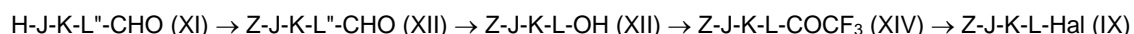
El producto de fórmula (VIII) en la que Z es un grupo protector, se obtiene a partir del producto de fórmula (IX) mediante la aplicación o la adaptación de la reacción de Arbuzow descrita en particular en B.A. Arbuzow, Pure appl. Chem. 1964, 9, 307, o cualquier reacción equivalente. En particular, se pone a reaccionar el producto de fórmula (IX) en presencia de trimetilfosfito de fórmula



bajo agitación, en disolución en un disolvente polar, aprótico, tal como el THF, el cloroformo, el diclorometano, el acetonitrilo, preferentemente sin disolvente, a una temperatura comprendida entre -80°C y 150°C, preferentemente a aproximadamente 80°C.

El producto de fórmula (IX) se puede obtener mediante la aplicación o la adaptación del método descrito por Olszewski *et al.* en J. Org. Chem. 1994, 59, 4285-4296.

En particular, se puede operar de la manera siguiente:



en las que Z, J, K, L, Hal son tales como se definieron anteriormente y L" representa un radical que corresponde a L en el que un átomo de hidrógeno y de carbono han sido formalmente eliminados.

El producto de fórmula (IX) se obtiene a partir del producto de fórmula (XIV) mediante la aplicación o la adaptación de cualquier reacción conocida de sustitución del grupo trifluoroacetato por un átomo de halógeno, en particular el bromo, por ejemplo mediante acción de LiBr bajo agitación, en disolución en un disolvente polar, aprótico, tal como el THF, el cloroformo, el diclorometano, el acetonitrilo, el DMF, preferentemente el THF, a reflujo, durante un periodo necesario para la obtención de un rendimiento aceptable de la reacción, por ejemplo entre 5 y 20 horas.

El producto de fórmula (XIV) se obtiene a partir del producto de fórmula (XIII) mediante la aplicación o la adaptación de cualquier reacción conocida de sustitución de la función hidroxilo por un radical trifluoroacetato, en particular mediante la acción del anhídrido trifluoroacético $(CF_3CO)_2O$ bajo agitación, en disolución en un disolvente polar, aprótico, tal como el THF, el cloroformo, el diclorometano, el acetonitrilo, el DMF, preferentemente el THF, a reflujo, durante un periodo necesario para la obtención de un rendimiento aceptable de la reacción, por ejemplo entre 5 minutos y 5 horas.

El producto de fórmula (XIII) se obtiene a partir del producto de fórmula (XII) mediante aplicación o adaptación de cualquier reacción conocida de reducción de la función aldehído en función hidroxilo, en particular mediante acción de un agente reductor tal como $NaBH_4$ o cualquier agente equivalente, en disolución en un disolvente polar, aprótico o aprótico, tal como el éter, el THF, los alcoholes, el agua, preferentemente la mezcla THF/EtOH (5/1), a reflujo, durante un periodo necesario para la obtención de un rendimiento aceptable de la reacción, por ejemplo entre 1 hora y 10 días.

El producto de fórmula (XII) se obtiene a partir del producto de fórmula (XI) mediante la aplicación o la adaptación de cualquier reacción conocida de protección de la función -JH por un grupo protector Z o cualquier otro grupo protector conveniente, mediante la aplicación o la adaptación de los métodos descritos por Green *et al.* o Wuts *et al.* citados anteriormente. En el caso de la protección por TBDMS, se opera en particular mediante acción de Cl-TBDMS (XV) bajo agitación, en disolución en un disolvente polar, aprótico, tal como el THF, el cloroformo, el diclorometano, el acetonitrilo, el DMF, preferentemente el diclorometano, en presencia de una base tal como la trietilamina (2 equivalentes), a una temperatura comprendida entre -80°C y 100°C, preferentemente a temperatura ambiente.

El producto de fórmula (XI) es comercial y se puede obtener en particular de Aldrich.

En la descripción del procedimiento anterior, dos grupos son denominados "correspondientes" cuando están respectivamente incluidos en un producto de partida y de llegada, y su estructura es idéntica y puede deducirse una de la otra.

Eventualmente, dicho procedimiento puede también comprender la etapa que consiste en aislar el producto obtenido o el producto final de forma intermediariamente formado después de las etapas (i), (ii) o (iii).

El compuesto así preparado se puede recuperar a partir de la mezcla de la reacción por los medios tradicionales.

Por ejemplo, los compuestos pueden ser recuperados destilando el disolvente de la mezcla de reacción o, si es necesario, después de la destilación del disolvente de la mezcla de la disolución, vertiendo el resto en el agua seguido por una extracción con un disolvente orgánico inmiscible en agua, y destilando el disolvente del extracto. Además, el producto puede, si se desea, ser también purificado mediante diversas técnicas, tales como la

5 recristalización, la reprecipitación o las diversas técnicas de cromatografía, en particular la cromatografía sobre columna o la cromatografía en capa delgada preparativa.

Los productos de base o los intermedios pueden ser preparados mediante la aplicación o la adaptación de procedimientos conocidos, por ejemplo unos procedimientos tales como se describen en los Ejemplos de referencia o sus equivalentes químicos evidentes.

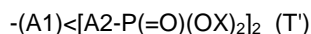
10

Los dendrímeros bisfosfónicos utilizados en la presente invención pueden ser preparados como se indica a continuación. Se da a continuación su definición para facilitar la descripción de los procedimientos de preparación.

15 Los dendrímeros bisfosfónicos de generación n pueden estar caracterizados como comprendiendo:

- un núcleo central § de valencia m;
- eventualmente unas cadenas de generación en arborescencia alrededor del núcleo;
- una cadena intermedia al extremo de cada cadena de generación o al extremo de cada unión, alrededor del núcleo, llegado el caso; y
- un grupo terminal al extremo de cada cadena intermedia, llegado el caso, caracterizado porque dicho grupo terminal está representado por la fórmula:

25



en la que

30

-A1< representa el radical -CR< o -Heteroátomo<;

cada uno de los A2, idénticos o diferentes representan independientemente un enlace simple o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal o ramificada, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, preferentemente el nitrógeno, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre -alquilo, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -OAlquilo, -Ariilo, -Aralquilo;

35

cada X, idéntico o diferente para cada uno de los grupos fosfónicos, representa un radical -Alquilo, -Ariilo, -H, o /M⁺ en el que M⁺ es un catión,

40

m representa un número entero superior o igual a 1;

n representa un número entero comprendido entre 0 y 12;

45

< representa dos enlaces situados sobre A1.

Preferentemente, los dendrímeros utilizados corresponden a los dendrímeros comerciales en los que se ha insertado el grupo terminal -(A1)<[A2-P(=O)(OX)₂]₂ sobre su superficie.

50

Dichos dendrímeros comerciales se seleccionan en particular entre los mencionados anteriormente.

Preferentemente, A1 representa el radical -CH< o -N<.

55 Preferentemente, los grupos -P(=O)(OX)₂ están en posición gem.

Preferentemente, X representa un radical -Alquilo, tal como -Metilo.

Preferentemente, A2 representa -Me-.

60

El núcleo central § está constituido por lo menos por un átomo de valencia m.

El núcleo central § se puede seleccionar entre cualquier átomo o radical que presenta una valencia m superior o igual a 1. Preferentemente, § contiene por lo menos un heteroátomo.

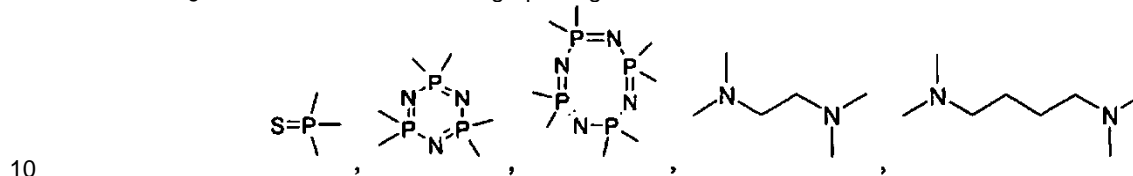
65

M⁺ es un catión de un átomo, por ejemplo un átomo de metal, o un cation derivado de cualquier radical susceptible

de ser estable en forma de catión. Dicho catión se puede seleccionar en particular entre las sales de base nitrogenada, en particular las sales de amonio, solas o en mezcla, en particular con los tensioactivos catiónicos.

- 5 Preferentemente, M^+ representa un catión de elemento del grupo IA, IB, IIA, IIB o IIIA, IIIB de la clasificación periódica; preferentemente, M se selecciona de entre los átomos de sodio, potasio, cobre, calcio, bario, zinc, magnesio, litio y aluminio, aún más preferentemente el sodio, el litio y el potasio.

Según otro aspecto preferido, M^+ representa el catión de una base nitrogenada, tal como $HNEt_3^+$. Preferentemente, el núcleo § se selecciona de entre los grupos siguientes:



Preferentemente, el núcleo central § es de fórmula



- 15 m representa un número entero comprendido entre 1 y 20, en particular de 1 a 10, más particularmente de 1 a 8, aún más preferentemente comprendido entre 3 y 8, y más particularmente 3, 4 o 6;

n representa el número de generaciones del dendrímero; representa un número entero comprendido entre 0 y 12; preferentemente comprendido entre 0 y 3;

- 20 Las cadenas de generación se seleccionan de entre las definidas anteriormente a propósito de las definiciones dadas para los dendrímeros monofosfónicos.

Preferentemente, las cadenas de generación, idénticas o diferentes, están representadas por la fórmula:



en la que

- 30 A representa un átomo de oxígeno, azufre, fósforo o un radical -N-R-;

B representa un radical -Arilo-, -Heteroarilo-, -Alquilo-, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de Halógeno o un radical -NO₂-, -NRR', -CN-, -CF₃-, -OH-, -Alquilo-, -Arilo-, -Aralquilo;

- 35 C representa el átomo de carbono,

D y E, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical -Alquilo-, -OAlquilo-, -Arilo-, -Aralquilo-, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un radical -NO₂-, -NRR', -CN-, -CF₃-, -OH-, -Alquilo-, -Arilo-, -Aralquilo;

- 40 G representa un átomo de azufre, oxígeno, nitrógeno, Selenio, Telurio o un radical =NR;

N representa el átomo de nitrógeno;

P representa el átomo de fósforo.

- 45 Preferentemente, en la fórmula general (C1) anterior, A representa un átomo de oxígeno.

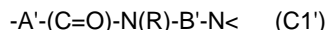
- 50 Preferentemente, en la fórmula general (C1) anterior, B representa un núcleo fenilo, eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un radical -NO₂-, -NRR', -CN-, -CF₃-, -OH-, -Alquilo-, -Arilo-, -Aralquilo; aún más preferentemente, B representa un núcleo fenilo no sustituido.

Preferentemente, en la fórmula general (C1) citada anteriormente, D representa un átomo de hidrógeno.

Preferentemente, en la fórmula general (C1) citada anteriormente, E representa un radical -Alquilo.

- 55 Preferentemente, en la fórmula general (C1) anterior, G representa un átomo de azufre.

Según otro aspecto preferido, las cadenas de generación están representadas por la fórmula:



5 en la que

A' y B' representan independientemente un radical -Alquilo-, -Alquenilo-, -Alquinilo-, cada uno eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre -Alquilo-, -Hal-, -NO₂-, -NRR', -CN-, -CF₃-, -OH-, -OAlquilo-, -Ariilo-, -Aralquilo-;

10

R, R' se definen como anteriormente.

Preferentemente, A' representa -Alquilo-, aún más preferentemente -Etilo-. Preferentemente, B' representa -Alquilo-, aún más preferentemente -Etilo-.

15

Preferentemente, R representa un átomo de hidrógeno.

Según otro aspecto preferido, las cadenas de generación están representadas por la fórmula:

20



en la que

25

A'' representa un radical -Alquilo-, -Alquenilo-, -Alquinilo-, cada uno eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre -Alquilo-, -Hal-, -NO₂-, -NRR', -CN-, -CF₃-, -OH-, -OAlquilo-, -Ariilo-, -Aralquilo-, en los que RR' se definen como anteriormente.

Preferentemente, A'' representa -Alquilo-, aún más preferentemente -Propilo-.

30

Según otro aspecto preferido, los dendrímeros de generación 0 no comprenden una cadena de generación. En particular, en el caso en el que la cadena de generación está representada por las fórmulas (C1') o (C1''), los dendrímeros correspondientes de generación 0 no comprenden una cadena de generación.

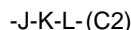
35

Las cadenas intermedias se seleccionan de entre las definidas a propósito de los dendrímeros monofosfónicos.

Preferentemente, las cadenas intermedias presentan un enlace simple en su extremo.

Preferentemente, las cadenas intermedias, idénticas o diferentes, están representadas por la fórmula:

40



definida anteriormente.

45

Preferentemente, en la fórmula (C2) anterior, J representa un átomo de oxígeno.

Preferentemente, en la fórmula (C2) anterior, K representa un núcleo fenilo, eventualmente sustituido; aún más preferentemente, K representa un núcleo fenilo no sustituido.

50

Preferentemente, en la fórmula (C2) anterior, L representa un radical -(Alk)_a·, o L representa el radical -C(D)=N-N(E)-(Alk)_a·,

en la que C representa un átomo de carbono,

55

D y E, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un radical -Alquilo-, -OAlquilo-, -Ariilo-, -Aralquilo-, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de Halógeno o un radical -NO₂-, -NRR', -CN-, -CF₃-, -OH-, -Alquilo-, -Ariilo-, -Aralquilo-;

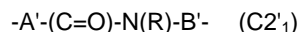
a representa 0 o 1;

60

R, R' se definen como anteriormente.

Según otro aspecto preferido, las cadenas intermedias están representadas por la fórmula

65



en la que A', B', R, R' se definen como anteriormente.

Preferentemente, A' representa -Alquilo-; aún más preferentemente -Etilo-.

Preferentemente, B' representa -Alquilo-; aún más preferentemente -Etilo-.

Preferentemente, R representa un átomo de hidrógeno.

Según otro aspecto preferido, las cadenas intermedias están representadas por la fórmula



en la que

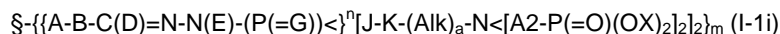
A'' se define como anteriormente.

Preferentemente, A'' representa un radical -Alquilo-; aún más preferentemente -Propilo-.

Preferentemente, las cadenas de generación son idénticas.

Preferentemente, en las fórmulas (C1) y (C2) citadas anteriormente, J y K son respectivamente iguales a A, B.

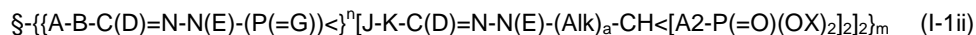
Preferentemente, los dendrímeros bisfosfónicos pueden estar representados por la fórmula (I-1i) siguiente:



en la que:

§, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, X, A2, m, n se definen como anteriormente, $\{ \}^n$ designa la estructura en arborescencia de las cadenas de generación n de dicho dendrímero, y a representa 0 o 1; preferentemente, A2 representa un radical -Alquilo-.

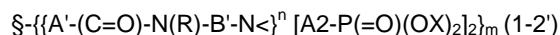
Preferentemente, los dendrímeros bisfosfónicos pueden estar representados por la fórmula (I-1ii) siguiente:



en la que:

§, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, X, A2, m, n se definen como anteriormente, $\{ \}^n$ designa la estructura en arborescencia de las cadenas de generación n de dicho dendrímero, y a representa 0 o 1; preferentemente, A2 representa un enlace simple.

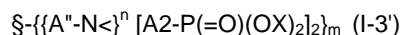
Según otro aspecto preferido, los dendrímeros bisfosfónicos pueden estar representados por la fórmula (I-2) siguiente:



en la que:

§, A', B', C, N, P, X, A2, m, n se definen como anteriormente y $\{ \}^n$ designa la estructura en arborescencia de las cadenas de generación n de dicho dendrímero.

Según otro aspecto preferido, los dendrímeros bisfosfónicos pueden estar representados por la fórmula (I-3) siguiente:



en la que:

§, A'', N, P, X, A2, m, n se definen como anteriormente y $\{ \}^n$ designa la estructura en arborescencia de las cadenas de generación n de dicho dendrímero.

Los radicales -Alk, -Alquilo o -Alquilo-, -Alquenilo o -Alquenilo-, -Alquinilo o -Alquinilo- tienen los significados mencionados anteriormente.

Entre los átomos de Halógeno (Hal), se citan más particularmente los átomos de flúor, de cloro, de bromo y de yodo, preferentemente el flúor.

Los radicales -Arilo o -Arilo-, -Aralquilo (-AlquiloArilo), -Heteroarilo o - Heteroarilo-, tienen los significados mencionados anteriormente.

- 5 Se entiende por "dendrímico correspondiente", el dendrímico de misma generación que posee los mismos núcleos, cadenas de generación, cadenas intermedias y unos grupos terminales distintos.

Los dendrímeros bisfosfónicos se pueden preparar mediante la aplicación o la adaptación de cualquier método conocido en sí y/o al alcance del experto en la materia, que permite la inserción de funciones $-\text{PO}_3\text{X}_2$, particularmente $-(\text{Al})\text{<[A2-P(=O)(OX)}_2\text{]}_2$, en particular las descritas por Larock en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Pub., 1989, o mediante la aplicación o la adaptación de los procedimientos descritos en los ejemplos siguientes.

15 En las reacciones descritas a continuación, puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo, los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, carboxi, cuando se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos de protección tradicionales pueden ser utilizados conforme a la práctica estándar, para unos ejemplos, véase T.W. Green y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991; J.F.W. McOmie en Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973.

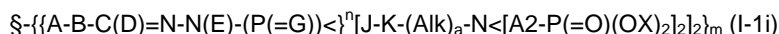
20 El procedimiento de preparación de un dendrímico según la invención que comprende el grupo terminal $-\text{A}_1\text{<[A2-P(=O)(OX)}_2\text{]}_2$ comprende:

- 25 (i) la reacción del dendrímico correspondiente que presenta una función terminal $-\text{CHO}$, $-\text{CH=NR}$, $-\text{NH}_2$ o $-\text{P(=G)Cl}_2$ con un compuesto correspondiente que presenta una o dos funcionalidades $-\text{PO}_3\text{X}_2$;
- (ii) seguido eventualmente, cuando X representa H o M, de la etapa que consiste en transformar el dendrímico obtenido en (i) que presenta una terminación $-\text{PO}_3\text{Me}_2$ en el dendrímico correspondiente que presenta una terminación $-\text{A}_1\text{<[A2-P(+O)(OH)}_2\text{]}_2$,
- 30 (iii) seguido eventualmente, cuando X representa M, de la etapa que consiste en transformar el dendrímico obtenido en (ii) que presenta una terminación $-\text{A}_1\text{<[A2-P(=O)(OH)}_2\text{]}_2$ en la sal del dendrímico correspondiente que presenta una terminación $-\text{Al<[A2-P(=O)(OM)}_2\text{]}_2$.

35 Los dendrímeros correspondientes de partida están disponibles comercialmente (Aldrich) o se pueden preparar según unos métodos conocidos en sí.

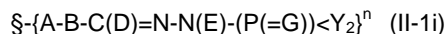
Más precisamente, la etapa (i) se puede llevar a cabo según las alternativas:

40 Según una primera alternativa, cuando el dendrímico bisphosphonique está representado por la (I-1i)



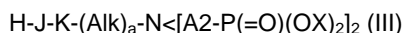
45 en la que \S , A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, A2, Alk, X, a, m, n, < se definen como anteriormente,

la etapa (i) comprende la reacción sobre el dendrímico correspondiente de misma generación n de fórmula



50 en la que Y representa $-\text{Cl}$;

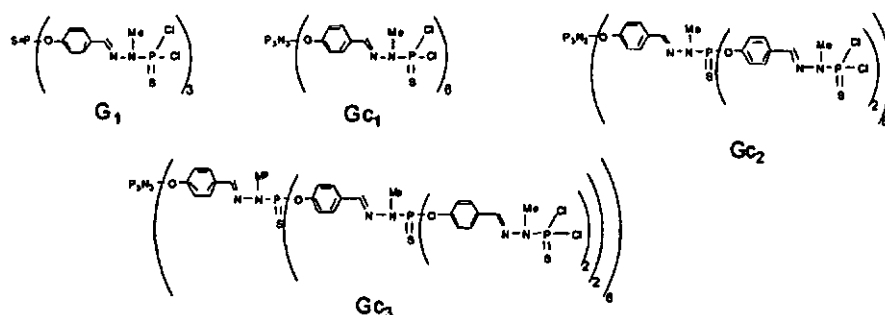
de un compuesto de fórmula



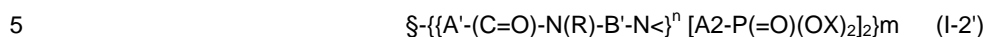
55 Esta reacción se efectúa bajo agitación, en disolución en un disolvente polar, aprótico, tal como el THF, el acetonitrilo, el cloroformo, el diclorometano, el DMF o la acetona, preferentemente el THF, en presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como el carbonato de cesio, a temperatura comprendida entre -80°C y 100°C , preferentemente a temperatura ambiente.

60 Preferentemente, en la fórmula (II-1i), G representa S.

Preferentemente, los dendrímeros de fórmula (II-1i) se seleccionan de entre: SPCl_3 , $\text{P}_3\text{N}_3\text{Cl}_6$,



Según una segunda alternativa, cuando el dendrímero está representado por la fórmula (I-2') o (I-3):



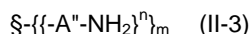
o



en las que \S , A' , A'' , B' , B'' , C , N , P , $A2$, X , m , n , $<$ se definen como anteriormente, la etapa (i) comprende la reacción sobre el dendrímero correspondiente de misma generación n de fórmula



o



de un compuesto de fórmula $H-P(=O)(OX)_2$ (IV),

en presencia de un compuesto de fórmula $H-A2-(C=O)H$ (V') correspondiente.

Esta reacción se efectúa bajo agitación, eventualmente diluida en disolución acuosa, a temperatura comprendida entre $-5^\circ C$ y la temperatura de reflujo de la mezcla.

Los compuestos de fórmula (IV) y (V') están disponibles comercialmente (Aldrich) o se pueden preparar según unos métodos conocidos en sí.

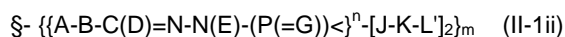
Los dendrímeros de fórmula (II-2') y (II-3) están disponibles comercialmente (Aldrich). Son preferentemente de tipo DAB o PAMAM mencionados anteriormente.

Según una tercera alternativa, cuando el dendrímero está representado por la fórmula (I-1ii)



en la que:

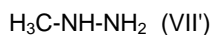
\S , A , B , C , D , E , G , N , P , J , K , L , X , $A2$, m , n , a se definen como anteriormente, la etapa (i) comprende la reacción sobre el dendrímero correspondiente de fórmula



en la que L' representa un radical $-CHO$;

de un compuesto de fórmula $(Alk')_a-CH-[A2-P(=O)(OX)_2]$ (VI')

en la que Alk que corresponde al Alk definido anteriormente en la fórmula (I-1ii) representa un radical Alquenilo en presencia de un compuesto de fórmula

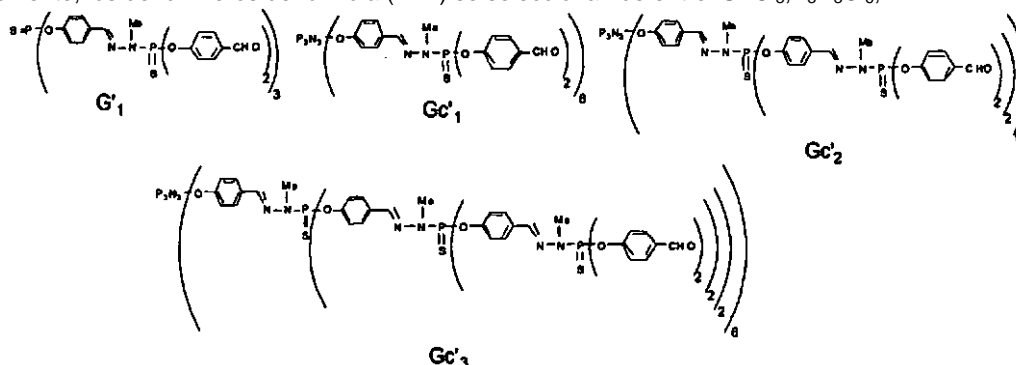


Esta reacción puede efectuarse mediante la aplicación o la adaptación del método descrito en J. Org. Chem., 1997, 62, 4834.

Preferentemente, se opera en medio disolvente aprótico, polar tal como el THF, el cloroformo, el diclorometano, o el acetonitrilo, preferentemente CH_2Cl_2 , mediante adición simultánea de (VI') y (VII') al dendrímero a una temperatura comprendida entre -80°C y 50°C , preferentemente aproximadamente 0°C .

- 5 Los compuestos de fórmula (VI') y (VII') están disponibles comercialmente o se pueden preparar según unos métodos conocidos en sí.

Preferentemente, los dendrímeros de fórmula (II-1ii) se seleccionan de entre: $\text{SPCl}_3, \text{P}_3\text{N}_3\text{Cl}_6$,



- 10 Para obtener un compuesto de un dendrímero en el que $\text{X}=\text{H}$ o M , la etapa (i) se efectúa preferentemente con un reactivo de fórmula (III), (IV) o (VI) en el que $\text{X}=\text{Me}$. Se efectúa después la etapa (ii) a partir del compuesto de fórmula (I-1i), (1-2'), (I-3'), (I-1ii) obtenido en (i) en el que $\text{X}=\text{Me}$.

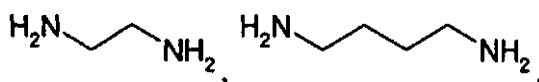
- 15 Preferentemente, la etapa (ii) se efectúa:

- mediante acción de halogenuro de trimetilsilano, preferentemente el bromuro de trimetilsilano (Me_3SiBr), en un disolvente orgánico aprótico, polar, tal como el acetonitrilo, el cloroformo, o el diclorometano preferentemente el acetonitrilo. Preferentemente, se opera mediante adición lenta de halogenuro de trimetilsilano, manteniendo la mezcla de reacción a una temperatura comprendida entre -80°C y 50°C , preferentemente, a aproximadamente 0°C .
- seguida de la acción de MeOH anhidro, añadido a la mezcla de reacción.

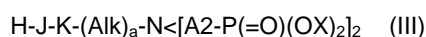
- 25 En la etapa (iii), las sales de ácidos de los dendrímeros bisfosfónicos se pueden obtener a partir de los dendrímeros bisfosfónicos que presentan un grupo terminal en el que X representa un átomo de hidrógeno, mediante la aplicación o la adaptación de procedimientos conocidos, mediante adición de una base. Preferentemente, se opera en disolución, bajo agitación, en un disolvente conveniente, prótico o aprótico, polar, tal como el THF, el cloroformo el diclorometano, el DMF, el acetonitrilo, los alcoholes, el agua, preferentemente el agua, en presencia de una base orgánica o inorgánica, tal como el hidróxido de sodio, de litio o de potasio, según la sal deseada.

- 30 Cuando se utilizan unos dendrímeros de partida que presentan unos grupos terminales diferentes de las funciones terminales descritas anteriormente, para los dendrímeros de fórmula (II-1i), (II-1ii), (II-2') o (II-3), el procedimiento comprende la etapa preliminar suplementaria que permite transformar dichos grupos en dichas funciones requeridas. Por ejemplo, en el caso de dendrímeros que presentan unos grupos terminales de tipo ácido carboxílico o hidroxilo, basta efectuar cualquier reacción que permite convertir dichos grupos de tipo ácido carboxílico o hidroxilo en las funciones de tipo $-\text{NH}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}=\text{NR}$ o $-\text{PSCl}_2$ que corresponde a los dendrímeros de fórmula (II-1i), (II-1ii), (II-2') o (II-3). Tales reacciones son conocidas por el experto en la materia y/o se pueden efectuar mediante la aplicación o la adaptación de las analizadas por Larock *et al.* (supra).

- 40 Para obtener un dendrímero de generación 0, las reacciones anteriores se pueden llevar a cabo de la misma manera operando a partir del núcleo, que presenta la funcionalidad requerida. Por ejemplo, las reacciones de generación se pueden efectuar operando a partir de un núcleo PSCl_3 , $\text{P}_3\text{N}_3\text{Cl}_6$, $\text{P}_4\text{N}_4\text{Cl}_8$, o



- 45 Tratándose de los compuestos de fórmula (III):



- 50 en la que

X representa H, un radical -Alquilo, -Ariilo o M^+ en el que M^+ representa un catión;

J representa un átomo de oxígeno, azufre, o un radical -NR-;

- 5 K representa un radical -Ariilo-, -Heteroarilo-, -Alquilo-, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de Halógeno o un radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -Alquilo, -Ariilo, -Aralquilo;

10 cada uno de los A2, idénticos o diferentes representan independientemente un enlace simple o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal o ramificada, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, preferentemente el nitrógeno, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre -Alquilo, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -OAlquilo, -Ariilo, -Aralquilo;

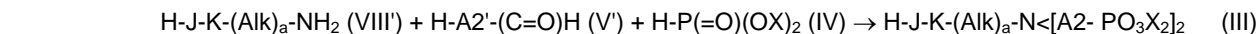
15 -Alk- representa un radical alquilo;

a representa 0 o 1,

en los que

- 20 - preferentemente, en la fórmula (III) anterior, J representa un átomo de oxígeno;
- preferentemente, en la fórmula (III) anterior, K representa un núcleo fenilo, eventualmente sustituido; aún más preferentemente, K representa un núcleo fenilo no sustituido;
- 25 - preferentemente, en la fórmula (III) anterior, -Alk- representa un radical -Etilo-;
- preferentemente, en la fórmula (III) anterior, A2 representa un radical -Alquilo-, aún más preferentemente, -Metilo-;
- 30 - preferentemente, en la fórmula (III) anterior, X representa -H o -Me;

se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula (VIII') de la manera siguiente:



en la que, en la fórmula (V'), -A2'- es un radical que corresponde a A2.

40 Esta reacción se efectúa mediante la aplicación o la adaptación de un método conocido en sí, en particular descrito en I. Linzaga *et al.*, Tetrahedron 2002, 58, 8973-8978. Se opera en particular mediante adición lenta de los compuestos (VIII') y (IV), y después del compuesto (V'), eventualmente diluido en disolución acuosa, preferentemente a una temperatura comprendida entre -5 y 25°C, preferentemente a aproximadamente 0°C. Después, se deja la mezcla de reacción ajustarse a la temperatura ambiente, y después eventualmente reaccionar bajo reflujo.

45 En la descripción del procedimiento anterior, dos grupos son denominados "correspondientes" cuando están respectivamente incluidos en un producto de partida y de llegada, y su estructura es idéntica y pueden deducirse el uno del otro.

50 Eventualmente, dicho procedimiento puede también comprender la etapa que consiste en aislar el producto obtenido al final de las etapas (i), (ii), y/o (iii).

55 El compuesto así preparado se puede recuperar a partir de la mezcla de la reacción mediante los métodos tradicionales. Por ejemplo, los compuestos se pueden recuperar destilando el disolvente de la mezcla de la reacción o, si es necesario, después de la destilación del disolvente de la mezcla de la disolución, vertiendo el resto en agua seguido por una extracción con un disolvente orgánico inmiscible en agua, y destilando el disolvente del extracto. Además, el producto puede, si se desea, ser todavía purificado mediante diversas técnicas, tales como la recristalización, la precipitación o las diversas técnicas de cromatografía, en particular la cromatografía sobre columna en capa delgada preparativa.

60 Se apreciará que los compuestos útiles según la presente invención puedan contener unos centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en configuración R o S. Parecerá para el experto en la materia que ciertos compuestos útiles según la invención pueden también presentar una isomería geométrica. Se debe entender que la presente invención comprende unos isómeros geométricos individuales y unos estereoisómeros y mezclas de estos, que incluyen unas mezclas racémicas, de compuestos de fórmula (I) anterior.

65 Estos isómeros pueden ser separados de sus mezclas, mediante la aplicación o la adaptación de procedimientos conocidos, por ejemplo unas técnicas de cromatografía o unas técnicas de recristalización, o se preparan

separadamente a partir de los isómeros apropiados de sus intermedios.

Para los fines de esta memoria, se entiende que las formas tautoméricas están comprendidas en la citación de un grupo dado, por ejemplo tio/mercapto u oxo/hidroxil.

Los compuestos útiles según la presente invención pueden ser fácilmente preparados, o formados durante el proceso de la invención, en forma de solvatos (por ejemplo hidratos). Los hidratos de los compuestos útiles según la presente invención pueden ser fácilmente preparados mediante la recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánico, utilizando unos disolventes orgánicos tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol.

Los productos de base o los intermediarios pueden ser preparados mediante la aplicación o la adaptación de procedimientos conocidos, por ejemplo unos procedimientos tales como se describen en los Ejemplos de referencia o sus equivalentes químicos evidentes.

Los dendrímeros monofosfónicos o bifosfónicos según la invención, para los cuales uno o dos enlaces del núcleo no están ocupados por unas cadenas de generación, es decir unos dendrímeros monofosfónicos o bifosfónicos que tienen una o dos ramas que faltan, se preparan tal como se describe en el Ejemplo 91. Brevemente, uno o dos grupos que no permiten la elongación de las cadenas de generaciones (como el fenol por ejemplo) están fijados sobre el núcleo antes de la aplicación del proceso de elongación del dendrímero ya descrito anteriormente para los dendrímeros monofosfónicos o bisfosfónicos.

Descripción de las figuras

Figura 1A, figura 1B, figura 1C, figura 1D, figura 1E, figura 1F, figura 1G

La figura 1A representa la intensidad de fluorescencia de las células separadas por citometría de flujo de una población inicial de PBMC marcadas por un anticuerpo anti-CD3-FITC (eje de las abscisas) y por un anticuerpo anti-CD56-PC5 (eje de las ordenadas). El panel 1 corresponde a las células CD3⁺CD56⁺ (23%), el panel 2 corresponde a las células CD3⁺CD56⁻ (6%), el panel 3 corresponde a las células CD3⁻CD56⁺ y el panel 4 corresponde a las células CD3⁻CD56⁻ (50%).

La figura 1B representa la intensidad de fluorescencia de células separadas por citometría de flujo procedentes de una población inicial de PBMC cultivadas en presencia de dendrímero GC1, marcadas por un anticuerpo anti-CD3-FITC (eje de las abscisas) y por un anticuerpo anti-CD56-PC5 (eje de las ordenadas). El panel 1 corresponde a las células CD3⁺CD56⁺ (76%), el panel 2 corresponde a las células CD3⁺CD56⁻ (14%), el panel 3 corresponde a las células CD3⁻CD56⁺ y el panel 4 corresponde a las células CD3⁻CD56⁻ (8%).

La figura 1C representa la intensidad de fluorescencia de células separadas por citometría de flujo procedentes de una población inicial de PBMC cultivadas en presencia de dendrímero GC1, marcadas por un anticuerpo anti-CD16-PE (eje de las abscisas) y por un anticuerpo anti-CD56-PC5 (eje de las ordenadas). El panel 1 corresponde a las células CD16⁺CD56⁺, el panel 2 corresponde a las células CD16⁻CD56⁺, el panel 3 corresponde a las células CD16⁺CD56⁻ y el panel 4 corresponde a las células CD16⁻CD56⁻.

La figura 1D representa la intensidad de fluorescencia de células separadas por citometría de flujo procedentes de una población inicial de PBMC cultivadas en presencia de dendrímero GC1, marcadas por un anticuerpo anti-NKG2D revelado por un anticuerpo GAM (Goat Anti-Mouse)-FITC (eje de las abscisas) y por un anticuerpo anti-CD56-PC5 (eje de las ordenadas). El panel 1 corresponde a las células NKG2D⁺CD56⁺, el panel 2 corresponde a las células NKG2D⁻CD56⁺, el panel 3 corresponde a las células NKG2D⁺CD56⁻ y el panel 4 corresponde a las células NKG2D⁻CD56⁻.

La figura 1E representa la intensidad de fluorescencia de células separadas por citometría de flujo procedentes de una población inicial de PBMC cultivadas en presencia de dendrímero GC1, marcadas por un anticuerpo anti-NKp30 revelado por un anticuerpo GAM (Goat Anti-Mouse)-FITC (eje de las abscisas) y por un anticuerpo anti-CD56-PC5 (eje de las ordenadas). El panel 1 corresponde a las células NKp30⁺CD56⁺, el panel 2 corresponde a las células NKp30⁻CD56⁺, el panel 3 corresponde a las células NKp30⁺CD56⁻ y el panel 4 corresponde a las células NKp30⁻CD56⁻.

La figura 1F representa la intensidad de fluorescencia de células separadas por citometría de flujo resultantes de una población inicial de PBMC cultivadas en presencia de dendrímero GC1, marcadas por un anticuerpo anti-NKp44-PE (eje de las abscisas) y por un anticuerpo anti-CD56-PC5 (eje de las ordenadas). El panel 1 corresponde a las células NKp44⁺CD56⁺, el panel 2 corresponde a las células NKp44⁻CD56⁺, el panel 3 corresponde a las células NKp44⁺CD56⁻ y el panel 4 corresponde a las células NKp44⁻CD56⁻.

La figura 1G representa la intensidad de fluorescencia de células separadas por citometría de flujo resultantes de una población inicial de PBMC cultivadas en presencia de dendrímero GC1, marcadas por un anticuerpo anti-CD85j (ILT2) revelado por un anticuerpo GAM (Goat Anti-Mouse)-FITC (eje de las abscisas) y por un anticuerpo anti-CD56-

PC5 (eje de las ordenadas). El panel 1 corresponde a las células CD85j⁻CD56⁺, el panel 2 corresponde a las células CD85j⁺CD56⁺, el panel 3 corresponde a las células CD85j⁻CD56⁻ y el panel 4 corresponde a las células CD85j⁺CD56⁻.

5 Figura 2A, figura 2B, figura 2C, figura 2D

Las figuras 2A, 2B, 2C y 2D representan respectivamente las composiciones linfocitarias de cultivos de PBMC en presencia de GC1 resultantes de cuatro donantes diferentes. El eje vertical representa el número de células en millones. La barra J0 representa el número de célula al principio del experimento, la barra GC1 representa el número de células presentes después de 15 días de cultivo en presencia de GC1 (células NK (líneas verticales), células T $\gamma\delta$ (blanco) y células T $\alpha\beta$ (líneas punteadas)), y la barra control representa el número de células presentes después de 15 días de cultivo en presencia de un medio de cultivo estándar (células NK (líneas verticales), células T $\gamma\delta$ (blanco) y células T $\alpha\beta$ (líneas punteadas)).

15 Figura 3

La figura 3 representa el número de células NK obtenidas después del cultivo de PBMC de 4 donantes diferentes (círculo blanco, círculo negro, triángulo blanco, triángulo negro), en presencia (+GC1) o en ausencia (-GC1) de GC1. El eje de las abscisas representa el número de células en millones y el eje de las ordenadas representa el tiempo de cultivo (en semanas).

20 Figura 4A, figura 4B

La figura 4A representa el número de células NK obtenidas (eje de las ordenadas, en millones) mediante cultivo de PBMC en presencia de concentraciones variables de GC1 (eje de las abscisas, en μM).

La figura 4B representa el número de células NK obtenidas (eje de las ordenadas, en millones) mediante cultivo de PBMC de donantes diferentes (círculo blanco, círculo negro) en presencia de un medio de cultivo estándar (0), de GC0, de GC1, de GC2 o de un grupo azabifosfónico solo (monómero).

30 Figura 5A, figura 5B, figura 5C

Las figuras 5A y 5B representan la fluorescencia transmitida a unas células NK obtenidas con la ayuda de GC1 (intensidad de fluorescencia, eje de las ordenadas) por unas células de linfoma B (figura 5A) o de carcinoma cólico (figura 5B) marcadas por un marcador membranario fluorescente, en función del tiempo (eje de las abscisas, en minutos).

La figura 5C representa una fotografía tomada en microscopía confocal en la que la trogocitosis (flechas) de las células cancerígenas (diana) por una células NK es visible.

40 Figura 6A, figura 6B

La figura 6A representa esquemáticamente, el experimento de lisis redirigido en el que unas células NK provocan la lisis de las células dianas (P815) tras la estimulación de receptores de las células NK realizada por unos anticuerpos (Ig) fijados por medio del FcR sobre dichas células diana.

La figura 6B representa los resultados de un experimento de lisis redirigida efectuada con la ayuda de células NK obtenidas con GC1 (eje de las ordenadas, porcentaje de lisis específica) en función de la relación E:T (número de células efectoras:número de células diana) (eje de las abscisas) en presencia de ningún anticuerpo (triángulos blancos), de un anticuerpo control (triángulos negros), de un anticuerpo anti-NKG2D (círculos negros) o de un anticuerpo anti-NKp30 (círculos blancos).

50 Figura 7A, figura 7B, figura 7C

Las figuras 7A-7C representan la lisis por unas células NK obtenidas con GC1 (porcentaje de lisis específica, eje de las ordenadas) de célula de linfoma de Burkitt (figura 7A), de células LMC K562 (figura 7B) o de PBMC autólogos (figura 7C) en función de la relación E:T (eje de las abscisas).

60 Figura 8

La figura 8 representa la citotoxicidad ejercida por unas células NK1 obtenidas con GC1 (eje de las abscisas, porcentaje de lisis específica) frente a células de línea celulares de leucemias o de carcinomas en función de la relación E:T de 1:1 (barras blancas) o de 10:1 (barras grises).

Figura 9

La figura 9 representa unos ejemplos esquematizados de tres dendrímeros, un dendrímero de generación 4, para el cual $n = 4$ y $m = 3$ (a la izquierda, A), un dendrímero de generación 3, para el cual $n = 3$ y $m = 6$ (a la derecha, B) y un dendrímero de generación 0, para el cual $n = 0$ y $m = 6$ (abajo, C). Los elementos constitutivos de un dendrímero están representados: un núcleo (§) en el que se fijan unas cadenas de generación (D) para los dendrímeros de generación superior o igual a 1, o directamente unas cadenas intermedias (E) para los dendrímeros de generación 0, unas cadenas intermedias (E) fijadas al extremo de unas cadenas de generación, estando las cadenas intermedias también unidas a unos grupos terminales (f), formando el conjunto de los grupos terminales la superficie del dendrímero. Las cadenas de enlace están constituidas por un grupo de cadenas de generación que comprende una cadena de generación fijada al núcleo y el conjunto de las demás cadenas de generación que están unidas a esta cadena directamente, o bien por medio de otras cadenas de generación.

Figura 10A y figura 10B

La figura 10A representa una población de linfocitos totales separados en citometría de flujo en función de su tamaño (eje de las abscisas, FS lin) y de su granularidad (PMT1 lin), así como los seleccionados para ser incubados en presencia de dendrímeros fluorescentes (círculo).

La figura 10B representa los resultados de cultivos de los linfocitos anteriores en presencia de IL2, o de dendrímero fluorescente (GC1F) y de IL2, o de GC1 y de IL2, después de 4h (A), 24h (B) o 15 días (C). El eje de las abscisas representa la intensidad de fluorescencia (unidades arbitrarias) y el eje de las ordenadas el número de células (unidades arbitrarias).

Figura 11

La figura 11 representa el número de células NK (eje de las ordenadas, en millones) obtenidas después del cultivo, en presencia de GC1 durante 2,5 semanas, de PBMC procedentes de donantes sanos y de pacientes cancerosos que padecen mieloma múltiple (círculos llenos) con respecto al número de células NK presentes al principio del cultivo (círculos vacíos).

Figura 12A y figura 12B

La figura 12A representa el número de células NK obtenidas (eje de las ordenadas, en millones) en función de la duración de cultivo (eje de las abscisas, en días) de PBMC de donantes sanos en presencia de IL2 (cuadrados vacíos), de IL15 (triángulos vacíos), de IL2 + IL15 (círculos vacíos), de IL2 + GC1 (cuadrados llenos), de IL15 + GC1 (triángulos llenos) y de IL2 + IL15 + GC1 (círculos llenos).

La figura 12B representa el porcentaje de células NK (eje de las ordenadas) en un cultivo de PBMC de donantes sanos en función de la duración del cultivo (eje de las abscisas, en días), en presencia de IL2 (cuadrados vacíos), de IL15 (triángulos vacíos), de IL2 + IL15 (círculos vacíos), de IL2 + GC1 (cuadrados llenos), de IL15 + GC1 (triángulos llenos) y de IL2 + IL15 + GC1 (círculos llenos).

Figura 13

La figura 13 representa el efecto de dendrímeros fosforados de tipo PMMH con extremos de sal de Na sobre la amplificación de células NK. 0 corresponde a la amplificación en medio de cultivo por el IL2 solo (sin dendrímero). Los otros números corresponden a los números de los ejemplos de dendrímeros en cuestión, en su forma de sales de sodio.

Figura 14A, figura 14B, figura 14C y figura 14D

La figura 14A representa la fotografía de láminas, observadas en microscopía óptica de monocitos cultivados en ausencia (a la izquierda) o en presencia (a la derecha) del dendrímero GC1. La barra horizontal representa 30 μm .

La figura 14B representa el análisis en citometría de flujo (eje de las abscisas, media de intensidad de fluorescencia (MIF)) de la expresión de los marcadores HLA-A, B, C, CD14 y HLA-DR sobre unos monocitos en cultivo en presencia (barras negras) o en ausencia de GC1 (barras grises). El símbolo de estrella (***) representa una diferencia de MIF significativa en ensayo de student ($p < 0,001$). Los resultados son representativos de 3 donantes.

La figura 14C representa la translocación nuclear de NFkB p50 (eje de las ordenadas, $\text{RLU} \times 10^6$) (RLU: Unidad de Luminescencia Relativa) en monocitos cultivados en ausencia (triángulos) o en presencia (círculos) de GC1. La figura 14D representa el número de monocitos viables (eje de las ordenadas, en millones) en función de la duración del cultivo (eje de las abscisas, en días) de monocitos cultivados en ausencia (barras grises) o en presencia (barras negras) de GC1 (primer gráfico partiendo de la izquierda) y el porcentaje de monocitos positivos de la anexina-V (eje de las ordenadas) en función de la duración del cultivo de monocitos cultivados en ausencia (barras grises) o en

presencia (barras negras) de GC1 (segundo gráfico partiendo de la izquierda). El porcentaje de monocitos positivos de la anexina-V se determina mediante citometría de flujo con la ayuda de un anticuerpo anti-anexina-V marcado con FITC. Unos ejemplos de determinación del porcentaje de monocitos positivos de la anexina-V para unos monocitos cultivados durante 6 días en ausencia de GC1 (tercer gráfico partiendo de la izquierda: 35% de monocitos positivos de la anexina-V) y para unos monocitos cultivados durante 6 días en presencia de GC1 (cuarto gráfico partiendo de la izquierda: 5% de monocitos positivos de la anexina-V).

Ejemplos

GENERALIDADES

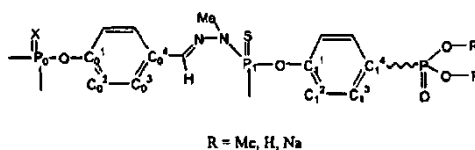
Las reacciones se han realizado bajo atmósfera de argón seco (argon U, Air Liquide). Los disolventes siguientes se han secado y destilado bajo argón inmediatamente antes del uso según las técnicas descritas por Perrin *et al.*, Purification of Laboratory Chemicals, Third Edition; Press, P., Ed.: Oxford, 1988: tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, pentano, tolueno, éter dietílico, cloroformo, trietilamina, piridina.

Las cromatografías sobre capa delgada se han realizado sobre unas placas de aluminio impregnadas de sílice de tipo Merck Kieselgel 60F₂₅₄.

Los espectros de RMN se han grabado en unos aparatos Bruker (AC200, AM250, DPX 300). Los desplazamientos químicos son expresados en partes por millón (ppm) con respecto al ácido fosfórico al 85% en agua para la RMN ³¹P y con respecto al tetrametilsilano para la RMN ¹H y ¹³C. Se han utilizado las abreviaturas siguientes para expresar la multiplicidad de las señales: s (singlete), d (doblete), d1 (doblete ancho), dd (doblete duplicado), sist. AB (sistema AB), t (triplete), td (triplete duplicado), q (cuadruplete), hept (heptuplete), m (multiplete no resuelto).

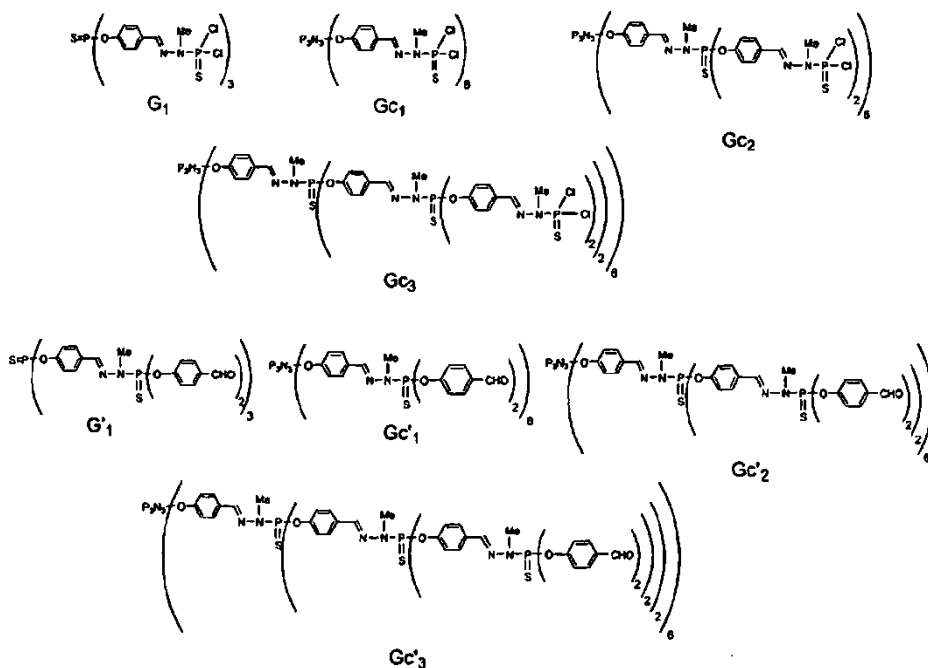
La espectroscopía vibracional en el infrarrojo se ha realizado en un espectrómetro Perkin Elmer FT 1725x. La espectroscopía UV-visible se ha realizado en un aparato HP 4852A. Las mediciones termogravimétricas se han realizado en un aparato Netzsch DSC 204 o Setaram TGA 92-16.18.

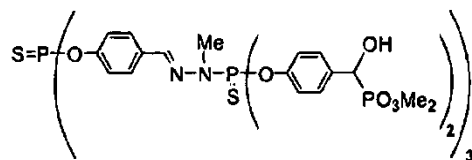
Numeración utilizada para la atribución en RMN:



Ejemplo de numeración para un dendrímero de primera generación

Estructuras de los diferentes dendrímeros utilizados como producto de partida

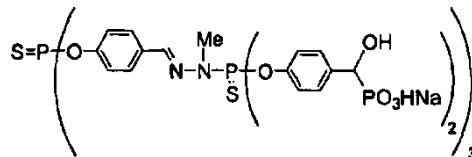


Ejemplo 1: Síntesis del dendrímero de primera generación (núcleo P=S) con extremos ácido α -hidroxi-dimetilfosfónico5 Etapa 1: Síntesis del dendrímero de primera generación (núcleo P=S) con extremos α -hidroxi-dimetilfosfonato

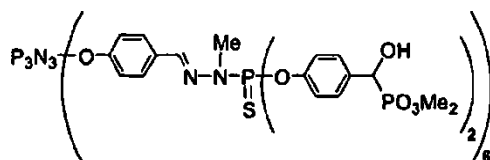
El dendrímero G'₁ (0,14 mmoles, 200 mg) se pone en disolución en 0,2 ml de THF con trietilamina destilada (0,126 mmoles, 4,5 μ l), y dimetilfosfito (1,26 mmoles, 115 μ l). Se deja la mezcla durante 12 horas con una agitación magnética. La pasta obtenida se lava después con una mezcla THF/Et₂O: 1/1, para dar un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 72%.

RMN ³¹P-{¹H} (DMSO d6): δ = 27,10 (s, P(O)(O-CH₃)₂), 56,10 (s, P₀), 65,91 (s, P₁) ppm. RMN ¹H (DMSO d6): δ = 3,34 (d, ³J_{HP} = 9,8 Hz, 9H, CH₃-N-P₁), 3,52 (d, 18H, ³J_{HP} = 10,3 Hz, P(O)-O-CH₃), 3,57 (d, 18H, ³J_{HP} = 11,6 Hz, P(O)-O-CH₃), 5,01 (dd, ³J_{HH} = 4,5 Hz, ²J_{HP} = 13,0 Hz, 6H, CH-P(O)), 6,33 (dd, ³J_{HH} = 5,6 Hz, ³J_{HP} = 15,7 Hz, 6H, OH), 7,18-7,93 (m, 39H, H_{arom}, CH=N) ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (DMSO d6): δ = 33,9 (d, ²J_{CP} = 12,1 Hz, CH₃-N-P₁), 53,7 (d, ²J_{CP} = 6,8 Hz, CH₃-O-P(O)), 54,2 (d, ²J_{CP} = 7,0 Hz, CH₃-O-P(O)), 70,0 (d, ¹J_{CP} = 162,8 Hz, C-OH), 121,3 (ancho s, C₁²), 122,4 (d, ³J_{CP} = 3,8 Hz, C₀²), 129,4 (s, C₀³), 129,8 (d, ³J_{CP} = 5,6 Hz, C₁³), 133,6 (s, C₀⁴), 136,4 (s, C₁⁴), 141,4 (d, ³J_{CP} = 14,5 Hz, CH=N), 150,3 (dd, ⁵J_{CP} = 3,4 Hz, ²J_{CP} = 6,6 Hz, C₁¹), 151,4 (d, ²J_{CP} = 8,0 Hz, C₀¹) ppm.

25 Etapa 2: Síntesis del dendrímero G'₁ con extremos ácido α -hidroxi-fosfónico (sal de Na)

A una disolución de dendrímero G'₁ de primera generación con extremos α -hidroxi-dimetil-fosfonato, (0,8 mmoles, 1g) obtenido en la etapa 1 a 0°C en el acetonitrilo (5 ml) con trietilamina destilada (4,8 mmoles) se añade lentamente bromotrimetilsilano (15,8 mmoles). Una vez terminada la adición se deja la mezcla volver hasta temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evapora entonces hasta sequedad y después se añade 1 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente y se deja la mezcla una hora bajo agitación. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se lava varias veces con éter. Siendo el producto totalmente insoluble en los disolventes orgánicos, este se transforma en su mono-sal de sodio en presencia de una disolución de hidróxido de sodio previamente dosificada. La disolución resultante se liofiliza para dar el dendrímero en forma de un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 48%. RMN ³¹P-{¹H} (D₂O/CD₃CN): δ = 10,1 (s, P(O)(OH)(ONa)), 56,10 (s, P₀), 66,91 (s, P₁) ppm.

40 **Ejemplo 2: Síntesis del dendrímero de primera generación (núcleo P₃N₃) con extremos α -hidroxi-dimetil-fosfonato**

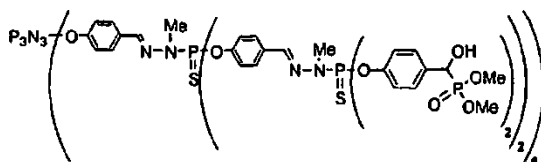
Se coloca 1 g de Gc'₁ (0,35 mmoles) en disolución en 1 ml de THF y después se añade la trietilamina destilada (10 μ l o bien $0,84 \cdot 10^{-3}$ mol), y el dimetilfosfito (382 μ l o bien $4,2 \cdot 10^{-3}$ mol) (1 eq. por -CHO). Se deja la mezcla durante 12 horas bajo agitación. La pasta obtenida se lava después con una mezcla THF/Et₂O: 1/1, para dar un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 72%.

RMN ³¹P-{¹H} (DMSO d6): δ = 11,46 (s, P₀), 27,10 (s, P(O)(O-CH₃)₂), 66,07 (s, P₁) ppm.

RMN ^1H (DMSO d_6): $\delta = 3,35$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 18H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$), 3,54 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,3$ Hz, 36H, P(O)-O-CH_3), 3,59 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,4$ Hz, 36H, P(O)-O-CH_3), 5,01 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5,2$ Hz, $^2J_{\text{HP}} = 13,5$ Hz, 12H, CH-P(O)), 6,41 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5,6$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 15,5$ Hz, 12H, OH), 7,18-7,93 (m, 78H, H_{arom} , CH=N) ppm.

- 5 RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): $\delta = 32,8$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 11,9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$), 52,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-O-P(O)}$), 53,2 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-O-P(O)}$), 68,2 (d, $^1J_{\text{CP}} = 162,3$ Hz, C-OH), 120,4 (ancho s, C_1^2), 120,8 (s, C_0^2), 128,2 (s, C_0^3), 128,7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,7$ Hz, C_1^3), 132,0 (s, C_0^4), 135,5 (s, C_1^4), 140,2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13,8$ Hz, CH=N), 149,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,3$ Hz, C_1^1), 150,5 (s, C_0^1) ppm. IR: Ausencia de $\nu(\text{CHO})$ a 1670 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$ a 3271 cm^{-1} .

10 Ejemplo 3: Síntesis del dendrímero de segunda generación con extremos α -hidroxi-dimetilfosfonato



- 15 El dendrímero Gc'_2 (0,146 mmoles, 1g) se pone en disolución en 1 ml de THF con trietilamina destilada (1,3 mmoles, 15 μl), y dimetilfosfito (3,5 mmoles, 319 μl). Se deja la mezcla durante 12 horas con una agitación magnética. La pasta obtenida se lava después con una mezcla THF/ Et_2O : 1/1, para dar un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 80%.

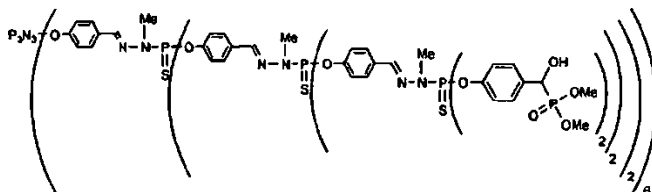
- 20 RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): $\delta = 11,7$ (s, P_0), 27,10 (s, $\text{P(O)(O-CH}_3)_2$), 66,1 (ancho s, $\text{P}_{1,2}$) ppm.

- RMN ^1H (DMSO d_6): $\delta = 3,29$ (ancho d, $^3J_{\text{HP}} = 9,2$ Hz, 54H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_2$), 3,49 (d, $^1J_{\text{CP}} = 10,9$ Hz, 72H, P(O)-O-CH_3), 3,55 (d, $^2J_{\text{CP}} = 10,6$ Hz, 72H, P(O)-O-CH_3), 5,00 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5,4$ Hz, $^2J_{\text{HP}} = 15,7$ Hz, 24H, CH-P(O)), 6,30 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5,4$ Hz, $^2J_{\text{HP}} = 15,7$ Hz, 24H, OH), 7,0-8,0 (m, 186H, H_{arom} , CH=N) ppm.

- 25 RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): $\delta = 32,8$ (ancho d, $^2J_{\text{CP}} = 11,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2}$), 52,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-O-P(O)}$), 53,2 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-O-P(O)}$), 68,2 (d, $^1J_{\text{CP}} = 163,0$ Hz, C-OH), 120,4 (ancho s, C_2^2), 120,8 (ancho s, C_0^2), 121,4 (s, C_1^2), 128,2 (s, C_0^3), 128,2 (s, C_1^3), 128,7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3,7$ Hz, C_2^3), 132,1 (s, C_0^4), 132,1 (s, C_1^4), 135,4 (s, C_2^4), 140,2 (ancho s, $\text{CH=N-N(Me)-P}_{1,2}$), 149,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,8$ Hz, C_2^1), 150,4 (s, C_0^1), 150,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,4$ Hz, C_1^1) ppm.

- 30 IR: Ausencia de $\nu(\text{CHO})$ a 1670 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$ a 3271 cm^{-1} .

Ejemplo 4: Síntesis del dendrímero de tercera generación con extremos α -hidroxi-dimetilfosfonato



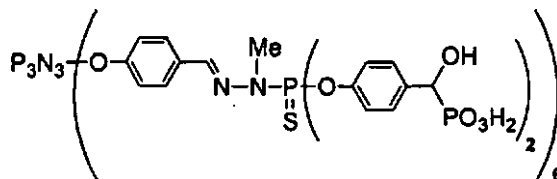
- 35 El dendrímero Gc'_3 ($1,35 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 0,2 g) se pone en disolución en 0,2 ml de THF con trietilamina destilada (0,8 mmoles, 10 μl), y dimetilfosfito (0,648 mmoles, 59 μl). Se deja la mezcla durante 12 horas con una agitación magnética. La pasta obtenida se lava después con una mezcla THF/ Et_2O : 1/1, para dar un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 85%.

- 40 RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): $\delta = 11,7$ (s, P_0), 28,6 (s, $\text{P(O)(O-CH}_3)_2$), 66,4 (ancho s, $\text{P}_{1,2,3}$) ppm.

- RMN ^1H (DMSO d_6): $\delta = 3,40$ (ancho d, $^3J_{\text{HP}} = 10,7$ Hz, 126H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_2$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_3$), 3,60 (d, $^2J_{\text{CP}} = 13,15$ Hz, 144H, P(O)-O-CH_3), 3,65 (d, $^2J_{\text{CP}} = 13,16$ Hz, 144H, P(O)-O-CH_3), 5,10 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4,3$ Hz, $^2J_{\text{HP}} = 15,3$ Hz, 48H, CH-P(O)), 6,4 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 4,3$ Hz, $^2J_{\text{HP}} = 15,3$ Hz, 48H, OH), 7,0-8,1 (m, 402H, H_{arom} , CH=N) ppm.

- 45 RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d_6): $\delta = 32,8$ (ancho s, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2,3}$), 52,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-O-P(O)}$), 53,2 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-O-P(O)}$), 68,1 (d, $^1J_{\text{CP}} = 162,8$ Hz, C-OH), 119,5 (s, C_1^2), 120,4 (ancho s, C_3^2 , C_0^2), 121,4 (s, C_2^2), 128,3 (ancho s, C_0^3 , C_1^3 , C_2^3), 128,6 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4,2$ Hz, C_3^3), 132,1 (s, C_0^4 , C_1^4 , C_2^4), 135,5 (s, C_3^4), 140,2 (ancho s, $\text{CH=N-N(Me)-P}_{1,2,3}$), 149,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 8,3$ Hz, C_3^1), 150,6 (ancho s, C_0^1 , C_1^1 , C_2^1) ppm.

- 50 IR: Ausencia de $\nu(\text{CHO})$ a 1670 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$ a 3271 cm^{-1} .

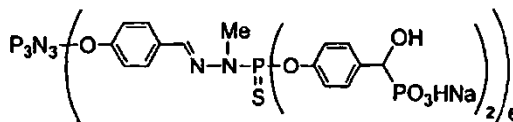
Ejemplo 5: Síntesis del dendrímero de primera generación con extremos ácido α -hidroxi-fosfónicoEtapas 1: Dendrímero con extremos ácido α -hidroxi-fosfónico

El dendrímero de primera generación ($4,78 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 200 mg) con extremos α -hidroxi-dimetilfosfonato obtenido en el ejemplo 2 se pone en suspensión en acetonitrilo (4 ml) con trietilamina (0,575 mmoles, 20,5 μ l) a 0°C. Después, el bromuro de trimetilsilano (1,72 mmoles, 229 μ l) se añade lentamente a 0°C, se deja volver el conjunto lentamente hasta temperatura ambiente durante 6 horas. Después, se añade metanol anhidro (1 ml). Después de 2 horas de agitación la mezcla de reacción se seca a presión reducida. Después, el polvo se pone en suspensión en un mínimo de agua durante 30 minutos con una fuerte agitación. Después de la filtración, el producto se seca y después se lava abundantemente con éter. Preferentemente, para obtener un dendrímero soluble, el dendrímero final no debe de ser totalmente desolvatado. El producto final se aísla con un rendimiento del 51%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d6): δ = 11,40 (s, P_0), 22,0 (m, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$), 66,05 (s, P_1) ppm. RMN ^1H (DMSO d6): δ = 3,29 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,5 Hz, 18H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$), 4,67 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 13,9 Hz, 12H, $-\text{CH-OH}$), 4,7-5,7 (m, 36H, $-\text{OH}$), 7,0-8,0 (m, 78H, H_{arom} , CH=N) ppm.

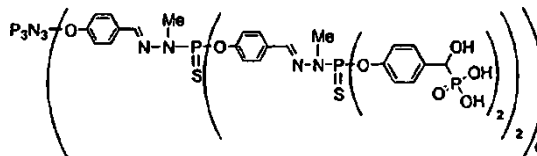
RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d6): δ = 32,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 15,7 Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$), 69,5 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 163,5 Hz, C-OH), 120,0 (ancho s, C_1^2), 120,7 (s, C_0^2), 128,2 (s, C_1^3), 128,6 (s, C_1^3), 132,0 (s, C_0^4), 137,1 (s, C_1^4), 140,2 (ancho s, CH=N), 148,8 (s, C_1^1), 150,4 (s, C_0^1) ppm.

IR: Ausencia de $\nu(\text{CHO})$ a 1670 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$ a 3271 cm^{-1} .

Etapas 2: Dendrímero con extremos de sal de sodio de ácido α -hidroxifosfónico

El dendrímero obtenido en la etapa anterior se disuelve en una disolución de sosa dosificada (0,1966 M, 12 eq.). La disolución obtenida se filtra sobre un filtro milipore y después se liofiliza. El dendrímero de primera generación con extremos mono-sal de sodio del ácido alfa-hidroxifosfónico se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 82%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 81 MHz): δ = 12,5 (s 1, N_3P_3), 17,8 (s 1, P=O), 67,5 (s 1, P=S).

Ejemplo 6: Síntesis del dendrímero de segunda generación con extremos ácido α -hidroxi-fosfónico

El dendrímero de segunda generación ($3,16 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 300 mg) con extremos α -hidroxi-dimetilfosfonato obtenido en el ejemplo 3 se pone en suspensión en el acetonitrilo (1,5 ml) con la trietilamina (0,86 mmoles, 30 μ l) a 0°C. Después, el bromuro de trimetilsilano (2,3 mmoles, 304 μ l) se añade lentamente a 0°C, se deja volver el conjunto lentamente hasta temperatura ambiente durante 6 horas. Después, se añade metanol anhidro (1 ml). Después de 2 horas de agitación, la mezcla de reacción se seca a presión reducida. Después, el polvo se pone en suspensión en un mínimo de agua durante 30 minutos con una fuerte agitación. Después de la filtración, el producto se seca y después se lava abundantemente con éter. Preferentemente, si se desea un producto soluble, el dendrímero final no debe ser totalmente desolvatado. El producto final se aísla con un rendimiento del 62%.

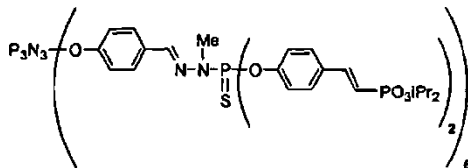
RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d6): δ = 11,9 (s, P_0), 21,5 (m, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$), 66,00 (ancho s, $\text{P}_{1,2}$) ppm. RMN ^1H (DMSO d6): δ = 3,06 (ancho s, 54H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2}$), 4,66 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 14,0 Hz, 24H, $-\text{CH-OH}$), 3,7-5,2 (m, 72h, $-\text{OH}$), 6,7-8,0 (m, 186H, H_{arom} , CH=N) ppm.

RMN ^{13}C -{ ^1H } (DMSO d $_6$): δ = 33,6 (ancho s, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2}$), 70,2 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 158,5 Hz, C-OH), 121,0 (ancho s, C_2^2 , C_0^2), 122,0 (s, C_1^2), 129,5 (ancho s, C_0^3 , C_1^3 , C_2^3), 132,8 (s, C_0^4 , C_1^4), 137,4 (s, C_2^4), 141,0 (ancho s, CH=N), 149,8 (ancho s, C_2^1), 151,2 (ancho s, C_0^1 , C_1^1) ppm.

5 IR: Ausencia de $\nu(\text{CHO})$ a 1670 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$ a 3271 cm^{-1} .

Los derivados de terminaciones ácido fosónico se pueden obtener mediante la aplicación o la adaptación de este método a partir de los compuestos de los ejemplos 1 a 5 y 8 a 10 que presentan un grupo dimetilfosfonato. Esta reacción no funciona a partir del compuesto que presenta un grupo diisopropilfosfonato del Ejemplo 7.

Ejemplo 7: Síntesis del dendrímero de primera generación con terminaciones vinil-diisopropil-fosfonato



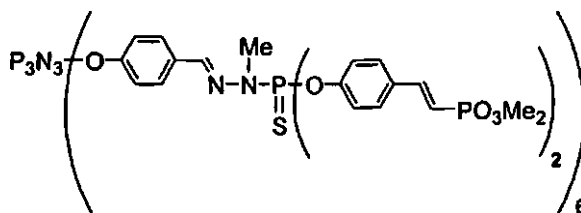
15 El tetraisopropil-metilen-gem-difosfonato (3 mmoles) así como hidruro de sodio (3 mmoles, 75 mg) están dispuestos en 2 ml de THF destilado. Esta mezcla se deja bajo una fuerte agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez terminada la liberación de hidrógeno, se añade lentamente sobre el dendrímero Gc'1 (0,17 mmoles, 500 mg) que se puso previamente en disolución en 3 ml de THF destilado. La adición se efectúa a 0°C y después la mezcla se deja volver hasta temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del THF, el sólido blanco
20 se lava con una mezcla pentano/éter 1/1 a fin de retirar el exceso de tetraisopropil-metilen-gem-difosfonato. Después, el dendrímero se pone en suspensión en el mínimo de agua, la disolución turbia obtenida se centrifuga. Se recupera un polvo blanco después de la centrifugación pero a veces puede ser necesario repetir una segunda vez la operación (centrifugación) siempre con el mínimo de agua. El producto final se aísla con un rendimiento del 55%.

25 RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 11,66 (s, P_0); 65,73 (s, P_1); 20,31 (s, $\text{P}=\text{O}$) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,26 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,2 Hz, 72H, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 1,32 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,2 Hz, 72H $\text{CH}_3\text{-CH}$); 3,27 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,4 Hz, 18H, N-Me); 4,66 (hept, $^3J_{\text{HH}}$ = 5,9 Hz, 24H, O- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,14 (dd, $^3J_{\text{HH trans}}$ = $^2J_{\text{HP(O)}}$ = 17,1 Hz, 12H, -CH=CH-P(O)); 6,9-7,7 (m, 90H, CH_{arom} , CH=N , -CH=CH-P(O)) ppm.

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 24,0 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 5,0 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$); 32,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 12 Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); 70,5 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 5,0 Hz, -O-CH-CH_3); 116,1 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 192,52 Hz, $\text{-CH=CH-P(O)(OiPr)}_2$); 121,4 (ancho s, C_0^2); 121,8 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 4,9 Hz, C_1^2); 128,3 (s, C_0^3); 129,0 (s, C_1^3); 132,2 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 18,7 Hz, C_1^4); 132,7 (s, C_0^4); 139,0 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 14,46 Hz, CH=N); 146,3 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,3 Hz, $\text{-CH=CH-P(O)(OiPr)}_2$); 151,3 (ancho s, C_0^1); 151,6 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 5,7 Hz, C_1^1) ppm.

Ejemplo 8: Síntesis del dendrímero de primera generación con terminaciones vinil-dimetil-fosfonato



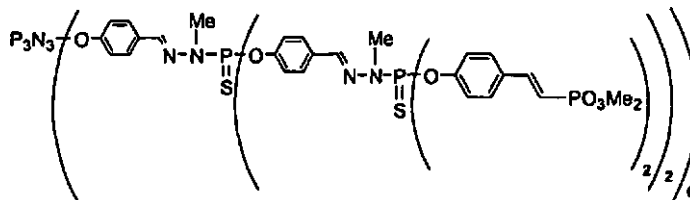
El tetrametil-metilen-gem-difosfonato (11,7 mmoles, 2,7 g) así como el hidruro de sodio (11,7 mmoles, 281 mg) se ponen en 10 mL de THF destilado. Esta mezcla se deja bajo una fuerte agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez terminada la liberación de hidrógeno, se añade lentamente sobre el dendrímero Gc'₂ (0,7 mmoles, 1 g) que se puso previamente en disolución en 5 ml de THF destilado. La adición se efectúa a 0°C y después se deja la mezcla volver hasta temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del THF, el sólido blanco se lava con una mezcla pentano/éter 1/1 a fin de retirar el exceso de tetrametil-metilen-gem-difosfonato. Después, el dendrímero se pone en suspensión en el mínimo de agua, la disolución turbia obtenida se centrifuga. Se recupera un polvo blanco después de la centrifugación pero a veces puede ser necesario repetir una segunda vez la operación (centrifugación) siempre con el mínimo de agua. El producto final se aísla con un rendimiento del 63%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃): δ = 11,7 (s, P₀); 65,5 (s, P₁); 25,43 (s, P=O) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 3,27 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 9,5 Hz, 18H, N-Me); 3,72 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,6 Hz, 72H, O-CH₃); 6,08 (dd, $^3J_{\text{HH trans}}$ = $^2J_{\text{HP(O)}}$ = 16,9 Hz, 12H, -CH=CH-P(O)); 6,9-7,8 (m, 90H, CH_{arom}, CH=N, -CH=CH-P(O)) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 32,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 12,13 Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); 52,4 (d, $^2J_{\text{HP}}$ = 5,6 Hz, $-\text{O-CH}_3$); 112,7 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 191,64 Hz, $-\text{CH}=\text{CH-P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 121,3 (ancho s, C_0^2); 121,7 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 3,2 Hz, C_1^2); 128,2 (s, C_0^3); 129,1 (s, C_1^3); 131,9 (s, C_0^4); 132,1 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 16,9 Hz, C_1^4); 139,0 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 13,4 Hz, $\text{CH}=\text{N}$); 148,03 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,8 Hz, $-\text{CH}=\text{CH-P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 151,2 (ancho s, C_0^1); 151,8 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,3 Hz, C_1^1) ppm.

Ejemplo 9: Síntesis del dendrímero de segunda generación con terminaciones vinil-dimetil-fosfonato

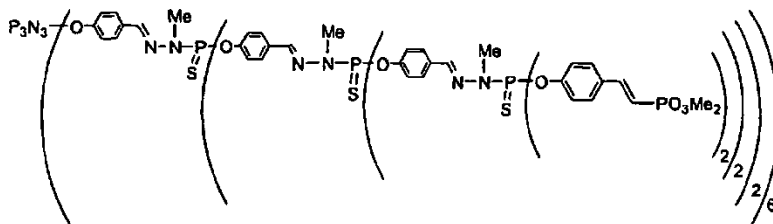


El tetrametil-metilen-gem-difosfonato (0,77 mmoles, 0,18 g) así como hidruro de sodio (0,78 mmoles, 19 mg) se ponen en 4 ml de THF destilado, esta mezcla se deja bajo una fuerte agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez terminada la liberación de hidrógeno, se añade lentamente sobre el dendrímero Gc'2 ($2,9 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 0,2 mg) que se puso previamente en disolución en 2 ml de THF destilado. La adición se efectúa a 0°C y después la mezcla se deja volver hasta temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del THF, el sólido blanco se lava con una mezcla pentano/éter 1/1 a fin de retirar el exceso de tetrametil-metilen-gem-difosfonato. Después, el dendrímero se pone en suspensión en el mínimo de agua, la disolución turbia obtenida se centrifuga. Se recupera un polvo blanco después de la centrifugación pero a veces puede ser necesario repetir una segunda vez la operación (centrifugación) siempre con el mínimo de agua. El producto final se aísla con un rendimiento del 68%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 11,8 (s, P_0); 65,4 (s, P_2); 65,9 (s, P_1); 25,4 (s, $\text{P}=\text{O}$) ppm. RMN ^1H (CDCl_3): δ = 3,26 (ancho d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,2 Hz, 54H, N-Me); 3,66 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,4 Hz, 144H, $-\text{O-CH}_3$); 6,06 (dd, $^3J_{\text{HH trans}} = ^2J_{\text{HP}(\text{O})} = 16,9$ Hz, 24H, $-\text{CH}=\text{CH-P}(\text{O})$); 6,9-7,8 (m, 210H, CH_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$, $-\text{CH}=\text{CH-P}(\text{O})$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 33,0 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 12,5 Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2}$); 52,5 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 5,3 Hz, $-\text{O-CH}_3$); 112,6 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 192,08 Hz, $-\text{CH}=\text{CH-P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 121,4 (ancho s, C_0^2); 121,9 (ancho s, C_1^2 , C_2^2); 128,4 (ancho s, C_0^3 , C_1^3); 129,2 (s, C_2^3); 132,0 (s, C_1^4); 132,4 (ancho s, C_0^4 , C_2^4); 139,2 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 13,6 Hz, $\text{CH}=\text{N}$); 148,1 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 5,4 Hz, $-\text{CH}=\text{CH-P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 151,2 (s, C_0^1); 151,3 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,9 Hz, C_1^1); 151,8 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,4 Hz, C_2^1) ppm.

Ejemplo 10: Síntesis del dendrímero de tercera generación con terminaciones vinil-dimetil-fosfonato



El tetrametil-metilen-gem-difosfonato (0,71 mmoles, 165 mg) así como hidruro de sodio (0,71 mmoles, 17,1 mg) se ponen en 5 ml de THF destilado, esta mezcla se deja bajo una fuerte agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez terminada la liberación del hidrógeno, se añade lentamente sobre el dendrímero Gc'3 ($1,35 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 200 mg) que se puso previamente en disolución en 3 ml de THF destilado. La adición se efectúa a 0°C , y después la mezcla se deja volver hasta temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del THF, el sólido blanco se lava con una mezcla pentano/éter 1/1 a fin de retirar el exceso de tetrametil-metilen-gem-difosfonato. Después, el dendrímero se pone en suspensión en el mínimo de agua, la disolución turbia obtenida se centrifuga. Se recupera un polvo blanco después de la centrifugación pero a veces puede ser necesario repetir una segunda vez la operación (centrifugación) siempre con el mínimo de agua. El producto final se aísla con un rendimiento del 72%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 11,7 (s, P_0); 65,3 (s, P_3); 66,0 (s, $\text{P}_{1,2}$); 25,5 (s, $\text{P}=\text{O}$) ppm. RMN ^1H (CDCl_3): δ = 3,29 (ancho s, 126H, N-Me); 3,68 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 7,7 Hz, 288H, $-\text{O-CH}_3$); 6,08 (dd, $^3J_{\text{HH trans}} = ^2J_{\text{HP}(\text{O})} = 17,6$ Hz, 48H, $-\text{CH}=\text{CH-P}(\text{O})$); 6,9-7,8 (m, 450H, CH_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$, $-\text{CH}=\text{CH-P}(\text{O})$) ppm.

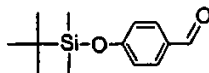
RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 33,0 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 13,1 Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2,3}$); 52,5 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 5,5 Hz, $-\text{O-CH}_3$); 112,6 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 192,2 Hz, $-\text{CH}=\text{CH-P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 121,9 (ancho d, $^3J_{\text{CP}}$ = 2,7 Hz, C_0^2 , C_1^2 , C_2^2 , C_3^2); 128,3 (ancho s, C_0^3 , C_1^3 , C_2^3); 129,1 (s, C_3^3); 131,9 (ancho s, C_0^4 , C_2^4); 132,1 (s, C_1^4); 132,2 (s, C_3^4); 139,2 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 13,2 Hz, $\text{CH}=\text{N}$); 148,3 (ancho

s, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$; 151,3 (s, C_1^1 , C_0^1); 151,8 (s, C_3^1); 152,0 (s, C_2^1) ppm.

Ejemplo 11: Síntesis de 4-hidroxibencil-dimetil-fosfonato

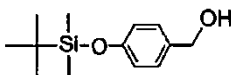
5 Las etapas a) a d) de esta síntesis multi-etapas ya se han descrito por J.D. Olsjewski *et al.* J. Org. Chem. 1994, 59, 4285-4296.

a) Síntesis de 4-tertiobutildimetilsiloxi-benzaldehído



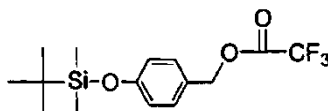
10 El 4-hidroxi-benzaldehído (10 g, 0,082 moles) se pone en disolución en 100 ml de diclorometano. Se añade a esta disolución a temperatura ambiente el clorotrimetilsilano (11,72 g, 0,078 mol) así como N,N-dimetilaminopiridina (1g, 0,008 mol) y trietilamina (23 ml, 0,164 moles). El conjunto se deja a temperatura ambiente durante 48 horas con una
15 agitación magnética y después se evapora el disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se agita en el pentano puro (3x200 ml), y se extrae así el producto sililado.

b) Síntesis del alcohol 4-terc-butildimetilsiloxi-bencilo



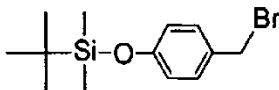
20 El 4-terc-butildimetilsiloxi-benzaldehído (28 g, 0,118 moles) se pone en disolución en una mezcla THF/etanol (50 ml/10 ml). Se añade sobre esta disolución a temperatura ambiente borohidruro de sodio (9 g, 0,237 mol), esta suspensión se agita bajo argón y a temperatura ambiente durante 4 días. Después, se evaporan a presión reducida
25 todos los disolventes del medio de reacción, y se obtiene así un gel blanco muy compacto. Este último se pone en suspensión en éter y después se añade muy lentamente una disolución de clorhidrato de amonio saturada, hasta la obtención de una disolución más homogénea en las dos fases. Cuando las dos fases son homogéneas se separa el producto final mediante simple decantación agua/éter. La fase eterada se evapora y después el producto obtenido
30 se recoge en el pentano y se lava una vez con agua.

c) Síntesis del trifluoroacetato de 4-terc-butildimetilsiloxi-bencilo



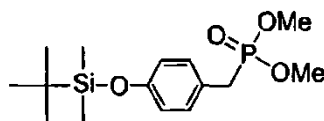
35 El alcohol bencílico obtenido en b) (27 g, 0,113 mol) se pone en disolución en THF (100 ml); sobre esta disolución se añade el anhídrido trifluoroacético (19,2 ml, 0,136 mol) a temperatura ambiente. Después, el conjunto se pone a reflujo de THF durante una hora. Después, la mezcla se deja volver lentamente hasta temperatura ambiente, y se evapora el 75% del THF, después se recoge el conjunto en éter y se lava una primera vez con una disolución de
40 hidrogenocarbonato de sodio (2x100 ml) y una vez con agua (100 ml).

d) Síntesis del bromuro de 4-terc-butildimetilsiloxi-bencilo



45 El trifluoroacetato obtenido en c) (35 g, 0,105 mol) se pone en disolución en THF (100 ml), sobre esta disolución se añade bromuro de litio (11 g, 0,126 mol) el conjunto se pone a reflujo de THF durante 18 horas. Se evapora el THF a presión reducida y después se recoge el producto en 40 ml de acetonitrilo y se realiza una decantación con hexano (4x100 ml). El hexano se evapora y se obtiene un aceite blanquecino que contiene unos cristales blancos. Se debe de recuperar entonces el aceite utilizando nuevamente el hexano pero filtrando estos cristales. El producto se aísla
50 con un rendimiento del 84%.

e) Síntesis del 4-terc-butildimetilsiloxi-bencil-dimetil-fosfonato

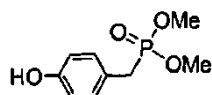


El bromuro de bencilo del 4-terc-butildimetilsiloxano obtenido en d) (2,72 mmoles, 800 mg), se añade al trimetilfosfito (4 mmoles, 0,47 ml). El trimetilfosfito se añade varias veces: en un primer momento se añade el primer equivalente (0,32 ml) y después se lleva a 80°C el conjunto con agitación y sin disolvente. La reacción libera bromuro de metilo que debe ser eliminado a presión reducida para permitir que la reacción sea total. Después de 4 horas de reflujo, se añade el exceso de trimetilfosfito (0,15 ml). La mezcla de reacción se lleva nuevamente a 80°C durante 2 horas. La mezcla final contiene trazas de trimetilfosfito y de metil-dimetilfosfito, sub-producto que se debe a la formación de bromuro de metilo, que pueden ser eliminados a presión reducida a 80°C. El producto final se obtiene en forma de un aceite, con un rendimiento del 90%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 32,6$ (s, P) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 0,17$ (s, 6H, Si-CH $_3$); 0,97 (s, 9H, Si-tBu); 3,09 (d, $^2J_{\text{HP}} = 21,2$ Hz, 2H, -CH $_2$ -); 3,63 (d, $^2J_{\text{HP}} = 10,7$ Hz, 6H, O-Me); 6,78 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, 2H, CH $_{\text{arom}}$); 7,15 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, $^4J_{\text{HP}} = 2,5$ Hz, 2H, CH $_{\text{arom}}$) ppm.

f) Síntesis del 4-hidroxi-bencil-dimetil-fosfonato



El siloxano obtenido en e) (2,72 mmoles) se pone en disolución en THF anhidro 5 ml, y después se añade el fluoruro de tetrabutilamonio en disolución anhidra a 1 M en el THF (5,4 mmoles, 5,5 ml). La mezcla se deja durante 48 horas a temperatura ambiente. Sobre esta mezcla de reacción se añaden algunas gotas de agua; después de 1 hora de agitación, el producto se lava con pentano. El producto se purifica después mediante filtración sobre sílice utilizando un gradiente de disolvente:éter puro en un primer momento, y después con una mezcla Pentano/THF 1/1.

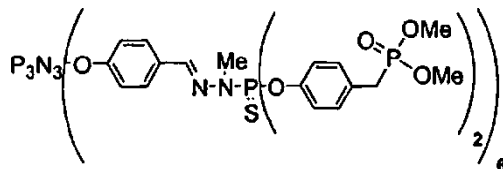
El producto final se recrystaliza en el diclorometano, para eso se disuelve en un mínimo de diclorometano en caliente y después se deja volver muy lentamente hasta temperatura ambiente. Se enfría hasta -20°C, y el producto se recupera totalmente puro, en forma de cristales blancos con un rendimiento del 50%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 32,4$ (s, P) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,07$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 22,0$ Hz, 2H, -CH $_2$ -); 3,68 (d, $^2J_{\text{HP}} = 10,8$ Hz, 6H, O-Me); 6,64 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,6$ Hz, $^5J_{\text{HP}} = 0,78$ Hz, 2H, CH $_{\text{arom}}$); 7,04 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8,6$ Hz, $^4J_{\text{HP}} = 2,8$ Hz, 2H, CH $_{\text{arom}}$); 7,68 (ancho s, 1H, OH) ppm.

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 31,7$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 139,6$ Hz, -CH $_2$ -P); 53,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$ Hz, -OMe); 116,0 (s, C $_2$); 120,8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 8,17$ Hz, C $_4$); 130,7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 7,54$ Hz, C $_3$); 156,0 (d, $^5J_{\text{CP}} = 3,14$ Hz, C $_1$) ppm.

Ejemplo 12: Síntesis de un dendrímero de primera generación con extremos bencil-dimetil-fosfonato



El dendrímero de primera generación con extremos diclorotiofosfina Gc $_1$ (0,109 mmoles, 200 mg) se pone en disolución en THF (2 ml). Sobre esta disolución se añade carbonato de cesio (2,6 mmoles, 853 mg) y el 4-hidroxi-bencil-dimetil-fosfonato (1,3 mmoles, 282 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración, se coloca la muestra al vacío hasta la obtención de un polvo blanco que se lava con una mezcla pentano/éter (1/1). El producto final se aísla con un rendimiento del 73%.

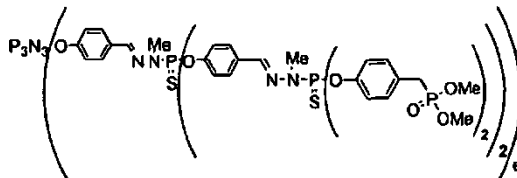
RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 66,2$ (s, P $_1$); 31,9 (s, P(O)(OMe) $_2$); 12,3 (s, P $_0$) ppm.

RMN ^1H ((CD_3) $_2$ CO): $\delta = 3,15$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 21,5$ Hz, 24H, CH $_2$); 3,32 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 18H, CH $_3$ -N-P $_1$); 3,58 (d, $^3J_{\text{HP}} =$

10,9 Hz, 72H, P(O)-O-CH₃); 6,90-7,90 (m, 78H, H_{arom}, CH=N) ppm.

RMN ¹³C-{¹H} ((CD₃)₂CO): δ = 31,85 (d, ¹J_{CP} = 136,4 Hz, -CH₂-P(O)(OMe)₂); 33,4 (d, ²J_{CP} = 16,8 Hz, CH₃-N-P₁); 52,8 (d, ²J_{CP} = 6,8 Hz, -O-CH₃); 121,9 (ancho s, C₀² y C₁²); 129,1 (s, C₀³); 130,3 (d, ²J_{CP} = 8,6 Hz, C₁⁴); 131,8 (d, ²J_{CP} = 6,18 Hz, C₁³); 133,3 (s, C₀⁴); 140,4 (d, ³J_{CP} = 14,04 Hz, CH=N); 150,3 (ancho d, ²J_{CP} = 3,8 Hz, C₁¹); 152,0 (ancho d, C₀¹) ppm.

Ejemplo 13: Síntesis de un dendrímero de segunda generación con extremos bencil-dimetil-fosfonato



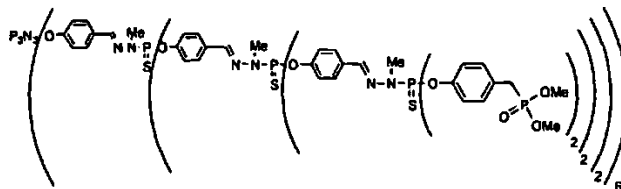
El dendrímero de segunda generación con extremos diclorotiofosfina GC₂ (0,02 mmoles, 100 mg) se pone en disolución en THF (2 ml). En esta disolución se añaden carbonato de cesio (1,5 mmoles, 490 mg) y el 4-hidroxibencil-dimetil-fosfonato (0,53 mmoles, 113 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración, se coloca la muestra al vacío hasta la obtención de un polvo blanco que se lava con una mezcla pentano/éter (1/1). El producto final se aísla con un rendimiento del 78%.

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 66,0 (s, P₂); 65,9 (s, P₁); 31,8 (s, P(O)(OMe)₂); 11,8 (s, P₀) ppm.

RMN ¹H (CD₃)₂CO): δ = 3,15 (d, ²J_{HP} = 22,2 Hz, 48H, CH₂); 3,25 (d, ³J_{HP} = 11,2 Hz, 54H, CH₃-N-P_{1,2}); 3,55 (d, ³J_{HP} = 10,8 Hz, 144H, P(O)-O-CH₃); 6,70-7,90 (m, 186H, H_{arom}, CH=N) ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 32,1 (d, ¹J_{CP} = 138,6 Hz, -CH₂-P(O)(OMe)₂); 33,0 (d, ²J_{CP} = 12,2 Hz, CH₃-N-P_{1,2}); 52,9 (d, ²J_{CP} = 6,3 Hz, -O-CH₃); 121,4 (s, C₀²); 121,5 (s, C₁²); 121,6 (ancho d, ³J_{CP} = 3,5 Hz, C₂²); 128,3 (s, C₀³, C₁³); 128,4 (d, ²J_{CP} = 8,9 Hz, C₂⁴); 130,8 (d, ²J_{CP} = 6,5 Hz, C₂³); 132,1 (s, C₀⁴); 132,3 (s, C₁⁴); 138,6 (d, ³J_{CP} = 13,7 Hz, CH=N-N(Me)-P₂); 139,1 (d, ³J_{CP} = 12,8 Hz, CH=N-N(Me)-P₁); 149,6 (dd, ²J_{CP} = 6,1 Hz, ⁵J_{CP} = 3,8 Hz, C₂¹); 151,1 (s, C₀¹); 151,2 (d, ²J_{CP} = 7,6 Hz, C₁¹) ppm.

Ejemplo 14: Síntesis de un dendrímero de tercera generación con extremos bencil-dimetil-fosfonato



El dendrímero de tercera generación con extremos diclorotiofosfina GC₃ (0,014 mmoles, 150 mg) se pone en disolución en THF (2 ml). En esta disolución se añaden carbonato de cesio (1,4 mmoles, 460 mg) y el 4-hidroxibencil-dimetil-fosfonato (0,71 mmoles, 153 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración, se coloca la muestra al vacío hasta la obtención de un polvo blanco que se lava con una mezcla pentano/éter (1/1). El producto final se aísla con un rendimiento del 80%.

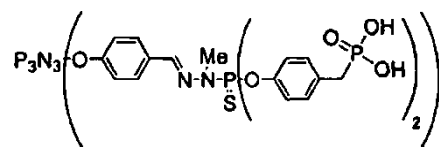
RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 66,0 (s, P_{1,2,3}); 31,9 (s, P(O)(OMe)₂); 11,5 (s, P₀) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,03 (d, ²J_{HP} = 21,5 Hz, 96H, CH₂); 3,23 (d, ³J_{HP} = 9,7 Hz, 126H, CH₃-N-P_{1,2,3}); 3,54 (d, ³J_{HP} = 10,8 Hz, 288H, P(O)-O-CH₃); 6,70-7,90 (m, 402H, H_{arom}, CH=N) ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 31,8 (d, ¹J_{CP} = 122,5 Hz, -CH₂-P(O)(OMe)₂); 33,1 (s, CH₃-N-P_{1,2,3}); 52,9 (d, ²J_{CP} = 7,4 Hz, -O-CH₃); 121,2 (s, C₁²); 121,5 (s, C₃²); 121,7 (ancho s, C₂², C₀²); 128,3 (s, C₀³, C₁³, C₂³); 128,4 (d, ²J_{CP} = 10,1 Hz, C₃⁴); 130,5 (s, C₀⁴); 130,6 (s, C₁⁴); 130,8 (d, ²J_{CP} = 6,2 Hz, C₃³); 132,2 (s, C₂⁴); 138,7 (ancho d, ³J_{CP} = 13,6 Hz, CH=N-N(Me)-P_{1,2,3}); 148,3 (ancho s, C₀¹); 149,6 (dd, ²J_{CP} = 4,3 Hz, ⁵J_{CP} = 4,3 Hz, C₃¹); 151,2 (d, ²J_{CP} = 7,1 Hz, C₁¹, C₂¹) ppm.

Ejemplo 15: Síntesis de un dendrímero de primera generación con extremos bencilfosfónico

Etapas 1: dendrímero con extremos ácido bencilfosfónico



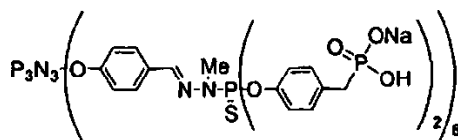
El dendrímero de primera generación con extremos bencil-dimetil-fosfonato obtenido en el ejemplo 12 (400 mg, 0,1 mmoles) se pone en disolución en acetonitrilo (1 ml). La mezcla se enfría a 0°C y después se añade lentamente el bromotrimetilsilano (386 µl, 2,9 mmoles) o bien 1,2 equivalentes de silano por extremo metilo. La mezcla se deja durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, se pone la muestra al vacío durante dos horas. Después de la obtención de un polvo se añade metanol anhidro (1 ml), se agita la suspensión durante 2 horas, por último se vuelve a poner el producto al vacío durante 1 hora. El polvo obtenido se lava varias veces con agua y con éter. El producto final se aísla con un rendimiento del 70%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d^6): δ = 66,1 (s, P_1); 25,2 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$); 11,7 (s, P_0) ppm.

RMN ^1H (DMSO d^6): δ = 2,89 (d, $^2J_{\text{HP}}$ = 20,7 Hz, 24H, CH_2); 3,22 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,6 Hz, 18H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); 4,0-5,2 (m, 24H, $-\text{PO}_3\text{H}_2$); 6,70-7,90 (m, 78H, H_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d^6): δ = 32,8 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 11,3 Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}$); 34,3 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 132,7 Hz, $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$); 120,4 (s, C_1^2); 120,9 (s, C_0^2); 128,2 (s, C_0^3); 130,9 (d, C_1^3 , $^2J_{\text{CP}}$ = 6,8 Hz); 131,1 (s, C_1^4); 132,1 (s, C_0^4); 139,8 (ancho d, $^3J_{\text{CP}}$ = 10,8 Hz, $\text{CH}=\text{N}$); 148,3 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7,2 Hz, C_1^1); 150,4 (s, C_0^1) ppm.

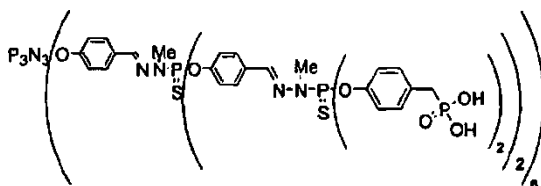
Etapas 2: dendrímero con extremos sal de sodio de ácido bencilfosfónico



El dendrímero obtenido en la etapa anterior se disuelve en una disolución de sosa dosificada (0,1966 M, 12 eq.). La disolución obtenida se filtra sobre un filtro milipore y después se liofiliza. El dendrímero de primera generación con extremos mono sal de sodio del ácido bencilfosfónico se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 89%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 81 MHz): δ = 12,0 (s 1, N_3P_3), 21,3 (s 1, $\text{P}=\text{O}$), 65,8 (m, $\text{P}=\text{S}$).

Ejemplo 16: Síntesis de un dendrímero de segunda generación con extremos bencilfosfónico

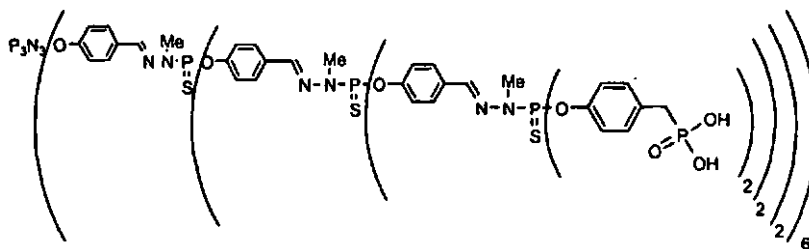


El dendrímero de segunda generación con extremos bencil-dimetil-fosfonato obtenido en el ejemplo 13 (130 mg, 0,014 mmoles) se pone en disolución en acetonitrilo (1 ml). La mezcla se enfría a 0°C y después se añade lentamente el bromotrimetilsilano (101 µl, 0,76 mmoles) o bien 1,2 equivalentes de silano por extremo metilo. La mezcla se deja durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, se pone la muestra al vacío durante dos horas. Después de la obtención de un polvo se añade metanol anhidro (1 ml), se agita la suspensión durante 2 horas, por último se vuelve a poner el producto al vacío durante una hora. El polvo obtenido se lava varias veces con agua y con éter. El producto final se aísla con un rendimiento del 63%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO $d_6/\text{D}_2\text{O}$): δ = 66,1 (s, $\text{P}_{1,2}$); 25,5 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$); 11,9 (s, P_0) ppm.

RMN ^1H (DMSO $d_6/\text{D}_2\text{O}$): δ = 2,95 (ancho s, 48H, CH_2); 3,40-3,75 (m, 54H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2}$); 6,50-7,30 (m, 186H, H_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO $d_6/\text{D}_2\text{O}$): δ = 32,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 11,5 Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2}$); 34,5 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 133,7 Hz, $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$); 119,5 (s, C_0^2); 120,4 (s, C_2^2); 121,4 (s, C_1^2); 128,2 (s, C_0^3 , C_1^3); 131,0 (ancho s, C_2^4 , C_2^3); 132,1 (s, C_0^4 , C_1^4); 140,3 (ancho d, $^3J_{\text{CP}}$ = 11,1 Hz, $\text{CH}=\text{N}$); 148,3 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 3,6 Hz, C_2^1); 150,3 (s, C_0^1); 150,7 (s, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,0 Hz, C_1^1) ppm.

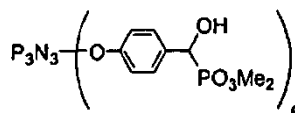
Ejemplo 17: Síntesis de un dendrímero de tercera generación con extremos bencilfosfónico

El dendrímero de tercera generación con extremos bencil-dimetil-fosfonato obtenido en el ejemplo 14 (200 mg, 0,01 mmoles) se pone en disolución en acetonitrilo (1 ml). La mezcla se enfría a 0°C y después se añade lentamente el bromotrimetilsilano (146 µl, 1,09 mmoles) o bien 1,1 equivalentes de silano por extremo metilo. La mezcla se deja durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, se pone la muestra al vacío durante dos horas. Después de la obtención de un polvo se añade metanol anhidro (1 ml), se agita la suspensión durante 2 horas, por último se vuelve a poner el producto al vacío durante una hora. El polvo obtenido se lava varias veces con agua y con éter. El producto final se aísla con un rendimiento del 81%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d6): $\delta = 66,1$ (s, $\text{P}_{1,2,3}$); 25,1 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$); 11,7 (s, P_0) ppm.

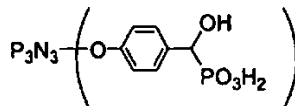
RMN ^1H (DMSO d6): $\delta = 2,94$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 23,1$ Hz, 96H, CH_2); 3,10-3,40 (m, 126H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2,3}$); 5,2-6,2 (m, 96H, $-\text{PO}_3\text{H}_2$); 7,00-8,10 (m, 402H, H_{arom} , CH=N) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d6): $\delta = 32,9$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_{1,2,3}$); 34,5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 132,1$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$); 119,5 (s, C_0^2); 120,4 (s, C_3^2); 120,6 (s, C_2^2); 121,4 (s, C_1^2); 128,3 (s, C_0^3 , C_1^3 , C_2^3); 131,0 (ancho s, C_3^4 , C_3^3); 132,1 (ancho s, C_0^4 , C_1^4 , C_2^4); 140,3 (ancho d, $^3J_{\text{CP}} = 10,4$ Hz, CH=N); 148,3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,2$ Hz, C_3^1); 150,6 (ancho d, $^2J_{\text{CP}} = 7,2$ Hz, C_0^1 , C_1^1 , C_2^1) ppm.

Ejemplo 18: Síntesis de un dendrímero de generación cero (núcleo P_3N_3) con extremos α -hidroxi-dimetilfosfonato

A 301 mg de $\text{P}_3\text{N}_3(\text{OC}_6\text{H}_4\text{-CHO})_6$ (0,35 mmoles) en disolución en 1 ml de THF se añade trietilamina destilada (5 µl o bien $0,42 \cdot 10^{-3}$ mol), y dimetilfosfito (196 µL o bien $2,1 \cdot 10^{-3}$ mol) (1 eq. por $-\text{CHO}$). Se deja la mezcla durante 12 horas bajo agitación. La pasta obtenida se lava después con una mezcla THF/Et₂O: 1/1, para dar un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 78%.

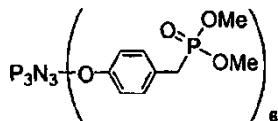
RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d6): $\delta = 11,5$ (s, P_0), 27,2 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{O-CH}_3)_2$) ppm.

Ejemplo 19: Síntesis de un dendrímero de generación cero con extremos ácido α -hidroxi-fosfónico

El dendrímero de generación cero del ejemplo 18 ($4,78 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 72 mg) con extremos α -hidroxi-dimetil-fosfonato se pone en suspensión en acetonitrilo (4 ml) con trietilamina (0,288 mmoles, 10,25 µL) a 0°C. Después, el bromuro de trimetilsilano (0,86 mmoles, 115 µL) se añade lentamente a 0°C, el conjunto se deja volver lentamente hasta temperatura ambiente durante 6 horas, después se añade metanol anhidro (1 ml). Después de 2 horas de agitación la mezcla de reacción se seca a presión reducida. Después, el polvo se pone en suspensión en un mínimo de agua durante 30 minutos con una fuerte agitación. Después de la filtración, el producto se seca y después se lava abundantemente con éter. Preferentemente, para obtener un dendrímero soluble, el dendrímero final no debe de ser totalmente desolvatado. El producto final se aísla con un rendimiento del 60%.

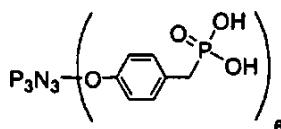
RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (DMSO d6): $\delta = 11,3$ (s, P_0), 22,0 (m, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$) ppm.

IR: Ausencia de $\nu(\text{CHO})$ a 1670 cm^{-1} ; $\nu(\text{OH})$ a 3271 cm^{-1} .

Ejemplo 20: Síntesis de un dendrímero de generación cero con extremos bencil-dimetil-fosfonato

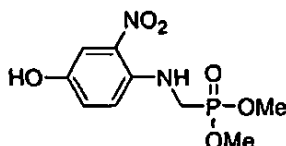
A una disolución de hexaclorociclotrifosfaceno (0,109 mmoles, 38 mg) en 2 ml de THF se añaden carbonato de cesio (1,3 mmoles, 427 mg) y 4-hidroxi-bencil-dimetil-fosfonato (0,65 mmoles, 141 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de la filtración, se coloca la muestra al vacío hasta la obtención de un polvo blanco que se lava con una mezcla pentano/éter (1/1). El producto final se aísla con un rendimiento del 61%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 12,2$ (s, P_0); $31,8$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$) ppm.

Ejemplo 21: Síntesis de un dendrímero de generación cero con extremos bencilfosfónicos

El dendrímero de generación cero con extremos bencil-dimetil-fosfonato del ejemplo 20 (126 mg, 0,1 mmoles) se pone en disolución en acetonitrilo (1 ml). La mezcla se enfría a 0°C y después se añade lentamente el bromotrimetilsilano (198 μl , 1,45 mmoles) o bien 1,2 equivalentes de silano por extremo metilo. La mezcla se deja durante 16 horas a temperatura ambiente, y después se pone la muestra al vacío durante dos horas. Después de la obtención de un polvo se añade metanol anhidro (1 ml), se agita la suspensión durante 2 horas, por último se vuelve a poner el producto al vacío durante 1 hora. El polvo obtenido se lava varias veces con agua y con éter. El producto final se aísla con un rendimiento del 79%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO } d_6$): $\delta = 11,8$ (s, P_0); $25,1$ (m, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$) ppm.

Ejemplo 22: Síntesis del (4-hidroxi-2-nitrofenilamino)metil-dimetilfosfonato

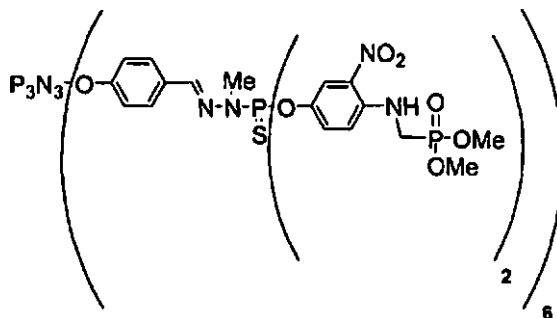
Se mezclan a temperatura ambiente 500 mg de 2-nitro-4-hidroxi-anilina, 1 ml de formaldehído en disolución con el 37% de agua y 1,2 ml de dimetilfosfito. La disolución roja resultante se agita a temperatura ambiente durante 96 horas. El residuo en bruto se purifica directamente por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: dietiléter y después acetato de etilo). El residuo rojo obtenido después de la cromatografía sobre columna se diluye en 300 ml de acetato de etilo y después se lava con 50 ml de agua. La fase orgánica se seca después sobre sulfato de magnesio y después se evapora hasta sequedad para dar el producto esperado en forma de un polvo rojo con un rendimiento del 71%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (Acetona): $\delta = 28,7$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$) ppm.

RMN ^1H (Acetona): $\delta = 3,8$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,8$ Hz, 6H, -OMe); $3,90$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 12,6$ Hz, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{P}$); $5,9$ (ancho s, 1 H, -NH); $7,0-8,0$ (m, 3H, CH_{arom}) ppm.

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (Acetona): $\delta = 38,5$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 154,7$ Hz, CH_2); $52,9$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,0$ Hz, OMe); $110,1$ (s, C_{arom}); $116,5$ (s, C_{arom}); $126,8$ (s, C_{arom}); $132,6$ (s, C_{arom}); $139,8$ (s, C_{arom}); $148,3$ (s, C_{arom}) ppm.

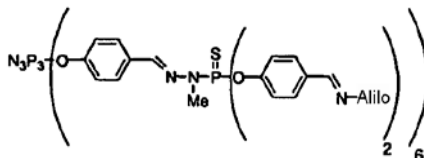
$[\text{M}+\text{Na}]^+ = 299,2$ g.mol $^{-1}$.

Ejemplo 23: Síntesis de un dendrímero de primera generación con núcleo ciclotrifosfaceno y de superficie 2-nitrofenilaminometil-dimetilfosfonato

A una suspensión de NaH (7 mg) en THF se añade a temperatura ambiente 90 mg de fenol(4-hidroxi-2-nitrofenilamino)metil-dimetil-fosfonato del ejemplo 22. Después de una hora de agitación, se añaden 30 mg de dendrímero de Gc₁ en disolución en 5 ml de THF anhidro. Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra sobre celita y se centrifuga la mezcla final a fin de separar las sales. Por último, el producto final se lava por precipitación en pentano y se aísla con un rendimiento del 82%.

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 66,1 (s, P₁); 28,6 (s, P(O)(OMe)₂); 11,9 (s, P₀) ppm.

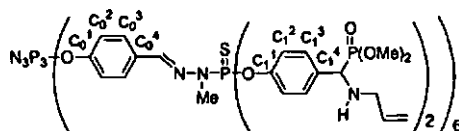
RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,6 (d, ³J_{HP} = 14,6 Hz, 18H, CH₃-N-P₁); 3,78 (d, ³J_{HP} = 10,7 Hz, 72H, -P(O)(O-CH₃)₂); 3,9 (d, ²J_{HP} = 12,6 Hz, 24H, -CH₂-P(O)(OCH₃)₂); 7,0-8,1 (m, 66H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

Ejemplo 24: Síntesis de un dendrímero con núcleo ciclotrifosfaceno de primera generación con superficie aza-mono-fosónica derivado de la alilaminaEtapas 1: Alilamina en la superficie de dendrímeros fosforados

A una disolución de Gc'1 (230 mg, 80,5 μmoles) en el CH₂Cl₂ (10 ml) se añaden la alilamina (400 μL, 66 eq., 5,33 mmoles) y algunos gramos de MgSO₄. La suspensión se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y después se diluye con 10 ml de CH₂Cl₂ y se filtra. El sólido se aclara con 10 ml de CH₂Cl₂ y la disolución se evapora a presión reducida. El residuo viscoso se lava con éter y después con una mezcla THF/pentano y con acetonitrilo. El sólido obtenido se solubiliza en CH₂Cl₂, la disolución se filtra después y se concentra a presión reducida para dar el dendrímero de superficie N-alilamina en forma de un polvo amarillo pálido con un rendimiento del 75%.

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃, 81,01 MHz): δ = 11,7 (s, N₃P₃); 65,3 (s, P=S).

¹H (CDCl₃, 200,13 MHz): δ = 3,25 (d, 18H, ³J_{HP} = 10,5 Hz, NCH₃); 4,19 (d, 24H, ³J_{HH} = 5,6 Hz, CH₂CH=); 5,21 (m, 24H, CH₂=); 6,02 (m, 12H, CH=); 6,98 (d, 12H, ³J_{HH} = 8,5 Hz, C₀²-H); 7,21 (m, 24H, C₁²-H); 7,60 (m, 42H, C₀³-H, C₁³-H y CH=NN); 8,17 (sl, 12H, CH=N).

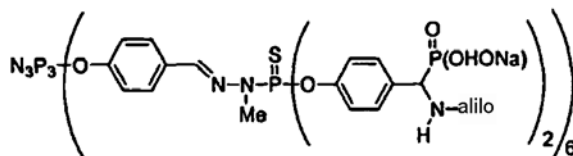
Etapas 2: Dendrímero fosforado de primera generación con extremos monofosfonato

El fosfito de dimetilo (1 ml, 10,9 mmoles) en amplio exceso (205 eq.) se añade sobre el dendrímero con terminaciones N-alilimina (200 mg, 60,4 μmoles) sin disolvente. La disolución obtenida se agita durante 72 horas a temperatura ambiente y después se diluye con 2 ml de THF. El dendrímero se precipita mediante adición de un gran volumen de pentano y el sólido obtenido se lava 2 veces con una mezcla THF/pentano y después 3 veces con éter y después se seca para dar un polvo blanco con un rendimiento del 70%.

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃, 81,01 MHz): δ = 11,5 (s, N₃P₃); 28,9 (s, P=O); 65,6 (s, P=S).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250,13 MHz): δ = 2,90-3,01 (m, 12H, CHHN); 3,10-3,20 (m, 12H, CHHN); 3,30 (d, 18H, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,1 Hz, NCH_3); 3,68 (d, 36H, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,5 Hz, POME); 3,78 (d, 36H, $^3J_{\text{HP}}$ = 11,9 Hz, POME); 4,06 (d, 12H, $^2J_{\text{HP}}$ = 19,8 Hz, PCH); 5,08 (m, 24H, CH_2 =); 5,78 (m, 12H, CH=); 7,04 (d, 12H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,3 Hz, $\text{C}_0^2\text{-H}$); 7,19 (d, 24H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,9 Hz, $\text{C}_1^2\text{-H}$); 7,35 (d, 24H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,9 Hz, $\text{C}_1^3\text{-H}$); 7,61 (m, 18H, $\text{C}_0^3\text{-H}$, CH=N).

Etapas 3: Dendrmero fosforado de primera generacin con extremos cido monofosfnico (sal de Na)



A una disolucin de dendrmero con terminaciones fosfonato de dimetilo (220 mg, 46,9 μmoles) en acetonitrilo se aade a 0°C bajo flujo de argn 13 equivalentes de HCl 1M en ter. La disolucin heterognea se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y despus se concentra a presin reducida. El residuo se pone en suspensin en el acetonitrilo destilado y se aaden 30 equivalentes de bromo-trimetilsilano bajo argn a 0°C . La disolucin se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y despus se concentra a presin reducida. Se aaden 5 ml de metanol y la mezcla se agita vigorosamente durante 2 horas. El metanol se elimina a presin reducida y el residuo se lava con ter destilado, despus agua y metanol. El slido se seca a presin reducida hasta la obtencin de un polvo. Una disolucin de sosa (0,1966 M, 12 eq.) se aade lentamente sobre el slido. La disolucin obtenida se filtra y despus se liofiliza. El dendrmero con terminaciones aminoacido fosfnicas se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 65%.

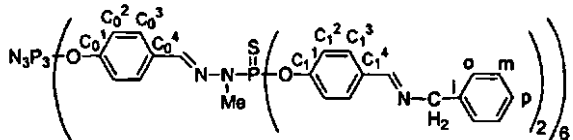
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 81,01 MHz): 12,1 (s, N_3P_3), 14,5 (s, P=O), 66,7 (s, P=S).

Etapas 3bis: el mismo compuesto se puede obtener segn el procedimiento alternativo siguiente:

A una disolucin de dendrmero con terminaciones N-alilfosfonato de dimetilo obtenido en la etapa 2 (110 mg, 23,5 μmoles) en una mezcla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5/5 ml) se aade a 0°C bajo flujo de argn 36 equivalentes de $\text{N}(\text{Et})_3$ (118 μL , 0,846 mmoles) y despus 90 equivalentes (280 μL , 2,11 mmoles) de bromotrimetilsilano. La disolucin se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y despus se concentra a presin reducida. Se aaden 3 ml de metanol y la mezcla se agita vigorosamente durante 2 horas. El metanol se elimina a presin reducida y el residuo se lava con ter destilado, despus con agua y con metanol. El slido se seca a presin reducida hasta la obtencin de un polvo. Una disolucin de sosa (0,1966 M, 12 eq.) se aade lentamente sobre el slido. La disolucin obtenida se filtra y despus se liofiliza. El dendrmero con terminaciones aminoacido fosfnicas se obtiene en forma de un polvo blanco.

Ejemplo 25: Sntesis de un dendrmero de ncleo ciclotrifosfazeno de primera generacin con superficie aza-mono-fosfnica derivado de la bencilamina

Etapas 1: Bencilimina en la superficie de dendrmeros fosforados



A una disolucin de Gc'1 (310 mg, 108 μmoles) en el CH_2Cl_2 (15 ml) se aaden la bencilamina (450 μL , 38 eq, 4,1 mmoles) y 4 gramos de MgSO_4 . La suspensin se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y despus se diluye con 10 ml de CH_2Cl_2 y se filtra. El slido se aclara con 10 ml de CH_2Cl_2 y la disolucin se evapora a presin reducida. El residuo viscoso se lava con ter y despus con una mezcla THF/pentano y con acetonitrilo. El slido obtenido se solubiliza en CH_2Cl_2 , despus, la disolucin resultante se filtra y se concentra a presin reducida para dar un slido amarillo pldo con un rendimiento del 92%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,01 MHz): δ = 11,8 (s, N_3P_3); 65,3 (s, P=S).

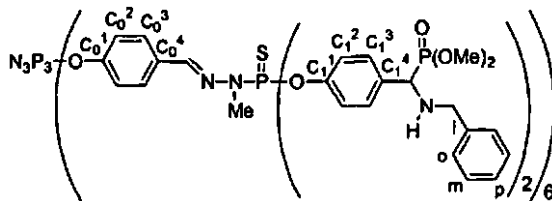
RMN ^1H (CDCl_3 , 200,13 MHz): δ = 3,20 (d, 18H, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,4 Hz, NCH_3); 4,75 (s, 24H, CH_2Ph); 6,98 (d, 12H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,6 Hz, $\text{C}_0^2\text{-H}$); 7,30 (m, 84H, $\text{C}_1^2\text{-H}$ y C_6H_5); 7,64 (s, 6H, CH=NN); 7,65 (d, 12H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,8 Hz, $\text{C}_0^3\text{-H}$); 7,68 (d, 24H, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,6 Hz, $\text{C}_1^3\text{-H}$); 8,27 (s, 12H, CH=N).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ = 32,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 12,1 Hz, NMe); 64,0 (s, NCH_2); 121,5 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 4,5 Hz, C_0^2 y

C_1^2); 127,1 (s, C_p); 127,9 (s, C_m); 128,3 (s, C_0^3); 128,5 (s, C_0); 129,6 (s, C_1^3); 132,0 (s, C_0^4); 133,6 (s, C_1^4); 138, 8 (sl, CH=N-N); 139,1 (s, C_i); 151,2 (sl, C_0^1); 152,3 (d, $^2J_{CP}$ = 7,5 Hz, C_1^1); 160,5 (s, CH=N).

Etapla 2: dendrímero con superficie bencilamino mono-fosfonato de dimetilo

5



El fosfito de dimetilo (1 ml, 10,9 mmoles) en amplio exceso (195 eq.) se añade después sobre el dendrímero con terminaciones N-bencilimina descrito anteriormente (210 mg, 53 μ moles) sin disolvente. La disolución obtenida se agita durante 72 horas a temperatura ambiente y después se diluye con 2 ml de THF. El dendrímero se precipita mediante adición de un gran volumen de pentano y el sólido obtenido se lava 2 veces con una mezcla THF/pentano y después 3 veces con éter. Después del secado a presión reducida, se obtiene un sólido blanco con un rendimiento del 61%.

10

15 RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 81,01 MHz): δ = 11,5 (s, N_3P_3); 28,7 (s, P=O); 65,6 (s, P=S).

RMN 1H ($CDCl_3$, 200,13 MHz): δ = 2,17 (sl, 12H, NH); 3,30 (d, 18H, $^3J_{HP}$ = 10,2 Hz, NMe); 3,46 (d, 12H, $^2J_{HH}$ = 13,6 Hz, NCHH); 3,47 (d, 36H, $^3J_{HP}$ = 10,6 Hz, POME); 3,65 (d, 36H, $^3J_{HP}$ = 10,6 Hz, POME); 3,71 (d, 12H, $^2J_{HH}$ = 13,6 Hz, NCHH); 3,98 (d, 12H, $^2J_{HP}$ = 20,8 Hz, PCH); 7,04 (d, 12H, $^3J_{HH}$ = 8,5 Hz, C_0^2 -H); 7,25 (m, 84H, C_1^2 -H y C_6H_5); 7,31 (d, 24H, $^3J_{HH}$ = 6,8 Hz, C_1^3 -H); 7,60 (s, 6H, CH=N); 7,61 (d, 12H, $^3J_{HH}$ = 8,5 Hz, C_0^3 -H).

20

RMN $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 62,89 MHz): δ = 32,9 (d, $^2J_{CP}$ = 12,3 Hz, NMe); 51,1 (d, $^3J_{CP}$ = 17,0 Hz, NCH $_2$); 53,5 (d, $^2J_{CP}$ = 6,9 Hz, POME); 53,8 (d, $^2J_{CP}$ = 7,2 Hz, POME); 58,5 (d, $^3J_{CP}$ = 154,2 Hz, PCH); 121,2 (sl, C_0^2); 121,4 (sl, C_1^2); 127,2 (s, C_p); 128,3 (s, C_0^3 y C_m); 128,4 (s, C_0); 129,8 (d, $^3J_{CP}$ = 5,5 Hz, C_1^3); 132,1 (s, C_0^4); 132,6 (sl, C_1^4); 138,9 (sl, CH=N y C_i); 150,4 (d, $^2J_{CP}$ = 5,9 Hz, C_1^1); 151,3 (sl, C_0^1).

25

Etapla 2bis: el mismo compuesto se puede obtener según el procedimiento alternativo descrito a continuación

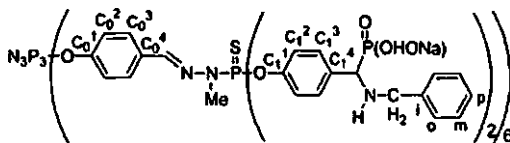
A una disolución de dendrímero Gc1 (233 mg, 0,127 mmoles) con terminaciones S=PCl $_2$ en el THF o en el acetonitrilo se añaden 12,2 equivalentes (500 mg, 1,55 mmoles) de fenol funcionalizado sintetizado en la etapa 1 del Ejemplo 50 (solubilizado en acetonitrilo o en THF) y 15 equivalentes (623 mg, 1,91 mmoles) de Cs $_2$ CO $_3$. La suspensión resultante se agita hasta sustitución completa de los cloros (seguido de RMN ^{31}P y 1H). La mezcla se decanta, el sobrenadante se recoge y el sólido residual se lava con THF. Los sobrenadantes son reunidos y centrifugados. La disolución límpida obtenida se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en un mínimo de THF y después se precipita con pentano y por último se purifica mediante lavado (THF/pentano y THF/Et $_2$ O) para dar un sólido blanco con un rendimiento del 92%. Las características de este producto son dadas anteriormente, en la etapa 2.

30

35

Etapla 3: dendrímero fosforado de primera generación de superficie mono ácido fosfónica (sal de Na)

40



A una disolución de dendrímeros con terminaciones fosfonato de dimetilo obtenido en la etapa 2 o 2bis anteriores (220 mg, 41,9 μ moles) en acetonitrilo se añaden a 0°C bajo flujo de argón 13 equivalentes de HCl 1M en éter (0,545 ml, 0,54 mmoles). La disolución heterogénea se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. El residuo se pone en suspensión en acetonitrilo destilado y se añaden 30 equivalentes (82 μ l, 0,628 mmoles) de bromotrimetilsilano bajo argón a 0°C. La disolución se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. Se añaden 5 ml de metanol y la mezcla se agita vigorosamente durante 2 horas. El metanol se elimina a presión reducida y el residuo se lava con éter destilado, después con agua y con metanol. El sólido se seca a presión reducida hasta la obtención de un polvo. Una disolución de sosa (0,1966 M, 2,55 ml, 12 eq.) se añade lentamente sobre el sólido. La disolución obtenida se filtra y después se liofiliza. El dendrímero con terminaciones aminoácido fosfónicas se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 65%.

45

50

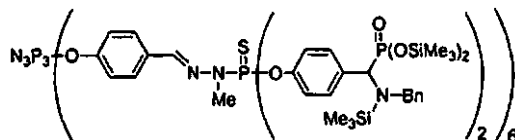
55 RMN $^{31}P\{^1H\}$ (D_2O/CD_3CN , 81,01 MHz): 12,3 (s, N_3P_3), 14,6 (s, P=O), 66,6 (s, P=S).

RMN ^1H ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 200,13 MHz): 3,39-3,65 (m, 30H, CH_2Ph y NCH_3); 3,86 (m, 12H, CH_2Ph); 4,03 (d, 12H, $^2J_{\text{HP}} = 17$ Hz, PCH); 6,91 (m, 12H, $\text{C}_0^2\text{-H}$); 7,25 (m, 24H, $\text{C}_1^2\text{-H}$); 7,38 (m, 60H, C_6H_5); 7,57 (m, 30H, $\text{C}_1^3\text{-H}$ y CH=N), 7,97 (sl, 12H, $\text{C}_0^3\text{-H}$).

Etapla 3bis: el mismo compuesto se puede obtener según el procedimiento alternativo descrito a continuación

A una disolución de dendrímero con terminaciones fosfonato de dimetilo obtenido en la etapa 2 o 2bis anterior (110 mg, 20,9 μmoles) en una mezcla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5/5 ml) se añaden a 0°C bajo flujo de argón 36 equivalentes de $\text{N}(\text{Et})_3$ (106 μl , 0,755 mmoles) y después 90 equivalentes (250 μl , 1,89 mmoles) de bromo-trimetilsilano. La disolución se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. Se añaden 3 ml de metanol y la mezcla se agita vigorosamente durante 2 horas. El metanol se elimina a presión reducida y el residuo se lava con éter destilado, después con agua y con metanol. El sólido se seca a presión reducida hasta la obtención de un polvo. Una disolución de sosa (0,1966 M, 1,28 ml, 12 eq.) se añade lentamente sobre el sólido. La disolución obtenida se filtra y después se liofiliza. El dendrímero con terminaciones aminoácido fosfónicas se obtiene en forma de un polvo blanco. Sus características son dadas en la etapa 3 anterior.

Etapla 3ter: el mismo compuesto se puede obtener según otro procedimiento alternativo descrito a continuación



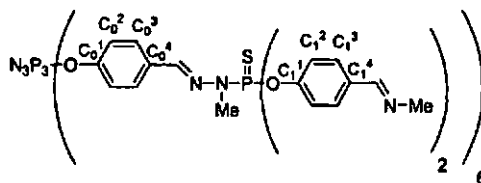
A una disolución de dendrímero con terminaciones imina obtenido en la etapa 1 anterior (200 mg, 50,9 μmoles) en disolución en 5 ml de diclorometano o de cloroformo anhidro se añaden 20 equivalentes (360 μl , 1,019 mmoles) de $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$ y 12 equivalentes de CITMS (80 μl , 0,61 mmoles). La disolución se agita a temperatura ambiente o se calienta a 50°C hasta la desaparición completa de la imina (de 24 a 96 horas, seguido en RMN ^{31}P y ^1H). El producto sililado no está aislado sino caracterizado en RMN ^{31}P .

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,01 MHz): 9,2 (s, $\text{O=P}(\text{OSiMe}_3)_2$), 11,4 (s, N_3P_3), 66,2 (s, P=S).

La mezcla de reacción se concentra después a presión reducida y después se añaden 5 ml de metanol y la suspensión se agita vigorosamente durante 2 horas. El metanol se evapora y el residuo se lava con agua destilada (hasta la obtención de agua de lavado a pH = 6 aproximadamente). El sólido se lava 3 veces con 5 ml de éter destilado y después se seca al vacío. Al sólido se añade una disolución de sosa (0,1966 M, 3,11 ml, 12 eq.), la disolución obtenida se filtra y después se liofiliza. El dendrímero con terminaciones aminoácido-fosfónicas se obtiene en forma de polvo blanco con un rendimiento del 87%. Sus características son dadas en la etapa 3 anterior.

Ejemplo 26: Síntesis de un dendrímero de núcleo ciclotrifosfaceno de primera generación con superficie aza-mono-fosfónica derivado de la metilamina

Etapla 1: Metilimina en la superficie de un dendrímero fosforado de primera generación



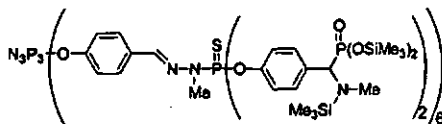
A una disolución de Gc'1 (145 mg, 50,7 μmoles) en THF (10 ml) se añaden la metilamina (8 M en etanol, 110 μl , 17,4 eq., 0,88 mmoles) y 2 gramos de MgSO_4 . La suspensión se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra. El sólido se aclara con 10 ml de THF y la disolución se evapora a presión reducida. El residuo viscoso se lava con éter y después con una mezcla THF/pentano. El sólido obtenido se solubiliza en el CH_2Cl_2 , la disolución resultante se filtra después y se concentra a presión reducida para dar un sólido blanco con un rendimiento del 100%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,01 MHz): $\delta = 11,7$ (s, N_3P_3); 65,2 (s, P=S).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200,13 MHz): $\delta = 3,24$ (d, 18H, $^3J_{\text{HP}} = 10,4$ Hz, NNCH_3); 3,44 (sl, 36H, NMe); 6,97 (d, 12H, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, $\text{C}_0^2\text{-H}$); 7,21 (d, 24H, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, $\text{C}_1^2\text{-H}$); 7,58 (m, 42H, $\text{C}_0^3\text{-H}$, $\text{C}_1^3\text{-H}$ y CH=NN); 8,16 (sl, 12H, CH=NMe).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 62,89 MHz): δ = 32,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 13,0 Hz, NNCH_3); 48,2 (s, NCH_3); 121,5 (s, C_0^2); 121,6 (d, $^4J_{\text{CP}}$ = 3,8 Hz, C_1^2); 128,3 (s, C_0^3); 129,2 (s, C_1^3); 131,9 (s, C_0^4); 133,6 (s, C_1^4); 139,0 (m, CH=NN); 151,3 (sl, C_0^1); 152,1 (sl, C_1^1); 161,0 (s, CH=NMe).

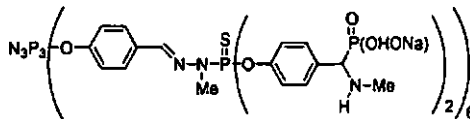
5 Etapla 2: dendrímero fosforado de primera generación con extremos sililfosfonato



10 A una disolución de dendrímero con terminaciones imina (217 mg, 72,0 μmoles) en disolución en 5 ml de diclorometano o de cloroformo anhidro se añaden 20 equivalentes (481 μl , 1,44 mmoles) de $\text{P}(\text{OSiMe}_3)_3$. La disolución se agita a temperatura ambiente o se calienta a 50°C hasta la desaparición completa de la imina (de 24 a 96 horas, seguido en RMN ^{31}P y ^1H). Este producto no está aislado, sino utilizado directamente en la etapa siguiente.

15 RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6D_6 , 81,01 MHz): 9,0 (s, $\text{O=P}(\text{OSiMe}_3)_2$), 11,8 (s, N_3P_3), 66,4 (s, P=S).

Etapla 3: Dendrímero fosforado de primera generación con extremos ácido monofosfónico (sal de Na)



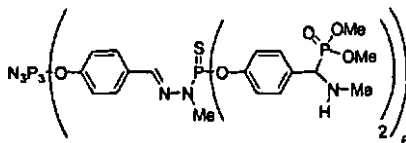
20 La mezcla de reacción obtenida en la etapa 2 anterior se concentra a presión reducida y después se añaden 5 ml de metanol y la suspensión se agita vigorosamente durante 2 horas. El metanol se evapora y el residuo se lava con agua destilada (hasta la obtención de agua de lavado a pH 6 aproximadamente). El sólido se lava 3 veces con 5 ml de éter destilado y después se seca al vacío.

25 Al sólido se añade una disolución de sosa (0,1966 M, 4,39 ml, 12 eq.), la disolución obtenida se filtra y después se liofiliza. El dendrímero con terminaciones aminoácido fosfónicas se obtiene en forma de polvo blanco con un rendimiento del 92%.

30 RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 81,01 MHz): δ = 8,9 (s, P=O); 10,5 (s, N_3P_3); 65,1 (s, P=S).

El mismo producto se puede obtener mediante el método alternativo siguiente:

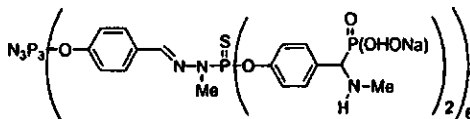
Etapla 2bis: Dendrímero fosforado de primera generación con extremos metilfosfonato



40 El dendrímero con terminaciones imina obtenido en la etapa 1 se solubiliza en un amplio exceso de dimetilfosfito. La disolución homogénea se agita durante 72 horas a TA y después se añaden 10 ml de éter destilado. Después de la decantación, el disolvente se elimina y el sólido se lava 3 veces con 10 ml de éter. El residuo se solubiliza en un mínimo de THF y después se precipita mediante adición de pentano. El sólido obtenido se seca a presión reducida y el dendrímero con terminación N-(metil)-metilfosfonato de dimetilo se obtiene puro con un rendimiento del 80% (polvo blanco).

45 RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 11,5 (s); 29,0 (s); 65,2 (s).

Etapla 3bis: Dendrímero fosforado de primera generación con extremos ácido monofosfónico (sal de Na)

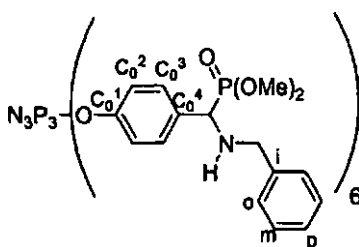


A una disolución de 160 mg (37 μ moles) de dendrímero obtenido en la etapa 2bis en el acetonitrilo (5 ml) se añaden lentamente a 0°C 46 equivalentes de BrTMS (230 μ l). La disolución se agita entonces durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se trata mediante 10 ml de metanol. Después de 1 hora de agitación vigorosa en el metanol, el sólido se seca a presión reducida. El ácido fosfónico se lava 2 veces con 20 ml de éter destilado. El disolvente se elimina y el dendrímero con extremos ácido fosfónico puro se trata lentamente mediante una disolución acuosa de sosa 0,1955 M (2,3 ml). La disolución homogénea se liofiliza y el dendrímero con terminación N-(metil)-ácido metilfosfónico (mono sal de sodio) se aísla con un rendimiento cuantitativo en forma de un polvo blanco.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ = 8,9 (s); 10,5 (s); 65,1 (sl).

Ejemplo 27: Síntesis de un dendrímero de núcleo ciclotrifosfaceno de generación 0 de superficie monofosfónica derivado de la bencilamina

Etapas 1: dendrímero de generación 0 con superficie monofosfonato



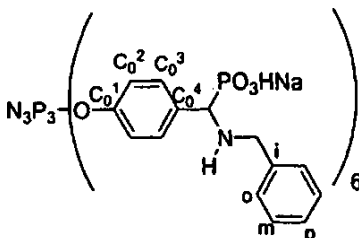
A una disolución de hexacloro-ciclotrifosfaceno ($\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$, 175 mg, 0,502 mmoles) en acetonitrilo destilado (10 ml) se añaden el carbonato de cesio (1,3 g, 3,99 mmoles) y el fenolamino-fosfonato de dimetilo (1 g, 3,11 mmoles). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la decantación, el sobrenadante se canula, las sales se lavan mediante 10 ml de THF y las fases orgánicas reunidas se centrifugan. Los sobrenadantes se recogen y se concentran a presión reducida. El residuo se precipita varias veces en una mezcla THF/pentano y después se lava el sólido con éter y se seca a presión reducida. El producto se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 87%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,01 MHz): δ = 11,3 (s, N_3P_3); 28,9 (s, $\text{P}=\text{O}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200,13 MHz): δ = 2,28 (s1, 6H, NH); 3,43 (d, 6H, $^2J_{\text{HH}} = 13$ Hz, CHHPh); 3,48 (d, 18H, $^3J_{\text{HP}} = 10,2$ Hz, POME); 3,67 (d, 18H, $^3J_{\text{HP}} = 9,2$ Hz, POME); 3,73 (d, 6H, $^2J_{\text{HH}} = 13$ Hz, CHHPh); 3,98 (d, 6H, $^2J_{\text{HP}} = 19,9$ Hz, PCH); 7,2-7,50 (m, 54H, H_{arom}).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ = 50,9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 17,2$ Hz, CH_2Ph); 53,3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,5$ Hz, POME); 53,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,0$ Hz, POME); 56,4 (d, $^1J_{\text{CP}} = 154,5$ Hz, PCH); 120,9 (s, C_0^2); 127,2 (s, C_0^1); 128,2 (s, C_m); 128,4 (s, C_o); 129,8 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,9$ Hz, C_0^3); 132,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,9$ Hz, C_0^4); 138,9 (s, C_i); 150,3 (sl, C_0^1).

Etapas 2: dendrímero de generación 0 con superficie ácido fosfónico (sal de Na)



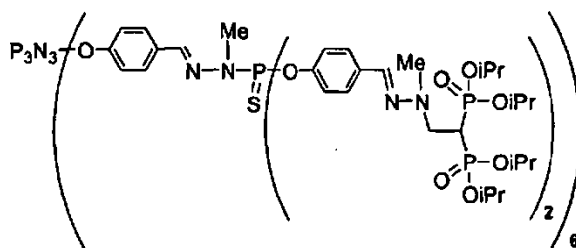
A una disolución de dendrímeros con terminaciones fosfonato de dimetilo obtenido en la etapa anterior (200 mg, 1 eq.) en una mezcla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5/5 ml) se añaden a 0°C bajo flujo de argón 18 equivalentes de $\text{N}(\text{Et})_3$ y después 45 equivalentes de bromo-trimetilsilano. La disolución se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. Se añaden 3 ml de metanol y la mezcla se agita vigorosamente durante 2 horas. El metanol se elimina a presión reducida y el residuo se lava con éter destilado, después con agua y con metanol. El sólido se seca a presión reducida hasta la obtención de un polvo. Una disolución de sosa (0,1966 M, 6 eq.) se añade lentamente sobre el sólido. La disolución obtenida se filtra y después se liofiliza. El dendrímero con terminaciones aminoácido fosfónicas se obtiene en forma de un polvo blanco.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 81,01 MHz): 12,1 (s, N_3P_3), 14,3 (s, $\text{P}=\text{O}$).

Etapas 2 bis: el mismo compuesto se puede obtener según el procedimiento alternativo siguiente:

A una disolución de dendrímeros con terminaciones fosfonato de dimetilo sintetizado en la etapa 1 (200 mg, 1 eq) en el acetonitrilo (5 ml) se añaden a 0°C bajo flujo de argón 7 equivalentes de HCl 1M en éter. La disolución heterogénea se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. El residuo se pone en suspensión en el acetonitrilo destilado y se añaden 15 equivalentes de bromotrimetilsilano bajo argón a 0°C. La disolución se agita durante 20 horas a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. Se añaden 5 ml de metanol y la mezcla se agita vigorosamente durante 2 horas. El metanol se elimina a presión reducida y el residuo se lava con éter destilado, después con agua y con metanol. El sólido se seca a presión reducida hasta la obtención de un polvo. Una disolución de sosa (0,1966 M, 6 eq.) se añade lentamente sobre el sólido. La disolución obtenida se filtra y después se liofiliza. El dendrímero con terminaciones aminoácido fosfónicas se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 63%.

Ejemplo 28: Síntesis del dendrímero de primera generación con superficie tetraisopropil-gem-difosfonato



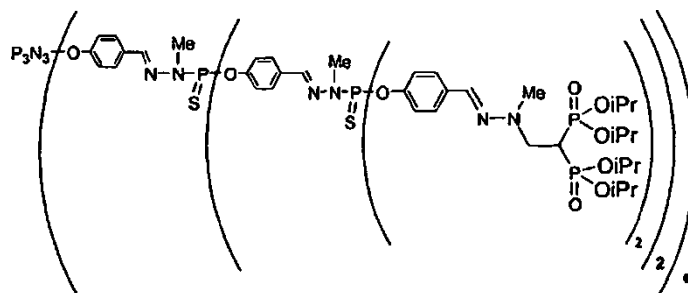
El dendrímero Gc'1 (7,0.10⁻² mmoles, 200 mg) se pone en disolución en CH₂Cl₂ (10 ml) y después se añade la monometilhidrazina a 0°C (1,3 mmoles, 66 µl) así como el tetraisopropil-vinil-gem-difosfonato (0,7 g sabiendo que es puro sólo al 65%); esta adición debe ser simultánea y lenta para evitar la formación de un agregado insoluble. Terminada la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La evaporación del disolvente a presión reducida, seguida de 3 lavados con 50 ml de pentano puro, permiten eliminar todos los sub-productos de la reacción así como las impurezas contenidas en el tetraisopropil-vinil-gem-difosfonato de partida. El producto final se aísla con un rendimiento del 70%.

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 66,5 (s, P₁); 23,5 (s, P(O)(OiPr)₂); 11,9 (s, P₀) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,29 (d, ³J_{HH} = 6,1 Hz, 288H, -O-CH-(CH₃)₂); 2,91 (s, 36H, N-N(CH₃)-CH₂-); 3,00 (tt, ²J_{HP} = 23,6 Hz, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 12H, -CH-(P(O)(OiPr)₂)₂); 3,23 (d, ³J_{HP} = 8,8 Hz, 18H, CH₃-N-P₁); 3,78 (td, ³J_{HP} = 14,7 Hz, ³J_{HH} = 6,2 Hz, 24H, -CH₂-CH-(P(O)(OiPr)₂)₂); 4,74 (hept, ³J_{HH} = 6,1 Hz, 48H, -O-CH-(CH₃)₂); 6,8-7,8 (m, 90H, CH_{arom} y CH=N) ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 23,7 (d, ³J_{CP} = 3,1 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 23,8 (d, ³J_{CP} = 2,5 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 24,0 (d, ³J_{CP} = 3,0 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 24,2 (d, ³J_{CP} = 2,9 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 32,9 (d, ²J_{CP} = 11,7 Hz, CH₃-N-P₁); 37,7 (t, ¹J_{CP} = 132,2 Hz, -CH-(P(O)(OiPr)₂)₂); 38,8 (s, N-N(CH₃)-CH₂-); 55,1 (s, -CH₂-CH-(P(O)(OiPr)₂)₂); 70,9 (d, ²J_{CP} = 6,6 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 71,3 (d, ²J_{CP} = 6,8 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 121,2 (ancho s, C₀², C₁²); 126,3 (s, C₁³); 128,2 (s, C₀³); 129,4 (s, CH=N-N(Me)-CH₂); 132,1 (s, C₀⁴); 134,5 (s, C₁⁴); 138,8 (ancho s, CH=N-N(Me)-P₁); 149,4 (d, ²J_{CP} = 7,5 Hz, C₁¹); 151,1 (s, C₀¹) ppm.

Ejemplo 29: Síntesis del dendrímero de segunda generación con superficie tetraisopropil-gem-difosfonato



El dendrímero Gc'2 (2,9.10⁻² mmoles, 200 mg) se pone en disolución en CH₂Cl₂ (10 ml) y después se añade la monometilhidrazina a 0°C (1,05 mmoles, 56 µl) así como el tetraisopropil-vinil-gem-difosfonato (0,575 g sabiendo que es puro sólo al 65%); esta adición debe ser simultánea y lenta para evitar la formación de un agregado insoluble. Terminada la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La evaporación del disolvente a

presión reducida, seguida de 3 lavados con 100 ml de pentano/éter 1/1, permiten eliminar todos los sub-productos de la reacción así como las impurezas contenidas en el tetraisopropil-vinil-gem-difosfonato de partida. El producto final se aísla con un rendimiento del 79%.

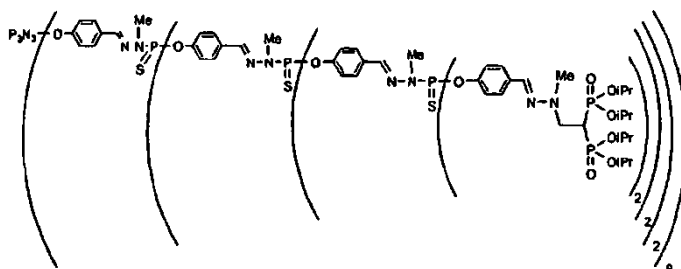
5 RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 66,4 (s, P_2); 66,1 (s, P_1); 23,5 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2$); 11,8 (s, P_0) ppm.

10 RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,25 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, 576H, $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 2,87 (s, 72H, $\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$); 2,97 (tt, $^2J_{\text{HP}}$ = 23,6 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,6 Hz, 24H, $-\text{CH}-(\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2)_2$); 3,24 (ancho d, $^3J_{\text{HP}}$ = 9,5 Hz, 54H, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{P}_{1,2}$); 3,74 (td, $^3J_{\text{HP}}$ = 13,9 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,2 Hz, 48H, $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2)_2$); 4,71 (hept, $^3J_{\text{HH}}$ = 5,9 Hz, 96H, $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 6,8-7,8 (m, 210H, CH_{arom} y $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

15 RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 23,8 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 3,1 Hz, $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 24,2 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 3,0 Hz, $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 32,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 11,8 Hz, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{P}_{1,2}$); 38,3 (t, $^1J_{\text{CP}}$ = 132,1 Hz, $-\text{CH}-(\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2)_2$); 38,8 (s, $\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$); 55,2 (s, $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2)_2$); 70,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,8 Hz, $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 71,3 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,8 Hz, $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 121,4 (ancho s, C_0^2 , C_1^2 , C_2^2); 126,4 (s, C_2^3); 128,3 (ancho s, C_0^3 , C_1^3); 129,5 (s, $\text{CH}=\text{N}-\text{N}(\text{Me})-\text{CH}_2$); 132,1 (s, C_0^4); 132,4 (s, C_1^4); 134,5 (s, C_2^4); 138,7 (ancho s, $\text{CH}=\text{N}-\text{N}(\text{Me})-\text{P}_{1,2}$); 149,5 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7,4 Hz, C_2^1); 151,2 (s, C_0^1 , C_1^1) ppm.

Ejemplo 30: Síntesis del dendrímero de tercera generación con superficie tetraisopropil-gem-difosfonato

20 El dendrímero Gc'_3 ($1,35 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 200 mg) se pone en disolución en CH_2Cl_2 (10 ml) y después se añade la monometilhidrazina a 0°C (0,97 mmoles, 52 μl) así como el tetraisopropil-vinil-gem-difosfonato (0,532 g sabiendo que es puro sólo al 65%); esta adición debe ser simultánea y lenta para evitar la formación de un agregado insoluble. Terminada la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La evaporación del disolvente a presión reducida, seguida de 3 lavados con 100 ml de pentano/éter 1/1, permiten eliminar todos los sub-productos de la reacción así como las impurezas contenidas en el tetraisopropil-vinil-gem-difosfonato de partida. El producto final se aísla con un rendimiento del 80%.

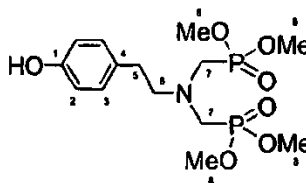


30 RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 66,3 (s, P_3); 66,0 (s, $\text{P}_{1,2}$); 23,5 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2$); 11,4 (s, P_0) ppm.

35 RMN ^1H (CDCl_3): δ = 1,26 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, 1152H, $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 2,88 (s, 144H, $\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$); 2,98 (tt, $^2J_{\text{HP}}$ = 23,9 Hz, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,6 Hz, 48H, $-\text{CH}-(\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2)_2$); 3,26 (ancho d, $^3J_{\text{HP}}$ = 9,5 Hz, 126H, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{P}_{1,2,3}$); 3,74 (m, 96H, $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2)_2$); 4,70 (hept, $^3J_{\text{HH}}$ = 5,9 Hz, 192H, $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 6,8-7,8 (m, 450H, CH_{arom} y $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

40 RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 23,9 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 2,9 Hz, $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 24,2 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 2,5 Hz, $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 32,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 12,3 Hz, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{P}_{1,2,3}$); 38,4 (t, $^1J_{\text{CP}}$ = 132,3 Hz, $-\text{CH}-(\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2)_2$); 38,9 (s, $\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$); 55,2 (s, $-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{P}(\text{O})(\text{OiPr})_2)_2$); 70,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,9 Hz, $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 71,3 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,9 Hz, $-\text{O}-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 121,4 (s, C_3^2); 121,8 (ancho s, C_0^2 , C_1^2 , C_2^2); 126,4 (s, C_3^3); 128,3 (ancho s, C_0^3 , C_1^3 , C_2^3); 129,6 (s, $\text{CH}=\text{N}-\text{N}(\text{Me})-\text{CH}_2$); 131,3 (s, C_0^4); 132,4 (ancho s, C_1^4 , C_2^4); 134,5 (s, C_3^4); 138,7 (ancho s, $\text{CH}=\text{N}-\text{N}(\text{Me})-\text{P}_{1,2,3}$); 149,5 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 8,1 Hz, C_3^1); 151,2 (ancho s, C_0^1 , C_1^1 , C_2^1) ppm.

Ejemplo 31: Síntesis del fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina



45 Se mezclan a 0°C la tiramina (6 g, 43,7 mmoles) y el dimetil-fosfito (10,32 ml, 112,5 mmoles), y después se añade lentamente siempre a 0°C una disolución de formaldehído a 37% en agua (12,6 ml). El conjunto se pone a temperatura ambiente durante 30 minutos y a reflujo durante 1 hora con una agitación magnética. Por último, el producto en bruto de reacción se pone a presión reducida a fin de evaporar el exceso de formaldehído. El producto se extrae con una mezcla cloroformo/agua (4/1) (3x100 ml de cloroformo). La fase orgánica se recupera y después

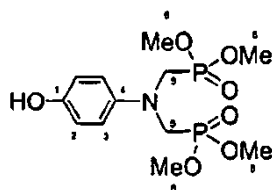
se cromatografía sobre sílice utilizando la acetona como eluyente. El producto final se aísla con un rendimiento del 65%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 30,2$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,68$ (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); 3,05 (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); 3,20 (d, $^2J_{\text{HP}} = 8,9$ Hz, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{P}$); 3,75 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,7$ Hz, 12H, $-\text{OMe}$); 6,6-7,1 (m, 4H, CH_{arom}); 8,16 (ancho s, 1H, $-\text{OH}$) ppm.

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 32,7$ (s, C_5); 49,4 (dd, $^3J_{\text{CP}} = 6,8$ Hz, $^1J_{\text{CP}} = 158,5$ Hz, C_7); 52,8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3$ Hz, C_8); 58,8 (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,5$ Hz, C_6); 115,4 (s, C_3); 129,8 (s, C_2); 129,8 (s, C_4); 155,9 (s, C_1) ppm.

Ejemplo 32: Síntesis del fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la 4-hidroxianilina



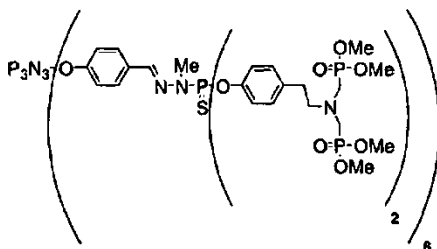
Se mezclan a 0°C la 4-hidroxianilina (5g, 46 mmoles) y el dimetil-fosfito (10,5 ml, 115 mmoles), y después se añade lentamente todavía a 0°C una disolución de formaldehído al 37% en el agua (10,6 ml). El conjunto se pone a temperatura ambiente durante 30 minutos y a reflujo durante 1 hora con una agitación magnética. Por último el producto en bruto de reacción se pone a presión reducida a fin de evaporar el exceso de formaldehído. El producto se extrae con una mezcla cloroformo/agua (4/1) (3x100 ml de cloroformo). La fase orgánica se recupera y después se cromatografía sobre sílice utilizando la acetona como eluyente. El producto final se aísla con un rendimiento del 30%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 29,8$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,67$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,6$ Hz, 12H, $-\text{OMe}$); 3,84 (d, $^2J_{\text{HP}} = 5,7$ Hz, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{P}$); 6,6-6,9 (m, CH_{arom} , 4H); 8,05 (ancho s, 1H, $-\text{OH}$) ppm.

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 47,6$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 157,1$ Hz, C_5); 52,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,8$ Hz, C_6); 52,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,3$ Hz, C_6); 115,8 (s, C_3); 117,3 (s, C_2); 141,0 (s, C_4); 150,9 (s, C_1) ppm.

Ejemplo 33: Síntesis del dendrímero de primera generación con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina:

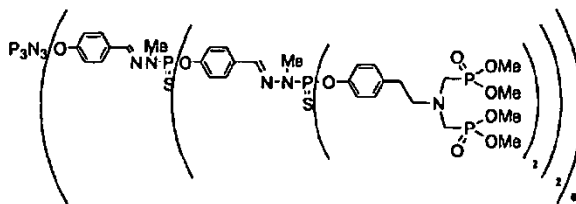


A una disolución de dendrímero de Gc_1 (0,273 mmoles, 500 mg) en disolución en THF anhidro (10 ml) se añade carbonato de cesio (6,898 mmoles, 2,25 g) y después se añade fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenido en el Ejemplo 31 (3,449 mmoles, 1,31 g). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra sobre celita la mezcla final a fin de separar las sales. Por último, el producto final se lava por precipitación en pentano y se aísla con un rendimiento del 70%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 68,7$ (s, P_1); 31,9 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 13,7 (s, P_q) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,69$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz, 24H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); 2,99 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz, 24H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); 3,13 (d, $^2J_{\text{HP}} = 9,17$ Hz, 48H, $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); 3,2 (d, $^3J_{\text{HP}} = 11,8$ Hz, 18H, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{P}_1$); 3,67 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,22$ Hz, 144H, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{CH}_3)_2$); 6,8-7,8 (m, 78H, CH_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 32,9$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 11$ Hz, $\text{CH}_3-\text{N}-\text{P}_1$); 32,95 (s, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); 49,5 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 157,5$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 6,8$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); 52,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 4,0$ Hz, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{CH}_3)_2$); 57,8 (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); 120,8 (s, C_0^2); 120,8 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4,1$ Hz, C_1^2); 128,3 (s, C_0^3); 129,6 (s, C_1^3); 131,9 (s, C_0^4); 136,3 (s, C_1^4); 138,4 (d, $^3J_{\text{CP}} = 14,1$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$); 148,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,0$ Hz, C_1^1); 150,8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,0$ Hz, C_0^1) ppm.

Ejemplo 34: Síntesis del dendrímero de segunda generación con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina

5

A una disolución de dendrímero Gc₂ (0,104 mmoles, 500 mg) en disolución de THF anhidro (10 ml) se añade carbonato de cesio (5,28 mmoles, 1,72 g) y después se añade fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenido en el Ejemplo 31 (2,6 mmoles, 1,00 g). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra la mezcla final sobre celita a fin de separar las sales. Por último, el producto final se lava por precipitación en pentano y se aísla con un rendimiento del 78%.

10

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 66,5 (s, P₂); 66,2 (s, P₁); 30,1 (s, P(O)(OMe)₂), 12,1 (s, P₀) ppm.

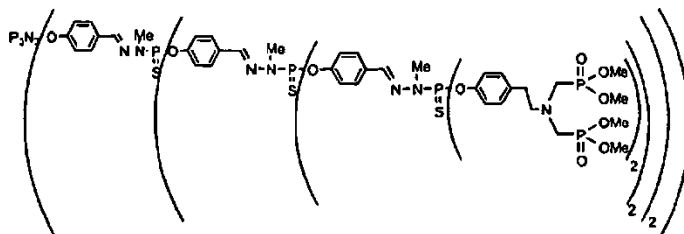
15

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,69 (ancho s, 48H, CH₂-CH₂-N); 2,99 (ancho s, 48H, CH₂-CH₂-N); 3,12 (d, ²J_{HP} = 9,51 Hz, 96H, -CH₂-P(O)(OCH₃)₂); 3,24 (d, ³J_{HP} = 8,5 Hz, 54H, CH₃-N-P); 3,66 (d, ³J_{HP} = 10,4 Hz, 288H, -P(O)(O-CH₃)₂); 6,6-7,7 (m, 186H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

20

RMN ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 32,95 (s, CH₂-CH₂-N); 33,0 (d, ²J_{CP} = 11,2 Hz, CH₃-N-P); 49,4 (dd, ¹J_{CP} = 157,5 Hz, ³J_{CP} = 6,6 Hz -CH₂-P(O)(OCH₃)₂); 52,7 (d, ²J_{CP} = 4,2 Hz, -P(O)(O-CH₃)₂); 58,0 (t, ³J_{CP} = 7,1 Hz, CH₂-CH₂-N); 121,2 (s, C₀²); 121,7 (s, C₁²); 121,2 (d, ³J_{CP} = 3,9 Hz, C₂²); 128,3 (s, C₁³); 129,65 (s, C₀³); 129,9 (s, C₂³); 132,1 (s, C₀⁴); 132,4 (s, C₁⁴); 136,5 (s, C₂⁴); 138,6 (d, ³J_{CP} = 13,3 Hz, CH=N); 148,8 (s, C₀¹); 148,9 (d, ²J_{CP} = 7,5 Hz, C₂¹); 151,2 (d, ²J_{CP} = 7,4 Hz, C₁¹) ppm.

25

Ejemplo 35: Síntesis del dendrímero de tercera generación con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina

30

A una disolución de dendrímero Gc₃ (9,3.10⁻³ mmoles, 100 mg) en disolución en THF anhidro (2 ml) se añade carbonato de cesio (0,941 mmoles, 0,306 g) y después se añade el fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenido en el Ejemplo 31 (0,471 mmoles, 180 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra la mezcla final sobre celita a fin de separar las sales. Por último, el producto final se lava por precipitación en el pentano y se aísla con un rendimiento del 80%.

35

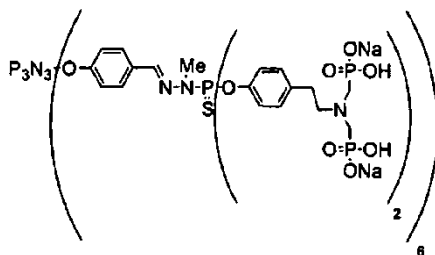
RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 66,6 (s, P₃); 66,3 (s, P₂); 65,8 (s, P₁); 30,2 (s, P(O)(OMe)₂); 12,0 (s, P₀) ppm.

40

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,67 (ancho s, 96H, CH₂-CH₂-N); 2,97 (ancho s, 96H, CH₂-CH₂-N); 3,10 (d, ²J_{HP} = 9,60 Hz, 192H, -CH₂-P(O)(OCH₃)₂); 3,25 (ancho s, 126H, CH₃-N-P); 3,63 (d, ³J_{HP} = 10,25 Hz, 576H, -P(O)(O-CH₃)₂); 6,5-7,7 (m, 402H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

45

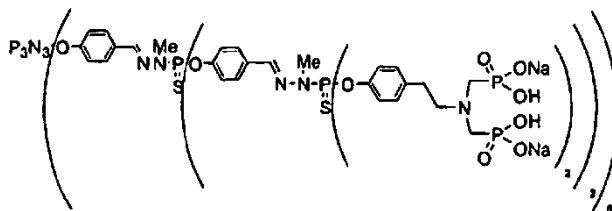
RMN ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 32,9 (s, CH₂-CH₂-N); 32,9 (s, CH₃-N-P); 49,3 (dd, ¹J_{CP} = 157,5 Hz, ³J_{CP} = 6,5 Hz -CH₂-P(O)(OCH₃)₂); 52,6 (d, ²J_{CP} = 3,6 Hz, -P(O)(O-CH₃)₂); 58,0 (t, ³J_{CP} = 6,9 Hz, CH₂-CH₂-N); 120,5 (s, C₀²); 121,2 (d, ³J_{CP} = 3,1 Hz, C₃²); 121,5 (s, C₁²); 121,8 (s, C₂²); 128,2 (s, C₀³); 128,2 (s, C₁³); 129,6 (s, C₂³); 129,9 (s, C₃³); 132,3 (s, C₀⁴); 132,3 (s, C₁⁴); 132,3 (s, C₂⁴); 136,5 (s, C₃⁴); 138,6 (d, ³J_{CP} = 13,0 Hz, CH=N); 148,9 (ancho d, ²J_{CP} = 6,3 Hz, C₀¹, C₁¹, C₃¹); 151,2 (d, ²J_{CP} = 6,1 Hz, C₂¹) ppm.

Ejemplo 36: Síntesis del dendrímero de primera generación con superficie aza-bis-fosónica derivado de la tiramina (GC1)

A una disolución de dendrímero de primera generación con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenido en el Ejemplo 33 ($1,68 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 100 mg) a 0°C en acetonitrilo (5 ml) se añade lentamente bromotrimetilsilano (1,04 mmoles; 138 μ l). Una vez terminada la adición, la mezcla se deja volver hasta temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evapora entonces hasta sequedad y después se añade 1 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente y la mezcla se deja durante una hora bajo agitación. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se lava varias veces con éter puro. Siendo el producto totalmente insoluble en los disolventes orgánicos, se transforma en su mono-sal de sodio en presencia de sosa (36,3 mg de sosa, para 100 mg de dendrímero). La disolución resultante se liofiliza para dar el dendrímero en forma de un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 58%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ = 67,9 (s, P_1); 14,4 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{ONa})_2$); 12,9 (s, P_0) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ = 31,95 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 35,5 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 10,9 Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); 57,0 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 136,8 Hz, $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$); 60,7 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 124,1 (s, C_0^2); 124,1 (s, C_1^2); 131,3 (s, C_0^3); 133,5 (s, C_1^3); 135,3 (s, C_0^4); 139,0 (s, C_1^4); 143,2 (ancho s, CH=N); 151,7 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7,0 Hz, C_1^1); 153,3 (s, C_0^1) ppm.

Ejemplo 37: Síntesis del dendrímero de segunda generación con superficie aza-bis-fosónica derivado de la tiramina (GC2)

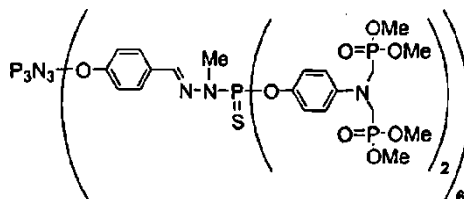
A una disolución de dendrímero de segunda generación con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenido en el Ejemplo 34 ($8,27 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 1,08 g) a 0°C en acetonitrilo (10 ml) se añade lentamente bromotrimetilsilano (10 mmoles, 1,34 ml). Una vez terminada la adición, la mezcla se deja volver hasta temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evapora entonces hasta sequedad y después se añaden 3 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente y se deja la mezcla durante una hora bajo agitación. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se lava varias veces con éter puro. Siendo el producto totalmente insoluble en los disolventes orgánicos, se transforma en su mono-sal de sodio en presencia de sosa (8,2 mg de sosa, para 50 mg de dendrímero). La disolución resultante se liofiliza para dar el dendrímero en forma de un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 62%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ = 67,8 (s, P_2); 67,6 (s, P_1); 10,5 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{ONa})(\text{OH})$); 10,0 (s, P_0) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ = 31,6 (s, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); 35,3 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 55,2 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 128,2 Hz, $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$); 60,4 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 124,3 (s, C_0^2); 124,3 (s, C_1^2); 124,3 (s, C_2^2); 131,3 (s, C_0^3); 131,3 (s, C_1^3); 133,3 (s, C_2^3); 135,0 (s, C_0^4); 135,0 (s, C_1^4); 136,0 (s, C_2^4); 142,5 (ancho s, CH=N); 151,8 (ancho s, C_2^1); 153,3 (ancho s, C_1^1); 153,3 (s, C_0^1) ppm.

Los dendrímeros con superficie aza-bis-fosónica no se pueden preparar mediante la aplicación o la adaptación del método anterior a partir de los dendrímeros con superficie tetraisopropil-gem-difosfonato de los ejemplos 28 a 30.

Los dendrímeros con superficie aza-bis-fosónica se pueden preparar mediante la aplicación o la adaptación del método anterior a partir de los dendrímeros con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivados de la 4-hidroxianilina de los ejemplos 38 y 39 siguientes:

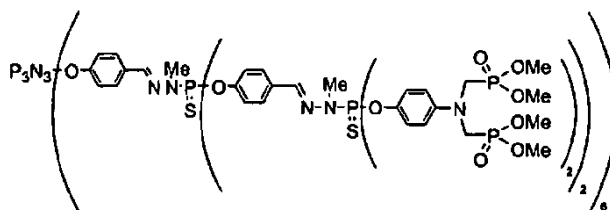
Ejemplo 38: Síntesis del dendrímero de primera generación con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la 4-hidroxianilina

A una disolución de dendrímero Gc₁ (0,116 mmoles, 214 mg) en disolución en THF anhidro (10 ml) se añade carbonato de cesio (2,94 mmoles, 955 mg) y después se añade el fenol obtenido en el Ejemplo 32 (1,47 mmoles, 520 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra la mezcla final sobre celita a fin de separar las sales. Por último, el producto final se precipita en pentano, y después se lava con éter. El producto final se aísla con un rendimiento del 76%.

RMN ³¹P-{¹H} (C₆D₆/THF): δ = 67,9 (s, P₁); 29,3 (s, P(O)(OMe)₂); 12,3 (s, P₀) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,20 (d, ³J_{HP} = 10,4 Hz, 18H, CH₃-N-P₁); 3,70 (d, ³J_{HP} = 10,5 Hz, 144H, -P(O)(O-CH₃)₂); 3,9 (d, ²J_{HP} = 4,8 Hz, 48H, -CH₂-P(O)(OCH₃)₂); 6,7-7,8 (m, 78H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 33,0 (d, ²J_{CP} = 11,8 Hz, CH₃-N-P₁); 46,4 (d, ¹J_{CP} = 158,3 Hz, -CH₂-P(O)(OCH₃)₂); 52,6 (d, ²J_{CP} = 3,7 Hz, -P(O)(O-CH₃)₂); 52,7 (d, ²J_{CP} = 3,9 Hz, -P(O)(O-CH₃)₂); 114,4 (s, C₁²); 121,2 (s, C₀²); 122,0 (s, C₁³); 128,3 (s, C₀³); 132,2 (s, C₀⁴); 138,5 (d, ³J_{CP} = 14,1 Hz, CH=N); 142,9 (d, ³J_{CP} = 6,5 Hz, C₁⁴); 145,1 (s, C₁¹); 151,1 (ancho s, C₀¹) ppm.

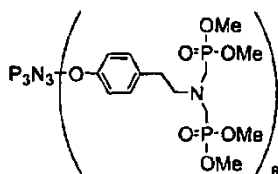
Ejemplo 39: Síntesis del dendrímero de segunda generación con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la 4-hidroxianilina

A una disolución de dendrímero Gc₂ (4,2.10⁻² mmoles, 200 mg) en disolución en THF anhidro (5 ml) se añade carbonato de cesio (2,00 mmoles, 652 mg) y después se añade el fenol obtenido en el Ejemplo 32 (1,05 mmoles, 372 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra la mezcla final sobre celita a fin de separar las sales. Por último, el producto final se precipita en pentano, y después se lava con éter. El producto final se aísla con un rendimiento del 81%.

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 68,1 (s, P₁); 66,2 (s, P₁); 29,2 (s, P(O)(OMe)₂); 11,7 (s, P₀) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃): 3,25 (d, ³J_{HP} = 10,2 Hz, 54H, CH₃-N-P₁, CH₃-N-P₂); 3,65 (d, ³J_{HP} = 10,3 Hz, 288H, -P(O)(O-CH₃)₂); 3,88 (d, ²J_{HP} = 4,7 Hz, 96H, -CH₂-P(O)(OCH₃)₂); 6,7-7,8 (m, 186H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 32,9 (ancho d, ²J_{CP} = 11,7 Hz, CH₃-N-P₁, CH₃-N-P₂); 46,3 (d, ¹J_{CP} = 158,5 Hz, -CH₂-P(O)(OCH₃)₂); 52,6 (ancho s, -P(O)(O-CH₃)₂); 114,3 (ancho s, C₀², C₁², C₂²); 121,8 (s, C₂³); 128,1 (s, C₁³); 131,3 (s, C₀³); 131,7 (s, C₀⁴); 132,1 (s, C₁⁴); 138,4 (ancho s, CH=N); 142,6 (d, ³J_{CP} = 6,8 Hz, C₂⁴); 145,0 (s, C₂¹); 151,0 (ancho s, C₀¹, C₁¹) ppm.

Ejemplo 40: Síntesis del dendrímero de generación cero con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina

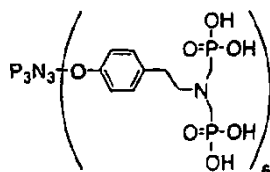
A una disolución de hexaclorociclotrifosfaceno (2,4 mmoles, 834 mg) en disolución en THF anhidro (5 ml) se añade carbonato de cesio (31,2 mmoles, 10,16 g) y después se añade fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenido en el Ejemplo 31 (15,6 mmoles, 5,96 g). Se deja la mezcla bajo argón y con una agitación magnética durante 3 días a temperatura ambiente. Después de la filtración sobre celita, el producto se precipita en pentano. El producto aislado puede contener [0-5%] de fenol aza-bis-dimetil-fosfonato en exceso. El producto final se aísla con un rendimiento del 85%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 30,2$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); $12,9$ (s, P_0) ppm.

10 RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,72$ (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); $3,00$ (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); $3,18$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 8,9$ Hz, 4H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{P}$); $3,70$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 7,8$ Hz, 12H, $-\text{OMe}$); $6,7-7,2$ (m, 4H, CH_{arom}) ppm.

15 RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 32,90$ (s, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); $49,4$ (dd, $^1J_{\text{CP}} = 157,3$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 6,6$ Hz $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); $52,6$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,0$ Hz, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{CH}_3)_2$); $58,3$ (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,8$ Hz, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); $120,7$ (s, C_0^2); $129,7$ (s, C_0^3); $135,9$ (s, C_0^4); $149,0$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,9$ Hz, C_0^1) ppm.

Ejemplo 41: Síntesis del dendrímero de generación cero con superficie aza-bis-dimetil-fosfónico derivado de la tiramina (GC0)



20 A una disolución de dendrímero de generación cero con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato obtenido en el Ejemplo 40 (4,9 mmoles, 11,84 g) a 0°C en acetonitrilo (5 ml) se añade lentamente bromotrimetilsilano (165 mmoles, 22 ml). Una vez terminada la adición, la mezcla se deja volver hasta temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se evapora entonces hasta sequedad y después se añade lentamente 5 ml de agua a temperatura ambiente y se deja la mezcla durante una hora bajo agitación. Después de la filtración, el residuo se lava varias veces con éter puro. El producto final se aísla con un rendimiento del 50%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (D_2O): $\delta = 12,9$ (s, P_0); $11,4$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$) ppm.

30 RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (D_2O): $\delta = 31,40$ (s, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); $53,9$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 140,07$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$); $59,7$ (s, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); $123,9$ (s, C_0^2); $132,9$ (s, C_0^3); $135,7$ (s, C_0^4); $151,4$ (ancho s, C_0^1) ppm.

Ejemplo 42: Síntesis de dendrímero con superficie aza-bis-fosfónico de estructura DAB

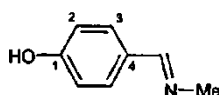
35 El dendrímero DAB G_3 (180 mg) (Aldrich) (E.M.M. de Brabander-van den Berg, E.W. Meijer Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993, 32, 1308), el dimetilfosfito (0,4 ml) y el formaldehído en disolución al 37% de agua (0,5 ml) se agitan a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita después a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C y a presión autógena hasta que la reacción esté completa. Después del enfriamiento, el producto en bruto de reacción se concentra a presión reducida y el residuo en bruto se lava con un disolvente adaptado, preferentemente el éter, para dar el producto esperado en forma de un polvo blanco.

Ejemplo 43: Síntesis de dendrímero con superficie aza-bis-fosfónico de estructura PAMAM

45 El dendrímero PAMAM G_3 (400 mg) (Aldrich) (D.A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P.S. Smith, Polym. J. (Tokyo) 1985, 17, 117; D.A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P.S. Smith, Macromolecules, 1986, 19, 2466), el dimetilfosfito (0,43 ml) y el formaldehído en disolución al 37% de agua (0,55 ml) se agitan a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita después a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C y a presión autógena hasta que la reacción esté completa. Después del enfriamiento, el producto en bruto de reacción se concentra a presión reducida y el residuo en bruto se lava con un disolvente adaptado, preferentemente el éter, para dar el producto esperado en forma de un polvo blanco.

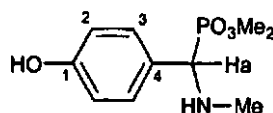
Ejemplo 44: síntesis del dendrímero de primera generación de núcleo ciclotrifosfaceno que deriva del amino-metil-bis-fosfonato

Etapas 1: síntesis de la imina derivada de la metilamina



La metilamina (25 mmoles, 3ml) en disolución al 33% en etanol absoluto (8 mol.L⁻¹) así como el 4-hidroxibenzaldehído (20 mmoles, 2,5 g) se mezclan sin disolvente a temperatura ambiente. La mezcla se deja bajo agitación magnética durante 24 horas a temperatura ambiente. El etanol se evapora a presión reducida para obtener un aceite que se disuelve en un mínimo de éter y después se precipita en pentano. Esta imina no se aisló porque se utiliza directamente en la etapa siguiente.

Etapa 2: síntesis del amino-metil mono-fosfonato



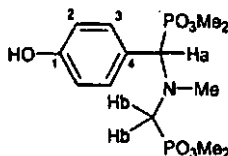
El fenol portador de la función imina de la etapa 1 anterior (17,0 mmoles, 2,3g) se mezcla sin disolvente y a temperatura ambiente con algunas gotas de trietilamina así como de dimetilfosfito (18,7 mmoles, 1,7 ml). La mezcla se deja durante 12 horas a temperatura ambiente y después se evapora hasta sequedad. El polvo obtenido se pone en disolución en acetona y después se pasa sobre un "parche" de sílice. Por último, el eluyente se evapora para obtener el producto final con un rendimiento del 68%.

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 29,6 (s, P(O)(OMe)₂) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,29 (s, 3H, N-CH₃); 3,54 (d, ³J_{HP} = Hz, 3H, -OMe); 3,72 (d, 3H, ³J_{HP} = Hz, 3H, -OMe); 3,84 (d, ²J_{HP} = 23,9 Hz, 1H, H); 6,73 (d, ³J_{HH} = Hz, CH_{arom}, 2H); 7,14 (dd, CH_{arom}, 2H) ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 43,3 (t, ³J_{CP} = 6,8 Hz, N-Me); 53,6 (d, ²J_{CP} = 7,7 Hz, OMe); 54,1 (d, ²J_{CP} = 6,4 Hz, OMe); 63,2 (dd, ¹J_{CP} = 159,6 Hz, ³J_{CP} = 14,5 Hz, CH); 115,6 (s, C₂); 121,1 (d, ²J_{CP} = 3,8 Hz, C₄); 132,0 (d, ³J_{CP} = 8,9 Hz, C₃); 157,1 (s, C₁) ppm.

Etapa 3: síntesis del amino-metil-bis-fosfonato



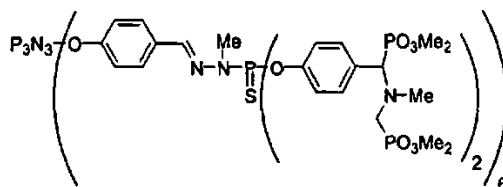
La amina secundaria de la etapa 2 anterior (6,1 mmoles, 1,5 g) se pone en disolución a temperatura ambiente en el formaldehído en disolución acuosa al 37% (12,2 mmoles, 1 ml) y el dimetilfosfito (24,4 mmoles, 2,24 ml) sin disolvente. La mezcla se deja bajo agitación magnética y a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla final se lava varias veces con una mezcla éter/pentano 1/1. Por último, el producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como disolvente (R_f=0,35), el producto final se aísla con un rendimiento del 65%.

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 28,1 (s, P(O)(OMe)₂); 30,9 (s, P(O)(OMe)₂) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,41 (s, 3H, N-CH₃); 2,61 (dd, ²J_{HP} = 6,3 Hz, ²J_{HH} = 15,3 Hz, 1H, Hb); 3,12 (dd, ²J_{HP} = 15,6 Hz, ²J_{HH} = 15,6 Hz, 1H, Hb); 3,30-3,80 (m, 12H, -OMe); 4,05 (d, ²J_{HP} = 23,9 Hz, 1H, Ha); 6,74 (d, ³J_{HH} = 7,84 Hz, CH_{arom}, 2H); 7,17 (d, ³J_{HH} = 7,85 Hz, CH_{arom}, 2H); 9,08 (ancho s, 1H, -OH) ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 42,3 (t, ³J_{CP} = 6,3 Hz, N-Me); 49,2 (dd, ¹J_{CP} = 164,1 Hz, ³J_{CP} = 10,1 Hz, CH₂); 53,0 (m, OMe); 65,2 (dd, ¹J_{CP} = 161,7 Hz, ³J_{CP} = 13,5 Hz, CH); 115,4 (s, C₂); 120,9 (d, ²J_{CP} = 3,5 Hz, C₄); 131,8 (d, ³J_{CP} = 9,1 Hz, C₃); 157,8 (s, C₁) ppm.

Etapa 4: síntesis del dendrímero de primera generación que deriva del amino-metil bis-fosfonato



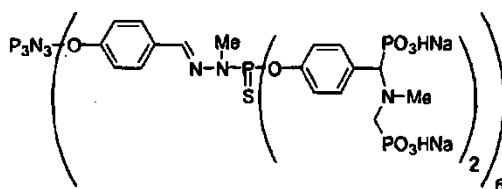
A una disolución de dendrímero Gc₁ (0,047 mmoles, 87 mg) en THF anhidro (2 ml) se añade carbonato de cesio (1,2 mmoles, 390 mg) y después se añade el fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la metilamina de la etapa 3 anterior (0,6 mmoles, 220 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra sobre celita y se centrifuga la mezcla final a fin de separar las sales. Por último, el producto final se lava por precipitación en pentano y se aísla con un rendimiento del 75%.

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 65,4 (s, P₁); 30,4 (s, P(O)(OMe)₂); 27,5 (s, P(O)(OMe)₂); 11,4 (s, P₀) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,46 (s, 36H, N-CH₃); 2,65 (dd, ²J_{HP} = 7,4 Hz, ²J_{HH} = 15,3 Hz, 12H, CH₂); 3,12 (dd, ²J_{HP} = 15,5 Hz, ²J_{HH} = 15,5 Hz, 12H, CH₂); 3,25 (d, ³J_{HP} = 10,1 Hz, 18H, CH₃-N-P₁); 3,30-3,90 (m, 144H, -OMe); 4,2 (d, ²J_{HP} = 23,4 Hz, 12H, CH); 6,7-7,6 (m, 78H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 32,8 (d, ²J_{CP} = 12,3 Hz, CH₃-N-P₁); 42,2 (t, ³J_{CP} = 6,8 Hz, N-Me); 49,3 (dd, ¹J_{CP} = 164,0 Hz, ³J_{CP} = 9,9 Hz, CH₂); 52,3-53,7 (m, OMe); 64,9 (dd, ¹J_{CP} = 138,1 Hz, ³J_{CP} = 11,9 Hz, CH); 121,1 (ancho s, C₀², C₁²); 128,2 (s, C₀³); 128,4 (d, ²J_{CP} = 3,1 Hz, C₁⁴); 131,8 (s, C₀⁴); 131,8 (d, ³J_{CP} = 8,2 Hz, C₁³); 139,0 (d, ³J_{CP} = 14,5 Hz, CH=N); 150,6 (d, ²J_{CP} = 6,9 Hz, C₁¹); 151,2 (s, C₀¹) ppm.

Etapla 5: síntesis del dendrímero de primera generación que deriva del ácido amino-metil bis-fosfónico



A una disolución del dendrímero de primera generación con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la metilamina de la etapa 4 (3,97.10⁻² mmoles, 230 mg) a 0°C en acetonitrilo (5 ml) se añade lentamente bromotrimetilsilano (2,1 mmoles; 280 µl). Una vez terminada la adición, la mezcla se deja volver hasta temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evapora entonces hasta sequedad y después se añade 1 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente y se deja la mezcla durante una hora bajo agitación. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se lava varias veces con éter puro. Siendo el producto totalmente insoluble en los disolventes orgánicos, se transforma en su mono-sal de sodio en presencia de sosa (3,1 ml de una disolución de sosa, a 0,1955 mol.L⁻¹ para 130 mg de dendrímero ácido fosfónico). La disolución resultante se liofiliza para dar el dendrímero en forma de un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 58%.

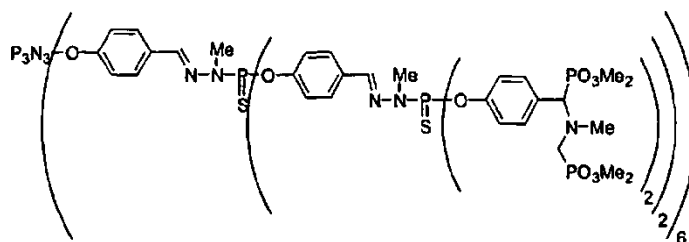
RMN ³¹P-{¹H} (CD₃CN/D₂O): δ = 66,09 (s, P₁ y P₂); 14,1 (s, P₀); 11,2 (s, PO₃HNa) ppm.

RMN ¹H (CD₃CN/D₂O): δ = 2,5-3,8 (m, 90H, CH₃-N-P, N-Me, CH₂, CH); 6,5-8,0 (m, 78H, CH_{arom}, CH=N).

RMN ¹³C-{¹H} (CD₃CN/D₂O): δ = 35,5 (ancho s, CH₃-N-P₁); 44,8 (ancho s, N-Me); 54,5 (d, ¹J_{CP} = 132,5 Hz, CH₂); 70,5 (d, ¹J_{CP} = 129,4 Hz, CH); 124,4 (ancho s, C₀², C₁²); 130,4 (ancho s, C₀³, C₁³); 136,3 (ancho s, C₀⁴, C₁⁴); 142,9 (ancho s, CH=N); 153,9 (ancho s, C₀¹, C₁¹) ppm.

Ejemplo 45: síntesis del dendrímero de segunda generación de núcleo ciclotrifosfaceno que deriva del amino-metil bis-fosfonato

Etapla 1: síntesis del dendrímero de segunda generación que deriva del amino-metil bis-fosfonato



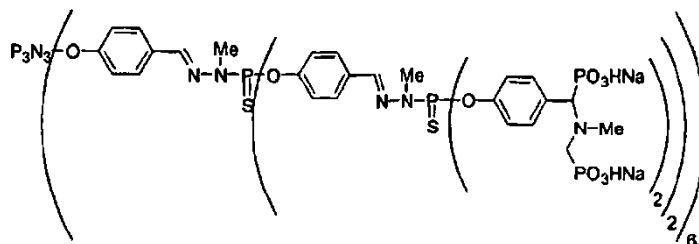
A una disolución de dendrímero Gc₂ (0,024 mmoles, 119 mg) en THF anhidro (2 ml) se añade carbonato de cesio (1,3 mmoles, 407 mg) y después se añade fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la metilamina de la etapa 3 del Ejemplo 44 (0,67 mmoles, 230 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra sobre celita y se centrifuga la mezcla final a fin de separar las sales. Por último, el producto final se lava por precipitación en pentano y se aísla con un rendimiento del 80%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 66,1 (s, P_1); 65,4 (s, P_2); 30,4 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 27,5 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 11,6 (s, P_0) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 2,48 (s, 72H, N-CH_3); 2,67 (dd, $^2J_{\text{HP}} = 7,1$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 15,3$ Hz, 24H, CH_2); 3,14 (dd, $^2J_{\text{HP}} = 15,4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 15,4$ Hz, 24H, CH_2); 3,31 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,9$ Hz, 54H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_2$); 3,30-3,90 (m, 288H, $-\text{OMe}$); 4,2 (d, $^2J_{\text{HP}} = 23,2$ Hz, 24H, CH); 7,0-7,7 (m, 186H, CH_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 32,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 12,4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_2$); 42,3 (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,0$ Hz, N-Me); 49,5 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 163,7$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 9,8$ Hz, CH_2); 52,4-53,6 (m, OMe); 64,9 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 160,2$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 12,1$ Hz, CH); 121,17 (s, C_2^2); 121,24 (s, C_1^2); 121,8 (s, C_0^2); 128,3 (ancho s, C_2^4); 128,5 (ancho s, C_0^3 , C_1^3); 131,8 (ancho d, $^3J_{\text{CP}} = 8,2$ Hz, C_1^4 , C_2^3); 132,3 (ancho s, C_0^4); 138,9 (d, $^3J_{\text{CP}} = 13,8$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$); 150,7 (ancho d, $^2J_{\text{CP}} = 7,2$ Hz, C_2^1); 151,2 (ancho s, C_0^1 , C_1^1) ppm.

Etapas 2: síntesis del dendrímero de segunda generación que deriva del ácido amino-metil bis-fosfónico



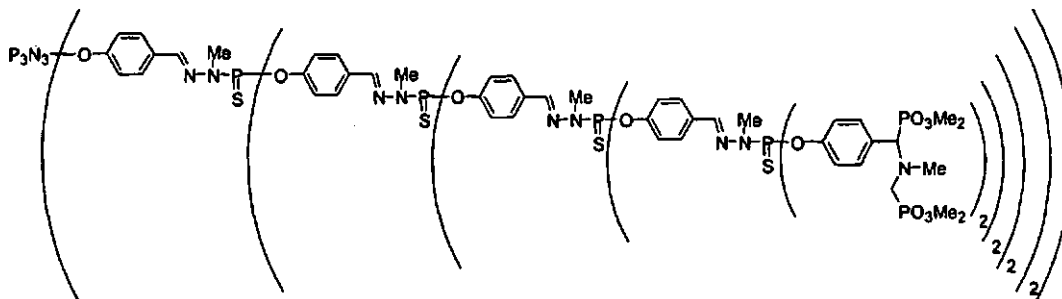
A una disolución del dendrímero de segunda generación con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la metilamina de la etapa 1 ($1,49 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 190 mg) a 0°C en acetonitrilo (5 ml) se añade lentamente bromotrimetilsilano (1,6 mmoles; 210 μl). Una vez terminada la adición, la mezcla se deja volver hasta temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evapora entonces hasta sequedad y después se añade 1 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente y se deja la mezcla durante una hora bajo agitación. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se lava varias veces con éter puro. Siendo el producto totalmente insoluble en los disolventes orgánicos, se transforma en su mono-sal de sodio en presencia de sosa (3,01 ml de una disolución de sosa, a $0,1955$ mol. L^{-1} para 140 mg de dendrímero ácido fosfónico). La disolución resultante se liofiliza para dar el dendrímero en forma de un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 54%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ = 66,7 (s, P_1); 14,4 (s, P_0) 10,8 (s, PO_3HNa) ppm.

RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ = 2,5-3,8 (m, 198H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_2$, N-Me , CH_2 , CH); 6,5-8,0 (m, 186H, CH_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$).

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): δ = 35,5 (ancho s, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_2$); 44,6 (ancho s, N-Me); 55,6 (d, $^1J_{\text{CP}} = 102,7$ Hz, CH_2); 71,0 (d, $^1J_{\text{CP}} = 128,2$ Hz, CH); 124,4 (ancho s, C_0^2 , C_1^2 , C_2^2); 130,4 (ancho s, C_0^3 , C_1^3 , C_2^3); 136,3 (ancho s, C_0^4 , C_1^4 , C_2^4); 142,9 (ancho s, $\text{CH}=\text{N}$); 153,9 (s, C_0^1 , C_1^1 , C_2^1) ppm.

Ejemplo 46: síntesis del dendrímero de cuarta generación de núcleo ciclotrifosfaceno que deriva del amino-metil-bis-fosfonato



A una disolución de dendrímero Gc_4 ($3,5 \cdot 10^{-3}$ mmoles, 79,2 mg) en THF anhidro (2 ml) se añade carbonato de cesio (0,71 mmoles, 230 mg) y después se añade el fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la metilamina de la etapa 3 del Ejemplo 44 (0,35 mmoles, 130 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 48 horas a temperatura ambiente y después se filtra sobre celita y se centrifuga la mezcla final a fin de separar las sales. Por último el producto final se lava por precipitación en pentano y se aísla con un rendimiento del 84%.

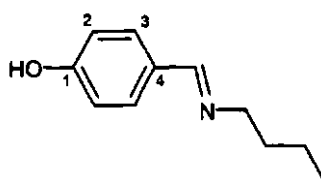
RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 66,1 (ancho s, P_1 , P_2 , P_3); 65,4 (s, P_4); 30,1 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 27,6 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 11,6 (s, P_0) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 2,48 (s, 288H, N-CH₃); 2,65 (dd, $^2J_{\text{HP}}$ = 7,2 Hz, $^2J_{\text{HH}}$ = 15,3 Hz, 96H, CH₂); 3,13 (dd, $^2J_{\text{HP}}$ = 15,2 Hz, $^2J_{\text{HH}}$ = 15,2 Hz, 96H, CH₂); 3,27 (ancho s, 270H, CH₃-N-P₁, CH₃-N-P₂, CH₃-N-P₃, CH₃-N-P₄); 3,30-3,90 (m, 1152H, -OMe); 4,2 (d, $^2J_{\text{HP}}$ = 23,3 Hz, 96H, CH); 7,0-7,7 (m, 834H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 32,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 12,4 Hz, CH₃-N-P₁, CH₃-N-P₂, CH₃-N-P₃, CH₃-N-P₄); 42,3 (t, $^3J_{\text{CP}}$ = 7,0 Hz, N-Me); 49,5 (dd, $^1J_{\text{CP}}$ = 163,8 Hz, $^3J_{\text{CP}}$ = 9,9 Hz, CH₂); 52,4-53,9 (m, OMe); 65,1 (dd, $^1J_{\text{CP}}$ = 161,2 Hz, $^3J_{\text{CP}}$ = 12,3 Hz, CH); 121,45 (s, C₃²); 122,1 (ancho s, C₂², C₁², C₀²); 128,5 (ancho s, C₀³ C₁³ C₂³); 128,7 (ancho s, C₃³); 132,1 (ancho d, $^3J_{\text{CP}}$ = 8,2 Hz, C₃⁴, C₂⁴); 132,4 (ancho s, C₀⁴, C₁⁴); 139,2 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 13,4 Hz, CH=N); 151,0 (ancho d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7,2 Hz, C₃¹); 151,6 (ancho s, C₂¹, C₁¹); 151,7 (ancho s, C₀¹) ppm.

Ejemplo 47: síntesis del dendrímero de primera generación de núcleo ciclotrifosfazeno con superficie que deriva del amino-butil-bis-fosfonato

Etapas 1: síntesis de la imina que deriva de la butilamina

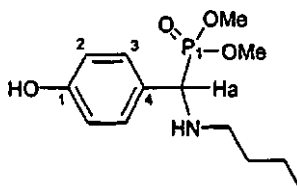


Se mezclan n-butilamina (43 mmoles, 4,3ml) y 4-hidroxibenzaldehído (41 mmoles, 5 g) sin disolvente y a temperatura ambiente con un tamiz molecular 4Å. La mezcla se deja bajo agitación magnética durante 24 horas y después se recoge con THF para ser filtrada sobre celita. El THF se evapora a presión reducida para obtener un aceite espeso y oscuro. Este aceite se puede disolver en un mínimo de éter y se precipita con pentano. Se obtiene así un polvo ligeramente rosa con un rendimiento del 80%.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,90 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,6 Hz, 3H, -CH₃); 1,33 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 1,66 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 3,59 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,4 Hz, 2H, N-CH₂-); 6,7 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, CH_{arom}, 2H); 7,5 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, 2H, CH_{arom}); 8,14 (s, 1H, CH=N); 8,81 (ancho s, 1H, -OH) ppm.

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 13,9 (s, CH₃); 20,3 (s, CH₂-CH₃); 32,7 (s, CH₂-CH₂-CH₃); 60,1 (s, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 116,3 (s, C₂); 125,4 (s, C₄); 130,6 (s, C₃); 161,5 (s, C₁); 162,9 (s, CH=N) ppm.

Etapas 2: síntesis del amino-butil-mono-fosfonato



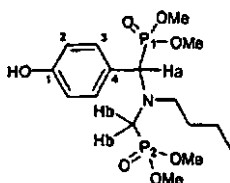
El fenol portador de la función imina de la etapa 1 (16,9 mmoles, 3g) se mezcla sin disolvente y a temperatura ambiente con trietilamina (16,9 mmoles, 2,35 ml) así como dimetilfosfito (16,9 mmoles, 1,55 ml). La mezcla se deja durante 12 horas a temperatura ambiente y después se evapora hasta sequedad. El polvo obtenido se pone en disolución en la acetona y después se pasa sobre un "parche" de sílice. Por último, el eluyente se evapora para obtener el producto final con un rendimiento del 65%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 29,8 (s, P₁) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,80 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,6 Hz, 3H, -CH₃); 1,20-1,55 (m, 4H, CH₂-CH₂); 2,41 (m, 2H, N-CH₂-); 3,6 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,4 Hz, 3H, -P₁OMe); 3,8 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,8 Hz, 3H, -P₂OMe); 4,0 (d, $^2J_{\text{HP}}$ = 26,0 Hz, 1H, Ha); 6,7 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, CH_{arom}, 2H); 7,2 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, CH_{arom}, 2H) ppm.

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 13,9 (s, CH₃); 20,3 (s, CH₂-CH₃); 31,8 (s, CH₂-CH₂-CH₃); 47,4 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 17,6 Hz, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 53,6 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7,9 Hz, OMe); 53,79 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,2 Hz, OMe); 59,8 (d, $^1J_{\text{CP}}$ = 157,1 Hz, CH); 115,9 (s, C₂); 125,4 (s, C₄); 129,5 (s, C₃); 157,0 (s, C₁) ppm.

Etapa 3: síntesis del amino-butil-bis-fosfonato



5 La amina secundaria de la etapa 2 (5,8 mmoles, 1,67 g) se pone en disolución a temperatura ambiente en formaldehído en disolución acuosa al 37% (8,7 mmoles, 657 μ l) y en dimetilfosfito (5,8 mmoles, 530 μ l). La mezcla se deja bajo agitación magnética y a temperatura ambiente durante 12 horas. Por último, el exceso de formaldehído se elimina a presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo como disolvente, el producto final se aísla con un rendimiento del 60%.

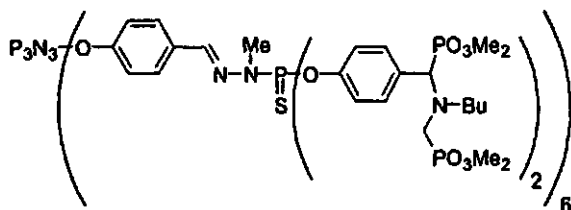
10 RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 28,3 (s, P_1); 30,9 (s, P_2) ppm.

15 RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,86 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,6 Hz, 3H, CH_3); 1,25-1,55 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2,31 (m, 1H, N-CH_2); 2,64 (dd, $^2J_{\text{HP}}$ = 3,2 Hz, $^2J_{\text{HH}}$ = 15,6 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-P}_2$); 3,11 (m, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$); 3,35 (ddd, $^2J_{\text{HP}}$ = 17,2 Hz, $^2J_{\text{HH}}$ = 17,0 Hz, $^4J_{\text{HP}}$ = 1,6 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-P}_2$); 3,5 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,4 Hz, 3H, $-\text{P}_1\text{OMe}$); 3,7 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,8 Hz, 3H, $-\text{P}_2\text{OMe}$); 3,8 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,8 Hz, 3H, $-\text{P}_2\text{OMe}$); 3,9 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,8 Hz, 3H, $-\text{P}_1\text{OMe}$); 4,4 (d, $^2J_{\text{HP}}$ = 26,0 Hz, 1H, Ha); 6,84 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, CH_{arom} , 2H); 7,26 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, CH_{arom} , 2H); 9,1 (ancho s, 1H, $-\text{OH}$) ppm.

20 RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 14,4 (s, CH_3); 20,4 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 30,6 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 46,0 (dd, $^1J_{\text{CP}}$ = 166,8 Hz, $^3J_{\text{CP}}$ = 8,8 Hz, $\text{CH}_2\text{-P}_2$); 53,0 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,8 Hz, P_2OMe); 53,4 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7,0 Hz, P_1OMe); 53,7 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7,0 Hz, P_2OMe); 54,1 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7,1 Hz, P_1OMe); 53,1 (t, $^3J_{\text{CP}}$ = 7,8 Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 61,3 (dd, $^1J_{\text{CP}}$ = 162,9 Hz, $^3J_{\text{CP}}$ = 10,0 Hz, CH); 115,9 (s, C_2); 121,5 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,0 Hz, C_4); 132,5 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 9,1 Hz, C_3); 158,1 (s, C_1) ppm.

Etapa 4: síntesis del dendrímero de primera generación que deriva del amino-butil-bis-fosfonato

25



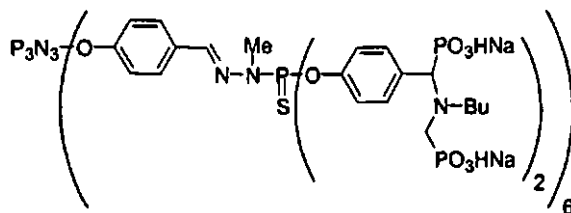
30 A una disolución de dendrímero Gc_1 (0,058 mmoles, 106 mg) en THF anhidro (3 ml) se añade carbonato de cesio (1,4 mmoles, 453 mg) y después se añade el fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la butilamina de la etapa 3 (0,73 mmoles, 300 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra sobre celita y se centrifuga la mezcla final a fin de separar las sales. Por último, el producto final se lava por precipitación en pentano y se aísla con un rendimiento del 65%.

35 RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 65,4 (s, P_1); 30,8 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 28,3 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 11,4 (s, P_0) ppm.

40 RMN ^1H (CDCl_3): δ = 0,82 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,6 Hz, 36H, CH_3); 1,20-1,50 (m, 48H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); 2,27 (m, 12H, N-CH_2); 2,57 (dd, $^2J_{\text{HP}}$ = 3,4 Hz, $^2J_{\text{HH}}$ = 15,2 Hz, 12H, $\text{CH}_2\text{-P}_2$); 3,11 (m, 12H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$); 3,26 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,6 Hz, 18H, $\text{CH}_3\text{-N-P}$); 3,4 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,6 Hz, 36H, $-\text{P}_1\text{OMe}$); 3,6 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,7 Hz, 36H, $-\text{P}_2\text{OMe}$); 3,7 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,8 Hz, 36H, $-\text{P}_2\text{OMe}$); 3,8 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,6 Hz, 36H, $-\text{P}_1\text{OMe}$); 4,4 (d, $^2J_{\text{HP}}$ = 25,0 Hz, 12H, Ha); 6,9-7,8 (m, 78H, CH_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

45 RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 14,0 (s, CH_3); 19,9 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 30,2 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 32,8 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 11,5 Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); 46,0 (dd, $^1J_{\text{CP}}$ = 166,7 Hz, $^3J_{\text{CP}}$ = 8,6 Hz, $\text{CH}_2\text{-P}_2$); 52-54 (m, PO_3Me_2); 60,3 (dd, $^1J_{\text{CP}}$ = 163,9 Hz, $^3J_{\text{CP}}$ = 10,4 Hz, CH); 121,2 (ancho s, C_0^2 , C_1^2); 128,2 (s, C_0^3); 128,8 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 4,5 Hz, C_1^3); 131,9 (s, C_1^4); 132,1 (s, C_0^4); 139,1 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 13,9 Hz, $\text{CH}=\text{N}$); 150,6 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,9 Hz, C_1^1); 151,3 (s, C_0^1) ppm.

Etapa 5: síntesis del dendrímero de primera generación que deriva del ácido amino-butil-bis-fosfónico



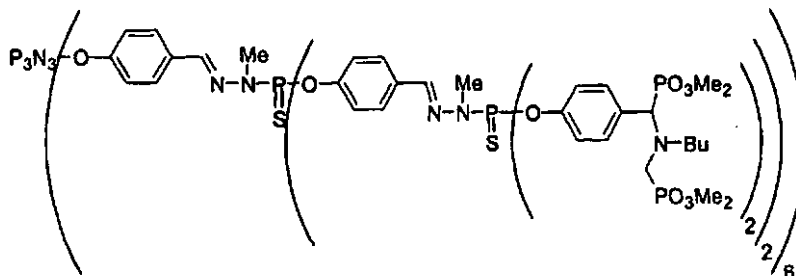
- 5 A una disolución de dendrímero de primera generación con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la butilamina de la etapa 4 ($1,75 \cdot 10^{-5}$ mmoles, 110 mg) a 0°C en acetonitrilo (4 ml) se añade lentamente bromotrimetilsilano (0,92 mmoles, 123 μl). Una vez terminada la adición, la mezcla se deja volver hasta temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evapora entonces hasta sequedad y después se añade 1 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente y se deja la mezcla durante una hora bajo agitación. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se lava varias veces con éter puro. Siendo el producto totalmente insoluble en los disolventes orgánicos, se transforma en su mono-sal de sodio en presencia de sosa (0,98 ml de una disolución de sosa, a $0,1955 \text{ mol.L}^{-1}$ para 45 mg de dendrímero ácido fosfónico). La disolución resultante se liofiliza para dar el dendrímero en forma de un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 55%.

- 15 RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 69,3$ (s, P_1); $15,3$ (s, P_0); $13,5$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OHNa})_2$) ppm.

RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 0,9$ (ancho s, 36H, CH_3); $1,20\text{--}1,50$ (m, 48H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2$); $2,5\text{--}3,8$ (m, 78H, $\text{CH}_3\text{--N--P}$, N--CH_2 , CH_2 , CH); $6,5\text{--}8,0$ (m, 78H, CH_{arom} , CH=N).

- 20 RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 13,4$ (s, CH_3); $19,6$ (s, $\text{CH}_2\text{--CH}_3$); $26,2$ (s, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_3$); $33,4$ (ancho s, $\text{CH}_3\text{--N--P}_2$, $\text{CH}_3\text{--N--P}_1$); $50,5$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 123,0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{--P}_2$); $54,1$ (ancho s, $\text{N--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_3$); $66,3$ (dd, $^1J_{\text{CP}} = 126,9 \text{ Hz}$, CH); $121,0$ (s, C_0^2); $121,9$ (s, C_1^2); $128,6$ (s, C_0^3); $129,0$ (s, C_1^3); $132,8$ (s, C_0^4); $134,1$ (s, C_1^4); $141,5$ (ancho s, CH=N); $150,8$ (s, C_0^1); $151,5$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9 \text{ Hz}$, C_1^1) ppm.

- 25 **Ejemplo 48: síntesis del dendrímero de segunda generación de núcleo ciclotrifosfazeno con superficie que deriva del amino-butil-bis-fosfonato**



- 30 A una disolución de dendrímero Gc_2 (0,0106 mmoles, 51 mg) en THF anhidro (2 ml) se añade carbonato de cesio (0,54 mmoles, 176 mg) y después se añade el fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la butilamina de la etapa 3 del Ejemplo 47 (0,27 mmoles, 110 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 36 horas a temperatura ambiente y después se filtra sobre celita y se centrifuga la mezcla final a fin de separar las sales. Por último el producto final se lava por precipitación en pentano y se aísla con un rendimiento del 75%.

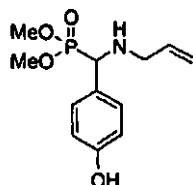
- 35 RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 66,1$ (s, P_1); $65,3$ (s, P_2); $30,8$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); $28,3$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); $11,4$ (s, P_0) ppm.

- RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 0,88$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,6 \text{ Hz}$, 72H, CH_3); $1,20\text{--}1,45$ (m, 96H, $\text{CH}_2\text{--CH}_2$); $2,33$ (m, 24H, N--CH_2); $2,63$ (dd, $^2J_{\text{HP}} = 3,4 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{HH}} = 15,2 \text{ Hz}$, 24H, $\text{CH}_2\text{--P}_2$); $3,16$ (m, 24H, $\text{N--CH}_2\text{--CH}_2$); $3,33$ (m, 54H, $\text{CH}_3\text{--N--P}$); $3,44$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 12,0 \text{ Hz}$, 72H, $\text{--P}_1\text{OMe}$); $3,7$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,7 \text{ Hz}$, 72H, $\text{--P}_2\text{OMe}$); $3,8$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,6 \text{ Hz}$, 72H, $\text{--P}_2\text{OMe}$); $3,9$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,7 \text{ Hz}$, 72H, $\text{--P}_1\text{OMe}$); $4,5$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 25,5 \text{ Hz}$, 24H, Ha); $6,9\text{--}7,8$ (m, 186H, CH_{arom} , CH=N) ppm.

- 45 RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 14,4$ (s, CH_3); $20,3$ (s, $\text{CH}_2\text{--CH}_3$); $30,6$ (s, $\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_3$); $33,3$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 11,7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{--N--P}_2$, $\text{CH}_3\text{--N--P}_1$); $46,5$ (dd, $^1J_{\text{CP}} = 166,7 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{CP}} = 8,6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{--P}_2$); $52,5\text{--}54,1$ (m, PO_3Me_2); $53,1$ (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,8 \text{ Hz}$, $\text{N--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_3$ PB); $61,3$ (dd, $^1J_{\text{CP}} = 164,9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{CP}} = 10,9 \text{ Hz}$, CH); $121,6$ (ancho s, C_1^2 , C_2^2); $122,2$ (s, C_0^2); $128,7$ (ancho s, C_2^3); $129,3$ (ancho s, C_0^3 , C_1^3); $132,5$ (ancho d, $^2J_{\text{CP}} = 7,5 \text{ Hz}$, C_2^4 , C_1^4 , C_0^4); $139,1$ (ancho s, CH=N); $151,0$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9 \text{ Hz}$, C_2^1); $151,8$ (ancho s, C_1^1 , C_0^1) ppm.

Ejemplo 49: síntesis de dendrímeros con superficie que deriva del N-alil-N-(4-hidroxi)-bencil- α -amino-fosfonato de dimetiloEtapas 1: síntesis de un fenol monofosfonato

5



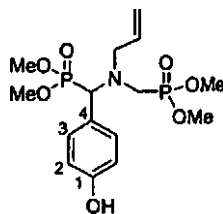
A una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (11 g, 0,1 mol) en el CH_2Cl_2 (25 ml) se añaden 10 a 15 gramos de MgSO_4 y después alilamina (7,5 ml, 0,1 mol) a 0°C. La reacción (exotérmica) se mantiene a temperatura ambiente y bajo vigorosa agitación durante 1 noche y se añade el fosfito de dimetilo (9 ml, 0,1 mole) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. El avance de la reacción se sigue en RMN ^1H y ^{31}P . La mezcla de reacción se vierte en 100 ml de agua y después se extraen en 3 veces 100 ml de CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se lava 2 veces con éter hasta la obtención de un aceite muy viscoso amarillo pálido con un rendimiento del 90%.

15

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,01 MHz): $\delta = 29,3$ (s, $\text{P}=\text{O}$).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200,13 MHz): $\delta = 2,96$ (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6,9$ Hz, $\text{CHHCH}_2=\text{CH}$); 3,18 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz, $\text{CHHCH}_2=\text{CH}$); 3,44 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} = 10,4$ Hz, POMe); 3,65 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, POMe); 3,95 (d, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 19,8$ Hz, PCH); 5,01 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5,72 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$); 6,74 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz, $\text{C}^2\text{-H}$); 7,10 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz, $\text{C}^3\text{-H}$).

20

Etapas 2: síntesis de un fenol bisfosfonato

25

A una disolución de α -amino-fosfonato sintetizado en la etapa anterior (970 mg, 3,58 mmoles) en THF (5ml) se añade una disolución acuosa al 37% de formaldehído (1,06 ml, 14,35 mmoles, 4 eq.). Después de aproximadamente 30 minutos se añade el dimetilfosfito (492 μl , 5,37 mmoles, 1,5 eq.). La disolución se agita durante 72 horas. El avance de la reacción se sigue en RMN ^{31}P . La mezcla de reacción se vierte en 30 ml de agua y después se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se lava 2 veces con éter, se seca al vacío y el aceite viscoso se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt/MeOH , 95:5) con un rendimiento del 28%.

30

RMN $^{31}\text{P}\{^2\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,01 MHz): $\delta = 28,7$ (s, $\text{P}=\text{O}$); 31,4 (s, $\text{P}=\text{O}$).

35

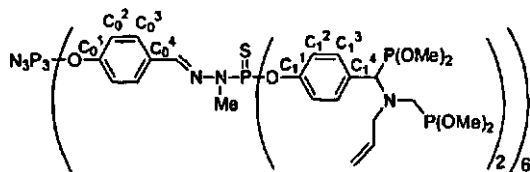
RMN ^1H (CDCl_3 , 200,13 MHz): $\delta = 2,57$ (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15,5$ Hz y $^2J_{\text{HP}} = 2,9$ Hz, PCHH); 2,80 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13,8$ Hz y $^3J_{\text{HH}} = 8,6$ Hz, $=\text{CH}-\text{CHH}$); 3,43 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, POMe); 3,45 (dl, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 16,0$ Hz, PCHH); 3,69 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} = 10,7$ Hz, POMe); 3,79 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} = 10,7$ Hz, POMe); 3,86 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} = 10,6$ Hz, POMe); 3,88 (dl, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14,0$ Hz, $=\text{CH}-\text{CHH}$); 4,47 (d, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 25,9$ Hz, PCH); 5,20 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$); 5,79 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6,82 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, $\text{C}^2\text{-H}$); 7,26 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz, $\text{C}^3\text{-H}$); 9,02 (s1, OH).

40

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50,32 MHz): $\delta = 45,2$ (dd, $^1J_{\text{CP}} = 165,8$ y $^3J_{\text{CP}} = 8,0$ Hz, PCH_2); 52,62 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,9$ Hz, POMe); 53,0 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,1$ Hz, POMe); 53,2 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,2$ Hz, POMe); 53,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,0$ Hz, POMe); 56,1 (t, $^3J_{\text{CP}} = 8,2$ Hz, $\text{CH}_2=\text{CH}=\text{CH}$); 60,1 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 163,0$ Hz y $^3J_{\text{CP}} = 10,0$ Hz, PCH); 115,6 (s, C^2); 118,7 (s, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}$); 120,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5,4$ Hz, C^4); 132,1 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9,3$ Hz, C^3); 135,6 (s, $\text{HC}=\text{CH}$); 157,6 (s, C^1).

45

Etapla 3: Injerto sobre dendrímero fosforado de primera generación



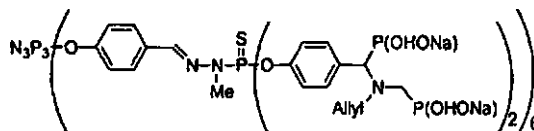
A una disolución de dendrímero Gcl (223 mg, 0,122 mmoles) con terminaciones S=PCl₂ en THF o en acetonitrilo se añaden 12,5 equivalentes (600 mg, 1,53 mmoles) de fenol funcionalizado (solubilizado en el acetonitrilo o en el THF). 15 equivalentes (596 mg, 1,83 mmoles) de Cs₂CO₃ son después añadidos en la disolución y la suspensión resultante se agita hasta sustitución completa de los cloros (seguido en RMN ³¹P). La mezcla se decanta, el sobrenadante se recoge y el sólido residual se lava con THF. Los sobrenadantes son reunidos y centrifugados. La disolución límpida obtenida se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en un mínimo de THF y después se precipita con pentano. El sólido obtenido se purifica mediante lavado (THF/pentano y THF/Et₂O) con un rendimiento del 76%.

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃, 81,01 MHz): δ = 11,3 (s, N₃P₃); 27,9 (s, P=O); 30,7 (s, P=O); 65,3 (s, P=S).

RMN ¹H (CDCl₃, 250,13 MHz): δ = 2,54 (dd, 12H, ²J_{HH} = 15,7 Hz y ²J_{HP} = 4,6 Hz, PCHH); 2,80 (dd, 12H, ²J_{HH} = 13,4 Hz y ³J_{HH} = 8,2 Hz, CHH-CH=); 3,29 (d, 18H, ³J_{HP} = 9,9 Hz, NCH₃); 3,41 (d, 36H, ³J_{HP} = 10,6 Hz, POME); 3,42 (m, 12H, PCHH); 3,66 (d, 36H, ³J_{HP} = 10,6 Hz, POME); 3,76 (d, 36H, ³J_{HP} = 10,7 Hz, POME); 3,85 (d, 36H, ³J_{HP} = 10,6 Hz, POME); 3,87 (dl, 12H, ²J_{HH} = 13,4 Hz, CHH-CH=); 4,57 (d, 12H, ²J_{HP} = 25,2 Hz, PCH); 5,17 (m, 24H, CH₂=); 5,74 (m, 12H, CH=); 7,02 (d, 12H, ³J_{HH} = 8,2 Hz, C₀²-H); 7,18 (d, 24H, ³J_{HH} = 8,4 Hz, C₁²-H); 7,46 (d, 24H, ³J_{HH} = 8,4 Hz, C₁³-H); 7,61 (d, 12H, ³J_{HH} = 8,2 Hz, C₀³-H); 7,62 (s, 6H, CH=N).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 62,89 MHz): δ = 32,8 (d, ²J_{CP} = 12,3 Hz, NCH₃); 45,1 (dd, ¹J_{CP} = 165,6 Hz y ³J_{CP} = 8,2 Hz, PCH₂); 52,4 (d, ²J_{CP} = 7,5 Hz, POME); 52,7 (d, ²J_{CP} = 6,1 Hz, POME); 53,1 (d, ²J_{CP} = 7,4 Hz, POME); 53,9 (d, ²J_{CP} = 7,5 Hz, POME); 56,0 (t, ³J_{CP} = 8,2 Hz, CH₂-CH=); 60,1 (dd, ¹J_{CP} = 161,7 y ³J_{CP} = 9,2 Hz, PCH); 118,8 (s, H₂C=); 121,2 (dl, ³J_{CP} = 4,6 Hz, C₀² y C₁²); 128,3 (s, C₀³); 128,4 (s, C₁⁴); 132,0 (d, ³J_{CP} = 8,6 Hz, C₀⁴ y C₁³); 135,5 (s, HC=); 139,2 (d, ³J_{CP} = 14,6 Hz, CH=N); 150,7 (d, ²J_{CP} = 7,4 Hz, C₁¹); 151,3 (sl, C₀¹).

Etapla 4: dendrímero fosforado de primera generación con extremos ácido bisfosfónico (sal de Na)

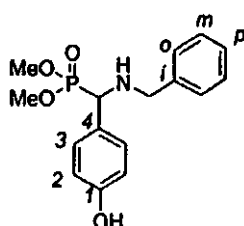


A una disolución de dendrímero con terminaciones fosfonato de dimetilo sintetizado de la etapa anterior (200 mg, 32,7 μmoles) en el acetonitrilo se añaden a 0°C bajo flujo de argón 60 equivalentes de bromo-trimetilsilano (260 μl, 1,964 mmoles). La disolución se agita durante 18 horas a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. Se añaden 5 ml de metanol y la mezcla se agita vigorosamente durante 2 horas. El metanol se elimina a presión reducida y el residuo se lava con éter destilado, después con agua y con metanol. El sólido se seca a presión reducida hasta la obtención de un polvo. Una disolución de sosa (0,1966 M, 3,99 ml, 0,784 mmoles, 24 eq.) se añade lentamente sobre el sólido. La disolución obtenida se filtra y después se liofiliza. El dendrímero con terminaciones aminoácido bis-fosfónicas se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 79%.

RMN ³¹P{¹H} (D₂O/CD₃CN, 81,01 MHz): δ = 11,0 (s, P=O); 11,3 (s, P=O); 12,7 (s, N₃P₃); 66,7 (s, P=S).

Ejemplo 50: síntesis de dendrímeros con superficie que deriva del N-bencil-N-(4-hidroxi)-bencil-α-amino-bis-fosfonato de dimetilo.

Etapla 1: síntesis de un fenol monofosfonato



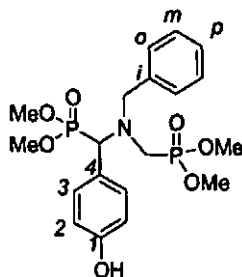
A una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (4,4 g; 40 mmoles) en el THF (30 ml) se añaden varios gramos de MgSO_4 y después bencilamina (4,36 ml; 40 mmoles). La reacción (exotérmica) se mantiene a temperatura ambiente y bajo vigorosa agitación durante 2 horas. Después de la decantación, el sobrenadante se canula y después se concentra (a aproximadamente el 50% de su volumen inicial) a presión reducida. El fosfito de dimetilo (3,66 ml; 40 mmoles) se

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 121,4 MHz): $\delta = 29,7$ (s, P=O).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200,13 MHz): $\delta = 3,54$ (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13,2\text{ Hz}$, CHHP); 3,58 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} = 10,5\text{ Hz}$, POMe); 3,80 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} = 10,5\text{ Hz}$, POMe); 3,81 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13,2\text{ Hz}$, CHHP); 3,99 (d, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 19,8\text{ Hz}$, PCH); 6,77 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,4\text{ Hz}$, C²-H); 7,19 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,4\text{ Hz}$, C³-H); 7,28 (m, 5H, C₆H₅); 8,50 (sl, 1H, OH).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 62,89 MHz): $\delta = 50,8$ (d, $^3J_{\text{CP}} = 17,5\text{ Hz}$, CH₂N); 53,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,6\text{ Hz}$, POMe); 54,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,8\text{ Hz}$, POMe); 58,3 (d, $^1J_{\text{CP}} = 157,3\text{ Hz}$, PCH); 116,1 (s, C²); 125,1 (sl, C⁴); 127,2 (s, C_p); 128,4 (s, C_m, C_o); 129,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5,9\text{ Hz}$, C³); 139,1 (s, C_i); 157,1 (s, C¹).

Etapas 2: síntesis de un fenol bisfosfonato



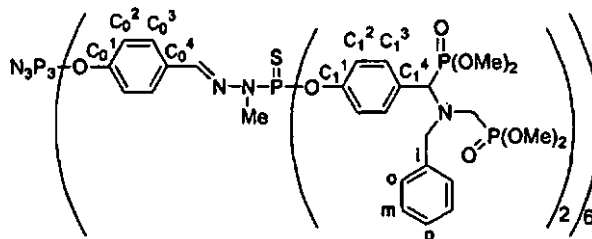
A una disolución de α -aminofosfonato sintetizado en la etapa anterior (2,5 g; 7,79 mmoles) en el THF (50 ml) se añade una disolución acuosa al 37% de formaldehído (870 μl ; 11,7 mmoles; 1,5 eq.). Después de 30 minutos, se añade el dimetil-fosfito (785 μl ; 8,56 mmoles; 1,1 eq.). La disolución se agita durante 24 horas y se añaden 600 μl de formaldehído (disolución acuosa al 37%). El avance de la reacción se sigue en RMN ^{31}P . Después de 96 horas de reacción, la mezcla de reacción se vierte en una disolución saturada de NaHCO_3 y después se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se lava 2 veces con éter, dos veces con una mezcla THF/pentano, se seca al vacío y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: AcOEt/MeOH ; 95:5) para dar un aceite viscoso con un rendimiento del 65%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,01 MHz): $\delta = 31,5$ (s); 28,9 (s).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200,13 MHz): $\delta = 2,70$ (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15,5\text{ Hz}$ y $^2J_{\text{HP}} = 3,4\text{ Hz}$, CHHP); 3,29 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13,4\text{ Hz}$, CHHP); 3,44 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} = 10,5\text{ Hz}$, POMe); 3,49 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15,5\text{ Hz}$ y $^2J_{\text{HP}} = 16\text{ Hz}$, CHHP); 3,65 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} = 10,6\text{ Hz}$, POMe); 3,74 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} = 10,7\text{ Hz}$, POMe); 3,85 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} = 10,8\text{ Hz}$, POMe); 4,42 (d, 1H, $^2J_{\text{HP}} = 25,6\text{ Hz}$, PCH); 4,44 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13,4\text{ Hz}$, CHHP); 6,85 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,4\text{ Hz}$, C²-H); 7,35 (m, 7H, H_{arom}); 8,80 (sl, 1H, OH).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 62,89 MHz): $\delta = 45,2$ (dd, $^1J_{\text{CP}} = 165,3\text{ Hz}$ y $^3J_{\text{CP}} = 7,5\text{ Hz}$, PCH₂); 52,3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,2\text{ Hz}$, POMe); 52,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 9,2\text{ Hz}$, POMe); 53,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 8,2\text{ Hz}$, POMe); 53,5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,3\text{ Hz}$, POMe); 57,1 (sl, CH₂Ph); 59,5 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 163,4\text{ Hz}$ y $^3J_{\text{CP}} = 10,3\text{ Hz}$, PCH); 115,5 (s, C²); 120,4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 4,3\text{ Hz}$, C⁴); 127,4 (s, C_p); 128,3 (s, C_m); 129,2 (s, C_o); 132,1 (d, $^3J_{\text{CP}} = 8,9\text{ Hz}$, C³); 138,2 (s, C_i); 157,9 (s, C¹).

Etapas 3: injerto sobre un dendrímero fosforado de primera generación



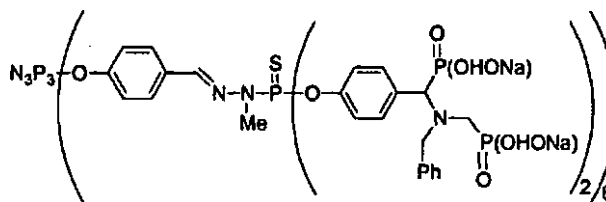
A una disolución de dendrímero Gc₁ con terminación S=PCl₂ (181 mg; 99 μmoles) en el THF o en el acetonitrilo (10 ml) se añaden 12,6 equivalentes (560 mg; 1,26 mmoles) del fenol funcionalizado obtenido en la etapa anterior (solubilizado en el acetonitrilo o en el THF). Se añaden después 15 equivalentes (490 mg; 1,50 mmoles) de Cs₂CO₃ en la disolución y la suspensión resultante se agita hasta sustitución completa de los cloros (72 horas, seguido en RMN ³¹P). La mezcla se decanta, el sobrenadante se recoge y el sólido residual se lava con THF. Los sobrenadantes se reúnen y se centrifugan. La disolución límpida obtenida se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en un mínimo de THF y después se precipita con pentano y por último se purifica mediante lavado (THF/pentano; THF/Et₂O; Et₂O) para dar un sólido blanco con un rendimiento del 90%.

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃, 101,2 MHz): δ = 11,3 (s, N₃P₃); 28,2 (s, P=O); 30,6 (s, P=O); 65,3 (s, P=S).

RMN ¹H (CDCl₃, 250,13 MHz): δ = 2,64 (dd, 12H, ²J_{HH} = 15,8 Hz y ²J_{HP} = 3,4 Hz, CHHP); 3,27 (d, 12H, ²J_{HH} = 12,5 Hz, CHHPh); 3,32 (d, 18H, ³J_{HP} = 9,7 Hz, NMe); 3,39 (d, 36H, ³J_{HP} = 10,6 Hz, POME); 3,46 (m, 12H, PCHH); 3,58 (d, 36H, ³J_{HP} = 10,7 Hz, POME); 3,67 (d, 36H, ³J_{HP} = 10,7 Hz, POME); 3,83 (d, 36H, ³J_{HP} = 10,7 Hz, POME); 4,44 (d, 12H, ²J_{HH} = 12,5 Hz, CHHPh); 4,52 (d, 12H, ²J_{HP} = 24,9 Hz, CHP); 7,04 (d, 12H, ³J_{HP} = 8,4 Hz, C₀²-H); 7,28 (m, 84H, C₆H₅, C₁²-H); 7,49 (d, 24H, ³J_{HP} = 8,2 Hz, C₁³-H); 7,63 (m, 18H, C₀³-H y CH=N).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 62,89 MHz): δ = 32,8 (d, ²J_{CP} = 11,4 Hz, NCH₃); 45,2 (dd, ¹J_{CP} = 164,6 y ³J_{CP} = 8,4 Hz, PCH₂); 52,3 (d, ²J_{CP} = 6,4 Hz, POME); 52,7 (d, ²J_{CP} = 5,8 Hz, POME); 52,9 (d, ²J_{CP} = 6,4 Hz, POME); 53,6 (d, ²J_{CP} = 7,6 Hz, POME); 57,8 (t, ³J_{CP} = 8,4 Hz, CH₂-Ph); 59,7 (dd, ¹J_{CP} = 160,8 y ³J_{CP} = 9,4 Hz, PCH); 121,3 (dl, ³J_{CP} = 3,3 Hz, C₀² y C₁²); 127,5 (s, C_p); 128,4 (sl, C₀³, C₁⁴, C_m); 129,3 (s, C₀); 132,0 (s, C₀¹); 132,2 (d, ³J_{CP} = 8,4 Hz, C₁³); 138,2 (s, Cl); 139,1 (sl, CH=N); 150,8 (d, ²J_{CP} = 7,2 Hz, C₁¹); 151,1 (sl, C₀¹).

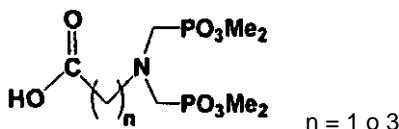
Etapla 4: dendrímero fosforado de primera generación con extremos ácido amino-bis-fosfónico (sal de sodio)



A una disolución de dendrímero con terminaciones fosfonato de dimetilo obtenido en la etapa anterior (160 mg; 23,8 μmoles) en el acetonitrilo (5 ml) se añaden a 0°C bajo flujo de argón 60 equivalentes (190 μl; 1,430 mmoles) de bromotrimetilsilano. La disolución se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. Se añaden 5 ml de metanol y la mezcla se agita vigorosamente durante 2 horas. El metanol se elimina a presión reducida y el residuo se lava con éter destilado, después con agua y con metanol. El sólido se seca a presión reducida hasta la obtención de un polvo. Una disolución de sosa (0,1966 M, 2,07 ml, 24 eq.) se añade lentamente sobre el sólido. La disolución obtenida se filtra y después se liofiliza. El aminoácido bis-fosfónico se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 71%.

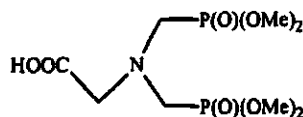
RMN ³¹P{¹H} (D₂O/CD₃CN, 81,01 MHz): δ = 11,8 (si, N₃P₃ y P=O), 67,1 (sl, P=S).

Ejemplo 51: síntesis de ácidos carboxílicos aza-bis-fosfonato



(a) n = 1

Síntesis del ácido acético amino [bis-{dimetoxi-fosforilmetil}]



Se introducen 5g de ácido aminoacético (66,6 mmoles) en un matraz y disueltos en 20 ml de THF. Se añaden 3 equivalentes de formaldehído al 37% en disolución acuosa a temperatura ambiente y se agitan durante 30 minutos. Se añaden entonces 4 equivalentes de dimetilfosfito. La mezcla se mantiene bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante 12h, se añaden 40 ml de agua destilada al medio de reacción, el THF se elimina a presión reducida y el producto se extrae con 3 x 100 ml de cloroformo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se evapora. El ácido acético amino-bisfosfonato se purifica entonces mediante cromatografía sobre

columna de sílice en eluyente con una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5), y se aísla en forma de polvo blanco roto con un rendimiento del 37%.

Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5) = 0,32

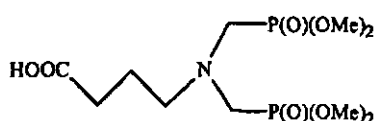
RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) δ = 30,0 ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) δ = 3,22 (d, $^2J_{\text{HP}}$ = 10,1 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 3,61 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 3,68 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,6 Hz, 12H, O-CH_3), 10,8 (s, 1H, COOH) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) δ = 49,8 (dd, $^1J_{\text{CP}}$ = 162,1 Hz, $^3J_{\text{CP}}$ = 9,9 Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$), 53,0 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 5,9 Hz, $\text{CH}_3\text{-O}$), 55,7 (t, $^3J_{\text{CP}}$ = 5,8 Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 171,9 (s, COOH) ppm.

(b) n = 3

Síntesis del ácido butírico amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetilo)]



Se introducen 5g de aminoácido (48,5 mmoles) en un matraz y disueltos en 20 ml de THF, se añaden 3 equivalentes de formaldehído al 37% en disolución acuosa a temperatura ambiente y se agitan durante 30 minutos. Se añaden entonces 4 equivalentes de dimetilfosfito. La mezcla se mantiene bajo agitación magnética a temperatura ambiente durante 12h, se añaden 40 ml de agua destilada al medio de reacción, el THF se elimina a presión reducida y el producto se extrae con 3 x 100 ml de cloroformo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después se evapora. El producto se purifica entonces mediante cromatografía sobre columna de sílice en eluyente con una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5), y se aísla en forma de polvo blanco roto con un rendimiento del 53%.

Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5) = 0,35

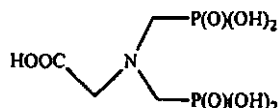
RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) δ = 30,7 ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) δ = 1,74 quint., $^3J_{\text{HH}}$ = 7,1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2,36 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,1 Hz, 2H, HOOC-CH_2), 2,78 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3,10 (d, $^2J_{\text{HP}}$ = 8,8 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 3,74 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,7 Hz, 12H, O-CH_3) ppm. Protón COOH no observado.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) δ = 22,6 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 31,1 (s, HOOC-CH_2), 49,3 (dd, $^1J_{\text{CP}}$ = 158,0 Hz, $^3J_{\text{CP}}$ = 7,3 Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$), 52,8 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 7,2 Hz, $\text{CH}_3\text{-O}$), 56,0 (t, $^3J_{\text{CP}}$ = 7,5 Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 176,1 (s, COOH) ppm.

Ejemplo 52: escisión de los ésteres dimetilfosfónicos del Ejemplo 51 en ácidos fosfónicos

(a) n = 1:

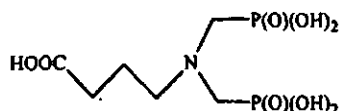


Se disuelven 0,39 mmoles de compuesto aza-bis-fosfonato en 4 ml de acetonitrilo y 2,33 mmoles de BrTMS (5,5 equivalentes) se añaden gota a gota a 0°C en atmósfera inerte. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y después durante 15h a temperatura ambiente. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y después se añaden 3 ml de metanol. La mezcla se agita durante 30 minutos y el disolvente se evapora. Se añaden 5 ml de agua destilada y se mantiene la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente y después la disolución se liofiliza. El residuo seco se lava 3 veces con éter. El producto se obtiene en forma de un polvo amarillo con un rendimiento del 83%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O) δ = 10,6 ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CD_3OD) δ = 51,9 (dd, $^1J_{\text{CP}}$ = 148,5 Hz, $^3J_{\text{CP}}$ = 13,2 Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$), 55,9 (s, $\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 168,1 (s, COOH) ppm.

(b) n = 3:

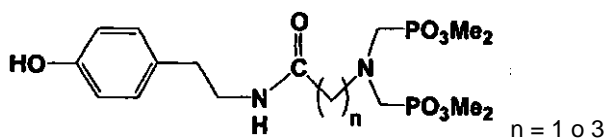


Se disuelven 0,39 mmoles de compuesto aza-bis-fosfonato en 4 ml de acetonitrilo y 2,33 mmoles de BrTMS (5,5 equivalentes) se añaden gota a gota a 0°C en atmósfera inerte. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y después durante 15h a temperatura ambiente. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y se añaden 3 ml de metanol. La mezcla se agita durante 30 minutos y después se evapora el disolvente. Se añaden 5 ml de agua destilada y se mantiene la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente y después se liofiliza la disolución. El residuo seco se lava 3 veces con éter. El producto se obtiene en forma de un polvo amarillo con un rendimiento del 78%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O) $\delta = 11,3$ ppm.

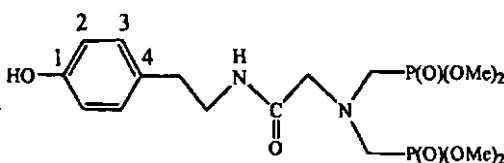
RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O) $\delta = 21,4$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33,1 (s, CO-CH_2), 53,8 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 130,0$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 4,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$), 58,8 (s, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 179,4 (s, COOH) ppm.

Ejemplo 53: síntesis de compuestos amido-tiramina-azabis-fosfonato



(a) $n = 1$

Acoplamiento del ácido acético amino-[bis-(dimetoxifosforilmetilo)] con la tiramina



Se introducen 300 mg de ácido carboxílico (0,94 mmoles) obtenidos en el Ejemplo 51 ($n = 1$), en un matraz bajo argón y disueltos en 5 ml de DMF seco. La disolución se coloca a 0°C, se le añaden entonces 1,3 equivalentes de HOBt, la agitación se mantiene durante 15 minutos a 0°C y después se añaden 1,3 equivalentes de DCC. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y después durante 1h a temperatura ambiente. Se observa la formación de un precipitado. La mezcla se recoloca a 0°C y después se añade la tiramina (1,1 equivalentes) y se agita durante 30 minutos a 0°C y durante 15h a temperatura ambiente. El precipitado se elimina sobre un filtro milipore de 5 μ y la disolución se liofiliza. El aceite residual se purifica mediante cromatografía sobre columna de sílice en eluyente mediante una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10), $R_f = 0,47$, el producto se obtiene con un rendimiento del 42% en forma de un polvo blanco roto.

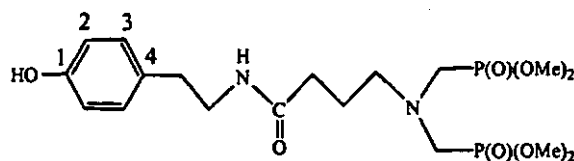
RMN, $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 30,2$ ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 2,73$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,4$ Hz, 2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$), 3,13 (d, $^2J_{\text{HP}} = 9,0$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-P}$), 3,33-3,52 (m, 4H, $\text{CO-CH}_2\text{-N}$, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3,74 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,7$ Hz, 12H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 6,75 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, 2H, HC^2), 7,00 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, 2H, HC^3), 7,46 (t, $^3J_{\text{HH}} = 5,8$ Hz, 1H, NH) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 34,7$ (s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$), 40,7 (s, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 49,9 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 158,9$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 3,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$), 52,8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,7$ Hz, $\text{CH}_3\text{-O}$), 60,7 (t, $^3J_{\text{CP}} = 6,4$ Hz, $\text{CO-CH}_2\text{-N}$), 115,4 (s, C^2), 129,7 (s, C^3 , C^4), 155,4 (s, C^1), 169,7 (s, CONH) ppm.

(b) $n = 3$

Acoplamiento del ácido butírico amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetilo)] con la tiramina



Se introducen 300 mg de ácido carboxílico (0,86 mmoles) obtenidos en el Ejemplo 51 ($n = 3$), en un matraz bajo argón y disueltos en 5 ml de DMF seco. La disolución se coloca a 0°C, se le añade entonces 1,3 equivalentes de HOBT, la agitación se mantiene durante 15 minutos a 0°C y después se añaden 1,3 equivalentes de DCC. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y durante 1h a temperatura ambiente. Se observa la formación de un precipitado. La mezcla se recoloca a 0°C y después se añade la tiramina (1,1 equivalentes) y se agita durante 30 minutos a 0°C y durante 15h a temperatura ambiente. El precipitado se elimina sobre un filtro milipore de 5 μ y la disolución se liofiliza. El aceite residual se purifica mediante cromatografía sobre columna de sílice en eluyente mediante una mezcla CH₂Cl₂/MeOH (95/5), R_f = 0,52. El producto se obtiene con un rendimiento del 51%.

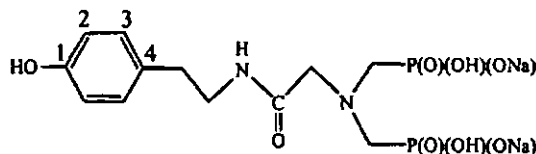
RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃) δ = 30,6 ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) δ = 1,71 (quint., ³J_{HH} = 6,8 Hz, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2,20 (t, ³J_{HH} = 6,8 Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 2,69 (m, 4H, CO-CH₂-CH₂-C-H₂, C₆H₄-CH₂), 3,08 (d, ²J_{HP} = 8,7 Hz, 4H, CH₂-P), 3,42 (td, ³J_{HH} = 7,1 Hz, 2H, CH₂-NH), 3,75 (d, ²J_{HP} = 10,5 Hz, 12H, CH₃-O), 6,67 (t, ³J_{HH} = 7,1 Hz, 1H, NH), 6,76 (d, ³J_{HH} = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,98 (d, ³J_{HH} = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}), 8,34 (s, OH) ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (CDCl₃) δ = 23,9 (s, CH₂-CH₂-CH₂), 33,4 (s, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 34,6 (s, C₆H₄-CH₂), 40,8 (s, CH₂-NH), 49,5 (dd, ¹J_{CP} = 159,4 Hz, ³J_{CP} = 7,0 Hz, CH₂-P), 52,8 (d, ²J_{CP} = 6,2 Hz, CH₃-O), 56,0 (t, ³J_{CP} = 7,8 Hz, CO-CH₂-CH₂-CH₂), 115,5 (s, C²), 129,7 (s, C³), 129,7 (s, C⁴), 155,4 (s, C¹), 173,6 (s, CONH) ppm.

Ejemplo 54: tiraminas con extremo [(carbamoilmetil-amino)-metil]-ácido fosfónico (sal de Na) obtenidas a partir de los productos del Ejemplo 53

(a) $n = 1$:

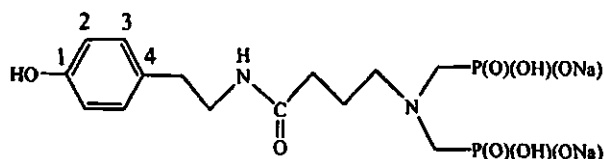


Se ponen 0,2 mmoles de producto de acoplamiento obtenido en el Ejemplo 53 parte (a) en disolución a 0°C en 3 ml de acetonitrilo destilado. Se añaden entonces con una jeringa, 5,5 equivalentes de BrTMS. La agitación se mantiene durante 15 minutos a 0°C y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrae entonces al vacío y se metanoliza y después se hidroliza a temperatura ambiente. Después de la liofilización, el residuo seco se lava tres veces con éter para dar el ácido fosfónico correspondiente. La sal de sodio se prepara mediante adición de 2 equivalentes de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N y se aísla con un rendimiento cuantitativo en forma de un polvo blanco roto.

RMN ³¹P-{¹H} (D₂O/THFd8) δ = 19,9 ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (D₂O/THFd8) δ = 36,7 (s, C₆H₄-CH₂), 44,1 (s, CH₂-NH), 58,1 (dd, ¹J_{CP} = 147,2 Hz, ³J_{CP} = 14,5 Hz, CH₂-P), 63,3 (t, ³J_{CP} = 8,7 Hz, CO-CH₂-N), 121,4 (s, C²), 127,6 (s, C⁴), 132,5 (s, C³), 167,0 (s, C¹), 177,4 (s, CONH) ppm.

(b) $n = 3$:



Se disponen 0,2 mmoles de producto de acoplamiento obtenido en el Ejemplo 53 parte (b) en disolución a 0°C en 3 mL de acetonitrilo destilado. Se añaden entonces con una jeringa, 5,5 equivalentes de BrTMS. La agitación se mantiene durante 15 minutos a 0°C y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrae entonces al vacío y se metanoliza y después se hidroliza a temperatura ambiente. Después de la liofilización, el residuo seco se lava tres veces con éter para dar los ácidos fosfónicos correspondientes. La sal de sodio se prepara mediante adición de 2 equivalentes de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N y se aísla con un rendimiento

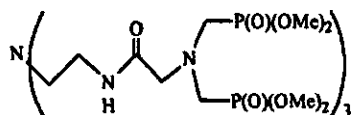
cuantitativo en forma de un polvo blanco roto.

RMN, $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O) $\delta = 10,9$ ppm.

5 RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O) $\delta = 22,6$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 35,1 (s, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 36,2 (s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$), 43,3 (s, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 54,1 (d, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 136,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$), 59,0 (s, $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 118,1 (s, C^2), 133,0 (s, C^3), 133,8 (s, C^4), 156,6 (s, C^1), 177,0 (s, CONH) ppm.

Ejemplo 55: síntesis de modelos de dendrímeros DAB con extremos aza-bis-fosfónicos derivado de la glicina

10 Etapa 1: Acoplamiento del ácido acético amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetil)] con la tris-(2-aminoetilamina) (modelo de dendrímero DAB)



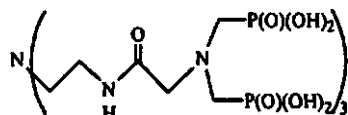
15 Se introducen 1,57 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenidos en el Ejemplo 51 ($n = 1$) en un matraz bajo argón y disueltos en 5 ml de DMF seco. La disolución se coloca a 0°C , se le añaden entonces 1,1 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), la agitación se mantiene durante 15 minutos a 0°C y después se añaden 1,1 equivalentes de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC). La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y después durante 20 1h a temperatura ambiente. Se observa la formación de un precipitado. Se añaden entonces 0,4 mmoles de tris-(2-aminoetilamina) en disolución en 1 ml de DMF seco a 0°C , la agitación se mantiene durante 15 minutos a 0°C y después durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se elimina mediante filtración sobre filtro jeringa millipore de 5μ y después la disolución se liofiliza. El producto se purifica mediante disolución en un volumen mínimo de CH_2Cl_2 y precipitación en un gran volumen de dietiléter. Estas precipitaciones se repiten tres veces para eliminar 25 las trazas de HOBt. El producto se obtiene con un rendimiento del 55% en forma de polvo blanco roto.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 30,3$ ppm.

30 RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 2,67$ (sl, 6H, N- CH_2), 3,20 (d, $^2\text{J}_{\text{HP}} = 9,3$ Hz, 12H, P- CH_2), 3,28 (sl, 6H, $\text{CH}_2\text{-NHCO}$), 3,47 (s, 6H, N- $\text{CH}_2\text{-CO}$), 3,73 (d, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 10,6$ Hz, 36H, O- CH_3), 7,65 (sl, 3H, CONH) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 36,9$ (s, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 49,8 (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 158,2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$), 52,7 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 3,4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-O}$), 53,7 (s, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 59,9 (t, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,4$ Hz, N- $\text{CH}_2\text{-CO}$), 170,1 (s, CONH) ppm.

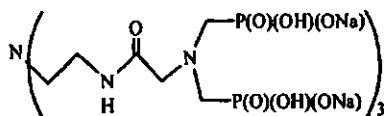
35 Etapa 2: síntesis del modelo de dendrímero DAB con extremos ácido aza-bis-fosfónicos derivado de la glicina



40 Se ponen 0,25 mmoles de compuesto modelo DAB de azabis-fosfonato de la etapa 1 en disolución en 3 ml de acetonitrilo y se colocan a 0°C , después se añaden gota a gota 3,75 mmoles de BrTMS en atmósfera inerte. Después de 30 minutos de agitación a 0°C se retira el baño de hielo y la agitación se mantiene durante 15h a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida y se añaden 3 ml de MeOH sobre el residuo seco. Se agita durante 30 minutos y después se elimina el disolvente al vacío y se añaden 3 ml de agua destilada. Después de 1 hora de agitación la mezcla se liofiliza. El residuo seco se lava 3 veces con éter seco. El producto se 45 obtiene en forma de un polvo beige.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , THFd8) $\delta = 11,2$ ppm.

50 Etapa 3: Modelo de dendrímero DAB con extremos [(carbamoilmetil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)



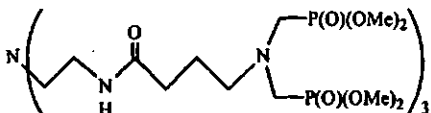
La sal de sodio se obtiene mediante adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo $-\text{PO}_3\text{H}_2$ presente en la molécula obtenida en la etapa 2. El producto se aísla en forma de un polvo blanco roto 55 después de la liofilización con un rendimiento del 67%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{THFd8}$) $\delta = 17,8$ ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{THFd8}$) $\delta = 36,3$ (s, $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$), $54,2$ (s, $\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}$), $57,2$ (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 149,0$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 9,8$ Hz, CH_2-P), $62,6$ (s1, $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}$), $174,8$ (s, CONH) ppm.

Ejemplo 56: síntesis de modelos de dendrímeros DAB con extremos aza-bis-fosfónico derivado del ácido aminobutírico

Etapas 1: Acoplamiento del ácido butírico amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetilo)] con la tris-(2-aminoetilamina) (modelo de dendrímero DAB)



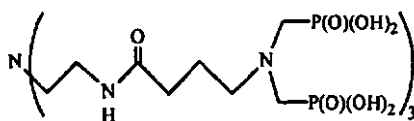
Se introducen 1,57 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenidos en el Ejemplo 51 ($n = 3$) en un matraz bajo argón y disueltos en 5 ml de DMF seco. La disolución se coloca a 0°C , se le añaden entonces 1,1 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), la agitación se mantiene durante 15 minutos a 0°C y después se añaden 1,1 equivalentes de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC). La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y después durante 1h a temperatura ambiente. Se observa la formación de un precipitado. Se añaden entonces 0,4 mmoles de tris-(2-aminoetilamina) en disolución en 1 ml de DMF seco a 0°C , la agitación se mantiene durante 15 minutos a 0°C y después durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se elimina por filtración sobre filtro jeringa millipore de 5μ , y después la disolución se liofiliza. El producto se purifica mediante disolución en un volumen mínimo de CH_2Cl_2 y precipitación en un gran volumen de dietiléter. Estas precipitaciones se repiten tres veces para eliminar las trazas de HOBt. El producto se obtiene en forma de un polvo blanco roto con un rendimiento del 66%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 30,5$ ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 1,16$ (quint, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 6H, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$), $2,24$ (t, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 6H, $\text{CO}-\text{CH}_2$), $2,72$ (t, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7,0$ Hz, 6H, $\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{P}$), $2,86$ (sl, 6H, $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{NH}$), $3,08$ (d, $^2\text{J}_{\text{HP}} = 8,9$ Hz, 12H, $\text{P}-\text{CH}_2$), $3,36$ (sl, 6H, $\underline{\text{CH}_2}-\text{NHCO}$), $3,71$ (d, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 36H, $\text{O}-\text{CH}_3$), $7,65$ (sl, 3H, CONH) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 23,6$ (s, $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2$), $33,1$ (s, $\text{NHCO}-\underline{\text{CH}_2}$), $36,4$ (s, $\text{NH}-\text{CH}_2$), $49,4$ (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 157,8$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 7,7$ Hz, CH_2-P), $52,7$ (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 6,0$ Hz, CH_3-O), $54,0$ (s, $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{NH}$), $56,2$ (t, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,7$ Hz, $\text{P}-\text{CH}_2-\text{N}-\underline{\text{CH}_2}$), $174,1$ (s, CONH) ppm.

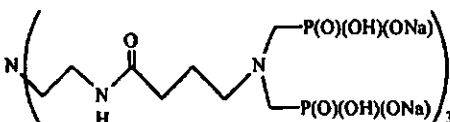
Etapas 2: síntesis del modelo de dendrímero DAB con extremos ácido aza-bis-fosfónicos derivado del ácido aminobutírico



Se ponen 0,25 mmoles de compuesto modelo de DAB azabis-fosfonato de la etapa 1 en disolución en 3 ml de acetonitrilo y colocados a 0°C y después se añaden gota a gota 3,75 mmoles de BrTMS en atmósfera inerte. Después de 30 minutos de agitación a 0°C , el baño de hielo se retira y la agitación se mantiene durante 15h a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a presión reducida y se añaden 3 ml de MeOH sobre el residuo seco. Se agita durante 30 minutos y después se elimina el disolvente al vacío y se añaden 3 ml de agua destilada. Después de 1 hora de agitación, la mezcla se liofiliza. El residuo seco se lava 3 veces con éter seco. El producto se obtiene en forma de un polvo beige.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , THFd8) $\delta = 11,0$ ppm.

Etapas 3: Modelo de dendrímero DAB con extremos [(carbamoilpropil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)



La sal de sodio se obtiene mediante adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo

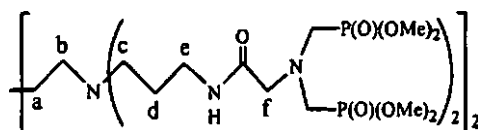
-PO₃H₂ presente en la molécula obtenida en la etapa 2. El producto se aísla en forma de un polvo blanco roto después de la liofilización con un rendimiento del 70%.

RMN ³¹P-{¹H} (D₂O/THFd8) δ = 11,4 ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (D₂O/THFd8) δ = 22,1 (s, CH₂-CH₂-CH₂), 35,0 (s, NHCO-CH₂), 37,0 (s, NH-CH₂), 53,8 (dl, ¹J_{CP} = 136,8 Hz, CH₂-P), 55,1 (s, N-CH₂-CH₂-NH), 59,2 (s1, P-CH₂-N-CH₂), 178,4 (s, CONH) ppm.

Ejemplo 57: Síntesis de dendrímeros de tipo DAB de generación 1 que tienen 4 grupos azabis-fosfónicos derivados de la glicina

Etapas 1: Acoplamiento del ácido acético amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetilo)] con la primera generación de dendrímero DAB



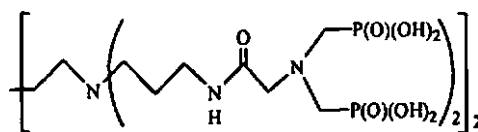
A 2 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenidos en el Ejemplo 51 (n = 1), se añaden en atmósfera inerte 4 ml de DMF seco. La disolución se coloca a 0°C y después se añaden 2,6 mmoles de HOBt y se mantiene la agitación a 0°C durante 30 minutos, se añaden 2,6 mmoles de DCC. Después de 30 minutos a 0°C, la mezcla se deja volver a temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 1 hora suplementaria, se observa la formación progresiva de un precipitado. La suspensión se coloca de nuevo a 0°C, después se añaden 0,33 mmoles de dendrímero DAB de primera generación. Después de 30 minutos a 0°C la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 20h. El precipitado se elimina sobre filtros millipores de 5μ y después el DMF se liofiliza. El producto se trata tres veces por disolución en un volumen mínimo de diclorometano y precipitación en un gran volumen de dietiléter a fin de eliminar el exceso de reactivos. El dendrímero se obtiene en forma de un polvo blanco roto con un rendimiento del 73%.

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃) δ = 30,2 ppm.

RMN ¹H (CDCl₃) δ = 1,67 (sl, 4H, Ha), 1,86 (sl, 8H, Hd), 2,97 (sl, 12H, Hb y Hc), 3,20 (d, ²J_{HP} = 9,2 Hz, 16H, CH₂P), 3,28 (sl, 8H, He), 3,47 (sl, 8H, Hf), 3,73 (d, ³J_{HP} = 10,6 Hz, 48H, OMe), 7,98 (sl, 4H, CONH) ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (CDCl₃) δ = 21,9 (s, Ca), 24,4 (s, Cd), 36,5 (s, Ce), 49,8 (dd, ¹J_{CP} = 157,6 Hz, ³J_{CP} = 6,3 Hz, CH₂P), 50,5 (s, Cc), 52,4 (s, Cb), 52,7 (d, ²J_{CP} = 5,9 Hz, OMe), 60,3 (t, ³J_{CP} = 6,5 Hz, Cf), 170,3 (s, CONH) ppm.

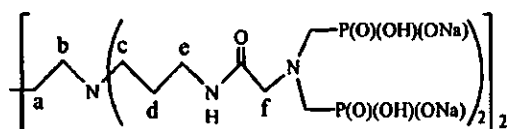
Etapas 2: Síntesis del dendrímero de tipo DAB de generación 1 que tiene 4 grupos ácido azabis-fosfónicos derivados de la glicina en la superficie



A 0,2 mmoles de dendrímero de tipo DAB con extremos azabis-fosfonato de generación 1 de la etapa 1, se añaden en atmósfera inerte 4 ml de acetonitrilo recientemente destilado y la mezcla se enfría hasta 0°C. Se añaden entonces gota a gota 6,4 mmoles de BrTMS (es decir 32 equivalentes). La mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos y después bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 horas suplementarias. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y después se metanoliza y se hidroliza la mezcla como en los casos anteriores. El residuo seco se lava entonces dos veces con una mezcla THF/dietiléter (1/9). El polvo se seca entonces al vacío para dar el producto puro con un rendimiento del 79%.

RMN ³¹P-{¹H} (D₂O, THFd8) δ = 11,5 ppm.

Etapas 3: dendrímero DAB de primera generación con extremos (carbamoilmetil-amino)-metil-ácido fosfónicos (sal de Na)



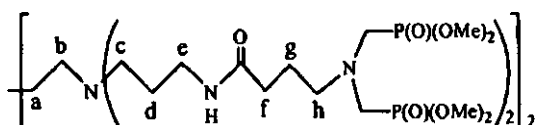
La sal de sodio se obtiene mediante adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo $-\text{PO}_3\text{H}_2$ presente en la molécula obtenida en la etapa 2. El dendrímero se aísla en forma de un polvo beige con un rendimiento del 68% después de la liofilización.

5 RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{COCD}_3$) $\delta = 19,9$ ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 23,7$ (s, Ca), 26,0 (s, Cd), 38,8 (s, Ce), 54,4 (d, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 159,6$ Hz, CH_2P), 54,6 (s, Cc), 58,1 (s, Cb), 63,1 (sl, Cf), 175,8 (s, CONH) ppm.

10 **Ejemplo 58: Síntesis de dendrímeros de tipo DAB de generación 1 que tienen 4 grupos azabis-fosfónicos derivados del ácido aminobutírico**

Etapla 1: Acoplamiento del ácido butírico amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetil)] con la primera generación de dendrímero DAB



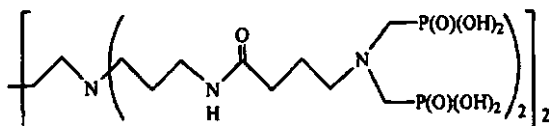
A 2 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenidos en el Ejemplo 51 ($n = 3$) (ex. A3), se añaden en atmósfera inerte 4 ml de DMF seco. La disolución se coloca a 0°C y después se añaden 2,6 mmoles de HOBt y se mantiene la agitación a 0°C durante 30 minutos, se añaden 2,6 mmoles de DCC. Después de 30 minutos a 0°C se deja la mezcla volver a subir a la temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 1 hora suplementaria, se observa la formación progresiva de un precipitado. La suspensión se coloca de nuevo a 0°C , después se añaden 0,33 mmoles de dendrímero DAB de primera generación. Después de 30 minutos a 0°C la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 20h. El precipitado se elimina sobre filtros milipores de 5μ y después el DMF se liofiliza. El producto se trata tres veces por disolución en un volumen mínimo de diclorometano y precipitación en un gran volumen de dietiléter a fin de eliminar el exceso de reactivos. El dendrímero se obtiene en forma de un polvo blanco roto con un rendimiento del 69%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 30,4$ ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 1,70\text{--}1,83$ (m, 20H, Ha, Hd y Hg), 2, 23 (t, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6,9$ Hz, 8H, Hf), 2,72 (m, 8H, Hh), 2,97 (m, 12H, Hb y Hc), 3,09 (d, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6,9$ Hz, 16H, CH_2P), 3,24 (m, 8H, He), 3,72 (d, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 48H, OMe), 7,83 (m, 4H, CONH) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 21,5$ (s, Ca), 23,6 (s, Cg), 23,9 (s, Cd), 33,2 (s, Cf), 36,4 (s, Ce), 49,4 (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 151,7$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,5$ Hz, CH_2P), 50,5 (s, Cc), 52,2 (s, Cb), 52,7 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 5,5$ Hz, OMe), 56,2 (t, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,5$ Hz, Ch), 173,9 (s, CONH) ppm.

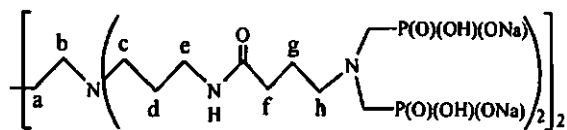
Etapla 2: Síntesis del dendrímero de tipo DAB de generación 1 que tienen 4 grupos ácido azabis-fosfónicos derivado del ácido aminobutírico



A 0,2 mmoles de dendrímero de tipo DAB con extremos azabis-fosfonato de generación 1 de la etapa 1, se añaden en atmósfera inerte 4 ml de acetonitrilo recientemente destilado y la mezcla se enfría hasta 0°C . Se añaden entonces gota a gota 6,4 mmoles de BrTMS (o bien 32 equivalentes). La mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos y después bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 horas suplementarias. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y después se metanoliza y se hidroliza la mezcla como en los casos anteriores. El residuo seco se lava entonces dos veces con una mezcla THF/dietiléter (1/9). El polvo se seca entonces al vacío para dar el producto puro con un rendimiento del 68%

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 11,0$ ppm.

Etapla 3: Dendrímtero DAB de primera generación con extremos [(carbamoilpropil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)



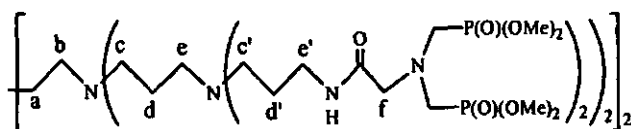
La sal de sodio se obtiene mediante adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo -PO₃H₂ presente en la molécula obtenida en la etapa 2. El dendrímtero se aísla en forma de un polvo blanco roto con un rendimiento del 69% después de la liofilización.

RMN ³¹P-{¹H} (D₂O/CD₃COCD₃) δ = 10,2 ppm.

RMN ¹³C-{¹H} (D₂O/CD₃COCD₃) δ = 22,7 (s, Cg), 23,3 (s, Ca), 26,0 (s, Cd), 35,2 (s, Cf), 39,0 (s, Ce), 52,9 (s, Cc), 55,0 (d, ¹J_{CP} = 130,7 Hz, CH₂P), 54,4 (s, Cb), 58,8 (s, Ch), 177,6 (s, CONH) ppm.

Ejemplo 59: Síntesis de dendrímeros de tipo DAB de generación 2 que tienen 8 grupos azabis-fosfónicos derivado de la glicina

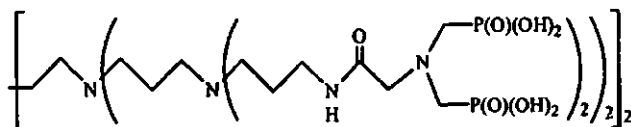
Etapla 1: Acoplamiento del ácido acético amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetilo)] con la segunda generación de dendrímtero DAB



A 2 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenido en el Ejemplo 51 (n = 1), se añaden en atmósfera inerte 4 ml de DMF seco. La disolución se coloca a 0°C y después se añaden 2,6 mmoles de HOBt y se mantiene la agitación a 0°C durante 30 minutos, se añaden 2,6 mmoles de DCC. Después de 30 minutos a 0°C se deja la mezcla volver a subir hasta temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 1 hora suplementaria, se observa la formación progresiva de un precipitado. La suspensión se coloca de nuevo a 0°C, después se añaden 0,17 mmoles de dendrímtero DAB de segunda generación. Después de 30 minutos a 0°C la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 20h. El precipitado se elimina sobre filtros millipores de 5μ y después el DMF se liofiliza. El producto se trata tres veces por disolución en un volumen mínimo de diclorometano y precipitación en un gran volumen de dietiléter a fin de eliminar el exceso de reactivos. El dendrímtero se obtiene en forma de un polvo blanco roto con un rendimiento del 64%.

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃) δ = 30,3 ppm.

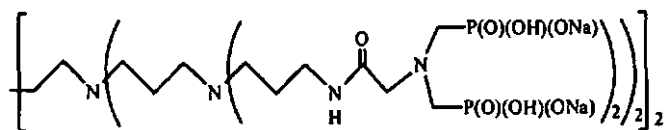
Etapla 2: Síntesis del dendrímtero de tipo DAB de generación 2 que tienen 8 grupos ácido azabis-fosfónicos derivado de la glicina en la superficie



A 0,2 mmoles de dendrímtero de tipo DAB con extremos azabis-fosfonato de generación 2 de la etapa 1, se añaden en atmósfera inerte 4 mL de acetonitrilo recientemente destilado y la mezcla se enfría hasta 0°C. Se añaden entonces gota a gota 12,8 mmoles de BrTMS (o bien 64 equivalentes). La mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos y después bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 horas suplementarias. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y después se metanoliza y se hidroliza la mezcla como en los casos anteriores. El residuo seco se lava entonces dos veces con una mezcla THF/dietiléter (1/9). El polvo se seca entonces al vacío para dar el producto puro con un rendimiento del 68%.

RMN ³¹P-{¹H} (D₂O, CD₃COCD₃) δ = 10,6 ppm.

Etapla 3: dendrímero DAB de segunda generación con extremos (carbamoilmetil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)

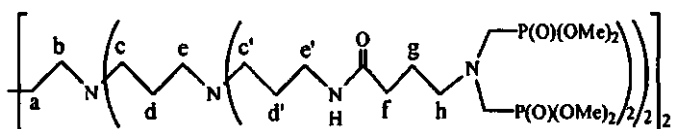


La sal de sodio se obtiene mediante adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo $\text{-PO}_3\text{H}_2$ presente en la molécula obtenida en la etapa 2. El dendrímero se aísla en forma de un polvo beige con un rendimiento del 68% después de la liofilización.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 18,6$ ppm.

Ejemplo 60: Síntesis de dendrímeros de tipo DAB de generación 2 que tienen 8 grupos azabis-fosfónicos derivado del ácido aminobutírico

Etapla 1: Acoplamiento del ácido butírico amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetilo)] con la segunda generación de dendrímero DAB



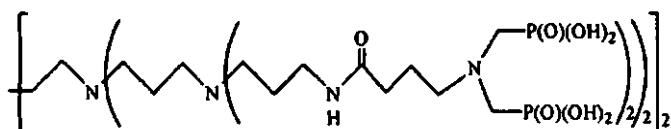
A 2 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenidos en el Ejemplo 51 ($n = 3$), se añaden en atmósfera inerte 4 ml de DMF seco. La disolución se coloca a 0°C y después se añaden 2,6 mmoles de HOBt y se mantiene la agitación a 0°C durante 30 minutos, se añaden 2,6 mmoles de DCC. Después de 30 minutos a 0°C se deja la mezcla volver a subir hasta temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 1 hora suplementaria, se observa la formación progresiva de un precipitado. La suspensión se coloca de nuevo a 0°C , después se añaden 0,17 mmoles de dendrímero de segunda generación DAB. Después de 30 minutos a 0°C la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 20h. El precipitado se elimina sobre filtros millipores de 5μ y después se liofiliza el DMF. El producto se trata tres veces por disolución en un volumen mínimo de diclorometano y precipitación en un gran volumen de dietiléter a fin de eliminar el exceso de reactivos. El dendrímero se obtiene en forma de un polvo blanco roto con un rendimiento del 75%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 30,4$ ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 1,62\text{--}1,91$ (m, 44H, Ha , Hd , Hd' y Hg), 2,16 (s1, 24H, Hc y Hc'), 2,72 (s1, 24H, He y He'), 2,88–3,25 (m, 68H, Hb , Hf , Hh y CH_2P), 3,69 (d, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 96H, OMe), 7,80 (m, 8H, CONH) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 20,8$ (s, Ca), 23,6 (s, Cg), 24,4 (s, Cd y Cd'), 33,2 (s, Cf), 36,6 (s, Ce), 49,3 (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 158,1$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,8$ Hz, CH_2P), 50,5 (s, Cc y Cc'), 52,4 (s, Cb y Ce), 52,7 (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 5,8$ Hz, OMe), 56,2 (t, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,5$ Hz, Ch), 173,7 (s, CONH) ppm.

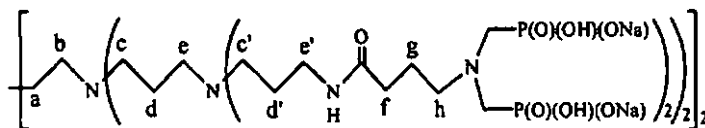
Etapla 2: Síntesis del dendrímero de tipo DAB de generación 2 que tienen 8 grupos ácido azabis-fosfónicos derivado del ácido aminobutírico en la superficie



A 0,2 mmoles de dendrímero de tipo DAB con extremos azabis-fosfonato de generación 1 o 2 de la etapa 1, se añaden en atmósfera inerte 4 ml de acetonitrilo recientemente destilado, y la mezcla se enfría hasta 0°C . Se añaden entonces gota a gota 12,8 mmoles de BrTMS (o bien 64 equivalentes). La mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos y después bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 horas suplementarias. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y después se metanoliza y se hidroliza la mezcla como en los casos anteriores. El residuo seco se lava entonces dos veces con una mezcla THF/dietiléter (1/9). El polvo se seca entonces al vacío para dar el producto puro con un rendimiento del 74%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 10,9$ ppm.

Etapla 3: dendrímero DAB de segunda generación con extremos [(carbamoilpropil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)



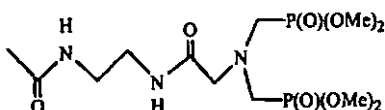
La sal de sodio se obtiene por adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo $-PO_3H_2$ presente en la molécula obtenida en la etapa 2. El dendrímero se aísla en forma de un polvo blanco roto con un rendimiento del 72% después de la liofilización.

RMN $^{31}P\{-^1H\}$ (D_2O/CD_3COCD_3) $\delta = 10,1$ ppm.

RMN $^{13}C\{-^1H\}$ (D_2O/CD_3COCD_3) $\delta = 21,7$ (s, Ca), 22,8 (s, Cg), 25,8 (s, Cd y Cd'), 35,2 (s, Cf), 39,1 (s, Ce'), 55,2 (d, $^1J_{CP} = 129,4$ Hz, CH_2P), 52,4 (s, Cc y Cc'), 52,9 (s, Cb y Ce), 58,8 (s, Ch), 177,7 (s, CONH) ppm.

Ejemplo 61: modelo de dendrímero PAMAM con grupo azabis-fosfónico derivado de la glicina

Etapla 1: acoplamiento del ácido acético amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetil)] con el N-(2-aminoetil)-acetamida



Se ponen 1,58 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenido en el Ejemplo 51 ($n = 1$), en disolución en 5 ml de DMF seco a $0^\circ C$. Se añaden entonces 1,74 mmoles de HOBt y se agita durante 15 minutos a $0^\circ C$, después se añaden 1,74 mmoles de DCC y se mantiene la agitación durante 30 minutos a $0^\circ C$ y durante 1 hora a temperatura ambiente. Se forma un precipitado, la mezcla se lleva a $0^\circ C$ y se añaden 1,58 mmoles de N-(2-aminoetil)-acetamida a $0^\circ C$. Se agita durante 15 minutos a $0^\circ C$ y después durante una noche a temperatura ambiente. El producto de acoplamiento se purifica sobre columna cromatográfica de sílice utilizando como eluyente el CH_2Cl_2 puro y después haciendo un gradiente hasta el 10% de MeOH. Se obtiene con un rendimiento del 43% en forma de un polvo blanco roto.

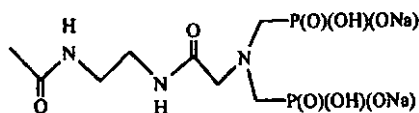
$R_f = 0,19$ ($CH_2Cl_2/MeOH$: 95/5).

RMN $^{31}P\{-^1H\}$ ($CDCl_3$) $\delta = 30,0$ ppm.

RMN 1H ($CDCl_3$) $\delta = 1,93$ (s, 3H, $COCH_3$), 3,15 (d, $^2J_{HP} = 9,3$ Hz, 4H, $P-CH_2$), 3,36-3,42 (m, 6H, $N-CH_2-CO$, $NH-CH_2-CH_2-NH$), 3,76 (d, $^3J_{HP} = 10,7$ Hz, 12H, $O-CH_3$), 7,55 (s1, 1H, CONH), 7,78 (s1, 1H, CONH) ppm.

RMN $^{13}C\{-^1H\}$ ($CDCl_3$) $\delta = 23,0$ (s, $COCH_3$), 39,3 (s, $NH-CH_2$), 39,4 (s, $NH-CH_2$), 50,7 (dd, $^1J_{CP} = 160,1$ Hz, $^3J_{CP} = 6,5$ Hz, CH_2-P), 52,8 (d, $^2J_{CP} = 4,4$ Hz, CH_3-O), 61,5 (t, $^3J_{CP} = 7,0$ Hz, $N-CH_2-CO$), 170,1 (s, CONH), 170,7 (s, CONH) ppm.

Etapla 2: modelo de dendrímero PAMAM con extremos [(carbamoilmetil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)

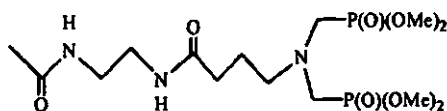


Se ponen 0,5 mmoles del modelo de PAMAM aza-bis-fosfonato de la etapa 1 en disolución en 5 ml de acetonitrilo destilado, y después se añade, a $0^\circ C$, gota a gota con la jeringa, 1,1 equivalente de BrTMS por equivalente de enlace $P-OMe$ presente en la molécula de partida. La agitación se mantiene durante 30 minutos a $0^\circ C$ y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrae al vacío y se añaden 5 ml de metanol sobre el residuo seco. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la disolución se extrae al vacío y se añaden 3 mL de agua destilada. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la disolución se liofiliza. El residuo seco se lava con éter destilado tres veces. La sal de sodio se obtiene por adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo $-PO_3H_2$ presente en la molécula. El modelo se obtiene después de la liofilización en forma de un polvo blanco roto y con un rendimiento del 68%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{THF}d_8$) $\delta = 18,0$ ppm.

Ejemplo 62: modelo de dendrímero PAMAM con grupo azabis-fosfónico derivado del ácido butírico

Etapas 1: acoplamiento del ácido butírico amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetilo)] con la N-(2-aminoetil)-acetamida



Se ponen 1,58 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenido en el Ejemplo 51 ($n = 3$), en disolución en 5 ml de DMF seco a 0°C . Se añaden entonces 1,74 mmoles de HOBt y se agita durante 15 minutos a 0°C , después se añaden 1,74 mmoles de DCC y se mantiene la agitación durante 30 minutos a 0°C y durante 1 hora a temperatura ambiente. Se forma un precipitado, la mezcla se lleva hasta 0°C y se añaden 1,58 mmoles de N-(2-aminoetil)-acetamida a 0°C . Se agita durante 15 minutos a 0°C y después durante una noche a temperatura ambiente. Se obtiene así el producto de acoplamiento, que se purifica sobre columna cromatográfica de sílice utilizando como eluyente el CH_2Cl_2 puro y después haciendo un gradiente hasta el 10% de MeOH. Se obtiene con un rendimiento del 52%, en forma de un polvo blanco roto.

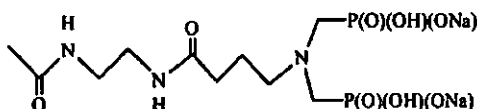
$R_f = 0,43$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 90 /10).

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 30,0$ ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 1,68$ (quint., $^3J_{\text{HH}} = 6,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1,87 (s, 3H, COCH_3), 2,20 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,6$ Hz, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CO}$), 2,69 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 3,02 (d, $^2J_{\text{HP}} = 8,7$ Hz, 4H, P-CH_2), 3,23-3,29 (m, 4H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 3,69 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,6$ Hz, 12H, O-CH_3), 7,26 (sl, 1H, CONH), 7,37 (sl, 1H, CONH) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 22,9$ (s, COCH_3), 23,8 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 33,2 (s, NHCO-CH_2), 39,3 (s, NH-CH_2), 40,0 (s, NH-CH_2), 49,5 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 159,4$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$), 52,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5,4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-O}$), 55,9 (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,1$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 170,9 (s, CONH), 174,3 (s, CONH) ppm.

Etapas 2: modelo de dendrímero PAMAM con extremos [(carbamoilpropil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)



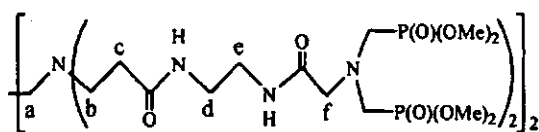
Se ponen 0,5 mmoles del compuesto aza-bis-fosfonato de la etapa 1 en disolución en 5 ml de acetonitrilo destilado, y después se añade a 0°C , gota a gota con la jeringa, 1,1 equivalente de BrTMS por equivalente de enlace P-OMe presente en la molécula de partida. La agitación se mantiene durante 30 minutos a 0°C y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrae al vacío y se añaden 5 ml de metanol sobre el residuo seco. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la disolución se extrae al vacío y se añaden 3 ml de agua destilada. Después de 1 hora a temperatura ambiente, la disolución se liofiliza. El residuo seco se lava con éter destilado tres veces. La sal de sodio se obtiene por adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo $-\text{PO}_3\text{H}_2$ presente en la molécula. El producto se obtiene en forma de polvo blanco roto con un rendimiento del 71% después de la liofilización.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O) $\delta = 10,7$ ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O) $\delta = 22,5$ (s, COCH_3), 24,7 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 35,5 (s, NHCO-CH_2), 41,3 (s, NH-CH_2), 41,4 (s, NH-CH_2), 54,2 (dl, $^1J_{\text{CP}} = 134,1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}$), 58,9 (s1, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 177,1 (s, CONH), 177,6 (s, CONH) ppm.

Ejemplo 63: síntesis del dendrímero de tipo PAMAM de generación 1 que tienen 4 grupos azabis-fosfonato derivado de la glicina en la superficie

Etapas 1: acoplamiento del ácido acético amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetilo)] con la primera generación de dendrímero PAMAM



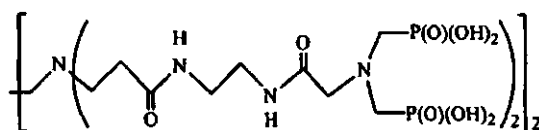
A 2 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenido en el Ejemplo 51 ($n = 1$), se añaden en atmósfera inerte 4 ml de DMF seco. La disolución se coloca a 0°C y después se añaden 2,6 mmoles de HOBt y se mantiene la agitación a 0°C durante 30 minutos, se añaden 2,6 mmoles de DCC. Después de 30 minutos a 0°C se deja la mezcla volver a subir hasta temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 1 hora suplementaria, se observa la formación progresiva de un precipitado. La suspensión se coloca de nuevo a 0°C , después se añaden 0,33 mmoles de dendrímero PAMAM de primera generación. Después de 30 minutos a 0°C la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 20h. El precipitado se elimina sobre filtros miliporos de 5μ y después se liofiliza el DMF. El producto se trata tres veces por disolución en un volumen mínimo de diclorometano y precipitación en un gran volumen de dietiléter a fin de eliminar el exceso de reactivos. El dendrímero se aísla en forma de polvo blanco roto con un rendimiento del 67%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 30,1$ ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 2,48$ (sl, 12H, Ha y Hc), 2,98 (m, 8H, Hb), 3,18 (d, $^2J_{\text{HP}} = 9,4$ Hz, 16H, CH_2P), 3,29 (sl, 16H, Hd y He), 3,41 (sl, 8H, Hf), 3,72 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,6$ Hz, 48H, OMe), 7,77 (sl, 4H, CONH), 8,17 (sl, 4H, CONH) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 31,6$ (s, Cc), 38,9 (s, Ce), 39,2 (s, Cd), 48,8 (s, Cb), 49,7 (s, Ca), 50,2 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 159,2$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 6,5$ Hz, CH_2P), 52,8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5,0$ Hz, OMe), 60,7 (t, $^3J_{\text{CP}} = 6,6$ Hz, Cf), 170,3 (s, CONH), 171,4 (s, CONH) ppm.

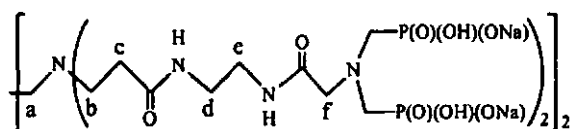
Etapla 2: Síntesis del dendrímero PAMAM de generación 1 que tienen 4 grupos ácido azabis-fosfónicos derivados de la glicina en la superficie



A 0,2 mmoles de dendrímero de tipo PAMAM con extremos azabis-fosfonato de generación 1 de la etapa 1, se añaden en atmósfera inerte 4 ml de acetonitrilo recientemente destilado y la mezcla se enfría hasta 0°C . Se añaden entonces gota a gota 6,4 mmoles de BrTMS (o bien 32 equivalentes). La mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos y después bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 horas suplementarias. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y después se metanoliza y se hidroliza la mezcla como en los casos anteriores. El residuo seco se lava entonces dos veces con una mezcla THF/dietiléter (1/9). El polvo se seca entonces al vacío para dar el producto puro con un rendimiento del 65%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , THFd8) $\delta = 10,9$ ppm.

Etapla 3: dendrímero PAMAM de primera generación con extremos [(carbamoilmetil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)

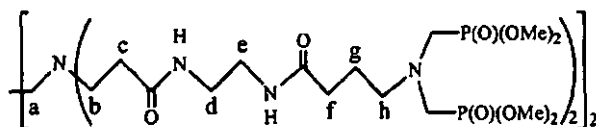


La sal de sodio se obtiene por adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo $-\text{PO}_3\text{H}_2$ presente en la molécula obtenida en la etapa 2. El producto se aísla con un rendimiento del 72% después de la liofilización en forma de un polvo blanco roto.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{COCD}_3$) $\delta = 19,6$ ppm.

Ejemplo 64: síntesis del dendrímero de tipo PAMAM de generación 1 que tienen 4 grupos azabis-fosfonato derivado del ácido aminobutírico en la superficie

Etapla 1: acoplamiento del ácido butírico amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetil)] con la primera generación de dendrímero PAMAM



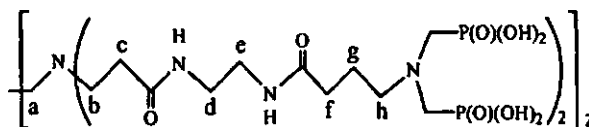
A 2 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenido en el Ejemplo 51 ($n = 3$), se añaden en atmósfera inerte 4 ml de DMF seco. La disolución se coloca a 0°C y después se añaden 2,6 mmoles de HOBt y se mantiene la agitación a 0°C durante 30 minutos, se añaden 2,6 mmoles de DCC. Después de 30 minutos a 0°C se deja la mezcla volver a subir hasta temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 1 hora suplementaria, se observa la formación progresiva de un precipitado. La suspensión se coloca de nuevo a 0°C , después se añaden 0,33 mmoles de dendrímero PAMAM de primera generación. Después de 30 minutos a 0°C la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 20h. El precipitado se elimina sobre filtros millipores de 5μ y después se liofiliza el DMF. El producto se trata tres veces por disolución en un volumen mínimo de diclorometano y precipitación en un gran volumen de dietiléter a fin de eliminar el exceso de reactivos. Se aísla en forma de un polvo blanco roto con un rendimiento del 61%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 30,4$ ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 1,72$ (quint., $^3J_{\text{HH}} = 6,3$ Hz, 8H, Hg), 2,21 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,3$ Hz, 8H, Hf), 2,55 (m, 12H, Ha y Hc), 2,73 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,3$ Hz, 8H, Hh), 2,93 (m, 8H, Hb), 3,09 (d, $^2J_{\text{HP}} = 9,1$ Hz, 16H, CH_2P), 3,28 (sl, 16H, Hd y He), 3,73 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,6$ Hz, 48H, OMe), 7,65 (sl, 4H, CONH), 8,21 (sl, 4H, CONH) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 23,5$ (s, Cg), 32,1 (s, Cc), 33,3 (s, Cf), 39,2 (s, Ce), 39,6 (s, Cd), 49,2 (s, Cb), 49,5 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 157,9$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 7,2$ Hz, CH_2P), 50,1 (s, Ca), 52,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 4,6$ Hz, OMe), 56,1 (t, $^3J_{\text{CP}} = 6,7$ Hz, Ch), 171,7 (s, CONH), 173,7 (s, CONH) ppm.

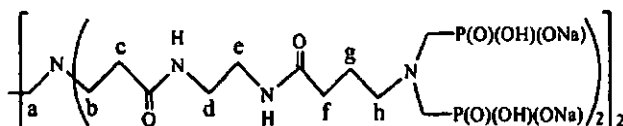
Etapla 2: Síntesis del dendrímero PAMAM de generación 1 que tienen 4 grupos ácido azabis-fosfónicos derivados del ácido butírico en la superficie



A 0,2 mmoles de dendrímero de tipo PAMAM con extremos azabis-fosfonato de generación 0 o 1 de la etapa 1, se añaden en atmósfera inerte 4 ml de acetonitrilo recientemente destilado y la mezcla se enfría hasta 0°C . Se añaden entonces gota a gota 6,4 mmoles de BrTMS (o bien 32 equivalentes). La mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos y después bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 horas suplementarias. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y después se metanoliza y se hidroliza la mezcla como en los casos anteriores. El residuo seco se lava entonces dos veces con una mezcla THF/dietiléter (1/9). El polvo se seca entonces al vacío para dar el producto puro con un rendimiento del 71%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 11,1$ ppm.

Etapla 3: dendrímero PAMAM de primera generación con extremos [(carbamoilpropil-amino)-metil]-ácido fosfónico (sal de Na)



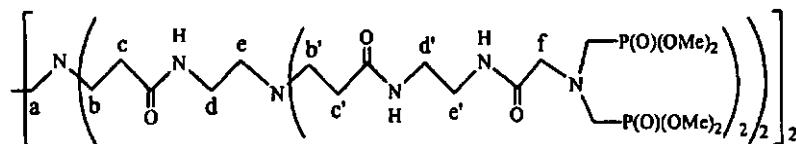
La sal de sodio se obtiene por adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo $-\text{PO}_3\text{H}_2$ presente en la molécula obtenida en la etapa 2. El producto se aísla con un rendimiento del 73% después de la liofilización en forma de un polvo blanco roto.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{COCD}_3$) $\delta = 10,2$ ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{COCD}_3$) $\delta = 22,8$ (s, Cg), 33,4 (s, Cc), 35,2 (s, Cf), 41,3 (s, Ce), 41,4 (s, Cd), 51,3 (s, Cb), 51,7 (s, Ca), 55,1 (d, $^1J_{\text{CP}} = 130,0$ Hz, CH_2P), 58,9 (sl, Ch), 175,9 (s, CONH), 177,5 (s, CONH) ppm.

Ejemplo 65: síntesis del dendrímero de tipo PAMAM de generación 2 que tienen 8 grupos azabis-fosfonato derivado de la glicina en la superficie

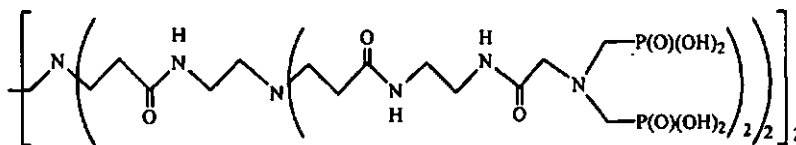
Etapas 1: acoplamiento del ácido acético amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetil)] con la segunda generación de dendrímero PAMAM



A 2 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenido en el Ejemplo 51 ($n = 1$), se añaden en atmósfera inerte 4 ml de DMF seco. La disolución se coloca a 0°C y después se añaden 2,6 mmoles de HOBt y se mantiene la agitación a 0°C durante 30 minutos, se añaden 2,6 mmoles de DCC. Después de 30 minutos a 0°C la mezcla se deja volver a subir hasta temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 1 hora suplementaria, se observa la formación progresiva de un precipitado. La suspensión se coloca de nuevo a 0°C, y después se añaden 0,17 mmoles de dendrímero PAMAM de segunda generación. Después de 30 minutos a 0°C la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 20h. El precipitado se elimina sobre filtros milipores de 5µ y después se liofiliza el DMF. El producto se trata tres veces por disolución en un volumen mínimo de diclorometano y precipitación en un gran volumen de dietiléter a fin de eliminar el exceso de reactivos. El dendrímero se aísla en forma de polvo blanco roto con un rendimiento del 63%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 30,2$ ppm.

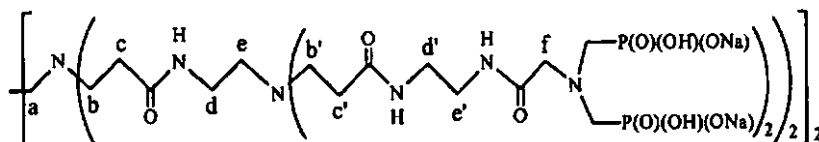
Etapas 2: Síntesis del dendrímero PAMAM de generación 2 que tienen 8 grupos ácido azabis-fosfónicos derivados de la glicina en la superficie



A 0,2 mmoles de dendrímero de tipo PAMAM con extremos azabis-fosfonato de generación 0 o 1 de la etapa 1, se añaden bajo atmósfera inerte 4 ml de acetonitrilo recientemente destilado y la mezcla se enfría hasta 0°C. Se añaden entonces gota a gota 12,8 mmoles de BrTMS (o bien 64 equivalentes). La mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos y después bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 horas suplementarias. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y después se metanoliza y se hidroliza la mezcla como en los casos anteriores. El residuo seco se lava entonces dos veces con una mezcla THF/dietiléter (1/9). El polvo se seca entonces al vacío para dar el producto puro con un rendimiento del 73%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 11,0$ ppm.

Etapas 3: dendrímero PAMAM de segunda generación con extremos [(carbamoilmetil-amino)-metil]-ácido fosfónico (sal de Na)

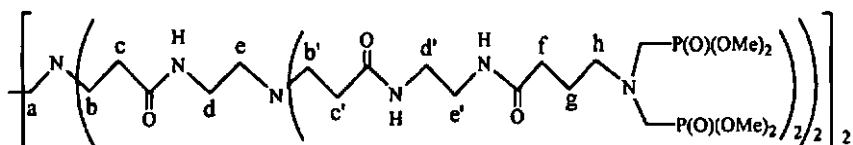


La sal de sodio se obtiene por adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo $-\text{PO}_3\text{H}_2$ presente en la molécula obtenida en la etapa 2. El producto se aísla con un rendimiento del 69% después de la liofilización en forma de un polvo blanco roto.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 18,5$ ppm.

Ejemplo 66: síntesis del dendrímero de tipo PAMAM de generación 2 que tienen 8 grupos azabis-fosfonato derivado del ácido aminobutírico en la superficie

Etapas 1: Acoplamiento del ácido butírico amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetil)] con la segunda generación de dendrímero PAMAM



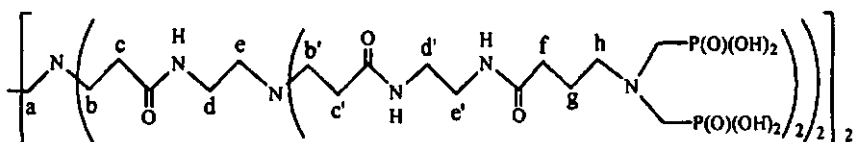
A 2 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenido en el Ejemplo 51 ($n = 3$), se añaden en atmósfera inerte 4 ml de DMF seco. La disolución se coloca a 0°C y después se añaden 2,6 mmoles de HOBt y se mantiene la agitación a 0°C durante 30 minutos, se añaden 2,6 mmoles de DCC. Después de 30 minutos a 0°C la mezcla se deja volver a subir hasta temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 1 hora suplementaria, se observa la formación progresiva de un precipitado. La suspensión se coloca de nuevo a 0°C , después se añaden 0,17 mmoles del dendrímero PAMAM de segunda generación. Después de 30 minutos a 0°C la agitación se mantiene a temperatura ambiente durante 20h. El precipitado se elimina sobre filtros millipores de 5μ y después se liofiliza el DMF. El producto se trata tres veces por disolución en un volumen mínimo de diclorometano y precipitación en un gran volumen de dietiléter a fin de eliminar el exceso de reactivos. El dendrímero se obtiene en forma de un polvo blanco roto con un rendimiento del 63%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 30,4$ ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 1,69$ (quintl., $^3J_{\text{HH}} = 5,9$ Hz, 16H, Hg), 2,17 (tl, $^3J_{\text{HH}} = 5,9$ Hz, 16H, Hf), 2,21-2,93 (m, 76H, Ha, Hb, Hc, He, Hh, Hb', Hc'), 3,06 (d, $^2J_{\text{HP}} = 9,1$ Hz, 32H, CH_2P), 3,25 (sl, 40H, Hd, Hd' y He'), 3,69 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 96H, OMe), 7,70 (sl, 8H, CONH), 8,07 (sl, 8H, CONH), 8,28 (sl, 4H, CONH) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 23,7$ (s, Cg), 33,5 (s, Cc y Cc'), 39,7 (s, Cd, Ce' y Cf), 48,8 (s, Cd'), 49,6 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 158,1$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 7,0$ Hz, CH_2P), 50,4 (s, Ca, Cb y Cb'), 52,4 (s, Ce), 53,0 (sl, OMe), 56,3 (t, $^3J_{\text{CP}} = 8,2$ Hz, Ch), 171,6 (s, CONH), 172,7 (s, CONH), 174,1 (s, CONH) ppm.

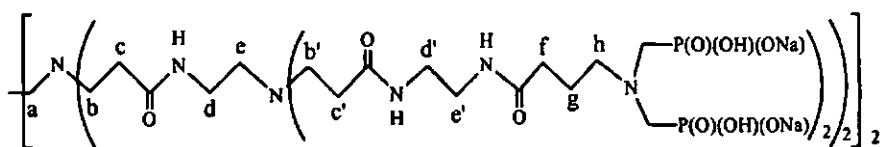
Etapla 2: Síntesis del dendrímero PAMAM de generación 2 que tienen 8 grupos ácido azabis-fosfónicos derivados del ácido butírico en la superficie



A 0,2 mmoles de dendrímero de tipo PAMAM con extremos azabis-fosfonato de generación 0 o 1 de la etapa 1, se añaden en atmósfera inerte 4 ml de acetonitrilo recientemente destilado y la mezcla se enfría hasta 0°C . Se añaden entonces gota a gota 12,8 mmoles de BrTMS (o bien 64 equivalentes). La mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos y después bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 horas suplementarias. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y después se metanoliza y se hidroliza la mezcla como en los casos anteriores. El residuo seco se lava entonces dos veces con una mezcla THF/dietiléter (1/9). El polvo se seca entonces al vacío para dar el producto puro con un rendimiento del 67%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 11,3$ ppm.

Etapla 3: dendrímero PAMAM de segunda generación con extremos [(carbamoilpropil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)



La sal de sodio se obtiene por adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo $-\text{PO}_3\text{H}_2$ presente en la molécula obtenida en la etapa 2. El producto se aísla con un rendimiento del 71% después de la liofilización en forma de un polvo blanco roto.

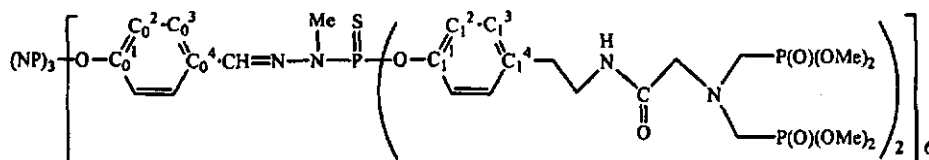
RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{COCD}_3$) $\delta = 10,1$ ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{COCD}_3$) $\delta = 22,8$ (s, Cg), 32,0 (s, Cc y Cc'), 35,2 (s, Cd), 41,3 (s, Ce' o Cf), 41,6 (s, Ce' o Cf), 51,1 (s, Cd'), 52,4 (s, Cb y Cb'), 54,4 (s, Ce), 55,3 (d, $^1J_{\text{CP}} = 132,6$ Hz, CH_2P), 58,9 (s, Ch), 174,7 (s, CONH), 176,5

(s, CONH), 177,7 (s, CONH) ppm.

Ejemplo 67: Síntesis de dendrímeros fosforados de tipo Gc que presentan 12 extremos amido-azabis-fosfónicos derivado de la glicina en la superficie

Etapas 1: acoplamiento del fenol con extremo [carbamoil-metil-amino-metil]dimetilesterfosfónico con el dendrímero fosforado de primera generación



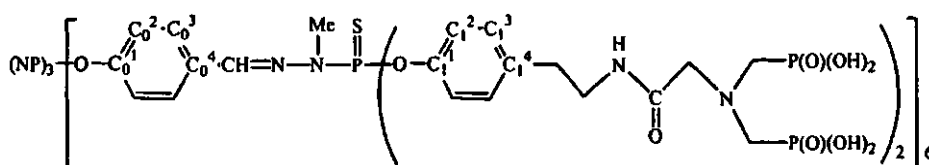
Se ponen 0,017 mmoles de dendrímero fosforado de generación 1 (12 extremos C1) en disolución en 3 ml de THF seco. Sobre esta disolución se añaden sucesivamente 5,04 mmoles de carbonato de cesio y después 0,23 mmoles de compuesto tiramina-amido-azabis-fosfonato obtenido en el Ejemplo 53 (n = 1) en disolución en 3 ml de THF seco. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente y después se filtra sobre celita. El medio de reacción se evapora a presión reducida y después el residuo seco se disuelve en un volumen mínimo de diclorometano. El producto se precipita entonces en un gran volumen de éter. Esta operación se repite tres veces para eliminar el ligero exceso de fenol de partida. El producto se obtiene en forma de un polvo blanco roto con un rendimiento del 88%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) δ = 11,7 (s, N_3P_3), 30,1 (s, PO_3Me_2), 66,6 (s, $\text{P}=\text{S}$) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) δ = 2,77 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,8 Hz, 24H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3,13 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 9,4 Hz, 48H, P-CH_2), 3,23 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,1 Hz, 18H, N-CH_3), 3,41-3,48 (m, 48H, $\text{CH}_2\text{-NH}$, $\text{CO-CH}_2\text{-N}$), 3,72 (d, $^2J_{\text{HP}}$ = 10,7 Hz, 144H, OMe), 6,97-7,15, 7,50-7,64 (m, 90H, H_{Ar} , $\text{CH}=\text{N}$, NH) ppm.

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) δ = 33,0 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 12,0 Hz, $\text{CH}_3\text{-N}$), 35,0 (s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$), 40,4 (s, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 49,9 (dd, $^1J_{\text{CP}}$ = 158,4 Hz, $^3J_{\text{CP}}$ = 6,0 Hz, CH_2P), 52,8 (s, OMe), 60,8 (sl, $\text{CO-CH}_2\text{-N}$), 121,3 (s, C_0^2 , C_1^2), 128,3 (s, C_0^3), 129,8 (s, C_1^3), 132,2 (s, C_0^4), 136,2 (s, C_1^4), 138,8 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 11,1 Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 149,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 6,0 Hz, C_1^1), 151,2 (sl, C_0^1), 169,6 (s, CONH) ppm.

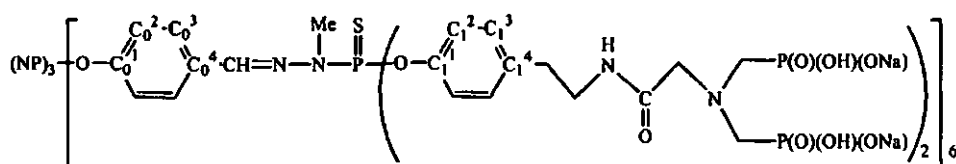
Etapas 2: Síntesis del dendrímero fosforado de tipo Gc que presenta 12 extremos ácido amido-azabis-fosfónicos derivado glicina en la superficie



Se ponen 0,015 mmoles de dendrímero con extremo amido-azabis-fosfonato descritos anteriormente en la etapa 1 en disolución en atmósfera inerte en 3 ml de acetonitrilo destilado. La disolución se coloca a 0°C y después se añaden 48 equivalentes de BrTMS (0,73 mmoles) gota a gota bajo argón. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y después durante una noche a temperatura ambiente. Después, se realiza una metanólisis y una hidrólisis tal como se describe en el protocolo habitual (es decir DAB y PAMAM), el residuo seco se lava con éter seco para dar el producto puro con un rendimiento del 63%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (D_2O , THFd8) δ = 11,9 (s, PO_3H_2), 12,8 (s, N_3P_3), 66,5 (s, $\text{P}=\text{S}$) ppm.

Etapas 3: dendrímero fosforado de primera generación con extremos [(carbamoilmetil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)



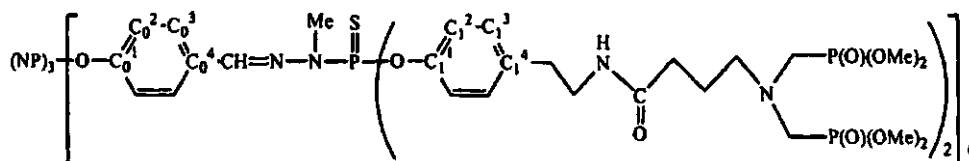
La sal de sodio se obtiene por reacción de 24 equivalentes de disolución de sosa a 0,1955N sobre un equivalente de dendrímero obtenido en la etapa 2, para dar después de una hora de agitación a temperatura ambiente y liofilización, el producto esperado con un rendimiento del 70%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{THFd8}$) $\delta = 12,8$ (s, N_3P_3), $16,5$ (s, PO_3HNa), $66,8$ (s, $\text{P}=\text{S}$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{THFd8}$) $\delta = 33,2$ (sl, $\text{CH}_3\text{-N}$), $37,0$ (s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$), $43,6$ (s, $\text{CH}_2\text{-NH}$), $58,1$ (d, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 140,7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-P}=\text{O}$), $62,0$ (sl, $\text{CO-CH}_2\text{-N}$), $121,7$ (s, C_0^2 , C_1^2), $123,6$ (s, C_1^3), $130,9$ (s, C_0^3), $132,8$ (s, C_1^4), $136,5$ (s, C_0^4), $139,6$ (sl, $\text{CH}=\text{N}$), $151,5$ (sl, C_1^1), $153,4$ (sl, C_0^1), $172,8$ (s, CONH) ppm.

Ejemplo 68: Síntesis de dendrímeros fosforados de tipo Gc que presentan 12 extremos amido-azabis-fosfónicos derivados del ácido butírico en la superficie

Etapas 1: Acoplamiento del fenol con extremo [carbamoil-propil-amino-metil] dimetilsterfosfónico con el dendrímero fosforado de primera generación



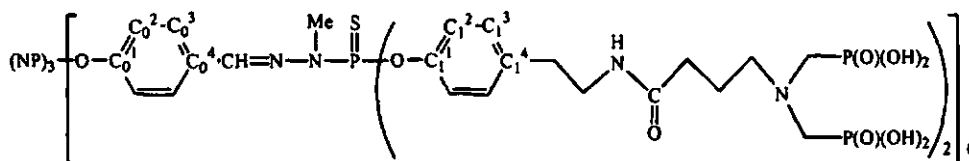
Se ponen 0,017 mmoles de dendrímero fosforado de generación 1 (12 extremos Cl) en disolución en 3 ml de THF seco. Sobre esta disolución se añaden sucesivamente 5,04 mmoles de carbonato de cesio y después 0,23 mmoles de compuesto tiramina-amido-azabis-fosfonato obtenido en el Ejemplo 53 ($n = 3$) en disolución en 3 ml de THF seco. La mezcla se agita durante una noche a temperatura ambiente y después se filtra sobre celita. El medio de reacción se evapora a presión reducida y después el residuo seco se disuelve en un volumen mínimo de diclorometano. El producto se precipita entonces en un gran volumen de éter. Esta operación se repite tres veces para eliminar el ligero exceso de fenol de partida. El producto se obtiene en forma de un polvo blanco roto con un rendimiento del 85%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 11,9$ (s, N_3P_3), $30,5$ (s, PO_3Me_2), $66,5$ (s, $\text{P}=\text{S}$) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3) $\delta = 1,67$ (quint., $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6,2$ Hz, 24H , $\text{CH}_2\text{-C-H}_2\text{-CH}_2$), $2,19$ (t, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6,2$ Hz, 24H , $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), $2,67\text{-}2,70$ (m, 48H , $\text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$), $3,04$ (d, $^2\text{J}_{\text{HP}} = 8,9$ Hz, 48H , P-CH_2), $3,18$ (d, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 10,2$ Hz, 18H , N-CH_3), $3,33\text{-}3,42$ (m, 24H , $\text{CH}_2\text{-NH}$), $3,70$ (d, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 144H , $\text{CH}_3\text{-O}$), $6,91\text{-}7,04$ (m, 72H , NHCO , H_{Ar}), $7,56\text{-}7,61$ (m, 18H , H_{Ar} , $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 24,1$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), $33,0$ (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 11,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N}$), $33,4$ (s, CO-CH_2), $34,9$ (s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$), $40,5$ (s, $\text{CH}_2\text{-NH}$), $49,5$ (dd, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 159,3$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,9$ Hz, CH_2P), $52,7$ (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 4,9$ Hz, OCH_3), $56,1$ (t, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6,9$ Hz, $\text{CO-CH}_2\text{-N}$), $121,1$ (s, C_0^2), $121,2$ (s, C_1^2), $128,3$ (s, C_0^3), $129,8$ (s, C_1^3), $132,2$ (s, C_0^4), $136,5$ (s, C_1^4), $138,7$ (d, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 13,9$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), $148,9$ (d, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 6,9$ Hz, C_1^1), $151,2$ (sl, C_0^1), $173,4$ (s, CONH) ppm.

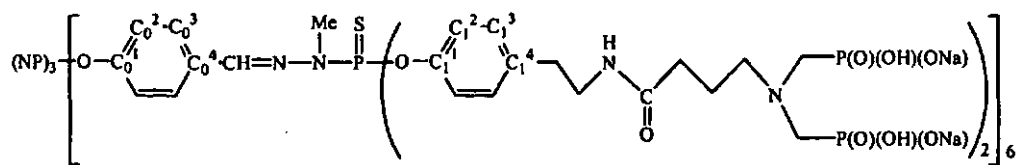
Etapas 2: Síntesis del dendrímero fosforado de tipo Gc que presenta 12 extremos ácido amido-azabis-fosfónicos derivado del ácido butírico en la superficie



Se ponen 0,015 mmoles de dendrímeros con extremo amido-azabis-fosfonato descritos anteriormente en la etapa 1 en disolución en atmósfera inerte en 3 ml de acetonitrilo destilado. La disolución se coloca a 0°C y después se añaden 48 equivalentes de BrTMS (0,73 mmoles) gota a gota bajo argón. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y después durante una noche a temperatura ambiente. Después, se realiza una metanólisis y una hidrólisis tal como se describe en el protocolo habitual (es decir DAB y PAMAM), el residuo seco se lava con éter seco para dar el producto puro con un rendimiento del 58%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , THFd8) $\delta = 12,1$ (s, PO_3H_2), $12,8$ (s, N_3P_3), $66,5$ (s, $\text{P}=\text{S}$) ppm.

Etapas 3: dendrímero fosforado de primera generación con extremos [(carbamoilpropil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)



El producto con extremos aza-bis-fosfónicos así obtenido en la etapa 2 se introduce en 24 equivalentes de disolución de sosa a 0,1955N para obtener la sal de sodio correspondiente con un rendimiento del 72% después de una hora de agitación a temperatura ambiente y de la liofilización.

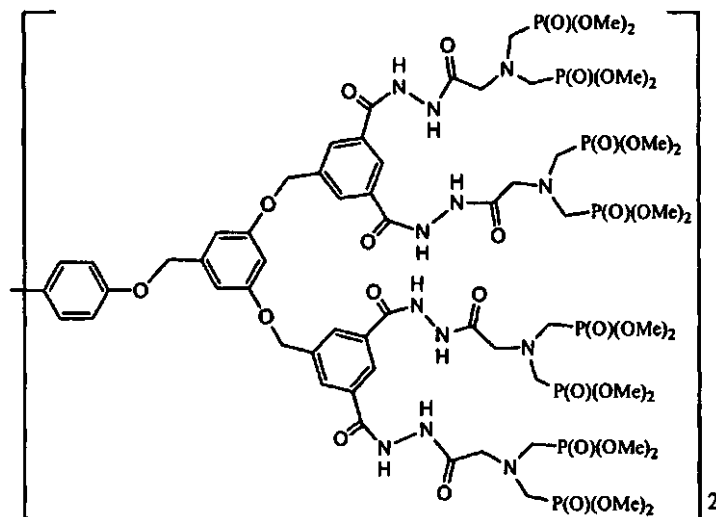
RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{THFd8}$) $\delta = 10,3$ (s, PO_3HNa), 66,8 (s, $\text{P}=\text{S}$) (N_3P_3 no observado) ppm

RMN ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{THFd8}$) $\delta = 22,8$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 35,0 (sl, $\text{CH}_3\text{-N}$, CO-CH_2), 36,8 (s, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$), 43,4 (s, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 53,4 (s, $\text{CO-CH}_2\text{-N}$), 57,4 (d, $^1J_{\text{CP}} = 146,6$ Hz, CH_2P), 121,9 (sl, C_0^2 , C_1^2), 123,7 (s, C_1^3), 131,0 (s, C_0^3), 132,6 (s, C_1^4), 136,1 (s, C_0^4), 139,3 (s, $\text{CH}=\text{N}$), 151,5 (sl, C_1^1), 153,6 (s, C_0^1), 176,6 (s, CONH) ppm.

Ejemplo 69: Dendrimeros de tipo poliariléter con extremos ácido fosfónico derivado de la glicina

Etapla 1: acoplamiento del ácido acético amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetilo)] con un dendrimer de segunda generación de tipo poliariléter

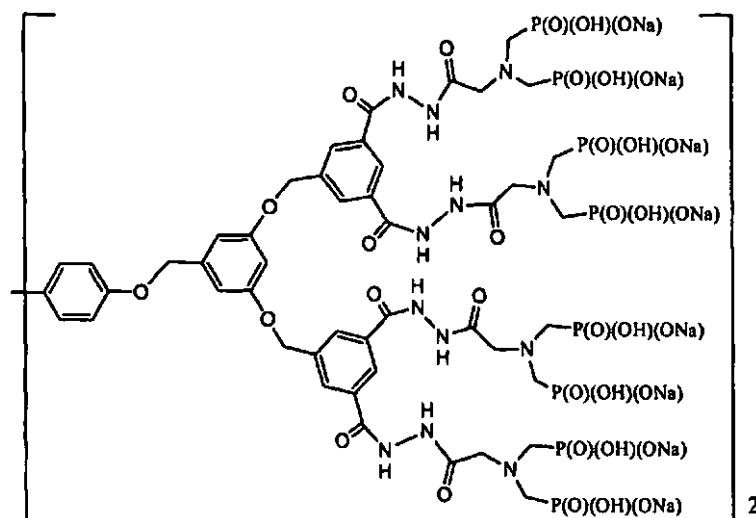
Los dendrimeros de tipo poliariléter (PAE) con terminaciones hidrazina se han preparado según el procedimiento descrito en la bibliografía [K. Kono, M. Liu, J. M. J. Fréchet, Bioconjugate Chem.1999,10, 1115-1121].



Se ponen 2 mmoles de ácido carboxílico azabis-fosfonato obtenido en el Ejemplo 51 ($n = 1$) en disolución en 4 ml de DMF seco a 0°C . Se añaden entonces 1,2 equivalentes de HOBt y se mantiene la agitación a 0°C durante 30 minutos. Se añaden 1,2 equivalentes de DCC y la mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y después durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se lleva de nuevo a 0°C y se añaden 225 mg (0,18 mmoles) de dendrimer PAE que posee 8 extremos hidrazida en disolución en 2 ml de DMF seco. La agitación se mantiene durante 30 minutos a 0°C y después durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado se elimina sobre un filtro milipore (5μ) y después se liofiliza el DMF. El producto se trata tres veces mediante el procedimiento siguiente: disolución en un volumen mínimo de diclorometano y después precipitación en un gran volumen de dietiléter. El dendrimer se obtiene con un rendimiento del 63%.

RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 29,9$ ppm.

Etapla 2: dendrimer PAE de segunda generación con extremos [(carbamoilmetil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)

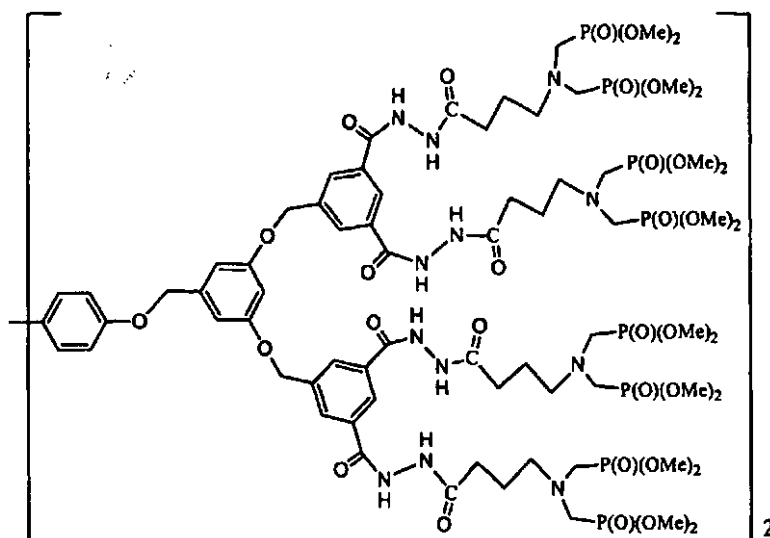


Se añaden 0,11 mmoles de dendrímero PAE con extremos aza-bis-fosfonato de la etapa 1 bajo atmósfera inerte 4 ml de acetonitrilo recientemente destilado y la mezcla se enfría hasta 0°C. Se añaden entonces gota a gota 3,87 mmoles de BrTMS (o bien 35,2 equivalentes). La mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos y después bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 horas suplementarias. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y después se metanoliza y se hidroliza la mezcla. Después de la liofilización, el residuo seco se lava con una mezcla THF/éter (1/9). La adición de 1 equivalente de NaOH (0,1955N en disolución acuosa) por función PO_3H_2 de la superficie lleva a la sal de sodio correspondiente. Después de la liofilización, el producto se obtiene con un rendimiento del 75%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{COCD}_3$) $\delta = 19,1$ ppm.

Ejemplo 70: Dendrímeros de tipo poliariléter con extremos ácido fosfónico derivado del ácido butírico

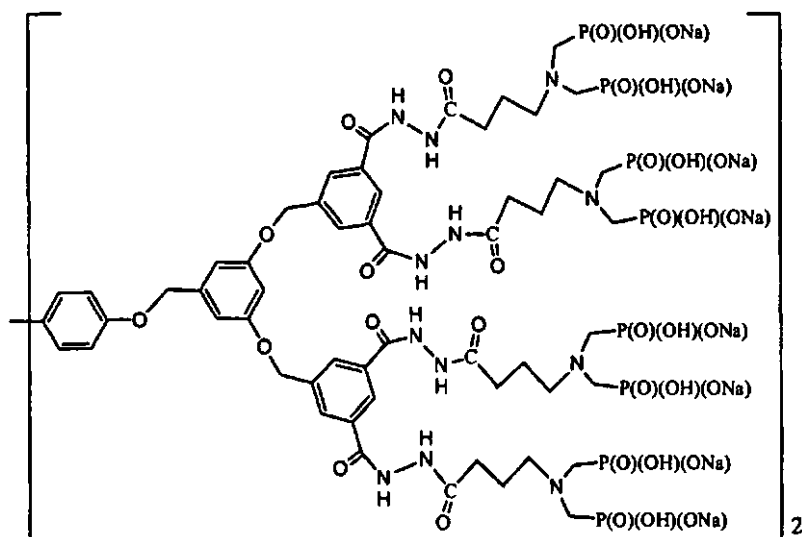
Etapas 1: acoplamiento del ácido butírico amino-[bis-(dimetoxi-fosforilmetil)] con un dendrímero de segunda generación de tipo poliariléter



Se ponen 2 mmoles de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenido en el Ejemplo 51 ($n = 3$) en disolución en 4 ml de DMF seco a 0°C. Se añaden entonces 1,2 equivalentes de HOBt y se mantiene la agitación a 0°C durante 30 minutos. Se añaden 1,2 equivalentes de DCC y la mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y después durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se lleva de nuevo a 0°C y se añaden 225 mg (0,18 mmoles) de dendrímero PAE que posee 8 extremos hidrazida en disolución en 2 ml de DMF seco. La agitación se mantiene durante 30 minutos a 0°C y después durante 24 horas a temperatura ambiente. El precipitado se elimina sobre un filtro milipore (5μ) y después se liofiliza el DMF. El producto se trata tres veces mediante el procedimiento siguiente: disolución en un volumen mínimo de diclorometano y después precipitación en un gran volumen de dietiléter. El dendrímero se aísla con un rendimiento del 68%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 30,2$ ppm.

Etapla 2: dendrímero PAE de segunda generación con extremos [(carbamoilpropil-amino)-metil]-ácido fosfónicos (sal de Na)

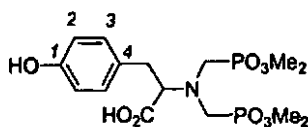


A 0,11 mmoles de dendrímero con extremos aza-bis-fosfonato de la etapa 1 se añaden en atmósfera inerte 4 ml de acetonitrilo recientemente destilado y la mezcla se enfría a 0°C . Se añaden entonces gota a gota 3,87 mmoles de BrTMS (o bien 35,2 equivalentes). La mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos y después bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 horas suplementarias. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y después se metanoliza y se hidroliza la mezcla. Después de la liofilización, el residuo seco se lava con una mezcla THF/éter (1/9). La adición de 1 equivalente de NaOH (0,1955N en disolución acuosa) por función PO_3H_2 de la superficie lleva a sal de sodio correspondiente. Después de la liofilización, el producto se obtiene con un rendimiento del 71%.

RMN $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{COCD}_3$) $\delta = 10,4$ ppm.

Ejemplo 71: síntesis de un dendrímero de superficie tirosina aza-bis-fosfonato

Etapla 1: derivado bis fosfonato de la tirosina



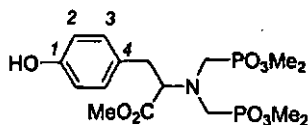
A una suspensión de (D-L) tirosina (2g, 11,05 mmoles) en 4 ml de THF se añaden formaldehído acuoso (2,5 ml, 30,8 mmoles, 2,8 eq.) y fosfito de dimetilo (3 ml, 32,7 mmoles, 2,96 eq.). La suspensión se agita durante una noche a temperatura ambiente y la disolución homogénea resultante se concentra a presión reducida. El residuo se lava 2 veces con 15 ml de AcOEt y 2 veces con 15 ml de CH_2Cl_2 . El sólido se seca después a presión reducida. El fenol bis fosfonato se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 85%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD , 81,01 MHz): $\delta = 31,0$ (s, $\text{P}=\text{O}$).

RMN ^1H (CD_3OD , 200,13 MHz): $\delta = 2,81$ (dd, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 14,1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,4$ Hz, CHHCH); 3,04 (dd, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 14,1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz, CHHCH); 3,22-3,51 (m, 4H, PCH_2); 3,70 (d, 6H, $^3J_{\text{HP}} = 8,1$ Hz, POMe); 3,76 (d, 6H, $^3J_{\text{HP}} = 8,1$ Hz, POMe); 4,21 (t, $^3J_{\text{HP}} = 7,3$ Hz, CH); 6,70 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, $\text{C}^2\text{-H}$); 7,13 (d, 2H, $^3J_{\text{HP}} = 8,5$ Hz, $\text{C}^3\text{-H}$).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CD_3OD , 62,89 MHz): $\delta = 35,0$ (s, CH_2); 47,3 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 167,3$ y $^3J_{\text{CP}} = 9,3$ Hz, PCH_2); 52,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,0$ Hz, POMe); 53,3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,0$ Hz, POMe); 66,6 (t, $^3J_{\text{CP}} = 6,9$ Hz, CH); 115,4 (s, C^2); 129,2 (s, C^4); 130,9 (s, C^3); 156,4 (s, C^1); 173,8 (COOH).

Etapla 2: metilación del ácido



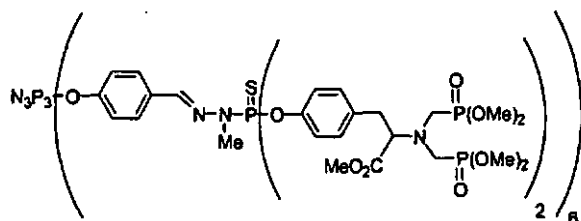
Una disolución de tirosina bis-fosfonato sintetizada en la etapa anterior (760 mg, 1,79 mmoles) en 12 ml de metanol se calienta a reflujo durante 36 horas en presencia de una cantidad catalítica de ácido para-tolueno sulfónico. Después del enfriamiento, la disolución se filtra y después se concentra a presión reducida. El aceite residual se lava con una mezcla éter/ pentano y después se precipita en una mezcla THF/Et₂O/pentano con un rendimiento del 93%.

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃, 121,5 MHz): δ = 29,6 (s, P=O).

RMN ¹H (CDCl₃, 200,13 MHz): δ = 2,87 (dd, 2H, ²J_{HH} = 13,7 Hz y ³J_{HH} = 8,0 Hz, CHHP); 3,17 (dd, 2H, ²J_{HH} = 16,0 Hz y ²J_{HP} = 5,7 Hz, CHHP); 3,29 (t, 2H, ²J_{HH} = ²J_{HP} = 16,0 Hz, CHHP); 3,59 (s, 3H, COOMe); 3,69 (d, 6H, ³J_{HP} = 11,8 Hz, POME); 3,70 (d, 6H, ³J_{HP} = 10,6 Hz, POME); 4,38 (t, 1H, ³J_{HH} = 7,0 Hz, CH); 6,76 (d, 2H, ³J_{HH} = 8,3 Hz, C²-H); 7,08 (d, 2H, ³J_{HH} = 8,3 Hz, C³-H); 8,50 (sl, OH).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75,5 MHz): δ = 35,6 (s, CH₂Ph); 47,6 (dd, ¹J_{CP} = 166,8 Hz y ³J_{CP} = 9,8 Hz, PCH₂); 51,8 (s, OMe); 53,9 (d, ³J_{CP} = 6,8 Hz, POME); 53,8 (d, ³J_{CP} = 6,8 Hz, POME); 66,5 (t, ³J_{CP} = 6,8 Hz, CH); 115,7 (s, C²); 128,2 (s, C⁴); 130,7 (s, C³); 156,2 (s, C¹); 172,6 (s, CO₂Me).

Etapa 3: injerto sobre dendrímero



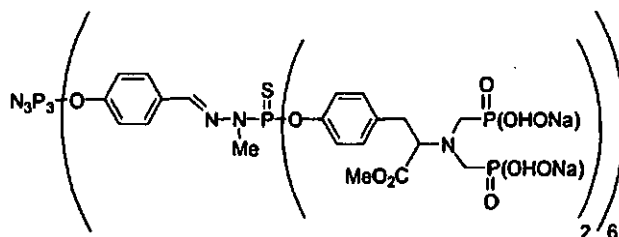
A una disolución de dendrímero Gc1 (143 mg, 78,3 μmoles) con terminación S=PCl₂ en el THF se añaden 12,2 equivalentes de fenol sintetizado en la etapa anterior (420 mg, 0,956 mmoles) y 15 equivalentes de Cs₂CO₃ (383 mg, 1,175 mmoles). La suspensión resultante se agita (durante 26 horas) hasta sustitución completa de los cloros (seguido por RMN ³¹P). La mezcla se decanta, el sobrenadante se recoge y el sólido residual se lava con THF. Los sobrenadantes se reúnen y se centrifugan. La disolución límpida obtenida se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en un mínimo de THF y después se precipita con pentano. El sólido obtenido se purifica mediante lavado (THF/Et₂O y CH₂Cl₂/pentano) con un rendimiento del 73%.

RMN ³¹P{¹H} (CDCl₃, 121,5 MHz): δ = 11,5 (s, N₃P₃); 29,6 (s, P=O); 66,4 (s, P=S).

RMN ¹H (CDCl₃, 400,13 MHz): δ = 2,82-3,10 (m, 24H, CH₂Ar); 3,10-3,50 (m, 66H, PCH₂ y NCH₃); 3,62 (d, 72H, ³J_{HP} = 10,6 Hz, POME); 3,68 (d, 72H, ³J_{HP} = 10,6 Hz, POME); 3,75 (s, 36H, COOMe); 4,41 (t, 12H, ³J_{HH} = 6,9 Hz, CH); 7,05 (m, 36H, C²-H y C¹-H); 7,24 (m, 24H, C³-H); 7,61 (m, 18H, C¹-H y CH=N).

RMN ¹³C{¹H} (CDCl₃, 62,89 Hz): δ = 32,8 (d, ²J_{CP} = 11,9 Hz, NCH₃); 35,2 (s, CH₂Ph); 46,9 (dd, ¹J_{CP} = 165,5 y ³J_{CP} = 9,18 Hz, PCH₂); 51,5 (s, OMe); 52,4 (d, ²J_{CP} = 7,4 Hz, POME); 53,1 (d, ²J_{CP} = 6,3 Hz, POME); 65,2 (s, CH); 121,1 (s, C² y C¹); 128,2 (s, C³); 130,5 (s, C¹); 132,0 (s, C⁴); 134,6 (s, C⁴); 138,8 (d, ³J_{CP} = 14,0 Hz, CH=N); 149,1 (d, ²J_{CP} = 6,5 Hz, C¹); 151,2 (sl, C⁰); 171,8 (s, CO₂Me).

Etapa 4: dendrímero fosforado de primera generación con extremos ácido bisfosfónico (sal de Na)

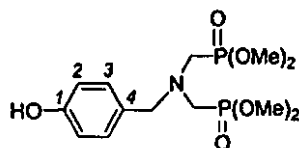


A una disolución de dendrímero con terminaciones fosfonato de dimetilo sintetizado en la etapa anterior (150 mg, 22,5 μ moles) en el acetonitrilo se añaden, a 0°C bajo flujo de argón, 75 equivalentes (222 μ l, 1,68 mmoles) de bromotrimetilsilano. La disolución se agita durante una noche a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. Se añaden 5 ml de metanol y la mezcla se agita vigorosamente durante 2 horas. El metanol se elimina a presión reducida y el residuo se lava con éter destilado, después con agua y con metanol. El sólido se seca a presión reducida hasta la obtención de un polvo. Una disolución de sosa (0,1966 M, 2,72 ml, 24 eq.) se añade lentamente sobre el sólido. La disolución obtenida se filtra y después se liofiliza. El dendrímero con terminaciones aminoácido bis-fosfónico se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 91%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$ 81,01 MHz): δ = 12,6 (s, N_3P_3); 20,9 (s, $\text{P}=\text{O}$); 67,5 (sl, $\text{P}=\text{S}$).

Ejemplo 72: síntesis de un dendrímero de superficie bencil-aza-bis-fosfonato

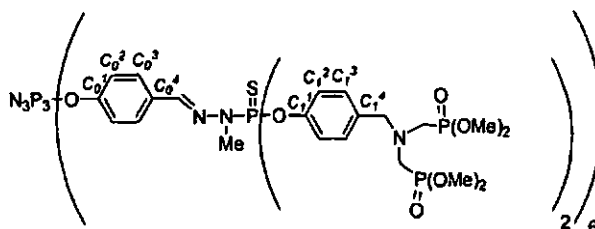
Etapas 1: fenol azabisfosfonato



A una disolución de 4-hidroxibencilamina (500 mg, 4,06 mmoles) en el THF (7 ml) se añade una disolución acuosa de formaldehído (37% en agua, 990 μ l, 12,19 mmoles, 3 eq.). Después de 30 minutos de agitación, se añaden 3 equivalentes (1,12 ml, 12,2 mmoles) de fosfito de dimetilo. La disolución se agita a temperatura ambiente durante 48 horas y después se vierte en 150 ml de AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución de NaHCO_3 y de salmuera y después se seca sobre MgSO_4 y se concentra a presión reducida. El residuo se cromatografía sobre columna de gel de sílice (eluyente: acetona/MeOH; 95:5) con un rendimiento del 72%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,01 MHz): δ = 31,2 (s, $\text{P}=\text{O}$).

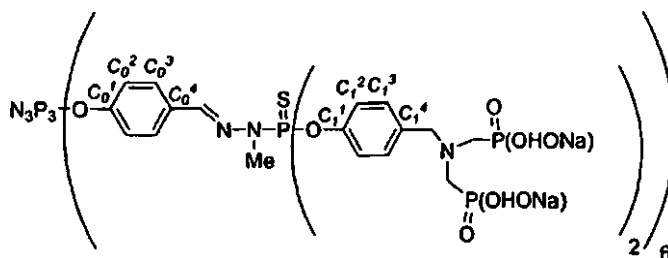
Etapas 2: injerto sobre dendrímero fosforado de primera generación



A una disolución de dendrímero Gc1 (105 mg, 57,6 μ moles) con terminación $\text{S}=\text{PCl}_2$ en el THF se añaden 13 equivalentes (275 mg, 0,75 mmoles) de fenol sintetizado en la etapa anterior (solubilizado en el THF) y 15 equivalentes (281 mg, 0,864 mmoles) de Cs_2CO_3 . La suspensión resultante se agita hasta sustitución completa de los cloros (seguido por RMN ^{31}P). La mezcla se decanta, el sobrenadante se recoge y el sólido residual se lava con el THF. Los sobrenadantes se reúnen y se centrifugan. La disolución límpida obtenida se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en un mínimo de THF y después se precipita con pentano. El sólido obtenido se purifica mediante lavado (THF/pentano y THF/ Et_2O) con un rendimiento del 90%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,01 MHz): δ = 11,3 (s, N_3P_3); 31,0 (s, $\text{P}=\text{O}$); 65,6 (s, $\text{P}=\text{S}$).

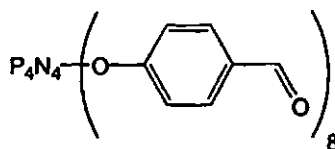
Etapas 3: dendrímero fosforado de primera generación con extremos ácido bisfosfónico (sal de Na)



A una disolución de dendrímero con terminaciones fosfonato de dimetilo sintetizado en la etapa anterior (180 mg, 31 μ moles) en acetonitrilo se añaden, a 0°C bajo flujo de argón, 60 equivalentes (245 μ l, 1,86 mmoles) de bromotrimetilsilano. La disolución se agita durante una noche a temperatura ambiente y después se concentra a presión reducida. Se añaden 5 ml de metanol y la mezcla se agita vigorosamente durante 2 horas. El metanol se elimina a presión reducida y el residuo se lava con éter destilado, después con agua y con metanol. El sólido se seca a presión reducida hasta la obtención de un polvo. Se añade una disolución de sosa (0,1966 M, 3,78 ml, 24 eq.) lentamente sobre el sólido. La disolución obtenida se filtra y después se liofiliza. El aminoácido bis-fosfónico se obtiene en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 92%.

10 RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 81,01 MHz): δ = 10,8 (sl, P=O); 11,1 (sl, N_3P_3); 65,2 (s, P=S).

Ejemplo 73: Síntesis del núcleo ciclotetrafosfaceno octaaldehído



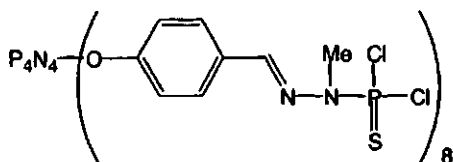
15 En 100 ml de tetrahidrofurano se añaden octaclorociclotetrafosfaceno (2,15 mmoles, 1g) e hidruro de sodio (18,9 mmoles, 454 mg), el conjunto se pone a -20°C con una agitación magnética. Y después se añade gota a gota el 4-hidroxibenzaldehído (18,9 mmoles, 2,31 g) en disolución en el THF (20 ml). Después de la adición, la mezcla remonta lentamente hasta temperatura ambiente y después se deja bajo agitación durante 48 horas. Después de la filtración sobre celita, el producto se lava varias veces con metanol frío para quitar el exceso de sal de sodio del 4-hidroxibenzaldehído. El producto se obtiene en forma de polvo blanco con un rendimiento del 90%.

20 RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = -10,5 (s, P) ppm.

25 RMN ^1H (CDCl_3): δ = 7,04 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, 16H, CH_{arom}); 7,56 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,6 Hz, 16H, CH_{arom}); 9,68 (s, 8H, $\text{CH}=\text{O}$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 121,9 (s, C_0^2); 132,1 (s, C_0^3); 134,6 (s, C_0^4); 155,7 (s, C_0^1); 191,5 (s, CHO) ppm.

30 Ejemplo 74: Síntesis de un dendrímero de núcleo ciclotetrafosfazeno y con superficie dicloro-tio-fosforhidrazida

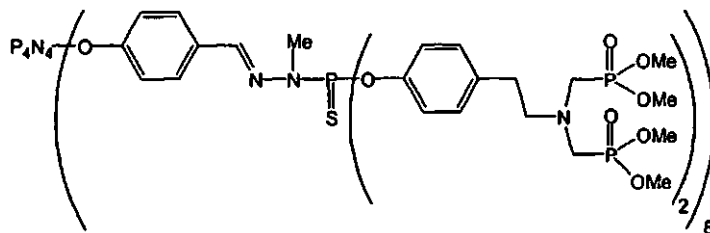


35 El núcleo ciclotetrafosfaceno octaaldehído obtenido en el Ejemplo 73 (0,87 mmoles, 1g) se coloca sin disolvente en un matraz. Se añade sobre este polvo rápidamente y a -20°C la dicloro-tio-fosforhidrazida (7,66 mmoles, 33,3 ml) en disolución en cloroformo a 0,23 mol.L $^{-1}$. Una vez terminada la adición la mezcla se mantiene bajo agitación magnética y a temperatura ambiente durante 12 horas. Se evapora el disolvente de la mezcla de reacción y después se recoge tres veces el producto en un mínimo de tetrahidrofurano para precipitarlo en pentano. El producto se aísla en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 86%.

40 RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 65,7 (s, P_1); -10,0 (s, P_0) ppm.

45 RMN ^1H (CDCl_3): δ = 3,47 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 14,0 Hz, 24H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); 7,04 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, 16H, CH_{arom}); 7,56 (ancho d, $^4J_{\text{HP}}$ = $^3J_{\text{HH}}$ = 8,6 Hz, 24H, CH_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 31,9 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 12,9 Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); 121,2 (s, C_0^2); 128,5 (s, C_0^3); 130,8 (s, C_0^4); 140,7 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 18,8 Hz, $\text{CH}=\text{N}$); 152,3 (s, C_0^1) ppm.

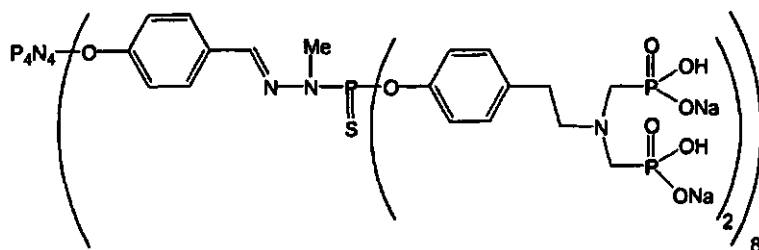
Ejemplo 75: Síntesis de un dendrímero de núcleo ciclotetrafosfaceno y con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina

A una disolución de dendrímero de núcleo ciclotetrafosfaceno y con superficie dicloro-tio-fosforhidrazida obtenido en el ejemplo 74 (0,41 mmoles, 1 g) en THF anhidro (10 ml) se añaden carbonato de cesio (14,4 mmoles, 4,68 g) y fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenida en el Ejemplo 31 (7,23 mmoles, 2,8 g). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra la mezcla final sobre celita con THF a fin de separar las sales. Por último, el producto final se lava por precipitación en una mezcla pentano/éter 1/1, el producto final se aísla en forma de polvo blanco con un rendimiento del 80%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 66,8$ (s, P_1); $30,2$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); $-9,4$ (s, P_0) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,67$ (ancho t, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 32H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); $2,96$ (ancho t, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 32H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); $3,10$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 9,57$ Hz, 64H, $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); $3,14$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 11,8$ Hz, 24H, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); $3,64$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 192H, $-\text{P}(\text{O})(\text{O-CH}_3)_2$); $6,8\text{-}7,8$ (m; 104H, CH_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 32,9$ (ancho s, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); $32,9$ (ancho s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); $49,3$ (dd, $^1J_{\text{CP}} = 157,6$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 6,7$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); $52,6$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 4,1$ Hz, $-\text{P}(\text{O})(\text{O-CH}_3)_2$); $58,1$ (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); $121,2$ (s, C_0^2); $121,2$ (d, $^3J_{\text{CP}} = 3,6$ Hz, C_1^2); $128,2$ (s, C_0^3); $129,9$ (s, C_1^3); $131,7$ (s, C_0^4); $136,6$ (s, C_1^4); $138,9$ (d, $^3J_{\text{CP}} = 16,0$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$); $148,9$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,1$ Hz, C_1^1); $151,8$ (ancho s, C_0^1) ppm.

Ejemplo 76: Síntesis de un dendrímero de núcleo ciclotetrafosfazeno y con superficie aza-bis-fosfónico derivado de la tiramina

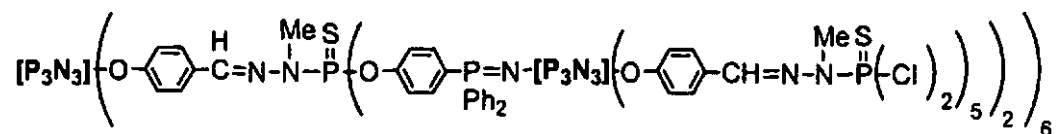
A una disolución de dendrímero de primera generación con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina y de núcleo ciclotetrafosfaceno obtenido en el Ejemplo 75 ($8,27 \cdot 10^{-2}$ mmoles, 570 mg), a 0°C en acetonitrilo (5 ml), se añade lentamente bromotrimetilsilano (5,82 mmoles, 777 μl). Una vez terminada la adición se deja la mezcla volver a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evapora entonces hasta sequedad y después se añade 1 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente y se deja la mezcla durante una hora bajo agitación. El producto se evapora después hasta sequedad y la misma operación se efectúa con 1 ml de agua. Después de la liofilización, el residuo se lava varias veces con éter. Siendo el producto totalmente insoluble en los disolventes orgánicos, éste se transforma en su mono-sal de sodio en presencia de una disolución de hidróxido de sodio dosificada. La disolución resultante se liofiliza para dar el dendrímero en forma de un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 52%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 67,7$ (s, P_1); $10,1$ (ancho s, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{ONa})$); $8,7$ (ancho s, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{ONa})$); $-9,5$ (s, P_0) ppm.

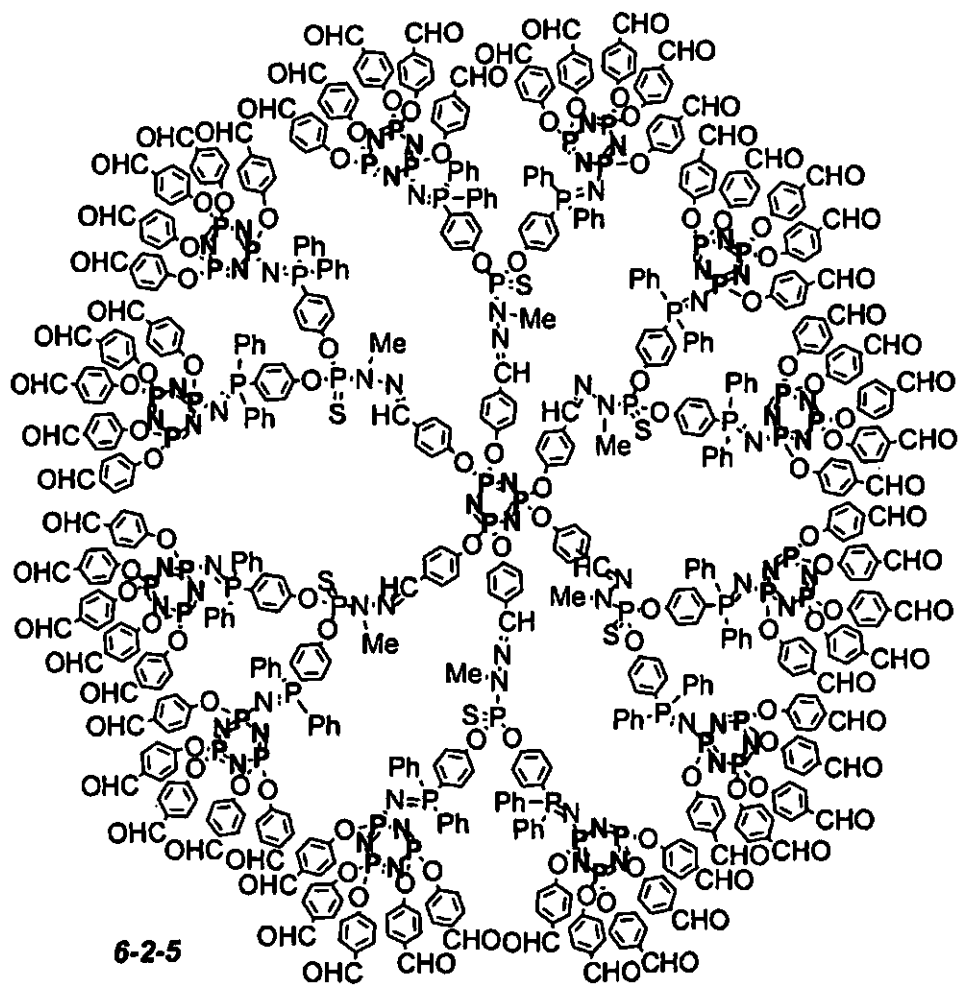
RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 2,5\text{-}4,2$ (m, 152H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$, $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OH})(\text{ONa})$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); $4,84$ (ancho s, 32H, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{ONa})$); $6,7\text{-}8,1$ (m, 104H, CH_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

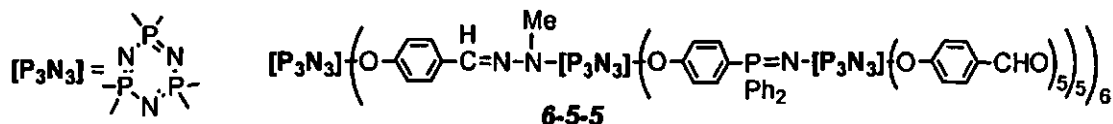
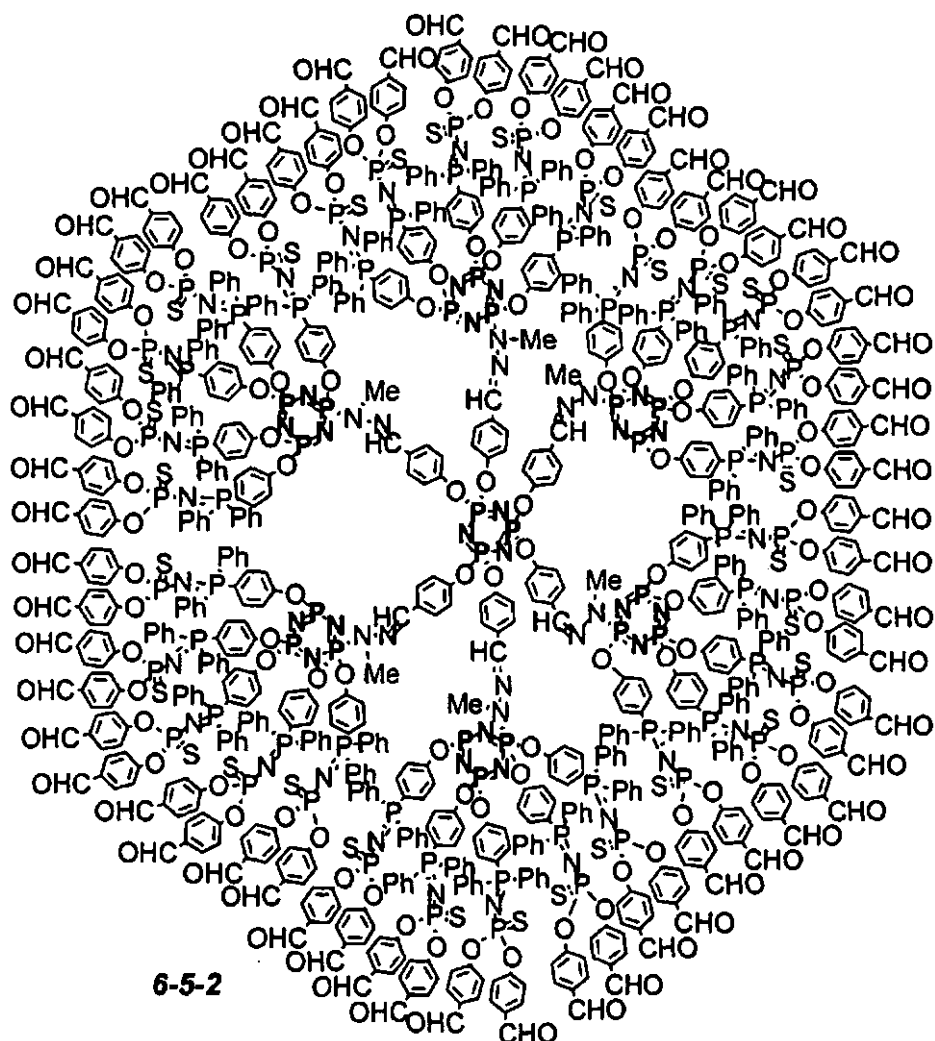
RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 31,4$ (ancho s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); $35,1$ (ancho s, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); $55,5$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 169,2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OH})(\text{ONa})$); $59,9$ (ancho s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); $121,6$ (ancho s, C_0^2 , C_1^2); $123,9$ (ancho s, C_1^3); $130,8$ (ancho s, C_0^3); $133,2$ (ancho s, C_1^4); $136,8$ (ancho s, C_0^4); $142,7$ (ancho s, $\text{CH}=\text{N}$); $151,7$ (ancho s, C_1^1); $153,8$ (ancho s, C_0^1) ppm.

Ejemplo 77: Síntesis del dendrímero de tipo 6-2-5-2 con superficie diclorotiofosforhidrazida



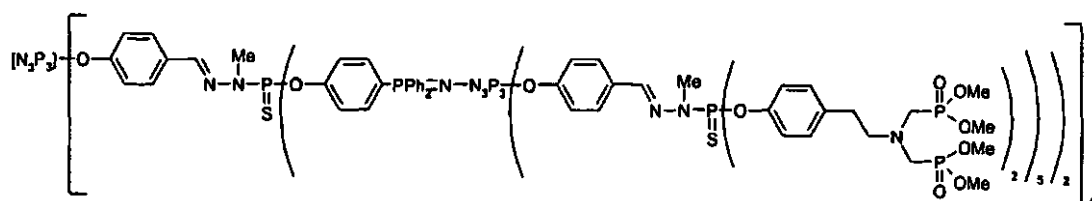
- 5 Los dendrímeros hiperdensos de tipo 6-2-5, 6-5-2, 6-5-5 utilizados y definidos a continuación han sido descritos en V. Maraval *et al.* Angew. Chem. Int. Ed. (2003) 42, 1822.





- 5 A una disolución de dendrímero de tipo 6-2-5 con extremos aldehído (250 mg, $18,1 \cdot 10^{-3}$ mmoles) en 2 ml de cloroformo se añade a -30°C un ligero exceso (1,1 equivalentes por función aldehído) de una disolución de N-metildiclorotiofosforhidrazida a 0,2 M en cloroformo. Después de la agitación durante 5 a 60 minutos a una temperatura comprendida entre -30 y 0°C , la mezcla se filtra sobre celita y después se precipita mediante adición de pentano. El
10 polvo obtenido se disuelve en un mínimo de THF y después se precipita con pentano, y por último se seca para ser aislada con un rendimiento final de 92%.

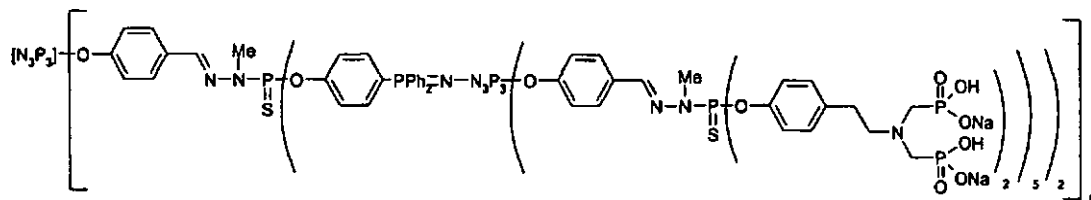
Ejemplo 78: Síntesis del dendrímero de tipo 6-2-5-2 con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina



- 15 A una disolución de dendrímero de tipo 6-2-5-2 (200 mg, $8,5 \cdot 10^{-3}$ mmoles) con superficie diclorotiofosforhidrazida obtenida en el Ejemplo 31 en THF (2 ml) se añade carbonato de cesio (1,019 mmoles, 0,332 g) y después se añade el fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina (0,510 mmoles, 195 mg). Se deja la mezcla bajo agitación
20 durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra la mezcla final sobre celita a fin de separar las sales.

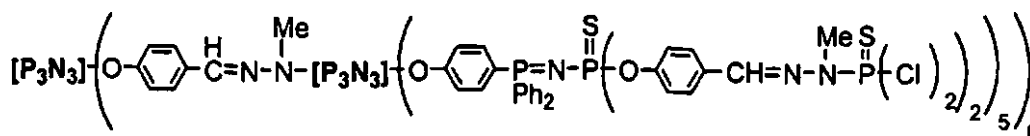
Por último, el producto final se lava por precipitación en pentano y se aísla con un rendimiento del 85%.

Ejemplo 79: Síntesis del dendrímero de tipo 6-2-5-2 con superficie aza-bis-dimetil-fosónico derivado de la tiramina



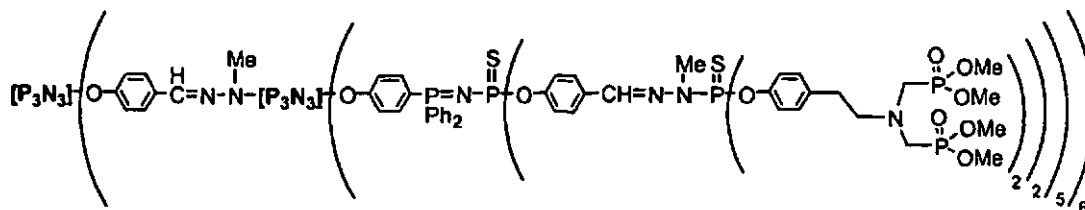
A una disolución de dendrímero de tipo 6-2-5-2 (200 mg, $3,08 \cdot 10^{-3}$ mmoles) con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenida en el Ejemplo 78 a 0°C en acetonitrilo (5 ml) se añade lentamente bromotrimetilsilano (1,1 equivalentes por grupo metoxi). Una vez terminada la adición se deja la mezcla volver a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evapora entonces hasta sequedad y después se añade 1 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente y se deja la mezcla durante una hora bajo agitación. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se lava varias veces con éter puro. El producto se transforma después en su mono sal de sodio en presencia de sosa (1 equivalente de NaOH por terminación ácido fosfónico). La disolución resultante se liofiliza para dar el dendrímero en forma de un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 52%.

Ejemplo 80: Síntesis del dendrímero de tipo 6-5-2-2 con superficie diclorotiofosforhidrazida



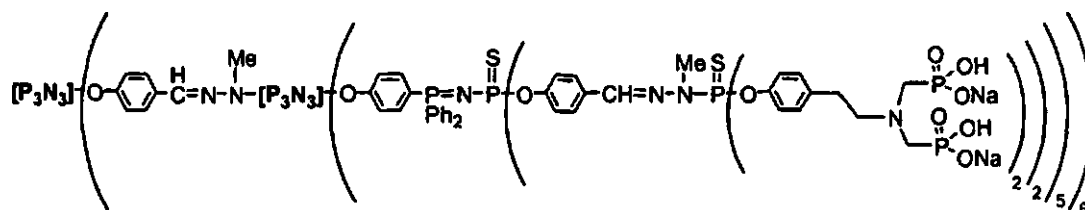
A una disolución de dendrímero de tipo 6-5-2 (250 mg) en 2 ml de cloroformo se añade a -30°C un ligero exceso (1,1 equivalentes por función aldehído) de una disolución de N-metil-diclorotiofosforhidrazida a 0,2 M en el cloroformo. Después de la agitación durante 5 a 60 minutos a una temperatura comprendida entre -30 y 0°C la mezcla se filtra sobre celita y después se precipita mediante adición de pentano. El polvo obtenido se disuelve en un mínimo de THF y después se precipita con pentano y por último se seca para ser aislado con un rendimiento final de 90%.

Ejemplo 81: Síntesis del dendrímero de tipo 6-5-2-2 con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina



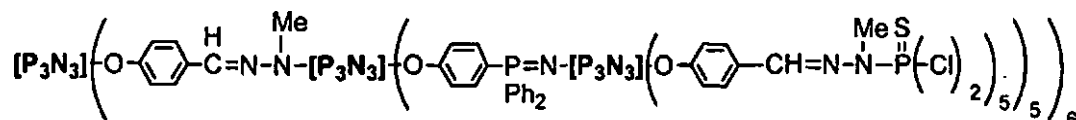
A una disolución de dendrímero de tipo 6-5-2-2 (200 mg) de superficie diclorotiofosforhidrazida en THF (2 ml) se añade carbonato de cesio (2,05 equivalentes por cloro terminal) y después se añade el fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenida en el Ejemplo 31 (1,03 equivalentes por cloro terminal). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra la mezcla final sobre celita a fin de separar las sales. Por último el producto final se lava por precipitación en pentano y se aísla con un rendimiento del 88%.

Ejemplo 82: Síntesis del dendrímero de tipo 6-5-2-2 con superficie aza-bis-dimetil-fosónico derivado de la tiramina



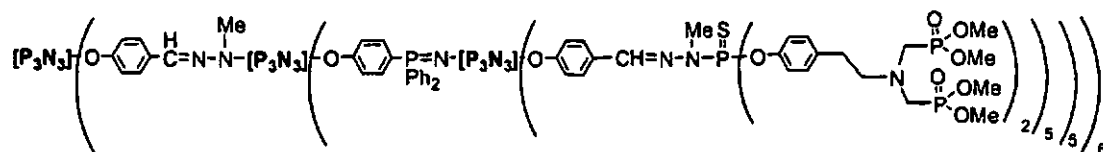
A una disolución de dendrímero de tipo 6-5-2-2 (200 mg) con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenido en el ejemplo 81 a 0°C en acetonitrilo (5 ml) se añade lentamente bromotrimetilsilano (1,1 equivalentes por grupo metoxi). Una vez terminada la adición la mezcla se deja volver a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evapora entonces hasta sequedad y después se añade 1 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente y se deja la mezcla durante una hora bajo agitación. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se lava varias veces con éter puro. El producto se transforma después en su mono sal de sodio en presencia de sosa (1 equivalente de NaOH por terminación ácido fosfónico). La disolución resultante se liofiliza para dar el dendrímero en forma de un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 61%.

Ejemplo 83: Síntesis del dendrímero de tipo 6-5-5-2 con superficie diclorotiofosforhidrazida



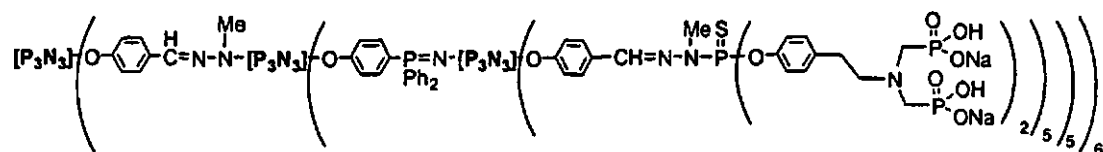
A una disolución de dendrímero de tipo 6-5-5 (250 mg) en 2 ml de cloroformo se añade a -30°C un ligero exceso (1,1 equivalentes por función aldehído) de una disolución de N-metil-diclorotiofosforhidrazida a 0,2 M en el cloroformo. Después de la agitación durante 5 a 60 minutos a una temperatura comprendida entre -30 y 0°C la mezcla se filtra sobre celita y después se precipita mediante adición de pentano. El polvo obtenido se disuelve en un mínimo de THF y después se precipita con pentano y por último se seca para ser aislado con un rendimiento final de 93%.

Ejemplo 84: Síntesis del dendrímero de tipo 6-5-5-2 con superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina



A una disolución de dendrímero de tipo 6-5-5-2 (250 mg) de superficie diclorotiofosforhidrazida en THF (2 ml) se añade carbonato de cesio (2,05 equivalentes por cloro terminal) y después se añade el fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenido en el Ejemplo 31 (1,03 equivalentes por cloro terminal). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra la mezcla final sobre celita a fin de separar las sales. Por último, el producto final se lava por precipitación en pentano y se aísla con un rendimiento del 83%.

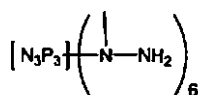
Ejemplo 85: Síntesis del dendrímero de tipo 6-5-5-2 de superficie aza-bis-dimetil-fosforico derivado de la tiramina



A una disolución de dendrímero de tipo 6-5-5-2 (250 mg) de superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenido en el ejemplo 84 a 0°C en acetonitrilo (5 ml) se añade lentamente bromotrimetilsilano (1,1 equivalentes por grupo metoxi). Una vez terminada la adición la mezcla se deja volver a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evapora entonces hasta sequedad y después se añade 1 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente y se deja la mezcla durante una hora bajo agitación. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se lava varias veces con éter puro. El producto se transforma después en su mono sal de sodio en presencia de sosa (1 equivalente de NaOH por terminación ácido fosfónico). La disolución resultante se liofiliza para dar el dendrímero en forma de un polvo blanco. El producto final se aísla con un rendimiento del 66%.

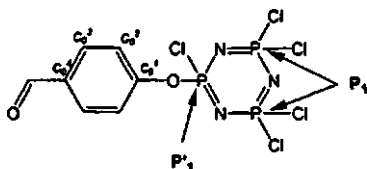
Ejemplo 86: síntesis de un dendrímero hiperdenso de núcleo N_3P_3 y portador de 30 extremos ácido aza-bis-fosfónicos derivado de la tiramina

Etapas 1: síntesis del hexa(N-metilhidrazino) ciclotrifosfaceno



Esta molécula se ha descrito por J.P. Majoral *et al.* en *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 1477 y *Inorg. Chem.* 1994, 33, 6351.

Etapa 2: síntesis del pentacloro-(4-formilfenoxi)ciclotrifosfaceno

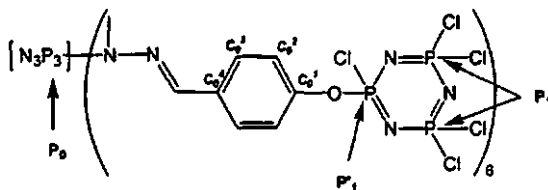


A una disolución que contiene 4,8 g de hexaclorociclotrifosfaceno (13,8 mmoles) en THF (200 ml), se añade a 0°C y en atmósfera inerte, 500 mg de sal de sodio del 4-hidroxibenzaldehído (3,47 mmoles). El medio de reacción se agita durante 12 horas mientras que se deja la temperatura remontar lentamente hasta temperatura ambiente. El producto en bruto de reacción se evapora hasta sequedad y después se purifica mediante cromatografía "ultrarrápida" sobre columna de sílice. El producto se aísla en forma de un aceite translúcido con un rendimiento del 75%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 15,2$ (t, $^2J_{\text{PP}} = 62,0$ Hz, P'_1); $26,0$ (d, $^2J_{\text{PP}} = 62,0$ Hz, P_1) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,43$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, $\text{C}_0^2\text{-H}$); $7,95$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 2H, $\text{C}_0^3\text{-H}$); $10,00$ (s, 1H, CHO) ppm.

Etapa 3: síntesis del dendrímero portador de 30 extremos clorados



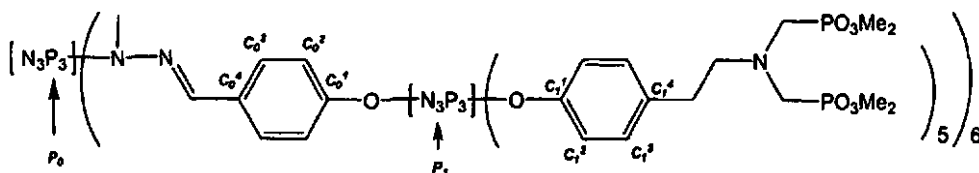
A una disolución que contiene 655 mg de pentacloro-(4-formilfenoxi)ciclotrifosfaceno (1,51 mmoles) en el cloroformo (10 ml) se añade, a temperatura ambiente, 61 mg de hexa(N-metilhidrazino)ciclotrifosfaceno (0,15 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas y media. El producto en bruto de reacción se evapora hasta sequedad y después se purifica mediante cromatografía "ultrarrápida" sobre columna de sílice. El producto se aísla en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 97%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 15,6$ (t, $^2J_{\text{PP}} = 60,0$ Hz, P'_1); $21,7$ (s, P_0); $26,0$ (d, $^2J_{\text{PP}} = 60,0$ Hz, P_1) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200,13 MHz): $\delta = 3,31$ (s, 18H, $\text{CH}_3\text{-N}$); $7,17$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz, 12H, $\text{C}_0^2\text{-H}$); $7,52$ (s, 6H, CH=N); $7,62$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz, 12H, $\text{C}_0^3\text{-H}$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50,32 MHz): $\delta = 32,4$ (s, $\text{CH}_3\text{-N}$); $121,4$ (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,2$ Hz, C_0^2); $127,9$ (d, $^4J_{\text{CP}} = 1,2$ Hz, C_0^3); $134,7$ (dl, $^4J_{\text{CP}} = 2,3$ Hz, C_0^4); $135,2$ (sl, CH=N); $149,0$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 10,2$ Hz, C_0^1) ppm.

Etapa 4: Síntesis del dendrímero con extremos fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina



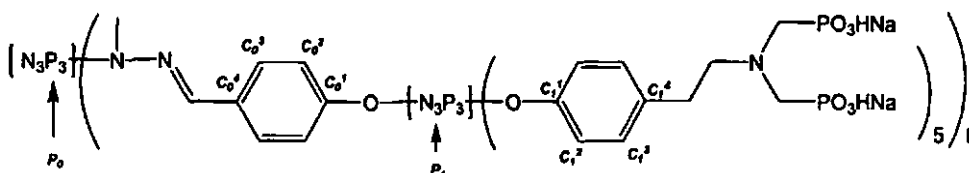
A una disolución de 597 mg de fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenido en el ejemplo 31 (1,55 mmoles) en el THF (8 ml) se añaden a temperatura ambiente 150 mg del dendrímero portador de 30 extremos clorados (0,05 mmoles), y después 1,11 g de carbonato de cesio (3,42 mmoles). El medio de reacción se agita durante 12 horas. Las sales de cesio se retiran por dilución (20 ml de THF) y centrifugación del producto en bruto de reacción. Unos lavados THF/pentano permiten aislar el producto en forma de un aceite con un rendimiento del 70%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (acetona d_6 , 81 MHz): $\delta = 12,9$ (sl, P_1); 20,7 (s, P_0); 30,2 (s, PO_3Me_2); 30,3 (s, PO_3Me_2) ppm.

RMN ^1H (acetona d_6 , 500,33 MHz): δ = 2,79 (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 24H, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}}$); 2,87 (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 36H, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}}$); 3,07 (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 24H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2\text{-N}}$); 3,10 (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 6,5$ Hz, 36H, $\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2\text{-N}}$); 3,22 (d, $^2J_{\text{HP}} = 9,7$ Hz, 48H, N- $\text{CH}_2\text{-P}$); 3,27 (d, $^2J_{\text{HP}} = 9,7$ Hz, 72H, N- $\text{CH}_2\text{-P}$); 3,44 (sl, 18H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 3,68 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,4$ Hz, 144H, P(O)(OCH $_3$)); 3,72 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,4$ Hz, 72H, P(O)(OCH $_3$)); 3,73 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,4$ Hz, 144H, P(O)(OCH $_3$)); 6,85 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz, 24H, $\text{C}_1\text{-}^2\text{-H}$); 6,89 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz, 12H, $\text{C}_1\text{-}^2\text{-H}$); 6,90 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz, 24H, $\text{C}_1\text{-}^2\text{-H}$); 7,01 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz, 12H, $\text{C}_0\text{-}^2\text{-H}$); 7,20 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz, 24H, $\text{C}_1\text{-}^3\text{-H}$); 7,24 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz, 36H, $\text{C}_1\text{-}^3\text{-H}$); 7,67 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz, 12H, $\text{C}_0\text{-}^3\text{-H}$); 7,84 (sl, 6H, CH=N) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (acetona d_6 , 125,81 MHz): δ = 32,3 (sl, $\text{CH}_3\text{-N}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 49,1 (dd, $^1J_{\text{CP}}$ = 156,0 Hz, $^3J_{\text{CP}}$ = 7,6 Hz, $\text{N-CH}_2\text{-P}$); 52,0 (s, $\text{P(O)(OCH}_3\text{)}$); 58,2 (m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 58,3 (m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 120,6 (s, C_1^2); 120,7 (s, C_1^2); 120,9 (sl, C_0^2); 127,6 (s, C_0^3); 130,0 (s, C_1^3); 133,7 (s, C_0^4); 136,1 (sl, CH=N); 136,9 (s, C_1^4); 137,0 (s, C_1^4); 149,0 (sl, C_1^1); 150,7 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 10,2 Hz, C_0^1) ppm.

Etapa 5: Síntesis del dendrímero con extremos sal de sodio del ácido aza-bisfosónico derivado de la tiramina [



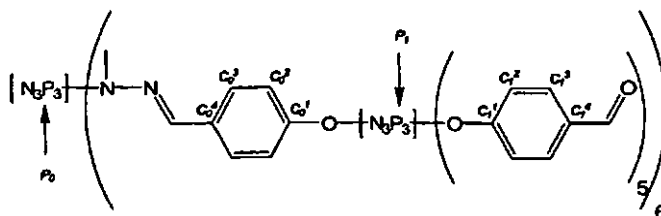
A una disolución a 0°C en atmósfera inerte que contiene 100 mg del dendrímero portador de 30 extremos ácido azabifosfónico derivado de la tiramina (0,008 mmoles) en 3 ml de acetonitrilo se añaden lentamente 132 µl de bromotrimetilsilano (0,997 mmoles). Al final de la adición, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se evapora después hasta sequedad y después se añaden 2,5 ml de metanol a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 1 hora y después se evapora hasta sequedad. Esta operación de metanólisis se repite una segunda vez y después el producto se lava varias veces con éter dietílico.

El producto resultante, por razones de análisis RMN, se transforma después en su sal de sodio. El producto se introduce en primer lugar en agua (1 ml) y después se añaden 2,30 ml de sosa acuosa (0,1966 N). Después de la disolución total del dendrímero, la disolución se liofiliza, lo que permite obtener el dendrímero en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 70%.

RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 81 MHz): $\delta = 10,7$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{ONa})$); 12,5 (sl, P_1); 20,9 (s, P_0) ppm.

Ejemplo 87: síntesis de un dendrímero hiperdenso de núcleo N_3P_3 y portador de 30 extremos ácido alfa-hidroxi-fosónico

Etapa 1: Síntesis del dendrímero con extremos aldehído



A una disolución que contiene 200 mg de dendrímero portador de 30 extremos clorados obtenido en la etapa 3 del Ejemplo 86 (0,07 mmoles) en el THF (8 ml) se añaden a temperatura ambiente 300 mg de sal de sodio del 4-hidroxibenzaldehído (2,1 mmoles). El medio de reacción se agita durante 12 horas. Las sales de sodio se retiran por dilución y centrifugación del producto en bruto de reacción. Unos lavados acetona/pentano permiten aislar el producto en forma de un sólido blanco roto con un rendimiento del 70%.

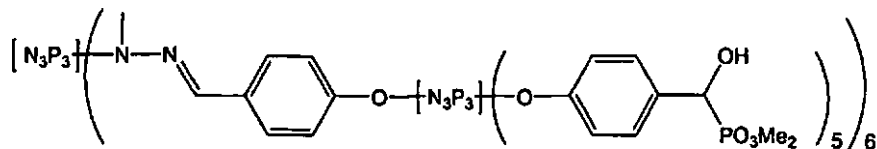
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (acetona d_6 , 81 MHz): $\delta = 11,7$ (ancho s, P_1); 21,3 (s, P_0) ppm.

RMN ^1H (acetona d_6 , 500,33 MHz): δ = 3,51 (s, 18H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 6,91 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, 12H, $\text{C}_0^2\text{-H}$); 7,13 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,6 Hz, 24H, $\text{C}_1^2\text{-H}$); 7,21 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,6 Hz, 12H, $\text{C}_1^2\text{-H}$); 7,23 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,6 Hz, 24H, $\text{C}_1^2\text{-H}$); 7,53 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, 12H, $\text{C}_0^3\text{-H}$); 7,75 (s, 6H, CH=N); 7,76 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,6 Hz, 24H, $\text{C}_1^3\text{-H}$); 7,80 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,6 Hz, 12H, $\text{C}_1^3\text{-H}$); 7,81 (d, $^3J_{\text{HH}}$ =

8,6 Hz, 24H, C₁³-H); 9,94 (s, 6H, CHO); 9,96 (s, 24H, CHO) ppm.

RMN ¹³C{¹H} (acetona d₆, 125,81 MHz): δ = 32,2 (m, CH₃-N); 120,9 (sl, C₀²); 121,2 (s, C₁²); 121,3 (s, C₁²); 121,4 (s, C₁²); 127,6 (s, C₀³); 131,3 (s, C₁³); 131,4 (s, C₁³); 134,0 (s, C₁⁴); 134,1 (s, C₁⁴); 134,2 (s, C₀⁴); 135,7 (m, CH=N); 149,6 (m, C₀¹); 154,3 (m, C₁¹); 154,4 (m, C₁¹); 154,5 (m, C₁¹); 190,6 (s, CHO); 190,9 (s, CHO) ppm.

Etapla 2: Síntesis del dendrímero con extremos α-hidroxifosfonato de dimetilo

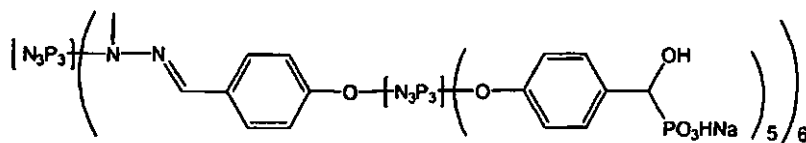


A una disolución que contiene 200 mg del dendrímero portador de 30 extremos benzaldehído (0,037 mmoles) en el THF (1 ml) se añaden a temperatura ambiente 111 μml de dimetilfosfito (1,21 mmoles) y después una gota de trietilamina. El medio de reacción se agita durante 12 horas. El medio de reacción, que se ha vuelto viscoso, se lava después con éter dietílico, lo que permite aislar el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 70%.

RMN ³¹P{¹H} (DMSO d₆, 81 MHz): δ = 11,8 (s, P₁); 20,6 (s, P₀); 27,2 (s, P(O)(OCH₃)₂) ppm.

RMN ¹H (DMSO d₆, 500,33 MHz): δ = 2,21 (m, 18H, CH₃-N); 3,45-3,68 (m, 180H, P(O)(OCH₃)₂); 5,03 (m, 30H, P-CH); 6,31 (ancho d, ³J_{HP} = 14,6 Hz, 30H, CH-OH); 6,91 (m, 72H, C₀²-H, C₁²-H); 7,35 (m, 60H, C₁³-H); 7,54 (m, 12H, C₀³-H); 7,73 (ancho s, 6H, CH=N) ppm.

Etapla 3: Síntesis del dendrímero con extremos sal de sodio del ácido α-hidroxifosfónico



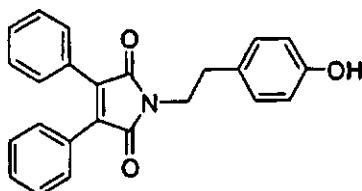
A una disolución de 3 ml de acetonitrilo a 0°C en atmósfera inerte que contiene 100 mg del dendrímero portador de 30 extremos α-hidroxifosfonato de dimetilo (0,011 mmoles) se añaden lentamente 99 μl de bromotrimetilsilano (0,753 mmoles). Al final de la adición, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se evapora después hasta sequedad y después se añaden 2,5 ml de metanol a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 1 hora y después se evapora hasta sequedad. Esta operación de metanólisis se repite una segunda vez y después el producto se lava varias veces con éter dietílico.

El producto resultante, por razones de análisis RMN, se transforma después en su sal de sodio. El producto se introduce en primer lugar en agua (1 ml) y después se añaden 1,74 ml de sosa acuosa (0,1966 N). Después de la disolución total del dendrímero, la disolución se liofiliza, lo que permite obtener el dendrímero en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 70%.

RMN ³¹P{¹H} (D₂O/CD₃CN, 81 MHz): δ = 12,6 (sl, P₁); 19,7 (s, P₀); 20,1 (s, P(O)(OH)(ONa)) ppm.

Ejemplo 88: Síntesis del dendrímero de primera generación de superficie aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina y de núcleo fluorescente:

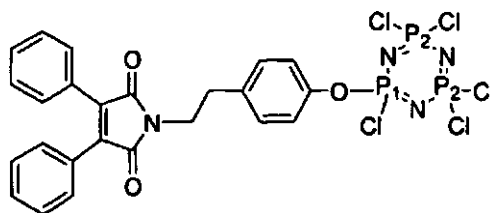
a. Síntesis del fenol fluorescente derivado del anhídrido difenil-maleico:



En un matraz de 250 ml se ponen a temperatura ambiente: anhídrido difenil-maleico (20 mmoles, 5 g), tiramina (40 mmoles, 5,48g), N,N-diisopropiletilamina (14 mmoles, 32 ml), 50 g de fenol utilizado como disolvente, y 50 g de tamiz molecular 4Å. La mezcla se coloca durante 1 hora y media a 150°C y después se enfría hasta temperatura ambiente. El producto se diluye entonces en 1,2 l de diclorometano, se filtra sobre celita y se lava con 1,6 l de ácido clorhídrico acuoso al 4%. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra. El fenol utilizado como disolvente se elimina por sublimación a 70°C. Por último, el producto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente: cloroformo y después éter. El producto final se aísla con un rendimiento del 20%.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 2,93 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,86 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 5,38 (ancho s, 1H, OH); 6,7-7,5 (m, 14H, CH_{arom}) ppm.

b. Síntesis del ciclotrifosfaceno monosustituido por el fenol fluorescente derivado del anhídrido difenil-maleico:

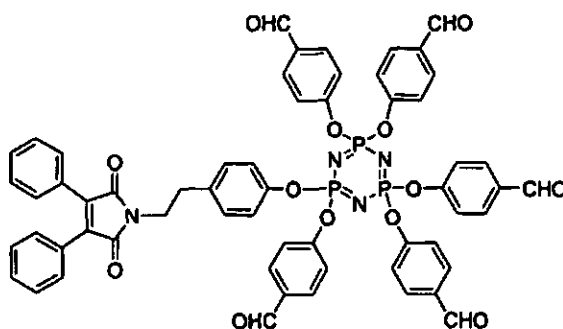


El hexacloro ciclotrifosfaceno (0,403 mmoles, 140 mg) se pone en disolución en 20 ml de tolueno a temperatura ambiente con trietilamina (0,54 mmoles, 100 μl) y el fenol fluorescente (0,277 mmoles, 100 mg) obtenido en la etapa a. El conjunto se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 72 horas y después se filtra sobre celita y se concentra. Por último, el producto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice. Para ello, se utiliza un gradiente de disolvente: en un primer momento hexano puro y después una mezcla hexano/éter 1/1. El producto final se aísla con un rendimiento del 40%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 15,6 (t, P_1); 25,8 (d, P_2) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 3,03 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,91 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 7,2-7,5 (m, 14H, CH_{arom}) ppm.

c. Síntesis del núcleo penta-aldehído monosustituido por el fenol fluorescente derivado del anhídrido difenil-maleico:

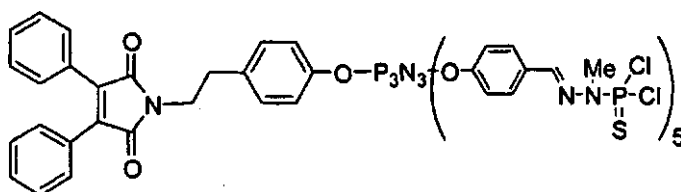


El ciclotrifosfaceno mono-sustituido por el grupo fluorescente, derivado del anhídrido difenil-maleico, (1,07 mmoles, 730 mg) obtenido durante la etapa b, se pone en disolución en THF anhidro (5 ml) con carbonato de cesio (11,8 mmoles, 3,85 g) y 4-hidroxi-benzaldehído (5,57 mmoles, 680 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. El producto final se pone en disolución en un mínimo de THF y se lava por precipitación en pentano. Se aísla con un rendimiento del 80%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 11,7 (s, P) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 2,96 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,83 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,8 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 6,9-7,8 (m, 34H, CH_{arom}); 9,92 (s, 5H, CHO) ppm.

d. Síntesis del dendrímero de primera generación de superficie diclorotiofosfina y de núcleo fluorescente:

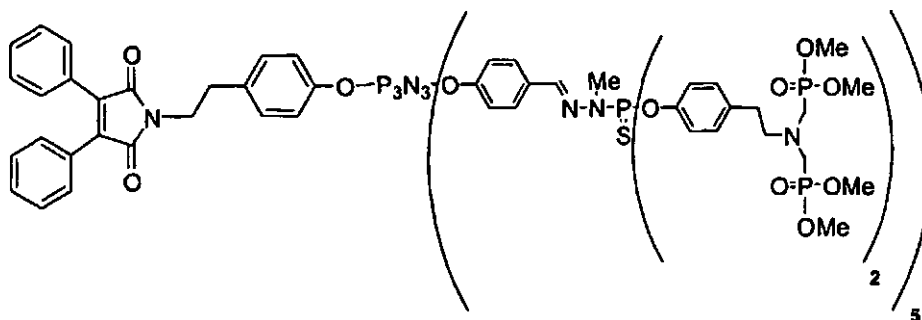


Sobre un núcleo penta-funcional portador del grupo fluorescente, derivado del anhídrido difenil-maleico, (0,279 mmoles, 310 mg), obtenido durante la etapa c, en polvo, se añade a 0°C, hidrazino-dicloro-tiofosfina (7 ml, 0,24 mol.L⁻¹) en disolución en cloroformo. La mezcla se deja bajo agitación magnética y a temperatura ambiente durante 8 horas y después se evapora. Por último, el polvo obtenido se lava tres veces por precipitación en una mezcla diclorometano pentano 1/5. El producto final se aísla con un rendimiento del 76%.

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 66,00 (s, P₁); 65,91 (s, P₁); 11,9 (m, P₀) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,93 (t, ³J_{HH} = 7,8 Hz, 2H, CH₂-CH₂-N); 3,42 (d, ³J_{HP} = 8,9 Hz, 9H, CH₃-N-P₁); 3,48 (d, ³J_{HP} = 8,7 Hz, 6H, CH₃-N-P₁); 3,78 (t, ³J_{HH} = 7,8 Hz, 2H, CH₂-CH₂-N); 6,7-7,7 (m, 34H, CH_{arom}) ppm.

e. Síntesis del dendrímero de primera generación de superficie azabisfosfonato y de núcleo fluorescente:

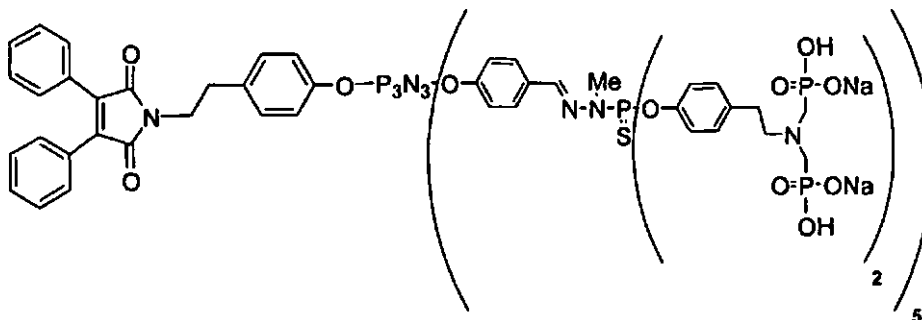


Por último, a una disolución de dendrímero de primera generación portador del grupo fluorescente, derivado del anhídrido difenil-maleico, (0,198 mmoles, 380 mg), obtenido durante la etapa d, en THF anhidro (5 ml) se añade carbonato de cesio (4,16 mmoles, 1,35 g) y el fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina (2,08 mmoles, 736 mg). Se deja la mezcla bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y después se filtra sobre celita la mezcla final a fin de separar las sales. Por último, el producto final se lava por precipitación en pentano y se aísla con un rendimiento del 70%.

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 66,58 (s, P₁); 30,19 (s, PO₃Me₂); 11,8 (s, P₀) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,70 (ancho s, 22H, CH₂-CH₂-N); 3,00 (ancho s, 22H, CH₂-CH₂-N); 3,13 (d, ²J_{HP} = 9,2 Hz, 40H, -CH₂-P(O)(OCH₃)₂); 3,20 (d, ³J_{HP} = 11,8 Hz, 15H, CH₃-N-P₁); 3,68 (d, ³J_{HP} = 10,4 Hz, 96H, -P(O)(OCH₃)₂); 6,6-7,7 (m, 79H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

Ejemplo 89: Síntesis del dendrímero de primera generación de superficie aza-bis-fosónico derivado de la tiramina y de núcleo fluorescente:



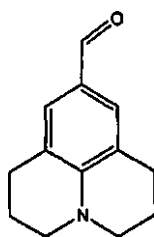
A una disolución de dendrímero de primera generación portador del grupo fluorescente, derivado del anhídrido difenil-maleico, y de superficie aza-bis-dimetil-fosfonato (0,098 mmoles, 500 mg), obtenido en el Ejemplo 88, en el acetonitrilo (10 ml), se añade a 0°C y gota a gota el bromotrimetilsilano (4,3 mmoles, 578 μl). Una vez terminada la adición la mezcla se deja volver hasta temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se evapora entonces

hasta sequedad y después se añade 1 ml de metanol anhidro a temperatura ambiente y se deja la mezcla durante una hora bajo agitación. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se lava varias veces con éter puro. Siendo el producto totalmente insoluble en los disolventes orgánicos, se transforma en su mono-sal de sodio en presencia de una disolución acuosa de sosa (8,6 ml a 0,1955 mol.L⁻¹, para 380 mg de dendrímero). La disolución resultante se liofiliza para dar el dendrímero en forma de un polvo blanco-amarillo. El producto final se aísla con un rendimiento del 51%.

RMN ³¹P-{¹H} (CD₃CN/D₂O): δ = 66,58 (s, P₁); 14,2 (s, P(O)(ONa)(OH)); 11,8 (s, P₀) ppm.

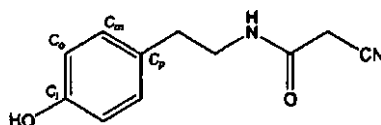
Ejemplo 90: síntesis de un dendrímero fosforado de primera generación portador de un marcador fluorescente derivado de la julolidina con extremos ácido aza-bis-fosfónico derivado de la tiramina

Etapas 1: Síntesis de la 2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-3-formil-benzo(ij)quinolizina (o julolidina paraformilada)



La síntesis de esta molécula se ha realizado siguiendo el procedimiento descrito por M.A. Haidekk *et al.* Chemistry and Biology 2001, 8, 123-131.

Etapas 2: Síntesis de la 2-ciano-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-acetamida

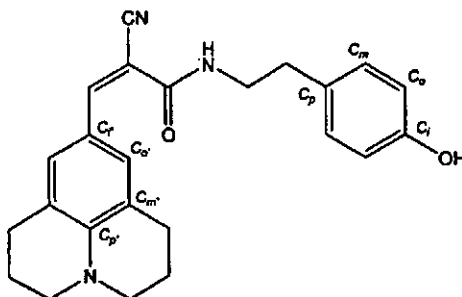


A una disolución que contiene 1,00 g (8,84 mmoles) de cianoacetato de etilo en 13 ml de dimetilformamida en atmósfera inerte se añaden 1,28 g (9,33 mmoles) de tiramina. El conjunto se agita a 110°C durante 4 horas, y después a temperatura ambiente durante 12h. El medio de reacción se diluye después en 100 ml de acetato de etilo y se lava con 50 ml de una disolución acuosa de ácido a pH = 3. La fase acuosa se extrae de nuevo con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida. El sólido viscoso marrón resultante se disuelve después varias veces en tolueno y el azéotropo tolueno/DMF se evapora. Por último, el sólido se lava con diclorometano y con éter. El producto se aísla en forma de un sólido marrón pálido con un rendimiento del 65%.

RMN ¹H (acetona d₆, 200,13 MHz): δ = 2,71 (t, ³J_{HH} = 7,0 Hz, 2H, CH₂-C₆H₄); 3,41 (m, 2H, HN-CH₂); 3,56 (s, 2H, CH₂-CN); 6,76 (d, ³J_{HH} = 8,3 Hz, 2H, C_o-H); 7,05 (d, ³J_{HH} = 8,2 Hz, 2H, C_m-H); 7,52 (sl, 1H, OH); 8,21 (sl, 1H, NH) ppm.

RMN ¹³C{¹H} (acetona d₆, 50,32 MHz): δ = 26,1 (s, CH₂-CN); 35,1 (s, CH₂-C₆H₄); 42,3 (s, HN-CH₂); 116,0 (s, C_o y CN); 130,4 (s, C_m y C_p); 156,6 (s, C_i); 162,7 (s, CO) ppm.

Etapas 3: Síntesis de la 2-ciano-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-(2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-3-formil-benzo(ij)quinolizina)-acrilamida

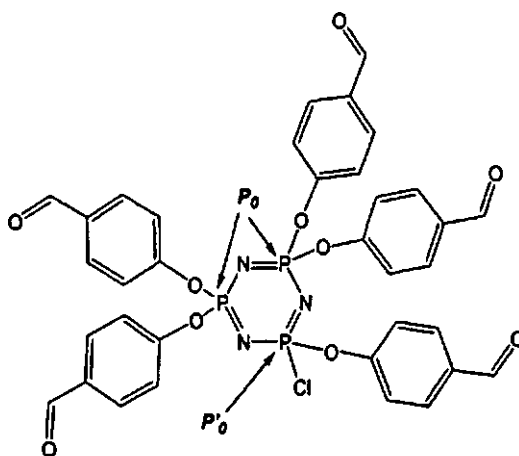


A una disolución de 130 mg (0,646 mmoles) de julolidina formilada en 14 ml de THF se añaden 198 mg (0,969 mmoles) de 2-ciano-N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-acetamida y 360 μ l (2,580 mmoles) de trietilamina. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 18 horas. El disolvente se evapora después a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: diclorometano que contiene 2% de metanol). El producto obtenido ($R_f = 0,29$) se aísla en forma de un sólido naranja con un rendimiento del 67%.

RMN ^1H (DMSO d_6 , 500,33 MHz): $\delta = 1,86$ (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,64 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2$); 3,31 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2$); 6,66 - 7,01 (m, 4H, $\text{C}_m\text{-H}$, $\text{C}_o\text{-H}$); 7,42 (s, 2H, $\text{C}_o\text{-H}$); 7,79 (s, 1H, HC=C-CN); 7,97 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 1H, NH); 9,18 (s, 1H, OH) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO d_6 , 125,81 MHz): $\delta = 21,1$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 27,6 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 34,8 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 42,0 (s, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 49,8 (s, $\text{CH}_2\text{-N}$); 95,2 (s, C-CN); 115,6 (s, C_o); 118,1 (s, C_i); 119,0 (s, CN); 120,9 (s, C_m); 129,9 (s, C_m , C_p); 130,6 (s, C_o); 147,1 (s, C_p); 150,6 (s, HC=C-CN); 156,1 (s, C_i); 162,7 (s, CO) ppm.

Etapa 4: Síntesis del penta(4-formilfenoxi)-clorociclotrifosfaceno

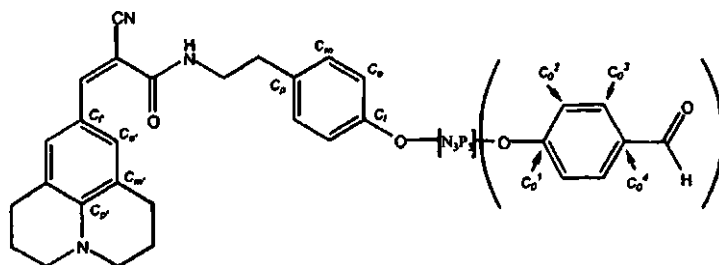


A una disolución que contiene 1,2 g de hexaclorociclotrifosfazeno (3,45 mmoles) en el THF (300 ml), se añaden a 0°C y bajo atmósfera inerte 2591 mg de sal de sodio del 4-hidroxibenzaldehído (18 mmoles). El medio de reacción se agita durante 12 horas mientras que se deja la temperatura remontar lentamente hasta temperatura ambiente.

El producto bruto de reacción se evapora hasta sequedad y después se purifica mediante cromatografía "ultrarrápida" sobre columna de sílice. El producto se aísla en forma de un aceite translúcido con un rendimiento del 70%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 9,2$ (d, $^2J_{\text{PP}} = 86,6$ Hz, P_0); 24,3 (t, $^2J_{\text{PP}} = 86,6$ Hz, P'_0) ppm.

Etapa 5: Síntesis de un núcleo dendrítico de tipo AB5 que lleva un fluoróforo derivado de la julolidina y 5 funciones aldehído

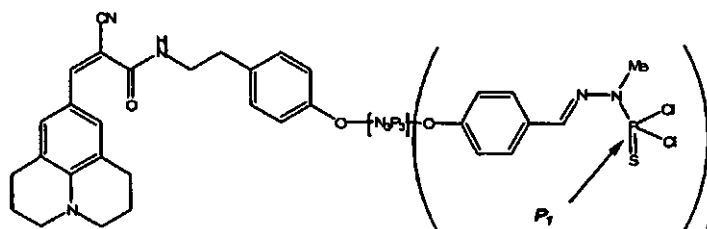


A una disolución que contiene 92 mg (237 mmoles) de 2-ciano-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]-3-(2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H-3-formil-benzo(ij)quinolizin)-acrilamida en 10 ml de THF se añaden 184 mg (237 mmoles) de penta (4-formilfenoxi)-clorociclotri-fosfaceno descrito en la etapa anterior y después 155 mg (475 mmoles) de carbonato de cesio. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Las sales de cesio se eliminan por centrifugación, y después de la evaporación del disolvente a presión reducida el residuo en bruto se purifica mediante cromatografía sobre columna de sílice (eluyente: acetato de etilo/pentano, 1:1). Se aísla el producto ($R_f = 0,26$) en forma de un aceite naranja.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,02 MHz): $\delta = 10,9$ (sl) ppm.

RMN ^1H (acetona d_6 , 200,13 MHz): δ = 1,90 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,67 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,3 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,84 (t deformado, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,9 Hz, 2H, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2$); 3,25 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,58 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 6,0 Hz, 2H, HN-CH_2); 6,37 (t, $^3J_{\text{HH}}$ = 5,4 Hz, 1H, NH); 6,92 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, 2H, $\text{C}_o\text{-H}$); 7,10 (m, 12H, $\text{C}_m\text{-H}$ y $\text{C}_o^2\text{-H}$); 7,36 (s, 2H, $\text{C}_o\text{-H}$); 7,69 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,6 Hz, 10H, $\text{C}_o^3\text{-H}$); 7,95 (s, 1H, HC=C-CN); 9,90 (s; 3H, CHO), 9,92 (s; 2H, CHO) ppm.

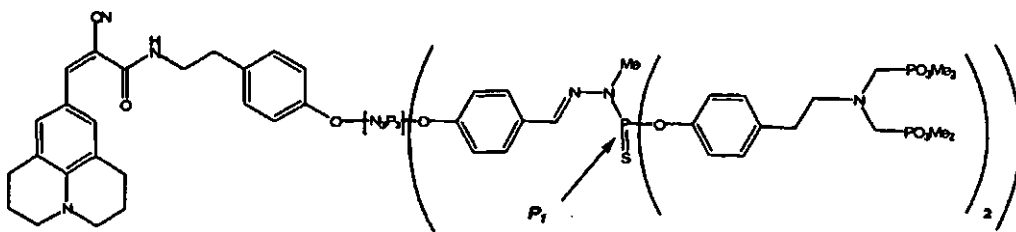
Etapas 6: Síntesis del dendrímero fluorescente con terminación PSCl_2



A una disolución de diclorotiofosfo-(N-metil)-hidrazida (0,3 mmoles) en cloroformo (1,5 ml) se añaden, a 0°C , 100 mg del compuesto obtenido en la etapa 5 (0,05 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 12 horas. Después de la evaporación del disolvente de reacción, el producto se diluye en un mínimo de diclorometano y se precipita mediante adición de un gran volumen de pentano. Este tratamiento se realiza tres veces. El producto se aísla con un rendimiento del 90%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,02 MHz): δ = 11,8 (sl, N_3P_3); 65,9 (s, P_1); 66,0 (s, P_1); 66,1 (s, P_1) ppm.

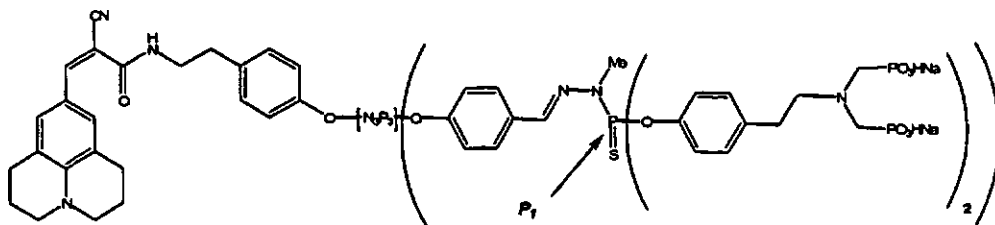
Etapas 7: Síntesis del dendrímero fluo con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina



A una disolución que contiene 100 mg de dendrímero fluorescente con terminación PSCl_2 (0,052 mmoles) en 5 ml de THF se añaden 339 mg de carbonato de cesio (1,04 mmoles) y 198 mg de fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenida en el Ejemplo 31 (0,520 mmoles). La mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y después se eliminan las sales formadas por centrifugación. Después de la evaporación del disolvente de reacción, el producto se diluye en un mínimo de THF y se precipita mediante adición de un gran volumen de pentano. El producto se aísla con un rendimiento del 70%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,02 MHz): δ = 11,9 (s, N_3P_3); 30,3 (s, PO_3Me_2); 30,6 (s, PO_3Me_2); 66,7 (s, P_1); 66,8 (s, P_1) ppm.

Etapas 8: Síntesis del dendrímero fluo con extremos sal de sodio del ácido aza-bis-fosfónico derivado de la tiramina



A una disolución que contiene 100 mg de dendrímero fluorescente con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenida en la etapa anterior (0,019 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) a 0°C en atmósfera inerte se añaden lentamente 110 μl de bromotrimetilsilano (0,838 mmoles). Al final de la adición, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se evapora después hasta sequedad y después se añaden 2,5 ml de metanol a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 1 hora y después se evapora hasta sequedad. Esta operación de metanolisis se repite una segunda vez y después el producto se lava varias veces con éter dietílico. El producto resultante, por razones de análisis RMN, se transforma después en su sal de sodio. El producto se introduce en primer lugar en agua (1 ml) y después se añaden 4,8 ml de sosa acuosa

(0,1966 N). Después de la disolución total del dendrímero, la disolución se liofiliza, lo que permite obtener el dendrímero en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 75%.

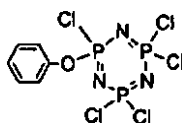
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 81,02 MHz): $\delta = 10,3$ (sl, PO_3HNa); 13,1 (s, N_3P_3); 64,5 (s, P_1) ppm.

Ejemplo 91: Síntesis de dendrímero de núcleo ciclotrifosfaceno y de superficie aza-bis-fosfónico derivado de la tiramina, al que le falta una ramificación

Etapas 1: Reacción de monosustitución sobre el ciclotrifosfaceno

Se colocan 140 mg de hexaclorociclotrifosfaceno, 0,1 ml de trietilamina y 1 equivalente de fenol bajo agitación a TA en 15 ml de tolueno durante 72 horas. La mezcla de reacción se filtra y se concentra después a presión reducida. El residuo en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla éter/ hexano 1: 1 como eluyente. El producto final se obtiene en forma de una pasta con un rendimiento del 65%.

El producto obtenido corresponde a la fórmula siguiente:

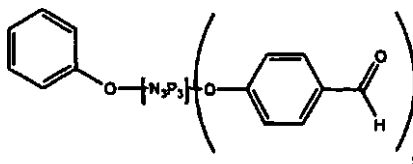


RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 15,7$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 60$ Hz, $\text{PCl}(\text{OPh})$), 25,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 60$ Hz, PCl_2).

Se construye después un dendrímero utilizando unos métodos bien conocidos por el experto en la técnica, en particular descritos en "A general synthetic strategy for neutral phosphorus containing dendrimers" Launay N., Caminade A.M., Lahana R., Majoral J.P., Angew. Chem. 1994, 106, 1682. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1994, 33, 1589 y en "Synthesis of bowl-shaped dendrimers from generation 1 to generation 8" Launay N., Caminade A.M., Majoral J.P., J. Organomet. Chem. 1997, 529, 51. Después, el fenol-bisfosfonato se injerta en la superficie según el método utilizado para los dendrímeros simétricos de los ejemplos anteriores.

En particular, se puede proceder como a continuación:

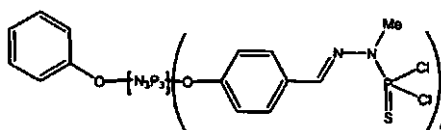
Etapas 2: injerto del hidroxibenzaldehído



A una disolución que contiene 650 mg de núcleo dendrítico obtenido en la etapa anterior en 20 ml de THF se añaden 1170 mg de 4-hidroxibenzaldehído y 6800 mg de carbonato de cesio. La mezcla se agita a TA durante una noche, y las sales son eliminadas por centrifugación. La disolución resultante se concentra después a presión reducida y se precipitan con una mezcla éter/pentano (1/1) para dar un polvo blanco con un rendimiento del 82%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 12,1$ (sl, N_3P_3).

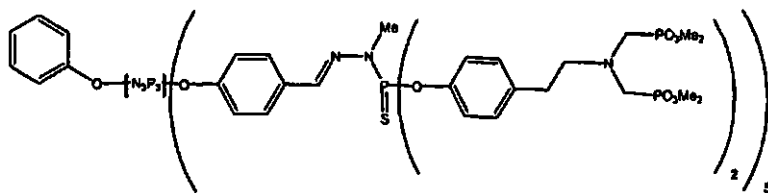
Etapas 3: condensación de fosforhidrazida: primera generación del dendrímero



A una disolución que contiene 1000 mg de núcleo dendrítico obtenido en la etapa anterior en 20 ml de CHCl_3 se añaden 30 ml de diclorotiofosforhidrazida recientemente sintetizado a 0,24M en el CHCl_3 . La disolución se agita a TA durante una noche y después el producto en bruto de reacción se concentra a presión reducida y se precipita mediante adición de pentano. El polvo blanco obtenido se purifica después mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2 /pentano, 1/1) con un rendimiento del 76%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 11,7$ (sl, N_3P_3), 65,9 (s, $\text{P}=\text{S}$), 66,0 (s, $\text{P}=\text{S}$).

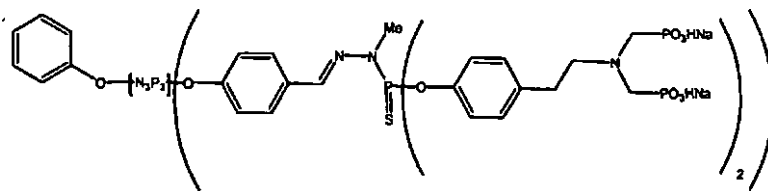
Etapas 4: injerto del fenol-aminobisfosfonato derivado de la tiramina



A una disolución que contiene 120 mg de dendrímero obtenido en la etapa anterior en 20 ml de THF se añaden 279 mg de fenol aminobisfosfonato derivado de la tiramina obtenido en el Ejemplo 31 y 516 mg de carbonato de cesio. La suspensión se agita a TA durante una hora y las sales son eliminadas por centrifugación. La disolución resultante se concentra después a presión reducida y se precipita con una mezcla éter/pentano (1/1) para dar un polvo blanco con un rendimiento del 86%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 11,9$ (s l, N_3P_3), 30,3 (s, $\text{P}=\text{O}$), 66,7 (s, $\text{P}=\text{S}$).

Etapas 5: dendrímero de primera generación al que le falta una ramificación y con extremos sal de Na

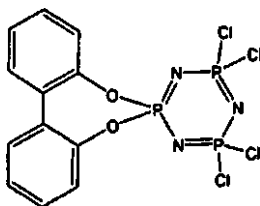


A una disolución que contiene 100 mg de dendrímero obtenido en la etapa anterior en 5 ml de acetonitrilo a 0°C en atmósfera inerte se añaden 52 equivalentes de BrTMS. Al final de la adición, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se evapora después hasta sequedad y después se añaden 2,5 ml de metanol a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 1 hora y después se evapora hasta sequedad. Esta operación de metanólisis se repite una segunda vez y después el producto se lava varias veces con éter dietílico. El producto resultante, por razones de análisis RMN, se transforma después en su sal de sodio. El producto se introduce en primer lugar en agua (1 ml) y después se añaden 10 equivalentes de sosa acuosa (0,1966 N). Después de la disolución total del dendrímero, la disolución se liofiliza, lo que permite obtener el dendrímero en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 79%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 9,9$ (s, $\text{P}=\text{O}$), 11,8 (sl, N_3P_3), 66,3 (s, $\text{P}=\text{S}$).

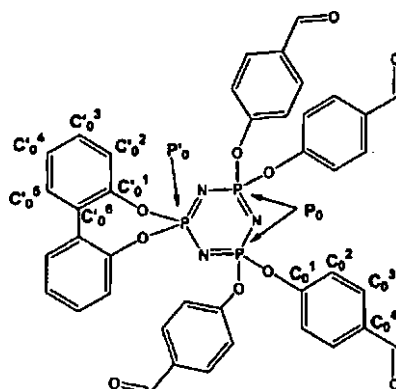
Ejemplo 92: síntesis de un dendrímero de primera generación que tiene dos funciones del núcleo bloqueadas por un bifenol y con extremos ácido aza-bis-fosfónicos derivado de la tiramina

Etapas 1: síntesis del tetracloro-(2,2'-dihidroxibifenil)ciclotrifosfaceno



La síntesis de esta molécula se realizó siguiendo el procedimiento descrito por R. Pelc *et al.* Fosforus, Sulfur and Silicon 1990, 47, 375-382.

Etapas 2: síntesis del tetra(4-formilfenoxi)(2,2'-dihidroxibifenil)ciclotrifosfaceno



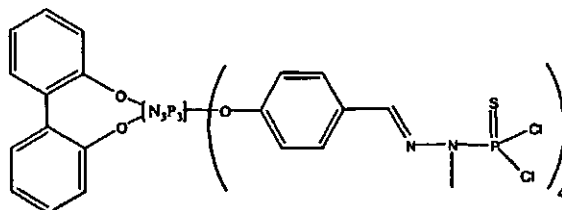
A una disolución que contiene 1,270 mg (2,76 mmoles) de tetracloro-(2,2'-dihidroxibifenil) ciclotrifosfaceno en 4 ml de THF, se añaden 1,640 mg (11,39 mmoles) de sal de sodio del 4-hidroxibenzaldehído. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas. Después de la dilución del medio de reacción con 20 ml de THF, las sales de sodio se retiran por centrifugación. Después de la evaporación del medio hasta sequedad, el producto se lava dos veces con el metanol. El producto se aísla con un rendimiento del 90%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 11,5$ (d, $^2J_{\text{PP}} = 94,8$ Hz, P_0); $27,5$ (t, $^2J_{\text{PP}} = 94,8$ Hz, P'_0) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200,13 MHz): δ = 6,78 (m, 2H, $\text{C}'_0{}^2\text{-H}$); 7,37 (m, 12H, $\text{C}'_0{}^3\text{-H}$, $\text{C}'_0{}^5\text{-H}$, $\text{C}_0{}^2\text{-H}$); 7,55 (m, 2H, $\text{C}'_0{}^4\text{-H}$); 7,82 (m, 8H, $\text{C}_0{}^3\text{-H}$); 9,95 (s, 4H, CHO) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50,32 MHz): δ = 121,3 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 4,6 Hz, $\text{C}'_0{}^2$); 121,5 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 7,3 Hz, $\text{C}_0{}^2$); 126,5 (d, $^4J_{\text{CP}}$ = 1,6 Hz, $\text{C}'_0{}^5$); 128,4 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 1,4 Hz, $\text{C}'_0{}^6$); 129,9 (s, $\text{C}'_0{}^3$, $\text{C}'_0{}^4$); 131,4 (s, $\text{C}_0{}^3$); 133,7 (s, $\text{C}_0{}^4$); 147,5 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 9,3 Hz, $\text{C}'_0{}^1$); 154,8 (t, $^2J_{\text{CP}}$ = 3,7 Hz, $\text{C}_0{}^1$); 190,6 (s, CHO) ppm.

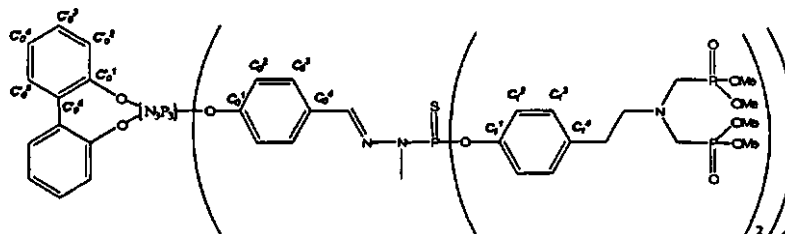
Etapa 3: Síntesis del dendrímero con extremos clorados



A una disolución que contiene 129 mg (0,16 mmoles) de tetra(4-formilfenoxi)(2,2'-dihidroxi bifenil)ciclotrifosfaceno en 2 ml de THF, se añaden a 0°C 3 ml (0,66 mmoles) de una disolución de diclorotiofosfo-N-metilhidrazida a 0,22 mol.l⁻¹. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 horas. El producto se purifica mediante lavados THF/pentano y se aísla en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 95%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 11,5$ (d, $^2J_{\text{PP}} = 96$ Hz, P_0); 27,2 (t, $^2J_{\text{PP}} = 96$ Hz, P'_0); 66,3 (s, P_1) ppm.

Etapa 4: Síntesis del dendrímero con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina

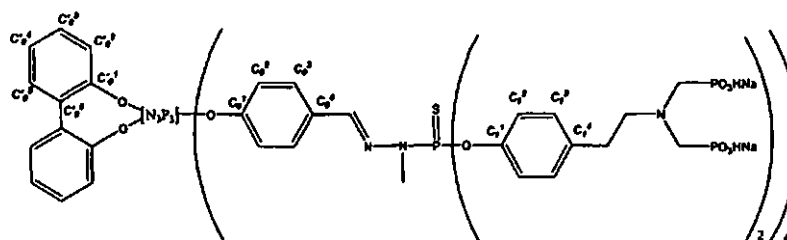


A una disolución que contiene 206 mg (0,14 mmoles) del dendrímero con extremos clorados de la etapa anterior en 4 ml de THF, se añaden a temperatura ambiente 500 mg (1,31 mmoles) de fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenida en el Ejemplo 31, y después 750 mg (2,3 mmoles) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agita durante 12 horas, se diluye con 20 ml de THF y las sales de cesio se retiran por centrifugación. Después de la evaporación de los volátiles, el residuo se diluye en un mínimo de THF y se precipita con un amplio exceso de pentano. Se obtiene así el producto esperado en forma de un sólido viscoso con un rendimiento del 90%.

RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): δ = 11,5 (d, $^2J_{\text{PP}}$ = 96 Hz, P_0); 27,5 (t, $^2J_{\text{PP}}$ = 96 Hz, P'_0); 29,8 (s, PO_3Me_2); 65,9 (s, P_1) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200,13 MHz): δ = 2,74 (t deformado, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,4 Hz, 16H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,04 (t deformado, $^3J_{\text{HH}}$ = 7,4 Hz, 16H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,18 (d, $^2J_{\text{HP}}$ = 9,1 Hz, 32H, N- $\text{CH}_2\text{-P}$); 3,72 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 10,5 Hz, 96H, P(O)(OMe)); 6,78-7,69 (m, 60H, H_{arom} y CH=N) ppm.

Etapa 5: Síntesis del dendrímero con extremos sal de sodio del ácido aza-bisfosfónico derivado de la tiramina



A una disolución de 3 ml de acetonitrilo mantenida a 0°C en atmósfera inerte que contiene 200 mg del compuesto de la etapa anterior, se añaden lentamente 35 equivalentes de bromotrimetilsilano. Al final de la adición, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se evapora después hasta sequedad y después se añaden 1 ml de metanol a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 1 hora y después se evapora hasta sequedad. Esta operación de metanólisis se repite una segunda vez y después el residuo en bruto se lava varias veces con éter dietílico.

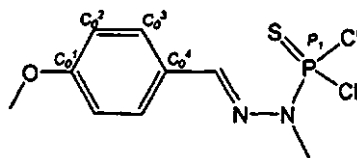
El producto resultante, por razones de análisis RMN, se transforma después en su sal de sodio. El producto se introduce en primer lugar en agua (1 ml) y después se añaden 16 equivalentes de sosa acuosa (0,1966 N). La disolución resultante se liofiliza, lo que permite obtener el compuesto en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 82%.

RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): δ = 9,5 (sl, PO_3HNa); 11,0 (d, $^2J_{\text{PP}}$ = 95 Hz, P_0); 27,1 (t, $^2J_{\text{PP}}$ = 95 Hz, P'_0); 65,7 (s, P_1) ppm.

Ejemplo 93: síntesis de un dendrón de generación 1 con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina

Se designa por dendrón un dendrímero al que le falta una o varias cadenas de enlace, siendo dichas cadenas que faltan sustituidas por un grupo reactivo.

Etapa 1: Síntesis de diclorotiofosfo-(N-metil)-(4-metoxifenil)-hidrazona



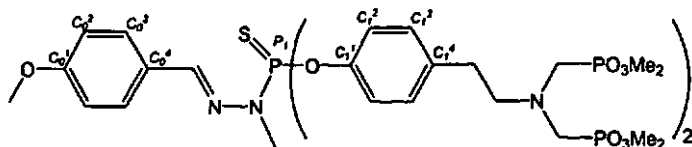
A una disolución de diclorotiofosfo-N-metilhidrazida (4,4 mmoles) en cloroformo (22 ml) se añade, a 0°C, el para-anisaldehído (2,71 mmoles, 330 μ l). La mezcla de reacción se agita durante 12 horas. Después de la evaporación del disolvente de reacción, el producto se lava con éter y después se purifica mediante cromatografía. El producto se aísla en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 90%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 66,9$ (s, P_1) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200,13 MHz): δ = 3,50 (d, $^3J_{\text{HP}}$ = 14,1 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 3,87 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 6,96 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,1 Hz, 2H, $\text{C}_6\text{-H}$); 7,66 (s, CH=N); 7,68 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 8,2 Hz, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50,32 MHz): δ = 31,8 (d, $^2J_{\text{CP}}$ = 13,1 Hz, $\text{CH}_3\text{-N}$); 55,4 (s, $\text{CH}_3\text{-O}$); 114,2 (s, C_0^2); 126,9 (s, C_0^4); 128,9 (s, C_0^3); 141,3 (d, $^3J_{\text{CP}}$ = 18,7 Hz, CH=N); 161,2 (s, C_0^1) ppm.

Etapa 2: Síntesis de un dendrón de generación 0 con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina



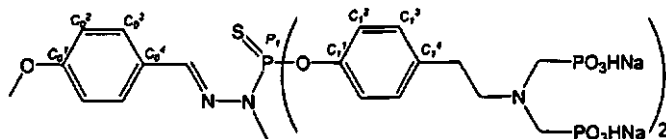
A una disolución que contiene 596 mg de fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenida en el Ejemplo 31 (1,49 mmoles) en 5 ml de la acetona se añade a temperatura ambiente 195 mg de diclorotiofosfo-(N-metil)-(4-metoxifenil)-hidrazona (0,66 mmoles), y después 881 mg de carbonato de cesio (2,70 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante 12 horas, se diluye con 20 ml de THF y las sales de cesio se retiran por centrifugación. Después de la evaporación de los volátiles, el residuo se diluye en un mínimo de THF y se precipita con un amplio exceso de pentano. Se obtiene así el producto esperado en forma de un sólido viscoso con un rendimiento del 94%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 30,3$ (s, PO_3Me_2); 66,6 (s, P_1) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200,13 MHz): $\delta = 2,73$ (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,03 (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 7,1$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,16 (d, $^3J_{\text{HP}} = 9,0$ Hz, 8H, N- $\text{CH}_2\text{-P}$); 3,30 (d, $^3J_{\text{HP}} = 11,1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 3,71 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,4$ Hz, 24H, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); 3,84 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 6,92 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,8$ Hz, 2H, $\text{C}_0^2\text{-H}$); 7,13 (m, 8H, $\text{C}_1^2\text{-H}$, $\text{C}_1^3\text{-H}$); 7,59 (s, CH=N); 7,66 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,7$ Hz, 2H, $\text{C}_0^3\text{-H}$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 50,32 MHz): $\delta = 32,8$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 33,0 (s, $\text{CH}_3\text{-N}$); 49,4 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 157,4$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 7,1$ Hz, N- $\text{CH}_2\text{-P}$); 52,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5,2$ Hz, PO_3Me_2); 55,4 (s, $\text{CH}_3\text{-O}$); 58,1 (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 114,1 (s, C_0^2); 121,3 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4,4$ Hz, C_1^2); 127,7 (s, C_0^4); 128,4 (s, C_0^3); 129,8 (s, C_1^3); 136,3 (s, C_1^4); 139,4 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4,5$ Hz, CH=N); 149,0 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,6$ Hz, C_1^1); 160,6 (s, C_0^1) ppm.

Etapas 3: Síntesis del dendrón de generación 0 con extremos sal de sodio del ácido aza-bis-fosfónico derivado de la tiramina



A una disolución que contiene 286 mg del compuesto de la etapa 2 (0,29 mmoles) en 3 ml de acetonitrilo mantenida a 0°C en atmósfera inerte, se añaden lentamente 0,396 ml de bromotrimetilsilano (3,0 mmoles). Al final de la adición, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se evapora después hasta sequedad y después se añade 1 ml de metanol a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 1 hora y después se evapora hasta sequedad. Esta operación de metanólisis se repite una segunda vez y después el residuo en bruto se lava varias veces con éter dietílico.

El producto resultante, por razones de análisis RMN, se transforma después en su sal de sodio. El producto se introduce en primer lugar en agua (1 ml) y después se añaden 4,60 ml de sosa acuosa (0,1966 N). La disolución resultante se liofiliza, lo que permite obtener el dendrón en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 80%.

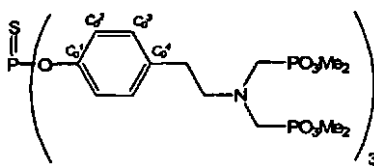
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 81 MHz): $\delta = 10,1$ (s, PO_3HNa); 68,4 (s, P_1) ppm.

RMN ^1H ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 500,33 MHz): $\delta = 2,99$ (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,19 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,6$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 3,34 (d, $^2J_{\text{HP}} = 11,7$ Hz, 8H, N- $\text{CH}_2\text{-P}$); 3,56 (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 7,5$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,73 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 6,90 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,7$ Hz, 2H, $\text{C}_0^2\text{-H}$); 7,09 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz, 4H, $\text{C}_1^2\text{-H}$); 7,23 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz, 4H, $\text{C}_1^3\text{-H}$); 7,55 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,5$ Hz, 2H, $\text{C}_0^3\text{-H}$); 7,76 (s, 1H, CH=N) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 125,86 Hz): $\delta = 28,9$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 32,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 11,3$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N}$); 52,3 (d, $^1J_{\text{CP}} = 130,8$ Hz, N- $\text{CH}_2\text{-P}$); 55,4 (s, $\text{CH}_3\text{-O}$); 57,5 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 114,3 (s, C_0^2); 121,5 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,0$ Hz, C_1^2); 127,3 (s, C_0^4); 128,8 (s, C_0^3); 130,5 (s, C_1^3); 134,0 (s, C_1^4); 143,0 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3,8$ Hz, CH=N); 148,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,3$ Hz, C_1^1); 160,2 (s, C_0^1) ppm.

Ejemplo 94: síntesis de un dendrímero de generación 0 de núcleo PS y con extremos ácido aza-bis-fosfónico derivado de la tiramina

Etapas 1: síntesis del dendrímero de generación 0 de núcleo PS y con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina

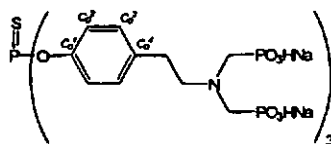


A una disolución que contiene 700 mg del fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina obtenida en el Ejemplo 31 (1,75 mmoles) en 8 ml de acetonitrilo, se añaden a 0°C y en atmósfera inerte 0,058 ml de triclorotiofósforo (0,57 mmoles), y después 1,140 g de carbonato de cesio (3,50 mmoles). La mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y después se eliminan las sales formadas por centrifugación. Después de la evaporación del disolvente de reacción, el producto se diluye en un mínimo de THF y se precipita mediante adición de un gran volumen de pentano. Estos lavados por precipitación permiten aislar el producto en forma de un aceite con un rendimiento del 98%.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81 MHz): $\delta = 30,3$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); 57,0 (s, P_0) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300,13 MHz): $\delta = 2,79$ (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,05 (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 7,3$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,18 (d, $^2J_{\text{HP}} = 9,0$ Hz, 12H, $\text{N-CH}_2\text{-P}$); 3,72 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 36H, $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); 7,11 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,0$ Hz, 6H, $\text{C}_0^2\text{-H}$); 7,22 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,0$ Hz, 6H, $\text{C}_0^3\text{-H}$) ppm.

Etapla 2: Síntesis del dendrímero de generación 0 de núcleo PS y con extremos sal de sodio del ácido aza-bis-fosfónico derivado de la tiramina



A una disolución a 0°C en atmósfera inerte que contiene 325 mg del dendrímero de generación 0 con extremos aza-bis-dimetil-fosfonato derivado de la tiramina (0,27 mmoles) obtenido en la etapa anterior en 3 ml de acetonitrilo, se añaden lentamente 492 μl de bromotrimetilsilano (3,7 mmoles). Al final de la adición, el medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. El medio de reacción se evapora después hasta sequedad y después se añaden 2,5 ml de metanol a temperatura ambiente. El medio de reacción se agita durante 1 hora y después se evapora hasta sequedad. Esta operación de metanólisis se repite una segunda vez y después el producto se lava varias veces con éter dietílico.

El producto resultante, por razones de análisis RMN, se transforma después en su sal de sodio. El producto se introduce en primer lugar en agua (1 ml) y después se añaden 6,22 ml de sosa acuosa (0,1966 N). Después de la disolución total del dendrímero, la disolución se liofiliza, lo que permite obtener el dendrímero en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 75%.

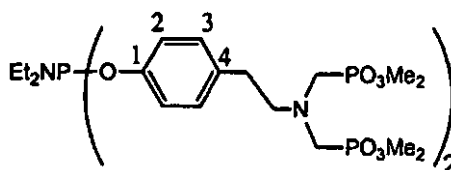
RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 81 MHz): $\delta = 10,2$ (s, PO_3HNa); 58,5 (s, P_0) ppm.

RMN ^1H ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 200,13 MHz): $\delta = 3,01\text{-}4,30$ (m, 24H, CH_2); 7,51 - 7,63 (m, 12H, $\text{C}_0^2\text{-H}$, $\text{C}_0^3\text{-H}$) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 50,32 Mz): $\delta = 31,8$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 55,5 (d, $^1J_{\text{CP}} = 128,3$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-P}$); 60,6 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 124,2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4,48$ Hz, C_0^2); 133,7 (s, C_0^3); 137,5 (s, C_0^4); 152,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 8,7$ Hz, C_0^1) ppm.

Ejemplo 95: síntesis de dendrímeros fosforados de tipo Salamonczyk

Etapla 1: Síntesis de una difenoxiamino-fosfina derivada de la tiramina



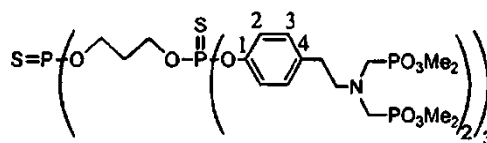
El protocolo experimental utilizado para preparar esta molécula se inspiró de aquel utilizado por Salamonczyk para hacer crecer sus dendrímeros (Tetrahedron Lett. 2000, 41, 1643). El derivado del tiramina-aza-bis-fosfonato obtenido en el Ejemplo 31 se pesa en un tubo de Schlenk bajo argón (2,3 g) y se disuelve en 10 ml de THF destilado. La dietilaminodichlorofosfina se introduce en otro tubo de Schlenk (0,5 ml) y se pone en disolución en 5 ml

de THF destilado. Los dos tubos de Schlenk se colocan a -70°C . Se añaden entonces 1,4 ml de trietilamina a la disolución de diclorofosfina y después la disolución de tiramina-aza-bis-fosfonato se canula sobre la mezcla siempre a -70°C . La agitación se mantiene durante media hora en frío y después durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra entonces sobre celita bajo argón y después el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo seco se conserva bajo argón en frío y se utiliza sin más tratamiento a continuación de la síntesis.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 30,4$ (s, PO_3Me_2); $144,5$ (s, Et_2NP) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 1,00$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz, 6H, CH_3CH_2); $2,70$ (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{CH}_2$); $3,00$ (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}$); $3,11$ - $3,23$ (m, 12H, CH_2P , CH_3CH_2); $3,69$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 6,9$ Hz, 24H, CH_3O); $6,90$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, 4H, C^2H); $6,97$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, 4H, C^3H) ppm.

Etapla 2: Acoplamiento con un dendrímero de generación 0 de tipo Salamonczyk



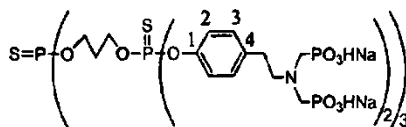
Se ponen 2,95 g de dietilaminofosfina obtenida en la etapa 1 en disolución en 10 ml de diclorometano bajo argón. Se le añade a temperatura ambiente una disolución de 219 mg de $(\text{S})\text{P}(\text{O}-(\text{CH}_2)_3\text{OH})_3$ (sintetizada como se describe en G.M. Salamonczyk, Tetrahedron Lett. 2000, 41, 1643) en 10 ml de diclorometano. Esta mezcla se añade sobre una disolución de 400 mg de tetrazol en 5 ml de acetonitrilo. La disolución así obtenida se agita durante 3 horas a temperatura ambiente bajo argón y después se le añade una punta de espátula de azufre y se mantiene la agitación a TA hasta que todas las fosfinas estén azufradas (control por RMN ^{31}P), es decir, aproximadamente 5 días. La mezcla se filtra y después se evapora el disolvente. El residuo seco se cromatografía después sobre gel de sílice con una mezcla de eluyente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (90/10). $R_f = 0,41$.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 30,3$ (s, PO_3Me_2); $62,3$ (s, P1); $71,7$ (s, P0) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,08$ (q, $^3J_{\text{HH}} = 5,7$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); $2,75$ (m, 12H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); $3,04$ (m, 12H, NCH_2); $3,19$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 9,2$ Hz, 24H, CH_2P); $3,73$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 72H, CH_3O); $4,18$ (dt, $^3J_{\text{HH}} = 5,7$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 8,7$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{OP}(\text{S})$); $4,33$ (dt, $^3J_{\text{HH}} = 6,2$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 9,2$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{OP}(\text{S})$); $7,05$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz, 12H, C^2H); $7,18$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz, 12H, C^3H) ppm.

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 30,6$ (dd, $^3J_{\text{CP}} = 7,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); $33,0$ (s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); $49,4$ (dd, $^1J_{\text{CP}} = 159,0$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 7,7$ Hz, NCH_2P); $52,8$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,4$ Hz, OCH_3); $58,2$ (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); $64,4$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,7$ Hz, $\text{P}(\text{S})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); $65,5$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 5,2$ Hz, $\text{CH}_2\text{OP}(\text{S})\text{OC}_6\text{H}_4$); $120,8$ (d, $^3J_{\text{CP}} = 5,0$ Hz, C^2); $130,0$ (s, C^3); $136,6$ (s, C^4); $148,9$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,2$ Hz, C^1) ppm.

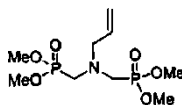
Etapla 3: Síntesis de la generación 0 de dendrímeros de tipo Salamonczyk con extremos sal de sodio del ácido azabisfosfónico derivado de la tiramina



Se ponen 350 mg de dendrímero con extremos azabisfosfonato en disolución en 5 ml de acetonitrilo seco; se le añaden entonces a 0°C gota a gota con la jeringa 0,420 ml de BrTMS (o bien 1,05 equivalentes de BrTMS por unión P-OMe). Después de 30 minutos a 0°C , el baño de hielo se retira y la agitación se mantiene durante una noche a TA. La mezcla se extrae al vacío. Se añaden sobre el residuo seco 5 ml de MeOH y se agita durante una hora. Después de extraer al vacío, el residuo seco se hidroliza durante una hora a TA con 5 ml de agua destilada. Después de la liofilización, el polvo se lava dos veces con 10 ml de éter. El producto se obtiene con un rendimiento del 83%. Se añaden 6,4 ml de una disolución de NaOH 0,1966 M para formar el mono sal de sodio y dejar el producto hidrosoluble. Después de la liofilización, el producto se obtiene de manera cuantitativa y no necesita ninguna purificación suplementaria.

RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$): $\delta = 10,5$ (s, PO_3HNa); $62,8$ (s, P1); $70,8$ (s, P0) ppm.

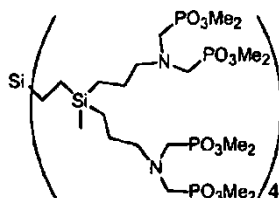
RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$): $\delta = 31,9$ (s, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); $33,0$ (dl, $^3J_{\text{CP}} = 9,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); $54,9$ (dl, $^1J_{\text{CP}} = 130,9$ Hz, NCH_2P); $60,6$ (sl, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); $67,6$ (sl, $\text{P}(\text{S})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); $69,0$ (sl, $\text{CH}_2\text{OP}(\text{S})\text{OC}_6\text{H}_4$); $124,3$ (d, $^3J_{\text{CP}} = 3,4$ Hz, C^2); $133,6$ (s, C^3); $137,2$ (s, C^4); $152,2$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,4$ Hz, C^1) ppm.

Ejemplo 96: síntesis de dendrímeros de tipo carbosilano de superficie bis-fosfonatoEtapas 1: Síntesis de un alil-aminobisfosfonato

A una disolución de alilamina (1,5 ml, 20 mmoles) en el THF (6 ml) se añade lentamente el formaldehído acuoso (3,27 ml, 2,2 equivalentes, 44 mmoles). Después de 15 minutos de agitación, se añade el fosfito de dimetilo (4,03 ml, 2,2 equivalentes, 44 mmoles) y la disolución se agita vigorosamente durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añaden 1,6 ml de formaldehído y después de 15 horas de agitación la disolución se diluye con 15 ml de agua y se extrae con 100 ml de CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y después se concentra a presión reducida. El aceite obtenido se lava 2 veces con 30 ml de éter y después se seca. El rendimiento es de 76%.

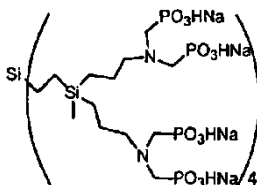
RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 81,01 MHz): $\delta = 30,5$ (s, $\text{P}=\text{O}$).

RMN ^1H (CDCl_3 ; 200,13 MHz): $\delta = 3,01$ (d, 4H, $^2J_{\text{HP}} = 9,1$ Hz, PCH_2); 3,26 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}$); 3,63 (d, 12H, $^3J_{\text{HP}} = 10,6$, POMe); 5,10 (m, 2H, $\text{CH}_2=$); 5,67 (m, 1H, $\text{CH}=\text{}$).

Etapas 2: Síntesis de un dendrímero carbosilano con terminaciones azabisfosfonato

El dendrímero de primera generación que presenta 8 enlaces Si-Cl en la periferia se preparó según el procedimiento descrito en la bibliografía [L.-L. Zhou, J. Roovers *Macromolecules* 1993, 26, 963]. El paso a los enlaces Si-H se realiza con LiAlH_4 /éter según el procedimiento descrito [D. Seyferth, D. Y. Son *Organometallics* 1994, 13, 2682]. Se mezclan 500 mg (1,55 mmoles) de dendrímero que posee 8 enlaces Si-H en la periferia con 8,4 equivalentes de N-alil-aza-bis-fosfonato obtenido en la etapa 1 (es decir 13,64 mmoles) y dos gotas de catalizador de platino en disolución en isopropanol (H_2PtCl_6 , $n\text{H}_2\text{O}$). La mezcla se agita durante 12h a 70°C y después durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se elimina y el residuo seco se lava con hexano. El producto se purifica entonces mediante cromatografía sobre columna de sílice y se obtiene con un rendimiento del 65%.

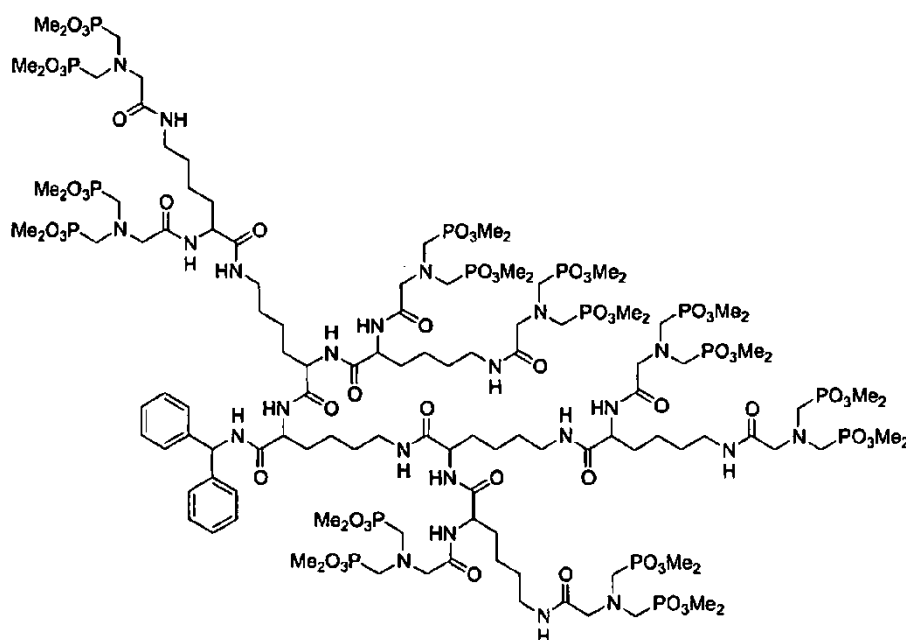
RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 30,1$ ppm.

Etapas 3: Dendrímeros carbosilanos con terminaciones ácido aza-bis-fosfónico (sal de Na)

Se disuelven 400 mg (0,15 mmoles) de dendrímero carbosilano que presenta 8 grupos aza-bis-fosfonato en la periferia en 4 ml de acetonitrilo recientemente destilado y se colocan a 0°C . Se añaden entonces 8,4 equivalentes de BrTMS (es decir 1,28 mmoles) gota a gota con la jeringa. Después de 30 minutos a 0°C y de una noche a temperatura ambiente, la mezcla se extrae al vacío y el residuo seco se metanoliza y después se hidroliza. Después de la liofilización, el sólido se lava con éter. La adición de 1 equivalente de NaOH (0,1955N en disolución acuosa) por función PO_3H_2 de superficie lleva a la sal de sodio correspondiente con un rendimiento del 68%.

RMN ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{COCD}_3$) $\delta = 10,9$ ppm.

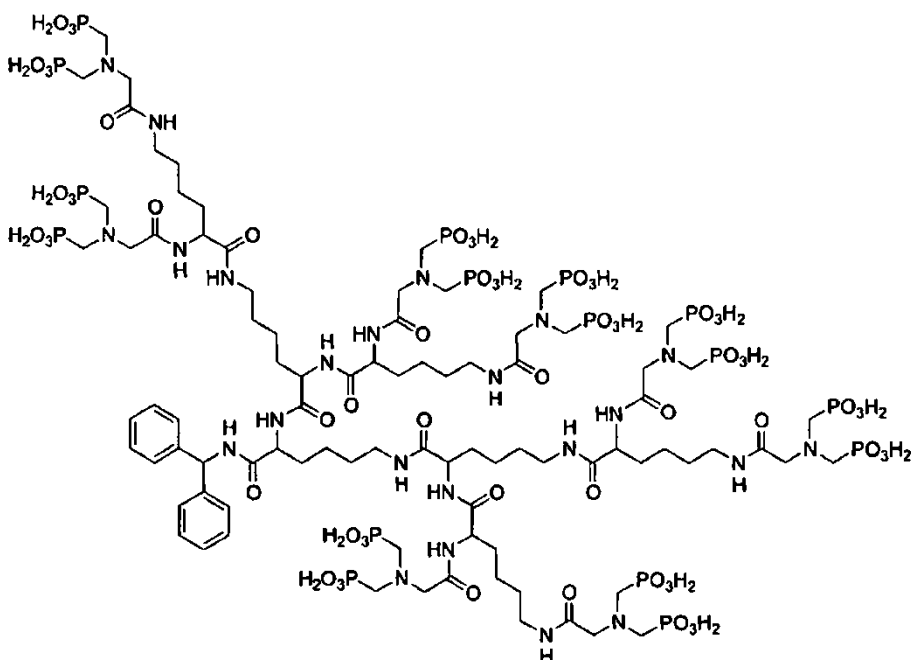
Ejemplo 97: dendrímero poli-L-Lisina de superficie aminoácido bisfosfónico derivado de la glicinaEtapas 1: desprotección e injerto del aminoácido [bis-(dimetoxi-fosforilmetilo)]:



Se ponen 100 mg de dendrímero BHA-Lisina-100% BOC (Aldrich) de generación 1 en disolución en 20 ml de diclorometano que contiene el 30% de ácido trifluoroacético durante tres horas a 25°C. Después de la evaporación de los volátiles, el producto bruto se seca durante una noche a presión reducida, y después se pone en disolución en 1 ml de DMF seco a 0°C con 8 equivalentes de trietilamina. 8,8 equivalentes de ácido carboxílico aza-bis-fosfonato obtenido en el ejemplo 51 ($n = 1$) se introducen en otra matraz bajo argón y se disuelven en 5 ml de DMF seco a 0°C. Se añaden después, bajo argón, 8,8 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), la agitación se mantiene durante 15 minutos a 0°C y después se añaden 8,8 equivalentes de 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC). La mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C y después durante 1h a temperatura ambiente. Se observa la formación de un precipitado. Se añade entonces la disolución de dendrímero de primera generación poli-L-lisina desprotegida en 1 ml de DMF seco a 0°C, la agitación se mantiene durante 15 minutos a 0°C y después una noche a temperatura ambiente. El precipitado se elimina por filtración sobre filtro jeringa millipore de 5 μ , y después la disolución se liofiliza. El producto se purifica por disolución en un volumen mínimo de CH₂Cl₂ y se precipita en un gran volumen de dietiléter. Estas precipitaciones se repiten tres veces para eliminar las trazas de HOBt. El producto se obtiene con un rendimiento del 65% en forma de un polvo blanco roto.

RMN ³¹P-{¹H} (CDCl₃) $\delta = 30,2$ ppm.

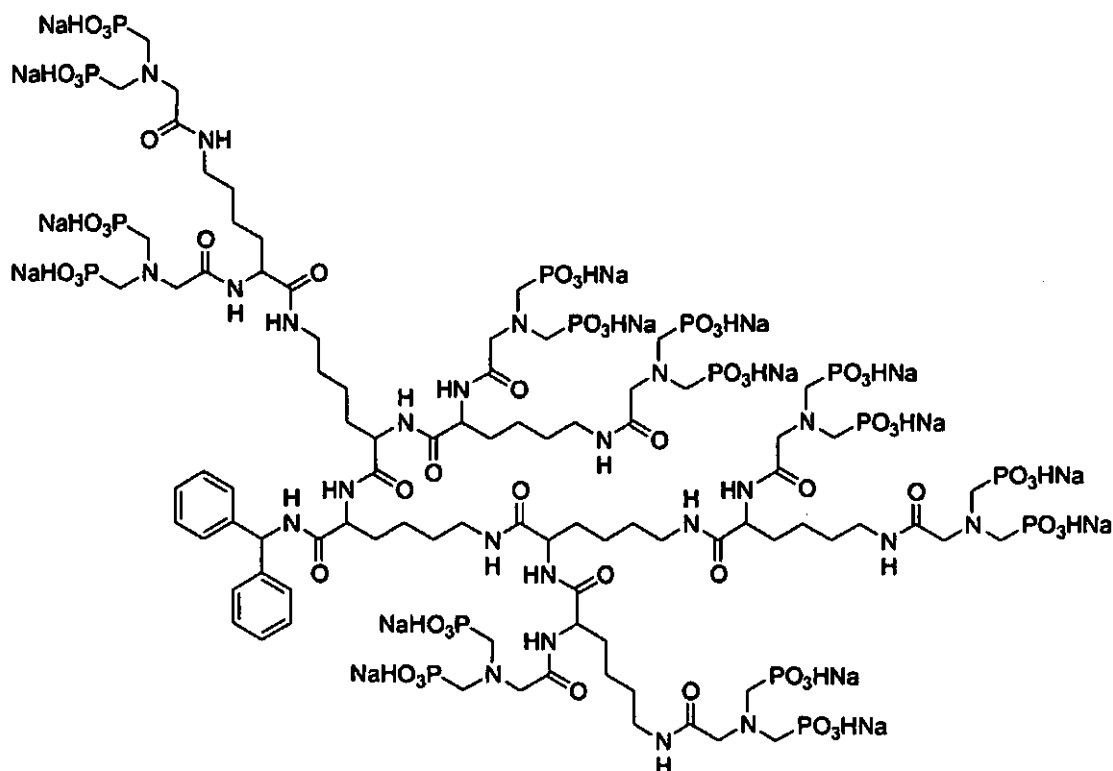
Etapas 2: extremos ácido fosfónico



A 0,2 mmoles de dendrímero de tipo poli-L-lisina con extremos azabis-fosfonato de generación 1 de la etapa anterior, se añaden, en atmósfera inerte, 4 ml de acetonitrilo recientemente destilado y la mezcla se enfría hasta 0°C. Se añaden entonces gota a gota 12,8 mmoles de BrTMS (o bien 64 equivalentes). La mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos y después bajo agitación a temperatura ambiente durante 15 horas suplementarias. El acetonitrilo se elimina a presión reducida y después se metanoliza y se hidroliza la mezcla como en los casos anteriores. El residuo seco se lava entonces dos veces con una mezcla THF/dietiléter (1/9). El polvo se seca entonces al vacío para dar el producto puro con un rendimiento del 68%.

10 RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) δ = 10,6 ppm.

Etapas 3: sal de Na

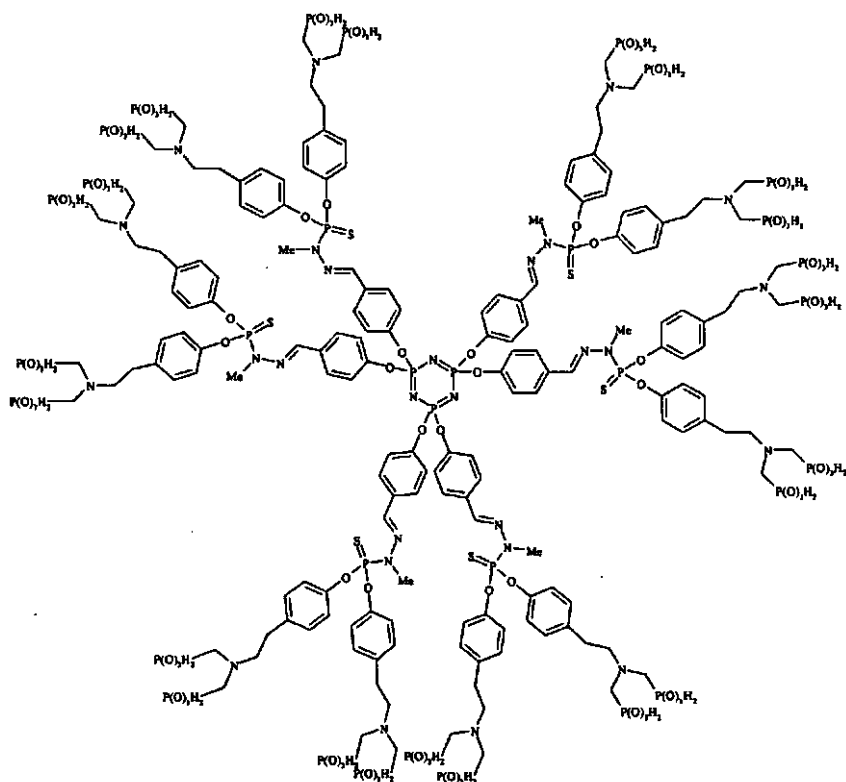


15 La sal de sodio se obtiene por adición de 1 equivalente de una disolución acuosa de sosa 0,1955 N por grupo $-\text{PO}_3\text{H}_2$ presente en la molécula obtenida en la etapa anterior. El dendrímero se aísla en forma de un polvo blanco con un rendimiento del 86% después de la liofilización.

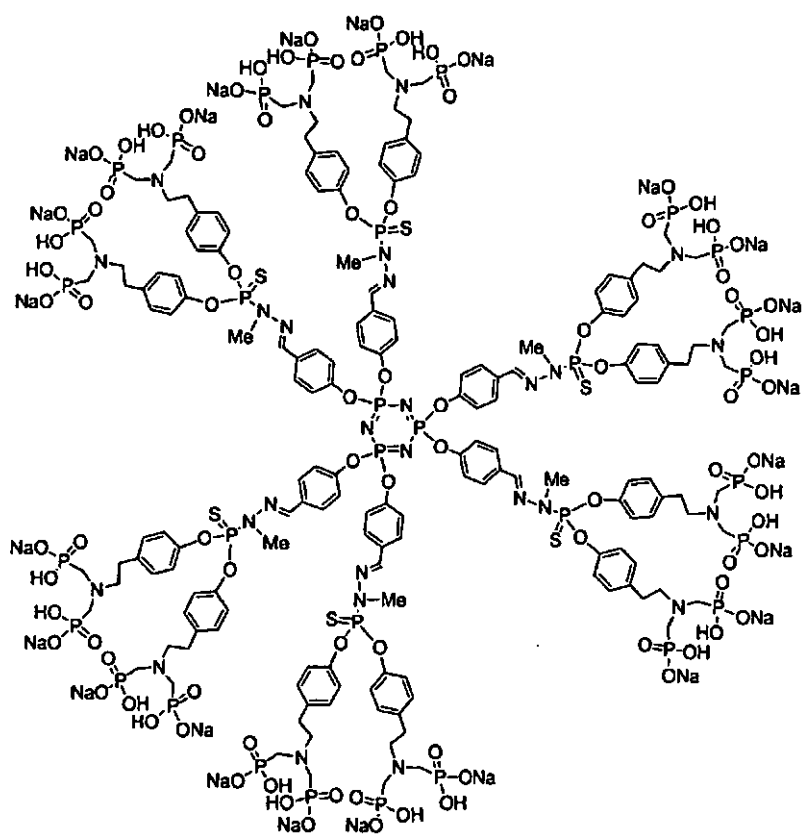
20 RMN ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) δ = 18,5 ppm.

Ejemplo 98: Utilización de dendrímeros de superficie aza-bis-fosfónico para el cultivo de células

25 El compuesto dendrimérico de superficie aza-bis-fosfónico GC1 (Ejemplo 36) en su forma de sal de sodio se utilizó principalmente para el cultivo de células mononucleadas de la sangre periférica:



GC1 (forma ácida)



GC1 (sal de sodio)

5 Este compuesto es soluble en disoluciones salinas tales como los tampones PBS a concentraciones inferiores o iguales a 1 mg/ml. Se preparan unas disoluciones en depósito de GC1 en PBS estéril apirógeno (Cambrex Bio Science, Verviers, BELGIQUE), por ejemplo a una concentración de 2 mM (aproximadamente 1 mg/ml), o bien

100X, que se esterilizan después mediante filtración sobre micromembrana a 0,2 µm o mediante irradiación; estas disoluciones se conservan a 4°C.

Procedimiento de cultivo celular con dendrímero, por ejemplo GC1

Las células mononucleadas de la sangre periférica (PBMC) obtenidas de un donante humano adulto sano por centrifugación sobre gradiente de densidad (Ficoll-Hypaque, Amersham Pharmacia Biotech, Upsalla, Suecia) se cultivan en unos frascos de cultivo celular estériles a una concentración de 15 millones de células por ml de medio de cultivo de tipo RPMI 1640, 25 mM Hépès/Ultraglutamina 1 (Cambrex Bio Science, Verviers, Bélgica) suplementado con:

- i) 1 mM de piruvato de sodio (Invitrogen Corporation, Paisley, Reino Unido)
- ii) 100 µg/ml de estreptomicina y 100 U/ml de penicilina (Cambrex Bio Science, Verviers, Bélgica);
- iii) 10% en volumen de suero de ternera fetal (Invitrogen Corporation, Paisley, Reino Unido) descomplementado durante 30 minutos a 56°C (SVF);
- iv) 20 µM de dendrímero GC1 solubilizado a una concentración de 2 mM en PBS estéril apirógeno;
- v) al medio de cultivo así producido se añaden 200 U/ml de IL2 humana recombinante (Sanofi-Synthélabo, Paris, Francia).

El cultivo se desarrolla durante varios días en una incubadora a 37°C, con humedad constante y en una atmósfera de 5% de CO₂ en el aire. Regularmente, durante el tiempo de cultivo, se cambia el medio de cultivo, por ejemplo por tercera parte o la mitad del volumen, por ejemplo cada 3 días al principio, y después cada 2 días, e incluso cada día cuando las células están en fase exponencial de multiplicación. A medida que transcurre la amplificación del número de células, el volumen de cultivo se aumenta para mantener la concentración celular entre 0,7 y 1,5 millones por ml. El medio de cultivo renovado se suplementa por 10% de SVF, el dendrímero GC1 a 20 µM e IL2 humana recombinante a 200 U/ml sobre el volumen total de cultivo. Estos cultivos *in vitro* duran de 15 a 25 días.

Activación y mantenimiento en cultivo de monocitos, purificados a partir de PBMC, bajo el efecto del dendrímero GC1 (figura 14).

Los monocitos purificados a partir de PBMC (clasificación magnética positiva sobre columna de las células CD14⁺, sistemas Miltenyi Biotec o StemCell (Technologies Inc.) se ponen en cultivo en las condiciones descritas antes, pero sin IL2.

De 3 a 6 días, la presencia de GC1 (20 µM) en el medio de cultivo de los monocitos conlleva unas modificaciones morfológicas (por ejemplo crecimiento de los monocitos, figura 14A) y fenotípicas de las células (por ejemplo disminución de la expresión de los marcadores HLA-A,B y C; CD14; HLA-DR medida por citometría de flujo con la ayuda de los anticuerpos anti-HLA A, B y C-PC5: clon G56-2.6, BD Biosciences; anti-CD14-PE: clon RM052 y anti-HLA DR-FITC: clon Immu-357, Beckman-Coulter) (figura 14B).

Estas modificaciones morfológica y fenotípica traducen una activación de los monocitos en cultivo en presencia de GC1.

Se observa, por ejemplo, la inducción del aumento de las capacidades fagocitarias de los monocitos, evidenciada por ejemplo mediante internalización de bacterias (*Mycobacterium bovis* BCG) transformadas fluorescentes mediante transfección de un plásmido que codifica la proteína Green Fluorescent (GFP) (infección de los monocitos con una multiplicidad de infección de 200 bacterias para un monocito). La internalización se cuantifica mediante citometría de flujo (detección de GFP). La activación de los monocitos se muestra asimismo mediante un aumento de la translocación nuclear del factor de transcripción NF-κB en presencia del dendrímero GC1 en el medio de cultivo. Los extractos nucleares se preparan con el kit "Nuclear Extract" (Active Motif), la concentración proteica de los extractos se mide con el kit "Micro BCA Protein Assay Reagent Kit" (Pierce Biotechnology), la cuantificación de NF-κB en los extractos nucleares proteicos se hace con el kit "TransAM NF-κB p50 Chemi" (Active Motif) mediante luminometría (Mithras LB940, Berthold Biotechnologies) (figura 14C).

Esta activación de los monocitos en cultivo con el dendrímero GC1 tiene por último por consecuencia un mantenimiento de los monocitos en cultivo: la numeración de los monocitos en cultivo con el dendrímero GC1 es siempre superior a la de los monocitos en cultivo sin el dendrímero GC1. Este mantenimiento de los monocitos en cultivo bajo el efecto de GC1 se correlaciona con la disminución del porcentaje de monocitos en apoptosis en el cultivo (medida mediante el porcentaje de células positivas a la anexina V en citometría de flujo "Annexin V-FITC Detection Kit I", BD Biosciences) (figura 14D). El dendrímero GC1 tiene un efecto anti-apoptótico sobre los monocitos humanos en cultivo *in vitro*.

Fenotipo de las células amplificadas por cultivo con el dendrímero GC1 (figuras 1A-1G)

Durante el cultivo (t_0) y después de dos semanas de cultivo con el dendrímero GC1, el fenotipaje de las células se realiza mediante marcado inmunológico y se revela por citometría de flujo (citómetro XL Epics, Beckman- Coulter- Immunotech, Marseille, Francia). En los cultivos con el dendrímero GC1 se observa con todos los donantes ensayados que las células en cultivo se vuelven mayoritariamente unas células NK, las cuales representan sólo una minoría al principio del cultivo. El ejemplo presentado comprende el 23% de células NK al principio y el 76% de células NK después de dos semanas de cultivo *in vitro* con GC1. Estas células son identificadas por su fenotipo CD3-CD16⁺CD56⁺ (anticuerpo anti-CD3-FITC/anti-CD56-PC5: clones UCHT1/NKH-1, anti-CD16-PE: clon 3G8, Beckman-Coulter-Immunotech, Marsella, Francia). Su identificación se confirma por la presencia de NCR NKp30 y NKp44, y NKR KKG2D y CD85j (anticuerpo anti-NKp30: clon Z25, anti-NKp44-PE: clon Z231, anti-NKG2D: clon ON72, anti-CD85j (ILT2): clon HPF1, Beckman-Coulter-Immunotech, Marsella, Francia), diversos marcadores específicos de las células NK humanas. Por otra parte, estas células NK amplificadas con GC1 expresan de manera inesperada el Toll-like receptor - 2 (TLR2) detectado por citometría de flujo con un anticuerpo anti-TLR2-PE (clon TL2.1, BioLegend, San Diego, California, USA).

Composiciones linfocitarias después de quince días de cultivo *in vitro* de PBMC con el dendrímero GC1 (figuras 1A-2D)

Los PBMC obtenidos de un donante humano adulto sano se ponen en cultivo durante 15 días con GC1 y después se recueñan mediante recuento total de las células vivas (N_{tot}). La población total de cada cultivo está compuesta de diversas sub-poblaciones identificadas por citometría de flujo: se detecta sólo unas células NK, los linfocitos T $\gamma\delta$ y T $\alpha\beta$ CD8⁺ (anticuerpo anti-TCR-V γ 9-FITC: clon IMMU 360, anti-CD8-PE: clon B9.11, Beckman-Coulter-Immunotech, Marsella, Francia), en proporciones variables según los donantes. El número de células de cada subtipo se obtiene mediante el cálculo siguiente:

[número de células de cada sub-población = N_{tot} x % de la sub-población en este cultivo]

Los recuentos de las sub-poblaciones que constituyen las líneas celulares obtenidas con GC1 se comparan con los mismos recuentos realizados al principio del cultivo (D_0) y en los cultivos realizados en las mismas condiciones sin el dendrímero GC1. A partir de las células que proceden de todos los donantes ensayados, el cultivo linfocitario con GC1 favorece la proliferación de las células NK vivas.

Estos resultados demueñan que el dendrímero GC1 presenta unas propiedades inmuno-estimulantes generales para los linfocitos humanos.

Amplificación de células NK a partir de PBMC cultivados *in vitro* con el dendrímero GC1 (figura 3)

Las células NK obtenidas a partir de PBMC de donantes sanos cultivadas en las condiciones descritas anteriormente se cuentan, al principio del experimento y después al final de 3,5 semanas de cultivo. La amplificación del número de células NK se compara con la de las células NK obtenidas a partir de PBMC cultivado en las mismas condiciones pero sin el dendrímero GC1 (cada punto representa un donante diferente). Estos resultados demueñan que el dendrímero GC1 presenta unas propiedades inmuno-estimulantes para las células NK humanas.

Amplificación de células NK por cultivo *in vitro* con el dendrímero GC1 a partir de PBMC de pacientes cancerosos (figura 11)

Por otra parte, unos resultados parecidos ya se han obtenido a partir de PBMC de pacientes cancerosos que padecen mieloma múltiple cultivado en las condiciones descritas anteriormente al final de 2,5 semanas de cultivo. La amplificación del número de células NK en presencia de GC1 (círculo lleno) se compara con la obtenida a partir de PBMC cultivado en las mismas condiciones pero sin dendrímero (círculo vacío) en el caso de 14 donantes sanos y de 14 pacientes cancerosos.

Amplificación de células NK a partir de PBMC cultivado *in vitro* con el dendrímero GC1 en presencia de diferentes citoquinas (figuras 12A, 12B)

Los resultados obtenidos anteriormente se confirmaron combinando la adición de GC1 con diversas citoquinas. Así, las células NK obtenidas a partir de PBMC de donantes sanos se cultivaron con GC1 en presencia: de IL2 (200 U/ml es decir 8 ng/ml), de IL15 (10 ng/ml), o de una mezcla de IL2 (200 U/ml es decir 8 ng/ml) y de IL15: (10 ng/ml)).

Los resultados obtenidos, representativos de 4 donantes, demueñan que IL15 solo, así como IL2 solo, o IL15 e IL2 asociados permiten una amplificación de las NK en presencia de GC1.

Bioactividades de diferentes dendrímeros sobre células linfoides, en particular NK humanas (figuras 4A-4B)

La dosificación de las concentraciones activas de dendrímeros GC1 ensayado sobre la amplificación *in vitro* de células NK humanas en una gama de concentraciones que va de 1 a 100 μM muestra un óptimo a 20 μM (figura 4A). Los dendrímeros que llevan las mismas funciones azabisfosónicas en la superficie, pero de generación sucesivas ($\text{GC0} < \text{GC1} < \text{GC2}$) presentan las mismas propiedades inmunoestimulantes que GC1 (figura 4B), en particular a la concentración de 20 μM , sobre la amplificación *in vitro* de células NK humanas (condiciones de cultivo descritas anteriormente). El monómero fenol-azabisfosónico derivado de la tiramina está inactivo en los mismos ensayos.

Otros dendrímeros, en particular los de los ejemplos 5, 15, 26, 49, 71 y 76 se ensayaron comparativamente al dendrímero GC1 (ejemplo 36), en las condiciones descritas antes, y al medio de cultivo sin dendrímero (punto 0 de la figura 13). El porcentaje y el número total de células NK obtenidas después de 2,5 semanas de cultivo se determinaron para cada uno de los dendrímeros ensayados (figura 13).

Funcionalidad de las células NK obtenidas con el dendrímero GC1:

1. capacidad intacta para establecer unas interacciones entre células (trogocitosis) (figuras 5A-5C)

Unas células linfoides normales se enganchan activamente a la superficie de su diana (fenómeno denominado trogocitosis) antes de cualquier respuesta efectora. Las células NK obtenidas *in vitro* gracias al dendrímero GC1 y marcadas en intracelular con CMTMR (Molecular Probes, Eugene, Oregon, USA) (incubar 5 millones de células durante 30 minutos a 37°C en 1 ml de medio RPMI 1640 suplementado, adicionado de 1 μl de CMTMR, y después aclarar 5 veces con 10 ml de medio RPMI 1640 suplementado) se incuban con unas células cancerígenas dianas (linfoma B (figura 5A) y carcinoma cólico (figura 5B)) que han incorporado el marcador membranario fluorescente verde PKH 67 (Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA) (incubar 5 millones de células durante 5 minutos a temperatura ambiente en 250 μl de diluyente C Sigma-Aldrich adicionado de PKH 67 al 1/500, y después añadir 250 μl de SVF, dejar incubar durante 1 minuto a temperatura ambiente, y después aclarar 3 veces con 10 ml de medio RPMI 1640 suplementado). Al final de una hora de incubación a 37°C en placa multipocillos (96 pocillos de fondo redondo) (6×10^5 células de cada tipo en 100 μl de RPMI 1640 suplementado, con el 10% de SVF; la placa multipocillos se centrifuga durante 2 minutos a 800 rpm) en una incubadora a 37°C, con humedad constante y en una atmósfera de 5% de CO_2 en el aire, las células complejas se separan por lavado con PBS que contiene 0,5 mM de EDTA y después se mide la adquisición del marcador PKH 67 (trogocitosis o transferencia sináptica) por las células NK mediante citometría de flujo (FACSCalibur y CellQuest Software, BD Biosciences, Mountain View, California, USA) (medición de la media de intensidad de fluorescencia verde de todas las células NK en el tiempo 0 y después al final de 60 minutos de la incubación). Las células NK obtenidas con el dendrímero GC1 tienen una trogocitosis funcional como la de las células NK normales sobre dos tipos distintos de células cancerígenas (linfoma B, carcinoma).

Después de la transferencia sináptica, las células son resuspendidas delicadamente, depositadas sobre una placa de vidrio recubierta de poli-L-lisina (Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA) para una incubación de 5 minutos a 37°C. Después de la fijación por PBS que contiene el 4% de para-formaldehído, las células son lavadas y recubiertas de PBS que contiene el 90% de glicerol y el 2% de 1-4-diazabicio-(2.2.2)octano (DABCO, Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA) y de una lámina. La fotografía de microscopia confocal obtenida con un aparato LSM410 (Zeiss, Jena, Alemania) (flechas, figura 5C) muestra la trogocitosis de células cancerígenas verdes (dianas) por las células NK obtenidas con el dendrímero GC1 (citoplasma en rojo) durante su interacción.

Estos resultados demuestran que el cultivo con el dendrímero GC1 no afecta a la capacidad de interacción de las células NK obtenidas.

Funcionalidad de las células NK obtenidas con el dendrímero GC1:

2. funcionalidad de los receptores activadores NKp30 y NKG2D (lisis redirigida) (figura 6A-6B)

La funcionalidad de los principales receptores activadores de lisis expresados en la superficie de las células NK producidas con el dendrímero GC1 se ensaya mediante el ensayo clásico de lisis redirigida. Brevemente, este ensayo consiste en iniciar la actividad asesina de las células NK por medio de anticuerpos específicos de estos receptores activadores (figura 6A), ejerciéndose entonces la actividad asesina sobre unas células particulares: mastocitoma murino P815 (cultivado en RPMI 1640, 25 mM de Hépès/ultrtaglutamina 1 suplementado con 1 mM de piruvato de sodio, 100 $\mu\text{g/l}$ de estreptomina y 100 U/ml de penicilina, el 10% en volumen de SVF) que no son asesinadas si las células NK no están activadas. Las células dianas P815 son cargadas en ^{51}Cr (sulfato de cromo- ^{51}Cr a 10 mCi/ml, ICN Biomedicals, Costa Mesa, California, USA) (2 millones de células son incubadas con 20 μl de sulfato de cromo, durante 1h a 37°C, y después aclaradas 3 veces con 1 ml de medio de cultivo). Después, se introducen 3000 células dianas cargadas, durante 4 horas (en una incubadora a 37°C, con humedad constante y en una atmósfera de 5% de CO_2 en el aire), unas células NK humanas y los anticuerpos siguientes: ningún anticuerpo, anticuerpo no específico: 4 $\mu\text{g/ml}$ de isotipo control (IgG1 de ratón: clon 679.1Mc7, Beckman-Coulter-Immunotech, Marsella, Francia), 4 $\mu\text{g/ml}$ anti-NKG2D (clon ON72, Beckman-Coulter-Immunotech, Marsella, Francia), 4 $\mu\text{g/ml}$ anti-NKp30 (clon AZ20, Innate Pharma, Marsella, Francia). La incubación se hace en placa multi-pocillos (96 pocillos de

fondo redondo) en un volumen total de 200 µl, después de centrifugar durante 2 minutos a 800 rpm.

Las relaciones células efectoras frente a células dianas (E:T) son aquí de 10 contra 1 (es decir 30.000 efectoras y 3000 dianas) y de 3 contra 1 (es decir 9000 efectoras y 3000 dianas), respectivamente.

Se mide en cada ensayo la liberación de ⁵¹Cr procedente de las dianas en 100 µl de medio de cultivo, haciendo la media de 3 experimentos idénticos. Para cada condición experimental (anticuerpo utilizado) se mide la radioactividad siguiente (cpm):

- el MR: cantidad total de ⁵¹Cr incorporada por las células dianas solas;
- el SR: liberación espontánea de ⁵¹Cr por las dianas solas;
- X: liberación de ⁵¹Cr medido en el ensayo.

Se obtiene el porcentaje de lisis específica en cada experimento a partir de la fórmula siguiente:

$$[\text{lisis específica (\%)} = (X - \text{SR})/(\text{MR} - \text{SR})]$$

Los resultados presentados (figura 6B) demuestran la funcionalidad de los receptores activadores NKG2D y NKp30 expresados por una línea NK obtenida con GC1.

Efecto de funcionalidad de las células NK obtenidas con el dendrímero GC1:

3. control inalterado de su actividad citolítica (figura 7A-7C)

Las células NK obtenidas con el dendrímero GC controlan normalmente su actividad citotóxica directa frente a células dianas potenciales: no lisan los linfocitos autólogos en reposo (células de haplotipo CMH de clase I idéntico), pero lisan muy eficazmente las dianas clásicas K562 y Daudi (células de leucemia mieloide crónica y linfoma de Burkitt, respectivamente, ambas deficientes en moléculas CMH de clase I). La lisis directa (sin adición de anticuerpos) de las células dianas especificadas (linfoma de Burkitt Daudi, LMC K562 o PBMC autólogas de las NK) se mide como en el ensayo anterior, con unas relaciones E:T comprendidas entre 30:1 y 0,2:1. Los resultados presentados demuestran que el cultivo con el dendrímero GC1 no afecta a la capacidad citolítica de las células NK obtenidas.

Funcionalidad de las células NK obtenidas con el dendrímero GC1:

4. amplio espectro de actividad antitumoral (figura 8)

Las células NK obtenidas con GC1 ejercen su citotoxicidad frente a un amplio espectro de células cancerígenas dianas repartidas en leucemias y carcinomas. La lisis de las células dianas se mide como se describió anteriormente mediante liberación de ⁵¹Cr con unas relaciones E:T de 1:1 (barras blancas) y 10:1 (barras grises) y se expresa en porcentaje de lisis específica. Estos resultados demuestran que el cultivo con el dendrímero GC1 no afecta a la capacidad citolítica de las células NK obtenidas frente a un amplio espectro de células cancerígenas.

Ejemplo 99: Evaluación de la toxicidad *in vivo* de dendrímeros de superficie aza-bis-fosfónica

Se ha realizado una suspensión de GC1 a 1 mg/ml en PBS apirógeno, y la disolución obtenida se ha esterilizado mediante filtración sobre una membrana de porosidad de 0,22 µm.

La suspensión se administró por vía intravenosa a razón de 0 (control), 10, 100 o 1000 µg por animal cada tres días durante 120 días respectivamente a 4 grupos de 5 ratones BALB/c.

No se observó ninguna toxicidad.

Ejemplo 100: Utilización de células NK amplificadas por unos dendrímeros de superficie aza-bis-fosfónico para el tratamiento de cánceres

El modelo animal seleccionado es el de ratones inmunodeficientes que han recibido un xenoinjerto de células tumorales humanas.

Se han criado unos ratones inmunodeficientes, machos y hembras, de más de 3 meses, en un entorno de estricta esterilidad, en un aislador ventilado mediante aire filtrado y esterilizado, a 22°C y al 40% de humedad, bajo un ciclo día-12h/noche-12h. Las jaulas, biberones y agua se han esterilizado en autoclave a 120°C durante 30 minutos, y los alimentos, así como el lecho, son tratados mediante irradiación γ. Todas las manipulaciones se realizaron asépticamente bajo una campana de flujo laminar.

Los ratones se han sometido a una anestesia general mediante inyección i.p. de 0,3 a 0,4 ml de hipnomidato a 2 mg/ml. Se han inyectado después por vía subcutánea 1×10^7 células tumorales de leucemia K562 en suspensión en 200 µl de PBS, en el lomo de los ratones.

5 Cuando el tumor alcanzó aproximadamente 1 cm de longitud (aproximadamente 2 a 3 semanas después de la inyección), se han administrado por vía intravenosa unas células NK humanas obtenidas a partir de PBMC humanas cultivadas en presencia del compuesto GC1 tal como se describió en el ejemplo 49, cerca del tumor a razón de 0 (control), 10^4 , 10^6 o 10^8 células por animal respectivamente a 4 grupos de 5 ratones. Se ha efectuado un recuerdo 3 a 5 semanas después de la primera administración de células.

10 El volumen del tumor se midió regularmente.

Los primeros resultados obtenidos indican que la administración de las células NK preparadas con la ayuda del compuesto GC1 es susceptible de inhibir el crecimiento tumoral.

15 **Ejemplo 101: Utilización de dendrímeros de superficie aza-bis-fosfónico para el tratamiento de los cánceres**

El modelo animal seleccionado es el de ratones inmunodeficientes que han recibido un xenoinjerto de células tumorales humanas.

20 Se han criado unos ratones inmunodeficientes, machos y hembras, de más de 3 meses, en un entorno de estricta esterilidad, en un aislador ventilado mediante aire filtrado y esterilizado, a 22°C y al 40% de humedad, bajo un ciclo día-12h/noche-12h. Las jaulas, biberones y agua se han esterilizado en autoclave a 120°C durante 30 minutos, y los alimentos, así como el lecho, son tratados mediante irradiación γ . Todas las manipulaciones se realizaron asépticamente bajo una campana de flujo laminar.

25 Los ratones se han sometido a una anestesia general mediante inyección i.p. de 0,3 a 0,4 ml de hipnomidato a 2 mg/ml. Se han inyectado después por vía subcutánea 1×10^7 células tumorales de leucemia K562 en suspensión en 200 µl de PBS, en el lomo de los ratones. Al 10º día del injerto, la longitud del tumor alcanza aproximadamente 1 cm.

30 Se ha realizado una suspensión de GC1 a 1 mg/ml en PBS apirógeno y la disolución obtenida se esterilizó mediante filtración sobre una membrana de porosidad de 0,22 µm.

35 Al décimo día tras el injerto, se administró la suspensión por vía intravenosa a razón de 0 (control) 10, 100 o 1000 µg por animal cada tres días durante 120 días respectivamente a 4 grupos de 5 ratones.

El volumen del tumor se midió regularmente.

40 Los primeros resultados obtenidos indican que la administración de GC1 es susceptible de inhibir el crecimiento tumoral.

Ejemplo 102: Utilización de dendrímeros de superficie aza-bis-fosfónica fluorescentes para el marcado de linfocitos

45 El dendrímero fluorescente del ejemplo 89 (GC1F) se introdujo en un cultivo *in vitro* de linfocitos totales y se incubó el conjunto durante 4h, 24h o 15 días. Las células se analizaron después mediante citometría de flujo: los linfocitos se seleccionaron sobre la base de su morfología (figura 10A), y después se analizaron para su fluorescencia debido al dendrímero fluorescente (figura 10B).

50 La comparación de la fluorescencia de linfocitos mantenidos en presencia de IL2 solo, de IL2 + GC1F, o de IL2 + GC1 (no fluorescente)(figura 10B) indica una adquisición de la fluorescencia relacionada a los dendrímeros sobre los linfocitos después de quince días de cultivo, mientras que no se ha detectado ninguna señal después de cuatro horas de co-incubación, y que se podía observar un muy ligero desplazamiento después de veinticuatro horas de co-incubación.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas para estimular el crecimiento de cultivos celulares o activar unas células en cultivo.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que las células son unas células hematopoyéticas.

3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, de dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas para la preparación de composiciones celulares enriquecidas en células de la línea linfóide que expresan el receptor NKG2D, a partir de muestras biológicas.

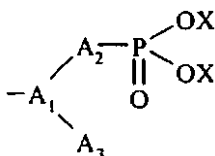
4. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que los dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas son de generación n y comprenden un núcleo central \mathcal{S} de valencia m que puede establecer $m-2$ enlaces, con la condición de que m sea superior a 2, o $m-1$ enlaces, con la condición de que m sea superior a 1, o m enlaces con unas cadenas de enlace, preferentemente idénticos entre sí, representando m un número entero de 1 a 20, en particular de 1 a 10 y más particularmente de 1 a 8, y representando n un número entero de 0 a 12, estando las cadenas de enlace constituidas por:

- unas cadenas de generación fijadas en arborescencia alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, cuando n es superior o igual a 1, estando una cadena de generación de una generación dada unida a
 - una cadena de generación de la generación inmediatamente inferior a la generación dada, o al núcleo cuando la generación dada vale 1, y a
 - por lo menos 2 cadenas de generación de la generación inmediatamente superior a la generación dada, o eventualmente a por lo menos una cadena intermedia cuando la generación dada vale n ,

estando un grupo terminal fijado al extremo de cada cadena de generación de generación n o, llegado el caso, al extremo de cada cadena intermedia, o

- unas cadenas intermedias fijadas alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, cuando n vale 0, estando un grupo terminal fijado en el extremo de cada cadena intermedia;

estando dicho grupo terminal representado por la fórmula:



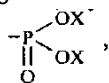
en la que

A_1 representa N; un grupo $P=Y$, en el que Y representa O, S, o ningún átomo; un grupo N-R; o un grupo C-R; representando R, H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR'R'', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R' y R'', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

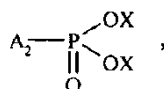
A_2 representa un enlace simple o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, conteniendo cada uno de dichos eslabones, eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente de entre un átomo de azufre, de oxígeno, de fósforo, o de nitrógeno, más preferentemente de nitrógeno, y estando eventualmente sustituidos por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre H, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -NRR', un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo o heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R y R', independientemente uno del otro, H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios

enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR"R'", un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R" y R'", independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

A₃ representa H, o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser seleccionado eventualmente de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el azufre, el nitrógeno, el fósforo, o el silicio, más preferentemente el nitrógeno, pudiendo cada eslabón ser eventualmente sustituido por lo menos por un grupo seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR"R'", un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R" y R'" independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, o



en particular A₃ puede representar



siendo cada uno de los A₂ idénticos o diferentes;

cada OX, idéntico o diferente para cada grupo fosfónico, representa OH, OAlquilo, en el que el grupo alquilo comprende de 1 a 16 átomos de carbono, OArilo, en el que el grupo arilo comprende de 6 a 24 átomos de carbono, OAralquilo, en el que el grupo aralquilo comprende de 7 a 24 átomos de carbono, OAlquilarilo, en el que el grupo alquilarilo comprende de 7 a 24 átomos de carbono, OSiR'₁R'₂R'₃, en la que R'₁, R'₂ y R'₃, idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, o O⁺M⁺, en el que M⁺ es un catión de elementos del grupo IA, IB, IIA, IIB o IIIA, IIIB de la clasificación periódica de los elementos, preferentemente M⁺ se selecciona de entre los cationes de los átomos de sodio, de potasio, de cobre, de calcio, de bario, de zinc, de magnesio, de litio y de aluminio, o de grupos hidrocarbonados de 1 a 100 átomos de carbono, o nitrogenados de 0 a 100 átomos de carbono, tal como NR₁R₂R₃R₄⁺, en el que, independientemente unos de otros, R₁, R₂, R₃ y R₄ representan H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR"R'", un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R" y R'", independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

representando dicho núcleo central § un grupo que comprende de 1 a 500 átomos, y que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo o el silicio.

5. Utilización según la reivindicación 4, en la que el núcleo establece m enlaces con m cadenas de enlace idénticas constituidas:

- o bien por unas cadenas de generación fijadas en arborescencia alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, estando el extremo de cada cadena de la generación más alejada del núcleo central fijada o bien a un grupo terminal, o bien a una cadena intermedia, y estando el extremo de cada cadena intermedia fijado a un grupo terminal,
- o bien por unas cadenas intermedias fijadas alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, estando el extremo de cada cadena intermedia fijado a un grupo terminal.

6. Utilización según la reivindicación 4, en la que el núcleo establece m-2 o m-1 uniones, representando m un número entero de 3 a 20, en particular de 3 a 10 y más particularmente de 3 a 8, con respectivamente m-2 o m-1 cadenas de enlace idénticas constituidas:

- o bien por unas cadenas de generación fijadas en arborescencia alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, estando el extremo de cada cadena de la generación más alejada del núcleo central fijada o bien a un grupo terminal, o bien a una cadena intermedia, y estando el extremo de cada cadena intermedia fijado a

un grupo terminal,

- o bien por unas cadenas intermedias fijadas alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, estando el extremo de cada cadena intermedia fijado a un grupo terminal;

estando el o los 2 enlaces restantes fijados a unos grupos de enlace, idénticos o diferentes, eventualmente unidos juntos, en particular por medio de un enlace covalente, constituidos:

- o bien por una parte de las cadenas de enlace definidas anteriormente,
- o bien por un átomo de hidrógeno,
- o bien por grupos hidrocarbonados que comprenden de 1 a 500 átomos de carbono, estando dichos grupos hidrocarbonados constituidos en particular por H o por una cadena hidrocarbonada de 1 a 200 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de silicio o de azufre, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo $>C=NR$, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo $-NR''$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-NO_2$, un grupo $-CN$, un grupo $-CF_3$, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, siendo preferentemente el primer eslabón de dicha cadena hidrocarbonada un oxígeno o un nitrógeno.

7. Utilización según una de las reivindicaciones 4 a 6, en la que las cadenas de generación se seleccionan de entre cualquier cadena hidrocarbonada de 1 a 12 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el nitrógeno, el oxígeno, el azufre, el fósforo o el silicio, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, un grupo carboxilo, un grupo $>C=NR$, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-NO_2$, un grupo $-NRR'$, un grupo $-CN$, un grupo $-CF_3$, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R y R' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono.

8. Utilización según una de las reivindicaciones 4 a 7, en la que las cadenas intermedias se seleccionan de entre los grupos que corresponden a la fórmula:



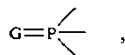
en la que

- J representa un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo $-NR-$;
- K representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo $-NO_2$, $-NRR'$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
- L representa una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 eslabones, en particular de 0 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un átomo de oxígeno, $-NO_2$, $-NRR'$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

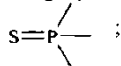
representando R y R' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono.

9. Utilización según una de las reivindicaciones 4 a 8, en el que el núcleo se selecciona de entre:

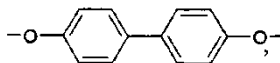
- un átomo de nitrógeno o de silicio;
- un grupo de fórmula



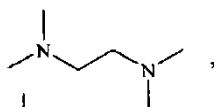
en la que G representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno, de azufre, de selenio, de telurio o un grupo =NR, representando R H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, tal como el grupo tiofosforilo de fórmula



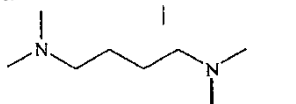
- un grupo bis-feniloxi de fórmula



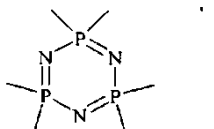
- un grupo 1,2-diamino-etano de fórmula



- un grupo 1,4-diamino-butano de fórmula

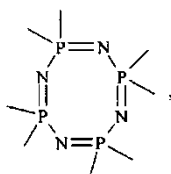


- un grupo ciclotrifosfaceno de fórmula



también denominado N_3P_3 o P_3N_3 ,

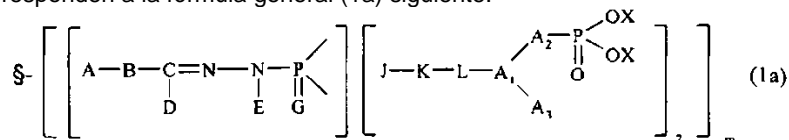
- un grupo ciclotetrafosfaceno de fórmula



también denominado N_4P_4 o P_4N_4 .

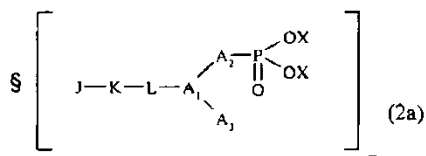
10. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 9, de dendrímeros de estructura PAMAM, DAB o PMMH.

11. Utilización según una de las reivindicaciones 4 a 5 y 7 a 9, de dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas que corresponden a la fórmula general (1a) siguiente:

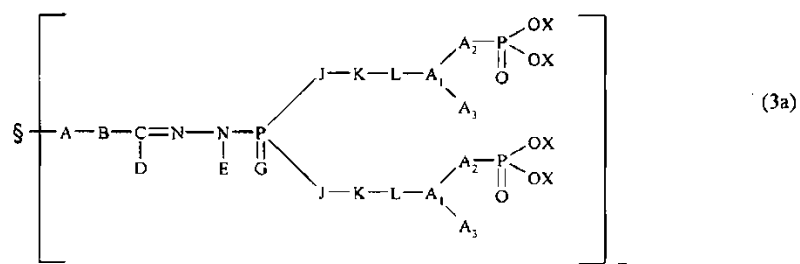


en la que n representa un número entero de 0 a 3, a saber:

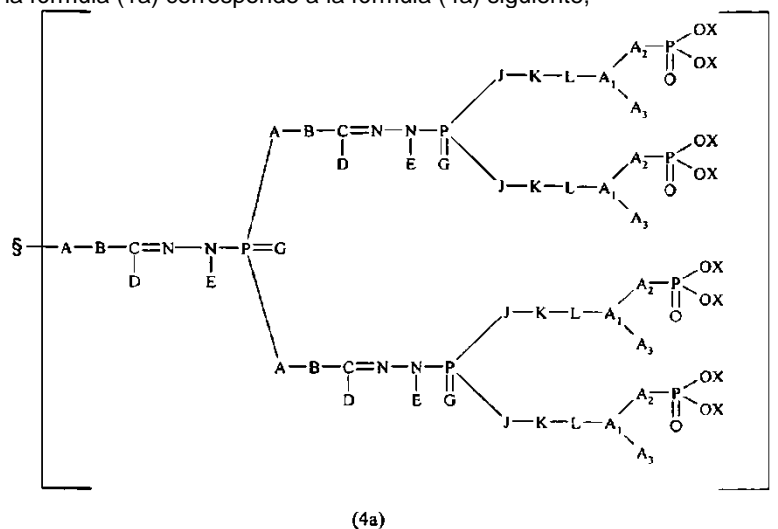
- cuando $n = 0$, la fórmula (1a) corresponde a la fórmula (2a) siguiente,



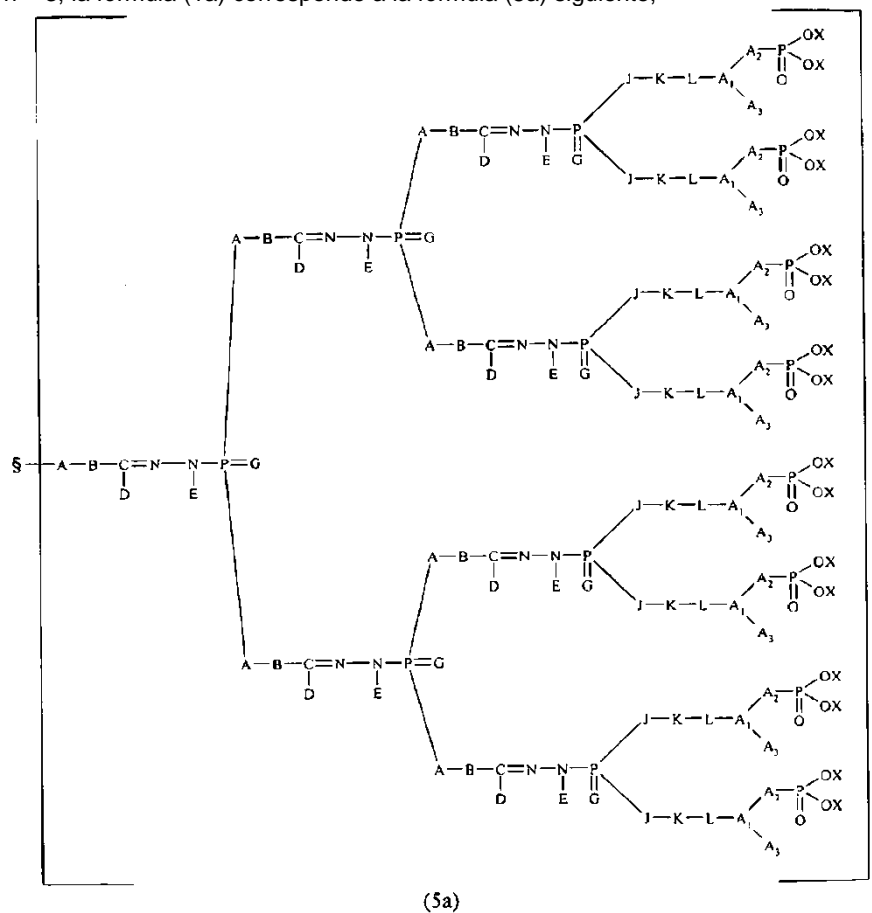
- cuando $n = 1$, la fórmula (1a) corresponde a la fórmula (3a) siguiente,



- cuando $n = 2$, la fórmula (1a) corresponde a la fórmula (4a) siguiente,

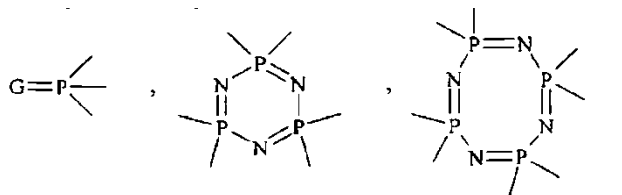


5 - y cuando $n = 3$, la fórmula (1a) corresponde a la fórmula (5a) siguiente,

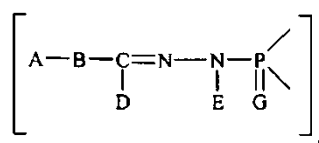


y en las que:

- el núcleo central § se selecciona de entre los grupos siguientes:



- m representa 3, 6 u 8;
- la cadena de generación corresponde a la fórmula:



en la que

- A representa un átomo de oxígeno, de azufre, de fósforo o un grupo -NR-;
 - B representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
 - D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
 - E representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
 - G representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno, de azufre, de selenio, de telurio o un grupo =NR;
- representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
- la cadena intermedia corresponde a la fórmula:



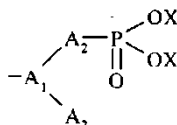
en la que

- J representa un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo -NR-;
- K representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
- L representa una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido

por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un átomo de oxígeno, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

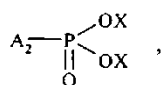
5 representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- el grupo terminal corresponde a la fórmula:

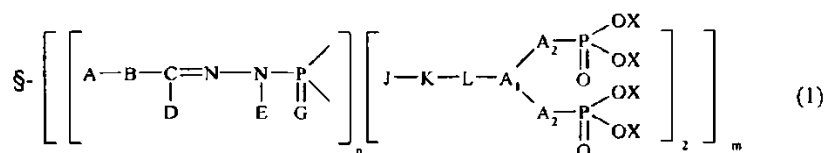


10 en la que A₁, A₃ y X han sido definidos anteriormente, siendo cada una de las X idéntica o diferente.

12. Utilización según la reivindicación 11, de un dendrímero de fórmula general (1a) en la que A₃ representa:

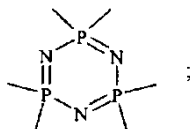


15 correspondiendo dicha fórmula general (1a) entonces a la fórmula general (1) siguiente:



20 siendo §, A, B, C, D, E, G, J, K, L, A₁, A₂, y X, tales como los definidos en la reivindicación 11.

13. Utilización según la reivindicación 12, de un dendrímero de fórmula general (1) estructura PMMH, en la que § representa



m representa 6;

n representa 0, 1 o 2;

30 A representa un átomo de oxígeno;

B representa un grupo bencénico;

D representa un hidrógeno;

E representa un grupo metilo;

G representa un átomo de azufre;

35 J representa un átomo de oxígeno;

K representa un grupo bencénico;

L representa una cadena hidrocarbonada saturada lineal no sustituida, con dos átomos de carbono;

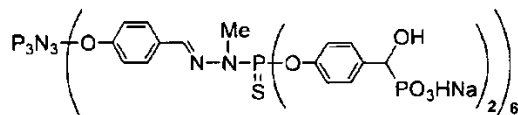
A₁ representa un átomo de nitrógeno;

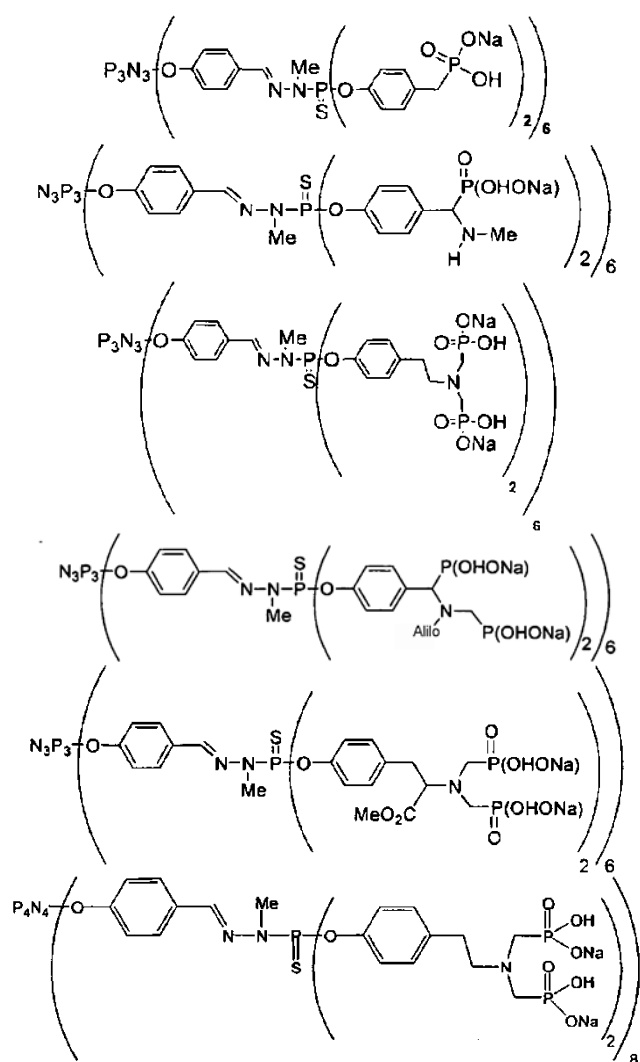
A₂ representa un grupo CH₂;

40 X representa un grupo metilo, o un átomo de hidrógeno o de sodio;

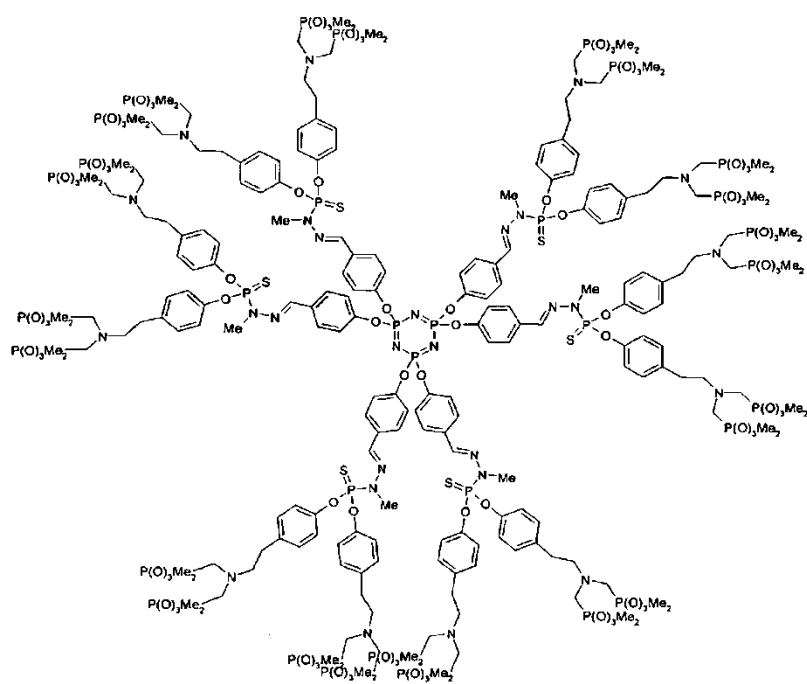
estando dicho dendrímero designado GCn, estando n definido anteriormente.

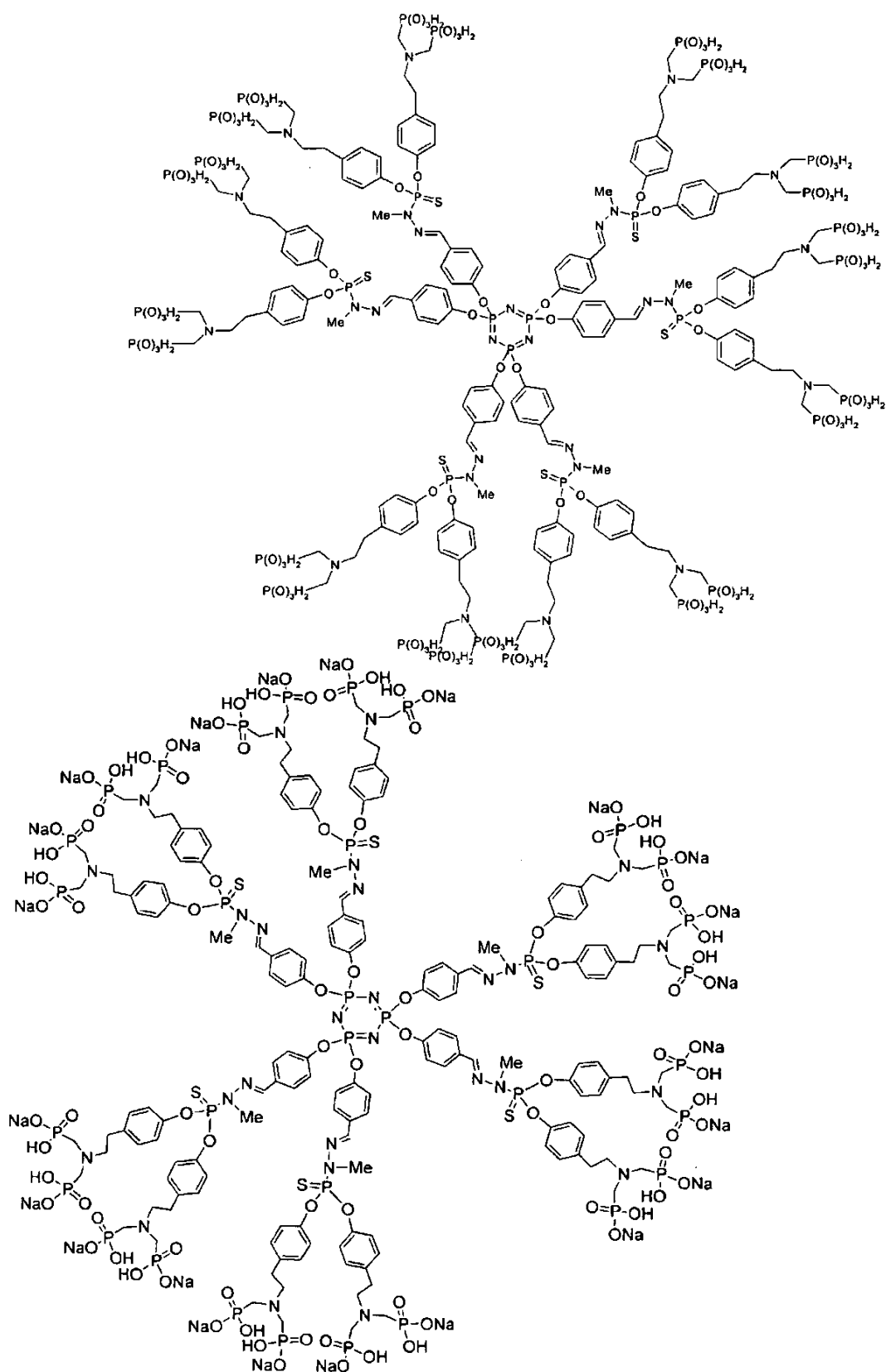
14. Utilización según una de las reivindicaciones 4, 5 y 7 a 13, de los compuestos de fórmulas siguientes:



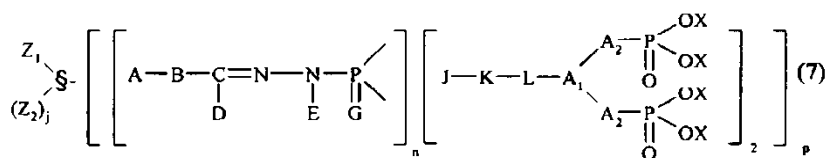


o de fórmulas GC1 de siguientes





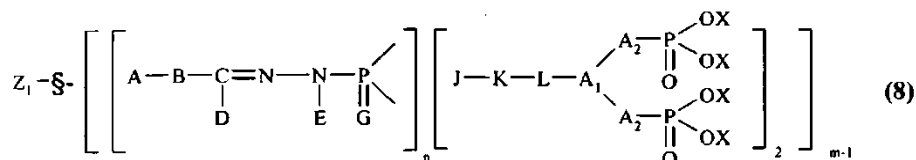
15. Utilización según una de las reivindicaciones 4 y 6 a 9, de dendrímeros con terminaciones bisfosfónicas que corresponden a la fórmula general (7) siguiente:



en la que n representa un número entero de 0 a 3, m representa 3, 6 u 8, p representa m -1 o m -2, y j representa 0 cuando p representa m -1 y 1 cuando p representa m -2, a saber:

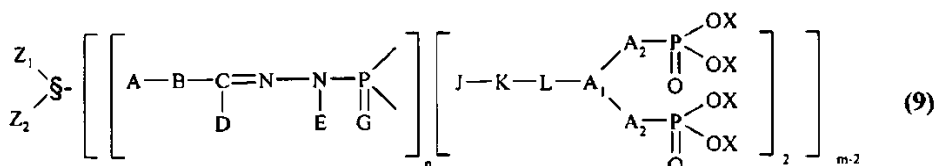
5

- cuando p = m-1, la fórmula (7) corresponde a la fórmula (8) siguiente:



10

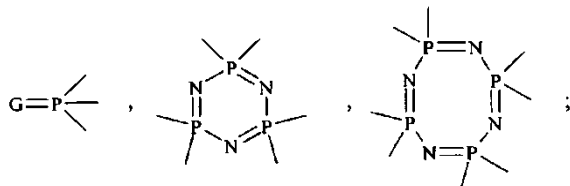
- cuando p = m -2, la fórmula (7) corresponde a la fórmula (9) siguiente



y en dichas fórmulas:

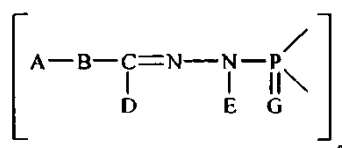
15

- el núcleo central § se selecciona de entre los grupos siguientes:



20

- la cadena de generación corresponde a la fórmula:



en la que

25

- A representa un átomo de oxígeno, de azufre, de fósforo o un grupo -NR-;
- B representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
- D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
- E representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃,

40

-OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- G representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno, de azufre, de selenio, de telurio o un grupo =NR;

representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- la cadena intermedia corresponde a la fórmula:



en la que

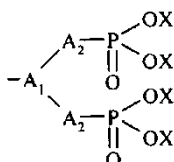
- J representa un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo -NR-;

- K representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- L representa una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un átomo de oxígeno, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- el grupo terminal corresponde a la fórmula:

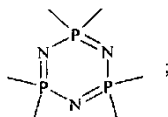


en la que A₁, A₂ y X se han definido anteriormente, siendo cada una de las X idéntica o diferente;

siendo Z₁ y Z₂ idénticos o diferentes, eventualmente enlazados juntos, en particular por medio de un enlace covalente, y representan H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de silicio o de azufre, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo >C=NR, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR''R''', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, siendo el primer eslabón de dicha cadena hidrocarbonada preferentemente un oxígeno o un nitrógeno.

16. Utilización según la reivindicación 15, de un dendrímero de fórmula general (8) de estructura PMMH, en la que

§ representa



m representa 6;

p representa 5;

n representa 0, 1, o 2;

A representa un átomo de oxígeno;

B representa un grupo bencénico;

D representa un hidrógeno;

E representa un grupo metilo;

G representa un átomo de azufre;

J representa un átomo de oxígeno;

K representa un grupo bencénico;

L representa una cadena hidrocarbonada saturada lineal no sustituida, con dos átomos de carbono;

A₁ representa un átomo de nitrógeno;

A₂ representa un grupo CH₂;

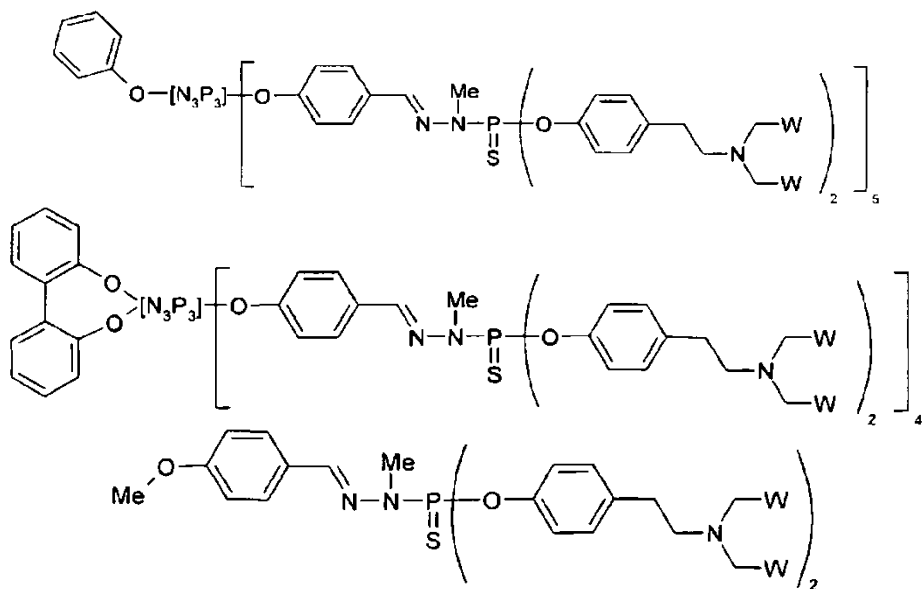
X representa un grupo metilo, o un átomo de hidrógeno o de sodio;

Z₁ representa un grupo feniloxi;

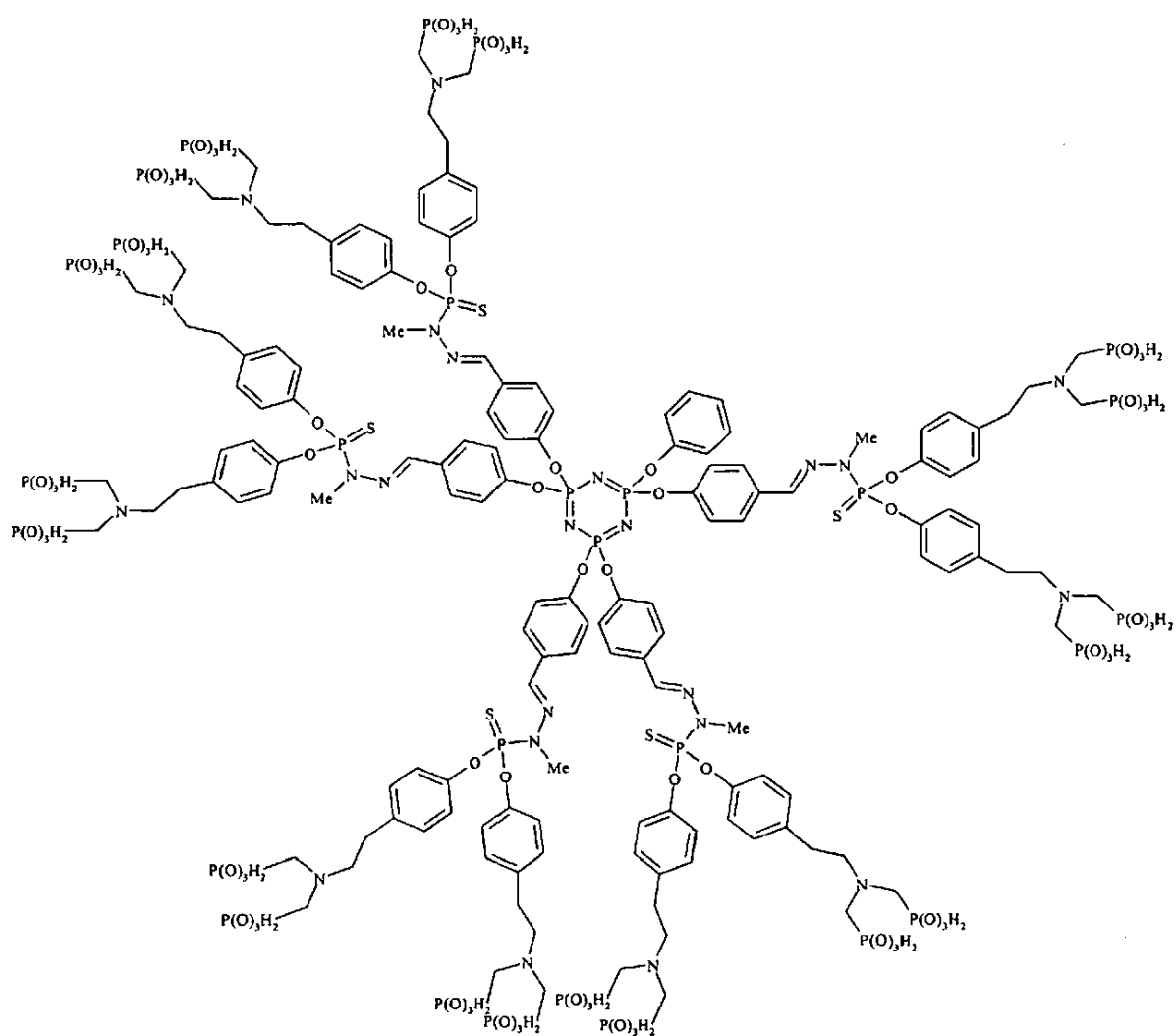
estando dicho dendrímero designado GCn', estando n definido anteriormente.

17. Utilización según una de las reivindicaciones 4, 6 a 9 o 15 a 16,

- de los compuestos de fórmulas siguientes:

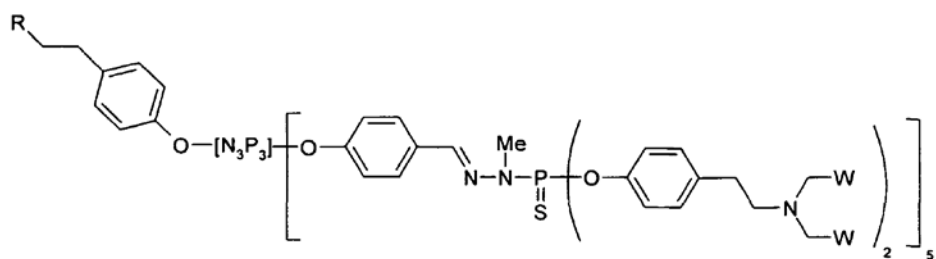


en las que W representa PO₃Me₂, PO₃HNa, PO₃H₂, correspondiendo dichos compuestos, en particular, al compuesto GC1' de fórmula (10) siguiente:

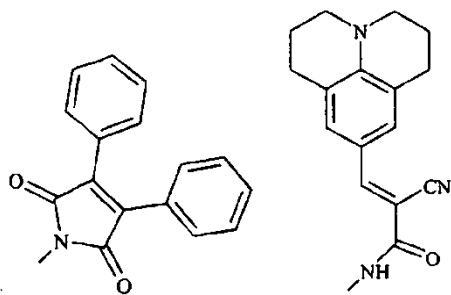


(10)

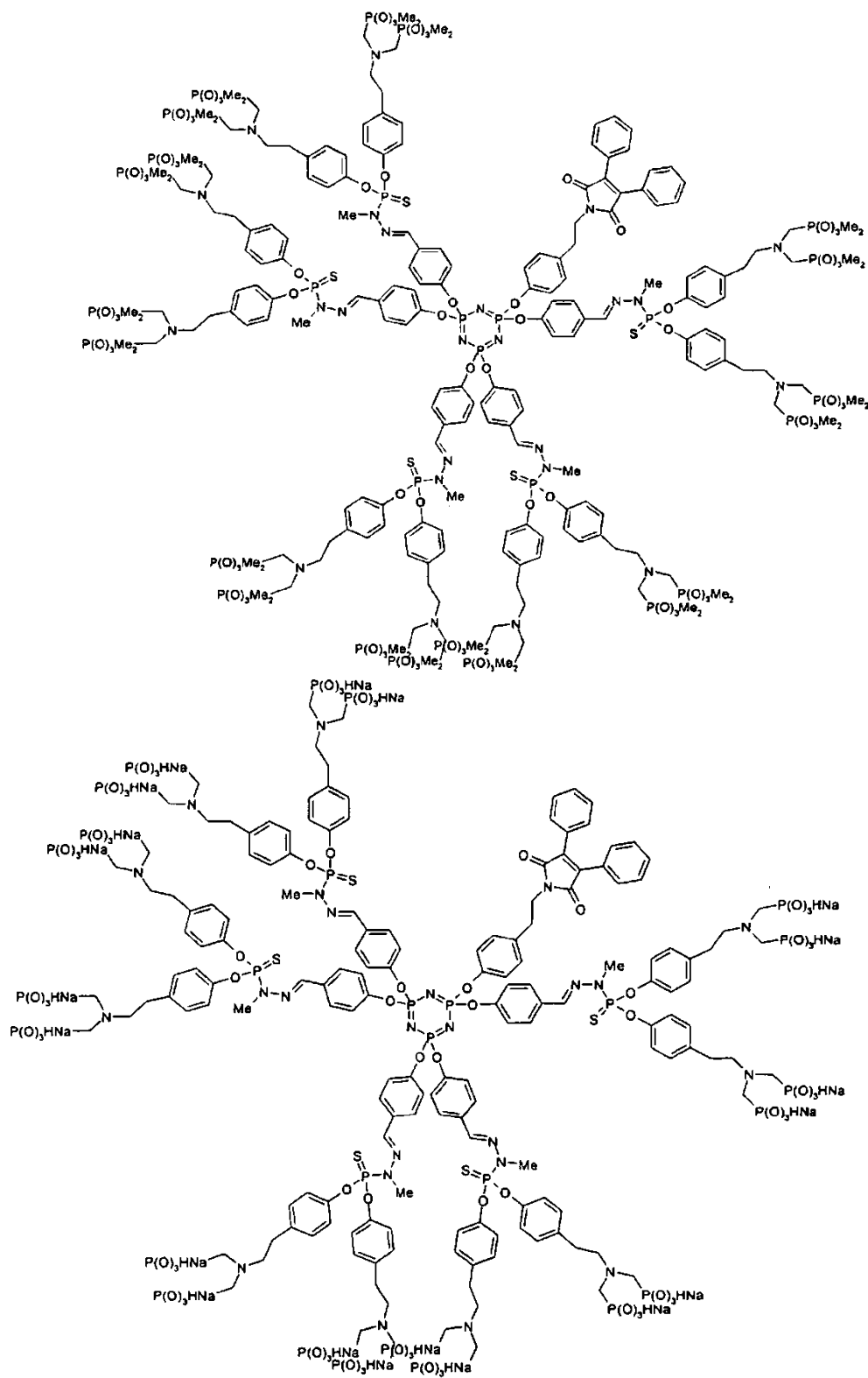
o a los compuestos de fórmula siguiente:

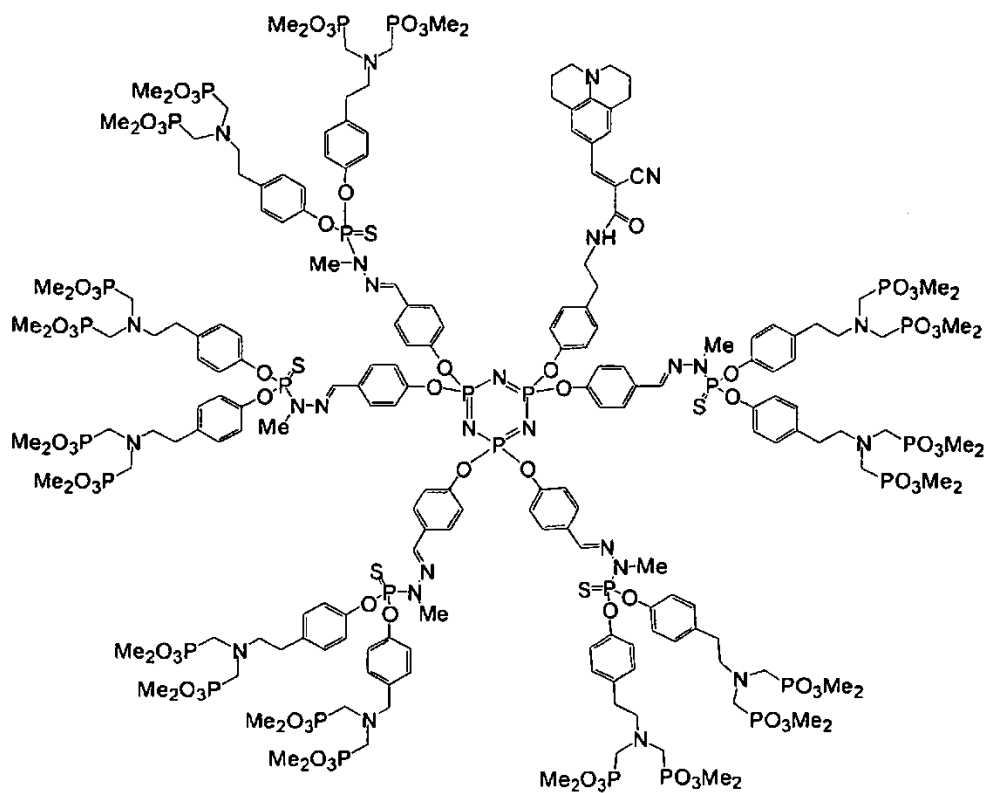
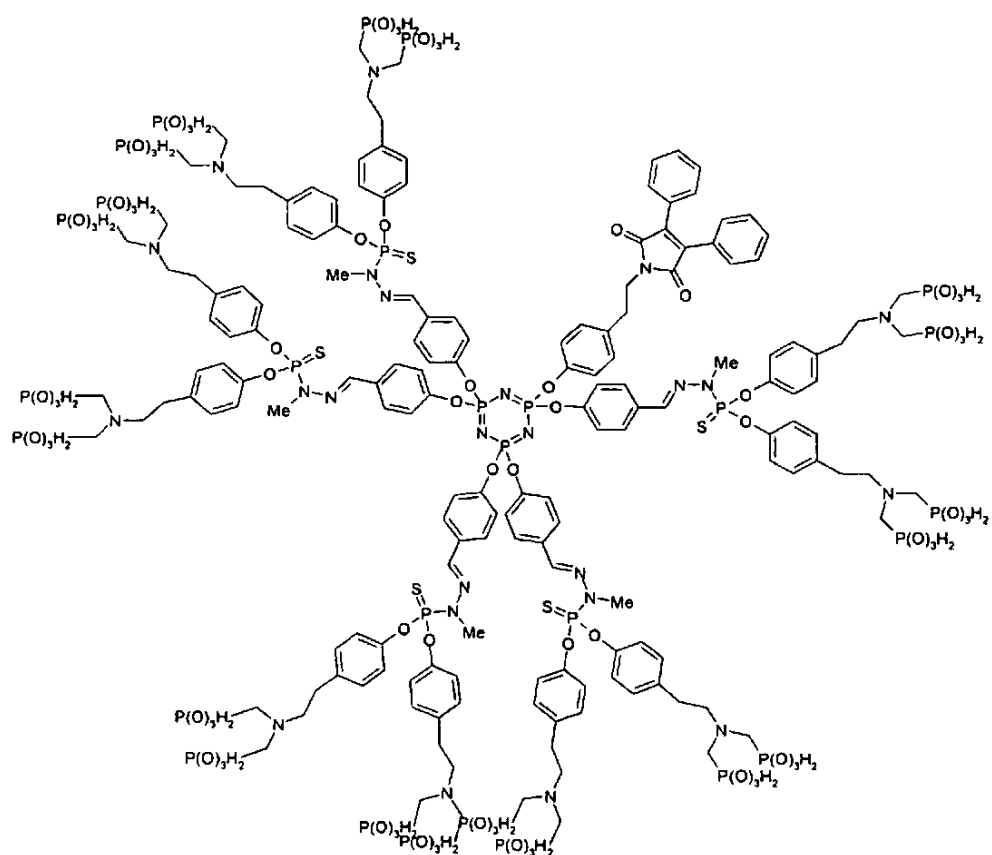


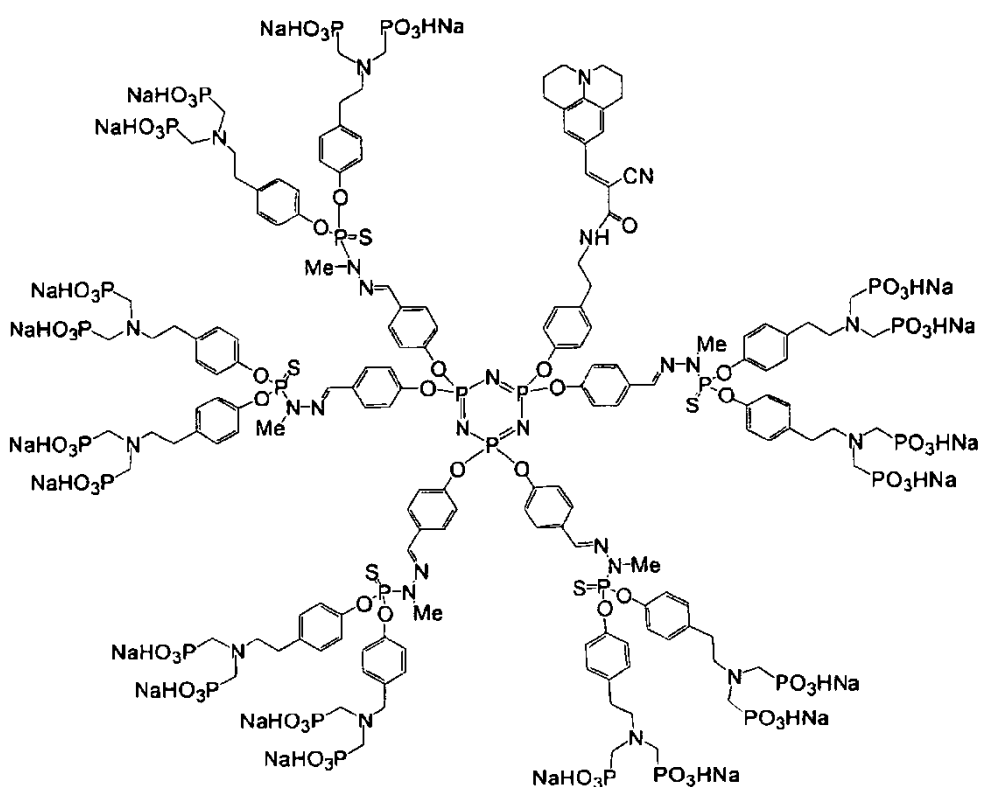
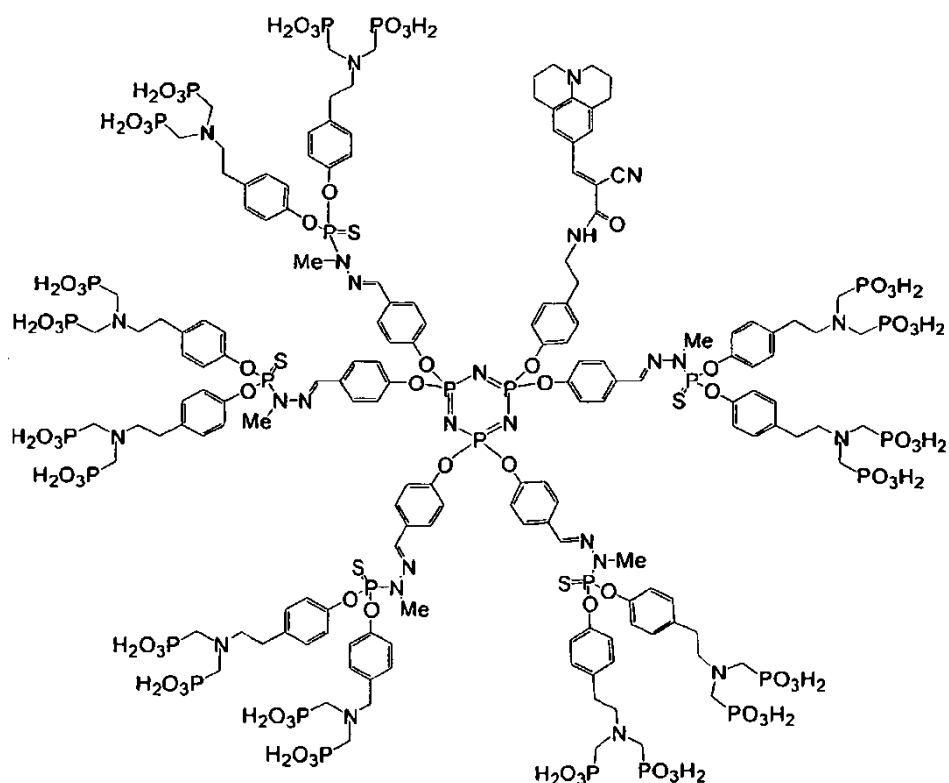
5 en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 y R representa un grupo fluorescente seleccionado de entre:



correspondiendo dichos compuestos, en particular, a los compuestos de fórmulas siguientes







5 18. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 17, en la que las células de la línea linfóide que expresan el receptor NKG2D son derivados de células NK, de linfocitos T $\alpha\beta$ CD8+ o de linfocitos T $\gamma\delta$, en particular de células NK.

10 19. Utilización según una de las reivindicaciones 1 a 17, en la que unas células de la línea monocitaria en cultivo son activadas por los dendrímeros con terminaciones monofosónicas o bisfosónicas, correspondiendo la activación de

las células de la línea monocitaria en particular:

- a un aumento del tamaño de las células activadas con respecto a las células no activadas, y/o
- 5 - a una disminución de la expresión de las moléculas de CMH de clase I y de clase II, o de la molécula CD14 con respecto a las células no activadas, y/o
- a un aumento de la translocación nuclear del factor NF κ B.
- 10 20. Utilización según la reivindicación 19, en la que las células de la línea monocitaria en cultivo presentan una apoptosis reducida con respecto a unas células de la línea monocitaria cultivada en ausencia de dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas.
- 15 21. Medio de cultivo celular, caracterizado porque contiene por lo menos un compuesto dendrimérico con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas.
- 22. Medio de cultivo según la reivindicación 21, caracterizado porque comprende además por lo menos un factor de crecimiento y/o de activación de las células NK.
- 20 23. Medio de cultivo según la reivindicación 21 o 22, caracterizado porque comprende por lo menos una interleucina seleccionada de entre el grupo que comprende: IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, o IL-21.
- 24. Medio de cultivo según una de las reivindicaciones 21 a 23, caracterizado porque comprende por lo menos un compuesto dendrimérico con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas en asociación con IL-2.
- 25 25. Medio de cultivo según una de las reivindicaciones 21 a 24, caracterizado porque el compuesto dendrimérico corresponde a los dendrímeros tales como los definidos en una de las reivindicaciones 4 a 17.
- 30 26. Medio de cultivo según una de las reivindicaciones 21 a 24, caracterizado porque el compuesto dendrimérico corresponde a los dendrímeros definidos en la reivindicación 14, o a GC0, GC1 o GC2, en particular a GC1.
- 35 27. Medio de cultivo según una de las reivindicaciones 21 a 26, caracterizado porque comprende el compuesto GC1 a la concentración de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 μ m, en particular aproximadamente 20 μ m, en asociación con IL-2 a la concentración de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 unidades por ml, que corresponde a una concentración de aproximadamente 4 a aproximadamente 40 ng por ml, en particular aproximadamente 400 unidades por ml, que corresponde a aproximadamente 16 ng/ml, y porque la IL-2 corresponde a IL-2 recombinante humana.
- 40 28. Procedimiento de preparación de composiciones celulares enriquecidas en células de la línea linfóide que expresan el receptor NKG2D, en particular en células NK, caracterizado porque comprende una etapa de puesta en presencia de una muestra biológica con un dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas.
- 45 29. Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque comprende unas células de la línea linfóide y/o unas células de la línea monocitaria.
- 50 30. Procedimiento según la reivindicación 28 o 29, caracterizado porque la muestra biológica está constituida por sangre humana, en particular por una fracción celular mononucleada de una muestra de sangre periférica humana.
- 55 31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 30, caracterizado porque el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros tales como los definidos en una de las reivindicaciones 4 a 17.
- 32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 31, caracterizado porque el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros definidos en la reivindicación 14, o a GC0 o GC2, en particular a GC1.
- 60 33. Composiciones celulares enriquecidas en células de la línea linfóide que expresan el receptor NKG2D, en particular en células NK, tales como las obtenidas mediante el procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 32.
- 65 34. Composiciones celulares según la reivindicación 33, caracterizadas porque comprenden también un dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas, en particular GC1.
- 35. Procedimiento de preparación de monocitos activados o de composiciones celulares que comprenden unos monocitos activados, caracterizado porque comprende una etapa de puesta en presencia de una muestra biológica que comprende unos monocitos, con un dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas.

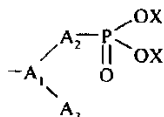
36. Procedimiento según la reivindicación 35, caracterizado porque la muestra biológica está constituida por sangre humana, en particular por una fracción celular mononucleada de una muestra de sangre periférica humana.
- 5 37. Procedimiento según la reivindicación 35 o 36, caracterizado porque el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros tales como los definidos en una de las reivindicaciones 3 a 16.
- 10 38. Procedimiento según una de las reivindicaciones 35 a 37, caracterizado porque el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros definidos en la reivindicación 14, o a GC0 o GC2, en particular a GC1.
- 15 39. Monocitos activados o composiciones celulares que comprenden unos monocitos activados tales como los obtenidos mediante el procedimiento según una de las reivindicaciones 35 a 38.
40. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende, a título de sustancia activa, unas células linfoides que expresan el receptor NKG2D, en particular unas células NK, y por lo menos un dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 41. Composición farmacéutica según la reivindicación 40, caracterizada porque el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros tales como los definidos en una de las reivindicaciones 4 a 17.
- 25 42. Composición farmacéutica según la reivindicación 40 o 41, caracterizada porque el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros definidos en la reivindicación 14, o a GC0 o GC2, en particular a GC1.
- 30 43. Composición farmacéutica, caracterizada porque contiene, a título de sustancia activa, una composición celular tal como la definida en la reivindicación 33 y/o unos monocitos activados o una composición celular que comprende unos monocitos activados tales como los definidos en la reivindicación 39, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 44. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 40 a 43, caracterizada porque es conveniente para la administración a un individuo de una dosis unitaria de aproximadamente 10^5 a aproximadamente $5 \cdot 10^9$ células linfoides que expresan el receptor NKG2D, en particular de células NK.
- 40 45. Utilización de células linfoides que expresan el receptor NKG2D, en particular de células NK, y de GC1 para la preparación de medicamentos destinados a tratar y/o prevenir los cánceres, incluyendo los tumores de tejidos hematopoyéticos, tales como las leucemias mieloides o los linfomas anaplásicos, y los melanomas.
- 45 46. Utilización de una composición celular tal como la definida en la reivindicación 33 y/o de monocitos activados o de una composición celular que comprende unos monocitos activados tales como los definidos en la reivindicación 39, para la preparación de medicamentos destinados a tratar y/o prevenir los cánceres, incluyendo los tumores de tejidos hematopoyéticos, tales como las leucemias mieloides o los linfomas anaplásicos, y los melanomas.
- 50 47. Composición farmacéutica que contiene, a título de sustancia activa, por lo menos un dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 55 48. Composición farmacéutica según la reivindicación 47, caracterizada porque el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros tales como los definidos en una de las reivindicaciones 4 a 14.
- 60 49. Composición farmacéutica según la reivindicación 47 o 48, caracterizada porque el dendrímero con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas corresponde a los dendrímeros definidos en la reivindicación 14, o a GC0 o GC2, en particular a GC1.
50. Dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas de generación n, representando n un número entero de 0 a 12, que comprenden un núcleo central \mathcal{S} de valencia m, representando m un número entero de 3 a 20, en particular de 3 a 10 y más particularmente de 3 a 8, estableciendo el núcleo m-2 o m-1 enlaces con respectivamente m-2 o m-1 cadenas de enlace idénticas constituidas:
- por cadenas de generación fijadas en arborescencia alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, cuando n es superior o igual a 1, estando una cadena de generación de una generación dada unida a
 - 65 - una cadena de generación de la generación inmediatamente inferior a la generación dada, o al núcleo cuando la generación dada vale 1, y a

- por lo menos 2 cadenas de generación de la generación inmediatamente superior a la generación dada, o eventualmente a por lo menos una cadena intermedia cuando la generación dada vale n,

estando un grupo terminal fijado al extremo de cada cadena de generación o, llegado el caso, al extremo de cada cadena intermedia, o

- por cadenas intermedias fijadas alrededor del núcleo sobre cada uno de los enlaces, cuando n vale 0, estando un grupo terminal fijado al extremo de cada cadena intermedia;

estando dicho grupo terminal representando por la fórmula:

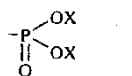


en la que

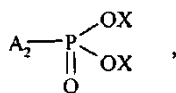
A₁ representa N; un grupo P=Y, en el que Y representa O, S, o ningún átomo; un grupo N-R; o un grupo C-R; representando R, H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR'R", un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R' y R", independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

A₂ representa un enlace simple o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, conteniendo cada uno de dichos eslabones eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente de entre un átomo de azufre, de oxígeno, de fósforo, o de nitrógeno, más preferentemente de nitrógeno, y estando eventualmente sustituidos por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre H, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -NRR', un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo o heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R y R', independientemente uno del otro, H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios doble o triple enlaces, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR''R"', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R"', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

A₃ representa H, o una cadena hidrocarbonada de 1 a 6 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el azufre, el nitrógeno, el fósforo, o el silicio, más preferentemente el nitrógeno, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un grupo seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR''R"', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R"', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono o



en particular A₃ puede representar



siendo cada uno de los A_2 idénticos o diferentes;

5 cada OX, idéntico o diferente para cada grupo fosfónico, representa OH, OAlquilo, en el que el grupo alquilo comprende de 1 a 16 átomos de carbono, OArilo, en el que el grupo arilo comprende de 6 a 24 átomos de carbono, OAralquilo, en el que el grupo aralquilo comprende de 7 a 24 átomos de carbono, OAlquilarilo, en el que el grupo alquilarilo comprende de 7 a 24 átomos de carbono, $\text{OSiR}'_1\text{R}'_2\text{R}'_3$, en el que R'_1 , R'_2 y R'_3 , idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, o O^+M^+ , en el que M^+ es un catión de elementos del grupo IA, IB, IIA, IIB o IIIA, IIIB de la clasificación periódica de los elementos, preferentemente M^+ se selecciona de entre los cationes de los átomos de sodio, de potasio, de cobre, de calcio, de bario, de zinc, de magnesio, de litio y de aluminio, o de grupos hidrocarbonados de 1 a 100 átomos de carbono, o nitrogenados de 0 a 100 átomos de carbono, tal como $\text{NR}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4^+$, en el que, independientemente unos de otros, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 representan H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios heteroátomos, siendo dichos heteroátomos seleccionados preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio y/o uno o varios enlaces dobles o triples, estando cada uno de dichos eslabones eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo $-\text{NR}''\text{R}'''$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-\text{NO}_2$, un grupo $-\text{CN}$, un grupo $-\text{CF}_3$, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

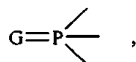
estando el o los 2 enlaces restantes fijados a unos grupos de enlace, idénticos o diferentes, eventualmente unidos juntos, en particular por medio de un enlace covalente, constituidos

- o bien por una parte de las cadenas de enlace definidas anteriormente,
- o bien por un átomo de hidrógeno,
- o bien por grupos hidrocarbonados que comprenden de 1 a 500 átomos de carbono,

estando dichos grupos hidrocarbonados constituidos en particular por H o por una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de silicio o de azufre, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo $>\text{C}=\text{NR}$, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo $-\text{NR}''\text{R}'''$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo $-\text{NO}_2$, un grupo $-\text{CN}$, un grupo $-\text{CF}_3$, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''' , independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, siendo preferentemente el primer eslabón de dicha cadena un oxígeno o un nitrógeno;

siendo dicho núcleo central seleccionado de entre:

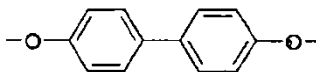
- un átomo de nitrógeno o un átomo de silicio,
- un grupo de fórmula



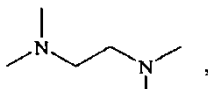
en la que G representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno, de azufre, de selenio, de telurio o un grupo $=\text{NR}$, representando R, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, tal como el grupo tiofosforilo de fórmula



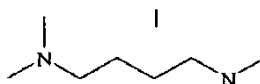
- un grupo bis-feniloxi de fórmula



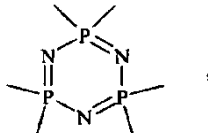
- un grupo 1,2-diamino-etano de fórmula



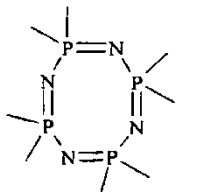
- un grupo 1,4-diamino-butano de fórmula



- un grupo ciclotrifosfaceno de fórmula



- 5
- un grupo ciclotetrafosfaceno de fórmula



51. Dendrímeros según la reivindicación 50, en los que las cadenas de generación se seleccionan de entre cualquier cadena hidrocarbonada de 1 a 12 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el nitrógeno, el oxígeno, el azufre, el fósforo o el silicio, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, un grupo carboxilo, un grupo $>C=NR$, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo NO_2 , un grupo $-NRR'$, un grupo $-CN$, un grupo $-CF_3$, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono.

52. Dendrímeros según la reivindicación 50 o 51, en los que las cadenas intermedias se seleccionan de entre los grupos que corresponden a la fórmula



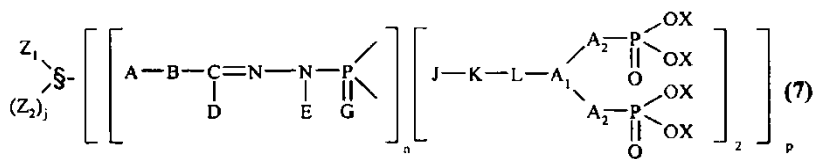
en la que

- J representa un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo $-NR-$;
- K representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo $-NO_2$, $-NRR'$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
- L representa una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un átomo de oxígeno, $-NO_2$, $-NRR'$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono.

53. Dendrímeros según una de las reivindicaciones 50 a 52, de estructura PMMH, PAMAM o DAB.

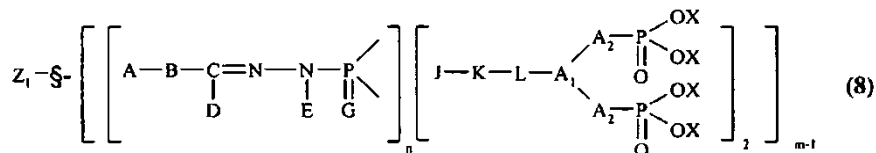
54. Dendrímeros según una de las reivindicaciones 50 a 52, con terminaciones bisfosfónicas que corresponden a la fórmula general (7) siguiente:



en la que n representa un número entero de 0 a 3, m representa 3, 6 u 8, p representa $m-1$ o $m-2$, y j representa 0 cuando p representa $m-1$, y 1 cuando p representa $m-2$, a saber:

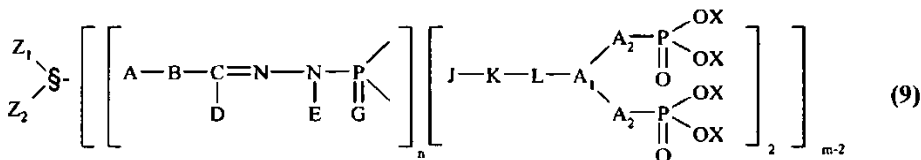
5

- cuando $p = m-1$, la fórmula (7) corresponde a la fórmula (8) siguiente:



10

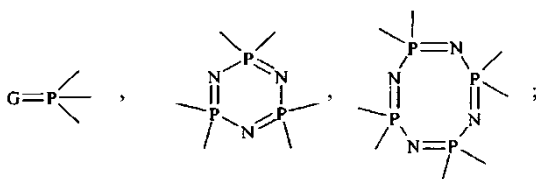
- cuando $p = m-2$, la fórmula (7) corresponde a la fórmula (9) siguiente



y en dichas fórmulas:

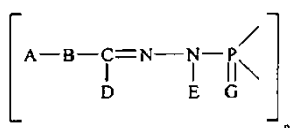
15

- el núcleo central § se selecciona de entre los grupos siguientes



20

- la cadena de generación corresponde a la fórmula



en la que

25

- A representa un átomo de oxígeno, de azufre, de fósforo o un grupo -NR-;
- B representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
- D representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;
- E representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- G representa un átomo de oxígeno, de nitrógeno, de azufre, de selenio, de telurio o un grupo =NR;

representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- la cadena intermedia corresponde a la fórmula:



en la que

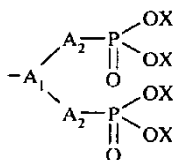
- J representa un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo -NR-;

- K representa un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, siendo el heteroelemento seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el nitrógeno o el azufre, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, pudiendo cada uno estar eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- L representa una cadena hidrocarbonada de 0 a 10 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre el oxígeno, el azufre, el nitrógeno, el fósforo, el silicio, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un halógeno, un átomo de oxígeno, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

representando R y R', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono, o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono;

- el grupo terminal corresponde a la fórmula:

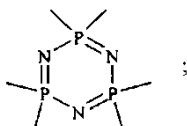


en la que A1, A2 y X se han definido anteriormente, siendo cada una de las X idéntica o diferente;

siendo Z₁ y Z₂ idénticos o diferentes, eventualmente unidos juntos, en particular por medio de un enlace covalente, y representando H o una cadena hidrocarbonada de 1 a 16 eslabones, lineal, ramificada o cíclica, que contiene eventualmente uno o varios enlaces dobles o triples, pudiendo cada uno de dichos eslabones ser eventualmente seleccionado de entre un heteroátomo, siendo dicho heteroátomo seleccionado preferentemente de entre un átomo de nitrógeno, de oxígeno, de fósforo, de silicio o de azufre, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo heteroarilo de 1 a 24 átomos de carbono, un grupo carboxilo, un grupo >C=NR, pudiendo cada eslabón estar eventualmente sustituido por lo menos por un sustituyente seleccionado de entre un grupo hidroxilo, un grupo -NR''R''', un grupo alcoxi de 1 a 16 átomos de carbono, un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo -NO₂, un grupo -CN, un grupo -CF₃, un grupo arilo de 6 a 24 átomos de carbono, un grupo aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, representando R'' y R''', independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono, arilo de 6 a 24 átomos de carbono o aralquilo de 7 a 16 átomos de carbono, siendo preferentemente el primer eslabón de dicha cadena un oxígeno o un nitrógeno.

55. Dendrimeros según la reivindicación 54, de estructura PMMH, que corresponden a la fórmula general (8), en la que

§ representa



m representa 6;

p representa 5;

n representa 0, 1, o 2;

A representa un átomo de oxígeno;

B representa un grupo bencénico:

D representa un hidrógeno;

E representa un grupo metilo;

G representa un átomo de azufre;

J representa un átomo de oxígeno;

K representa un grupo bencénico;

L representa una cadena hidrocarbonada saturada lineal no sustituida, con dos átomos de carbono;

A₁ representa un átomo de nitrógeno;

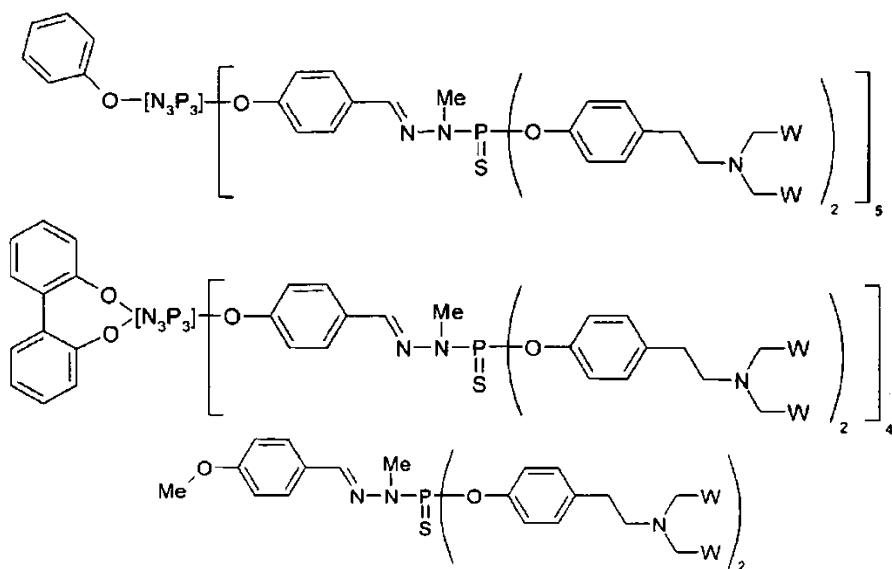
A₂ representa un grupo CH₂;

X representa un grupo metilo, o un átomo de hidrógeno o de sodio;

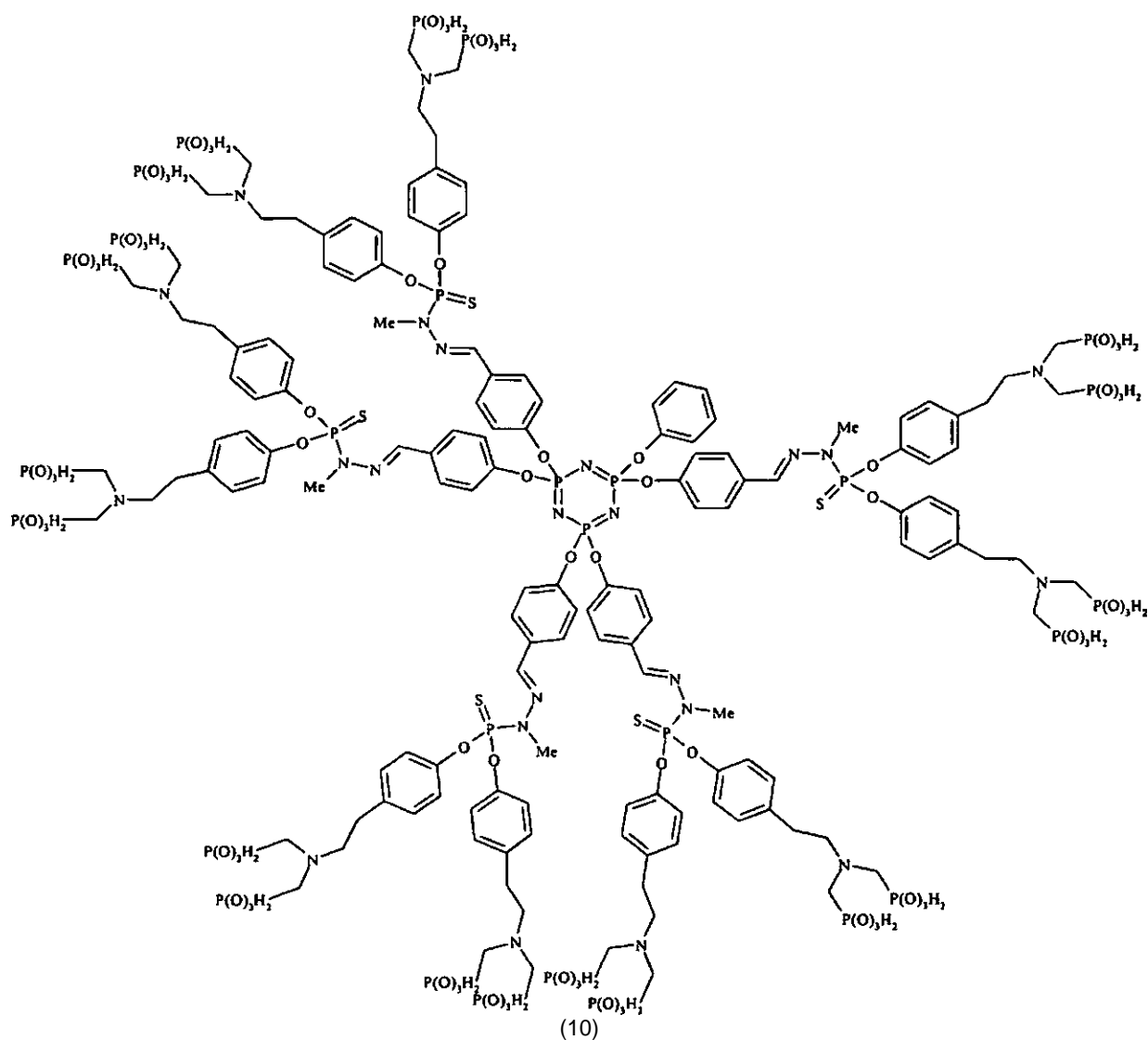
Z₁ representa un grupo feniloxi;

estando dicho dendrímero designado GCn', estando n definido anteriormente.

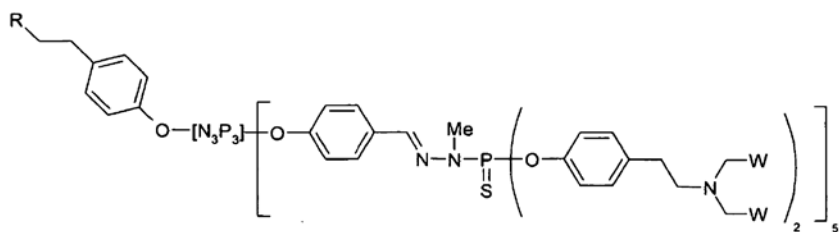
56. Dendrimeros según una de las reivindicaciones 50 a 55, de fórmulas siguientes:



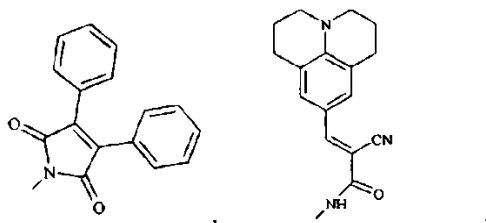
en las que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 , correspondiendo dichos dendrímeros en particular al compuesto GC1' de fórmula (10) siguiente:



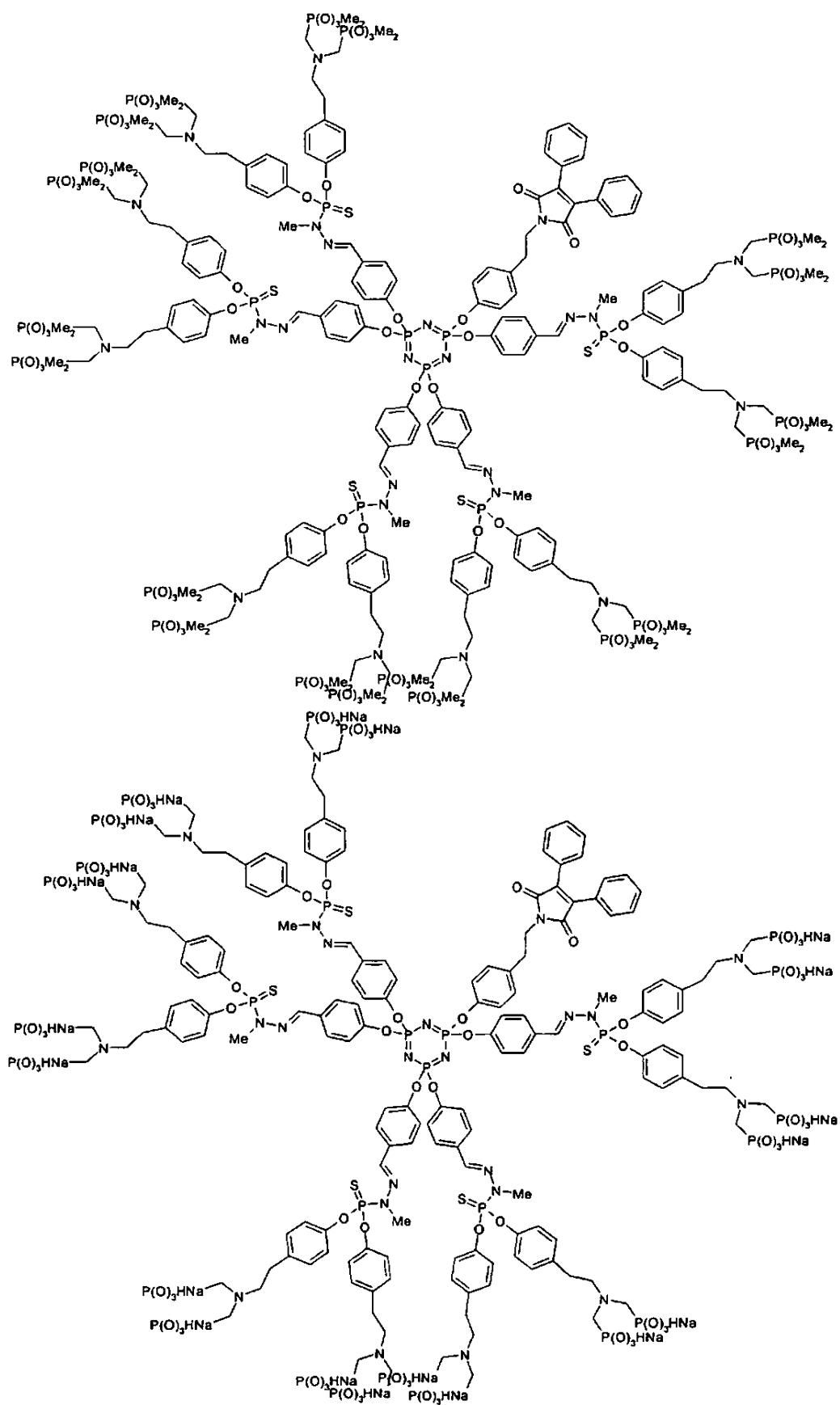
57. Dendrímeros según una de las reivindicaciones 50 a 54, de fórmula siguiente:

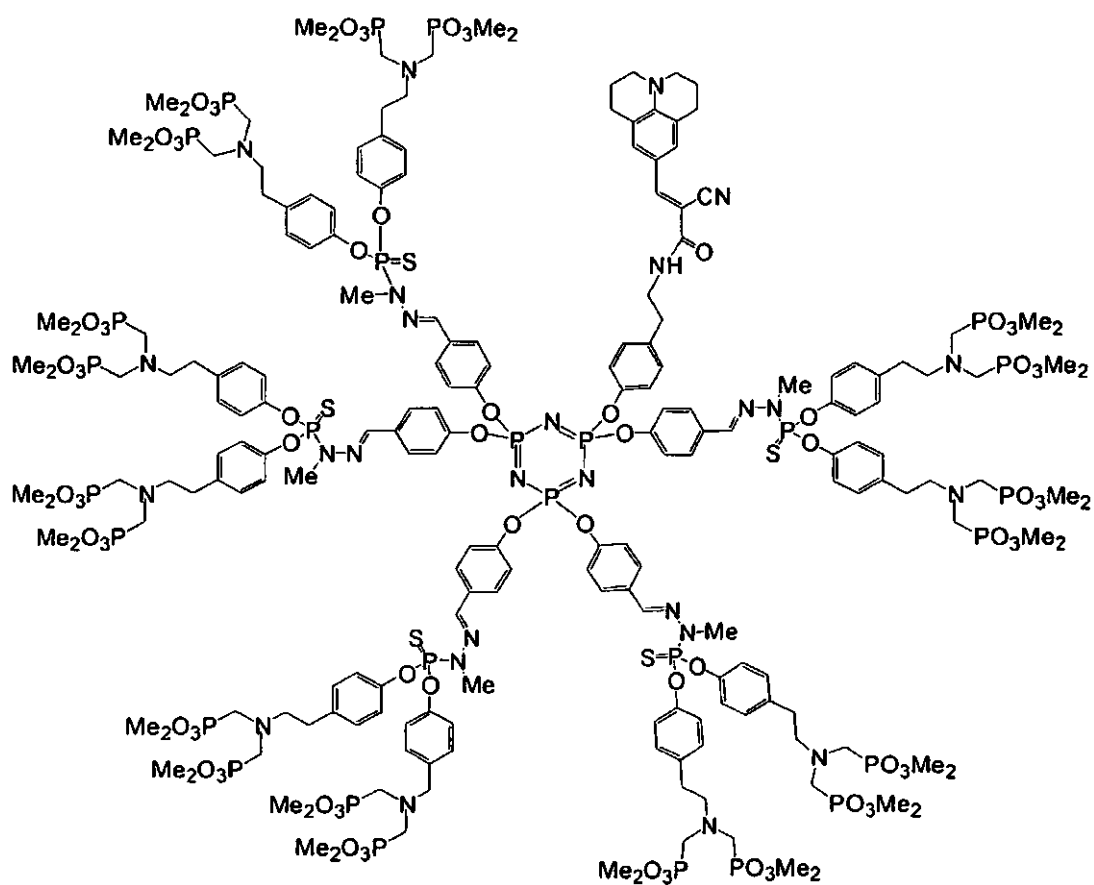
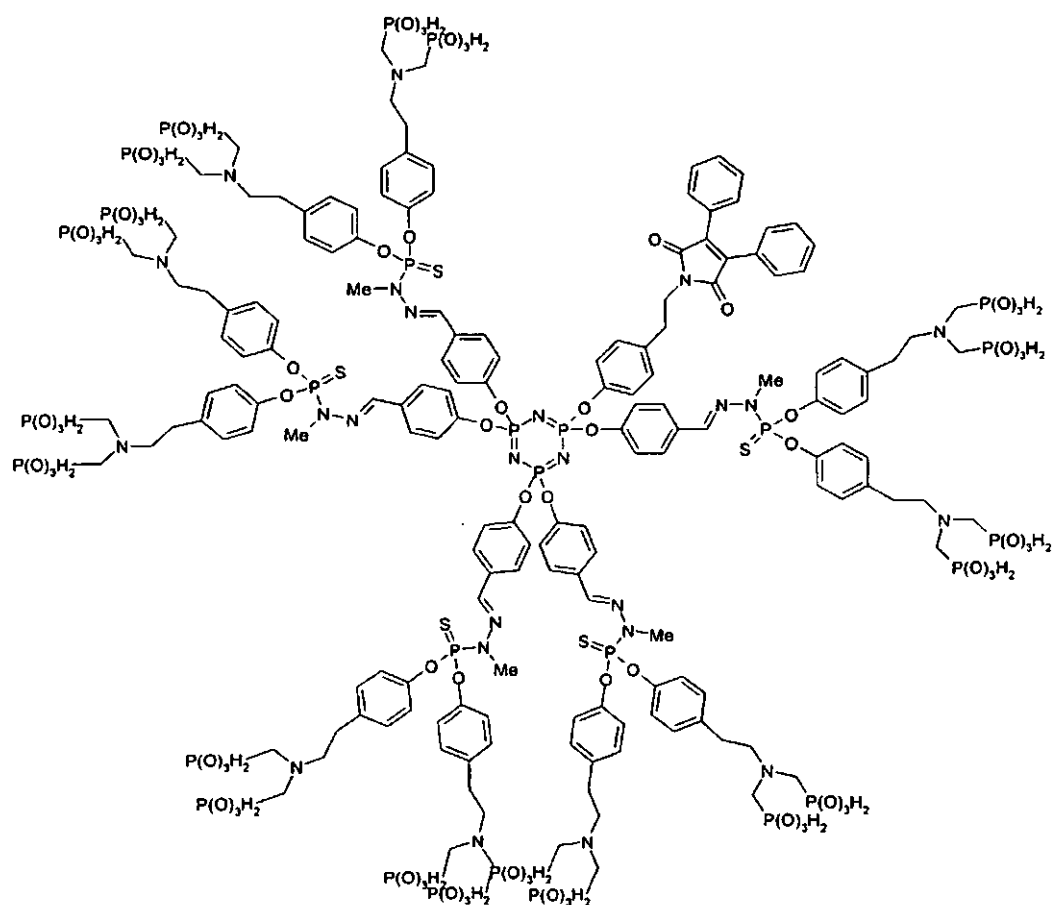


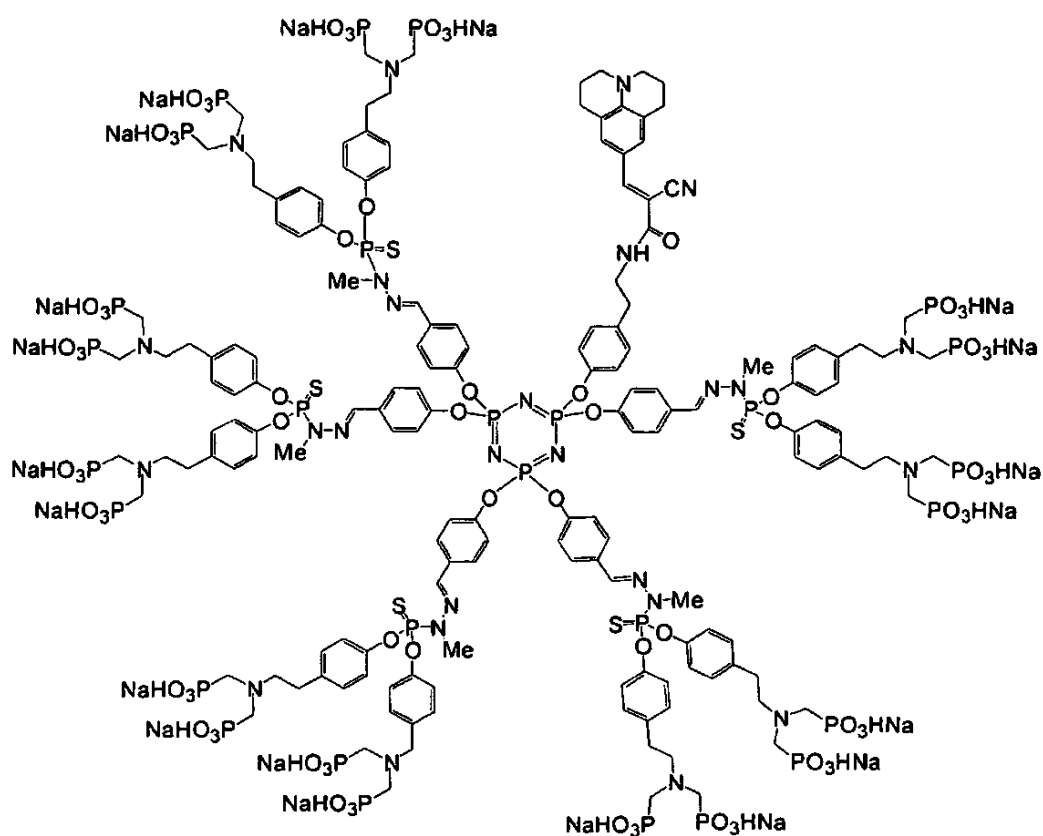
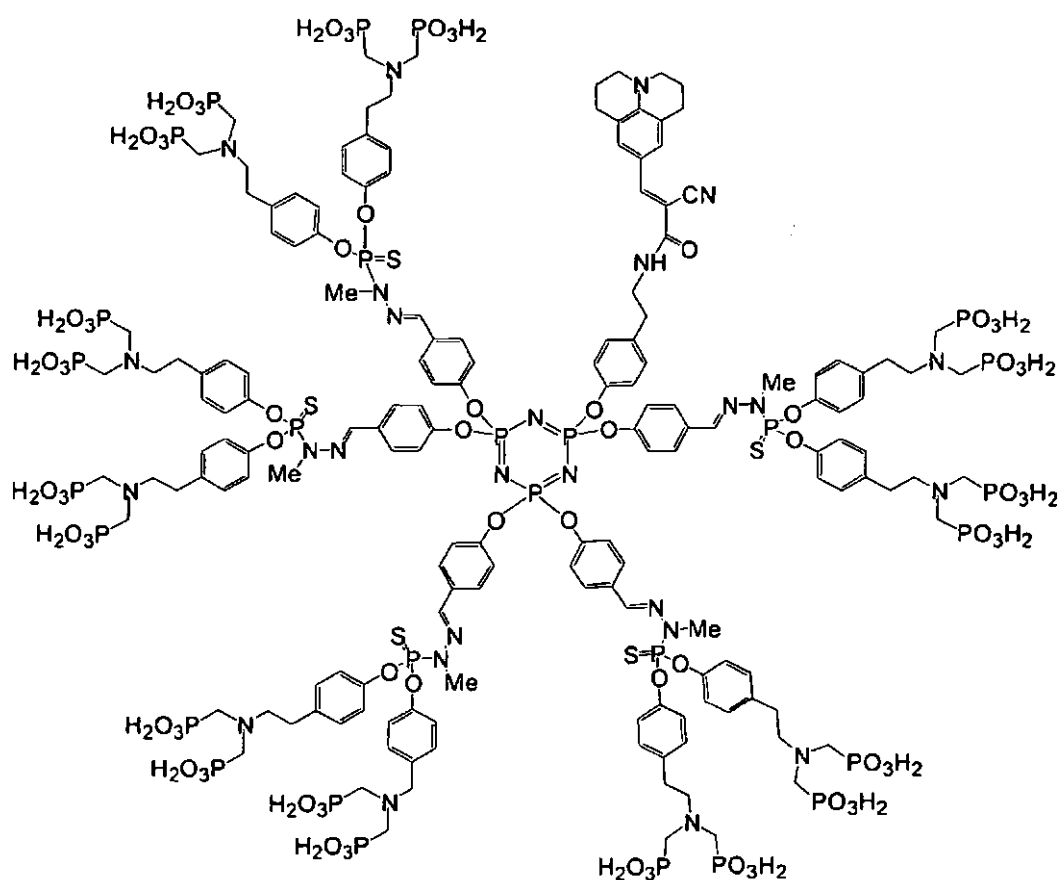
5 en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 y R representa un grupo fluorescente seleccionado de entre:



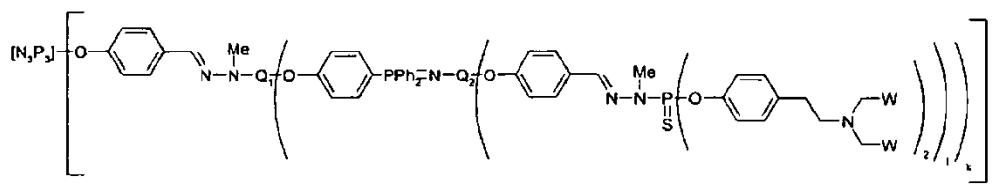
correspondiendo dichos dendrímeros en particular a los compuestos de fórmulas siguientes:



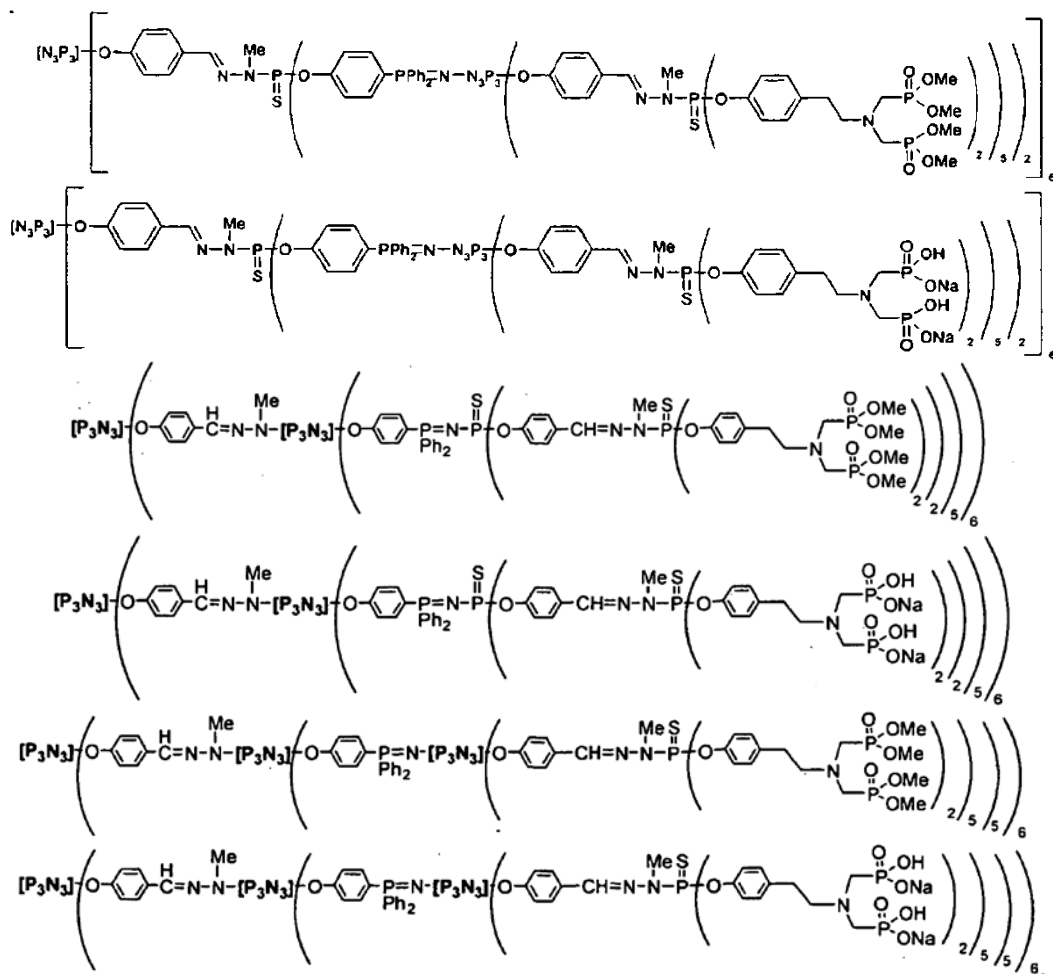




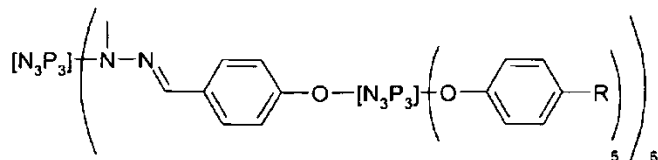
5 58. Dendrimeros con terminaciones bisfosfónicas según la reivindicación 50, de fórmula siguiente:



- 5 en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 , Q_1 y Q_2 , idénticos o diferentes, representan $\text{P}=\text{S}$ o el ciclotrifosfaceno (N_3P_3), 1 representa 2 cuando Q_2 representa $\text{P}=\text{S}$, o 5 cuando Q_2 representa N_3P_3 , y k representa 2 cuando Q_1 representa $\text{P}=\text{S}$, o 5 cuando Q_1 representa N_3P_3 , estando dichos dendrímeros representados en particular por las fórmulas siguientes:

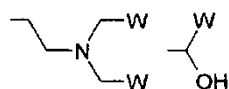


- 10 59. Dendrímeros con terminaciones monofosfónicas o bisfosfónicas según la reivindicación 50, de fórmula siguiente:



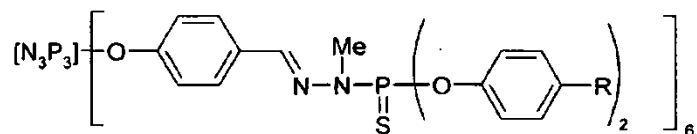
en la que R representa un grupo seleccionado de entre

15

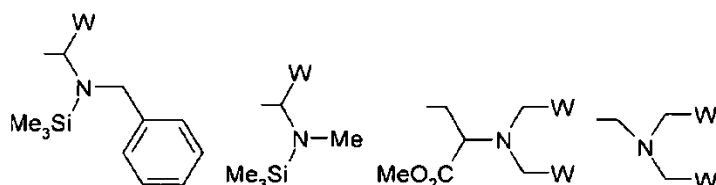


en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

60. Dendrimeros con terminaciones bisfosfónicas según la reivindicación 50, de fórmula siguiente:



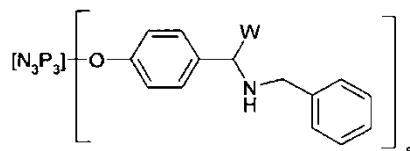
5 en la que R representa un grupo seleccionado de entre:



en la que W representa $\text{PO}_3\text{Si}_2\text{Me}_6$, PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

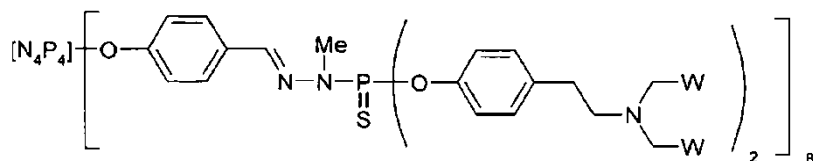
10

61. Dendrimeros con terminaciones monofosfónicas según la reivindicación 50, de fórmula siguiente:



15 en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

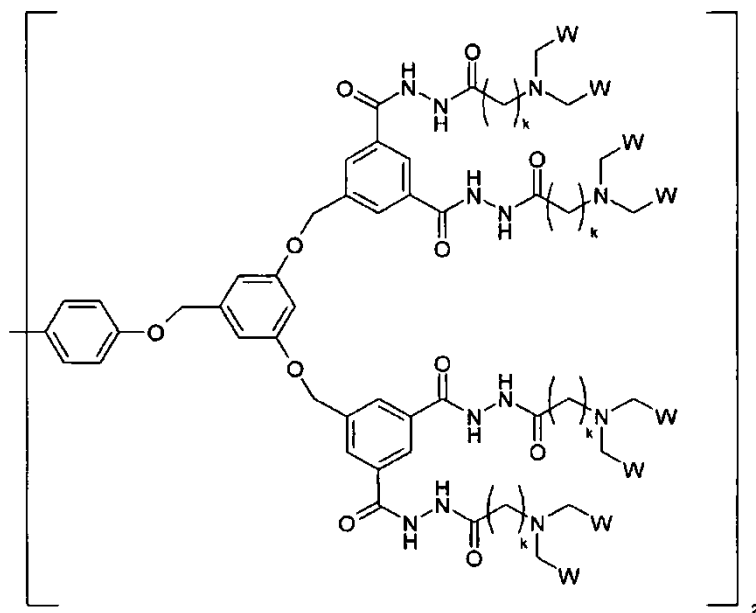
62. Dendrimeros con terminaciones bisfosfónicas según la reivindicación 50, de fórmula siguiente:



20

en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

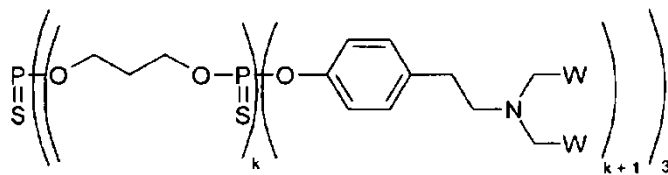
63. Dendrimeros con terminaciones bisfosfónicas según la reivindicación 50, de fórmula siguiente:



en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 y k representa 1, 2 o 3.

64. Dendrimeros con terminaciones bisfosfónicas según la reivindicación 50, de fórmula siguiente:

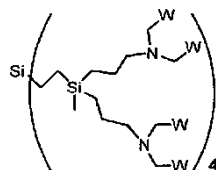
5



en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 y k representa 0 o 1.

10

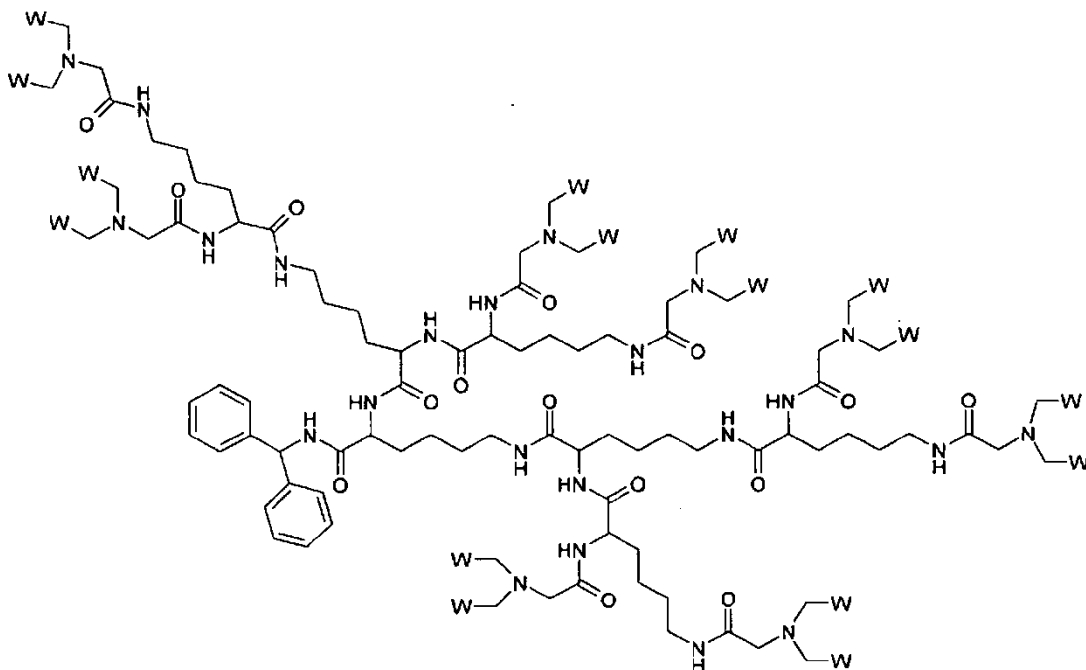
65. Dendrimeros con terminaciones bisfosfónicas de fórmula siguiente:



en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

15

66. Dendrimeros con terminaciones bisfosfónicas de fórmula siguiente:



20

en la que W representa PO_3Me_2 , PO_3HNa , o PO_3H_2 .

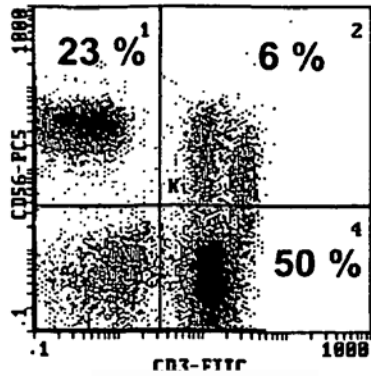


Figura 1A

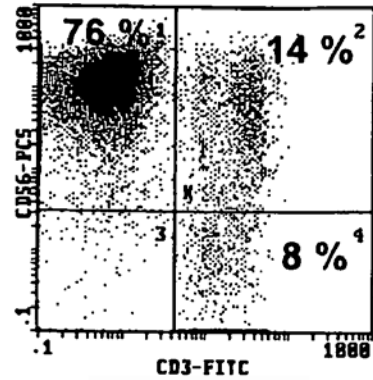


Figura 1B

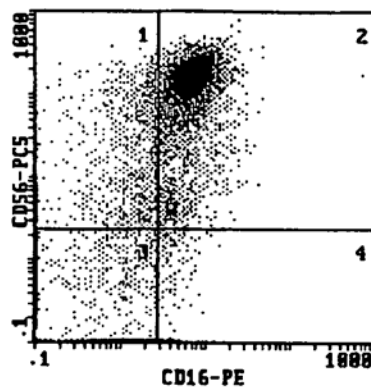


Figura 1C

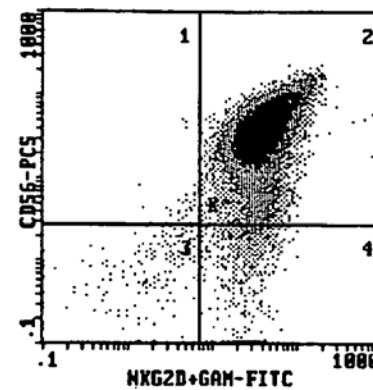


Figura 1D

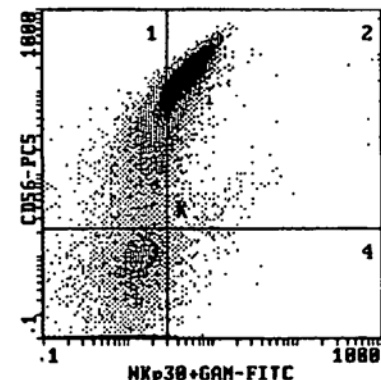


Figura 1E

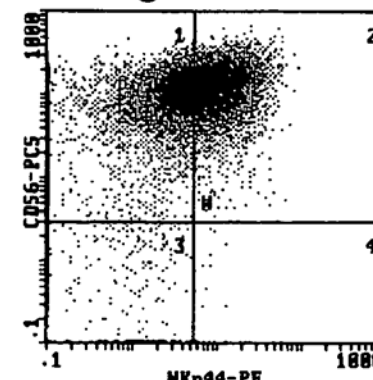


Figura 1F

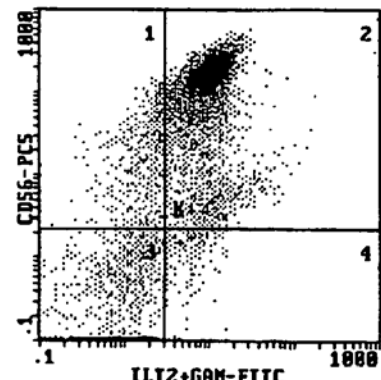


Figura 1G

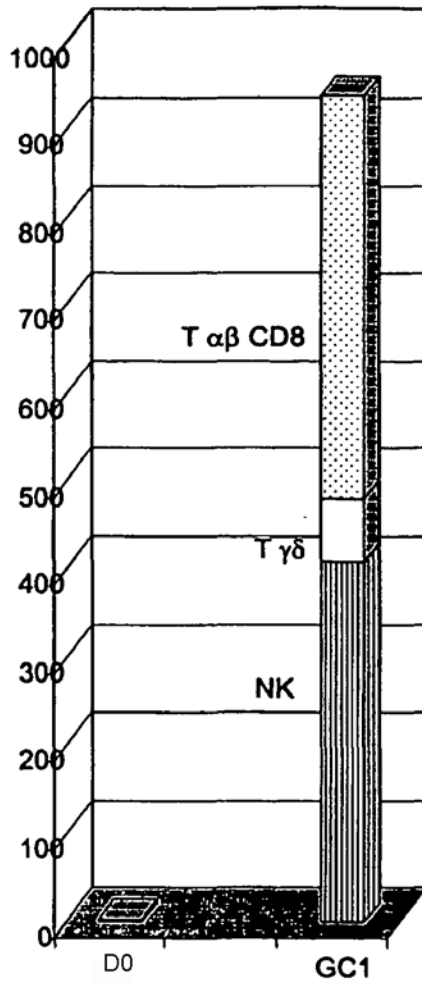


Figura 2A

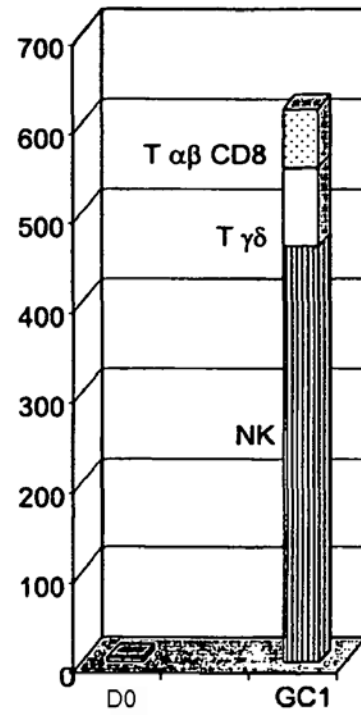


Figura 2B

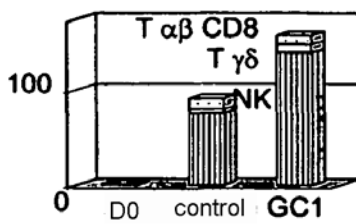


Figura 2C

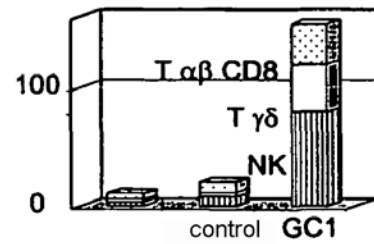


Figura 2D

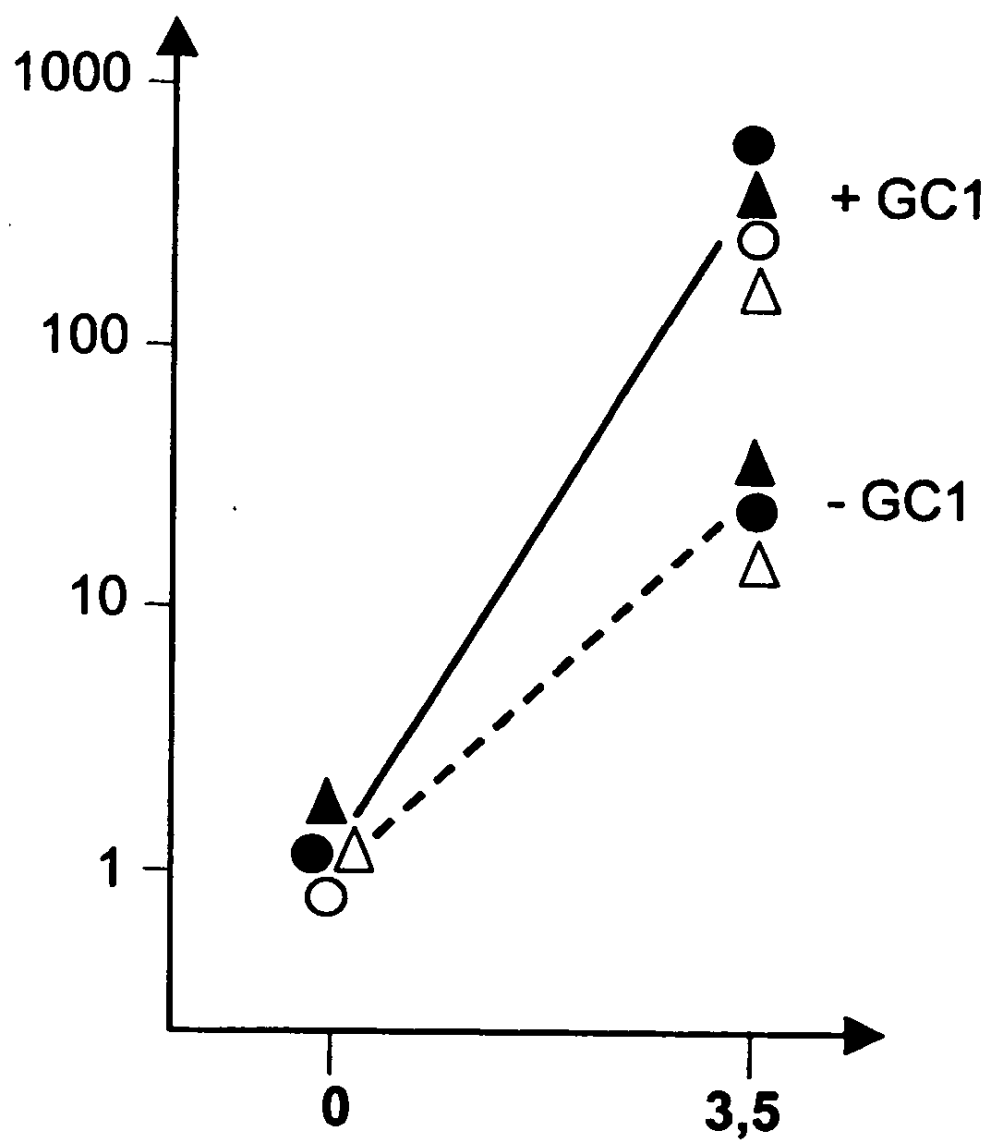


Figura 3

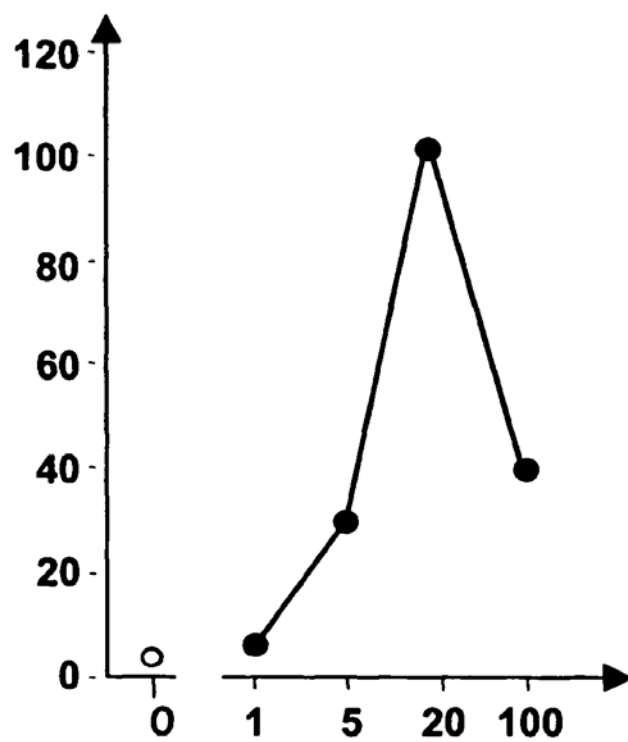


Figura 4A

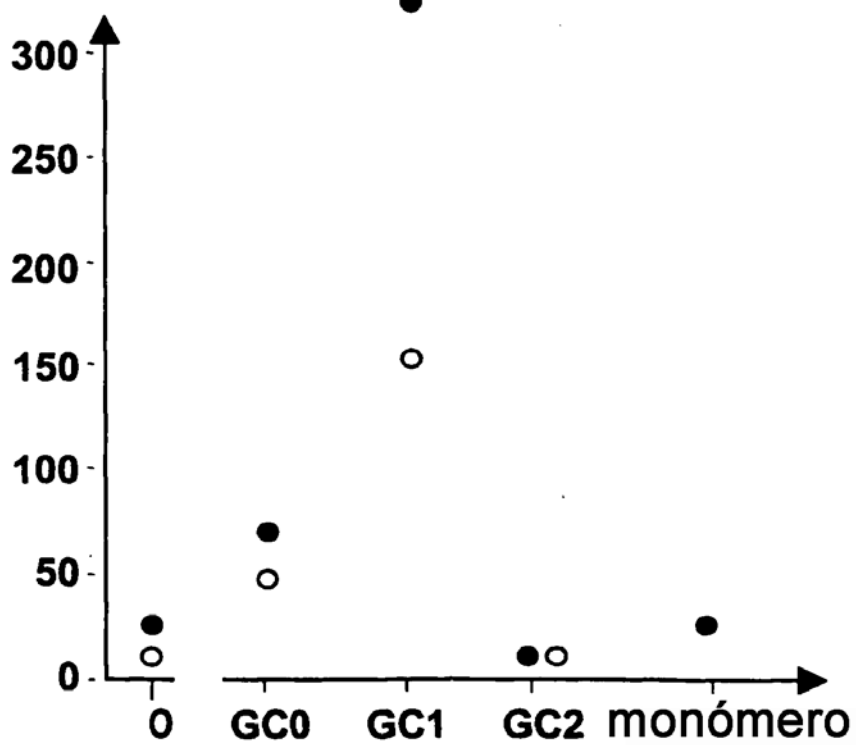


Figura 4B

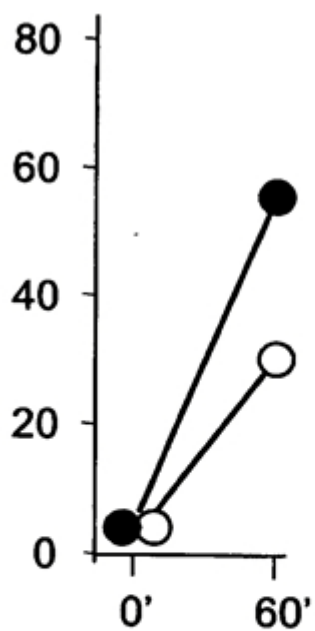


Figura 5A

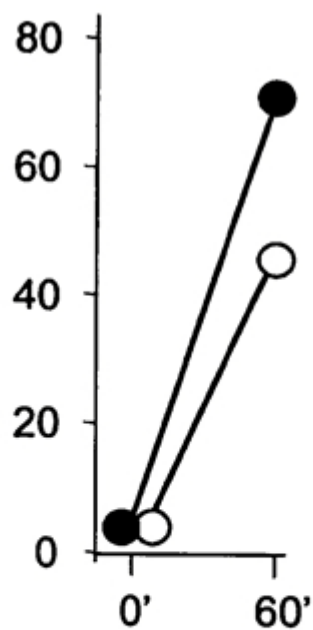


Figura 5B

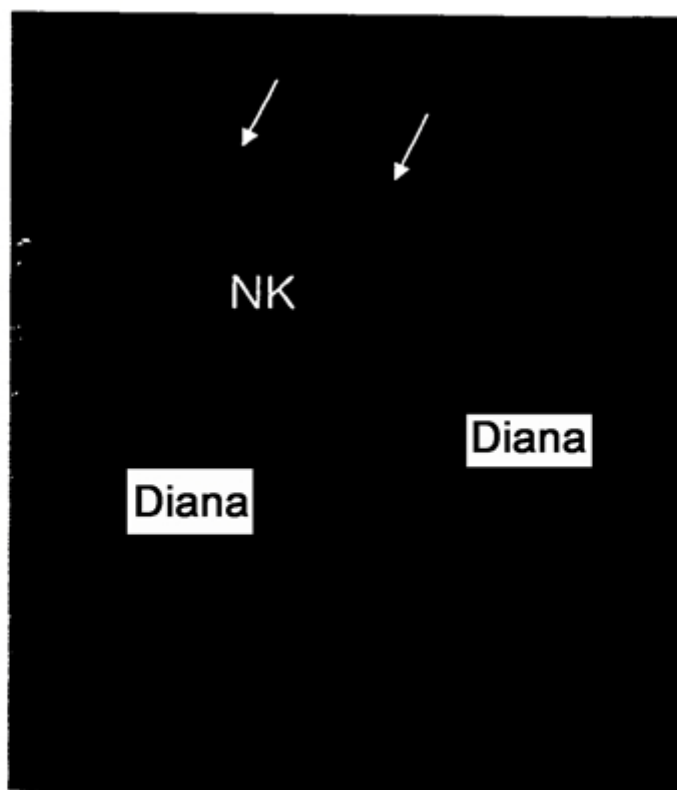


Figura 5C

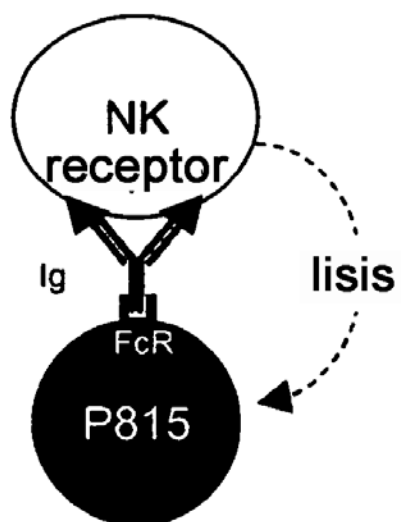


Figura 6A

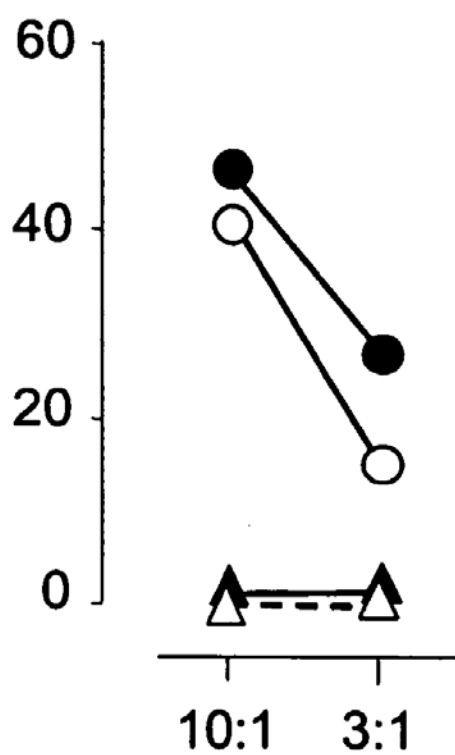


Figura 6B

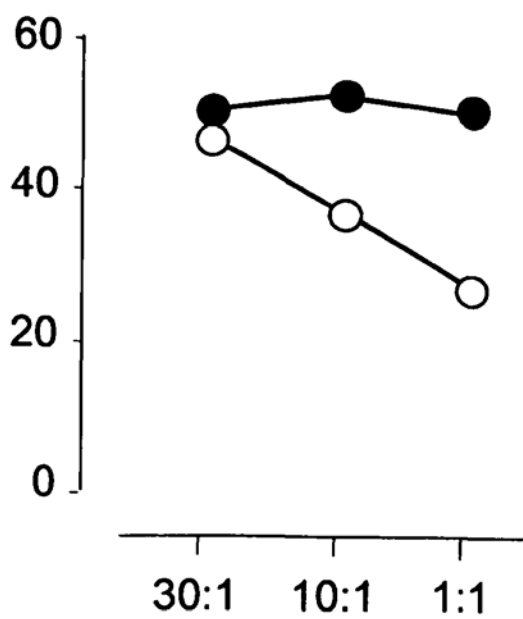


Figura 7A

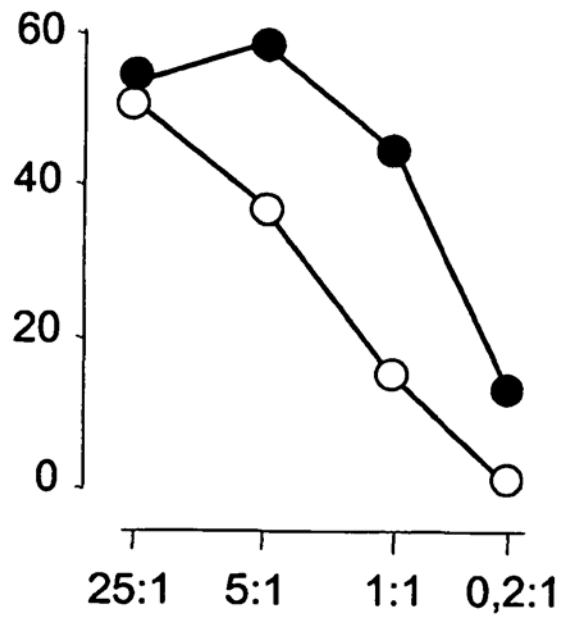


Figura 7B

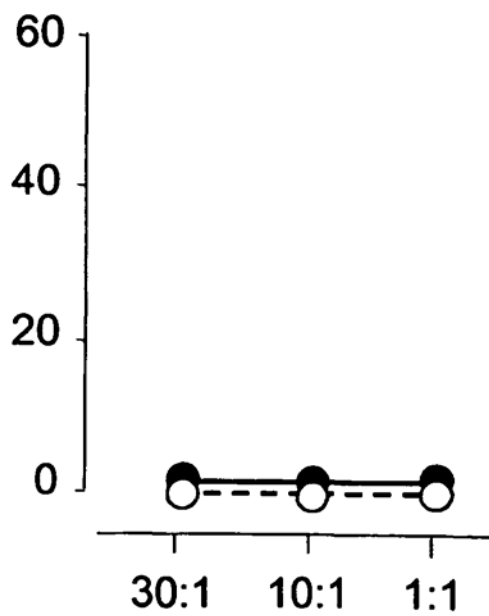


Figura 7C

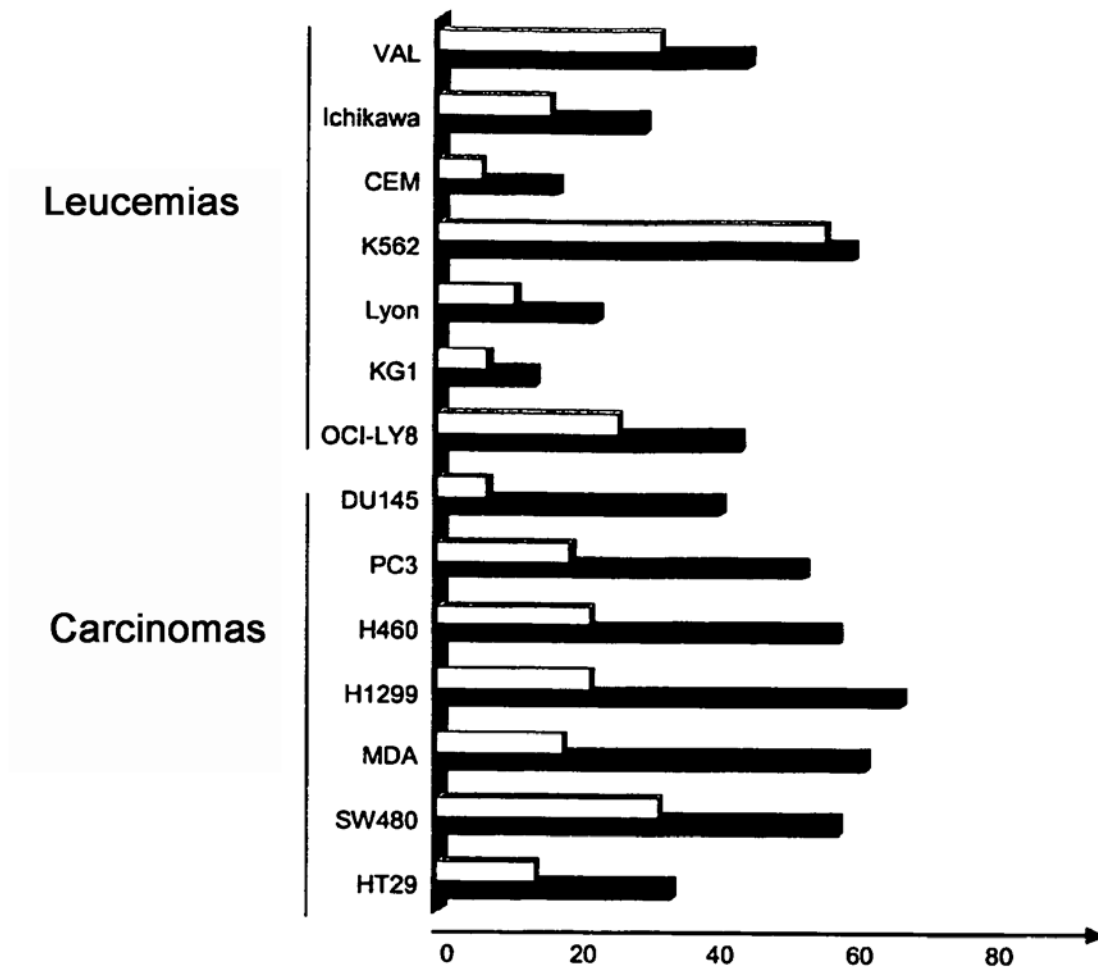


Figura 8

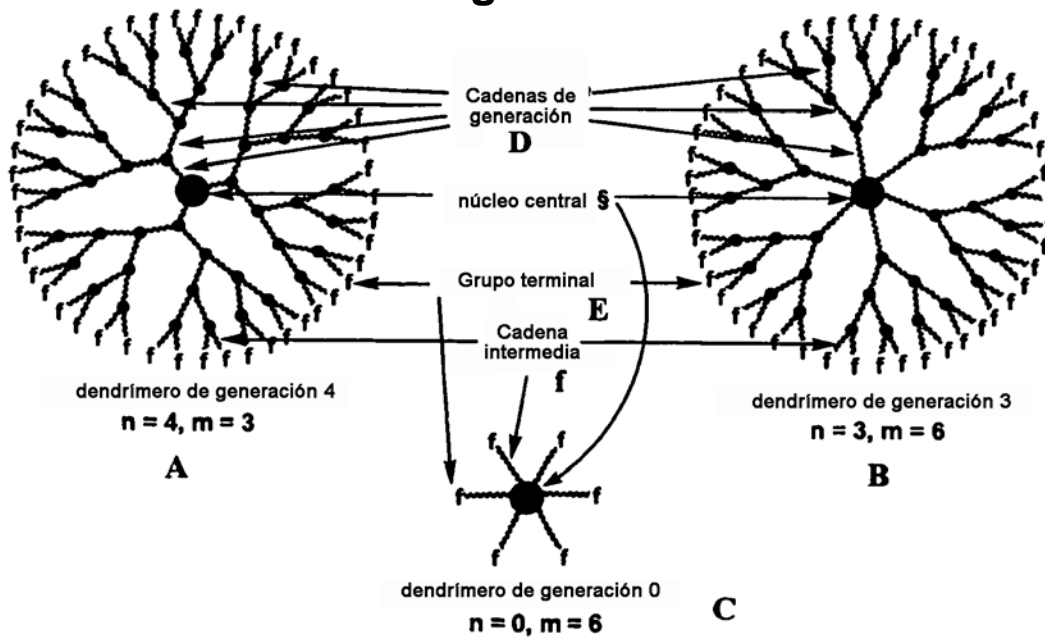


Figura 9

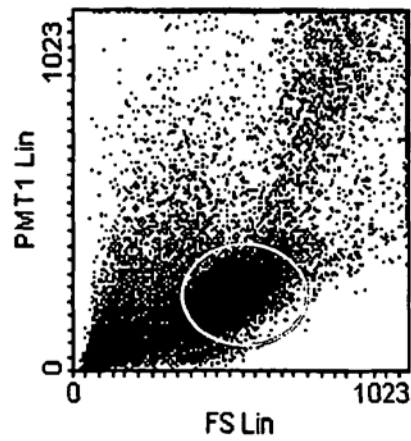


Figura 10A

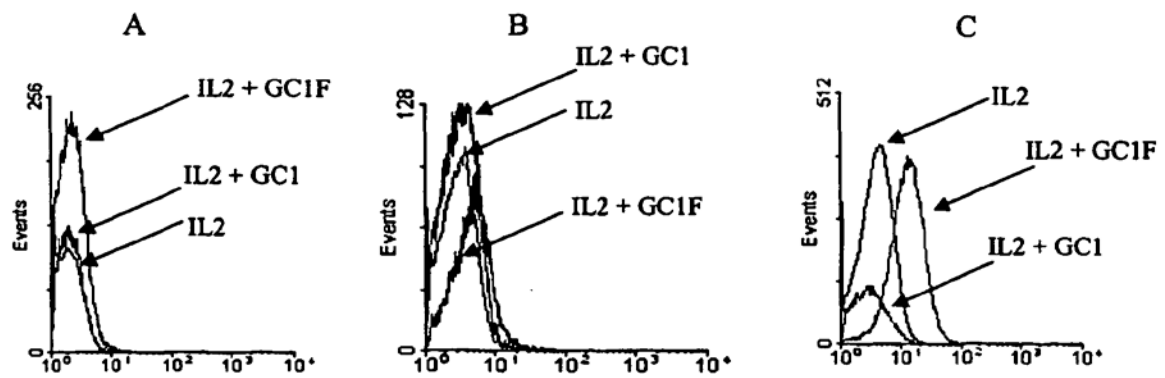


Figura 10B

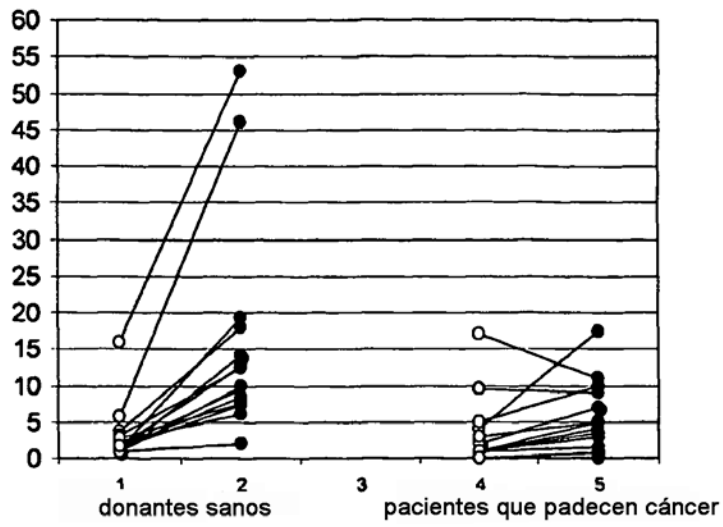


Figura 11

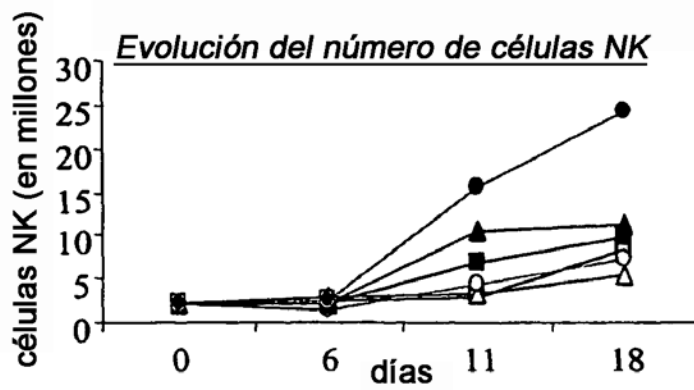


Figura 12A

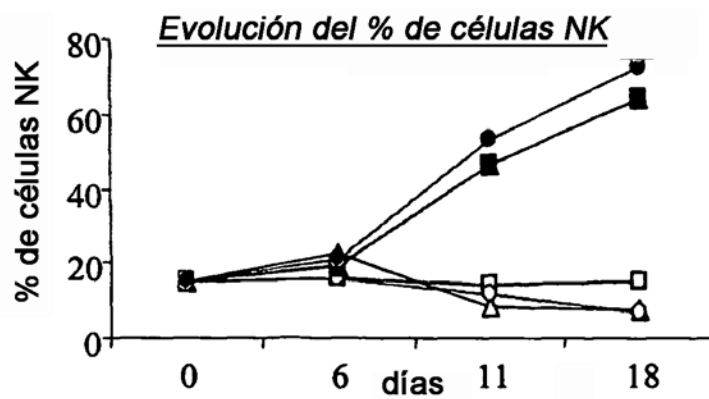


Figura 12B

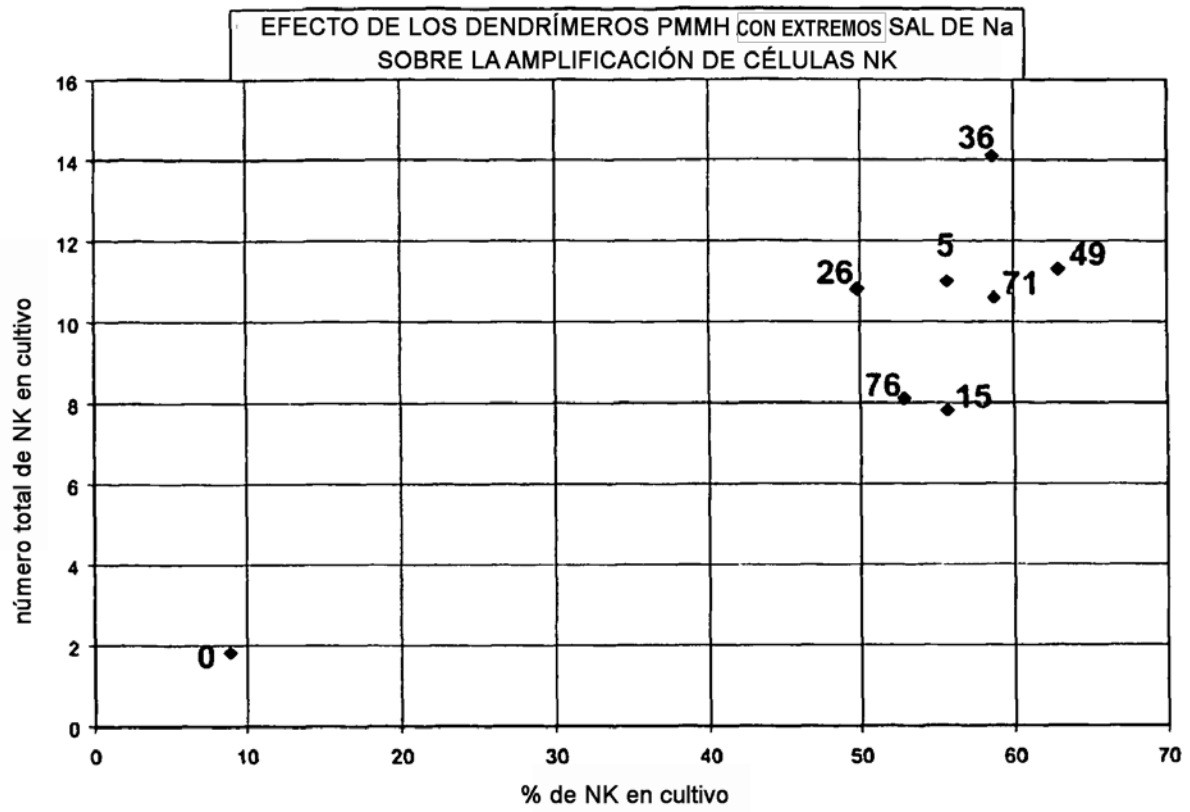


Figura 13

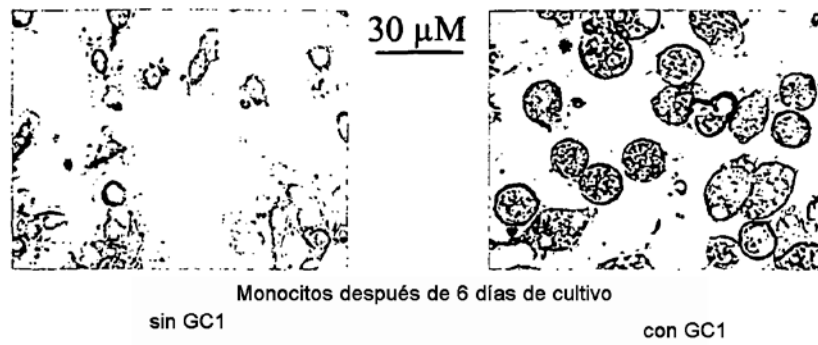


Figura 14A

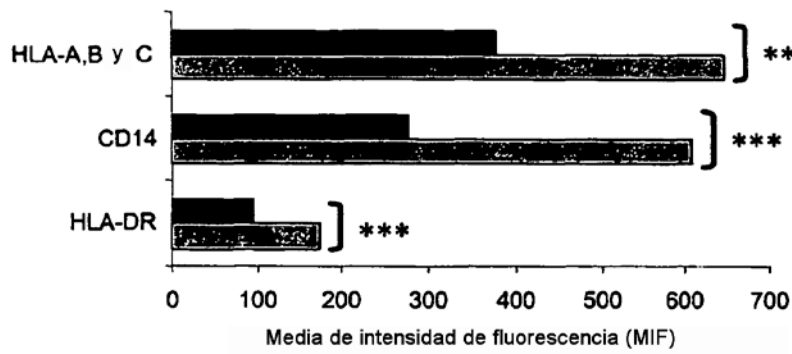


Figura 14B

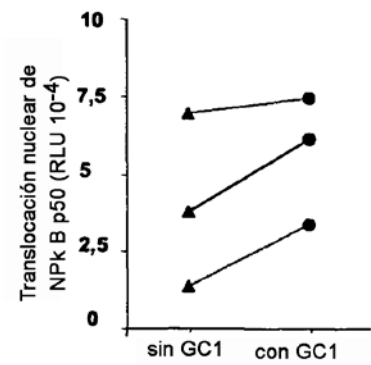


Figura 14C

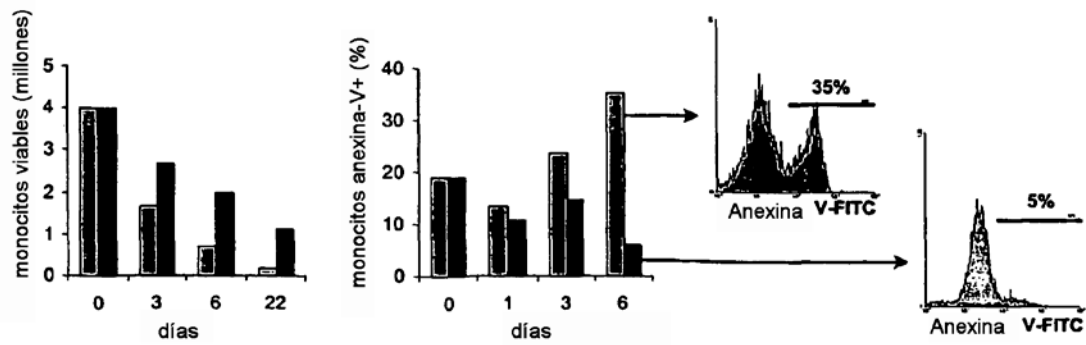


Figura 14D