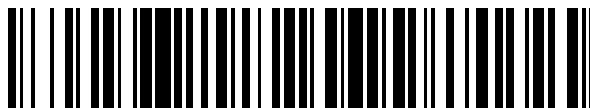


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 490**

21 Número de solicitud: 201231187

51 Int. Cl.:

C08G 83/00 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

25.07.2012

43 Fecha de publicación de la solicitud:

25.02.2014

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ (50.0%)
Plaza de San Diego, s/n
28801 Alcalá de Henares (Madrid) ES y
FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA DEL HOSPITAL GREGORIO
MARAÑÓN (50.0%)

72 Inventor/es:

DE LA MATA DE LA MATA, Francisco Javier;
MUÑOZ FERNÁNDEZ, M^a Ángeles;
GÓMEZ RAMÍREZ, Rafael;
JIMÉNEZ FUENTES, José Luis;
SÁNCHEZ-NIEVES FERNÁNDEZ, Javier;
FERNÁNDEZ SORIANO, Silvia;
GALÁN HERRANZ, Marta;
LORENTE RODRÍGUEZ, Raquel;
FUENTES PANIAGUA, Elena;
SÁNCHEZ RODRÍGUEZ, Javier;
PEÑA GONZÁLEZ, Cornelia E.;
SERRAMÍA LOBERA, M^a Jesús y
REGUERA, Rosa

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Compuestos dendríticos carbosilanos homo y hetero-funcionalizados**

ES 2 444 490 A1

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 490**

21 Número de solicitud: 201231187

57 Resumen:

Compuestos dendríticos carbosilanos homo y heterofuncionalizados.

La invención se refiere a macromoléculas altamente ramificadas denominadas dendrímeros o dendrones, de estructura carbosilano y funcionalizados en su periferia con grupos aniónicos o catiónicos que dan a la macromolécula una carga neta negativa o positiva, respectivamente. Estas moléculas han sido sintetizadas a partir de un núcleo polivalente, particularmente un núcleo polifenólico o de átomo de silicio, dendrímeros esféricos, o bien se han obtenido como cuñas dendríticas, presentando un punto de crecimiento conocido como punto focal. La funcionalización de la periferia de estos dendrímeros se realiza por reacción tiol-eno o tiol-ino entre un tiol que contiene el grupo aniónico o catiónico, o su precursor correspondiente, y un dendrímero funcionalizado con olefinas o alquinos terminales. Además, la invención se refiere a su procedimiento de obtención y sus usos en biomedicina.

ES 2 444 490 A1

DESCRIPCION

COMPUESTOS DENDRÍTICOS CARBOSILANOS HOMO Y HETERO-FUNCIONALIZADOS.

5 La presente invención se refiere a compuestos dendríticos, particularmente dendrímeros o dendrones, de estructura carbosilano y funcionalizados en su periferia con grupos funcionales que preferiblemente están en forma aniónica o catiónica. La presente invención también se refiere a su procedimiento de obtención llevado a cabo por reacción tiol-eno o tiol-ino. Además, la invención se refiere a los usos de dichos compuestos en biomedicina.

10 **ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR**

Los dendrímeros son moléculas hiperramificadas de construcción arborescente, de tamaño y estructura tridimensional bien definidos y que poseen unas propiedades químicas uniformes debidas en parte a su baja polidispersidad. Es bastante reciente el descubrimiento de que los dendrímeros por sí mismos pueden tener una actividad biológica, actuando así por ejemplo como agentes antibacterianos o antivirales. También pueden actuar como agentes de transporte de ácidos nucleicos o fármacos.

20 Los dendrímeros descritos en la bibliografía y potencialmente útiles como agentes antivirales pueden presentar distintos tipos de esqueletos, pero en lo que se refiere a los grupos funcionales que presentan en su periferia, que son los verdaderos responsables de su actividad antiviral, pueden ser agrupados en tres tipos: carbohidratos, péptidos y aniones.

25 Por otro lado, se han descrito dendrímeros de estructura carbosilano de naturaleza catiónica que se han mostrado útiles para aplicaciones en biomedicina (N. Weber, P. Ortega, M. I. Clemente, D. Shcharbin, M. Bryszewska, F. J. de la Mata, R. Gómez, M. A. Muñoz-Fernandez. *J. of Controlled Released*. **2008**, 132, 55-64). Estos derivados no son tóxicos en un rango de concentraciones entre 1 y 5 μM y son capaces de interactuar de forma electrostática con material nucleico como oligonucleótidos o pequeños ARN de interferencia (siRNA) formando bioconjugados denominados "dendriplexes". Estos "dendriplexes" han mostrado también una baja toxicidad, capacidad para proteger al material nucleico del ataque de las proteínas del suero y de las nucleasas y son capaces de transportar este material hasta el interior de las células, por lo que se pueden considerar como vectores no virales para la transfección de material nucleico al interior de varios tipos de líneas celulares en procesos de terapia génica.

35 También, los dendrímeros carbosilano catiónicos han mostrado actividad antimicrobiana tanto frente a bacterias Gram positivas como frente a bacterias Gram negativas. Esta actividad parece estar relacionada con la multivalencia que presentan los dendrímeros, que permite la presencia de un número elevado de funcionalidades sobre una misma molécula. Así, dendrímeros carbosilano con grupos amonio terminales de primera, segunda o tercera generación se han mostrado eficaces como biocidas multivalentes, mostrando una actividad antibacteriana que es más de dos órdenes de magnitud mayor que la de los compuestos análogos monofuncionales (Beatriz Rasines, Jose Manuel Hernández-Ros, Natividad de las Cuevas, Jose Luis Copa-Patiño, Juan Soliveri, María Angeles Muñoz-Fernández, Rafael Gómez, F. Javier de la Mata. *Dalton Transactions*, **2009**, 40, 8704-8713; ES2265291).

45 La eficacia mostrada por los dendrímeros carbosilano tanto aniónicos como catiónicos en diferentes campos de la biomedicina hace necesario el encontrar un método fácil y versátil que permita la obtención de estos derivados en un proceso de elevado rendimiento a partir de reactivos fácilmente accesibles y mediante reacciones químicas cuantitativas que toleren una gran variedad de condiciones de reacción.

50 Los dendrímeros carbosilano se construyen por repetición de reacciones de hidrosililación con derivados del tipo $\text{HSiMe}_x\text{Cl}_{(3-x)}$ y posterior alquienilación, generando de este modo dendrímeros funcionalizados con olefinas terminales. Una vez alcanzada la generación deseada se lleva a cabo una reacción de hidrosililación con HSiMe_2Cl y posterior sustitución del sistema Si-Cl por otro del tipo Si-H con LiAlH_4 , obteniendo de esta manera dendrímeros con grupos Si-H en la periferia. A partir de estos dendrímeros se pueden introducir aminas terminales por reacción de hidrosililación de alilaminas, que por posterior cuaternización permite obtener dendrímeros catiónicos. Por otra parte, los dendrímeros carbosilano neutros con grupos -NHR obtenidos de esta manera se han empleado para obtener dendrímeros aniónicos carboxilato por reacción con acrilato de metilo y posterior tratamiento básico y dendrímeros aniónicos sulfonato por reacción con vinilsulfonato (WO2011/101520 A2).

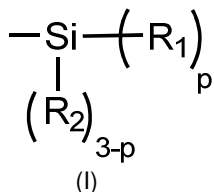
Este procedimiento sintético resulta largo con el consiguiente encarecimiento del proceso y disminución del rendimiento global para la obtención del dendrímero deseado. Además, la hidrosililación de $C_3H_5NH_2$ necesaria para luego obtener dendrímeros aniónicos requiere calentar a $120^\circ C$ durante más de dos días, disminuyendo el rendimiento de manera notable para generaciones superiores. También la introducción de alguno de los grupos funcionales terminales, como los grupos sulfonato, necesitan temperaturas elevadas y tiempos de reacción largos.

Teniendo en cuenta lo anterior, la simplificación del procedimiento para obtener dendrímeros tanto catiónicos como aniónicos sería de gran importancia, reduciendo costes y facilitando el acceso a moléculas con potencial biomédico.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona macromoléculas altamente ramificadas, dendrímeros o dendrones, de estructura carbosilano y funcionalizados en su periferia con grupos aniónicos (como carboxilato, sulfonato o sulfatos), que dotan a la macromolécula de una carga neta negativa, o catiónicos (amonio), que dotan al dendrímero de una carga positiva neta. En concreto los dendrímeros presentan un núcleo preferentemente polifenólico o de átomo de silicio. El procedimiento de obtención de los compuestos de la invención permite, mediante un proceso sencillo, la versatilidad en la síntesis de dendrímeros o dendrones, de naturaleza catiónica o aniónica, y además la posibilidad de sintetizar dendrímeros o dendrones heterofuncionalizados, que consisten en las moléculas anteriores pero con una o varias de sus ramas sustituidas por grupos diferentes, como pueden ser grupos cromóforos. Además la invención proporciona sus usos en biomedicina.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto dendrítico carbosilano (a partir de ahora compuesto de la invención) que comprende:
-una capa externa, que consiste, total o parcialmente, en unidades iguales o diferentes del grupo de fórmula (I):



donde: R_2 es un grupo alquilo (C_1 - C_4), preferiblemente R_2 es un grupo metilo;

p es un número entero y varía entre 1 y 3, preferiblemente p es 2; y

R_1 es el siguiente grupo $-(CH_2)_x-S-(CH_2)_y-R_3$;

x representa un número entero que varía de 2 a 5; preferiblemente x es 2 ó 3;

y representa un número entero que varía de 1 a 10; preferiblemente y varía entre 1 y 5;

R_3 es un grupo $-OH$, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, $-COOR'$ o $-NR''R'''$, donde R' , R'' y R''' , representan de manera independiente un grupo alquilo (C_1 - C_4) o un hidrógeno; o cualquiera de sus sales.

Cuando R_3 es $-NR''R'''$, preferiblemente R'' y R''' , representan de manera independiente un grupo alquilo (C_1 - C_4) o hidrógeno, más preferiblemente un grupo alquilo (C_1 - C_2) o hidrógeno, aún más preferiblemente R_3 es un grupo $-N(CH_3)_2$. Aún más preferiblemente x es 2 y aún más preferiblemente y es 2. En una realización más preferida, cuando R_3 es $-NR''R'''$, R_1 es el grupo $-(CH_2)_2-S-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$.

Cuando R_3 es un grupo $-CO_2R'$, preferiblemente R' es H o CH_3 , más preferiblemente x es 2 ó 3, y aún más preferiblemente y es 1 ó 2.

Cuando R_3 es un grupo $-SO_3H$ o $-OSO_3H$, preferiblemente x es 2 ó 3, y más preferiblemente y es 2 ó 3.

El término "alquilo" se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert-butilo o sec-butilo, preferiblemente tiene de 1 a 2 átomos de carbono, más preferiblemente el grupo alquilo es un metilo.

Por "compuesto dendrítico" se refiere en la presente invención a una macromolécula muy ramificada donde las unidades, ramas o ramificaciones de crecimiento tienen esqueleto carbosilano. Este compuesto dendrítico carbosilano se puede seleccionar entre dendrímero o dendrón, también denominado este último como cuña dendrítica.

5

Por "dendrímero" se refiere en la presente invención a una macromolécula muy ramificada con forma esférica, donde el núcleo de crecimiento del dendrímero es polifuncional, las unidades, ramas o ramificaciones de crecimiento tienen esqueleto carbosilano y la capa externa, superficie o periferia del dendrímero incorpora grupos funcionales, grupos R_3 . Esta superficie o periferia sería la correspondiente a las extremidades de las ramificaciones. El esqueleto de estos dendrímeros carbosilanos con diferentes núcleos es ampliamente conocido por un experto en la materia (ES226591; WO2011101520).

10

Por "núcleo polifuncional" se entiende en la presente invención a un elemento o compuesto polivalente enlazado de la manera covalente con al menos dos ramificaciones, es decir, al menos deberá ser divalente. En una realización preferida el núcleo es tetravalente y más preferiblemente el núcleo es de silicio (es decir, un grupo sililo). En otra realización preferida el núcleo puede ser un polifenol, y se entiende por "polifenol" a una molécula de benceno sustituido por al menos dos grupos hidroxilo en cualquiera de sus posiciones, por ejemplo 1,4-dihidroxibenceno, 1,2-dihidroxibenceno o 1,3-dihidroxibenceno, más preferiblemente es hidroquinona (1,4-dihidroxibenceno), pero puede tener tres, cuatro, cinco o seis grupos hidroxilo. Más preferiblemente el polifenol es trisustituido, aún más preferiblemente 1,3,5-trihidroxibenceno.

15

20

Por "dendrón" o "cuña dendrítica" se refiere en la presente invención a una macromolécula muy ramificada con forma de cono y que está definida por un punto focal, las unidades, ramas o ramificaciones de crecimiento, que parten de dicho punto focal, tienen esqueleto carbosilano y la capa externa, superficie o periferia de dichas ramificaciones incorpora grupos funcionales, grupos R_3 . El punto focal puede tener un grupo funcional, en su capa externa, igual o diferente a las ramificaciones. El esqueleto de estos dendrones carbosilanos es ampliamente conocido por un experto en la materia (ES226591; WO2011101520).

25

30

El punto focal se puede seleccionar del grupo o $-(CH_2)_z-R_4$; donde:

z es un número entero que varía de 1 a 10, preferiblemente z varía de 1 a 5 y más preferiblemente z es 4; y

35

R_4 es grupo seleccionado de la lista que comprende $-OH$, $-SH$, $-Br$, $-COOR_4''$, $-NR_4'R_4''$, ftalimida, $-N_3$, $-O-CH_2-CCH$, $-O-CCH$, $-NHR_5$, $-R_5$, $-SCOCH_3$ o $-p-O-C_6H_4-(CH_2)_x-OH$, donde R_4' , R_4'' y R_4''' representan de manera independiente un grupo alquilo (C_1-C_4) o un hidrógeno, preferiblemente son hidrógeno ($-NH_2$ o $-COOH$), x' es un valor entero que varía de entre 1 a 4, preferiblemente x' es 1, y R_5 se puede seleccionar entre una molécula etiqueta, preferiblemente un fluoróforo, un grupo director o un principio activo.

40

El compuesto de la presente invención además puede ser catiónico, formando grupos amonio (por ejemplo NH_3^+ o NMe_3^+), es decir, cuando R_3 es un grupo amino, o aniónico, formando los grupos carboxilato, sulfato o sulfonato, para el resto de grupos R_3 descritos anteriormente.

45

Por lo tanto, la presente invención no sólo incluye los compuestos por sí mismos, sino cualquiera de sus sales, por ejemplo, sales de metal alcalino ó metal alcalinotérreo, por ejemplo se pueden seleccionar entre sales de sodio, potasio o calcio, preferiblemente las sales son de sodio o sales de halógenos, que se pueden seleccionar entre sales de cloruro, bromuro, ioduro; o triflato, preferiblemente las sales son de ioduro.

50

En una realización más preferida el compuesto de la invención, en la capa externa, u opcionalmente en el punto focal, además comprende al menos un grupo funcional de diferente naturaleza a los grupos R_3 que forman parte de dicha capa externa u opcionalmente del punto focal, estos grupos R_3 pueden ser cualquiera de los descritos anteriormente o de diferente naturaleza a los R_3 descritos, como por ejemplo una molécula etiqueta, un grupo director o un principio activo.

55

Más preferiblemente, el compuesto de la invención contiene al menos un grupo R_3 en su capa externa, u opcionalmente en el punto focal, que se selecciona de entre un grupo R_3 diferente al resto de los grupos del compuesto dendrítico, un grupo $-NHR_5$ o $-R_5$ y donde dicho R_5 se puede seleccionar entre una molécula etiqueta, preferiblemente un fluoróforo, un grupo director o un principio activo.

60

Por tanto, la presente invención proporciona unos compuestos dendríticos, dendrímeros o dendrones,

que además de contener grupos que les provee de una serie de propiedades útiles en biomedicina también pueden introducir en su capa externa al menos un grupo con diferente funcionalidad para dar lugar a un compuesto con multifuncionalidad y, por tanto, con una gran versatilidad en sus aplicaciones.

5 El término "molécula etiqueta" se refiere en esta descripción a cualquier sustancia biorreconocible, cromóforo, fluoróforo o cualquier otro grupo detectable por técnicas espectrofotométricas, fluorométricas, de microscopía óptica, fluorescencia o confocal, anticuerpos y/o RMN, y que permite
10 fácilmente la detección de otra molécula que por sí sola es difícil de detectar y/o cuantificar. Preferiblemente, esta molécula etiqueta es un fluoróforo capaz de unirse a una amina o contiene un grupo amino por el que se une al compuesto dendrítico, o es capaz de unirse al compuesto dendrítico mediante los grupos funcionales que contiene o con una funcionalización previa, por ejemplo y sin limitarnos el fluoróforo se selecciona de lista que comprende Cy5, fluoresceína, rodamina y dansilo.

15 Por "grupo director" se entiende a una molécula o grupo funcional capaz de dirigir al compuesto dendrítico específicamente hacia un tipo de células o hacia una zona concreta de una célula, por ejemplo, pero sin limitarse, ácido fólico, grupos manosa, un péptido señal o un anticuerpo, entre otros conocidos por cualquier experto en la materia. Dicho grupo director se puede previamente funcionalizar para unirse al compuesto dendrítico.

20 Por "principio activo" o "fármaco" se entiende en la presente invención a toda sustancia química purificada utilizada en la prevención, diagnóstico, tratamiento, mitigación o cura de una enfermedad; para evitar la aparición de un proceso fisiológico no deseado; o para modificar condiciones fisiológicas con fines específicos. Preferiblemente dicho principio activo es capaz de unirse a una amina o que
25 contiene un grupo amino por el que se une al compuesto dendrítico, o es capaz de unirse al compuesto dendrítico mediante los grupos funcionales que contiene o con una funcionalización previa, por ejemplo, sin limitarse a penicilina, o donde el principio activo es capaz de unirse a un grupo alquino a través de grupos azida, por ejemplo AZT (zidovudina).

30 En una realización preferida, el compuesto de la invención puede ser un dendrímero o un dendrón de primera, segunda, tercera, cuarta o sucesivas generaciones. El término "generación" se refiere al número de ramificaciones iterativas que son necesarias para la preparación del compuesto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de los compuestos de la invención, que comprende una reacción tiol-eno o tiol-ino, entre un precursor de dicho compuesto con olefinas o alquinos terminales, respectivamente, y el grupo tiol $\text{SH}-(\text{CH}_2)_y-\text{R}_3$, donde R_3 e y están descritos anteriormente.

35 En una realización preferida el procedimiento se lleva a cabo mediante una reacción tiol-eno y más preferiblemente el precursor es un compuesto dendrítico que comprende una capa externa de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente y donde R_1 es el grupo $-(\text{Alq})_{x-1}=\text{CH}_2$; donde Alq representa un grupo alquilo y x está definido anteriormente. Preferiblemente el compuesto tiene grupos arilo en la
40 capa externa $(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2)$ o vinilo $(-\text{CH}=\text{CH}_2)$.

45 En una realización preferida del procedimiento de la invención, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente polar y más preferiblemente en presencia de un fotoiniciador. Tanto los disolventes polares, por ejemplo MeOH o mezclas de disolvente THF/MeOH o THF/MeOH/H₂O, y los fotoiniciadores, por ejemplo benzofenona, que se pueden utilizar en este tipo de reacciones son conocidos por cualquier experto en la materia.

50 Así por ejemplo se pueden sintetizar los compuestos aniónicos con grupos terminales como por ejemplo carboxilato, sulfonato, sulfato; o bien, a partir de dendrímeros con grupos precursores aniónicos como son los éster o ácido carboxílico que tras su introducción al compuesto se transforman en el correspondiente anión por tratamiento con una base, como pueden ser NaOH, KOH, K₂CO₃ u otras que cumplan esta misma función.

55 Los compuestos de la invención obtenidos por este procedimiento son estables y solubles en agua en sus formas iónicas y además se consiguen aislar con buenos rendimientos.

60 Por otro lado, la obtención de compuestos catiónicos con grupos amonio terminales, por ejemplo NMe_3^+ , se puede producir mediante una reacción de cuaternización del correspondiente grupo amino utilizando un derivado RX, sulfatos de dialquilo (C₁-C₅), triflato de metilo, o cualquiera de sus combinaciones como agente cuaternizante (donde R se selecciona de entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₂₄), alcohol (C₁-C₂₄) o un arilo, preferiblemente bencilo; y X es un halógeno, preferiblemente Cl, Br o I),

como por ejemplo yoduro de metilo (MeI), HCl, cloruro de metilo, bromuro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de etilo, cloruro de propilo, cloruro de hexilo, cloruro de dodecilo, cloruro de bencilo, bromuro de bencilo, bromuro de etanol, ioduro de etanol (HO-CH₂CH₂-I) o cualquiera de sus combinaciones.

5 También, en el caso de compuestos funcionalizados con grupos amonio del tipo NR₂·HCl, se neutralizan con medio básico y posteriormente se pueden cuaternizar con otros agentes cuaternizantes como los descritos anteriormente.

10 En particular, los compuestos con R₃: NH₃⁺, NMe₃⁺, son sólidos blanquecinos estables al aire y a la humedad, solubles en disolventes polares (por ejemplo pero sin limitarse a DMSO, H₂O) y pueden ser almacenados sin descomposición durante largos periodos de tiempo. Por otra parte, los compuestos con R₃: NH₂, NMe₂, son aceites incoloros, también estables al aire y a la humedad y solubles en disolventes orgánicos halogenados, etéreos, pero no en hidrocarburos alifáticos.

15 En una realización particular, es posible introducir grupos funcionales distintos en la periferia del compuesto dendrítico si se hace reaccionar de manera controlada con al menos dos tioles diferentes. De esta manera si uno de los tioles contiene un grupo como los descritos anteriormente y otro un grupo amino o amonio se obtiene compuestos heterofuncionalizados.

20 El grupo amino (-NH₂) o amonio (-NH₃Cl), sirve como grupo enlazante a otras funciones, como pueden ser las descritas como R₅, por lo que de esta manera se preparan compuestos, por ejemplo con grupos fluoróforos y grupos aniónicos, solubles en agua. También se obtendrían los mismos productos si la reacción se realiza con un tiol modificado previamente con el grupo diferente, por ejemplo R₅. Las condiciones de reacción serían análogas a las descritas para los compuestos homofuncionalizados, pero empleando una combinación de derivados tioles adecuada para introducir dos funciones en la
25 proporción de interés.

La presente invención se refiere también a los usos en biomedicina de los compuestos dendríticos descritos anteriormente que presentan grupos terminales catiónicos o aniónicos, entre ellos destacan la
30 utilización de los derivados catiónicos como agentes de transporte no virales para la transfección o internalización de material nucleico en el interior de diferentes líneas celulares en procesos de terapia génica o también el uso de estos compuestos catiónico o los aniónicos como agentes terapéuticos "per se", por ejemplo como agentes antibacterianos, antivirales o antiprionicos.

35 Además, dichos compuestos dendríticos pueden ser heterofuncionales, con la ventaja de poder desempeñar más de una función simultáneamente. Así por ejemplo, los dendrímeros aniónicos además de tener capacidad antiviral por su carga negativa, pueden estar marcados para facilitar su seguimiento o pueden tener además grupos directores que dirijan los dendrímeros específicamente hacia su lugar de actuación. De la misma forma los dendrímeros catiónicos heterofuncionales pueden tener
40 simultáneamente por ejemplo cargas positivas para el transporte de ácidos nucleicos o fármacos aniónicos y grupos directores como por ejemplo un anticuerpo para dirigir estos dendrímeros a un lugar específico.

45 Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la invención, tanto catiónicos como aniónicos, para la elaboración de un medicamento. Más preferiblemente, el medicamento se utiliza para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades causadas por microorganismos, como por ejemplo virus, bacterias, protozoos u hongos. Más preferiblemente la prevención y/o el tratamiento son para enfermedades causadas por el VIH o por *Leishmania*, más preferiblemente por la especie *Leishmania infantum*.

50 Por tanto, en otra realización preferida los compuestos de la invención se utilizan para la prevención y/o el tratamiento de Leishmaniosis.

55 Teniendo en cuenta la actividad biocida de los compuestos de la invención, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de estos compuestos como agentes biocidas para aplicaciones no terapéuticas, como por ejemplo para realizar controles, como pueden ser los usados con detergentes para impedir la aparición de microorganismos en superficies.

60 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto dendrítico según se ha descrito anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Además, esta composición farmacéutica puede comprender otro principio activo, preferiblemente un antibiótico, antiviral o antiinflamatorio, el antibiótico puede ser del grupo de los betalactámicos, como por ejemplo la penicilina. El antiinflamatorio puede ser por ejemplo ibuprofeno y

el antiviral AZT.

Los "vehículos farmacéuticamente aceptables" que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los vehículos conocidos por un experto en la materia.

5

Como ejemplos de preparaciones farmacéuticas se incluye cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (geles, soluciones, suspensiones o emulsiones) para administración oral, nasal, tópica o parenteral. Para los compuestos aniónicos preferiblemente la administración será tópica y aún más preferiblemente en forma de gel. En el caso de los catiónicos, preferiblemente la administración será vía oral o parenteral (inyectable).

10

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de tratamiento o prevención de enfermedades causadas por microorganismos, como por ejemplo virus, bacterias, protozoos u hongos en un mamífero, preferiblemente un humano, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende al menos un compuesto dendrítico de la invención. Preferiblemente, la administración de la composición se puede realizar por vía oral, nasal, tópica o parenteral. Para los compuestos aniónicos preferiblemente la administración será tópica y aún más preferiblemente en forma de gel. En el caso de los catiónicos, preferiblemente la administración será vía oral o parenteral (inyectable).

15

20

En el sentido utilizado en esta descripción, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de la composición calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de la composición, la edad, estado y antecedentes del paciente, la severidad de la enfermedad, y de la ruta y frecuencia de administración.

25

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de los compuestos catiónicos de la invención como vector no viral. Preferiblemente, el vector se utiliza para la transfección o internalización de material nucleico en procesos de terapia génica, es decir, los compuestos de la invención pueden actuar como agentes de transfección en terapia génica.

30

Por "material nucleico" se refiere en la presente invención a un material, aislado y/o purificado, que comprende una secuencia nucleótida y se puede seleccionar entre oligonucleotidos, siRNA o ADN.

35

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un vector no viral que comprende al menos un compuesto catiónico de la presente invención. Este vector además puede comprender material nucleico, tal y como se ha descrito anteriormente.

40

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del vector no viral de la invención, para la elaboración de un medicamento. Más preferiblemente, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la infección por VIH o del cáncer en terapia génica.

45

La posibilidad de síntesis y fácil manipulación de estos compuestos y la posibilidad de agregar a este tipo de polímeros ligandos que permitan su direccionamiento hacia un lugar específico de acción, supone una gran ventaja frente a otros vectores utilizados en terapia génica.

50

La mayor ventaja de los complejos, compuesto dendrítico/material nucleico formulados en la presente invención, reside en que poseen una estructura uniforme y flexible permitiendo la posibilidad de modificar de manera versátil el esqueleto y la superficie de los mismos.

55

También es posible el uso de los compuestos de la invención como vehículos de transporte de moléculas, preferiblemente moléculas con actividad farmacológica (principios activos), y más preferiblemente moléculas aniónicas o catiónicas, dependiendo si el compuesto es catiónico o aniónico respectivamente, el principio activo puede ser un antibiótico, un antiinflamatorio o un antiviral, entre ellos por ejemplo y sin limitarse a un antibiótico del grupo de los betalactámicos, como puede ser la penicilina, a un antiinflamatorio como puede ser ibuprofeno o un antiviral como puede ser AZT.

60

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

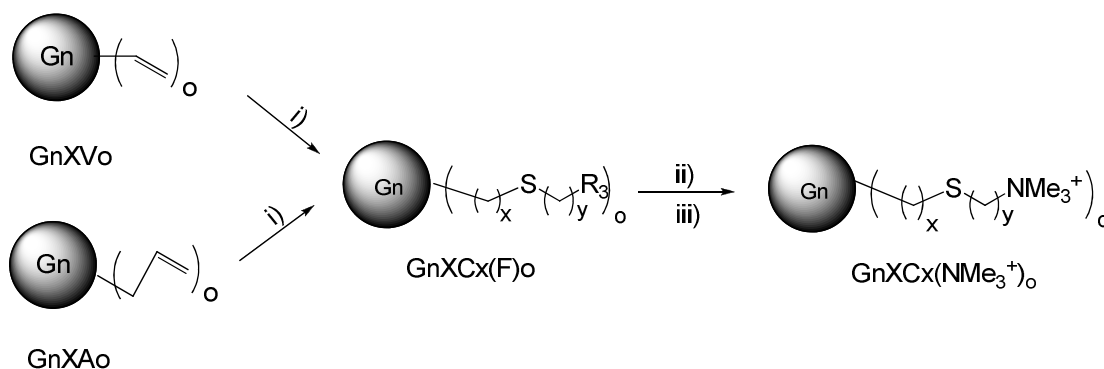
DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 5 **Fig.1.** Muestra la viabilidad de las cuatro generaciones de dendrímeros BDEF031, BDEF032, BDEF033 y BDEF034, a concentraciones de 1, 5, 10 y 20 μM en PBMCs y la segunda generación del dendrímero BDEF023 a concentraciones de 0,1, 0,3, 0,5, 1, 5 y 10 μM en PBMCs. **Fig. 1A**, ensayo de MTT Bromuro de 3-(4,5- dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol para las cuatro generaciones de dendrímeros BDEF031, BDEF032, BDEF033 y BDEF034. El DMSO al 10% representa el 100% de toxicidad. Dx (Dextrano) se utiliza como control de molécula inocua. **Fig. 1B**, ensayo de MTT del dendrímero BDEF023. El DMSO al 10% representa el 100% de toxicidad.
- 10 **Fig. 2.** Geles de retención de los complejos siRNA Nef./dendrímeros BDEF031, BDEF032, BDEF033 y BDEF034. **Fig. 2A.** Dendriplexes 31 y 32 tras 2 horas de incubación a 37°C. **Fig. 2B.** Dendriplexes 31 y 32 tras 24 horas de incubación a 37°C. **Fig. 2C.** Dendriplexes 33 y 34 tras 2 horas de incubación a 37°C. **Fig. 2D.** Dendriplexes 33 y 34 tras 24 horas de incubación a 37°C.
- 15 **Fig. 3.** Muestra la viabilidad utilizando el ensayo de MTT Bromuro de 3-(4,5- dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol de los dendrímeros BDEF031, BDEF032, BDEF033 y BDEF034 sólo y de sus complejos siRNAs/dendrímeros a ratios 1:12 con BDEF031, BDEF032 y 1:8 con BDEF033 y BDEF034. El DMSO al 10% representa el 100% de toxicidad.
- 20 **Fig. 4.** Ensayo de competición con heparina. **Fig. 4A.** Competición de heparina entre siRNA y dendrímero BDEF031. **Fig. 4B.** Competición de heparina entre siRNA y dendrímero BDEF032; **Fig. 4C.** Competición de heparina entre siRNA y dendrímero BDEF033. **Fig. 4D.** Competición de heparina entre siRNA y dendrímero BDEF034.
- 25 **Fig. 5.** Ensayo de inhibición de la replicación por el VIH. Se muestran los resultados obtenidos tras el tratamiento de las PBMCs activadas e infectadas por el VIH con los dendriplexes. Tras el tratamiento con los dendriplexes se observa una inhibición de la replicación viral cuantificada por ELISA p24.
- 30 **Fig. 6.** Ensayo de biodistribución del dendrímero BDEF023. Se presenta la biodistribución del dendrímero BDEF023 en los distintos tejidos/órganos tras inyectarlo en la vena de la cola a ratones BALB/c.
- 35 **Fig. 7-** Ensayo para determinar la citotoxicidad por MTS de BDMG017 y BDMG018 en diferentes líneas celulares. **Fig. 7A-**Dendrímero BDMG017 **Fig. 7B-** Dendrímero BDMG018. Como control de toxicidad se utilizó el DMSO y como control de viabilidad celular el dextrano (Dxt).
- 40 **Fig. 8-** Internalización del VIH en células de endometrio humano (HEC-1A). **Fig. 8A-** Pre-tratamiento con Dendrímero BDMG017 e infección con el aislado viral X4 VIHNL4.3. **Fig. 8B-** Pre-tratamiento con el dendrímero BDMG018 e infección con el aislado viral X4 VIHNL4.3. **Fig. 8C-** Pre-tratamiento con dendrímero BDMG017 e infección con el aislado viral R5 VIHBaL. **Fig. 8D-** Pre-tratamiento con Dendrímero BDMG018 e infección con el aislado viral R5 VIHBaL.
- 45 **Fig. 9-** Efecto de los dendrímeros BDMG017 y BDMG018 sobre la infección por el VIH-1 en pre- y post-tratamiento en cultivos primarios de PBMC. **Fig. 9A-** PBMC pre-tratadas con BDMG017 y tras 1 h infectadas con el aislado viral X4 VIHNL4.3 o primero infectadas con el VIHNL4.3 y posteriormente tratadas con el dendrímero BDMG017. **Fig. 9B-** PBMC pre-tratadas con BDMG017 y tras 1 h infectadas con el aislado viral R5 VIHBaL o primero infectadas con el VIHBaL y posteriormente tratadas con el dendrímero BDMG017. **Fig. 9C-** PBMC pre-tratadas con BDMG018 y tras 1 h infectadas con el aislado viral X4 VIHNL4.3 o primero infectadas con el VIHNL4.3 y posteriormente tratadas con BDMG018. **Fig. 9D-** PBMC pre-tratadas con BDMG018 y tras 1 h infectadas con el aislado viral R5 VIHBaL o primero infectadas con el VIHBaL y posteriormente tratadas con BDMG018.

EJEMPLOS

55 Ejemplo 1.- Dendrímeros homofuncionalizados con grupos catiónicos

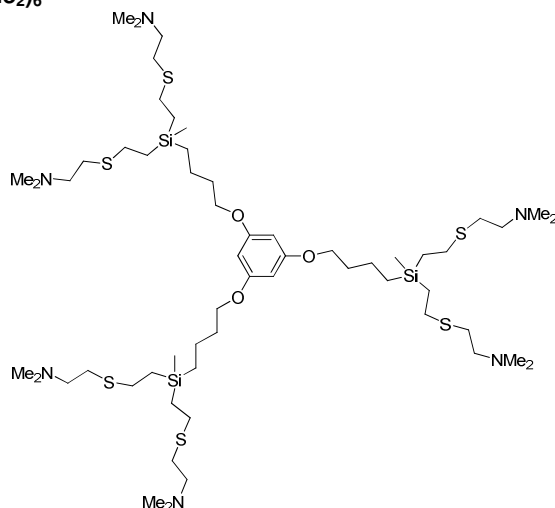
La síntesis de estos compuestos catiónicos puede representarse, de manera general, por el siguiente esquema 1:



5 donde: i) $\text{HS}(\text{CH}_2)_y \text{R}_3$, ($\text{R}_3 = \text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, $\text{NMe}_2 \cdot \text{HCl}$); ii) NaOH ; iii) MeI (yoduro de metilo).
 y puede ser de 1 a 10 según se ha descrito anteriormente, para los ejemplos siguientes se van a describir de manera particular dendrímeros donde y es 2.

10 Estos dendrímeros catiónicos o neutros se pueden representar como $\text{GnXC}_x(\text{F})_o$, donde:
 n indica el número de la generación G .
 X , indica la naturaleza del núcleo; $X = \text{O3}$ para derivados del 1,3,5-trihidroxibenceno, $X = \text{Si}$ para derivados de tetraalilsilano.
 C_x , indica la longitud de la cadena carbonada entre el átomo de Si y S . Por ejemplo, cuando partimos del compuesto GnXVo , C_x es C2 , o cuando partimos de GnXAo , C_x es C3 y así sucesivamente. Los compuestos GnXVo y GnXAo de los siguientes ejemplos están descritos en J. Sánchez-Nieves et al., Tetrahedron 2010, 66, 9203. Made, A.W. v. d.; Leeuwen, P.W. N. M. v. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992, 1400.
 F , indica la naturaleza de los grupos funcionales (R_3) situados en la periferia del dendrímero (NH_3^+ , NMe_3^+ , NH_2 , NMe_2) y o el número de estos grupos funcionales, que va a depender de número de generaciones.
 Se añaden las estructuras de algunos compuestos, dendrímeros y dendrones, que son representativas para el resto de moléculas que se describen en los siguientes ejemplos.

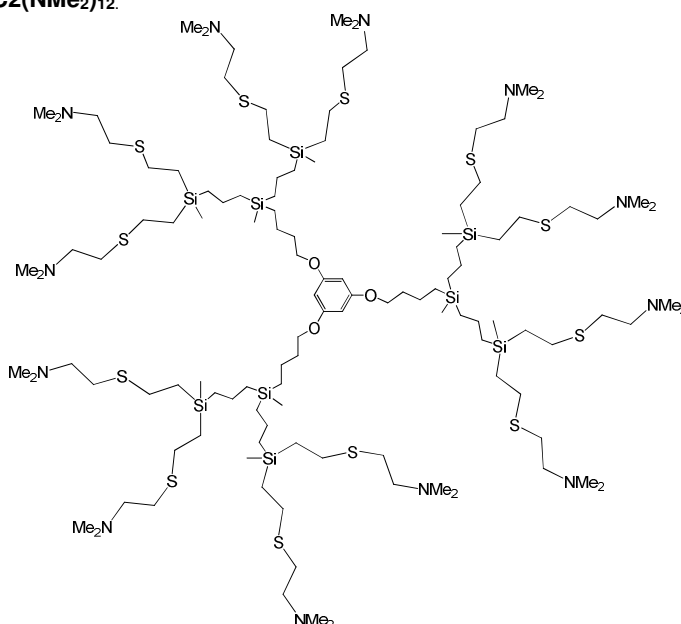
Síntesis de $\text{G1O3C2}(\text{NMe}_2)_6$



25 A una disolución de G1O3V6 (0,374 g, 0,64 mmol) en una mezcla de THF/MeOH (1:2, 3 ml) se añaden el reactivo comercial 95% en peso 2-(Dimetilamino)etanotiol hidrocloreto (0,631 g, 4,23 mmol) y el fotoiniciador, 2,2-Dimetoxifenilacetofenona (DMPA) en un 5% mol (0,050 g, 0,19 mmol); finalmente la mezcla se desoxigena con argón. Se deja agitando 1,5 h bajo una lámpara UV con $\lambda_{\text{max}} = 364 \text{ nm}$.
 30 Transcurrido este tiempo se añade 5% mol de DMPA nuevamente y se desoxigena. Tras 1,5 horas de reacción se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímero por nanofiltración con una membrana de $\text{MW} = 500$. El producto se seca a vacío obteniéndose $\text{G1O3C2}(\text{NMe}_2 \cdot \text{HCl})_6$ como un sólido blanco (0,653 g, 71%). A una disolución del dendrímero $\text{G1O3C2}(\text{NMe}_2 \cdot \text{HCl})_6$ (0,265 g, 0,18

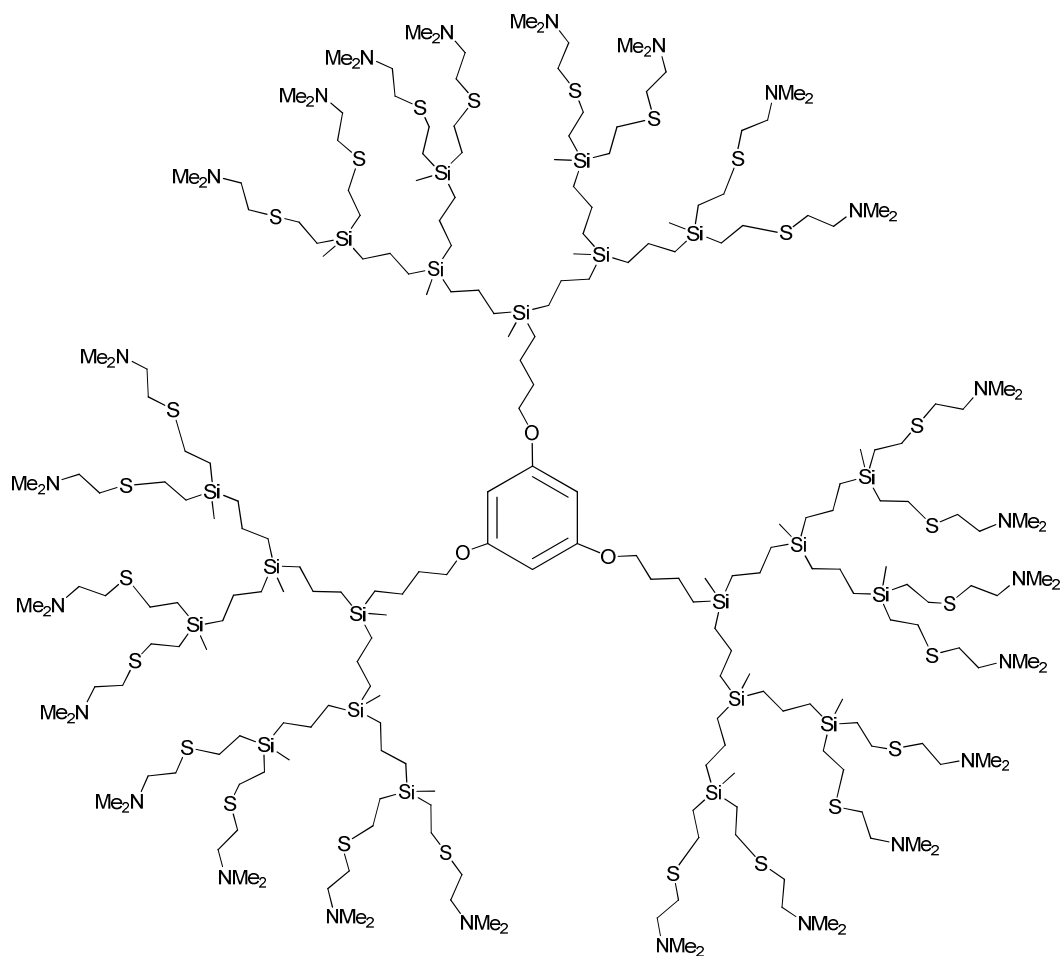
mmol) en una mezcla de H₂O/CHCl₃ (1:1, 20 ml) se añade una disolución acuosa de NaOH (0,055 g, 1,38 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después la fase orgánica se separa y se extrae la fase acuosa con cloroformo (2 x 5 ml). Los volátiles se eliminan a vacío obteniéndose **G103C2(NMe₂)₆** como un aceite amarillento (0,208 g, 93%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 0.01 (s, 9H, SiMe), 0.60 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.90 (t, J=8.6Hz, 12H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.45 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.75 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.25 (s, 36H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.47 (m, 12H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.52 (m, 12H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.59 (m, 12H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 3.85 (t, J=6.3Hz, 6H, -O-CH₂), 6.02 (s, 3H, C₆H₃O₃). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ -5.4 (SiMe), 13.3 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 14.5 (Si-CH₂-CH₂-S), 20.3 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 27.6 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 29.8 (Si-CH₂-CH₂-S), 33.0 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 45.4 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₂), 59.2 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 67.3 (-O-CH₂-), 93.7 (C₆H₃O₃; C-H), 160.8 (C₆H₃O₃; C-O). ²⁹Si-RMN (CDCl₃): δ 2.4 (G₁-SiMe). ¹⁵N-RMN (CDCl₃): δ -352.1 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). Masas: [M+H]⁺ = 1213.7 uma (calcd. = 1213.8 uma). Anal. Calc. C₅₇H₁₂₀N₆O₃S₆Si₃ (1214.25 g/mol): C, 56.38; H, 9.96; N, 6.92; S, 15.84; Exp.: C, 55.68; H, 9.43; N, 6.77; S, 14.94.

Síntesis de G203C2(NMe₂)₁₂.



El dendrímero de segunda generación **G203C2(NMe₂)₁₂** se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para **G103C2(NMe₂)₆**, partiendo de G203V12 (0,503 g, 0,40 mmol), 2-(Dimetilamino)etanotiol hidrocloreto (0,788 g, 5,56 mmol) y DMPA (0,123 g, 0,48 mmol) en 3 ml de la mezcla THF/MeOH (1:2). Tras nanofiltrar con una membrana de MW=1000 se obtiene el dendrímero **G203C2(NMe₂-HCl)₁₂** (0,834 g, 70%) como un sólido blanco. A continuación a una disolución del dendrímero **G203C2(NMe₂-HCl)₁₂** (0,827 g, 0,28 mmol) en una mezcla de H₂O/CHCl₃ (1:1, 20 ml) se añade una disolución acuosa de NaOH (0,168 g, 4,20 mmol) obteniéndose finalmente **G203C2(NMe₂)₁₂** como un aceite amarillento (0,663, 94%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ -0.08 (s, 9H, SiMe), -0.01 (s, 18H, SiMe), 0.56 (m, 30H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si y O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.88 (t, J=8.6Hz, 24H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.27 (m, 12H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.39 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.65 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.23 (s, 72H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.48 (m, 24H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.52 (m, 24H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.57 (m, 24H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 3.85 (t, J=6.3Hz, 6H, -O-CH₂), 6.03 (s, 3H, C₆H₃O₃). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ -5.3 (SiMe), -5.1 (SiMe), 13.3 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 14.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 18.3 - 18.7 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 20.5 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 27.7 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 29.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 33.0 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 45.2 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₂), 59.1 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 68.0 (-O-CH₂-), 93.7 (C₆H₃O₃; C-H), 160.8 (C₆H₃O₃; C-O). ²⁹Si-RMN (CDCl₃): δ 1.64 (G₂-SiMe), 1.97 (G₁-SiMe). ¹⁵N-RMN (CDCl₃): δ -352.1 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). Anal. Calc. C₁₁₇H₂₅₈N₁₂O₃S₁₂Si₉ (2518.93 g/mol): C, 55.79; H, 10.32; N, 6.67; S, 15.28; Exp.: C, 54.79; H, 9.62; N, 6.56; S, 14.58.

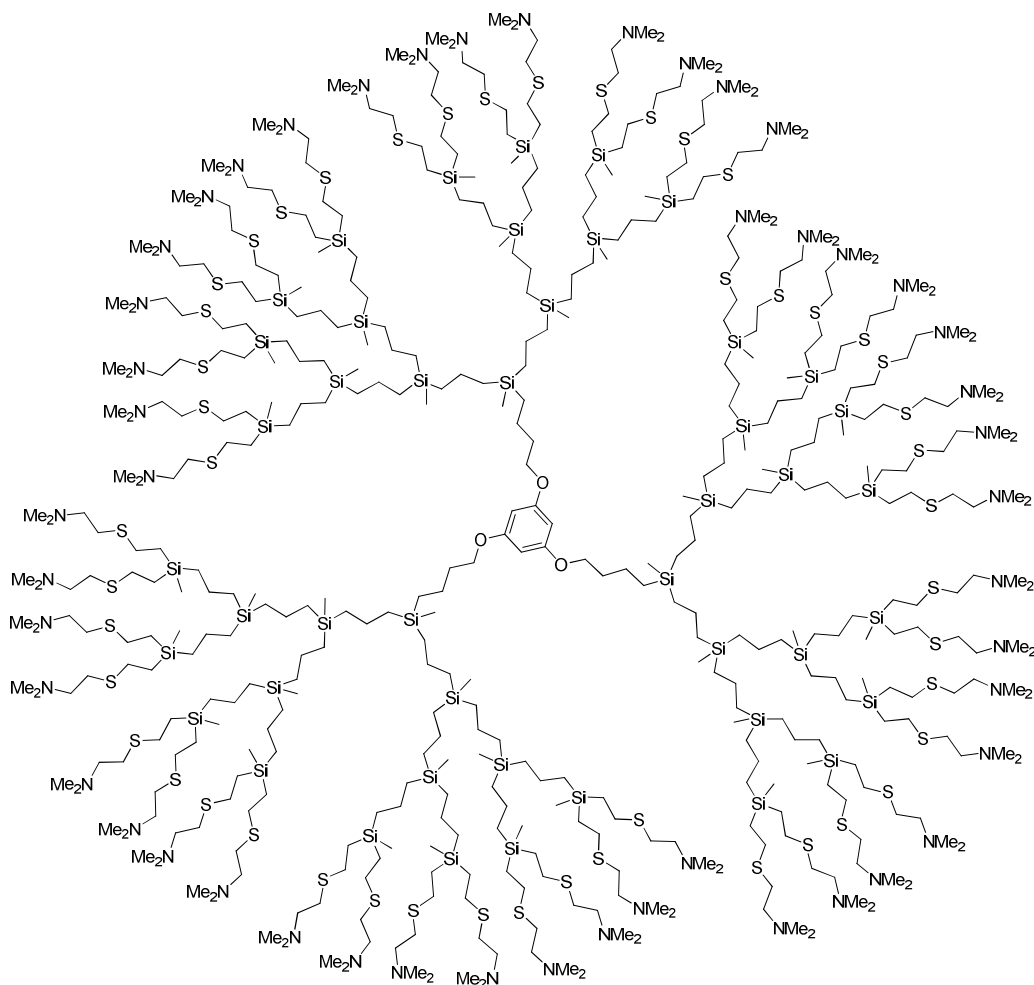
Síntesis de G303C2(NMe₂)₂₄.



El dendrímtero de tercera generación **G3O3C2(NMe₂)₂₄** se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para **G1O3C2(NMe₂)₆**, partiendo de G3O3V24 (0,252 g, 0,10 mmol), 2-(Dimetilamino)etanotiol hidrocloreuro (0,381 g, 2,69 mmol) y DMPA (0,060 g, 0,23 mmol) en 3 ml de la mezcla THF/MeOH (1:2).
 5 Tras nanofiltrar con una membrana de MW=1000 se obtiene el dendrímtero **G3O3C2(NMe₂-HCl)₂₄** (0,415 g, 71%) como un sólido blanco. A continuación a una disolución del dendrímtero **G3O3C2(NMe₂-HCl)₂₄** (0,414 g, 0,07 mmol) en una mezcla de H₂O/CHCl₃ (1:1, 20 ml) se añade una disolución acuosa de NaOH (0,083 g, 2,07 mmol) obteniéndose finalmente **G3O3C2(NMe₂)₂₄** como un aceite amarillento (0,336 g, 95%).¹H-RMN (CDCl₃): δ -0.10 (s, 27H, SiMe), 0.00 (s, 36H, SiMe), 0.53 (m, 78H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si y O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.88 (t, J=8.6Hz, 48H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.27 (m, 36H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), **1.39** (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.70 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.23 (s, 144H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.48 (m, 48H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.54 (m, 48H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.60 (m, 48H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 3.85 (t, J=6.3Hz, 6H, -O-CH₂), 6.03 (s, 3H, C₆H₃O₃).¹³C-RMN (CDCl₃): δ -5.3 (SiMe), -5.2 (SiMe), 13.3 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 14.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 18.5 – 18.8 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 20.5 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 27.7 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 29.8 (Si-CH₂-CH₂-S), 33.0 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 45.4 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₂), 59.3 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 68.0 (-O-CH₂-), 93.7 (C₆H₃O₃; C-H), 160.8 (C₆H₃O₃; C-O).²⁹Si-RMN (CDCl₃): δ 1.64 (G₃-SiMe), 0.9 (G₂-SiMe).¹⁵N-RMN (CDCl₃): δ -352.1 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). Anal. Calc. C₂₃₇H₅₃₄N₂₄O₃S₂₄Si₂₁ (5128.29 g/mol): C, 55.51; H, 10.50; N, 6.56; S, 15.01; Exp.: C, 55.06; H, 9.90; N, 6.55; S, 14.31.

20

Síntesis de G4O3C2(NMe₂)₄₈.



El dendrímero de cuarta generación **G4O3C2(NMe₂)₄₈** se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para **G1O3C2(NMe₂)₆**, partiendo de G4O3V48 (0,172 g, 0,03 mmol), 2-(Dimetilamino)etanotiol hidrocloreto (0,255 g, 1,71 mmol) y DMPA (0,040 g, 0,16 mmol) en 3 ml de la mezcla THF/MeOH (1:2).
 5 Tras nanofiltrar con una membrana de MW=1000 se obtiene el dendrímero **G4O3C2(NMe₂-HCl)₄₈** (0,276 g, 70%) como un sólido blanco. A continuación a una disolución del dendrímero **G4O3C2(NMe₂-HCl)₄₈** (0,216 g, 0,02 mmol) en una mezcla de H₂O/CHCl₃ (1:1, 20 ml) se añade una disolución acuosa de NaOH (0,041 g, 1,02 mmol) obteniéndose finalmente **G4O3C2(NMe₂)₄₈** como un aceite amarillento (0,179, 97%).¹H-RMN (CDCl₃): δ -0.09 (s, 63H, SiMe), 0.00 (s, 72H, SiMe), 0.58 (m, 174H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si y O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.88 (t, J=8.6Hz, 96H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.28 (m, 84H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.24 (s, 288H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.51 (m, 96H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.56 (m, 96H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.61 (m, 96H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂).¹³C-RMN (CDCl₃): δ -5.0 (SiMe), 14.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 18.5 – 18.8 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 27.7 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 29.8 (Si-CH₂-CH₂-S), 45.4 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₂), 59.2 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂).²⁹Si-RMN (CDCl₃): δ 1.64 (G₄-SMe), 0.9 (G₃-SMe y G₂-SMe).¹⁵N-RMN (CDCl₃): δ -352.1 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). Anal. Calc. C₄₇₇H₁₀₈₆N₄₈O₃S₄₈Si₄₅ (10347.01 g/mol): C, 55.37; H, 10.58; N, 6.50; S, 14.88; Exp.: C, 55.97; H, 10.67; N, 7.50; S, 14.79.

Síntesis de G1O3C2(NMe₃)₆.

Sobre una disolución de **G1O3C2(NMe₂)₆** (0,198 g, 0,16 mmol) en éter (20 ml) se añade un exceso de MeI (0,07 ml, 1,12 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación constante durante 16 h a temperatura ambiente. A continuación se evaporan todos los volátiles a vacío. El residuo resultante se lava con hexano (2 x 5 ml) y se seca a vacío para obtener el compuesto **G1O3C2(NMe₃)₆** como un sólido de color blanco (0,31 g, 93%).¹H-RMN (DMSO): δ 0.05 (s, 9H, SiMe), 0.63 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.88 (m, 12H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.41 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.69 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.64 (m, 12H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.89 (m, 12H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.09 (s, 54H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.53 (m, 12H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.89 (t, 6H, -O-CH₂), 6.02 (s, 3H, C₆H₃O₃).¹³C-RMN (DMSO): δ -6.4 (SiMe), 11.8 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 12.9 (Si-CH₂-CH₂-S), 18.5 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 22.3 (-S-CH₂-CH₂-NMe₃), 25.5 (Si-CH₂-CH₂-S), 31.4 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 51.0 (-Si-

CH₂-CH₂-NMe₃l), 63.3 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 66.1 (-O-CH₂-), 92.0 (C₆H₃O₃; C-H), 160.7 (C₆H₃O₃; C-O). ²⁹Si-RMN (DMSO): δ 2.5 (G₁-SiMe). ¹⁵N-RMN (DMSO): δ -330.0 (-SiCH₂-CH₂-NMe₃l). Electrospray: (2064.27 g/mol) q=2 (905.24 [M-2I]²⁺), q=3 (561.18 [M-3I]³⁺), q=4 (389.17 [M-4I]⁴⁺). Anal. Calc. C₆₃H₁₃₈I₆N₆O₃Si₃ (2065.88 g/mol): C, 36.63; H, 6.73; N, 4.07; S, 9.31; Exp.: C, 37.26; H, 6.67; N, 3.89; S, 8.46. Potencial Z: 70 ± 2 mV.

Síntesis de G2O3C2(NMe₃)₁₂.

El dendrímero de segunda generación G2O3C2(NMe₃)₁₂ se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el dendrímero análogo G1, partiendo de G2O3C2(NMe₂)₁₂ (0,148 g, 0,06 mmol) y MeI (0,04 ml, 0,70 mmol). De esta forma se obtiene G2O3C2(NMe₃)₁₂ como un sólido de color blanco (0,233 g, 94%). ¹H-RMN (DMSO): δ -0.03 (s, 9H, SiMe), 0.08 (s, 18H, SiMe), 0.59 (m, 24H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.68 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.90 (m, 24H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.36 (m, 18H, O-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.71 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.67 (m, 24H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.94 (m, 24H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃l), 3.15 (s, 108H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃l), 3.60 (m, 24H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃l), 3.91 (t, 6H, -O-CH₂), 6.02 (s, 3H, C₆H₃O₃). ¹³C-RMN (DMSO): δ -5.6 (SiMe), 11.8 (O-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 13.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 17.2 - 19.6 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 23.1 (-S-CH₂-CH₂-NMe₃l), 26.4 (Si-CH₂-CH₂-S), 32.3 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 51.7 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₃l), 63.9 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 66.9 (-O-CH₂-), 93.4 (C₆H₃O₃; C-H), 160.7 (C₆H₃O₃; C-O). ²⁹Si-RMN (DMSO): δ 1.8 (G₁-SiMe), 2.5 (G₂-SiMe). ¹⁵N-RMN (DMSO): δ -330.0 (-SiCH₂-CH₂-NMe₃l). Electrospray: (4218.63 g/mol) q=2 (1982.54 [M-2I]²⁺), q=3 (1279.40 [M-3I]³⁺), q=4 (927.79 [M-4I]⁴⁺), q=5 (716.86 [M-5I]⁵⁺). Anal. Calc. C₁₂₉H₂₉₄I₁₂N₁₂O₃Si₁₂ (4222.20 g/mol): C, 36.70; H, 7.02; N, 3.98; S, 9.11; Exp.: C, 36.10; H, 6.80; N, 4.01; S, 7.31. Potencial Z: 72 ± 1 mV.

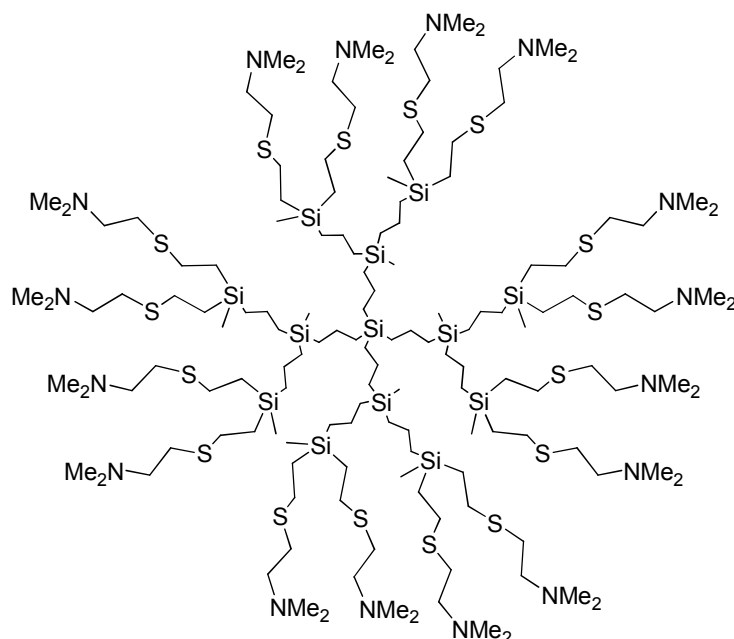
Síntesis de G3O3C2(NMe₃)₂₄.

El dendrímero de tercera generación G3O3C2(NMe₃)₂₄ se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para dendrímero análogo G1, partiendo de G3O3C2(NMe₂)₂₄ (0,186 g, 0,04 mmol) y MeI (0,05 ml, 0,87 mmol). De esta forma se obtiene G3O3C2(NMe₃)₂₄ como un sólido de color blanco (0,303 g, 98%). ¹H-RMN (DMSO): δ -0.08 (s, 27H, SiMe), 0.05 (s, 36H, SiMe), 0.53 (m, 72H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.63 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.86 (m, 48H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.28 (m, 48H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.69 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.65 (m, 48H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.91 (m, 48H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃l), 3.14 (s, 216H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃l), 3.59 (m, 48H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃l), 3.89 (t, 6H, -O-CH₂), 6.02 (s, 3H, C₆H₃O₃). ¹³C-RMN (DMSO): δ -6.0 - -5.5 (SiMe), 11.8 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 13.9 (Si-CH₂-CH₂-S), 17.0 - 19.0 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 23.3 (-S-CH₂-CH₂-NMe₃l), 26.5 (Si-CH₂-CH₂-S), 31.4 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 51.8 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₃l), 64.0 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 66.1 (-O-CH₂-), 92.0 (C₆H₃O₃; C-H), 160.7 (C₆H₃O₃; C-O). ²⁹Si-RMN (DMSO): δ 0.9 (G₂-SiMe), 2.3 (G₃-SiMe). ¹⁵N-RMN (DMSO): δ -330.0 (-SiCH₂-CH₂-NMe₃l). Electrospray: (8527.35 g/mol) q=6 (1295.48 [M-6I]⁶⁺), q=7 (1092.29 [M-7I]⁷⁺). Anal. Calc. C₂₆₁H₆₀₆I₂₄N₂₄O₃S₂₄Si₂₁ (8534.83 g/mol): C, 36.73; H, 7.16; N, 3.94; S, 9.02; Exp.: C, 36.44; H, 7.10; N, 4.02; S, 8.52. Potencial Z: 64 ± 3 mV.

Síntesis de G4O3C2(NMe₃)₄₈.

El dendrímero de cuarta generación G4O3C2(NMe₃)₄₈ se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el dendrímero análogo G1, partiendo de G4O3C2(NMe₂)₄₈ (0,176 g, 0,02 mmol) y MeI (0,06 ml, 0,90 mmol). De esta forma se obtiene G4O3C2(NMe₃)₄₈ como un sólido de color blanco (0,229 g, 78%). ¹H-RMN (DMSO): δ -0.08 (s, 63H, SiMe), 0.05 (s, 72H, SiMe), 0.54 (m, 174H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.85 (m, 96H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.27 (m, 90H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.66 (m, 96H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.94 (m, 96H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃l), 3.17 (s, 432H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃l), 3.62 (m, 96H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃l). ¹³C-RMN (DMSO): δ -6.2 (SiMe), -6.0 (SiMe), 13.0 (Si-CH₂-CH₂-S), 16.8 - 17.1 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 22.5 (-S-CH₂-CH₂-NMe₃l), 25.8 (Si-CH₂-CH₂-S), 51.1 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₃l), 63.4 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). ²⁹Si-RMN (DMSO): δ 0.9 (G₃-SiMe), 2.3 (G₄-SiMe). ¹⁵N-RMN (DMSO): δ -330.0 (-SiCH₂-CH₂-NMe₃l). Anal. Calc. C₅₂₅H₁₂₃₀I₄₈N₄₈O₃S₄₈Si₄₅ (17144.79 g/mol): C, 36.75; H, 7.22; N, 3.92; S, 8.97; Exp.: C, 36.68; H, 6.95; N, 3.79; S, 8.27. Potencial Z: 57 ± 2 mV.

Síntesis de G2SiC2(NMe₂)₁₆.



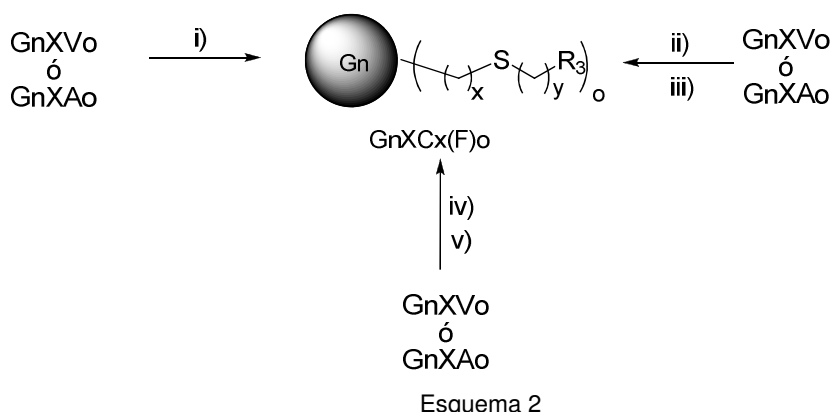
El dendrímero **G2SiC2(NMe₂)₁₆** se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para **G103C2(NMe₂)₆**, partiendo de G2SiV16 (0,400 g, 0,11 mmol), 2-(Dimetilamino)etanotiol hidrocloreuro (0,262 g, 1,76 mmol) y DMPA (0,044 g, 1,76 mmol) en 3 ml de la mezcla THF/MeOH (1:2). Tras nanofiltrar con una membrana de MW=1000 se obtiene el dendrímero **G2SiC2(NMe₂·HCl)₁₆** (0,380 g, 92%) como un sólido blanco. A continuación a una disolución del dendrímero **G2SiC2(NMe₂·HCl)₁₆** (0,380 g, 0,10 mmol) en una mezcla de H₂O/CHCl₃ (1:1, 20 ml) se añade una disolución acuosa de NaOH (0,064 g, 1,60 mmol) obteniéndose finalmente **G2SiC2(NMe₂)₁₆** como un aceite amarillento (0,313, 99%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ -0.11 (s, 12H, SiMe), -0.01 (s, 24H, SiMe), 0.55 (m, 48H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.87 (t, J=8.6Hz, 32H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.26 (m, 24H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.22 (s, 96H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.47 (m, 24H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.53 (m, 24H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.59 (m, 24H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ -5.2 y -5.0 (SiMe), 14.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 17.7 – 19.2 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 27.7 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 29.8 (Si-CH₂-CH₂-S), 45.4 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₂), 59.3 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). ²⁹Si-RMN (CDCl₃): δ 1.64 (G₂-SiMe). ¹⁵N-RMN (CDCl₃): δ -352.1 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). Anal. Calc. C₁₄₄H₃₃₂N₁₆S₁₆Si₁₃ (3166.44 g/mol): C, 54.62; H, 10.57; N, 7.08; S, 16.20; Exp.: C, 54.65; H, 9.88; N, 6.58; S, 15.59.

Síntesis de G2SiC2(NMe₃)₁₆.

El dendrímero **G2SiC2(NMe₃)₁₆** se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el dendrímero análogo G1, partiendo de **G2SiC2(NMe₂)₁₆** (0,134 g, 0,04 mmol) y MeI (0,05 ml, 0,80 mmol). De esta forma se obtiene **G2SiC2(NMe₃)₁₆** como un sólido de color blanco (0,165 g, 72%). ¹H-RMN (DMSO): δ -0.09 (s, 12H, SiMe), 0.05 (s, 24H, SiMe), 0.52 (m, 32H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.62 (m, 16H, CH₂-Si-CH₂-CH₂-S), 0.85 (t, J_a=7.6Hz, 32H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.25 (m, 24H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.65 (t, J_a=7.5Hz, 32H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.91 (t, J_b=6.9Hz, 32H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.15 (s, 144H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.60 (m, 32H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃). ¹³C-RMN (DMSO): δ -5.5 (SiMe), 13.7 (Si-CH₂-CH₂-S), 17.3 – 18.0 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 23.2 (-S-CH₂-CH₂-NMe₃), 26.5 (Si-CH₂-CH₂-S), 51.8 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₃), 64.0 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). ²⁹Si-RMN (DMSO): δ 2.3 (G₂-SiMe). ¹⁵N-RMN (DMSO): δ -330.0 (-SiCH₂-CH₂-NMe₃). Electrospray: (5432.74 g/mol) q=4 (1231.35 [M-4I]⁴⁺), q=5 (959.68 [M-5I]⁵⁺), q=6 (778.55 [M-6I]⁶⁺). Anal. Calc. C₁₆₀H₃₈₀I₁₆N₁₆S₁₆Si₁₃ (5437.45 g/mol): C, 35.34; H, 7.04; N, 4.12; S, 9.44; Exp.: C, 35.07; H, 6.98; N, 4.01; S, 8.82.

Ejemplo 2.- Dendrímeros homofuncionalizados con grupos aniónicos.

La síntesis de estos compuestos aniónicos puede representarse, de manera general, por el siguiente esquema 2:



5 donde: i) $\text{HS}(\text{CH}_2)_y\text{R}_3$, ($\text{R}_3 = \text{CO}_2^-, \text{SO}_3^-, \text{OSO}_3^-$); ii) $\text{HS}(\text{CH}_2)_y\text{R}_3$, ($\text{R}_3 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{H}$); iii) base; iv) $\text{HS}(\text{CH}_2)_y\text{R}_3$, ($\text{R}_3 = \text{OH}$); v) $\text{SO}_3 \cdot \text{py}$, base; y puede ser de 1 a 10 según se ha descrito anteriormente, para los ejemplos siguientes se van a describir de manera particular dendrímeros donde y es 3 cuando F es $\text{SO}_3\text{H}, \text{SO}_3^-$; y es 2 cuando F es $\text{OSO}_3^-, \text{OSO}_3\text{H}$ o OH ; y es 1 cuando F es $\text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2^-$ o CO_2H .

10 Estos dendrímeros aniónicos o neutros se pueden representar como los catiónicos mediante $\text{GnXC}_x(\text{F})_o$; donde, en este caso, F es $\text{CO}_2^-, \text{SO}_3^-, \text{OSO}_3^-, \text{SO}_3\text{H}, \text{OSO}_3\text{H}, \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{H}$ u OH .

Síntesis de $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$.

a) Preparación de $\text{CH}_3\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$.

15 En un matraz schlenk en condiciones inertes se suspenden en THF el compuesto comercial CH_3COSH (4,5 mL, 0,06 mol) y K_2CO_3 (8,35 g, 0,06 mol). Tras 30 min de agitación se añade sobre la mezcla una disolución en THF del compuesto comercial $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (4 mL, 0,05 mol). A continuación se calienta hasta 55°C y se deja la mezcla a esta temperatura durante dos días. El crudo de reacción se evapora, se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con H_2O destilada. El producto $\text{CH}_3\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ se obtiene como un aceite con rendimientos elevados.

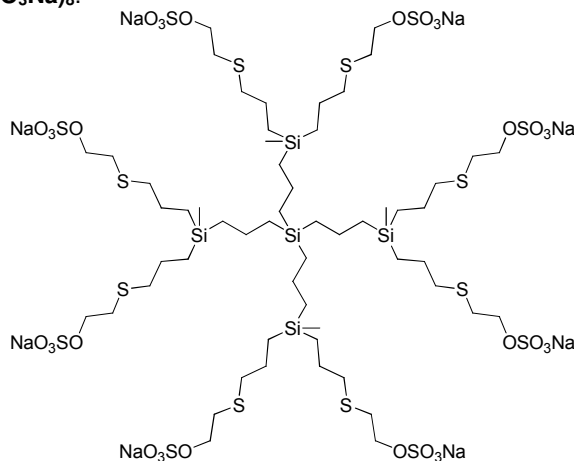
20 b) Preparación de $\text{CH}_3\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$.

25 El producto anteriormente obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 seco y se añade la cantidad estequiométrica del complejo comercial $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$. La mezcla de reacción se calienta a 40°C durante 2,5 h. A continuación se extrae con H_2O (3 veces). El conjunto de las fases acuosas se concentra a la mitad del volumen inicial y se neutraliza con una disolución saturada de Na_2CO_3 hasta que deja de observarse burbujeo. Finalmente se evapora el disolvente, se extrae con EtOH caliente. Así obtenemos $\text{CH}_3\text{COS}(\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$.

c) Preparación de $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$.

30 El producto anterior se disuelve en metanol. La disolución se desoxigena haciendo pasar por la misma una corriente de argón y se añade HCl 4M en dioxano en exceso. La mezcla se calienta a 60°C y se deja reaccionar durante 15 h. Posteriormente se evapora el disolvente y se obtiene el producto $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$.

Síntesis de $\text{G1SiC3}(\text{OSO}_3\text{Na})_8$.



Sobre una disolución del dendrímero G1SiA8 (0,130 g, $1,56 \cdot 10^{-4}$ mol) en THF/MeOH proporción 3:1, se añade un cuarto de la cantidad estequiométrica del reactivo **HS(CH₂)₂OSO₃Na**, disuelto en la mínima cantidad de agua posible (0,354 g, $1,18 \cdot 10^{-3}$ mol. Se añade 0,088 g). Se añade un 0,25% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 1 h bajo una lámpara UV con λ_{\max} = 364 nm. Transcurrido este tiempo se añaden las mismas cantidades de **HS(CH₂)₂OSO₃Na** y DMPA y se desoxigena nuevamente. Este procedimiento se repite a las 2 y 3 horas de reacción. Tras 1 h más de agitación (tiempo total de reacción 4 h) bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímero por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero **G1SiC3(OSO₃Na)₈**.

Síntesis de G1SiC3(OSO₃Na)₈. (2ª vía)

a) Preparación de G1SiC3(OH)₈

Sobre una disolución del dendrímero G1SiA8 (0,150 g, $2,1 \cdot 10^{-4}$ mol) en THF, se añaden el reactivo comercial HSCH₂CH₂OH con un exceso del 20%, $d=1.114$ g/mL (0,14 ml, $1,72 \cdot 10^{-3}$ mol). Se añade MeOH y un 0.1% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 4 h bajo una lámpara UV con λ_{\max} = 364 nm. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente por evaporación y se separa el dendrímero del tiol en exceso. De este modo se obtiene **G1SiC3(OH)₈** con un 100% de rendimiento.

RMN-¹H (CDCl₃): δ 3.69 (t, SCH₂CH₂OH), 2.70 (t, SCH₂CH₂OH), 2.52 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.55 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.27 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.56 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -0.05 (s, SiMe).

RMN-¹³C (D₂O): δ 60.54 (SCH₂CH₂OH), 35.42 (SCH₂CH₂OH), 34.68 (SiCH₂CH₂CH₂S), 24.27 (SiCH₂CH₂CH₂S), 18.46 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 18.30 (SiCH₂CH₂CH₂S), 17.33 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 13.24 (SiCH₂CH₂CH₂Si), -5.32 (SiMe). C₅₆H₁₂₄O₈S₈Si₅.

b) Preparación de G1SiC3(OSO₃Na)₈

El producto anteriormente obtenido se disuelve en CH₂Cl₂ seco y se añade el complejo comercial SO₃-Py en exceso (0,840 g, $1,7 \cdot 10^{-3}$ mol). La mezcla de reacción se calienta a 40°C durante 2,5 h. A continuación se extrae con H₂O (3 veces). El conjunto de las fases acuosas se concentra a la mitad del volumen inicial y se neutraliza con una disolución saturada de Na₂CO₃ hasta que deja de observarse burbujeo. Finalmente se purifica con una membrana de diálisis de MWCO=500. Así obtenemos **G1SiC3(OSO₃Na)₈**. RMN-¹H (CDCl₃): δ 4.14 (t, SCH₂CH₂OSO₃Na), 3.05 (t, SCH₂CH₂OSO₃Na), 2.52 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.55 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.27 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.56 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -0.05 (s, SiMe). C₅₆H₁₁₆Na₈O₃₂S₁₆Si₅.

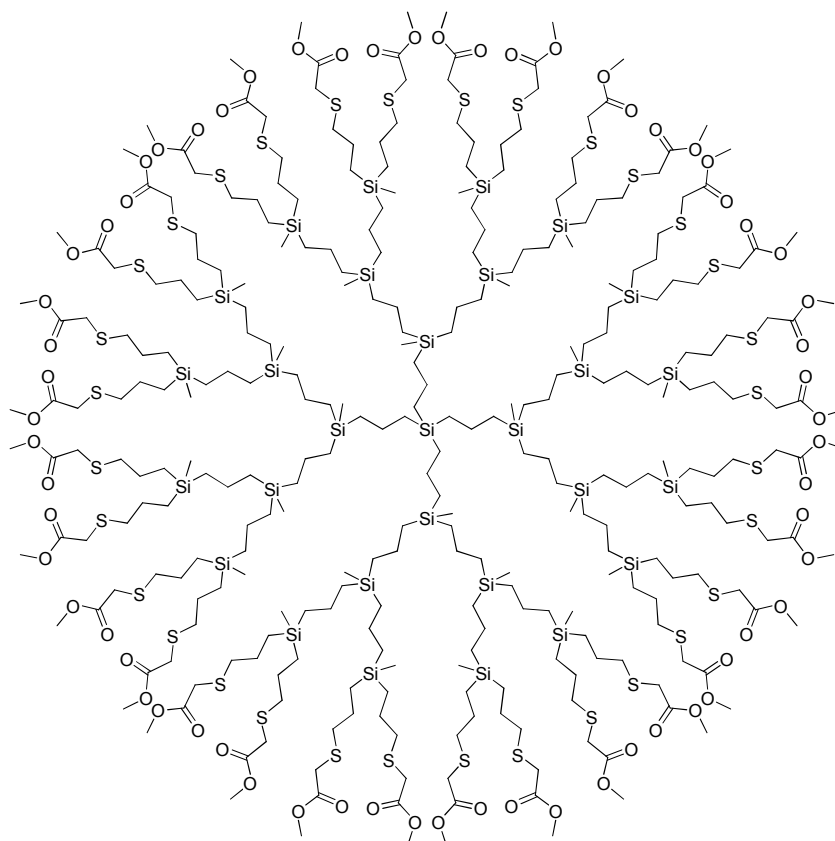
Síntesis de G1SiC3(CO₂Me)₈

Sobre una disolución del dendrímero G1SiA8 (0,103 g, $1,5 \cdot 10^{-3}$ mol) en THF, se añaden el reactivo comercial HSCH₂COOCH₃ 97%*s* en volumen, $d=1.166$ g/mL (0,11 ml, $1,18 \cdot 10^{-3}$ mol). Se añade MeOH y se desoxigena la mezcla con argón. Esta mezcla se deja agitando 4 h bajo una lámpara UV con λ_{\max} = 364 nm. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente por evaporación y se separa el dendrímero del tiol en exceso. De este modo se obtiene **G1SiC3(CO₂Me)₈** con un 100% de rendimiento. RMN-¹H (CDCl₃): δ 3.69 (s, COOCH₃), 3.12 (s, SCH₂CO), 2.59 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.48 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.22 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.57 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -0.08 (s, SiMe). RMN-¹³C (D₂O): δ 170.89 (COOCH₃), 52.28 (COOCH₃), 36.32 (SCH₂COOCH₃), 33.32 (SiCH₂CH₂CH₂S), 23.62 (SiCH₂CH₂CH₂S), 18.62 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 18.40 (SiCH₂CH₂CH₂S), 17.48 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 13.27 (SiCH₂CH₂CH₂Si), -5.32 (SiMe). C₆₄H₁₂₄O₁₆S₈Si₅.

Síntesis de G2SiC3(CO₂Me)₁₆.

Sobre una disolución del dendrímero G2SiA16 (0,103 g, $1,48 \cdot 10^{-5}$ mol) en THF, se añaden el reactivo comercial HSCH₂COOCH₃ 97% en volumen, $d=1.166$ g/mL (0,12 ml, $1,18 \cdot 10^{-3}$ mol). Se añade MeOH y se desoxigena la mezcla con argón. Esta mezcla se deja agitando 4 h bajo una lámpara UV con λ_{\max} = 364 nm. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente por evaporación y se separa el dendrímero del tiol en exceso. De este modo se obtiene **G2SiC3(CO₂Me)₁₆** con un 100% de rendimiento. RMN-¹H (CDCl₃): δ 3.74 (s, COOCH₃), 3.20 (s, SCH₂CO), 2.62 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.55 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.24 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.54 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂Si), -0.05 (SiMeCH₂CH₂CH₂S), -0.09 (SiCH₂CH₂CH₂SiMe). RMN-¹³C (CDCl₃): δ 170.98 (COOCH₃), 52.38 (COOCH₃), 36.43 (SCH₂CO), 33.42 (SiCH₂CH₂CH₂S), 23.74 (SiCH₂CH₂CH₂S), 18.92-18.44 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 13.38 (SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂Si), -5.00 (SiMeCH₂CH₂CH₂S), -5.17 (SiCH₂CH₂CH₂SiMe). C₁₄₄H₂₈₄O₃₂S₁₆Si₁₃.

Síntesis de G3SiC3(CO₂Me)₃₂.

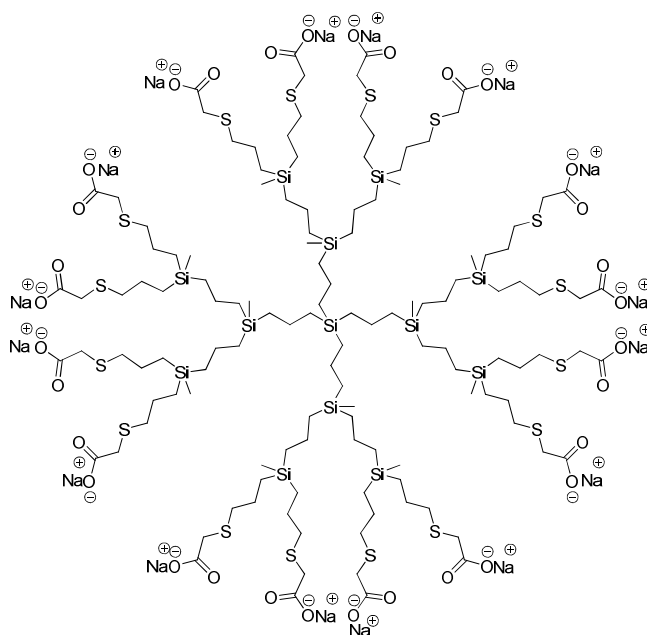


5 Sobre una disolución del dendrímero G3SiA32 (0,433 g, $1,16 \cdot 10^{-4}$ mol) en THF, se añaden el reactivo comercial HSCH₂COOCH₃ 97% en volumen, $d=1,166\text{g/mL}$ (0,34 ml, $3,72 \cdot 10^{-3}$ mol). Se añade MeOH y se desoxigena la mezcla con argón. Esta mezcla se deja agitando 4 h bajo una lámpara UV con $\lambda_{\text{max}}=364$ nm. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente por evaporación y se separa el dendrímero del tiol en exceso. De este modo se obtiene **G3SiC3(CO₂Me)₃₂** con un 100% de rendimiento. RMN-¹H (CDCl₃): δ 3.74 (s, COOCH₃), 3.19 (s, SCH₂CO), 2.61 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.55 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.24 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.57 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -0.06 (s, SiMeCH₂CH₂CH₂S), -0.10 (SiCH₂CH₂CH₂SiMe) RMN-¹³C (D₂O): δ 170.90 (COOCH₃), 52.29 (COOCH₃), 36.33 (SCH₂CO), 3.32 (SiCH₂CH₂CH₂S), 23.65 (SiCH₂CH₂CH₂S), 18.83-18.38 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 13.29 (SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂Si), -5.24 (SiMeCH₂CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂SiMe). C₃₀₄H₆₀₄O₆₄S₃₂Si₂₉.

Síntesis de G1SiC3(CO₂Na)₈.

15 Sobre una disolución del dendrímero **G1SiC3(CO₂Me)₈** en MeOH se añade NaOH en exceso en peso y se deja con agitación 12 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se disuelve en agua. Se purifica el dendrímero por ultrafiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero **G1SiC3(CO₂Na)₈** (0,165 g, $9,30 \cdot 10^{-5}$ mol, 63%) como sólido de color blanco. RMN-¹H (D₂O): δ 3.15 (s, SCH₂CO), 2.40 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.43 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.23 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.48 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -0.15 (s, SiMe). RMN-¹³C (D₂O): δ 177.48 (COOCH₃), 36.16 (SCH₂CO), 23.51 (SiCH₂CH₂CH₂S), 18.72 (SiCH₂CH₂CH₂S), 17.52 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 13.05 (SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -5.20 (SiMeCH₂CH₂CH₂S). Análisis de SiG1(COONa)₈ (1610,25 g/mol): Calc. %: C, 41,47; H, 6,26; S, 15,93; exp. %: C, 41,47; H, 6,7; S, 15,6. C₅₆H₁₀₀Na₈O₁₆S₈Si₅

Síntesis de G2SiC3(CO₂Na)₁₆.



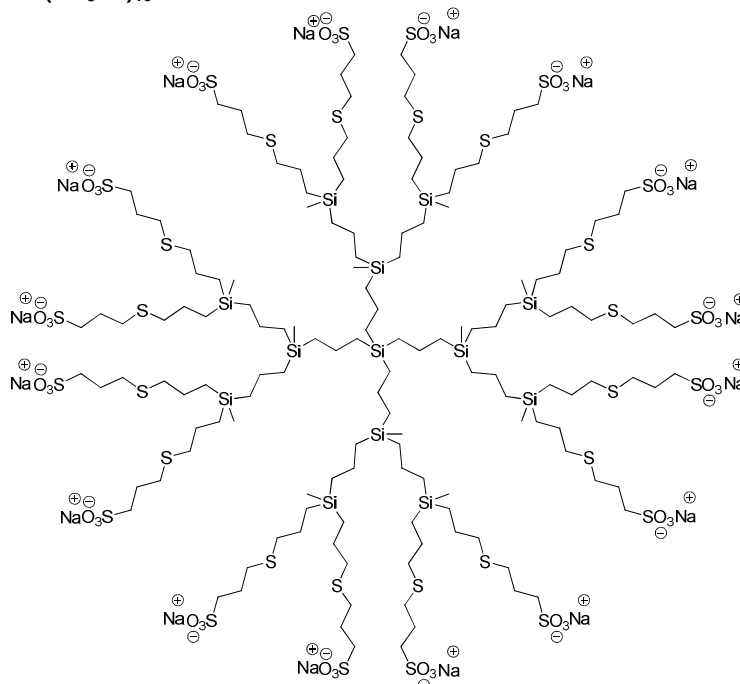
Sobre una disolución del dendrímoro **G2SiC3(CO₂Me)₁₆** en MeOH se añade NaOH en exceso en peso y se deja con agitación 12 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se disuelve en agua. Se purifica el dendrímoro por ultrafiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímoro **G2SiC3(CO₂Na)₁₆** (0,047 g, $1,33 \cdot 10^{-5}$ mol, 90%). RMN-¹H (D₂O): δ 3.03 (s, SCH₂CO), 2.42 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.44 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.25 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.48 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -0.14 (s, SiMe). RMN-¹³C (D₂O): δ 176.99 (COOCH₃), 35.98 (SCH₂CO), 34.99 (SiCH₂CH₂CH₂S), 22.66 (SiCH₂CH₂CH₂S), 17.62 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 12.21 (SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂Si), -5.99 (SiMeCH₂CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂SiMe). Análisis de SiG2(COONa)₁₆ (3533,21 g/mol): Calc. %: C, 43,51; H, 6,73; S, 14,52; exp. %: C, 41,38; H, 6,73; S, 12,81. C₁₂₈H₂₃₆Na₁₆O₃₂S₁₆Si₁₃

Síntesis de G3SiC3(CO₂Na)₃₂.

Sobre una disolución del dendrímoro **G3SiC3(CO₂Me)₃₂** en MeOH se añade NaOH en exceso en peso y se deja con agitación 12 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se disuelve en agua. Se purifica el dendrímoro por ultrafiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímoro **G3SiC3(CO₂Na)₃₂** (0,723 g, $9,86 \cdot 10^{-5}$ mol, 85%). RMN-¹H (D₂O): δ 3.04 (s, SCH₂CO), 2.42 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.44 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.22 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.47 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -0.14 (s, SiMeCH₂CH₂CH₂S), -0.17 (SiCH₂CH₂CH₂SiMe). RMN-¹³C (D₂O): δ 176.94 (COOCH₃), 36.05 (SCH₂CO), 35.02 (SiCH₂CH₂CH₂S), 22.69 (SiCH₂CH₂CH₂S), 17.65 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 12.22 (SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂Si), -5.22 (SiMeCH₂CH₂CH₂S), -5.87 (SiCH₂CH₂CH₂SiMe). RMN-²⁹Si (D₂O): δ 2.58 (SiMeCH₂CH₂CH₂S), 1.10 (SiCH₂CH₂CH₂SiMe). Análisis de SiG3(COONa)₃₂ (7379,14 g/mol): Calc. %: C, 44,27; H, 6,94; S, 13,91; exp. %: C, 44,14; H, 7,06; S, 15,92. C₂₇₂H₅₀₈Na₃₂O₆₄S₃₂Si₂₉.

Síntesis de G1SiC3(SO₃Na)₈.

Sobre una disolución del dendrímoro G1SiA8 (0,130 g, $1,56 \cdot 10^{-4}$ mol) en THF/MeOH proporción 3:1, se añade un cuarto de la cantidad estequiométrica del reactivo comercial HS(CH₂)₃SO₃Na 90% en peso, disuelto en la mínima cantidad de agua posible (0,354 g, $1,18 \cdot 10^{-3}$ mol. Se añade 0,088 g). Se añade un 0,25% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 1 h bajo una lámpara UV con λ_{max}= 364 nm. Transcurrido este tiempo se añaden las mismas cantidades de HS(CH₂)₃SO₃Na y DMPA y se desoxigena nuevamente. Este procedimiento se repite a las 2 y 3 horas de reacción. Tras 1 h más de agitación (tiempo total de reacción 4 h) bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímoro por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímoro **G1SiC3(SO₃Na)₈** (0,265 g, $1,24 \cdot 10^{-4}$ mol, 80%). RMN-¹H (D₂O): δ 3.60 (t, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 2.85 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 2.51 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.95 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.46 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.28 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.51 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -0.11 (SiMe). RMN-¹³C (D₂O): δ 49.14 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 34.41 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 29.42 (SiCH₂CH₂CH₂S), 23.56 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 23.07 (SiCH₂CH₂CH₂S), 17.93 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 12.28 (SiCH₂CH₂CH₂SiMeCH₂CH₂CH₂S), -5.84 (s, SiMe). Análisis de SiG1(SO₃Na)₈ (2123,1 g/mol): Calc. %: C, 36,21; H, 6,27; S, 24,16; exp. %: C, 36,54; H, 6,39; S, 24,26. C₆₄H₁₃₂Na₈O₂₄S₁₆Si₅

Síntesis de G2SiC3(SO₃Na)₁₆.

5 Sobre una disolución del dendrímero G2SiA16 (0,200 g, $1,15 \cdot 10^{-4}$ mol) en THF/MeOH proporción 3:1, se añade un cuarto de la cantidad estequiométrica del reactivo comercial HS(CH₂)₃SO₃Na 90% en peso, disuelto en la mínima cantidad de agua posible (0,402 g, $1,84 \cdot 10^{-3}$ mol. Se añade 0,101 g). Se añade un 0.25% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 1 h bajo una lámpara UV con λ_{max} = 364 nm. Transcurrido este tiempo se añaden las mismas cantidades de HS(CH₂)₃SO₃Na y DMPA y se desoxigena nuevamente. Este procedimiento se repite a las 2 y 3 horas de reacción. Tras 1 h más de agitación (tiempo total de reacción 4 h) bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímero por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero **G2SiC3(SO₃Na)₁₆** (0,370 g, $8,07 \cdot 10^{-5}$ mol, 70%). RMN-¹H (D₂O): δ 3.15 (t, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 2.81 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 2.49 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.84 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.44 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.23 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.58 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -0.14 (s, SiMe). RMN-¹³C (D₂O): δ 50.11 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 30.19 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 27.05 (SiCH₂CH₂CH₂S), 24.36 (SiCH₂CH₂CH₂S, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 18.42 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 14.38 (SiCH₂CH₂CH₂SiMeCH₂CH₂CH₂), -5.24 (SiMe). C₁₄₄H₃₀₀Na₁₆O₄₈S₃₂Si₁₃

Síntesis de G3SiC3(SO₃Na)₃₂.

20 Sobre una disolución del dendrímero G3SiA32 (0,420 g, $1,12 \cdot 10^{-4}$ mol) en THF/MeOH proporción 3:1, se añade un cuarto de la cantidad estequiométrica del reactivo comercial HS(CH₂)₃SO₃Na 90% en peso, disuelto en la mínima cantidad de agua posible (1,02 g, $5,73 \cdot 10^{-3}$ mol. Se añade 0,255 g). Se añade un 0,25% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 1 h bajo una lámpara UV con λ_{max} = 364 nm. Transcurrido este tiempo se añaden las mismas cantidades de HS(CH₂)₃SO₃Na y DMPA y se desoxigena nuevamente. Este procedimiento se repite a las 2 y 3 horas de reacción. Tras 1 h más de agitación (tiempo total de reacción 4 h) bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímero por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero **G3SiC3(SO₃Na)₃₂** (0,950 g, $1,01 \cdot 10^{-4}$ mol, 90%). RMN-¹H (D₂O): δ 2.82 (t, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 2.49 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 2.42 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.84 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.44 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.24 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.48 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -0.16 (SiMe). RMN-¹³C (D₂O): δ 50.11 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 35.32 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 30.32 (SiCH₂CH₂CH₂S), 24.49 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 23.98 (SiCH₂CH₂CH₂S), 18.58 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 13.17 (SiCH₂CH₂CH₂SiMeCH₂CH₂CH₂), -4.95 (s, SiMe). C₃₀₄H₆₃₆Na₃₂O₉₆S₆₄Si₂₉

Síntesis de G1O3C2(CO₂Me)₆.

Sobre una disolución del dendrímero G1O3V6 (0,112 g, $1,91 \cdot 10^{-4}$ mol) en THF, se añaden el reactivo comercial HSCH₂COOCH₃ 97% en volumen, d=1,166g/mL (0,13 ml, $1,15 \cdot 10^{-4}$ mol). Se añade MeOH y

se desoxigena la mezcla con argón. Esta mezcla se deja agitando 4 h bajo una lámpara UV con λ_{\max} =364 nm. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente por evaporación y se separa el dendrímero del tiol en exceso. De este modo se obtiene **G103C2(CO₂Me)₆**. RMN-¹H (CDCl₃): δ 5.83 (s, Ar-H), 3.71 (t, CH₂O-Ar), 3.53 (s, COOCH₃), 3.04 (s, SCH₂CO), 2.47 (t, SiCH₂CH₂S), 1.57 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.26 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.73 (m, SiCH₂CH₂S), 0.43 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0.15 (SiMe). C₅₁H₉₀O₁₅S₆Si₃

Síntesis de G203C2(CO₂Me)₁₂.

10 Sobre una disolución del dendrímero G203V12 (0,252 g, 2,00*10⁻⁴ mol) en THF, se añaden el reactivo comercial HSCH₂COOCH₃ 97% en volumen, d=1.166g/mL (0,23 ml, 2,40*10⁻³ mol). Se añade MeOH y se desoxigena la mezcla con argón. Esta mezcla se deja agitando 4 h bajo una lámpara UV con λ_{\max} =364 nm. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente por evaporación y se separa el dendrímero del tiol en exceso. De este modo se obtiene **G203C2(CO₂Me)₁₂**. RMN-¹H (D₂O): δ 6.04 (s, Ar), 3.88 (t, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 3.72 (s, COCH₃), 3.24 (s, SCH₂CO), 2.65 (t, SiCH₂CH₂S), 1.76 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.30 (m, SiCH₂CH₂S, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.90 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.60 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂S, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.03 (s, SiMe CH₂CH₂S), -0.06 (s, SiMe). C₁₀₆H₁₉₈O₂₇S₁₂Si₉

Síntesis de G303C2(CO₂Me)₂₄.

20 Sobre una disolución del dendrímero G303V24 (0,199 g, 7,64*10⁻⁵ mol) en THF, se añaden el reactivo comercial HSCH₂COOCH₃ 97% en volumen, d=1,166g/mL (0,2 ml, 1,83*10⁻³ mol). Se añade MeOH y se desoxigena la mezcla con argón. Esta mezcla se deja agitando 4 h bajo una lámpara UV con λ_{\max} =364 nm. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente por evaporación y se separa el dendrímero del tiol en exceso. De este modo se obtiene **G303C2(CO₂Me)₂₄**. C₂₃₇H₄₆₂O₅₁S₂₄Si₂₁

Síntesis de G103C2(CO₂Na)₆.

25 Sobre una disolución del dendrímero **G103C2(CO₂Me)₆** en MeOH se añade NaOH en exceso en peso y se deja con agitación 12 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se disuelve en agua. Se purifica el dendrímero por ultrafiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero **G103C2(CO₂Na)₆**. RMN-¹H (D₂O): δ 5.97 (s, Ar-H), 3.72 (t, CH₂O-Ar), 3.04 (s, SCH₂CO), 2.43 (t, SiCH₂CH₂S), 1.53 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.25 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.73 (m, SiCH₂CH₂S), 0.43 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0.17 (SiMe). C₄₅H₇₂Na₆O₁₅S₆Si₃

Síntesis de G203C2(CO₂Na)₁₂.

35 Sobre una disolución del dendrímero **G203C2(CO₂Me)₁₂** en MeOH se añade NaOH en exceso en peso y se deja con agitación 12 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se disuelve en agua. Se purifica el dendrímero por ultrafiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero **G203C2(CO₂Na)₁₂**. RMN-¹H (D₂O): δ 5.79 (s, Ar), 3.06 (s, SCH₂CO), 2.45 (t, SiCH₂CH₂S), 1.52 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.20 (m, SiCH₂CH₂S, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.76 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.45 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂S, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0.11 (s, SiMe CH₂CH₂S), -0.21 (s, SiMe). C₉₃H₁₆₂Na₁₂O₂₅S₁₂Si₉

Síntesis de G303C2(CO₂Na)₂₄.

45 Sobre una disolución del dendrímero **G303C2(CO₂Me)₂₄** en MeOH se añade NaOH en exceso en peso y se deja con agitación 12 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se disuelve en agua. Se purifica el dendrímero por ultrafiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero **G303C2(CO₂Na)₂₄**. RMN-¹H (D₂O): δ 3.06 (s, SCH₂CO), 2.46 (t, SiCH₂CH₂S), 1.59 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.22 (m, SiCH₂CH₂S, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.76 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.45 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂S, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0.10 (s, SiMe CH₂CH₂S), -0.18 (s, SiMe). RMN-¹³C (D₂O): δ 177.99 (COONa), 36.89 (SCH₂CO), 27.79 (SiCH₂CH₂S), 18.64 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 18.37 (OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 13.95 (SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂Si, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), -4.55 (SiMeCH₂CH₂S), -5.38 (SiCH₂CH₂CH₂SiMe). C₂₁₃H₃₉₀Na₂₄O₅₁S₂₄Si₂₁

Síntesis de G103C2(SO₃Na)₆.

55 Sobre una disolución del dendrímero G103V6 (0,142 g, 2,4*10⁻⁵ mol) en THF/MeOH proporción 3:1, se añade un cuarto de la cantidad estequiométrica del reactivo comercial HS(CH₂)₃SO₃Na 90% en peso, disuelto en la mínima cantidad de agua posible (0,345 g, 1,74*10⁻³ mol). Se añade 0,086 g). Se añade un 0,25% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 1 h bajo una lámpara UV con λ_{\max} = 364 nm. Transcurrido este tiempo se añaden las mismas cantidades de HS(CH₂)₃SO₃Na y DMPA y se desoxigena nuevamente. Este procedimiento se repite a las 2 y 3 horas de reacción. Tras 1 h más de agitación (tiempo total de reacción 4 h) bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímero por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero **G103C2(SO₃Na)₆**. RMN-¹H (D₂O): δ 5.87 (s,

Ar-H), 3.50 (t, CH₂O-Ar), 2.86 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 2.56 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.85 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.71 (m, SiCH₂CH₂S), 1.25 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.73 (m, SiCH₂CH₂S), 0.40 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0.15 (s, SiMe). RMN-¹³C (D₂O): δ 160.41 (ArC), 94.02 (ArC-O), 67.48 (OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 50.04 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 36.02 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 29.94 (SiCH₂CH₂S), 26.85 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 24.23 (OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 23.48 (OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 18.42 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 14.03 (CH₂CH₂CH₂CH₂SiMeCH₂CH₂), -5.72 (SiMe). C₅₁H₉₆Na₆O₂₁S₁₂Si₃

Síntesis de G2O3C2(SO₃Na)₁₂.

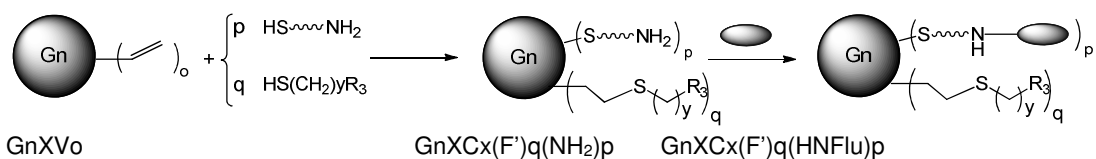
Sobre una disolución del dendrímero G2O3V12 (0,228 g, 1,81*10⁻⁴ mol) en THF/MeOH proporción 3:1, se añade un cuarto de la cantidad estequiométrica del reactivo comercial HS(CH₂)₃SO₃Na 90% en peso, disuelto en la mínima cantidad de agua posible (0,436 g, 2,18*10⁻³ mol. Se añade 0,109 g). Se añade un 0,25% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 1 h bajo una lámpara UV con λ_{max}= 364 nm. Transcurrido este tiempo se añaden las mismas cantidades de HS(CH₂)₃SO₃Na y DMPA y se desoxigena nuevamente. Este procedimiento se repite a las 2 y 3 horas de reacción. Tras 1 h más de agitación (tiempo total de reacción 4 h) bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímero por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero **G2O3C2(SO₃Na)₁₂**. RMN-¹H (D₂O): δ 3.58 (t, CH₂O-Ar), 2.88 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 2.79 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.88 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.71 (m, SiCH₂CH₂S), 1.21 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.76 (m, SiCH₂CH₂S), 0.46 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂SiCH₂CH₂CH₂Si), -0.11 (s, SiMeCH₂CH₂S), -0.20 (s, SiMe). Análisis de G2O3S(SO₃Na)₁₂ (3394,97 g/mol): Calc. %: C, 37,15; H, 6,23; S, 22,67; exp. %: C, 36,99; H, 6,64; S, 25,51. C₁₀₅H₂₁₀Na₁₂O₃₉S₂₄Si₉

Síntesis de G3O3C2(SO₃Na)₂₄.

Sobre una disolución del dendrímero G3O3V24 (0,230 g, 8,8*10⁻⁵ mol) en THF/MeOH proporción 3:1, se añade un cuarto de la cantidad estequiométrica del reactivo comercial HS(CH₂)₃SO₃Na 90% en peso, disuelto en la mínima cantidad de agua posible (0,462 g, 2,3*10⁻³ mol. Se añade 0,115 g). Se añade un 0,25% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 1 h bajo una lámpara UV con λ_{max}= 364 nm. Transcurrido este tiempo se añaden las mismas cantidades de HS(CH₂)₃SO₃Na y DMPA y se desoxigena nuevamente. Este procedimiento se repite a las 2 y 3 horas de reacción. Tras 1 h más de agitación (tiempo total de reacción 4 h) bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímero por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero **G3O3C2(SO₃Na)₂₄**. Análisis de G3O3S(SO₃Na)₂₄ (3394,97 g/mol): Calc. %: C, 37,15; H, 6,23; S, 22,67; exp. %: C, 36,99; H, 6,64; S, 25,51. C₂₃₇H₄₈₆Na₂₄O₇₅S₄₈Si₂₁

Ejemplo 3. Dendrímeros heterofuncionalizados

En general para la síntesis de compuestos heterofuncionalizados, tanto aniónicos como catiónicos o sus correspondientes grupos neutros, se puede representar en el siguiente esquema 3:



Esquema 3

donde:

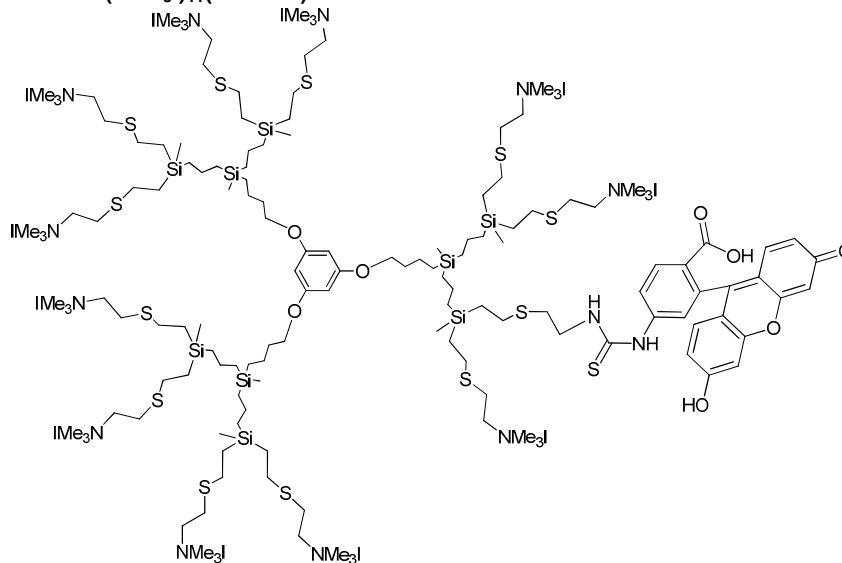
representa un grupo fluoróforo (Flu) y representa un grupo alquilo -(CH₂)_y-, en los ejemplos siguientes corresponde a un grupo etilo (y=2).

En general los dendrímeros heterofuncionalizados que se describen a continuación se pueden representar como GnXCx(F')q(F'')_p, donde: n, G y X se han descrito en los ejemplos anteriores; Cx indica la longitud de la cadena carbonada entre el átomo de Si y el átomo de S; F' y F'' indican la naturaleza de los grupos funcionales situados en la periferia del dendrímero: F' corresponde a los grupos F descritos en los ejemplos anteriores y F'' representa un grupo fluoróforo (Flu), en los siguientes ejemplos FITC es fluoresceína, Rho es Rodamina y DNS es Dansilo; q y p son el número de estas funciones, respectivamente, donde q+p es o.

Síntesis de G2O3C2(NMe₂)₁₁(NH₂).

A una disolución de G2O3V12 (0,159 g, 0,13 mmol) en una mezcla de THF/MeOH (1:2, 3 ml) se añaden el reactivo comercial cisteamina hidrocloreto (0,014 g, 0,13 mmol) y el fotoiniciador, DMPA en un 20% mol (0,006 g, 0,02 mmol); finalmente la mezcla se desoxigena con argón Se deja agitando 20 min. bajo una lámpara UV con λ_{max} = 364 nm. Transcurrido este tiempo se añaden el reactivo comercial 95% en peso 2-(Dimetilamino)etanotiol hidrocloreto (0,250 g, 1,68 mmol) y DMPA en un 10% mol (0,037 g, 0,14 mmol) y se desoxigena de nuevo. Tras 2.5 horas de reacción se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímero por nanofiltración con una membrana de MW=1000. El producto se seca a vacío obteniéndose **G2O3C2(NMe₂-HCl)₁₁(NH₂-HCl)** como un sólido blanco (0,261 g, 70%). A una disolución del dendrímero **G2O3C2(NMe₂-HCl)₁₁(NH₂-HCl)** (0,226 g, 0,08 mmol) en una mezcla de H₂O/CHCl₃ (1:1, 20 ml) se añade una disolución acuosa de NaOH (0,044 g, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después la fase orgánica se separa y se extrae la fase acuosa con cloroformo (2 x 5 ml). Los volátiles se eliminan a vacío obteniéndose **G2O3C2(NMe₂)₁₁(NH₂)** como un aceite amarillento (0,180 g, 94%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ -0.08 (s, 9H, SiMe), 0.00 (s, 18H, SiMe), 0.56 (m, 30H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si y O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.88 (t, J=8.6Hz, 24H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.27 (m, 12H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.39 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.65 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.24 (s, 66H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.50 (m, 24H, -S-CH₂-CH₂-NR₂), 2.55 (m, 24H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.58 (m, 24H, -S-CH₂-CH₂-NR₂), 3.85 (t, J=6.3Hz, 6H, -O-CH₂), 6.03 (s, 3H, C₆H₃O₃). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ -5.3 (SiMe), -5.1 (SiMe), 13.8 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 14.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 18.3, 18.4 y 18.7 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 20.5 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 27.7 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 29.8 (Si-CH₂-CH₂-S), 33.3 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 45.4 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₂), 59.2 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 67.6 (-O-CH₂-), 93.7 (C₆H₃O₃; C-H), 160.9 (C₆H₃O₃; C-O). ²⁹Si-RMN (CDCl₃): δ 1.64 (G₂-SiMe), 1.97 (G₁-SiMe). ¹⁵N-RMN (CDCl₃): δ -352.1 (-SiCH₂-CH₂-NMe₂). Anal. Calc. C₁₁₅H₂₅₄N₁₂O₃S₁₂Si₉ (2490.88 g/mol): C, 55.45; H, 10.28; N, 6.75; S, 15.45; Exp.: C, 55.81; H, 9.58; N, 6.47; S, 14.55.

Síntesis de G2O3C2(NMe₃)₁₁(NHFITC).



Sobre una disolución del dendrímero de segunda generación **G2O3C2(NMe₂)₁₁(NH₂)** (0,182 g, 0,07 mmol) en EtOH (5 ml) se añade un exceso del reactivo comercial fluoresceína isotiocianato, FITC (0,036 g, 0,09 mmol). Tras 16 horas de reacción con agitación constante y a temperatura ambiente, se evapora la mezcla de reacción. A continuación se disuelve de nuevo en THF (10 ml) y se filtra con cánula y celite a un nuevo schlenck. Al filtrado se añade un exceso de MeI (0,06 ml, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación constante durante 16 h a temperatura ambiente y se evaporan todos los volátiles a vacío. El residuo restante se lava con EtOH (2 x 5 ml) y se seca a vacío. El producto se seca a vacío obteniéndose **G2O3C2(NMe₃)₁₁(NHFITC)** como un sólido anaranjado (0,261 g, 80%). ¹H-RMN (DMSO): δ -0.07 (s, 9H, SiMe), 0.04 (s, 18H, SiMe), 0.55 (m, 24H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si) 0.64 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.86 (m, 24H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.31 (m, 18H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.69 (m, 6H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.63 (m, 24H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.89 (m, 24H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.10 (s, 99H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.55 (m, 24H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.89 (m, 6H, -O-CH₂), 6.02 (s, 3H, C₆H₃O₃), 6.50 – 6.70 (m, 6H, Ar-H), 7.15 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-RMN (DMSO): δ -5.7 (SiMe), 11.8 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 13.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 17.4 – 19.6 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 23.1 (-S-CH₂-CH₂-NMe₃), 26.4 (Si-CH₂-CH₂-S), 31.4 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 51.7 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₃), 63.9 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 66.1 (-O-CH₂-), 92.0 (C₆H₃O₃; C-H), 160.7 (C₆H₃O₃; C-O). ²⁹Si-RMN (DMSO): δ 0.9 (G₂-SiMe), 2.3 (G₃-SiMe₂). ¹⁵N-

RMN (DMSO): δ -330.0 (-SiCH₂-CH₂-NMe₃). Anal. Calc. C₁₄₇H₂₉₈I₁₁N₁₃O₈S₁₃Si₉ (4441.58 g/mol): C, 39.75; H, 6.76; N, 4.10; S, 9.39; Exp.: C, 39.05; H, 6.68; N, 4.05; S, 8.79. IR (NaCl): 787.0 (a, Si-C_{st}), 1593.8 (a, arC-C), 1751.5 (d, C=O_{st}), 2909.7 (a, C-H_{st}), 3004.9 (s, =C-H_{st}). UV-vis (H₂O): 224.4 (a), 265.4 (h), 292.6 (h), 322.2 (h), 467.0 (h), 500.0 (a).

5

Síntesis de G2O3C2(CO₂Me)₁₁(NH₂).

Sobre una disolución del dendrímero G2O3V12 (0,312 g, 2,48*10⁻⁴ mol) en THF/MeOH proporción 1:2, se añade un equivalente del reactivo comercial HS(CH₂)₂NH₃Cl (0,028 g, 2,48*10⁻⁴ mol. Se añade un 1 % mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 20 min bajo una lámpara UV con λ_{max} = 364 nm. A una disolución del producto anterior (de 0,130 g, 9,5*10⁻⁵ mol) en una mezcla THF/MeOH (1:2) se añaden con un exceso del 10%, 11 equivalentes del reactivo comercial HSCH₂CO₂CH₃ 97% (0,11 ml, 1,15*10⁻³ mol). Tras 4 h más de agitación bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación. RMN-¹H (CDCl₃): δ 6.03 (m, Ar-O-CH₂), 3.88 (t, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 3.70 (s, COCH₃), 3.22 (s, SCH₂CO), 2.65 (m, SiCH₂CH₂S, SiCH₂CH₂SCH₂CH₂NH₂), 1.75 (m, SCH₂CH₂NH₂), 1.23-1.35 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.90 (t, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂S) 0.54 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si, SiCH₂CH₂CH₂Si), - 0.07 (s, SiMe CH₂CH₂S), -0.09 (s, SiMe).

10

15

Síntesis de G2O3C2(CO₂Na)₁₁(NH₂).

Sobre una disolución del dendrímero G2O3C2(NH₂)(CO₂Me)₁₁ en MeOH se añade NaOH en exceso en peso y se deja con agitación 12 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se disuelve en agua. Se purifica el dendrímero por ultrafiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero G2O3C2(NH₂)(CO₂Na)₁₁. RMN-¹H (CDCl₃): δ 3.70 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 3.03 (s, SCH₂CO), 2.42 (m, SiCH₂CH₂S, SiCH₂CH₂SCH₂CH₂NH₂), 1.47 (m, SCH₂CH₂NH₂), 1.17 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.72 (t, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂S) 0.43 (m, OCH₂CH₂CH₂CH₂Si, SiCH₂CH₂CH₂Si), - 0.14 (s, SiMe CH₂CH₂S), -0.24 (s, SiMe). C₈₇H₁₅₅ClNa₁₁O₂₅S₁₂Si₉

20

25

Síntesis de G2O3C2(SO₃Na)₁₁ (NH₂).

Sobre una disolución del dendrímero G2O3V12 (0,156 g, 1,24*10⁻⁴ mol) en THF/MeOH proporción 1:2, se añade un equivalente del reactivo comercial HS(CH₂)₂NH₃Cl (0,014 g, 1,24*10⁻⁴ mol. Se añade un 1 % mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 20 min bajo una lámpara UV con λ_{max} = 364 nm. Transcurrido este tiempo se añaden con un exceso del 10%, 11 equivalentes del reactivo comercial HS(CH₂)₃SO₃Na 90% en peso. Un cuarto de la cantidad estequiométricamente necesaria se disuelve en la mínima cantidad de agua posible (0,067 g, 3,41*10⁻⁴ mol). Se añade un 0.25% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 1 h bajo una lámpara UV con λ_{max} = 364 nm. Este procedimiento se repite a las 2 y 3 horas de reacción. Tras 1 h más de agitación (tiempo total de reacción 4,5 h) bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación. El producto se disuelve en MeOH y se trata con 1 equivalente de NaOH para basificar la amina. Finalmente se purifica el dendrímero por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero G2O3C2(NH₂)(SO₃Na)₁₁. Análisis de G2O3SNH₂S(SO₃Na)₁₁ (3246,22 g/mol): Calc. %: C, 36,26; H, 6,18; N, 0,43; S, 22,72; exp. %: C, 36,99; H, 6,64; N, 0,77. C₉₈H₁₉₉ClNa₁₁O₃₆S₂₃Si₉

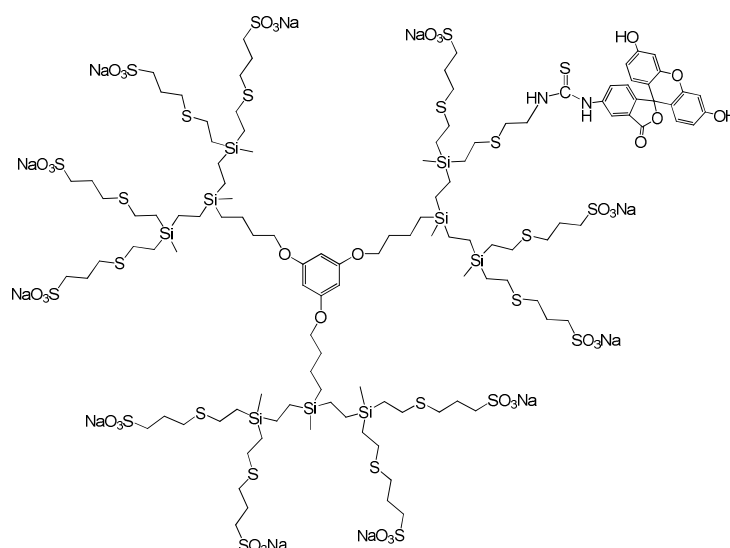
30

35

40

45

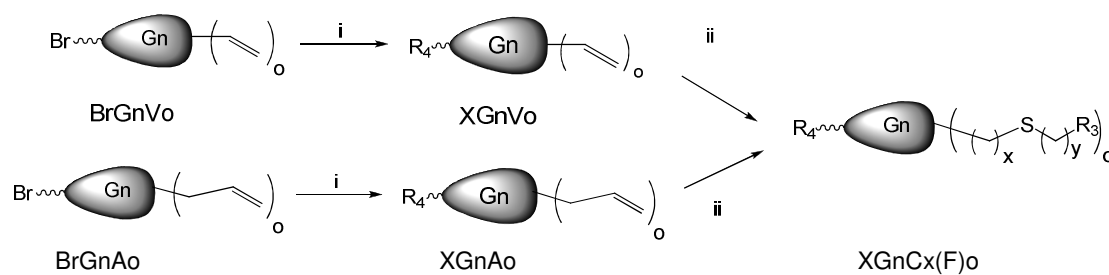
Síntesis de G2O3C2(SO₃Na)₁₁ (NHFITC).



5 Sobre una disolución del dendrímero **G2O3C2(NH₂)(SO₃Na)₁₁** (0,06 g, $1,82 \cdot 10^{-5}$ mol) en DMF/H₂O (1:1) en un matraz de fondo redondo topacio, se añade el reactivo comercial FITC isómero 1 (0,011 g, $2,7 \cdot 10^{-5}$ mol). La mezcla de reacción se deja agitando durante 18 h. Posteriormente se evapora el disolvente y se extrae el exceso de FITC en EtOH (3 veces). El dendrímero se lava con Et₂O y se seca a vacío. Obtenemos **G2O3C2(NHFITC)(SO₃Na)₁₁** como un sólido de color amarillo. C₁₁₉H₂₀₉N₂Na₁₁O₄₁S₂₄Si₉

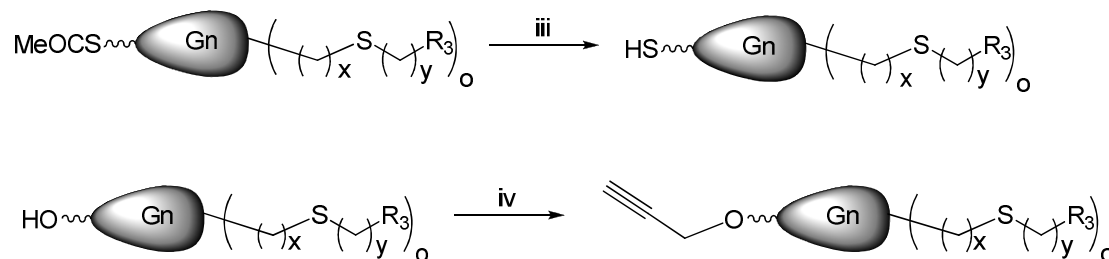
10 Ejemplo 4 Cuñas dendríticas o dendrones

15 Para la síntesis de estas cuñas dendríticas se puede partir de un haloalqueno, más preferiblemente bromoalqueno, como por ejemplo bromuro de alilo o 4-bromobuteno y se puede utilizar una estrategia de crecimiento divergente, siguiendo procedimientos ya descritos de reacciones de hidrosililación y alquilación (J. Sánchez-Nieves et al., Tetrahedron 2010, 66, 9203). En general para la síntesis de cuñas dendríticas se puede representar, en general, y sin limitarse por los siguientes esquemas de reacción:



20

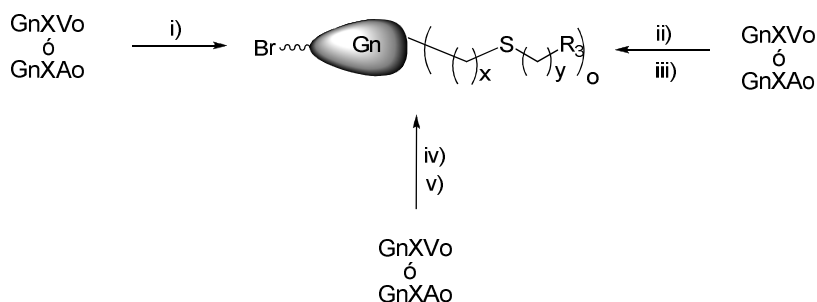
Esquema 4



25

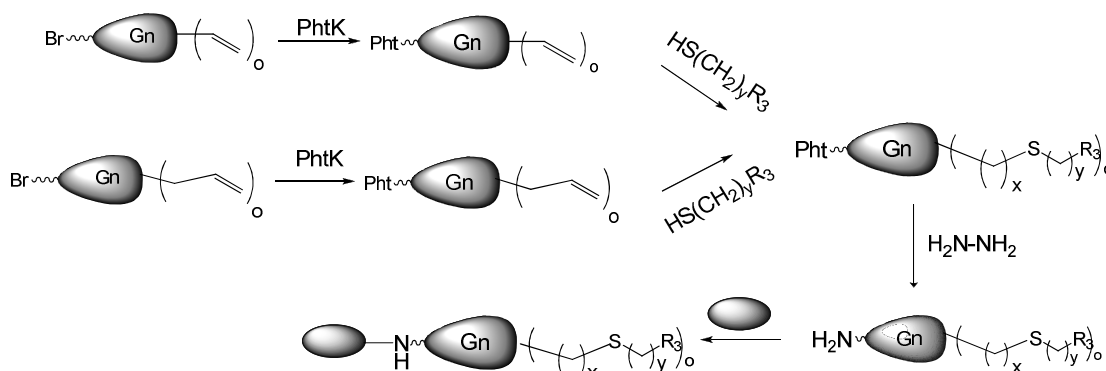
Esquemas 5 y 6

donde: i) MR₄; ii) HS(CH₂)_yR₃ (cuando R₃ es NH₂·HCl, NMe₂·HCl, se añade NaOH); iii) HCl; iv) BrCH₂CCH.



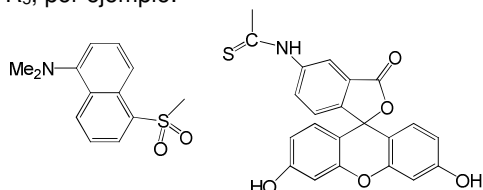
Esquema 7

- 5 donde: i) $\text{HS}(\text{CH}_2)_y\text{R}_3$ ($\text{R}_3 = \text{CO}_2^-, \text{SO}_3^-, \text{OSO}_3^-$); ii) $\text{HS}(\text{CH}_2)_y\text{R}_3$ ($\text{R}_3 = \text{CO}_2\text{Me}, \text{CO}_2\text{H}$); iii) base; iv) $\text{HS}(\text{CH}_2)_y\text{R}_3$ ($\text{R}_3 = \text{OH}$); v) $\text{SO}_3\cdot\text{py}$, base.



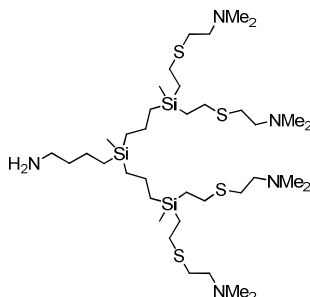
Esquema 8

10 En los esquemas 4 a 8, \sim representa un grupo alquilo $-(\text{CH}_2)_z-$, en los siguientes ejemplos z es 4, R_4 , R_3 e y están definidos anteriormente, M es un metal, Pht es ftalimida y \bullet representa un grupo R_5 , por ejemplo:



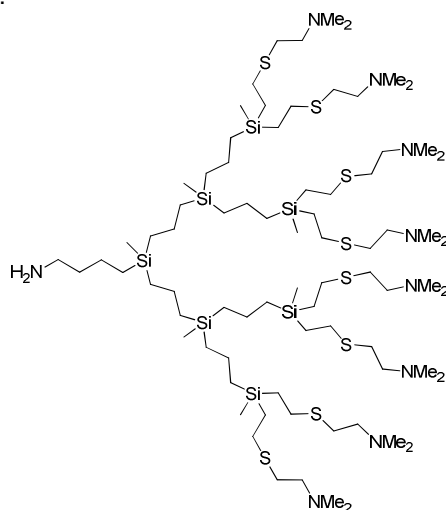
15 En general los dendrones que se describen en este apartado se pueden representar como $\text{XGn}_y(\text{F})_o$, donde: n indica el número de la generación G; X, indica la naturaleza del punto focal, en el caso de los siguientes ejemplos estos grupos funcionales se encuentran unidos al Si por un grupo alquilo $-(\text{CH}_2)_4-$, Cx, indica la longitud de la cadena carbonada entre el átomo de S y el Si; F indica la naturaleza de los grupos funcionales situados en la periferia del dendrón (corresponde a los grupos R_3 descritos en la descripción) y o es el número de estas funciones y dependerá del número de generaciones.

20 **Síntesis de $\text{NH}_2\text{G}_2\text{C}_2(\text{NMe}_2)_4$.**



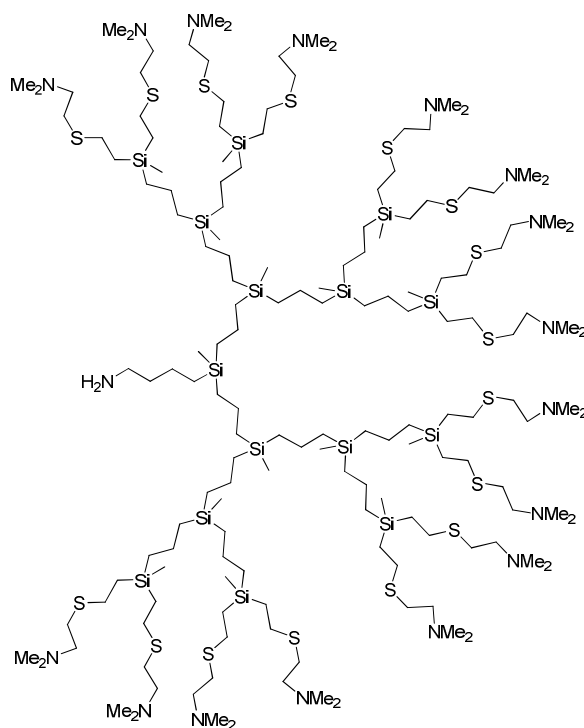
Sobre una disolución de PhtG₂C₂V₄ (0,208 g, 0,40 mmol) en una mezcla de THF/MeOH (1:2, 3 ml) se añaden el reactivo comercial 95% en peso 2-(Dimetilamino)etanotiol hidrocloreto (0,260 g, 1,74 mmol) y DMPA en un 5% mol (0,020 g, 0,08 mmol); finalmente la mezcla se desoxigena con argón. Se deja agitando 1.5 h bajo una lámpara UV con λ_{\max} = 364 nm. Transcurrido este tiempo se añade 5% mol de DMPA nuevamente y se desoxigena. Tras 1.5 horas de reacción se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímero por nanofiltración con una membrana de MW=500. El producto se seca a vacío obteniéndose PhtG₂C₂(NMe₂·HCl)₄ como un sólido blanco (0,364 g, 84%). Por último, a una disolución de PhtG₂C₂(NMe₂·HCl)₄ (0,364 g, 0,33 mmol) en MeOH (10 ml) se añade N₂H₄ en exceso (0,08 ml, 2,72 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C en una ampolla de vacío durante 16 h. A continuación llevamos la mezcla de reacción a sequedad para eliminar el disolvente y el exceso de N₂H₄ y finalmente extraemos el producto en CH₂Cl₂ obteniéndose **NH₂G₂C₂(NMe₂)₄**, tras evaporar, como un aceite amarillento (0,254 g, 93%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ -0.10 (s, 3H, SiMe), 0.00 (s, 6H, SiMe), 0.54 (m, 10H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si y N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.88 (t, J=8.7Hz, 8H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.27 (m, 4H Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.39 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.65 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.24 (s, 24H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.48 (m, 8H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.52 (m, 8H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.57 (m, 8H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.65 (m, 2H, NH₂-CH₂). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ -5.2 (SiMe), 13.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 14.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 18.3 - 18.6 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 21.2 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 27.7 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 29.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 37.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 41.9 (NH₂-CH₂), 45.3 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₂), 59.1 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). ²⁹Si-RMN (CDCl₃): δ 2.10 (G₂-SiMe), 1.80 (G₁-SiMe). ¹⁵N-RMN (CDCl₃): δ -353.0 (-SiCH₂-CH₂-NMe₂). Masas: [M+H]⁺ = 815.5 uma (calcd. = 815.5 uma), [M+2H]²⁺ = 407.3 uma (calcd. = 408.8 uma). Anal. Calc. C₃₇H₈₇N₅S₄Si₃ (814.64 g/mol): C, 54.55; H, 10.76; N, 8.60; S, 15.74; Exp.: C, 53.83; H, 10.24; N, 8.09; S, 15.10.

Síntesis de NH₂G₃C₂(NMe₂)₈.



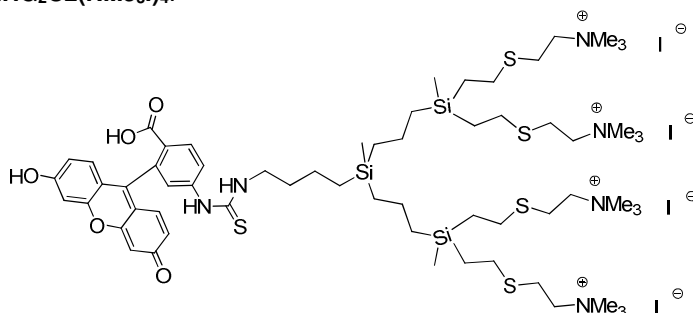
El dendrón de tercera generación **NH₂G₃C₂(NMe₂)₈** se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el dendrón G₂ descrito anteriormente, partiendo de PhtG₃V₈ (0,509 g, 0,52 mmol), 2-(Dimetilamino)etanotiol hidrocloreto (0,686 g, 4,60 mmol) y DMPA (0,107 g, 0,42 mmol) en 3 ml de la mezcla THF/MeOH (1:2). Tras nanofiltrar con una membrana de MW=1000 se obtiene el dendrímero PhtG₃C₂(NMe₂·HCl)₈ (0,955 g, 81%) como un sólido blanco. Por último, a una disolución de PhtG₃C₂(NMe₂·HCl)₈ (0,422 g, 0,20 mmol) en MeOH (10 ml) se añade N₂H₄ en exceso (0,10 ml, 3,21 mmol) obteniéndose **NH₂G₃C₂(NMe₂)₈** como un aceite amarillento (0,306 g, 91%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ -0.13 (s, 9H, SiMe), -0.04 (s, 9H, SiMe), 0.46 (m, 24H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.54 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.83 (t, J=8.7Hz, 16H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.23 (m, 12H Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.40 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.65 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.19 (s, 48H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.42 (m, 16H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.49 (m, 16H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.57 (m, 16H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.65 (m, 2H, N-CH₂). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ -5.4 (SiMe), -5.1 (SiMe), 13.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 14.5 (Si-CH₂-CH₂-S), 18.2 - 18.8 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 21.2 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 27.6 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 29.7 (Si-CH₂-CH₂-S), 37.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 41.9 (N-CH₂), 45.3 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₂), 59.2 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). ²⁹Si-RMN (CDCl₃): δ 2.10 (G₃-SiMe), 0.90 (G₂-SiMe). ¹⁵N-RMN (CDCl₃): δ -353.0 (-SiCH₂-CH₂-NMe₂). Anal. Calc. C₇₇H₁₇₉N₉S₈Si₇ (1684.42 g/mol): C, 54.90; H, 10.71; N, 7.48; S, 15.23; Exp.: C, 53.72; H, 10.11; N, 6.73; S, 14.04.

Síntesis de NH₂G₄C₂(NMe₂)₁₆.



El dendrón de cuarta generación **NH₂G₄C₂(NMe₂)₁₆** se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el dendrón G2 descrito anteriormente, partiendo de PhtG₄V16 (0,136 g, 0,07 mmol), 2-(Dimetilamino)etanotiol hidrocloreto (0,194 g, 1,30 mmol) y DMPA (0,030 g, 0,12 mmol) en 3 ml de la mezcla THF/MeOH (1:2). Tras nanofiltrar con una membrana de MW=1000 se obtiene el dendrímero PhtG₄C₂(NMe₂·HCl)₁₆ (0,249 g, 83%) como un sólido blanco. Por último, a una disolución de PhtG₄C₂(NMe₂·HCl)₁₆ (0,251 g, 0,06 mmol) en MeOH (10 ml) se añade N₂H₄ en exceso (0,06 ml, 1,92 mmol) obteniéndose **NH₂G₄C₂(NMe₂)₁₆** como un aceite amarillento (0,190 g, 92%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ -0.13 (s, 21H, SiMe), -0.04 (s, 24H, SiMe), 0.48 (m, 56H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.83 (t, J=8.7Hz, 32H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.23 (m, 28H Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.20 (s, 96H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.44 (m, 32H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.46 (m, 32H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.55 (m, 32H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), ¹³C-RMN (CDCl₃): δ -5.4 (SiMe), -5.1 (SiMe), 13.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 14.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 18.3 – 18.8 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 27.6 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 29.7 (Si-CH₂-CH₂-S), 45.3 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₂), 59.2 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). ²⁹Si-RMN (CDCl₃): δ 2.10 (G₄-SiMe), 0.90 (G₃-SiMe). ¹⁵N-RMN (CDCl₃): δ -353.0 (-SiCH₂-CH₂-NMe₂). Anal. Calc. C₁₅₇H₃₆₃N₁₇S₁₆Si₁₅ (3424.00 g/mol): C, 55.07; H, 10.69; N, 6.95; S, 14.98; Exp.: C, 54.38; H, 10.25; N, 7.23; S, 14.23.

Síntesis de FITCNHG₂C₂(NMe₃)₄.



Sobre una disolución del dendrón de segunda generación **NH₂G₂C₂(NMe₃)₄** (0,150 g, 0,18 mmol) en DMF (5 ml) se añade un exceso del reactivo comercial fluoresceína isotiocianato, FITC (0,090 g, 0,23 mmol). Tras 16 horas de reacción con agitación constante y a temperatura ambiente, se evapora la mezcla de reacción. A continuación se disuelve de nuevo en THF (10 ml), se filtra y se añade un exceso de MeI (0,06 ml, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se mantiene con agitación constante durante 16 h a temperatura ambiente y se evaporan todos los volátiles a vacío. El residuo resultante se lava con EtOH (2 x 5 ml) y se seca a vacío obteniéndose **FITCNHG₂C₂(NMe₃)₄** como un sólido amarillo (0,263 g, 81%). ¹H-RMN (DMSO): δ -0.06 (s, 3H, SiMe), 0.02 (s, 6H, SiMe), 0.57 (m, 10H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si y N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.85 (m, 8H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.29 (m, 6H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-

CH₂-CH₂-Si), 1.60 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.61 (m, 8H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.88 (m, 8H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.06 (s, 36H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.49 (m, 8H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.28 (m, 2H, -N-CH₂), 6.50 – 6.70 (m, 6H, Ar-H), 7.15 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-RMN (DMSO): δ -5.6 (SiMe), 12.7 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 13.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 17.2 – 19.8 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 20.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 23.1 (-S-CH₂-CH₂-NMe₃), 26.4 (Si-CH₂-CH₂-S), 31.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 40.2 (-N-CH₂-), 51.7 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₃), 63.9 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 101.8, 109.8, 113.1, 124.4, 128.6, 151.5, 152.1, 153.1, 168.5 y 179.7 (C(Ar)). ²⁹Si-RMN (DMSO): δ 1.8 (G₁-SiMe), 2.5 (G₂-SiMe). ¹⁵N-RMN (DMSO): δ -329.9 (-SiCH₂-CH₂-NMe₃). Electro spray: (1262.64 g/mol) q=2 (758.23 [M-2H]²⁺). Anal. Calc. C₆₂H₁₁₀I₄N₆O₅S₅Si₃ (1771.77 g/mol): C, 42.03; H, 6.26; N, 4.74; S, 9.05; Exp.: C, 41.49; H, 6.53; N, 4.79; S, 8.55. IR (NaCl): 799.5 (a, Si-C_{st}), 1578.1 (a, arC-C), 1751.3 (d, C=O_{st}), 2913.6 (a, C-H_{st}), 3004.9 (s, =C-H_{st}). UV-vis (H₂O): 236.4 (a), 504.5 (a).

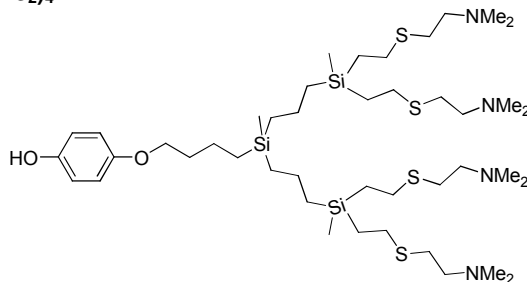
Síntesis de FITCNHG₃C₂(NMe₃)₈.

El dendrón de tercera generación FITCNHG₃C₂(NMe₃)₈ se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el dendrón correspondiente G₂. Partiendo de NH₂G₃C₂(NMe₃)₈ (0,084 g, 0,05 mmol) y FITC (0,024 g, 0,06 mmol) en EtOH (5 ml) y posterior adición de un exceso de Mel (0,03 ml, 0,48 mmol) se obtiene FITCNHG₃C₂(NMe₃)₈ como un sólido amarillo (0,132 g, 82%). ¹H-RMN (DMSO): δ -0.09 (s, 9H, SiMe), 0.02 (s, 12H, SiMe), 0.53 (m, 26H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si y N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.85 (m, 16H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.28 (m, 14H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.59 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.62 (m, 16H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.88 (m, 16H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.09 (s, 72H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.54 (m, 16H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 6.50 – 6.70 (m, 6H, Ar-H), 7.15 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-RMN (DMSO): δ -5.7 (SiMe), 11.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 13.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 17.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 23.2 (-S-CH₂-CH₂-NMe₃), 26.4 (Si-CH₂-CH₂-S), 31.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 40.2 (-N-CH₂-), 51.7 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₃), 63.9 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). ²⁹Si-RMN (DMSO): δ 0.9 (G₂-SiMe), 2.5 (G₃-SiMe). ¹⁵N-RMN (DMSO): δ -329.8 (-SiCH₂-CH₂-NMe₃). Anal. Calc. C₁₀₆H₂₁₄I₈N₁₀O₅S₉Si₇ (3209.32 g/mol): C, 39.67; H, 6.72; N, 4.36; S, 8.99; Exp.: C, 39.29; H, 6.75; N, 4.06; S, 9.16. IR (NaCl): 799.6 (a, Si-C_{st}), 1590.7 (a, arC-C), 1750.9 (d, C=O_{st}), 2911.2 (a, C-H_{st}), 3004.9 (s, =C-H_{st}). UV-vis (H₂O): 226.8 (a), 266.0 (h), 290.3 (h), 323.15 (h), 463.0 (h), 497.8 (a).

Síntesis de FITCNHG₄C₂(NMe₃)₁₆.

El dendrón de cuarta generación FITCNHG₄C₂(NMe₃)₁₆ se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el dendrón correspondiente G₂. Partiendo de NH₂G₄C₂(NMe₃)₁₆ (0,120 g, 0,04 mmol) y FITC (0,017 g, 0,04 mmol) en EtOH (5 ml) y posterior adición de un exceso de Mel (0,04 ml, 0,64 mmol) se obtiene FITCG₄C₂(NMe₃)₁₆ como un sólido amarillo (0,178 g, 83%). ¹H-RMN (DMSO): δ -0.10 (s, 21H, SiMe), 0.03 (s, 24H, SiMe), 0.50 (m, 56H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.58 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.85 (m, 32H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.28 (m, 30H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.59 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.62 (m, 32H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.88 (m, 32H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.11 (s, 144H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.54 (m, 32H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 6.50 – 6.70 (m, 6H, Ar-H), 7.15 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-RMN (DMSO): δ -5.5 (SiMe), -5.3 (SiMe), 11.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 13.7 (Si-CH₂-CH₂-S), 17.5 – 17.8 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 23.2 (-S-CH₂-CH₂-NMe₃), 26.5 (Si-CH₂-CH₂-S), 31.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 40.2 (-N-CH₂-), 51.7 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₃), 64.0 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 66.1 (N-CH₂-). ²⁹Si-RMN (DMSO): δ 0.9 (G₂-SiMe), 2.5 (G₃-SiMe). ¹⁵N-RMN (DMSO): δ -329.9 (-SiCH₂-CH₂-NMe₃). Anal. Calc. C₁₉₀H₄₃₁I₁₆N₁₈O₅S₁₇Si₁₄ (5999.29 g/mol): C, 38.04; H, 6.94; N, 4.20; S, 9.09; Exp.: C, 38.15; H, 7.04; N, 4.64; S, 9.32. IR (NaCl): 802.6 (a, Si-C_{st}), 1591.1 (a, arC-C), 1751.9 (d, C=O_{st}), 2914.2 (a, C-H_{st}), 3004.9 (s, =C-H_{st}). UV-vis (H₂O): 226.0 (a), 268.3 (h), 292.2 (h), 324.4 (h), 465.5 (h), 500.0 (a).

Síntesis de HOArG₂C₂(NMe₂)₄.



La cuña HOArG₂C₂(NMe₂)₄ se prepara partiendo de HOArG₂V₄ (0,400 g, 0,82 mmol), 2-(Dimetilamino)etanotiol hidrocloreto (0,539 g, 3,62 mmol) y DMPA (0,084 g, 0,33 mmol) en 3 ml de la mezcla THF/MeOH (1:2). Tras nanofiltrar con una membrana de MW=500 se obtiene la cuña HOArG₂C₂(NMe₂·HCl)₄ (0,604 g, 70%) como un sólido amarillento. A continuación a una disolución de la cuña HOArG₂C₂(NMe₂·HCl)₄ (0,383 g, 0,36 mmol) en una mezcla de H₂O/CHCl₃ (1:1, 20 ml) se

añade una disolución acuosa de NaOH (0,150 g, 3,75 mmol) obteniéndose finalmente **HOArG₂C₂(NMe₂)₄** como un aceite amarillento (0,330, 100%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ -0.11 (s, 3H, SiMe), -0.03 (s, 6H, SiMe), 0.53 (m, 10H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si y O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.83 (t, J=8.6Hz, 8H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.24 (m, 4H Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.42 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.71 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.23 (s, 24H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.48 (m, 16H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂ y Si-CH₂-CH₂-S), 2.60 (m, 8H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 3.89 (t, J=6.3Hz, 2H, -O-CH₂), 6.65 y 6.73 (d, 4H, C₆H₄O₂). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ -5.3 (SiMe), -5.0 (SiMe), 13.3 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 14.7 (Si-CH₂-CH₂-S), 18.3 - 18.7 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 20.1 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 27.7 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 29.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 33.0 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 45.3 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₂), 59.2 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 67.7 (-O-CH₂-), 115.8 y 116.4 (C₆H₄O₂; C-H), 150.8 y 152.4 (C₆H₄O₂; C-O). ²⁹Si-RMN (CDCl₃): δ 1.64 (G₂-SiMe), 1.97 (G₁-SiMe). ¹⁵N-RMN (CDCl₃): δ -352.1 (-SiCH₂-CH₂-NMe₂). Anal. Calc. C₄₃H₉₀N₄O₂S₄Si₃ (907.72 g/mol): C, 56.90; H, 9.99; N, 6.17; S, 14.13; Exp.: C, 55.20; H, 9.70; N, 5.89; S, 13.83.

Síntesis de HOArG₃C₂(NMe₂)₈.

Se prepara siguiendo un procedimiento similar al descrito para el dendrón análogo G₂, partiendo de HOArG₃V8 (0,228 g, 0,24 mmol), 2-(Dimetilamino)etanotiol hidrocloreto (0,320 g, 2,14 mmol) y DMPA (0,050 g, 0,20 mmol) en 3 ml de la mezcla THF/MeOH (1:2). Tras nanofiltrar con una membrana de MW=500 se obtiene la cuña HOArG₃C₂(NMe₂·HCl)₈ (0,410 g, 81%) como un sólido amarillento. A continuación a una disolución de la cuña HOArG₃C₂(NMe₂·HCl)₈ (0,349 g, 0,36 mmol) en una mezcla de H₂O/CHCl₃ (1:1, 20 ml) se añade una disolución acuosa de NaOH (0,150 g, 3,75 mmol) obteniéndose finalmente **HOArG₃C₂(NMe₂)₈** como un aceite amarillento (0,330, 99%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ -0.07 (s, 9H, SiMe), -0.02 (s, 12H, SiMe), 0.62 (m, 26H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si y O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.88 (t, J=7.5Hz, 16H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.30 (m, 20H Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.45 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.78 (m, 2H, O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.28 (s, 48H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 2.48 (m, 32H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂ y Si-CH₂-CH₂-S), 2.60 (m, 16H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂), 3.89 (t, J=6.3Hz, 2H, -O-CH₂), 6.65 y 6.73 (d, 4H, C₆H₄O₂). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ -5.3 (SiMe), -5.0 (SiMe), 13.5 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 14.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 17.8 - 18.8 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 20.5 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 27.6 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 29.7 (Si-CH₂-CH₂-S), 33.1 (O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 45.3 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₂), 59.2 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂), 68.2 (-O-CH₂-), 115.6 y 116.3 (C₆H₄O₂; C-H), 150.9 y 152.3 (C₆H₄O₂; C-O). ²⁹Si-RMN (CDCl₃): δ 1.64 (G₂-SiMe), 1.97 (G₁-SiMe). ¹⁵N-RMN (CDCl₃): δ -352.1 (-SiCH₂-CH₂-NMe₂). Masas: [M+H]⁺ = 1176.0 uma (calcd. = 1176.0 uma). C₈₃H₁₈₂N₈O₂S₈Si₇.

Síntesis de INH₃G₂C₂(NMe₃)₄.

A una disolución de PhtG₂C₂(NMe₂·HCl)₄ (1,202 g, 1,10 mmol) en una mezcla de H₂O/CHCl₃ (1:1, 20 ml) se añade una disolución acuosa de Na₂CO₃ (0,467 g, 4,41 mmol). A continuación se separa la fase orgánica y tras secado con Na₂SO₄ se obtiene PhtG₂C₂(NMe₂)₄ como un aceite amarillento (0,943, 90%). A continuación se toma una disolución de PhtG₂C₂(NMe₂)₄ (0,896 g, 0,95 mmol) en Et₂O (20 ml) y se añade un exceso de MeI (0,28 ml, 4,48 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se evaporan los volátiles y se lava con hexano. Tras evaporar se obtiene PhtG₂C₂(NMe₃)₄ como un sólido blanco (1,319 g, 70%). Se toma PhtG₂C₂(NMe₃)₄ (1,300 g, 0,86 mmol) en MeOH (10 ml) se añade N₂H₄ en exceso (0,07 ml, 2,15 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C en una ampolla de vacío durante 16 h. A continuación llevamos la mezcla de reacción a sequedad y se disuelve en agua. Se añade HI (7,6 M, 0,25 ml) y se filtra. Se evapora el disolvente y se lava el residuo con Et₂O obteniéndose **INH₃G₂C₂(NMe₃)₄** tras secar como un aceite (0,902 g, 93%). ¹H-RMN (DMSO): δ -0.07 (s, 3H, SiMe), 0.04 (s, 6H, SiMe), 0.49 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.54 y 0.60 (m, 8H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.85 (t, J_a=8.2Hz, 8H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.27 (m, 6H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.52 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.63 (t, J_a=8.5Hz, 8H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.78 (m, 2H, NCH₂), 2.99 (t, J_b=8.0Hz, 8H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.11 (s, 36H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.56 (t, J_b=8.3Hz, 8H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 7.61 (m, 3H, NH₃). ¹³C-RMN (DMSO): δ -5.6 (SiMe), 12.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 13.6 (Si-CH₂-CH₂-S), 17.2 - 17.5 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 20.0 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 23.1 (-S-CH₂-CH₂-NMe₃), 26.4 (Si-CH₂-CH₂-S), 30.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 38.2 (NCH₂), 51.7 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₃), 63.9 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). C₄₁H₁₀₀I₅N₅S₄Si₃.

Síntesis de INH₃G₃C₂(NMe₃)₈.

A una disolución de PhtG₃C₂(NMe₂·HCl)₈ (1,222 g, 0,58 mmol) en una mezcla de H₂O/CHCl₃ (1:1, 20 ml) se añade una disolución acuosa de Na₂CO₃ (0,614 g, 4,41 mmol). A continuación se separa la fase orgánica y tras secado con Na₂SO₄ se obtiene PhtG₃C₂(NMe₂)₈ como un aceite amarillento (1,052, 87%). A continuación se toma una disolución de PhtG₃C₂(NMe₂)₈ (0,927 g, 0,51 mmol) en Et₂O (20 ml) y se añade un exceso de MeI (0,32 ml, 5,10 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se evaporan los volátiles y se lava con hexano. Tras evaporar se obtiene PhtG₃C₂(NMe₃)₈ como un sólido blanco (1,068 g, 71%). Se toma PhtG₃C₂(NMe₃)₈ (0,932 g, 0,32 mmol) en MeOH (10 ml) se añade N₂H₄ en exceso (0,02 ml, 0,50

mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 80°C en una ampolla de vacío durante 16 h. A continuación llevamos la mezcla de reacción a sequedad y se disuelve en agua. Se añade HI (7,6 M, 0,08 ml) y se filtra. Se evapora el disolvente y se lava el residuo con Et₂O obteniéndose **INH₃G₃C₂(NMe₃)₈** tras secar como un aceite (0,821 g, 87%). ¹H-RMN (DMSO): δ -0.19 (s, 9H, SiMe), 0.03 (s, 12H, SiMe), 0.45 (m, 26H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.85 (t, J_a=8.2Hz, 16H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.24 (m, 14H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si y Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.62 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.63 (t, J_a=8.5Hz, 16H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.78 (m, 2H, NCH₂), 2.99 (t, J_b=8.0Hz, 16H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.11 (s, 72H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 3.56 (t, J_b=8.3Hz, 16H, -S-CH₂-CH₂-NMe₃), 7.61 (m, 3H, NH₃). ¹³C-RMN (DMSO): δ -5.3 (SiMe), 12.6 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 13.7 (Si-CH₂-CH₂-S), 16.9 – 17.6 (Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 20.1 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 23.2 (-S-CH₂-CH₂-NMe₃), 26.4 (Si-CH₂-CH₂-S), 30.4 (N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 38.2 (NCH₂), 51.7 (-Si-CH₂-CH₂-NMe₃), 63.9 (-S-CH₂-CH₂-NMe₂). C₈₅H₂₀₄I₉N₉S₈Si₇

Síntesis de N3G1V₂.

Una disolución de BrG1V₂ en acetona se calienta a 60 °C en presencia de exceso de NaN₃ y éter corona 18-C-6 durante 16 h. A continuación se evaporan los volátiles y se realiza una extracción H₂O/Et₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y posteriormete 15 min sobre SiO₂, a continuación se lleva a sequedad y se obtiene **N3G1V₂** como un aceite incoloro.

Síntesis de N3G2V₄.

Siguiendo el procedimiento descrito para el dendrón análogo G1 a partir de BrG2V₄ y NaN₃ se obtiene **N3G2V₄** como un aceite incoloro.

Síntesis de N3G3V₈.

Siguiendo el procedimiento descrito para el dendrón análogo G1 a partir de BrG3V₈ y NaN₃ se obtiene **N3G3V₈** como un aceite incoloro.

Síntesis de N3G1C₂(NMe₂-HCl)₂.

Siguiendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, a partir de **N3G1V₂** (0,089 g, 0,46 mmol) y HS(CH₂)₂NMe₂·HCl (0,136 g, 0,91 mmol) y DMPA (0,020 g, 0,08 mmol) en 3 ml de la mezcla THF/MeOH (1:2). Al cabo de 3 horas, se evapora la mezcla de reacción y se precipita el dendrón en éter. Se separa la disolución y tras secar se obtiene **N3G1C₂(NMe₂-HCl)₂** como un sólido (0,188 g, 86%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 0.00 (s, 3H, SiMe), 0.55 (t, J_a=8.57Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.93 (t, J_b=7.2Hz, 4H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.34 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.58 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.65 (t, J_b=7.2Hz, 4H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.86 (s, 12H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.02 (t, J_c=7.7Hz, 4H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.27 (m, 6H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl y N-CH₂). C₁₇H₄₁Cl₂N₅S₂Si

Síntesis de N3G2C₂(NMe₂-HCl)₄.

Siguiendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, a partir de **N3G2V₄** y HS(CH₂)₂NMe₂·HCl se obtiene **N3G2C₂(NMe₂-HCl)₄** como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 0.00 (s, 3H, SiMe), 0.55 (t, J_a=8.57Hz, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.93 (t, J_b=7.2Hz, 4H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.34 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.58 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.65 (t, J_b=7.2Hz, 4H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.86 (s, 12H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.02 (m, 6 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl y N₃CH₂), 3.27 (m, 8H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl). C₃₇H₈₉Cl₄N₇S₄Si₃

Síntesis de N3G3C₂(NMe₂-HCl)₈.

Siguiendo el procedimiento descrito para el dendrón análogo, a partir de **N3G3V₈** y HS(CH₂)₂NMe₂·HCl se obtiene **N3G3C₂(NMe₂-HCl)₈** como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 0.00 (s, 9H, SiMe), 0.55 (m, 10 H, CH₂-Si), 0.93 (m, 8 H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.34 (m, 6 H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.58 (m, 2H, N-CH₂-CH₂), 2.65 (m, 8 H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.86 (s, 24 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.02 (m, 8 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.27 (m, 10 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl y N-CH₂). C₇₇H₁₈₅Cl₈N₁₁S₈Si₇

Síntesis de Me(CO)SG2C₂(NMe₂-HCl)₄.

Siguiendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **Me(CO)SG2V₄** y HS(CH₂)₂NMe₂·HCl se obtiene **Me(CO)SG2C₂(NMe₂-HCl)₄** como un sólido blanco. ¹H-RMN (D₂O): δ -0.10 (s, 3H, SiMe), 0.00 (s, 6H, SiMe), 0.54 (m, 10H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si y N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.88 (t, J=8.7Hz, 8H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.27 (m, 4H Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.39 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.65 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.40 (s, 3 H, MeCO), 2.65 (m, 8 H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.80 (t, J = 7.9 Hz, COSCH₂), 2.86 (s, 24 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.02 (m, 8 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.27 (m, 12 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl y N-CH₂). C₃₉H₉₂Cl₄N₄OS₅Si₃

Síntesis de Me(CO)SG3C₂(NMe₂-HCl)₈.

Seguendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **Me(CO)SG3V₈** y HS(CH₂)₂NMe₂·HCl se obtiene **Me(CO)SG3C2((NMe₂·HCl)₈)** como un sólido blanco. C₇₉H₁₈₈Cl₈N₈OS₉Si₇

Síntesis de HSG1C2(NMe₂·HCl)₄.

5 Una disolución de **Me(CO)SG1C2(NMe₂·HCl)₂** en MeOH se agita en presencia de exceso de HCl (4 M, dioxano) en atmósfera de Ar durante 4 h. A continuación se evaporan los volátiles y se obtiene **HSG1C2(NMe₂·HCl)₂** como un sólido blanco. ¹H-RMN (D₂O): 0.00 (s, 3H, *SiMe*), 0.40 (m, 2 H, N-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.88 (m, 4 H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.39 (m, 3 H, S-CH₂-CH₂-CH₂-Si y HS), 1.65 (m, 2 H, S-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.55 (m, 2 H, HSCH₂), 2.65 (m, 4 H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.86 (s, 12 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.02 (m, 4 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.27 (m, 4 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl). C₁₇H₄₂Cl₂N₂S₃Si

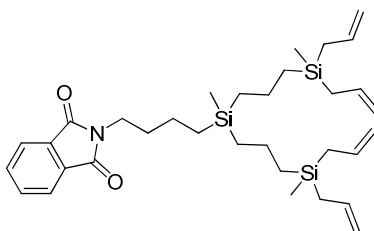
Síntesis de HSG2C2(NMe₂·HCl)₄.

15 Seguendo el procedimiento para dendrones análogos, a partir de **Me(CO)SG2C2(NMe₂·HCl)₄** y HCl (4 M, dioxano) se obtiene **HSG2C2(NMe₂·HCl)₄**. ¹H-RMN (D₂O): δ -0.10 (s, 3H, *SiMe*), 0.00 (s, 6H, *SiMe*), 0.54 (m, 10H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si y N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 0.88 (m, 8H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.27 (m, 4H, Si-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1.39 (m, 3 H, S-CH₂-CH₂-CH₂-Si y HS), 1.65 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 2.44 (m, 2 H, HSCH₂), 2.65 (m, 8 H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.86 (s, 24 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.02 (m, 8 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.27 (m, 8 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl). C₃₇H₉₀Cl₄N₄S₅Si₃

Síntesis de HSG3C2(NMe₂·HCl)₈.

25 Seguendo el procedimiento descrito para el dendrón análogo G2, partiendo de **Me(CO)SG3C2(NMe₂·HCl)₈** y HCl (4 M, dioxano) se obtiene **HSG3C2(NMe₂·HCl)₈** como un sólido blanco. ¹H-RMN (D₂O): δ -0.10 (s, 21 H, *SiMe*), 0.50 (m, 22 H, Si-CH₂), 0.88 (m, 16 H, Si-CH₂-CH₂-S), 1.40 (m, 13 H, CH₂-CH₂-CH₂ y HS), 1.65 (m, 2 H, S-CH₂-CH₂), 2.44 (m, 2 H, HSCH₂), 2.65 (m, 16 H, Si-CH₂-CH₂-S), 2.86 (s, 48 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.02 (m, 16 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl), 3.27 (m, 16 H, -S-CH₂-CH₂-NMe₂HCl). C₇₇H₁₈₆Cl₈N₈S₉Si₇

Síntesis de PhtG2A4



35 A una disolución en DMF de la cuña carbosilano de segunda generación BrG2A4 (0,393 g, 7,65*10⁻⁴ mol) se añade un exceso de la sal potásica de ftalimida al 98% (PhtK) (0,578 g, 3,06*10⁻³ mol) y una punta de espátula de NaI. La mezcla se calienta con agitación a 90°C durante 18 h. Se evapora el disolvente y se extrae el producto **PhtG2A4** en hexano (0,347 g, 5,97*10⁻⁴ mol, 78%). C₃₃H₅₃NO₂Si₃

Síntesis de PhtG3A8

40 A una disolución en DMF de la cuña carbosilano de tercera generación BrG3A8 (1,233 g, 1,21*10⁻³ mol) se añade un exceso de la sal potásica de ftalimida al 98% (PhtK) (0,916 g, 4,84*10⁻³ mol) y una punta de espátula de NaI. La mezcla se calienta con agitación a 90°C durante 18 h. Se evapora el disolvente y se extrae el producto **PhtG3A8** en hexano (0,997 g, 9,27*10⁻⁴ mol, 77%).

Síntesis de PhtG4A16

45 A una disolución en DMF de la cuña carbosilano de cuarta generación BrG4A16 (1,5 g, 7,40*10⁻⁴ mol) se añade un exceso de la sal potásica de ftalimida al 98% (PhtK) (0,56 g, 2,96*10⁻³ mol) y una punta de espátula de NaI. La mezcla se calienta con agitación a 90°C durante 18 h. Se evapora el disolvente y se extrae el producto **PhtG4A16** en hexano (1,1 g, 5,26*10⁻⁴ mol, 71%).

Síntesis de NH₂G2A4

50 A una disolución en EtOH de la cuña PhtG2A4 (4 g, 6,88*10⁻³ mol) se añade un exceso del reactivo comercial hidracina (H₂NNH₂) (3,4 mL, 1,10*10⁻² mol). La mezcla se calienta con agitación a 90°C durante 18 h. Se evapora el disolvente y se extrae el producto **NH₂G2A4** en hexano (3,012 g, 6,67*10⁻³ mol, 97%).

Síntesis de NH₂G3A₈

55 A una disolución en EtOH de la cuña PhtG3A8 (3,97 g, 3,70*10⁻³ mol) se añade un exceso del reactivo

comercial hidracina (H_2NNH_2) (1 mL, $2,90 \cdot 10^{-2}$ mol). La mezcla se calienta con agitación a 90°C durante 18 h. Se evapora el disolvente y se extrae el producto **NH₂G₂A₄** en hexano (2,830 g, $2,96 \cdot 10^{-3}$ mol, 80%).

5 **Síntesis de NH₂G₄A₁₆**

A una disolución en EtOH de la cuña PhtG4A16 (0,550 g, $2,63 \cdot 10^{-4}$ mol) se añade un exceso del reactivo comercial hidracina (H_2NNH_2) (0,2 mL, $4,20 \cdot 10^{-3}$ mol). La mezcla se calienta con agitación a 90°C durante 18 h. Se evapora el disolvente y se extrae el producto **NH₂G₂A₄** en hexano (0,330 g, $1,68 \cdot 10^{-4}$ mol, 64%).

10

Síntesis de N₃G₂A₄

A una disolución en DMF de la cuña carbosilano de segunda generación BrG2A4 (0,393 g, $7,65 \cdot 10^{-4}$ mol) se añade un exceso de la sal comercial azida de sodio NaN_3 (0,099 g, $1,53 \cdot 10^{-3}$ mol). La mezcla se calienta con agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Se evapora el disolvente y se extrae el producto **N₃G₂A₄** en hexano (0,327 g, $6,88 \cdot 10^{-4}$ mol, 90%).

15

Síntesis de BrG1C2(SO₃Na)₂

Sobre una disolución de la cuña dendrítica BrG1V2 (0,349 g, $1,50 \cdot 10^{-3}$ mol) en THF/MeOH proporción 3:1, se añade un cuarto de la cantidad estequiométrica del reactivo comercial $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$ 90% en peso, disuelto en la mínima cantidad de agua posible (0,653 g, $3,30 \cdot 10^{-3}$ mol. Se añade 0,163 g). Se añade un 0,25% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 1 h bajo una lámpara UV con $\lambda_{\text{max}} = 364$ nm. Transcurrido este tiempo se añaden las mismas cantidades de $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$ y DMPA y se desoxigena nuevamente. Este procedimiento se repite a las 2 y 3 horas de reacción. Tras 1 h más de agitación (tiempo total de reacción 4 h) bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímico por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímico **BrG1C2(SO₃Na)₂**. RMN-¹H (D_2O): δ 3,42 (t, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 2,79 (t, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), 2,49 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), 1,85 (m, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), 1,65 (m, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 1,38 (m, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 0,76 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 0,38 (m, $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), - 0,23 (s, *SiMe*). $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{BrNa}_2\text{O}_6\text{S}_4\text{Si}$

20

25

30

Síntesis de PhtG2C3(SO₃Na)₄

Sobre una disolución de la cuña dendrítica PhtG2A4 (0,515 g, $8,86 \cdot 10^{-4}$ mol) en THF/MeOH proporción 3:1, se añade un cuarto de la cantidad estequiométrica del reactivo comercial $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$ 90% en peso, disuelto en la mínima cantidad de agua posible (0,842 g, $4,25 \cdot 10^{-3}$ mol. Se añade 0,210 g). Se añade un 0,25% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 1 h bajo una lámpara UV con $\lambda_{\text{max}} = 364$ nm. Transcurrido este tiempo se añaden las mismas cantidades de $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$ y DMPA y se desoxigena nuevamente. Este procedimiento se repite a las 2 y 3 horas de reacción. Tras 1 h más de agitación (tiempo total de reacción 4 h) bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímico por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímico **PhtG2C3(SO₃Na)₄**. RMN-¹H (D_2O): δ 7,63 (s, Ar-H), 3,51 (m, PhtNCH_2), 2,79 (t, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), 2,45 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), 1,85 (m, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), 1,38 (m, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1,15 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 0,38 (m, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), - 0,23 (s, *SiMe*). $\text{C}_{45}\text{H}_{81}\text{NNa}_4\text{O}_{14}\text{S}_8\text{Si}_3$

35

40

45

Síntesis de PhtG3C3(SO₃Na)₈

Sobre una disolución de la cuña dendrítica PhtG3A8 (0,350 g, $3,25 \cdot 10^{-4}$ mol) en THF/MeOH proporción 3:1, se añade un cuarto de la cantidad estequiométrica del reactivo comercial $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$ 90% en peso, disuelto en la mínima cantidad de agua posible (0,567 g, $2,6 \cdot 10^{-3}$ mol. Se añade 0,142 g). Se añade un 0,25% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 1 h bajo una lámpara UV con $\lambda_{\text{max}} = 364$ nm. Transcurrido este tiempo se añaden las mismas cantidades de $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$ y DMPA y se desoxigena nuevamente. Este procedimiento se repite a las 2 y 3 horas de reacción. Tras 1 h más de agitación (tiempo total de reacción 4 h) bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímico por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímico **PhtG3C3(SO₃Na)₈**. RMN-¹H (D_2O): δ 7,66 (s, *CH-Ar*), 2,84 (t, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), 2,52 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2,43 (m, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), 1,81 (m, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), 1,37 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1,24 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 0,42 (m, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), - 0,19 (s, *SiMe*). $\text{C}_{85}\text{H}_{165}\text{NNa}_8\text{O}_{26}\text{S}_{16}\text{Si}_7$

50

55

60

Síntesis de PhtG4C3(SO₃Na)₁₆

Sobre una disolución de la cuña dendrítica PhtG4A16 (0,291, $1,39 \cdot 10^{-4}$ mol) en THF/MeOH proporción

3:1, se añade un cuarto de la cantidad estequiométrica del reactivo comercial $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$ 90% en peso, disuelto en la mínima cantidad de agua posible (0,484 g, $2,45 \cdot 10^{-3}$ mol. Se añade 0,121 g). Se añade un 0,25% mol de DMPA y se desoxigena la mezcla con argón. Se deja agitando 1 h bajo una lámpara UV con $\lambda_{\text{max}} = 364$ nm. Transcurrido este tiempo se añaden las mismas cantidades de $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$ y DMPA y se desoxigena nuevamente. Este procedimiento se repite a las 2 y 3 horas de reacción. Tras 1 h más de agitación (tiempo total de reacción 4 h) bajo la lámpara UV se detiene la reacción, se elimina el disolvente por evaporación y se purifica el dendrímero por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene el dendrímero **PhtG4C3(SO₃Na)₁₆**. $\text{C}_{165}\text{H}_{333}\text{NNa}_{16}\text{O}_{50}\text{S}_{32}\text{Si}_{15}$

Síntesis de **NH₂G2C3(CO₂Me)₄**.

Sobre una disolución de la cuña dendrítica $\text{NH}_2\text{G2A4}$ (0,517 g, $1,15 \cdot 10^{-3}$ mol) en THF/MeOH se añade un equivalente del reactivo HCl 4M en dioxano (0,29 mL). Se deja agitando 30 min. A continuación se añaden el reactivo comercial $\text{HSCH}_2\text{COOCH}_3$ 97% en volumen, $d=1,166\text{g/mL}$ (0,5 ml, $5,05 \cdot 10^{-3}$ mol) y 0,5% en mol de DMPA. Se desoxigena la mezcla con argón. Esta mezcla se deja agitando 4 h bajo una lámpara UV con $\lambda_{\text{max}} = 364$ nm. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente por evaporación y se separa el dendrímero del tiol en exceso. De este modo se obtiene **NH₂G2C3(CO₂Me)₄** (100%). RMN-¹H (CDCl_3): δ 3.54 (s, COOCH_3), 3.03 (s, SCH_2CO), 2.48 (t, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.42 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.38 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 0.48 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -0.22 ($\text{SiMeCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}$). RMN-¹³C (CDCl_3): δ 171.34 (COOCH_3), 52.63 (COOCH_3), 36.64 (SCH_2CO), 33.64 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 23.95 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 18.94-18.61 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 13.59 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -4.95 ($\text{SiMeCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}$). $\text{C}_{37}\text{H}_{76}\text{NO}_8\text{S}_4\text{Si}_3$

Síntesis de **NH₂G3C3(CO₂Me)₈**.

Sobre una disolución de la cuña dendrítica $\text{NH}_2\text{G3A8}$ (0,340 g, $3,34 \cdot 10^{-4}$ mol) en THF/MeOH se añade un equivalente del reactivo HCl 4M en dioxano (0,08 mL). Se deja agitando 30 min. A continuación se añaden el reactivo comercial $\text{HSCH}_2\text{COOCH}_3$ 97% en volumen, $d=1,166\text{g/mL}$ (0,25 ml, $2,67 \cdot 10^{-3}$ mol) y 0,5% en mol de DMPA. Se desoxigena la mezcla con argón. Esta mezcla se deja agitando 4 h bajo una lámpara UV con $\lambda_{\text{max}} = 364$ nm. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente por evaporación y se separa el dendrímero del tiol en exceso. De este modo se obtiene **NH₂G3C3(CO₂Me)₈** con un rendimiento del 100%. RMN-¹H (CDCl_3): δ 3.57 (s, COOCH_3), 3.03 (s, SCH_2CO), 2.44 (t, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.42 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.14 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 0.45 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -0.23 (s, SiMe). $\text{C}_{77}\text{H}_{155}\text{NO}_{16}\text{S}_8\text{Si}_7$

Síntesis de **NH₂G4C3(CO₂Me)₁₆**.

Sobre una disolución de la cuña dendrítica $\text{NH}_2\text{G4A16}$ (0,250 g, $1,27 \cdot 10^{-4}$ mol) en THF/MeOH se añade un equivalente del reactivo HCl 4M en dioxano (0,03 mL). Se deja agitando 30 min. A continuación se añaden el reactivo comercial $\text{HSCH}_2\text{COOCH}_3$ 97% en volumen, $d=1,166\text{g/mL}$ (0,2 ml, $2,04 \cdot 10^{-3}$ mol) y 0,5% en mol de DMPA. Se desoxigena la mezcla con argón. Esta mezcla se deja agitando 4 h bajo una lámpara UV con $\lambda_{\text{max}} = 364$ nm. Transcurrido este tiempo se elimina el disolvente por evaporación y se separa el dendrímero del tiol en exceso. De este modo se obtiene **NH₂G4C3(CO₂Me)₁₆** (100%). $\text{C}_{157}\text{H}_{315}\text{NO}_{32}\text{S}_{16}\text{Si}_{15}$

Síntesis de **NH₂G2C3(CO₂Na)₄**.

Sobre una disolución de la cuña dendrítica **NH₂G₂C₃(CO₂Me)₄** en MeOH se añade NaOH en exceso en peso y se deja con agitación 12 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se disuelve en agua. Se purifica el dendrímero por ultrafiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene la cuña dendrítica **NH₂G₂C₃(CO₂Na)₄** (0,605 g, $6,67 \cdot 10^{-4}$ mol, 58%). RMN-¹H (D_2O): δ 2.99 (s, SCH_2CO), 2.38 (t, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.40 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.19 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 0.43 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -0.10 (s, SiMe). $\text{C}_{33}\text{H}_{63}\text{NNa}_4\text{O}_8\text{S}_4\text{Si}_3$

Síntesis de **NH₂G3C3(CO₂Na)₈**.

Sobre una disolución de la cuña dendrítica **NH₂G₃C₃(CO₂Me)₈** en MeOH se añade NaOH en exceso en peso y se deja con agitación 12 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se disuelve en agua. Se purifica el dendrímero por ultrafiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene la cuña dendrítica **NH₂G₃C₃(CO₂Na)₈** (0,499 g, $2,67 \cdot 10^{-4}$ mol, 80%). RMN-¹H (D_2O): δ 3.00 (s, SCH_2CO), 2.40 (t, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.43 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.24 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 0.46 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -0.17 (s, SiMe). RMN-¹³C (D_2O): δ 178.07 (COOCH_3), 36.81 (SCH_2CO), 35.86 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 23.53 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 18.56 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 13.04 ($\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), -5.24 ($\text{SiMeCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiMe}$). $\text{C}_{69}\text{H}_{131}\text{NNa}_8\text{O}_{16}\text{S}_8\text{Si}_7$

Síntesis de NH₂G4C3(CO₂Na)₁₆.

5 Sobre una disolución de la cuña dendrítica **NH₂G₄C₃(CO₂Me)₁₆** en MeOH se añade NaOH en exceso en peso y se deja con agitación 12 h. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente y se disuelve en agua. Se purifica el dendrímico por ultrafiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtienen 0,434 g ($1,14 \cdot 10^{-4}$ mol, 90%) de la cuña dendrítica **NH₂G₄C₃(CO₂Na)₁₆** como un sólido de color blanco. C₁₄₁H₂₆₇NNa₁₈O₃₂S₁₀Si₁₅

Síntesis de NH₂G2C3(SO₃Na)₄.

10 Sobre una la disolución de **PhtG2C3(SO₃Na)₄** en una mezcla MeOH/H₂O 6:1 en el interior de una ampolla se añaden 16 equivalentes del reactivo comercial H₂NNH₂. La mezcla se calienta con agitación a 90°C durante 18 h. Posteriormente se evapora la hidracina (H₂NNH₂) en exceso junto con el disolvente. Se disuelve en agua y se purifica el dendrímico por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene la cuña dendrítica **NH₂G₂C₃(SO₃Na)₄** (0,618 g, $5,32 \cdot 10^{-4}$ mol, 60%). RMN-¹H (D₂O): δ 2.70 (t, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 2.49 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 2.38 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.84 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.59 (m, NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.44 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.25 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.58 (m, NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), 0.14 (s, SiMe). RMN-¹³C (D₂O): δ 50.10 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 39.42 (NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 35.34 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 31.12 (NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 30.39 (SiCH₂CH₂CH₂S), 24.56 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 24.05 (SiCH₂CH₂CH₂S), 21.12 (NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 18.56 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 13.20 (SiCH₂CH₂CH₂SiMeCH₂CH₂CH₂, NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si), -4.51 (SiMe). C₃₇H₇₉NNa₄O₁₂S₈Si₃

Síntesis de NH₂G3C3(SO₃Na)₈.

25 Sobre una disolución de **PhtG3C3(SO₃Na)₈** en una mezcla MeOH/H₂O 6:1 en el interior de una ampolla se añaden 16 equivalentes del reactivo comercial H₂NNH₂. La mezcla se calienta con agitación a 90°C durante 18 h. Posteriormente se evapora la hidracina (H₂NNH₂) en exceso junto con el disolvente. Se disuelve en agua y se purifica el dendrímico por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene la cuña dendrítica **NH₂G₃C₃(SO₃Na)₈** (0,397 g, $1,62 \cdot 10^{-4}$ mol, 50%). RMN-¹H (D₂O): δ 2.81 (t, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 2.52 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 2.43 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.85 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.45 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.24 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si, NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.49 (m, NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -0.14 (s, SiMe). C₇₇H₁₆₃NNa₈O₂₄S₁₆Si₇

Síntesis de NH₂G4C3(SO₃Na)₁₆.

35 Sobre una disolución de **PhtG4C3(SO₃Na)₁₆** en una mezcla MeOH/H₂O 6:1 en el interior de una ampolla se añaden 16 equivalentes del reactivo comercial H₂NNH₂. La mezcla se calienta con agitación a 90°C durante 18 h. Posteriormente se evapora la hidracina (H₂NNH₂) en exceso junto con el disolvente. Se disuelve en agua y se purifica el dendrímico por nanofiltración con una membrana de MWCO=500. De este modo se obtiene la cuña dendrítica **NH₂G₄C₃(SO₃Na)₁₆** (0,426 g, $8,85 \cdot 10^{-5}$ mol, 64%). RMN-¹H (D₂O): δ 2.80 (t, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 2.48 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 2.41 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.84 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.44 (m, NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.23 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.47 (m, NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S), -0.15 (s, SiMe). RMN-¹³C (D₂O): δ 50.06 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 35.99 (NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 35.26 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 31.30 (NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 30.30 (SiCH₂CH₂CH₂S), 24.51 (SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 23.99 (SiCH₂CH₂CH₂S), 23.82 (NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 18.62 (SiCH₂CH₂CH₂Si), 13.14 (SiCH₂CH₂CH₂SiMeCH₂CH₂CH₂, NH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Si), -4.91 (SiMe). C₁₅₇H₃₃₁NNa₁₆O₄₈S₃₂Si₁₅

Síntesis de Me(CO)SG2V₄.

50 Una disolución de BrG2V₄ en THF se calienta a 60 °C en presencia de exceso de Me(CO)SK durante 24 h. A continuación se evaporan los volátiles y se realiza una extracción H₂O/Et₂O. La fase orgánica se evapora y se obtiene **Me(CO)SG2V₄** como un aceite incoloro.

Síntesis de Me(CO)SG3V₈.

55 Siguiendo el procedimiento descrito para el dendrón análogo G2 a partir de BrG3V₈ y Me(CO)SK se obtiene **Me(CO)SG3V₈** como un aceite incoloro.

Síntesis de Me(CO)SG1C2(CO₂Me)₂.

60 Siguiendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **Me(CO)SG1V₂** y HSCH₂CO₂CH₃ se obtiene **Me(CO)SG1C2(CO₂Me)₂** como un aceite amarillento.

RMN-¹H (CDCl₃): δ 3.72 (s, COOCH₃), 3.23 (s, SCH₂CO), 2.84 (t, 2 H, COSCH₂), 2.62 (t, SiCH₂CH₂S), 2.40 (s, 3 H, MeCO), 1.68 (m, 2 H, SiCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.40 (m, 2 H, SiCH₂CH₂CH₂CH₂S), 0.48 (m, SiCH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0.22 (SiMe). C₁₇H₃₂O₅S₃Si

5 **Síntesis de Me(CO)SG2C2(CO₂Me)₄.**

Seguendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **Me(CO)SG2V₄** y HSCH₂CO₂CH₃ se obtiene **Me(CO)SG2C2(CO₂Me)₄** como un aceite amarillento. RMN-¹H (CDCl₃): δ 3.72 (s, COOCH₃), 3.23 (s, SCH₂CO), 2.84 (t, 2 H, COSCH₂), 2.62 (t, SiCH₂CH₂S), 2.40 (s, 3 H, MeCO), 1.68 (m, CH₂CH₂CH₂S), 1.42 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.38 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si, COSCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.48 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂Si, COSCH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0.22 (SiMeCH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂SiMe). C₃₅H₆₈O₉S₅Si₃

15 **Síntesis de Me(CO)SG3C2(CO₂Me)₈.**

Seguendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **Me(CO)SG3V₈** y HSCH₂CO₂CH₃ se obtiene **Me(CO)SG3C2(CO₂Me)₈** como un aceite amarillento. C₇₁H₁₄₀O₁₇S₉Si₇

20 **Síntesis de HSG1C2(CO₂Me)₂.**

Una disolución de **Me(CO)SG1C2(CO₂Me)₁** en MeOH se agita en presencia de exceso de HCl (4 M, dioxano) en atmósfera de Ar durante 4 h. A continuación se evaporan los volátiles y se obtiene **HSG1C2(CO₂Me)₂** como un aceite amarillento. C₁₅H₃₀O₄S₃Si
 RMN-¹H (CDCl₃): δ 3.72 (s, COOCH₃), 3.23 (s, SCH₂CO), 2.62 (t, SiCH₂CH₂S), 2.51 (m, 2 H, HSCH₂), 1.62 (m, 2 H, HSCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.34 (m, 2 H, HSCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.31 (t, HSCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.48 (m, 2 H, HSCH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0.22 (SiMe).

25 **Síntesis de HSG2C2(CO₂Me)₄.**

Una disolución de **Me(CO)SG2C2(CO₂Me)₄** en MeOH se agita en presencia de exceso de HCl (4 M, dioxano) en atmósfera de Ar durante 4 h. A continuación se evaporan los volátiles y se obtiene **HSG2C2(CO₂Me)₄** como un aceite amarillento. RMN-¹H (CDCl₃): δ 3.72 (s, COOCH₃), 3.23 (s, SCH₂CO), 2.62 (t, SiCH₂CH₂S), 2.51 (m, 2 H, HSCH₂), 1.62 (m, 2 H, HSCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.42 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1.35 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si, HSCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.31 (m, 1 H, HS), 0.48 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂Si, HSCH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0.22 (SiMeCH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂SiMe). C₃₃H₆₆O₈S₅Si₃

35 **Síntesis de HSG3C2(CO₂Me)₈.**

Seguendo el procedimiento descrito para el dendrón análogo G2, partiendo de **Me(CO)SG3C2(CO₂Me)₈** y HCl (4 M, dioxano) se obtiene **HSG3C2(CO₂Me)₈** como un aceite amarillento. C₆₉H₁₃₈O₁₆S₉Si₇

40 **Síntesis de HSG2C2(CO₂Na)₄.**

Seguendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **HSG2C2(CO₂Me)₄** y NaOH en atmósfera de Ar se obtiene **HSG2C2(CO₂Na)₄** como un sólido blanco. RMN-¹H (D₂O): δ 2.99 (s, SCH₂CO), 2.42 (m, 2 H, HSCH₂), 2.38 (t, SiCH₂CH₂S), 1.40 (m, CH₂CH₂CH₂ y HS), 1.19 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si, HSCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.43 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂S, HSCH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0.10 (s, SiMe). C₂₉H₅₄Na₄O₈S₅Si₃

45 **Síntesis de HSG3C2(CO₂Na)₈.**

Seguendo el procedimiento descrito para el dendrón análogo G2, partiendo de **HSG3C2(CO₂Me)₈** y NaOH en atmósfera de Ar se obtiene **HSG3C2(CO₂Na)₈** como un sólido blanco. C₆₁H₁₁₄Na₈O₁₆S₉Si₇

50 **Síntesis de Me(CO)SG1C2(SO₃Na)₂.**

Seguendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **Me(CO)SG1V₂** y HS(CH₂)₃SO₃Na se obtiene **Me(CO)SG1C2(SO₃Na)₂** como un sólido blanco. RMN-¹H (D₂O): 2.82 (t, SCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 2.79 (t, SCH₂CH₂SO₃Na), 2.52 (s, MeCO), 2.49 (m, SiCH₂CH₂S, SCH₂CH₂SO₃Na), 1.84 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.65 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0.76 (m, SiCH₂CH₂S), 0.38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0.23 (s, SiMe). C₁₇H₃₄Na₂O₇S₅Si

60 **Síntesis de Me(CO)SG2C2(SO₃Na)₄.**

Seguendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **Me(CO)SG2V₄** y HS(CH₂)₃SO₃Na se obtiene **Me(CO)SG2C2(SO₃Na)₄** como un sólido blanco. RMN-¹H (D₂O): 2.82 (t, SCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 2.79 (t, SCH₂CH₂SO₃Na), 2.52 (s, MeCO), 2.45 (m, SiCH₂CH₂S, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.84 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1.65 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1.15 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0.76 (m, SiCH₂CH₂S), 0.38 (m, SCH₂CH₂CH₂CH₂Si, SiCH₂CH₂CH₂Si), -0.23 (s, SiMe). C₃₅H₇₂Na₄O₁₃S₉Si₃

Síntesis de Me(CO)SG3C2(SO₃Na)₈.

5 Siguiendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **Me(CO)SG3V₈** y HS(CH₂)₃SO₃Na se obtiene **Me(CO)SG3C2(SO₃Na)₈** como un sólido blanco. C₇₁H₁₄₈Na₈O₂₅S₁₇Si₇

Síntesis de HSG1C2(SO₃Na)₂.

10 Una disolución de **Me(CO)SG1C2(SO₃Na)₂** en MeOH se agita en presencia de exceso de HCl (4 M, dioxano) en atmósfera de Ar durante 4 h. A continuación se evaporan los volátiles y se obtiene **HSG1C2(SO₃Na)₂** como un aceite amarillento. RMN-¹H (D₂O): 2,79 (t, CH₂SO₃Na), 2,49 (m, CH₂S), 2,42 (t, HSCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1,84 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1,65 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1,38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si y HS), 0,76 (m, SiCH₂CH₂S), 0,38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si), - 0,23 (s, SiMe). C₁₅H₃₂Na₂O₆S₅Si

Síntesis de HSG2C2(SO₃Na)₄.

15 Siguiendo el procedimiento descrito para el dendrón análogo G1, partiendo de **Me(CO)SG2C2(SO₃Na)₄** y HCl (4 M, dioxano) se obtiene **HSG2C2(SO₃Na)₄** como un sólido blanco. RMN-¹H (D₂O): 2,79 (t, CH₂SO₃Na), 2,52 (s, MeCO), 2,45 (m, SiCH₂CH₂S, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 2,43 (t, SCH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1,84 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1,65 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1,38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si y SH), 1,15 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si), 0,76 (m, SiCH₂CH₂S), 0,38 (m, SCH₂CH₂CH₂CH₂Si, SiCH₂CH₂CH₂Si), - 0,23 (s, SiMe). C₃₃H₇₀Na₄O₁₂S₉Si₃

Síntesis de HSG3C2(SO₃Na)₈.

20 Siguiendo el procedimiento descrito para el dendrón análogo G2, partiendo de **Me(CO)SG3C2(SO₃Na)₈** y HCl (4 M, dioxano) se obtiene **HSG3C2(SO₃Na)₈** como un sólido blanco. C₆₉H₁₄₆Na₈O₂₄S₁₇Si₇

Síntesis de N3G1C3(CO₂Me)₂.

25 Siguiendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **N3G1A₂** y HSCH₂CO₂CH₃ se obtiene **N3G1C3(CO₂Me)₂** como un aceite amarillento. RMN-¹H (CDCl₃): 3,72 (s, COOCH₃), 3,24 (s, 2 H, N₃CH₂), 3,22 (s, SCH₂CO), 2,48 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 1,61 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1,40 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si, SiCH₂CH₂CH₂S), 0,80 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 0,48 (m, CH₂Si), -0,22 (SiMe). C₁₇H₃₃N₃O₄S₂Si

Síntesis de N3G2C3(CO₂Me)₄.

35 Siguiendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **N3G2A₄** y HSCH₂CO₂CH₃ se obtiene **N3G2C3(CO₂Me)₄** como un aceite amarillento. RMN-¹H (CDCl₃): 3,72 (s, COOCH₃), 3,24 (s, 2 H, N₃CH₂), 3,22 (s, SCH₂CO), 2,48 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 1,61 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1,42 (m, SiCH₂CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂S), 1,38 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si, N₃CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0,80 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 0,48 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂Si, N₃CH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0,22 (SiMeCH₂CH₂CH₂S, SiCH₂CH₂CH₂SiMe). C₃₇H₇₃N₃O₈S₄Si₃

Síntesis de N3G3C3(CO₂Me)₈.

40 Siguiendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **N3G3A₈** y HSCH₂CO₂CH₃ se obtiene **N3G3C3(CO₂Me)₈** como un aceite amarillento. C₇₇H₁₅₃N₃O₁₆S₈Si₇

Síntesis de N3G2C3(CO₂Na)₄.

45 Siguiendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **N3G2C3(CO₂Me)₄** y NaOH, o bien a partir de **BrG2C3(CO₂Na)₄** y NaN₃, se obtiene **N3G2C3(CO₂Na)₄** como un sólido blanco. RMN-¹H (D₂O): 3,24 (m, 2 H, N₃CH₂), 2,99 (s, SCH₂CO), 2,38 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 1,61 (m, 2H, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Si), 1,40 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 1,19 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si, N₃CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0,80 (t, SiCH₂CH₂CH₂S), 0,43 (m, SiCH₂CH₂CH₂Si(Me)CH₂CH₂CH₂S, N₃CH₂CH₂CH₂CH₂Si), -0,10 (s, SiMe). C₃₃H₆₁N₃Na₄O₈S₄Si₃

Síntesis de N3G1C3(SO₃Na)₂.

50 Siguiendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **N3G1A₂** y HS(CH₂)₃SO₃Na, o bien a partir de **BrG1C3(SO₃Na)₂** y NaN₃, se obtiene **N3G1C2(SO₃Na)₂** como un sólido blanco. RMN-¹H (D₂O): 3,24 (m, 2 H, N₃CH₂), 2,79 (t, CH₂SO₃Na), 2,49 (m, CH₂S), 1,84 (m, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 1,65 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 1,38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si), 0,76 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 0,38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₂Si), - 0,23 (s, SiMe). C₁₇H₃₅N₃Na₂O₆S₄Si

Síntesis de N3G2C3(SO₃Na)₄.

60 Siguiendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **N3G2A₄** y HS(CH₂)₃SO₃Na, o bien a partir de **BrG2C3(SO₃Na)₄** y NaN₃, se obtiene **N3G2C3(SO₃Na)₄** como un sólido blanco. RMN-¹H (D₂O): δ 3,24 (m, 2 H, N₃CH₂), 2,70 (t, SCH₂CH₂CH₂SO₃Na), 2,49 (m, SiCH₂CH₂CH₂S), 2,38 (m,

$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), 1.84 (m, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), 1.59 (m, $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 1.44 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.25 (m, $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), 0.58 (m, $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$), $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 0.14 (s, SiMe). $\text{C}_{37}\text{H}_{77}\text{N}_3\text{Na}_4\text{O}_{12}\text{S}_8\text{Si}_3$

5 **Síntesis de N3G3C3(SO₃Na)₈.**

Siguiendo el procedimiento descrito para dendrones análogos, partiendo de **N3G3A₈** y $\text{HS}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$ se obtiene **N3G3C3(SO₃Na)₄** como un sólido blanco. $\text{C}_{77}\text{H}_{161}\text{N}_3\text{Na}_8\text{O}_{24}\text{S}_{16}\text{Si}_7$

10 **ACTIVIDAD DE LOS DENDRÍMEROS CATIÓNICOS COMO VECTORES NO VIRALES PARA EL TRANSPORTE DE ÁCIDOS NUCLEICOS EN PROCESOS DE TERAPIA GÉNICA FRENTE AL VIH.**

MATERIALES Y MÉTODOS

CÉLULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFÉRICA (PBMCs):

15 La sangre, de *buffy coats* procedentes de donantes sanos, se diluye 2 veces con solución salina tamponada con fosfato 6,7 mM (PBS, Bio-Whittaker®) y se procede a su centrifugación en gradiente de densidad (Ficoll-Isopaque®). Tras dicha centrifugación se recupera el halo que contiene las CMSP y se procede a dos ciclos de lavado-centrifugado posteriores con PBS (10 minutos a 1.500 r.p.m.). Las CMSP resultantes se resuspenden en medio de completo y en condiciones de cultivo.

DENDRÍMEROS

20 Los dendrímeros G1O3C2(NMe₃)₆, G2O3C2(NMe₃)₁₂, G3O3C2(NMe₃)₂₄, G4O3C2(NMe₃)₄₈ se corresponden con los compuestos **BDEF031**, **BDEF032**, **BDEF033** y **BDEF034** respectivamente, mientras que el dendrímero G2O3C2(NMe₃)₁₁(NHFITC) alude al compuesto **BDEF023**.

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LOS DENDRÍMEROS

25 Se utilizó un sistema de *screening* para determinar las concentraciones biocompatibles de las 4 generaciones de dendrímeros. Primero, se establecieron los límites de solubilidad de los dendrímeros de cada generación en agua. Se disolvieron los dendrímeros a concentraciones de 3 mM, 2 mM y 1 mM, siendo esta última la que mejor solubilidad presentaba sin la ayuda de factores físicos adicionales para su perfecta solubilización (vortex, calor, etc). Una vez seleccionada la concentración de partida de los dendrímeros, se procedió a evaluar su citotoxicidad por MTT.

35 Se utilizó el ensayo MTT con el fin de evaluar la actividad mitocondrial para el estudio de la toxicidad de las generaciones de dendrímeros en cultivos primarios de células mononucleares de sangre periférica ya que son la primera diana del VIH y las más fisiológicas (PBMCs). Esta técnica se utilizó para evidenciar efectos deletéreos sobre el metabolismo celular. Se trata de un ensayo colorimétrico basado en la capacidad selectiva de las células viables para reducir el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio (MTT, Sigma®) en cristales insolubles de formazán. Tras el tiempo deseado de incubación de las distintas poblaciones celulares con diferentes concentraciones de dendrímeros en placa de 96 pocillos (100.000 células/pocillo respectivamente), y con 3 pocillos como control positivo de inactividad celular [20% de dimetil sulfóxido (DMSO, Sigma®)], el sobrenadante que contenía dendrímero se retiró y se sustituyó por 200 µl de un medio de cultivo sin suero ni rojo fenol (Opti-MEM®). Además de los 200 µl de Opti-MEM®, se añadieron 20 µl de MTT filtrado previamente para conseguir su esterilidad (Azul de Tiazolil, Sigma®) en PBS a una concentración de 5 mg/ml (concentración final en pocillo de 0,5 mg MTT/ml). Después de 4 horas de incubación en condiciones de cultivo, se procedió a la centrifugación de la placa a 2.000 r.p.m. 10 minutos y a la posterior retirada del sobrenadante con el exceso MTT que no reaccionó. Los cristales de formazán se observaron al microscopio de contraste de fase y se disolvieron posteriormente con 200 µl de DMSO. La placa se agitó a 700 r.p.m. en un agitador Eppendorf® para asegurar la correcta disolución de dichos cristales.

45 La concentración de formazán se determinó por espectrofotometría utilizando un lector de placas a una longitud de onda de 570 nm con una referencia de 690 nm. El espectrofotómetro se calibró utilizando Opti-MEM® sin células. La viabilidad celular relativa (%) respecto del control (células sin tratar) se calculó en base a la fórmula: $[\text{A}]_{\text{test}} / [\text{A}]_{\text{control}} \times 100$. Cada concentración de dendrímero se ensayó por triplicado, siguiendo las directivas del ATCC. Se utilizó como control de lisis de las células Tritón x-100 al 0,2%.

FORMACIÓN DE LA UNIÓN siRNA/DENDRÍMERO: DENDRIPLEXES

60 Se realizaron ensayos para evaluar la capacidad de retención de pequeños ARN de interferencia (siRNA o ARNpi) con los distintos dendrímeros sinterizados. Para ello, se utilizó el ARNi siNEF (5'-GUGCCUGGCUAGAAGCACAdTdT-3', marcado con cianina 3 (cy3) en el extremo 5' de la hebra sentido y el siNEF antisentido: 3'-UGUGCUUCUAGCCAGGCACdTdT-5'. Los complejos se formaron en H₂O estéril y se almacenaron a 4°C. La concentración dependió en cada caso del ratio de cargas deseado (desde ratio 1:1 hasta 1:12, ver tabla 1). Para comprobar la formación de los complejos, con

los siRNA a una concentración de 100nM y valorar su total retención por parte del dendrímero, se realizaron electroforesis en las que se analizó la capacidad del dendrímero para evitar la migración del siRNA al polo positivo. El complejo formado en su totalidad se queda retenido en el pocillo o migra al polo negativo, según el ratio de cargas de cada complejo. Las mezclas se incubaron a 37°C durante 2 h y 24 h, se cargaron en un gel de agarosa al 2% con bromuro de etidio, y se corrieron a 90 V durante 30 min. Los geles se visualizaron con luz UV. La caracterización de la unión siRNA/dendrímero en los complejos se ha ejemplificado con los resultados obtenidos para los dendrímeros BDEF031, BDEF032, BDEF033, BDEF034.

Tabla 1

Ratio	siRNA/BDEF31		siRNA/BDEF32		siRNA/BDEF33		siRNA/BDEF34	
	siRNA	BDEF31	siRNA	BDEF32	siRNA	BDEF33	siRNA	BDEF34
1/0	0,1µM	0µM	0,1µM	0µM	0,1µM	0µM	0,1µM	0µM
1/1	0,1µM	0,7µM	0,1µM	0,35µM	0,1µM	0,175µM	0,1µM	0,0875µM
1/2	0,1µM	1,4µM	0,1µM	0,7µM	0,1µM	0,35µM	0,1µM	0,175µM
1/4	0,1µM	2,8µM	0,1µM	1,4µM	0,1µM	0,7µM	0,1µM	0,35µM
1/8	0,1µM	5,6µM	0,1µM	2,8µM	0,1µM	1,4µM	0,1µM	0,7µM
1/12	0,1µM	8,4µM	0,1µM	4,2µM	0,1µM	2,1µM	0,1µM	1,05µM

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE LOS COMPLEJOS siRNAs-DENDRÍMEROS

Tras obtener los resultados de los geles de retención, se seleccionaron los ratios siRNA Nef/dendrímero 1:8 y 1:12 y se llevó a cabo un ensayo de toxicidad por MTT para comprobar que los dendriplexes no eran tóxicos a esos ratios siguiendo el mismo procedimiento que en el apartado evaluación de toxicidad de los dendrímeros descrito anteriormente. Se llevó en paralelos el estudio de los dendrímero sólo y los complejos.

ENSAYO CO COMPETICIÓN DE EXCLUSIÓN CON HEPARINA

Posteriormente se realizó un ensayo de competición de exclusión con heparina para analizar las uniones entre los dendrímeros y el siRNA. Se realizaron con mezclas de dendriplexes (+/- ratio 1:8 y 1:12) de los dendrímeros BDEF031, BDEF032, BDEF033, BDEF034 con concentraciones variables de heparina (0,1, 0,2, 0,3 y 0,6 U/µg siRNA). La mezcla se corrió en un gel a 2% de agarosa durante 2 y 16 horas.

ENSAYOS DE INHIBICIÓN DEL VIH

a) Preparación de la cepa X4 VIH-1_{NL4-3}

El aislado viral X4 VIH-1_{NL4-3} es una cepa viral de laboratorio establecida y se utilizaron células MT-2 (línea celular de leucemia de células T con ADN de HTLV-1 integrado, que se obtuvieron del American Type Culture Collection (ATCC) para la expansión del virus. Se lavaron 2x10⁶ células MT-2 dos veces con medio completo (RPMI 1640 (Gibco) suplementado con con 10% de Suero Fetal de Ternera (SFT), 2mM L-glutamina y antibióticos (1% cloxaciclina, 1% ampicilina y 0,32% gentamicina)] en placas de 24 o 96 pocillos, en condiciones de cultivo (37°C en una atmósfera de 5% CO₂ y 95% de humedad relativa) y se transfirieron a un tubo cónico de 15 ml a una concentración de 2x10⁶ células/ml en medio completo. Posteriormente, se añadió VIH-1_{NL4-3} a una concentración de 1 partícula por célula o lo que es lo mismo, 1 M.O.I. ("Multiplicity Of Infection"). Se cultivaron las MT-2 con el virus durante 2 horas en condiciones de cultivo, agitando el cultivo cada 15-30 minutos. Finalmente se lavaron los cultivos (células-virus) dos veces para retirar el virus no integrado en el genoma celular. Las células se transfirieron a un pocillo de placa de seis pocillos en un volumen de 3-4 ml. Se dejó en cultivo durante 2-3 días y se observó la presencia de sincitios en el pocillo. Cuando la presencia de sincitios alcanzó un 80-90% de producción, se añadieron 12 ml de medio completo con 20x10⁶ MT-2 y se dispensaron en placa petri. A los 2-3 días, se centrifugó todo el volumen y se recogió el sobrenadante. Se añadieron 12 ml de medio completo con 20x10⁶ MT-2 a las células anteriores (MT-2 infectadas) y se dispensaron en placa petri. Se repitió este proceso hasta 3 veces. El sobrenadante se alicuotó y se almacenó en un tanque de nitrógeno líquido, para posteriormente ser titulado.

b) Titulación de los virus

El aislado viral VIH-1_{NL4-3} se tituló en la línea celular MT-2. Se cultivaron 2×10^4 células MT-2 con medio completo en placas de 96 pocillos y se añadieron 40 μ l de la preparación viral a distintas concentraciones, para lo que se realizaron las correspondientes diluciones. Se dispusieron las diluciones por octuplicado y se mantuvieron en condiciones de cultivo durante una semana. Transcurrido este tiempo se procedió a la lectura de la titulación por visualización del efecto citopático. El título se calculó aplicando la fórmula de Spearman-Kärber. También se tituló mediante cuantificación de proteína p24 por un inmunoensayo enzimático (ELISA p24. INNOTEST™ HIV antigen mAB, Innogenetics®) con el que se establece la relación partículas infectivas por ml y μ g de virus por ml. El aislado viral VIH-1_{Ba-L} se tituló mediante cuantificación de proteína p24 por ELISA. Para asegurar la pureza del virus, las alícuotas descongeladas se filtraron a través de filtros de 0,22 μ m antes de la cuantificación.

c) Infección in vitro de los cultivos células mononucleares de sangre periférica (PBMCs)

Las PBMCs se estimularon durante 48 horas con 2 μ g/ml de PHA (fitohemaglutinina) y 50 UI de IL-2 (interleuquina 2), para provocar una activación policlonal; a las 48 horas se lavan las células con PBS. La concentración deseada de células se incubó con el número de partículas de VIH deseado en medio completo durante 2 horas en condiciones de cultivo. Tras este tiempo se recogen las células del cultivo y se lavan tres veces con PBS para eliminar el virus no integrado en el genoma celular. A continuación, las PBMC previamente infectadas se colocan en una placa de 96 pocillos (2×10^5 células por pocillo) en medio completo (200 μ l por pocillo) y se les añade los distintos complejos a ratio 1:8 (en este caso se ponen como ejemplos el siNef/BDEF33 y siNef/BDEF34. Como controles se usan los fármacos AZT (Zidovudina®), inhibidor de la retrotranscriptasa análogo de nucleósido y T20 (Fuzeon®), inhibidor de la entrada viral, en particular de la fusión. Tras la adición de los dendrímeros se incubó a 37°C y 5% CO₂ durante 24 horas. Transcurrido el tiempo se recoge el sobrenadante para cuantificar antígeno p24 por ELISA.

ENSAYO DE BIODISTRIBUCIÓN

Se utilizaron hembras de la cepa de ratones BALB/c (H-2d) de 4 a 8 semanas de edad. Los ratones fueron inyectados en la vena de la cola con el dendrímero BDEF023 a concentraciones de 1mg/kg, 5 mg/kg, 40 mg/kg y 80 mg/kg durante 30 min y 1 hora, BDEF023 a concentración de 20mg/Kg, siRNA Nef marcado con Cy5.5 a concentración de 2 μ M y el complejo siRNA Nef./BDEF023. Posteriormente se sacrificaron a los animales y se estudió la emisión de fluorescencia en bazo, hígado, riñón y cerebro en el IVIS Lumina (Xenogen).

Se cuantificó la intensidad de la fluorescencia y se observó que tanto en bazo como hígado, riñón y cerebro había un incremento de la fluorescencia cuando fueron tratados durante 1 hora hasta la concentración de 40 mg/kg. En la Figura 6 se muestran los resultados obtenidos en bazo. Sin embargo cuando se trataron a los ratones durante 30 min con el dendrímero no se observó fluorescencia a concentraciones de 1 y 5 mg/kg, observándose un incremento a partir de 40 mg/kg, siendo la máxima expresión a 80 mg/kg (Fig. 6).

Posteriormente se estudió la biodistribución del dendriplex, complejo dendrímero BDEF023 y el siRNA Nef marcado con Cy5.5. Las concentraciones seleccionadas fueron 20 mg/kg de dendrímero al que se le unía por fuerzas electrostáticas el siRNA Nef marcado con Cy5.5 a concentración de 2 μ M. El dendriplex se observó en bazo, hígado, riñón y cerebro, aunque se pone como ejemplo el bazo.

RESULTADOS

Viabilidad celular

Se realizó un ensayo MTT tras 24 horas de tratamiento de las PBMCs con los dendrímeros BDEF31, BDEF32, BDEF33 y BDEF34 observando más de un 80% de viabilidad de las mismas cuando los dendrímeros se utilizaban a las concentraciones de 20 μ M para BDEF31, 5 μ M para BDEF32 y 1 μ M para BDEF33 y BDEF34. El control de células tratadas con una molécula inerte como el dextrano no mostró toxicidad y el control positivo de muerte celular DMSO sí mostró toxicidad (Fig. 1).

Formación complejo dendrímero/siRNA

Tras la formación de dendriplexes tal como se describe en materiales y métodos, se seleccionaron los ratios 1:12 para los complejos siRNA-Nef -BDEF31 y siRNA-Nef-BDEF32 y ratio 1:8 para los complejos siRNA-Nef- BDEF33 y siRNA-Nef-BDEF34. A ratios inferiores, se observa menor unión caracterizada por una menor expresión de banda a nivel del siRNA a partir del ratio 1:2 (Fig. 2).

Como se muestra en la Fig. 3 tras 24 horas de tratamiento con los distintos dendriplexes las PBMC fueron viables, utilizando como control de viabilidad dextrano (Dx) y de muerte celular o toxicidad DMSO.

- 5 Además, se observó la estabilidad de los complejos por un ensayo de competición con heparina en un gel de agarosa al 2% donde se muestra la banda de siRNA que queda liberado de las distintas generaciones del dendrímero ya que éste se una a la heparina (Fig. 4A-4D).

Inhibición de la replicación del VIH

- 10 Las PBMCs previamente estimuladas con PHA se infectaron con 20ng/1x10⁶ células con VIH-NL4.3 durante 2 h. Posteriormente se añadieron los dendriplexes siNef/BDEF33 y siNef/BDEF34 y los antirretrovirales AZT y T20 como controles positivos de inhibición del VIH durante 24 h y se recogió el sobrenadante de los cultivos para cuantificar por ELISA la producción de Agp24 por ELISA. BDEF33 Y BDEF34 mostraron una capacidad de inhibición del VIH del 85% y 65%, respectivamente. Este dato
15 confirmaría que podrían tener una aplicación terapéutica frente al VIH. La inhibición observada debida a los dendriplexes fue mayor cuando se utilizó la cuarta generación siNEF/ BDEF34 con un 35% que cuando se utilizó el siRNA/BDEF33 que la inhibición fue del 15%. (Fig. 5).

Biodistribución del dendrímero/dendriplex en bazo de ratón

- 20 En la Figura 6 se muestran los resultados obtenidos en bazo tras inyectar en la cola de los ratones BALB/c 40 mg/kg del dendrímero sólo. Sin embargo cuando se trataron a los ratones durante 30 min con el dendrímero no se observó fluorescencia a concentraciones de 1 y 5 mg/kg, observándose un incremento a partir de 40 mg/kg, siendo la máxima expresión a 80 mg/kg.
- 25 La presencia del dendrímero, siRNA y dendriplex en el bazo de un ratón fue observada en el IVIS Lumina (Xenogen) tras 1 y 24 horas de tratamiento. Se observó mayor marcaje cuando se utiliza el dendriplex. Los datos indican que podría ser posible la utilización de los dendriplexes *in vivo* y por lo tanto podría llegar a tener aplicación en distintas terapias.

30 **ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE DENDRÍMEROS ANIÓNICOS COMO AGENTES ANTIVIRALES FRENTE AL VIH.**

MATERIALES Y MÉTODOS

35 CÉLULAS

- Human Endometrial Carcinoma cells (HEC-1A): línea celular endometrial humana, derivada de un adenocarcinoma humano de endometrio. Se obtuvieron del American Type Culture Collection (ATCC). Las HEC-1A se cultivaron en medio completo [RPMI 1640 (Gibco) suplementado con 10% de Suero Fetal de Ternera (SFT), 2mM L-glutamina y antibióticos en placas de 24 o 96 pocillos o transwell de 12
40 pocillos con soporte permeable de policarbonato de 0,4 µm de poro (Costar, Cambridge, MA), en condiciones de cultivo (37°C en una atmósfera de 5% CO₂ y 95% de humedad relativa).

- Células Mononucleares de Sangre Periférica (PBMC): La sangre se obtuvo de *buffy coats* procedentes de donantes sanos. Dicha sangre se diluye 1/2 con solución salina tamponada con fosfato 6,7 mM (PBS, Bio-Whittaker®) y se procede a su centrifugación en gradiente de densidad (Ficoll-Isopaque®). Tras dicha centrifugación se recupera el halo que contiene las PBMC y se procede a varios ciclos de lavado-centrifugado posteriores con PBS (10 minutos a 1500 r.p.m.) para la purificación de las mismas. Las PBMC resultantes se resuspenden en medio de cultivo completo.

- 50 VK2/E6E7: Línea celular humana de epitelio vaginal. Obtenida del American Type Culture Collection (ATCC), se cultivaron en Keratinocyte-Serum Free médium (Gibco) con 0.1 ng/ml EGF humana, 0.05 mg/ml extracto de pituitaria bovina y 44,1mg/l de cloruro cálcico (concentración final 0,4 mM), en diferentes formatos de placa (6, 24 o 96 pocillos, transwells) y en condiciones de cultivo.

- 55 TZM.bl: Expresa los marcadores CD4 y CCR5, y los genes de la luciferasa y β-galactosidasa bajo el control del promotor de HIV-1. Es muy sensible a la infección por aislados HIV-1. Su medio de cultivo es DMEM (90%), 10% FBS, 100 u. de penicilina y 0,1 mg/ml de estreptomina.

- 60 HeLa: línea celular epitelial humana, procedente de un adenocarcinoma de cérvix. Se obtuvieron a través del NIH AIDS Research and Reference Reagent Program. Crecida en "Dulbecco's Modified Eagle Medium" suplementado con 5% SFT, 1% de penicilina/estreptomina, y 2 mM de L-glutamina a 37°C en una atmósfera de 5% de CO₂.

DENDRÍMEROS

Se utilizan los dendrímeros descritos en el apartado anterior. Y además los dendrímeros G₂SiC₃(SO₃Na)₁₆, y, G₂SiC₃(CO₂Na)₁₆ que se corresponden con los compuestos **BDMG017** y **BDMG018**, respectivamente.

5

ESTUDIO DE VIABILIDAD CELULAR

La técnica empleada para el estudio de las concentraciones a la que los dendrímeros BDMG017 y BDMG018 eran viables fue el MTS que mide la citotoxicidad en relación a la actividad mitocondrial. Este método se aplicó para el estudio de la toxicidad de la segunda generación de dendrímeros (desde 1 a 1000 µM) en PBMCs y distintas líneas celulares: HEC-1A, HeLa, T2M.bl y VK2.

10

Esta técnica se utilizó para evidenciar efectos deletéreos de los dendrímeros sobre el metabolismo celular. Se trata de un ensayo colorimétrico basado en la capacidad selectiva de las células viables para reducir el (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium) (Promega) en cristales insolubles de formazán. Tras el tiempo deseado de incubación de las distintas poblaciones celulares con diferentes concentraciones de dendrímeros en placa de 96 pocillos, y con 3 pocillos como control positivo de inactividad celular [10% de dimetil sulfoxido (DMSO, Sigma). Tras el tiempo de incubación con los dendrímeros, se añadió la mezcla del MTS según las especificaciones del fabricante. La concentración de formazán se determinó por espectrofotometría utilizando un lector de placas a una longitud de onda de 490 nm. La viabilidad celular relativa (%) respecto del control (células sin tratar) se calculó en base a la fórmula: [A] test / [A] control x 100. Cada concentración de dendrímero se ensayó por triplicado, siguiendo las directivas del ATCC.

15

20

INTERNALIZACIÓN DEL VIH-1 EN CÉLULAS HEC-1A.

Se cultivaron 100.000 células HEC-1A en placas de 12 pocillos en medio de cultivo. Para estudiar la internalización del VIH en HEC-1A se pre-trataron las células con los dendrímeros BDMG017 y BDMG018 a dosis de 10 µM y 100 µM durante 1 hora, antes de llevar a cabo la infección. Una vez cumplido el tiempo se procedió a infectar las HEC-1A con los aislados virales X4 VIH-1_{NL4.3} y R5 VIH-1_{BaL} a 100 ng de VIH/10⁶ células durante dos horas. Tras ese periodo de tiempo se procedió a lavar las células con PBS estéril y se procedió a la lisis celular mediante Tritón x-100 0,2% durante 40 minutos a 37°C. Se cuantificó el Agp24 del lisado celular por ELISA según las instrucciones del ensayo.

25

30

PRE- TRATAMIENTO DE PBMC

Se utilizaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC), estimuladas con PHA e IL-2, dispensadas a razón de 2x10⁵ células en 200 µL de medio de cultivo completo en pocillos de placa p96 de fondo plano. Para el experimento de pre-tratamiento, se trataron las células a las concentraciones de 10µM y 100µM de dendrímeros BDMG017 y BDMG018 durante 1 hora antes de la infección con 10 ng del aislado viral VIH-1_{NL4-3} por millón de células durante 2 horas en condiciones de cultivo. Tras este tiempo, se lavó la placa tres veces con PBS y se incubó en condiciones de cultivo. La concentración de VIH en el sobrenadante de los cultivos de PBMC a los 3 días se cuantificó por ELISA de p24 según las instrucciones del kit.

35

40

POST- TRATAMIENTO DE PBMC

Las PBMC se infectaron primero con los aislados virales X4 VIHNL4.3 y R5 VIHBaL durante 2 horas, usándose las mismas condiciones experimentales que en el experimento de pre-tratamiento. Tras este tiempo, se lavó tres veces la placa de cultivo con PBS para eliminar el exceso de virus y se trataron las células con los dendrímeros BDMG017 y BDMG018. A los 3 días se recogió el sobrenadante del cultivo y se cuantificó la infección viral mediante un ELISA de p24.

45

50

ResultadosEnsayo de viabilidad

En las distintas líneas celulares se realizó un ensayo MTS a distintas concentraciones de dendrímeros y se observó que a 100 µM el dendrímero BDMG017 no resultaba tóxico en ninguna de las células utilizadas (Fig.7A). Los resultados con el dendrímero BDMG018 fueron similares, siendo no tóxico por debajo de la concentración de 100 µM para las líneas celulares HEC-1A, HeLa y PBMC, mientras que para el resto, la dosis no tóxica fue la de 10 µM (Fig. 7B). Se escogió el límite de 80% de viabilidad como rango para establecer la toxicidad o no de los distintos compuestos

55

60

Ensayos de internalización

5 Para su posible uso como microbicidas, se evaluó la capacidad de los dendrímeros BDMG017 (SiG2SSO3) y BDMG018 (SiG2SCBX) para interaccionar con las partículas virales en el proceso de adhesión de éstas a la superficie de la membrana celular. Los dendrímeros actuarían como una barrera física en la prevención de la infección por VIH de las células endometriales, bloqueando el paso del virus a través de las mucosas y la infección de otras células dianas como la CMSP.

10 Para evaluar si los dendrímeros impiden la adhesión de los virus a la superficie celular y la capacidad de éstos de frenar la internalización del virus en HEC-1A, se diseñó un experimento con el BDMG017 y BDMG018. El uso tópico de estas moléculas hace necesario evaluar si los tiempos de tratamiento previos a la infección (pre-tratamiento) son limitantes a la hora de comprobar la eficacia. Se realizaron ensayos a diferentes tiempos y se estableció un pre-tratamiento de 1 h en todos los experimentos. Como controles de la inhibición de adhesión se utilizó el antirretroviral T20 (un inhibidor de la fusión del VIH a las células debido a su unión a la gp41 de VIH); un antagonista específico del CXCR4 que además bloquea las variantes T-trópicos y los dual-trópicos (R5/X4) las cuales necesitan del CXCR4 para poder entrar a las células, el AMD3100 o Biciclamo; un compuesto no peptídico que interactúa con el CCR5, es un derivado del amonio cuaternario llamado TAK-779; un antagonista de los co-receptores CCR5 utilizado como fármaco en el TARGA, el Maraviroc. En la figura 8 se puede ver el efecto que tienen los dendrímeros en la entrada del virus en las células de epitelio vaginal.

20 Para reproducir de la mejor forma posible la función que el dendrímero aniónico desarrollaría en la superficie del endometrio y estudiar el paso de los viriones a través de la mucosa estratificada del epitelio vaginal, se utilizaron dispositivos de transwell que permiten recrear el fenómeno de la *transcitosis* (transporte de macromoléculas desde un espacio extracelular a otro a través del citoplasma de una célula por medio de una vesícula endocítica) debido a la posibilidad de formar una monocapa perfecta de células adherentes en su interior y recolectar información de los sobrenadantes de la cara apical y basolateral de la monocapa. Se usaron virus R5 ya que son las cepas que aparecen en los primeros momentos de la infección (también se uso virus tipo X4).

30 Ensayos de inhibición

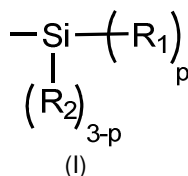
30 En la Fig. 9 los resultados obtenidos en pre-tratamiento, con los dendrímeros BDMG017 y BDMG018 fueron muy significativos, ya que ambos dendrímeros protegen mas de un 90% la infección de las PBMC que son la primera diana del virus, a las concentraciones mas bajas de 10µM. Este efecto se observó con los dos dendrímeros y ambos aislados virales VIHNL.4 y VIHBa. En la misma figura 9 podemos observar los resultados obtenidos cuando primero infectamos las PBMC y luego las tratamos con los dendrímeros, en esta situación también se observa entre un 25-50% de inhibición de la replicación de los dos aislados virales R5 y X4, aunque no es tan drástica como cuando el dendrímero se utiliza como pre-tratamiento. Estos datos claramente indican que ambos dendrímeros podrían ser utilizados como microbicidas, aunque deben realizarse mas experimentos *in vitro*.

40 **ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE DENDRÍMEROS CATIÓNICOS Y ANIÓNICOS FRENTE A LA LEISHMANIA.**

45 Se probaron dendrímeros carbosilanos (BDEF031; BDEF032; BDEF033 y BDEF0347) en explantes esplénicos de ratón Balc/c infectados con *Leishmania infantum* BCN-150 expresando la proteína fluorescente IFP1.4. Los resultados después de 72 h de incubación muestran una concentración inhibitoria de IC50 de 0,84 ± 0,20; 1,15 ± 0,42; 0,21 ± 0,04; 0,13 ± 0,003 µM respectivamente. El mismo tipo de ensayo utilizando explantes esplénicos no infectados, o cultivos celulares en macrófagos murinos Raw 264.7 y hepatocarcinoma celular humano HepG-2, obteniendo valores de IC50 21,66 ± 4,3; 4,99 ± 0,4; 8,41 ± 1,41 y 2,84 ± 1,01 µM respectivamente. Los índices de selectividad IC50 no infectado /IC50 infectado son de 25; 4,33; 40 y 23. Estos resultados nos indican que dichos dendrímeros pueden utilizarse en futuros ensayos con fines terapéuticos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto dendrítico carbosilano que comprende:
 -una capa externa, que consiste, total o parcialmente, en unidades iguales o diferentes del grupo de fórmula (I):



- 10 donde: R₂ es un grupo alquilo (C₁-C₄),
 p es un número entero y varía entre 1 y 3, y
 R₁ es el siguiente grupo -(CH₂)_x-S-(CH₂)_y-R₃;
 x representa un número entero que varía de 2 a 5;
 y representa un número entero que varía de 1 a 10; y
 15 R₃ es un grupo -OH, -SO₃H, -OSO₃H, -COOR', -NR''R''', donde R', R'' y R''',
 representan de manera independiente un grupo alquilo (C₁-C₄) o un hidrógeno;
 o cualquiera de sus sales.
- 20 2. Compuesto según la reivindicación anterior, donde p es 2.
 3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R₂ es un grupo metilo.
 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde x es 2 ó 3.
- 25 5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R₃ es un grupo -N(CH₃)₂.
 6. Compuesto según la reivindicación anterior, donde y es 2.
- 30 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R₃ es un grupo -CO₂H o -
 CO₂Me.
 8. Compuesto según la reivindicación anterior, donde y es 1 ó 2.
- 35 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R₃ es un grupo -SO₃H o -
 OSO₃H.
- 40 10. Compuesto según según la reivindicación anterior, donde y es 2 ó 3.
 11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde en la capa externa además
 comprende un grupo R₁ donde al menos uno de los grupos R₃ es un grupo R₃ diferente al resto de
 grupos R₃ que forman la capa externa del compuesto dendrítico, un grupo -NHR₅ o un grupo -R₅, y
 donde dicho R₅ es un grupo director, una molécula etiqueta, preferiblemente un fluoróforo, o un
 principio activo.
- 45 12. Compuesto según la reivindicación anterior, donde R₅ es un fluoróforo que se selecciona de lista
 que comprende fluoresceína, rodamina y dansilo.
 13. Compuesto según la reivindicación anterior, donde dicho compuesto es un dendrímero o una cuña
 dendrítica.
- 50 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho compuesto es un
 dendrímero que comprende un núcleo polifuncional seleccionado entre un grupo sililo o un
 polifenol.
- 55 15. Compuesto según la reivindicación anterior, donde el polifenol es 1,3,5-trihidroxibenceno.
 16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde dicho compuesto es una cuña
 dendrítica con un punto focal seleccionado del grupo -(CH₂)_z-R₄; donde z es un número entero que
 varía de 1 a 10 y R₄ es grupo seleccionado de la lista que comprende -OH, -SH, Br, -COOR₄'', -

NR₄'R₄'', ftalimida, -N₃, -O-CH₂-CCH, -O-CCH, -NHR₅, R₅, -SCOCH₃ o - *p*-O- C₆H₄-(CH₂)_x-OH donde R₄' y R₄'' representan de manera independiente un grupo alquilo (C₁-C₄) o un hidrógeno, x' es un valor entero que varía de entre 1 a 4 y R₅ esta descrito en cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12.

- 5
17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho compuesto es catiónico, cuando R₃ es un grupo amino, o aniónico para el resto de grupos R₃ descritos en la reivindicación 1.
- 10
18. Compuestos según la reivindicación anterior, donde dicho compuesto está en forma de sal.
- 15
19. Procedimiento de obtención de los compuestos descritos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende una reacción tiol-eno o tiol-ino, entre un precursor de dicho compuesto con olefinas o alquinos terminales, respectivamente, y el grupo tiol SH-(CH₂)_y-R₃, donde R₃ e y están descritos en la reivindicación 1.
- 20
20. Procedimiento según la reivindicación anterior, donde dicha reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente polar y preferiblemente en presencia de un fotoiniciador.
- 20
21. Uso de los compuestos catiónicos descritos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, como vector no viral.
- 25
22. Uso según la reivindicación anterior, donde el vector no viral es empleado para la transfección o internalización de material nucleico en procesos de terapia génica.
- 25
23. Uso según la reivindicación anterior, donde el material nucleico se selecciona entre oligonucleotidos, siRNA o ADN.
- 30
24. Uso de los compuestos descritos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la elaboración de un medicamento.
- 35
25. Uso de los compuestos descritos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades causadas por un microorganismo.
- 35
26. Uso según la reivindicación anterior, donde la enfermedad es causada por el VIH.
- 40
27. Uso de los compuestos descritos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de leishmaniasis.
- 40
28. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
- 45
29. Composición farmacéutica que además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o otro principio activo, preferiblemente un antibiótico, antiinflamatorio o antiviral.
- 50
30. Vector no viral que comprende al menos un compuesto catiónico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
- 50
31. Vector según la reivindicación anterior, que además comprende material nucleico.
- 55
32. Vector según la reivindicación anterior, donde el material nucleico se selecciona de entre oligonucleotidos, siRNA o ADN.
- 55
33. Uso del vector no viral según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, para la elaboración de un medicamento.
- 60
34. Uso del vector no viral según cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la infección por VIH o del cáncer en terapia génica.
- 60
35. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, como vehículo de transporte de moléculas.

36. Uso según la reivindicación anterior, donde la molécula es aniónica o catiónica.
37. Uso según la reivindicación anterior, donde la molécula es un fármaco, preferiblemente un antibiótico.
- 5
38. Uso del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, como agente biocida.

Fig. 1A

MTT 24 horas PBMCs

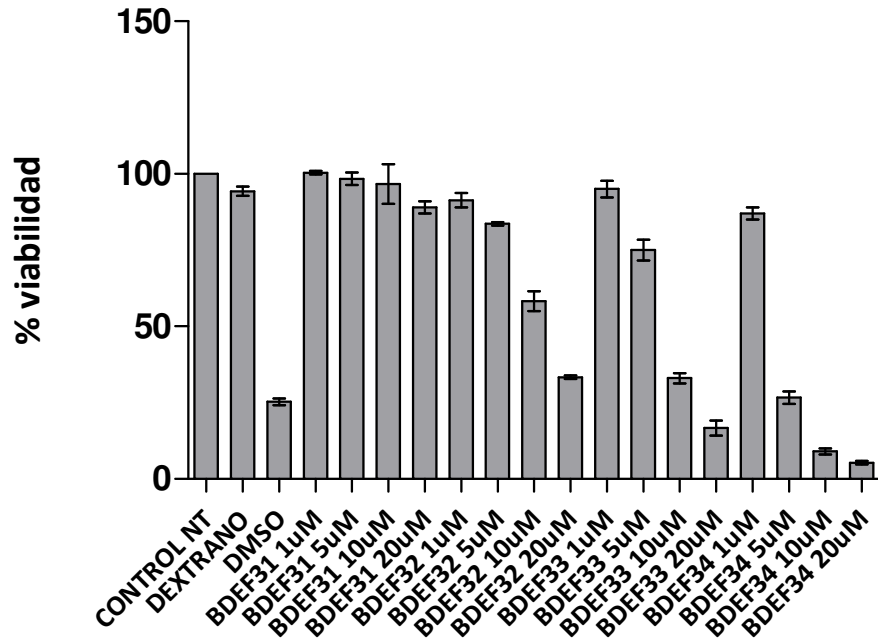


Fig. 1B

BDEF023 (PBMC) 48h

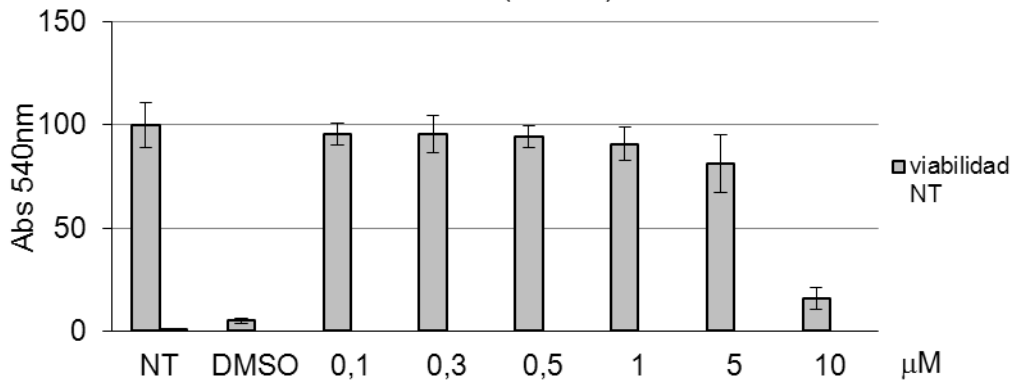


Fig. 2A

2 horas

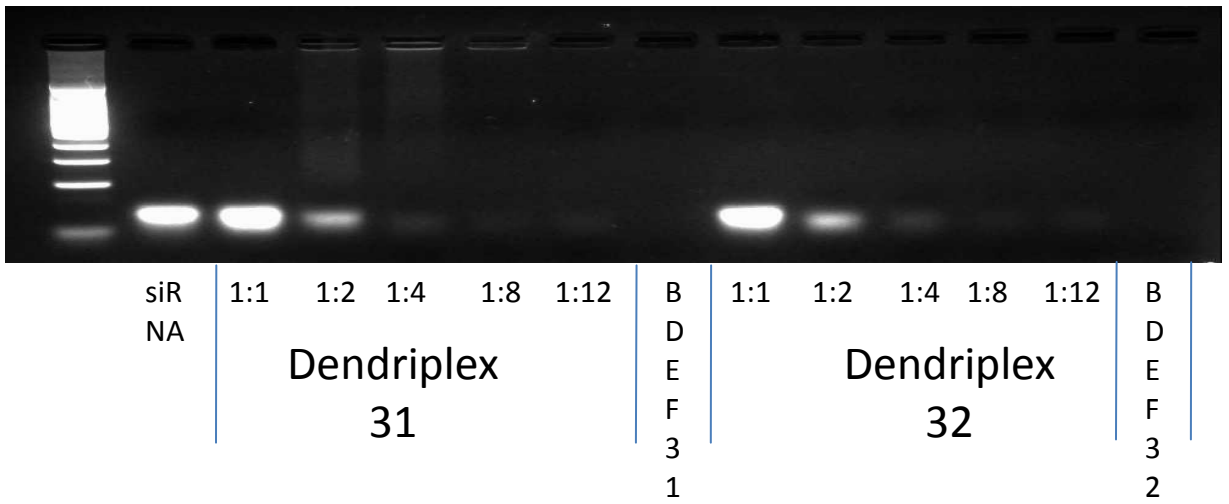


Fig. 2B

24 horas

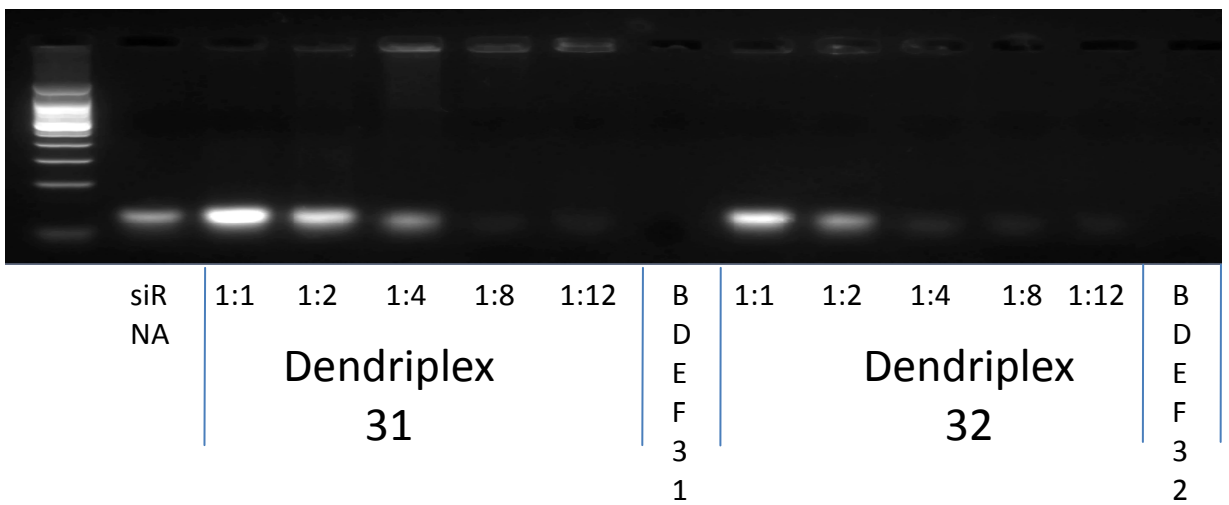


Fig. 2C

2 horas

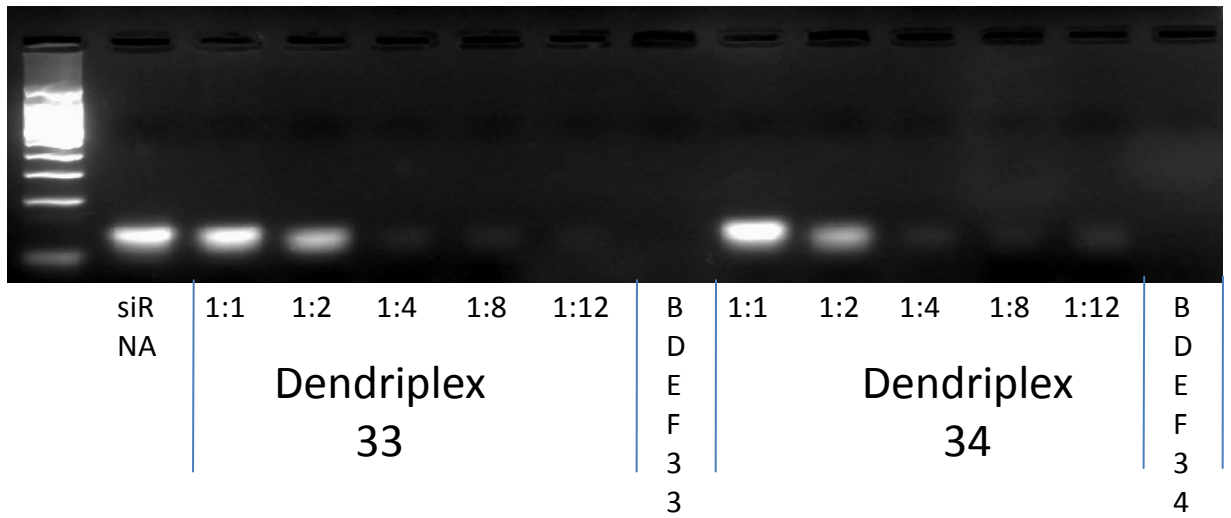


Fig. 2D

24 horas

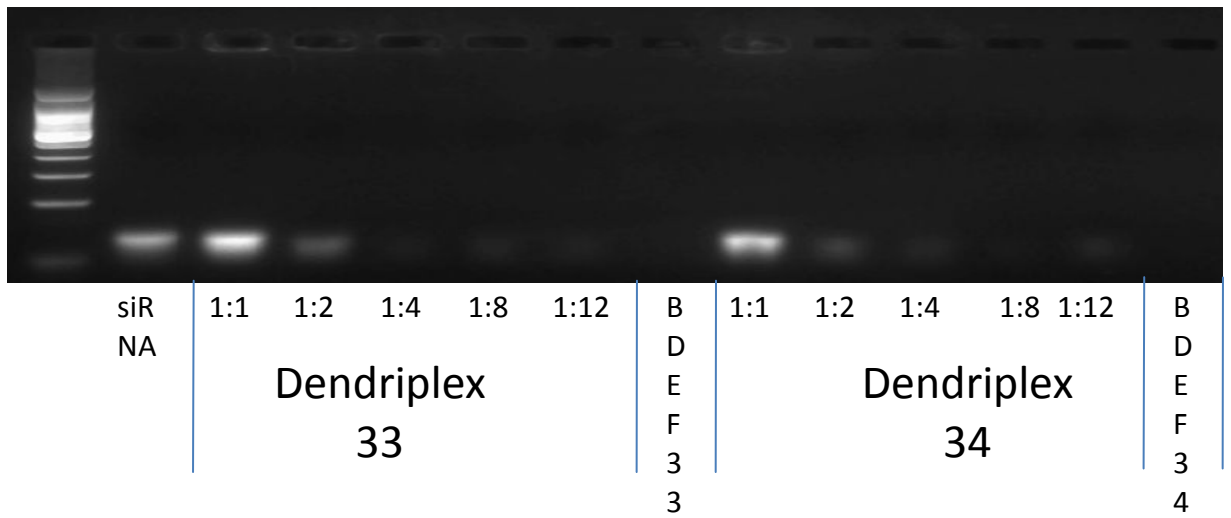


Fig. 3

MTT
Dendriplex 24 horas PBMCs

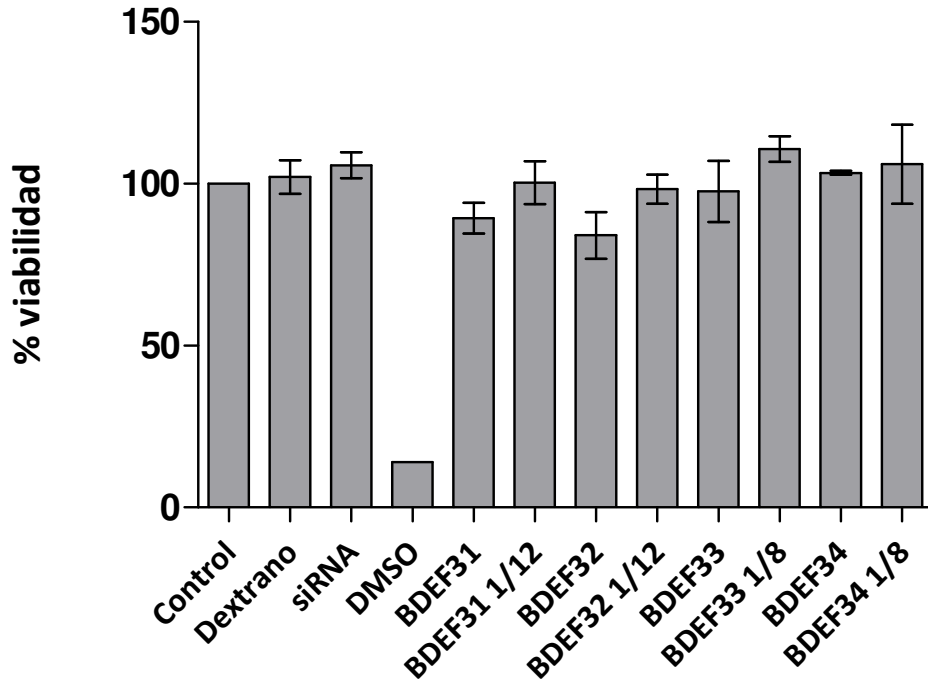


Fig. 4A

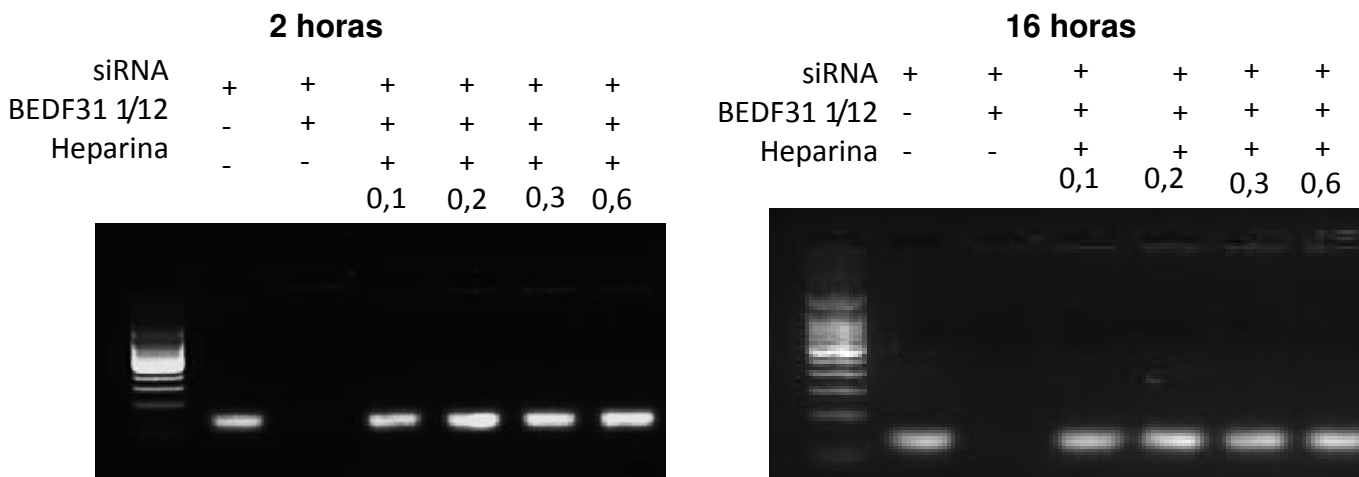


Fig. 4B

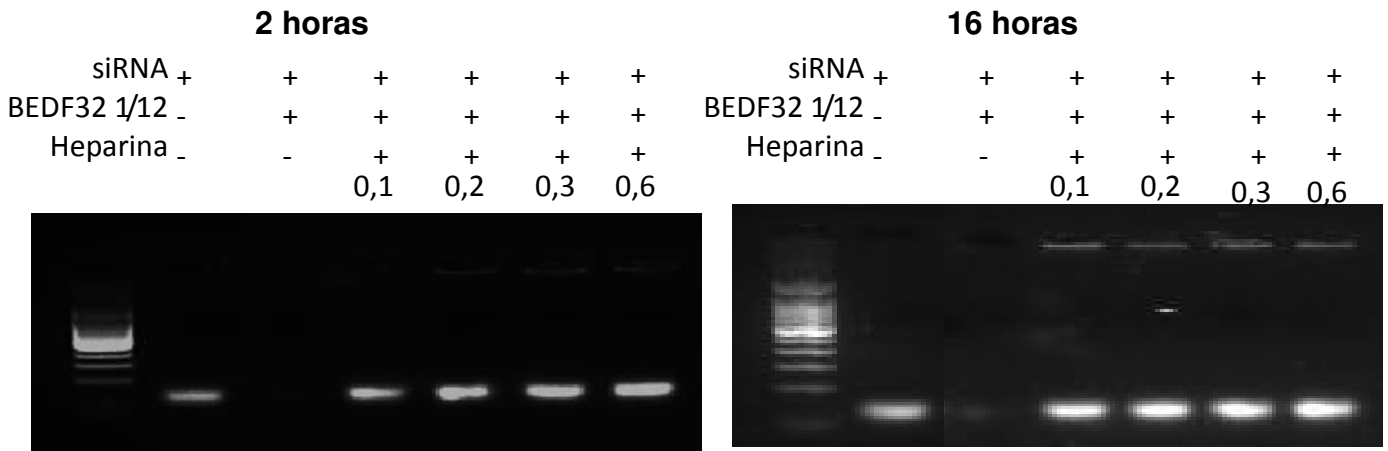


Fig. 4C

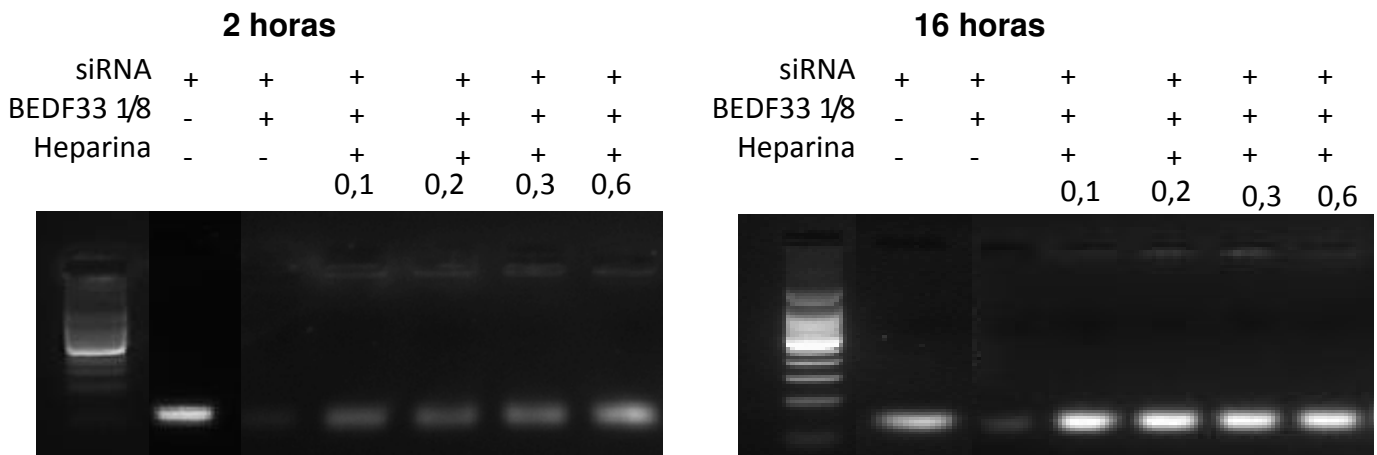


Fig. 4D

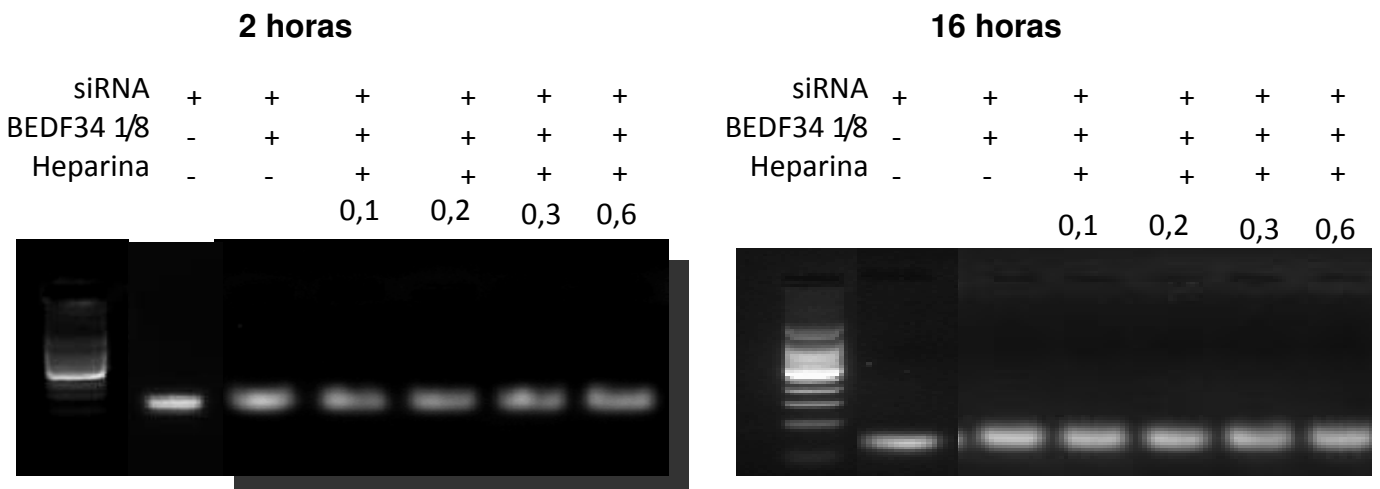


Fig. 5

Ensayo de inhibición VIH postratamiento

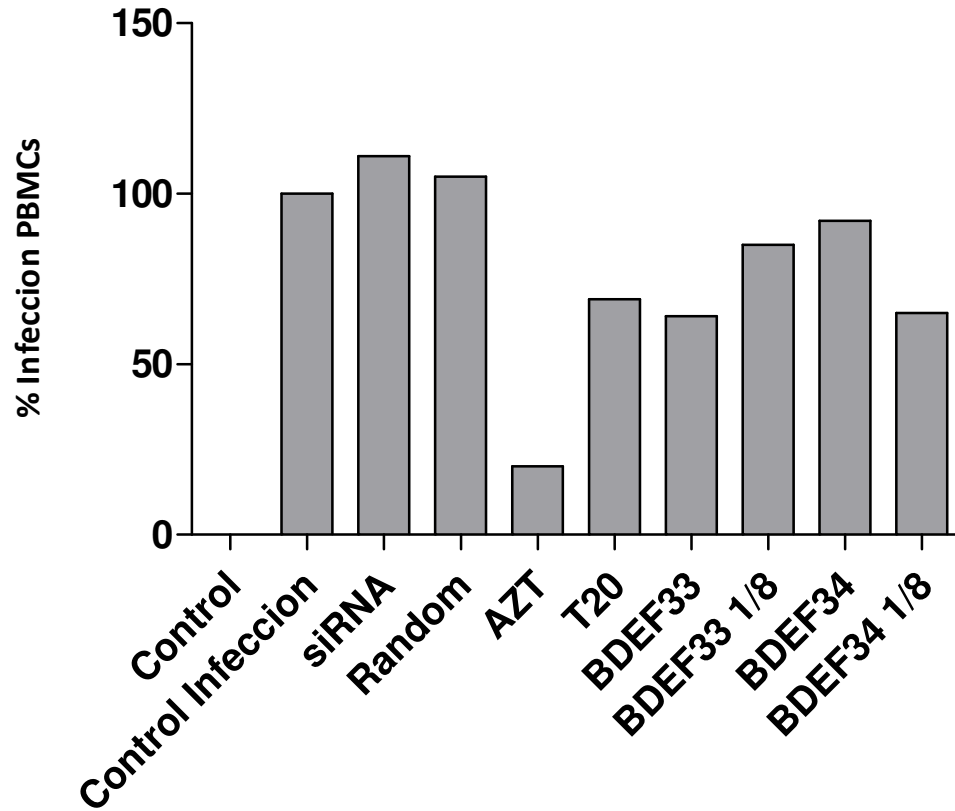


Fig. 6

Bazos FITC

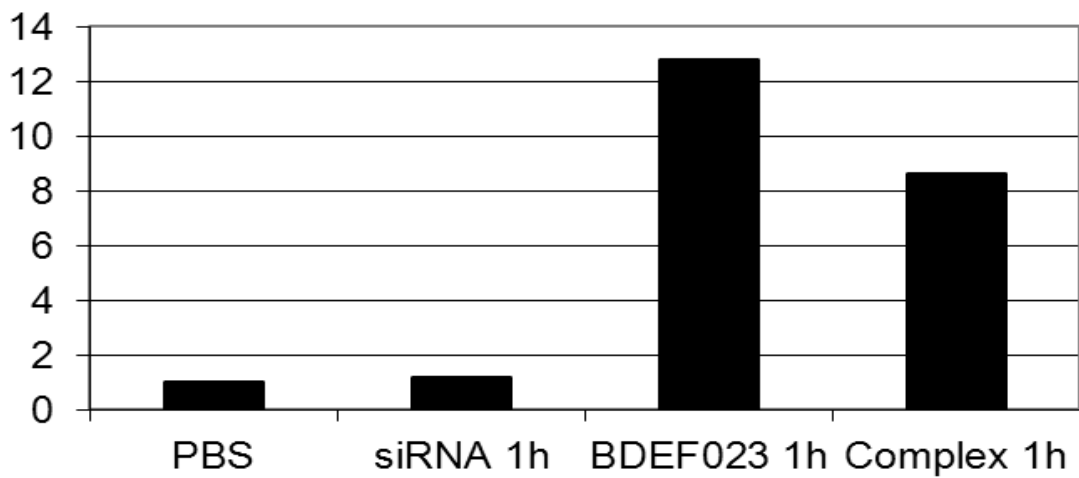


Fig. 7A

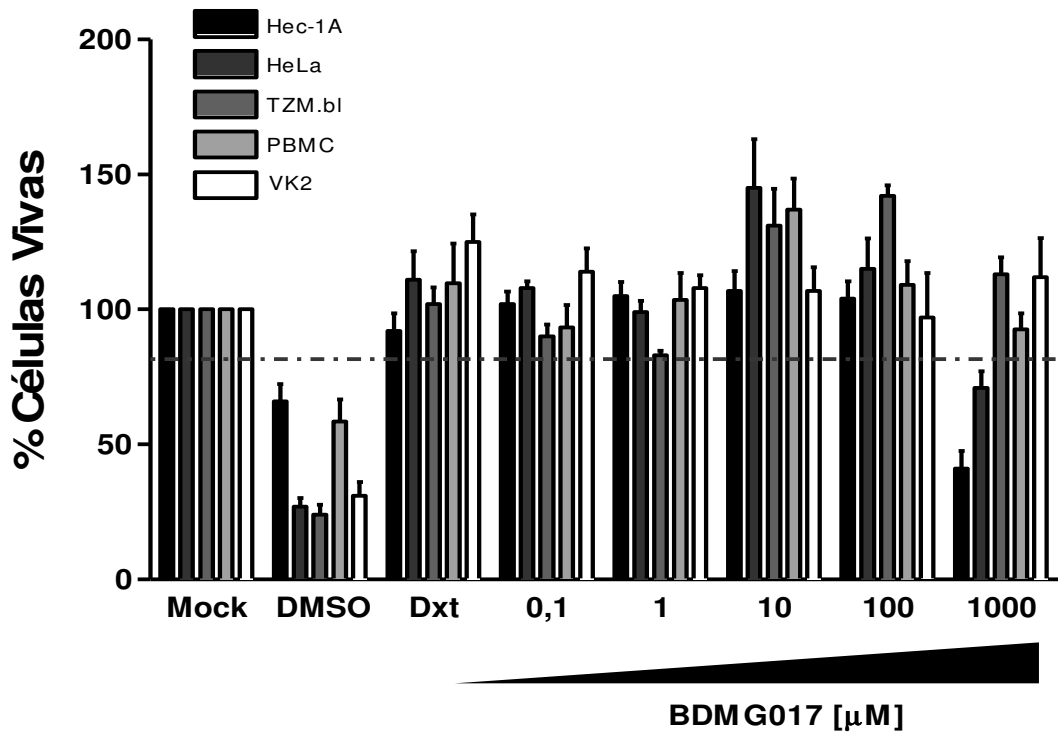


Fig. 7B

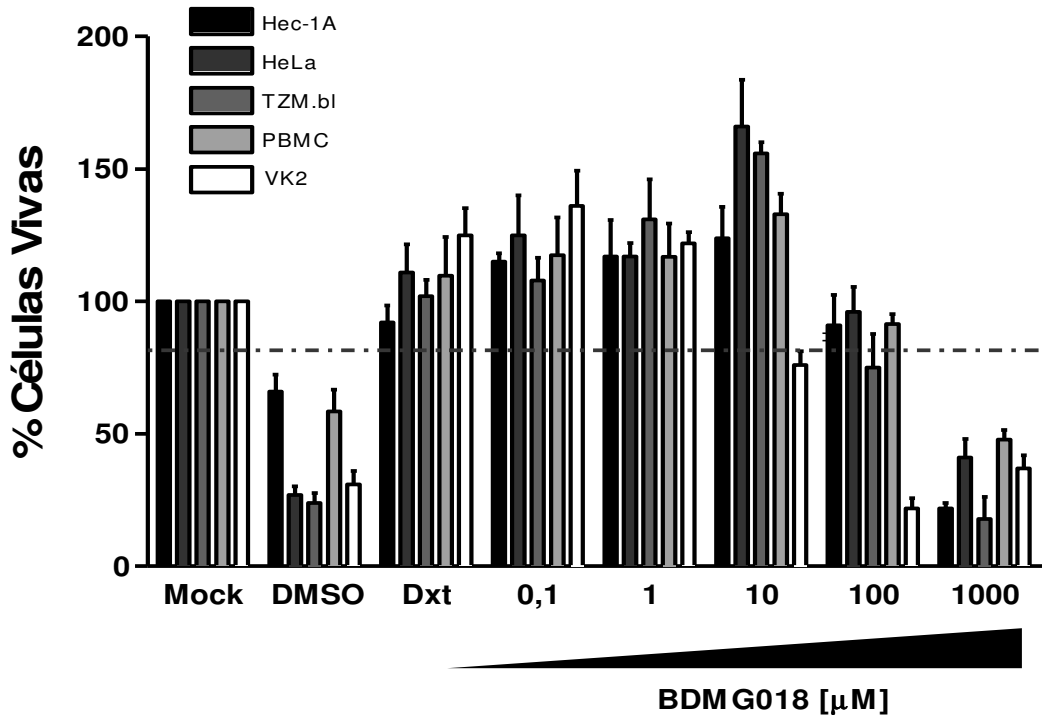


Fig. 8A

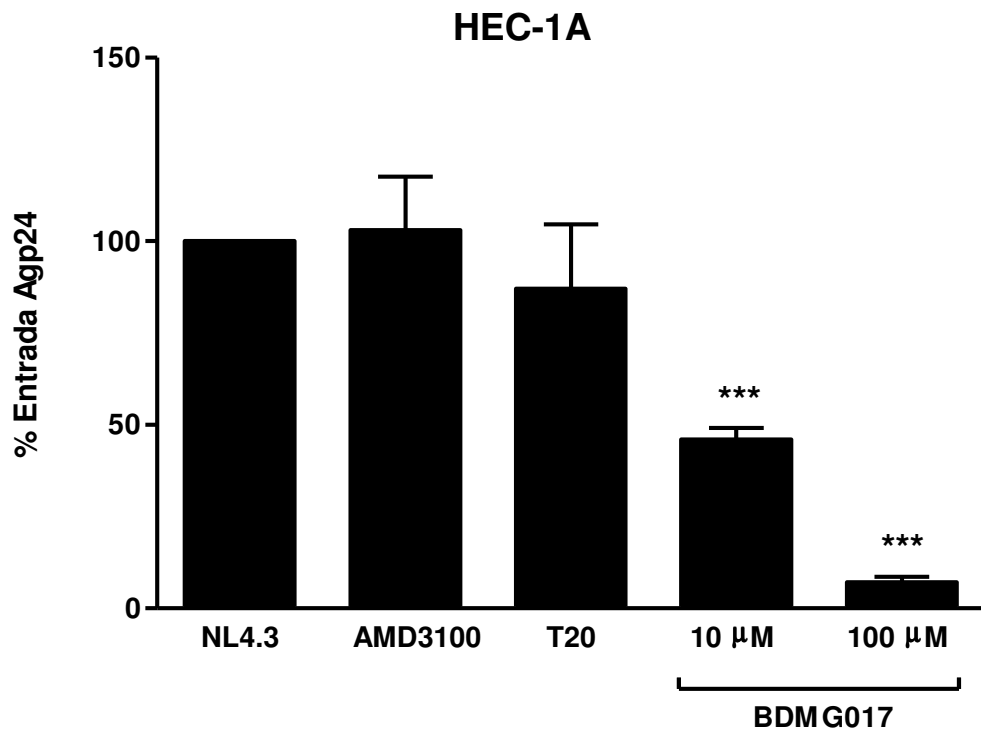


Fig.8B

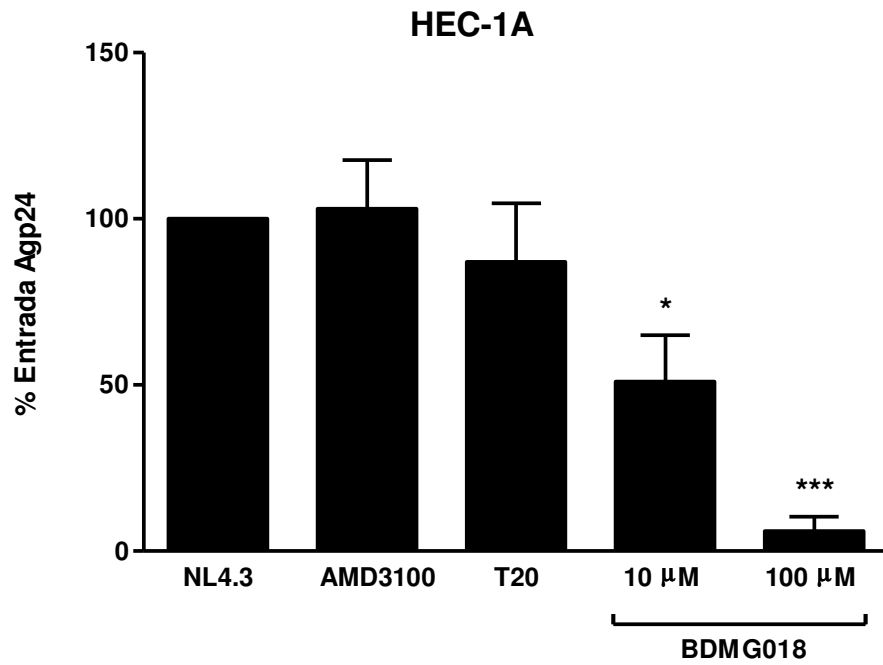


Fig.8C

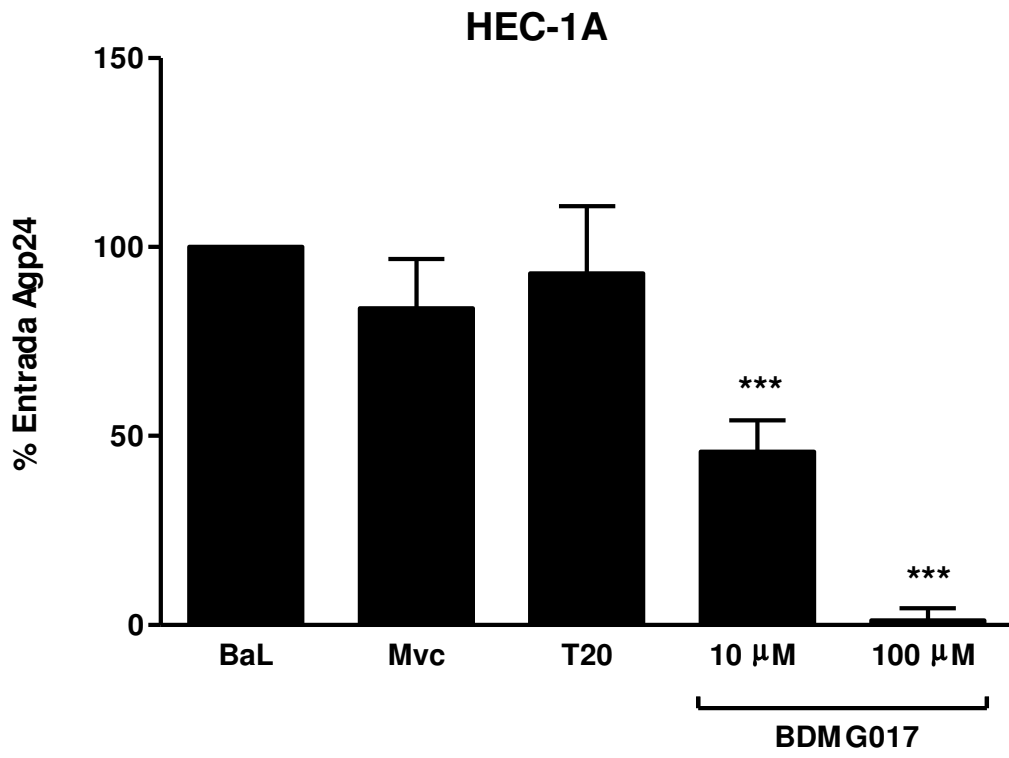


Fig. 8D

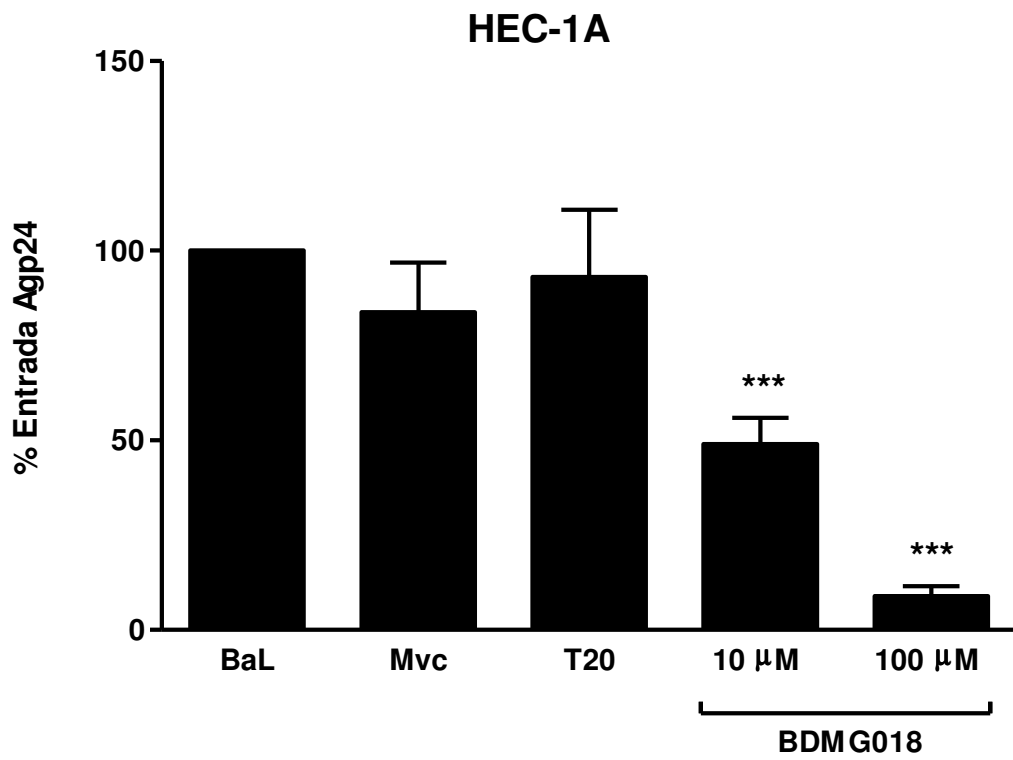


Fig. 9A

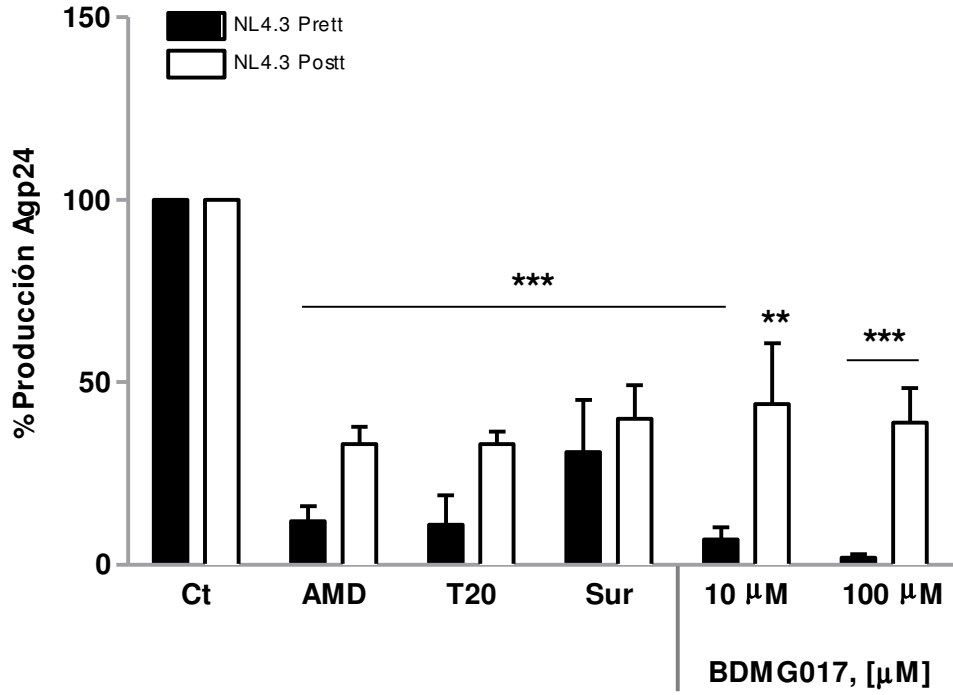


Fig.9B

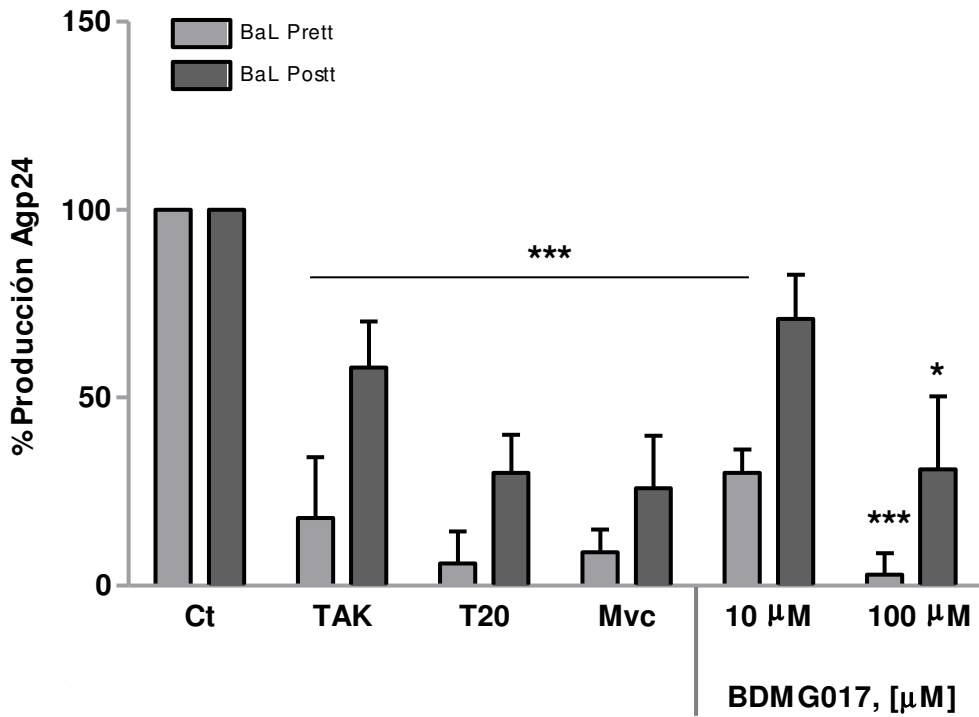


Fig.9C

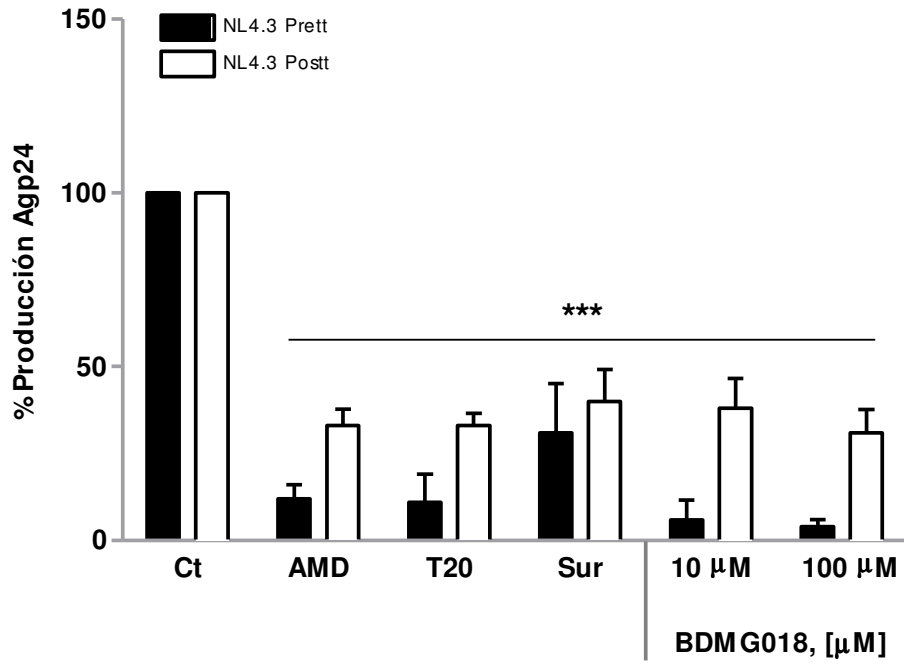
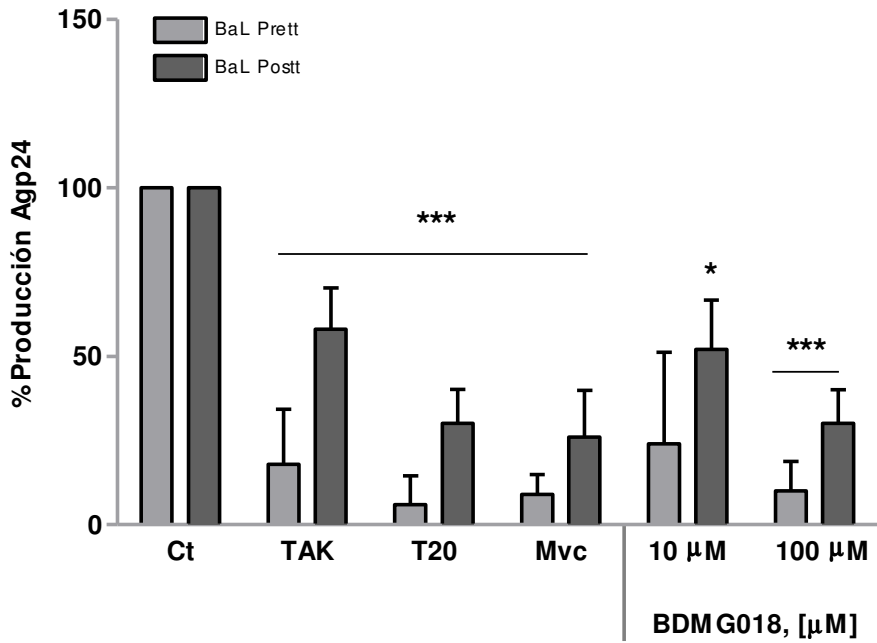


Fig.9D



LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Universidad de Alcalá
Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital
Gregorio Marañón (FIBHGM)

<120> COMPUESTOS DENDRÍTICOS CARBOSILANOS HOMO Y
HETERO-FUNCIONALIZADOS

<130> ES1957.7

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> siRNA sentido

<400> 1
gugccuggcu agaagcaca 19

<210> 2
<211> 19
<212> RNA
<213> Artificial sequence

<220>
<223> siRNA antisentido

<400> 2
ugugcuucua gccaggcac 19



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201231187

②② Fecha de presentación de la solicitud: 25.07.2012

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CHUN-FANG LI et al., Journal of Luminiscence 2010, vol 130, págs 544-548. "Optical-gain enhancement of carbosilane dendrimer containing fluorescein groups in the periphery", todo el documento.	1-38
A	B RASINES et al., New Journal of Chemistry 2012, vol 36, págs 360-370. "Synthesis and fluorescent properties of cationic carbosilane dendrimers containing eugenol linkers for their use in biomedical applications", todo el documento.	1-38

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
07.10.2013

Examinador
M. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C08G83/00 (2006.01)

A61K47/48 (2006.01)

A61K47/34 (2006.01)

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

C08G, A61K

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

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 01.10.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-38	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-38	SI
	Reivindicaciones	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	CHUN-FANG LI et al., Journal of Luminiscence 2010, vol 130, págs 544-548. "Optical-gain enhancement of carbosilane dendrimer containing fluorescein groups in the periphery", todo el documento.	2010
D02	B RASINES et al., New Journal of Chemistry 2012, vol 36, págs 360-370. "Synthesis and fluorescent properties of cationic carbosilane dendrimers containing eugenol linkers for their use in biomedical applications", todo el documento.	01.02.2012

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

La solicitud se refiere a dendrímeros carbosilano de fórmula (I), reivindicaciones 1-10, en los que el núcleo es un grupo sililo o, preferentemente, un polifenol y en la periferia grupos aniónicos o catiónicos, adicionalmente comprende en el extremo de una de las ramificaciones un grupo cromóforo o fluoróforo (reivindicaciones 11-18), el procedimiento de obtención de dichos compuestos (reivindicaciones 19 y 20) y su uso como vectores farmacéuticos en las reivindicaciones 21-29. También se reivindica el vector que incluye material nucleico y su uso como vehículo de transporte de moléculas y para elaborar un medicamento para el tratamiento de VIH o de cáncer en terapia génica (reivindicaciones 30-38).

El documento D1 divulga (ver resumen, figura 1 y en general todo el documento) un dendrímero carbosilano que contiene en la periferia unidades de fluoresceína lo que le confiere propiedades ópticas, ver figura 1. Estos dendrímeros son distintos de los descritos en la solicitud, como se aprecia al comparar ambas fórmulas, además los dendrímeros divulgados en D1 llevan restos de fluoresceína en los extremos de todas las ramificaciones mientras que los de la invención llevan sólo una molécula de fluoresceína, ver figura 1 de D1 y páginas 22 y 24 de la solicitud, éstos no se han encontrado divulgados anteriormente por lo que se consideran nuevos y, en consecuencia, el procedimiento para su obtención y el uso de los mismos para el transporte de moléculas y en terapia génica.

El documento D2 divulga un dendrímero carbosilano catiónico en cuya estructura se han incorporado, con objeto de aumentar el número de anillos aromáticos y conferir propiedades ópticas a la molécula, unidades de eugenol, lo que los diferencia de los descritos en la solicitud.

Se concluye también que la invención de la solicitud es inventiva pues para mejorar las propiedades fluorescentes de estos dendrímeros carbosilanos es necesario modificar sus estructuras y estudiar su comportamiento óptico con objeto de optimizar sus aplicaciones como vectores y vehículos de transporte de moléculas y material genético.

Se concluye que las reivindicaciones 1-38 de la solicitud cumplen los requisitos de novedad y actividad inventiva, según lo dispuesto en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.