

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 640**

21 Número de solicitud: 201430223

51 Int. Cl.:

C08G 83/00 (2006.01)

A61Q 5/00 (2006.01)

A61K 8/899 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

19.02.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

20.08.2015

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ (100.0%)

Plaza de San Diego, s/n

28801 Alcalá de Henares (Madrid) ES

72 Inventor/es:

DE LA MATA DE LA MATA, Francisco Javier;

GÓMEZ RAMÍREZ, Rafael;

ORTEGA LÓPEZ, Paula;

GALÁN HERRANZ, Marta y

ÁLVAREZ GARCÍA, Javier

74 Agente/Representante:

GUTIÉRREZ DE MESA, José Antonio

54 Título: **Dendrímeros carbosilano que presentan en su superficie grupos tiol terminales, su preparación y sus usos**

57 Resumen:

La invención se refiere a macromoléculas altamente ramificadas sintetizadas a partir de un núcleo de silicio o polifenólico, de estructura carbosilano y funcionalizados en su periferia con grupos SH. Además, la invención se refiere a su procedimiento de obtención y sus usos como agentes antioxidantes y captadores de radicales para su uso en la industria alimentaria, cosmética e industria farmacéutica.

ES 2 543 640 A1

DESCRIPCIÓN

Dendrímeros carbosilano que presentan en su superficie grupos tiol terminales, su preparación y sus usos

5 SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención se refiere a macromoléculas dendriméricas que contienen un esqueleto de naturaleza carbosilano y que presenta en su superficie grupos tiol (-SH). Los compuestos de la invención son potentes antioxidantes y captadores de radicales libres y de esta manera son útiles para su aplicación en los siguientes sectores de actividad: industria alimentaria, industria cosmética e industria farmacéutica.

ESTADO DE LA TÉCNICA

15 Los compuestos que contienen grupos tioles, como por ejemplo el tioglicolato de amonio, 2-mercaptoetilamina y la carbocisteína entre otros, han sido ampliamente estudiados como agentes antioxidantes en el campo de la cosmética. En el tratamiento del cabello, el tiol más habitual de entre todos los usados es el ácido tioglicólico el cual debe usarse a pH básicos y presenta el inconveniente de tener un fuerte olor. Otros tioles menos usados son la cisteína o el ácido tioláctico ya que no son tan efectivos y resultan más irritantes para el cuero cabelludo. También pueden usarse ésteres glicólicos, como el tioglicolato de glicerol. 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. Debido a estas propiedades pueden ser aplicados en diferentes campos de la ciencia como catálisis a nanoescala, sensores químicos, micelas unimoleculares, imitación de la función de las enzimas, encapsulación de moléculas, reconocimiento molecular, agentes de diagnóstico y también como vehículos para el transporte de genes y fármacos, la electroquímica o la cosmética, entre otros. Revisiones excelentes que incluyen todas estas aplicaciones se encuentran publicadas en la bibliografía.¹

Recientemente, un tipo de moléculas dendríticas que han adquirido una gran importancia son las que poseen grupos tiol (-SH) terminales, ya que estos, son capaces de otorgar propiedades características a la molécula dendrítica al funcionalizar su superficie de tal

forma que pueden actuar como potentes antioxidantes y captadores de radicales libres y de esta manera son útiles para su aplicación en los siguientes sectores de actividad: industria alimentaria, industria cosmética e industria farmacéutica.

- 5 Además, los dendrímeros son sistemas multivalentes que permiten la incorporación de múltiples funcionalidades –SH en la superficie de una única molécula, por lo que también pueden ser utilizados como plataformas de anclaje de diferentes moléculas a través de procesos de *click chemistry* como la adición tiol-eno.²
- 10 Sin embargo, no son muchos los sistemas dendríticos que contienen grupos tiol terminales descritos en la bibliografía hasta la fecha.³

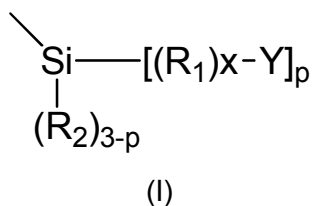
En resumen, los dendrímeros son polímeros sintéticos con buenas propiedades para su uso en aplicaciones en diversos campos tecnológicos: responden de forma predecible en
15 solución, pueden ser modificados ampliamente para portar múltiples ligandos con actividad biológica, pueden atravesar barreras biológicas y son fabricados con pocos defectos estructurales. Los dendrímeros de la presente invención suponen interesantes alternativas para el uso de derivados tiol en diversos campos como el de la cosmética.

20 **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

La presente invención da lugar a macromoléculas dendríticas altamente ramificadas sintetizadas a partir de un núcleo polifuncional, denominadas dendrímeros, de estructura carbosilano, es decir que contienen en su estructura enlaces silicio-carbono y
25 funcionalizados en su periferia con grupos tiol. Además, la invención proporciona un procedimiento para su obtención y sus usos como agentes antioxidantes.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un dendrímero dendrítico carbosilano (a partir de ahora compuesto de la invención) que comprende:

- 30
- una capa externa, que consiste, total o parcialmente, en unidades iguales o diferentes del grupo de fórmula (I):



dónde: R₂ es un grupo alquilo (C₁-C₄), preferiblemente R₂ es un grupo metilo;

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

R₁ es un grupo alquilo, donde x puede variar de 1 a 3.

Y es el grupo terminal -SH o -SCOMe

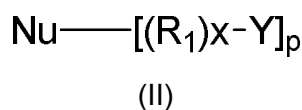
10 El término “alquilo” se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert-butilo o sec-butilo, preferiblemente tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

15 Por “dendrímico carbosilano” se refiere en la presente invención a una macromolécula ramificada con forma esférica, donde el núcleo de crecimiento del dendrímico es polifuncional, las unidades, ramas o ramificaciones de crecimiento tienen esqueleto carbosilano y la capa externa, superficie o periferia del dendrímico incorpora grupos funcionales. Esta superficie o periferia sería la correspondiente a las extremidades de las ramificaciones.

20 Por “núcleo polifuncional” (Nu) se entiende en la presente invención a un elemento o compuesto polivalente enlazado de 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. Sin embargo, el núcleo puede ser cualquier derivado polifuncional a partir del cual sea posible crecer un dendrímico de naturaleza
 25 carbosilano, de los conocidos por un experto en la materia, como por ejemplo y sin limitarse, un núcleo polifenólico, o un núcleo amino o poliamino.

30 En una realización preferida, el dendrímico de la invención puede ser de primera, segunda o tercera generación. El término “generación” se refiere al número de ramificaciones iterativas que son necesarias para la preparación del dendrímico.

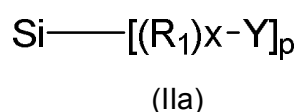
Sin embargo, el dendrímero también puede ser de generación cero, tal y como se representa en la fórmula (II):



5

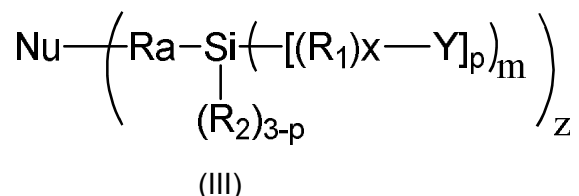
donde: Nu representa un núcleo polifuncional como se define anteriormente, R₁ es un grupo alquilo (C₁-C₆); p es un número entero que varía entre 2 y 6, preferiblemente p es 4 cuando el núcleo es de silicio; e Y es el grupo terminal de fórmula SH o SCOCH₃. Si el núcleo es de silicio el dendrímero de fórmula (II) puede ser de fórmula (IIa):

10



donde: Y y R₁ están definidos anteriormente.

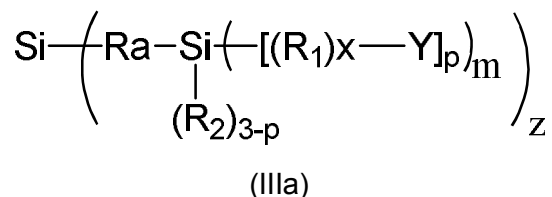
15 En otra realización preferida, el dendrímero es al menos de primera generación y se puede representar con la siguiente fórmula general (III):



20

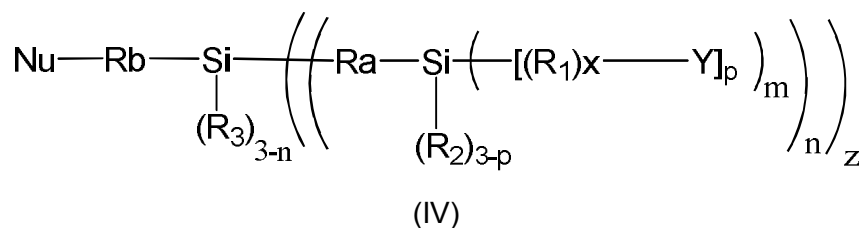
donde: Nu representa un núcleo polifuncional como se define anteriormente, R_a, R₁ y R₂, son iguales o diferentes, y representan un grupo alquilo (C₁-C₆); m es un número entero que varía entre 1 y 3 preferiblemente m es 2; z es un número entero que varía entre 2 y 6; e Y es el grupo terminal de fórmula general SH o SCOCH₃. Si el núcleo es de silicio el

25 dendrímero de fórmula (III) puede ser de fórmula (IIIa):



donde: Y, R₁, R₂, R_a, m, z y p están definidos anteriormente.

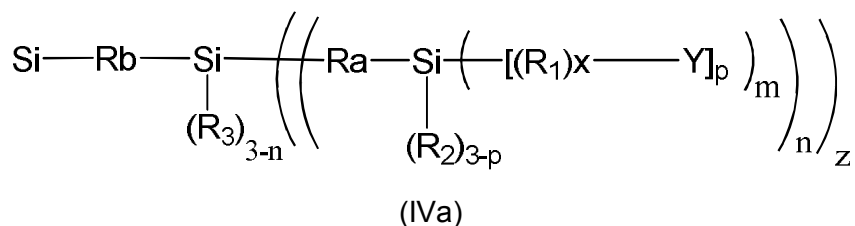
En otra realización preferida, el dendrímero es al menos de segunda generación y se puede representar con la siguiente fórmula (IV):



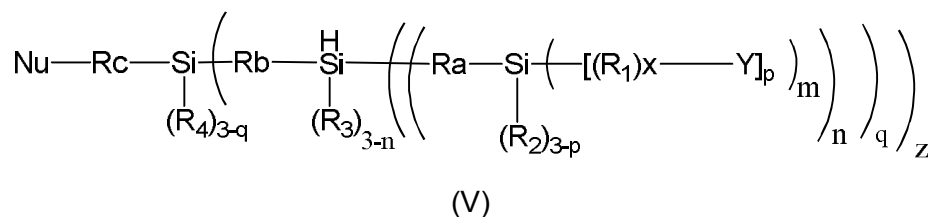
5

donde: Nu representa un núcleo polifuncional como se define anteriormente, R_a, R_b, R₁, R₂ y R₃, son iguales o diferentes, y representan un grupo alquilo (C₁-C₆); m y n son iguales o diferentes y son un número entero que varía entre de 1 y 3; preferiblemente m y/o n es 2; y z es un número entero que varía entre 2 y 6; y R es el grupo terminal de fórmula general SH o SC₂H₅. Si el núcleo es de silicio el dendrímero de fórmula (IV) puede ser de fórmula (IVa):

10

15 donde: Y, R_a, R_b, R₁, R₂ y R₃, m, n y z están definidos anteriormente.

En otra realización preferida, el dendrímero es al menos de tercera generación y se puede representar con la siguiente fórmula (V):

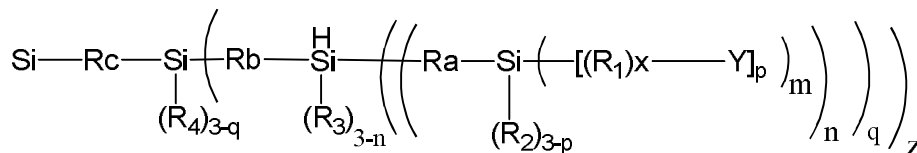


20

donde: Nu representa un núcleo polifuncional como se define anteriormente, R_a, R_b, R_c, R₁, R₂, R₃ y R₄ son iguales o diferentes, y representan un grupo alquilo (C₁-C₆); m, n y q son iguales o diferentes y es un número entero que varía entre 1 y 3; preferiblemente es m, n y/o q es 2; y z es un número entero que varía entre 2 y 6; e Y es el grupo terminal de

25

fórmula general SH o SCOCH₃. Si el núcleo es de silicio el dendrímero de fórmula (V) puede ser de fórmula (Va):



5

(Va)

donde: Y, R_a, R_b, R_c, R₁, R₂, R₃, R₄, m, n, q y z se ha descrito anteriormente.

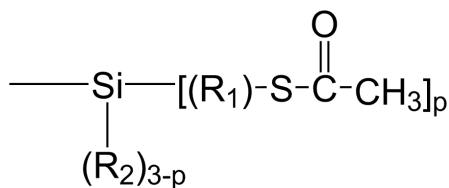
En estos dendrímeros de fórmula (III), (IIIa), (IV), (IVa), (V) o (Va), los radicales R₁, R_a,
 10 R_b, o R_c pueden ser iguales o diferentes, y preferiblemente representan un grupo alquilo (C₂-C₄), más preferiblemente son un grupo butilo. En otra realización preferida, los radicales R₂, R₃ o R₄ son, independientes unos de otros, y representan un grupo alquilo (C₁-C₄), más preferiblemente son un grupo metilo.

15 Estos dendrímeros organosilano de la invención se pueden preparar de diferentes generaciones con rendimientos elevados usando reacciones conocidas, a través de métodos divergentes.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a dos procedimientos de
 20 obtención de los dendrímeros según se han descrito anteriormente, que comprende dos rutas sintéticas diferentes:

1) **Método A:** En una realización preferida, el procedimiento se lleva a cabo mediante una
 25 reacción de adición tiol-eno entre un dendrímero precursor que presenta un grupo alqueno terminal y ácido tioacético obteniéndose los compuestos dendríticos de fórmula general (VI). Preferiblemente el precursor es un compuesto dendrítico que presenta un grupo alilo (-CH₂-CH=CH₂) o vinilo (-CH=CH₂) en la capa externa

30

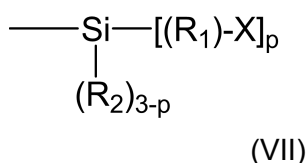


(VI)

En una realización preferida del procedimiento de la invención, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente polar por ejemplo MeOH o mezclas de disolvente THF/MeOH.

- 5 2) **Método B:** En una realización preferida, el procedimiento se lleva a cabo mediante una reacción de los precursores dendríticos que comprenden una capa externa de fórmula VII, donde R1 es el grupo alquilo descrito con anterioridad y X es un halógeno, con tioacetato de potasio (KSAc) en presencia de un disolvente polar, preferiblemente MeOH, obteniéndose los compuestos dendríticos de fórmula general VI

10



15

Desprotección del grupo tiol:

La desprotección del grupo tiol, tanto en el método A como el método B, tiene lugar con un exceso de HCl 2M en éter, el cual es añadido sobre una disolución desoxigenada de los compuestos dendríticos de fórmula general VI en un disolvente polar, preferiblemente MeOH a 55°C de temperatura.

20

Los dendrímeros de la invención pueden tener aplicación en diferentes campos como la cosmética, entre los que cabe destacar su utilización como agentes antioxidantes ya que pueden proteger los productos que son particularmente sensibles a la oxidación. Pueden ser utilizados como antioxidantes en composiciones de cualquier naturaleza, especialmente en cosméticos o formulaciones farmacéuticas, por ejemplo en composiciones para el cuidado del cabello como champús, lociones, geles, emulsiones o lacas para el pelo, que pueden ser aplicadas antes o después de distintos tratamientos capilares como pueden ser la realización de tintes, mechas, decoloración del cabello así como permanentes, alisados entre otros.

30

También pueden ser utilizados como antioxidantes en productos de cuidado de la piel o productos de maquillaje, en mascararas de pestañas, cejas, cremas anti-edad, alargando la durabilidad de las barras de labios, sombras de ojos, coloretes, un delineador de ojos o un

esmalte de uñas, o el cuidado de la piel como constituyentes de lociones, cremas y leches de limpieza.

5 En una realización preferida de la invención, las macromoléculas dendríticas con grupos tiol terminales objeto de la invención forman parte de una formulación cosmética o farmacológica pudiendo actuar como soportes. Se entiende por soporte el hecho por el cual los dendrímeros referidos en la invención pueden formar films a través de la capacidad de formación de puentes disulfuro de los sistemas referidos quedando parte de los grupos tiol terminales sin reaccionar. El film puede formarse a partir de algunas de las funciones
10 tiol presentes en la superficie dendrímica de los compuestos referidos en la invención, y el resto de grupos tiol libres pueden actuar como agentes reductores, por ejemplo en los procesos de ondulación del cabello.

15 En el uso de dendrímeros como agentes antioxidantes, estos pueden emplearse directamente en solución en el medio a proteger de la oxidación, de la misma forma que lo hacen antioxidantes estándar como el ácido tioglicólico, ácido tioláctico o la cisteína, mientras que si el dendrímero objeto de la invención es insoluble en el medio a proteger, puede utilizarse como película protectora del envase que contiene el medio a proteger, situado en las paredes o en tapón del contenedor.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a la combinación de los dendrímeros de la invención con los distintos compuestos de naturaleza mercaptano utilizados generalmente como antioxidantes, como por ejemplo el ácido tioglicólico, ácido tioláctico o la cisteína. De tal forma que es posible limitar la cantidad de tiol soluble en la composición
25 a proteger y además es posible paliar algunos de los inconvenientes de utilizar estos compuestos como el olor o el cambio de coloración a la vez que se conserva la eficacia.

Los dendrímeros referidos en la invención tienen, en particular, la ventaja de tener un olor mucho más débil que los tioles generalmente utilizados como antioxidantes ya que son
30 prácticamente inodoros a temperatura ambiente.

Además, dada la estructura que presentan las moléculas dendríticas referidas en la invención de forma previsible no penetraran de forma eficaz ni en la queratina ni en la epidermis con lo que no habrá problemas de toxicidad añadida.

SÍNTESIS DE LOS DENDRÍMEROS DE LA INVENCION

Método A:

5 En este apartado se describe la síntesis de dendrímeros con grupos tiol terminales de varias generaciones. Para esta síntesis, se ha utilizado la reacción de adición “click” tiol-eno. Entre las características principales de las reacciones de tipo tiol-eno, se encuentran su fácil iniciación, alta regioselectividad, tolerancia a diversos disolventes y grupos funcionales, sus elevados rendimientos, su baja sensibilidad al agua y al oxígeno.^{2b}

10

Para decorar los esqueletos dendríticos con estos grupos funcionales se ha recurrido a los dendrímeros carbosilano precursores con grupos alilo terminales previamente descritos en la bibliografía⁴ $G_n-[Si-CH_2CH=CH_2]_m$ ($n = 0, m = 4$ (generación cero); $n = 1, m = 8$ (generación uno); $n = 2, m = 16$ (generación dos); $n = 3, m = 32$ (generación tres).

15

La reacción de adición “click” tiol-eno entre el reactivo comercial ácido tioacético y los dendrímeros precursores se llevó a cabo disolviendo los dendrímeros con grupos terminales alilo en una mezcla de THF/MeOH, en distinta proporción en función de la generación del dendrímero precursor (esquema 1) con irradiación de luz UV. La posterior desprotección del grupo -SH se llevó a cabo con una disolución de cloruro de hidrogeno 4M en Et₂O a una temperatura de 55°C y con agitación constante. Agotado el tiempo de reacción, se evaporó el disolvente y se lavó con hexano para finalmente obtener los dendrímeros con grupos SH terminales como aceites amarillos, con alto rendimiento y solubles en disolventes orgánicos polares (esquema 2). Todos ellos sufren procesos de agregación en ausencia de disolvente que dificultan su aislamiento, especialmente para las mayores generaciones.

20

25

Para interpretar los esquemas de reacción, así como los ejemplos que se expondrán a continuación, se detallan los términos utilizados en la nomenclatura de los dendrímeros presentes en la invención.

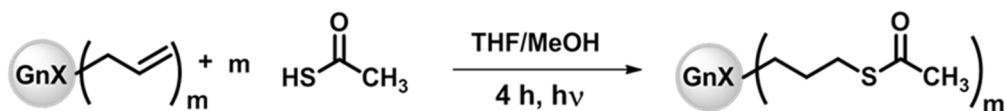
30

Los dendrímeros esféricos se nombran como G_nXY_m , donde:

- G_n = generación dendrítica, donde $n = 0, 1, 2$ ó 3 .

- X = núcleo del dendrímero, que según la invención referida puede ser, entre otros, un núcleo de silicio o un núcleo polifenólico.
- Ym = son los grupos funcionales. Y representa la naturaleza química de los mismos y m el número de grupos presentes en el dendrímero, que varía con la generación y el tipo de dendrímero que se esté considerando.

5



X= Si n=0 m=4 (1)

X= Si n=1 m=8 (2)

X= Si n=2 m=16 (3)

X= Si n=3 m=32 (4)

X= Si n=0 m=4 (5)

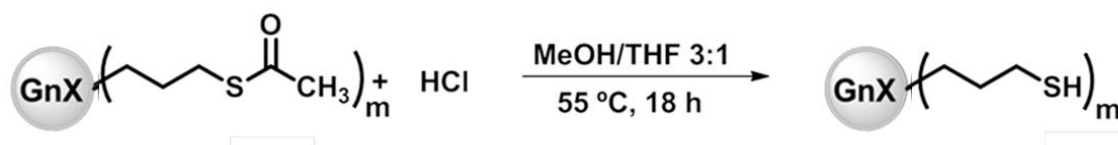
X= Si n=1 m=8 (6)

X= Si n=2 m=16 (7)

X= Si n=3 m=32 (8)

10

Esquema 1



X= Si n=0 m=4 (5)

X= Si n=1 m=8 (6)

X= Si n=2 m=16 (7)

X= Si n=3 m=32 (8)

X= Si n=0 m=4 (9)

X= Si n=1 m=8 (10)

X= Si n=2 m=16 (11)

X= Si n=3 m=32 (12)

15

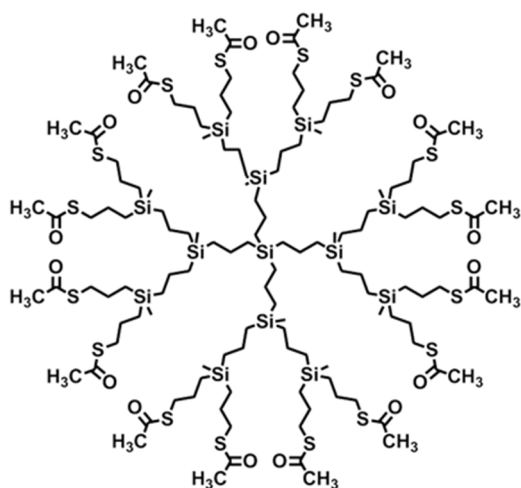
Esquema 2

20

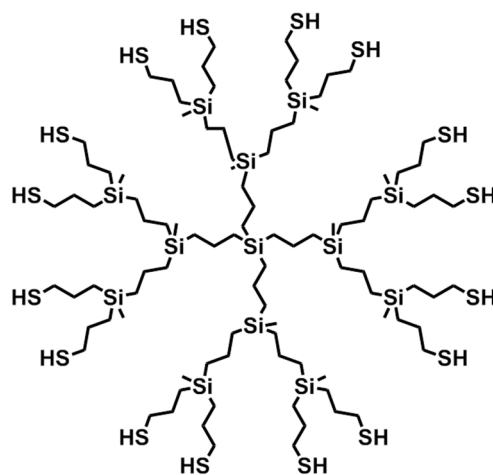
Estos compuestos han sido caracterizados por análisis elemental de carbono, hidrógeno, azufre y nitrógeno, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{29}Si , y espectrometría de masas.

25

A continuación, se muestran algunas estructuras de los dendrímeros $\text{GnSi}((\text{CH}_2)_3\text{SCOCH}_3)_m$ donde $n = 2$, $m = 16$ (7) y $\text{GnSi}((\text{CH}_2)_3\text{SH})_m$ donde $n = 2$, $m = 16$ (11).



(7)



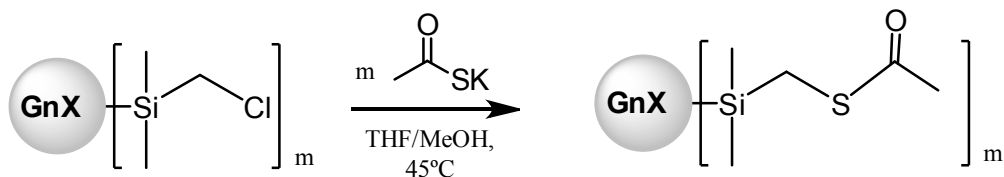
(11)

5

Método B:

En esta segunda metodología se han utilizado esqueletos dendríticos precusores que contienen grupos terminales $-\text{Si}(\text{CH}_2)_n\text{X}$ donde $\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$ previamente descritos en la bibliografía.⁵ El tratamiento de una disolución en THF de estos precusores con el dendrímero precursor con tioacetato de potasio (KSAc) en metanol a 45°C durante 4-24h, dependiendo de la generación del dendrímero precursor utilizado, da lugar a los derivados $\text{Gn-Si}(\text{CH}_2)_n\text{SCOMe}$ (esquema 3). La posterior desprotección del grupo -SH se llevó a cabo con una disolución de cloruro de hidrogeno 4M en Et₂O a una temperatura de 55°C y con agitación constante. El aceite resultante se lava con hexano. (Esquema 4).

15



X= Si n=0 m=4

X= Si n=1 m=8

X= Si n=2 m=16

X= Si n=3 m=32

X= Si n=0 m=4 (13)

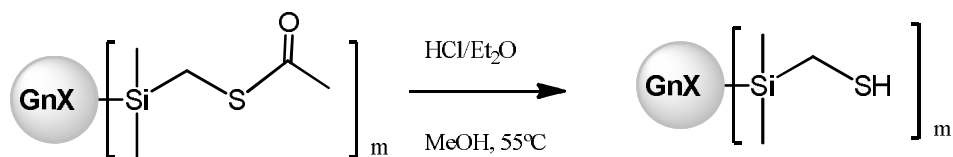
X= Si n=1 m=8 (14)

X= Si n=2 m=16 (15)

X= Si n=3 m=32 (16)

20

Esquema 3



X= Si n=0 m=4 (13)

X= Si n=1 m=8 (14)

X= Si n=2 m=16 (15)

X= Si n=3 m=32 (16)

X= Si n=0 m=4 (17)

X= Si n=1 m=8 (18)

X= Si n=2 m=16 (19)

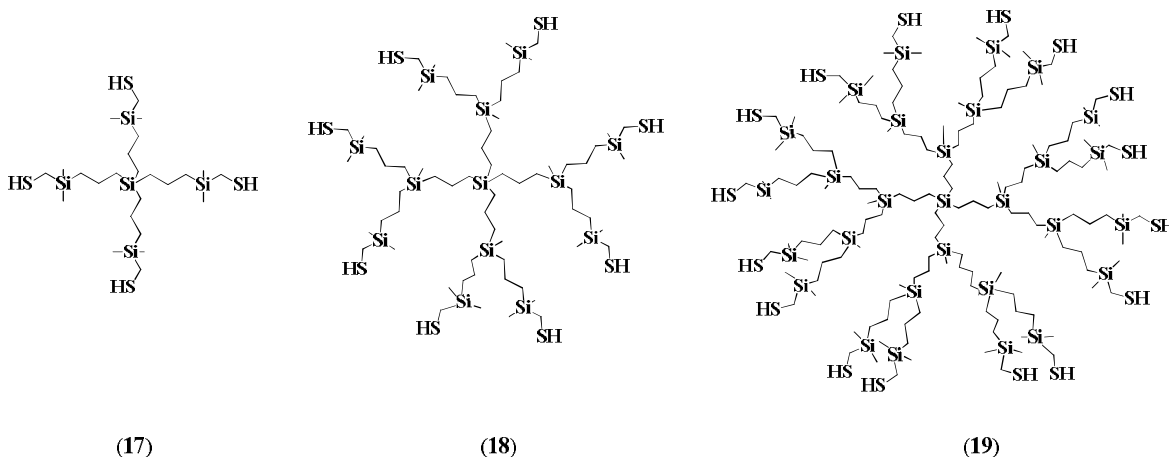
X= Si n=3 m=32 (20)

5

Esquema 4

A continuación, se muestran las estructuras de los dendrímeros $G_n-[Si(CH_2)SH]_m$ donde $n = 0, m = 4$, (17); $n = 1, m = 8$, (18); $n = 2, m = 16$, (19)

10



(17)

(18)

(19)

MODO DE REALIZACIÓN

15

A continuación se ilustrará la invención mediante ejemplos de procedimiento de síntesis de los dendrímeros carbosilano.

METODO A

20

G0Si((CH₂)₃SCOCH₃)₄ (5)

El dendrímero precursor con grupos alilo terminales $G_0Si(CH_2CHCH_2)_4$ (1) (0,20 g, 1,06 mmol) se disuelve en THF:MeOH (1,5:0,5 mL) y se adiciona el derivado tiol $HSCOCH_3$ en exceso (0,4 mL, 5,6 mmol). La disolución se irradia con luz UV durante 4 h, se lleva a

sequedad y se purifica por cromatografía de exclusión de tamaños en THF. Los productos se obtienen como aceites transparentes de color amarillo que se secan a vacío. Así se obtiene el dendrímero $G_0Si((CH_2)_3SCOCH_3)_4$ (**5**) como un aceite amarillo (0,41 g, 77%).

5 RMN- 1H ($CDCl_3$): δ 2,81 (8 H, t, CH_2SCO); 2,29 (12 H, s, $SCOCH_3$); 1,47 (8 H, q, $SiCH_2CH_2CH_2S$); 0,53 (8 H, t, $SiCH_2CH_2CH_2S$). RMN- ^{13}C { 1H } ($CDCl_3$): δ 195,7 ($COCH_3$); 32,5 (CH_2SCO); 30,6 ($SCOCH_3$); 24,1 ($SiCH_2CH_2CH_2S$); 11,5 ($SiCH_2CH_2CH_2S$).

10 Análisis Elemental: $C_{20}H_{36}O_4S_4Si$ (496,84). Calc. %: C, 48,35; H, 7,30; S, 25,81; Exp %: C, 46,55; H, 7,49; S, 25,54.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 497,13$.

$G_1Si((CH_2)_3SCOCH_3)_8$ (**6**).

15 Siguiendo un procedimiento similar que para el derivado **5** partiendo del dendrímero de primera generación que contiene 8 grupos alilo terminales $G_1Si(CH_2CHCH_2)_8$ (0,51 g, 0,73 mmol) y ácido tioacético (0,5 mL, 5,8 mmol) se obtiene el dendrímero $G_1Si((CH_2)_3SCOCH_3)_8$ (**6**) se obtiene como un aceite amarillo (0,65 g, 70%).

20 RMN- 1H ($CDCl_3$): δ 2,80 (16 H, t, CH_2SCO); 2,27 (24 H, s, $SCOCH_3$); 1,48 (16 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2S$); 1,19 (8 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2Si$); 0,51 (32 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2S$); -0,11 (12 H, s, $SiMe$). RMN- ^{13}C { 1H } ($CDCl_3$): δ 195,6 ($COCH_3$); 32,5 (CH_2SCO); 30,5 ($SCOCH_3$); 24,2 ($SiCH_2CH_2CH_2S$); 18,4-18,2 ($SiCH_2CH_2CH_2Si$); 17,3 ($SiCH_2CH_2CH_2Si$); 13,3 ($SiCH_2CH_2CH_2S$); -5,4 ($SiMe$).

25

Análisis Elemental $C_{56}H_{108}O_8S_8Si_5$ (1306,40). : Calc. %: C, 51,48; H, 8,33; S, 19,64; Exp. %: C, 50,22; H, 7,85; S, 16,74.

ESI-MS: $[M+H]^+ = 1306,47$; $[M+2H]^{2+} = 654,24$; $[M+2(NH_4)]^{2+} = 672,26$; $[M+NH_4]^+ = 1326,49$.

30

$G_2Si((CH_2)_3SCOCH_3)_{16}$ (**7**).

Siguiendo un procedimiento similar que para el derivado **5** partiendo del dendrímero de segunda generación que contiene 16 grupos alilo terminales $G_2Si(CH_2CHCH_2)_{16}$ (0,36 g,

0,20 mmol), ácido tioacético (0,24 mL, 3,24 mmol) se obtiene el dendrímero $G2Si((CH_2)_3SCOCH_3)_{16}$ (**7**). se obtiene como un aceite amarillo (0,50 g, 82%).

5 RMN- 1H ($CDCl_3$): δ 2,83 (32 H, t, CH_2SCO); 2,29 (48 H, s, $SCOCH_3$); 1,50 (32 H, q, $SiCH_2CH_2CH_2S$); 1,23 (24 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2Si$); 0,53 (80 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2S$); -0,09 (24 H, s, $SiMeCH_2CH_2CH_2S$); -0,10 (12 H, s, $SiMe$). RMN- ^{13}C $\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 195,7 ($COCH_3$); 32,6 (CH_2SCO); 30,6 ($SCOCH_3$); 24,3 ($SiCH_2CH_2CH_2S$); 18,8-18,3 ($SiCH_2CH_2CH_2Si$); 17,7 ($SiCH_2CH_2CH_2Si$); 13,4 ($SiCH_2CH_2CH_2S$); -5,1 ($SiMe$); -5,3 ($SiMeCH_2CH_2CH_2S$).

10

Análisis Elemental $C_{128}H_{252}O_{16}S_{16}Si_{13}$ (2925,51). : Calc. %: C, 52,55; H, 8,68; S, 17,54; Exp %: C, 51,73; H, 7,84; S, 15,09.

ESI-MS: $[M+2H]^{2+} = 1463,58$; $[M+2(NH_4)]^{2+} = 1480,60$; $[M+NH_4]^+ = 2943,18$.

15

$G3Si((CH_2)_3SCOCH_3)_{32}$ (**8**).

20 Siguiendo un procedimiento similar que para el derivado **5** partiendo del dendrímero de tercera generación que contiene 32 grupos alilo terminales $G3Si(CH_2CHCH_2)_{32}$ (0,55 g, 0,15 mmol), ácido tioacético (0,4 mL, 4,73 mmol) se obtiene el dendrímero $G3Si((CH_2)_3SCOCH_3)_{32}$ (**8**) se obtiene como un aceite amarillo (0,88 g, 95%).

25 RMN- 1H ($CDCl_3$): δ 2,79 (64 H, t, CH_2SCO); 2,26 (96 H, s, $SCOCH_3$); 1,47 (64 H, q, $SiCH_2CH_2CH_2S$); 1,23 (56 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2Si$); 0,50 (176 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2S$); -0,12 (84 H, s, $SiMe$). RMN- ^{13}C $\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 195,5 ($COCH_3$); 32,5 (CH_2SCO); 30,6 ($SCOCH_3$); 24,3 ($SiCH_2CH_2CH_2S$); 18,8-18,4 ($SiCH_2CH_2CH_2Si$, $SiCH_2CH_2CH_2Si$); 13,3 ($SiCH_2CH_2CH_2S$); -5,1 ($SiMe$); -5,3 ($SiMeCH_2CH_2CH_2S$).

30

$G0Si((CH_2)_3SH)_4$ (**9**).

El dendrímero precursor **5** (1,31 g, 2,63 mmol) se disuelve en THF:MeOH (2:6 mL) y se adiciona un exceso de HCl 4M en Et_2O (7,9 mL, 31,6 mmol). La mezcla se hace reaccionar durante una noche a 55 °C y se evapora en la línea de vacío hasta sequedad. El aceite

obtenido se lava con hexano (x 2 veces), así se obtiene $G0Si((CH_2)_3SH)_4$ (**9**) como un aceite transparente incoloro (1,19 g, 99%).

5 RMN- 1H ($CDCl_3$): δ 2,47 (8 H, q, CH_2SH); 1,53 (8 H, q, $SiCH_2CH_2CH_2S$); 1,31 (4 H, s, SH); 0,59 (8 H, t, $SiCH_2CH_2CH_2S$). RMN- ^{13}C $\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 28,4 ($SiCH_2CH_2CH_2S$); 28,1 (CH_2SH); 11,2 ($SiCH_2CH_2CH_2S$).

$G1Si((CH_2)_3SH)_8$ (**10**).

10 El procedimiento es el mismo que para el dendrímero **9** partiendo del dendrímero precursor **6** (0,59 g, 0,45 mmol) y cloruro de hidrógeno en éter (5,4 mL, 21,6 mmol). De esta forma se obtiene $G1Si((CH_2)_3SH)_8$ (**10**) como un aceite incoloro (0,33 g, 76%).

15 RMN- 1H ($CDCl_3$): δ 2,43 (16 H, q, CH_2SH); 1,58 (16 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2S$); 1,42 (8 H, s, SH); 1,35 (8 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2Si$); 1,14 (32 H, m, $SiCH_2$); -0,28 (12 H, s, $SiMe$). RMN- ^{13}C $\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 27,9 ($SiCH_2CH_2CH_2S$); 27,4 (CH_2SH); 17,9-17,8 ($SiCH_2CH_2CH_2Si$); 16,8 ($SiCH_2CH_2CH_2Si$); 12,1 ($SiCH_2CH_2CH_2S$); -6,0 ($SiMe$).

$G2Si((CH_2)_3SH)_{16}$ (**11**).

20 El procedimiento es el mismo que para el dendrímero **9** partiendo del dendrímero precursor **7** (0,58 g, 0,19 mmol) y cloruro de hidrógeno en éter (4,7 mL, 18,8 mmol). De esta forma se obtiene $G2Si((CH_2)_3SH)_{16}$ (**11**) como un aceite incoloro (0,74 g, 59%).

25 RMN- 1H ($CDCl_3$): δ 2,42 (32 H, q, CH_2SH); 1,59 (32 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2S$); 1,42 (16 H, s, SH); 1,35 (24 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2Si$); 1,25 (80 H, m, $SiCH_2$); -0,13 (36 H, s, $SiMe$). RMN- ^{13}C $\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ 28,7 ($SiCH_2CH_2CH_2S$); 28,1 (CH_2SH); 18,0-17,9 ($SiCH_2CH_2CH_2Si$); 17,2 ($SiCH_2CH_2CH_2Si$); 12,8 ($SiCH_2CH_2CH_2S$); -5,0 ($SiMe$).

$G3Si((CH_2)_3SH)_{32}$ (**12**).

30 El procedimiento es el mismo que para el dendrímero **9** partiendo del dendrímero precursor **8** (0,88 g, 0,14 mmol) y cloruro de hidrógeno en éter (6,8 mL, 27,2 mmol). De esta forma se obtiene (**12**) como un aceite incoloro (0,33 g, 49%).

RMN- 1H ($CDCl_3$): δ 2,45 (64 H, q, CH_2SH); 1,56 (64 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2S$); 1,44 (32 H, s, SH); 1,37 (56 H, m, $SiCH_2CH_2CH_2Si$); 1,10 (176 H, m, $SiCH_2$); -0,27 (84 H, s, $SiMe$).

METODO BG₁-(Si(Me)₂CH₂SCOCH₃)₄. (13).

El dendrímero de primera generación se sintetiza partiendo de una disolución G₁-
 5 Si(Me)₂CH₂Cl)₄ (0,48 g, 0,77 mmol) en THF, a la cual se adiciona una disolución de KSAc
 (0,72 g, 6,30 mmol) en CH₃OH. La mezcla resultante se deja en agitación a 45°C durante
 4 horas, posteriormente se deja a temperatura ambiente durante 12 horas. Para separar el
 producto se realiza una extracción con Et₂O y H₂O, (2 x 100 mL). La fase orgánica se seca
 durante 1 hora con MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose así G₁-
 10 (Si(Me)₂CH₂S(CO)CH₃)₄ (13) como un aceite de color amarillo (0,49 g, 81%).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 0,02 (s, 6H, -Si(Me)₂), 0,52 (t, 2H, -Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 0,61 (t, 2H,
 (Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 1,27 (m, 2H, Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 2,05 (s, 2H, CH₂S-), 2,30 (s, 3H,-
 S(CO)CH₃). RMN-¹³C (CDCl₃,) δ -3,4 (Si(Me)₂), 13,0 (-CH₂S-), 17,2 (Si(CH₂CH₂CH₂)Si-),
 15 18,3 (Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 19,7 (Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 30,1 (-S(CO)CH₃), 196,8 (-S(CO)CH₃).
 RMN-²⁹Si {¹H} (CDCl₃): δ (G₀-Si):0,3, (G₁-Si): 2,25. IR. Banda de tensión C=O, 1692,0 cm⁻¹
¹ Análisis Elemental C₃₂H₆₈O₄S₄Si₅: Calc. %C, 48,93; %H, 8,72; Experimental: %C: 48,13,
 %H, 8,47.

20 G₂-(Si(Me)₂CH₂SCOCH₃)₈. (14).

El dendrímero de segunda generación se sintetiza de un modo similar al descrito para 13,
 partiendo de una disolución de G₂-(Si(Me)₂CH₂Cl)₈ (1,20 g, 0,77 mmol), KSAc (1,45 g,
 12,70 mmol) en CH₃OH, la mezcla resultante se deja en agitación a 45°C, durante una
 noche. De esta forma se obtiene (14) como un aceite de color amarillo (1,05 g, 70%).

25

RMN- ¹H (CDCl₃): δ -0,09 (s, 3H, Si(Me)), 0,02 (s, 6H, Si(Me)₂-), 0,52 (t, 2H, -
 Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 0,62 (t, 2H, (Si(CH₂CH₂CH₂)Si-)), 1,28 (m, 2H, Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 2,05
 (s, 2H, -CH₂S-), 2,30 (s,3H, -S(CO)CH₃). RMN- ¹³C (CDCl₃): δ -3,4 (-Si(Me)₂-), -5,0 (Si(Me)),
 13,0 (-CH₂S-), 18,2 (Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 18,6 (Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 19,6
 30 (Si(CH₂CH₂CH₂)Si), 29,6 (-S(CO)CH₃), 196,8 (-S(CO)CH₃).RMN-²⁹Si {¹H} (CDCl₃) (G₂-Si):
 δ 2,3 (G₁-Si): δ 1,1. IR: Banda de tensión C=O, 1692,5 cm⁻¹. Análisis elemental
 C₈₀H₁₇₂O₈S₈Si₁₃: Calc. %C. 51,00, %H. 9,20 Experimental %C, 50,58, %H, 8,61.

G₃-(Si(Me)₂CH₂SCOCH₃)₁₆. (15).

El dendrímero de tercera generación se sintetiza de un modo similar al descrito para **13**, partiendo de una disolución de G3-(Si(Me)₂CH₂Cl)₁₆ (1,60 g, 0,46 mmol) en THF, KSAc (1,70 g, 14,86 mmol) en CH₃OH, la mezcla resultante se deja en agitación a 45°C, durante una noche. Obteniendo así G3-(Si(Me)₂CH₂S(CO)CH₃)₁₆ (**15**) como un aceite de color amarillo (1,2 g, 63%).

RMN- ¹H (CDCl₃): δ -0,09 (s, 3H, Si(Me)), 0,01 (s, 6H, -Si(Me)₂), 0,49 (t, 2H, -Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 0,61 (t, 2H, (Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 1,28 (m, 2H, Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 2,04 (s, 2H, -CH₂S-), 2,29 (s, 3H, -S(CO)CH₃). RMN- ¹³C (CDCl₃) δ -5,0 (Si(Me)), -3,4 (Si(Me)₂), 13,0 (-CH₂S-), 18,2 (Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 18,5 (Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 19,6 (Si(CH₂CH₂CH₂)Si), 30,1 (-S(CO)CH₃), 196,7 (-S(CO)CH₃). IR. Banda de tensión C=O, 1692,5 cm⁻¹. Análisis Elemental C₁₇₆H₃₈₀O₁₆S₁₆Si₂₉: Calc. %C, 51.81; %H, 9.39; Experimental: %C, 51,41; %H, 9, 21.

15 G0-(Si(Me)₂CH₂SH)₄. (**17**).

A una disolución del producto **13** (0,40 g, 0,51 mmol) en Et₂O, se adiciona un exceso de HCl 4M en Et₂O (3,1 mL, 12,24 mmol). La mezcla se hace reaccionar durante una noche a 55 °C y se evapora en la línea de vacío hasta sequedad. Así se obtiene G0-(Si(Me)₂CH₂SH)₄ (**17**) como un aceite incoloro (0,20 g, 65%).

RMN- ¹H (CDCl₃): δ 0,05 (s, 6H, Si(Me)₂), 0,55 (t, 2H, Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 0,65 (t, 2H, Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 1,09 (t, 1H, -SH), 1,32 (m, 2H, Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 1,63 (d, 2H, -CH₂SH). RMN-¹³C {¹H} (CDCl₃): δ -3,9 (-Si(Me)₂-), 7,1 (-CH₂SH), 17,3 (-Si(CH₂CH₂CH₂)Si-), 18,4 -Si(CH₂CH₂CH₂)Si-, 19,2 (Si(CH₂CH₂CH₂)Si-). RMN-²⁹Si {¹H} (CDCl₃): (G₀-Si) δ 0,6, (G₁-Si) δ 3,5. Análisis elemental C₂₄H₆₀S₄Si₅ Calc. %C, 46.69; %H, 9.80. Experimental: %C, 46,81; %H, 9,65.

G1-(Si(Me)₂CH₂SH)₈. (**18**).

A una disolución del producto **14** (0,90 g, 0,48 mmol) en Et₂O, se adiciona un exceso de HCl 4M en Et₂O (5,7 mL, 23,04 mmol). La mezcla se hace reaccionar durante una noche a 55 °C y se evapora en la línea de vacío hasta sequedad. Así se obtiene G1-(Si(Me)₂CH₂SH)₈ (**18**) como un aceite incoloro (0,45 g, 61%).

RMN- ^1H (CDCl_3): δ -0,05 (s, 3H, -Si (Me) -), 0,05 (s, 6H Si (Me) $_2$), 0,53 (t, 2H, Si (CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ Si-)), 0,65 (t, 2H, Si(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$)Si-), 1,09 (t, 1H, -SH), 1,31 (m, 2H, Si(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$)Si-), 1,63 (d, 2H, CH $_2$ SH). RMN- ^{13}C { ^1H } (CDCl_3): δ -5,0 (-Si(Me)), -3,9 (-Si(Me) $_2$), 7,1 (-CH $_2$ SH-), 17,6 (-Si(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$)Si-), 18,3 (-Si(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$)Si-), 19,1 (Si(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$)Si-). RMN- ^{29}Si { ^1H } (CDCl_3). (G $_2$ -Si) δ 3,5 (G $_0$ -Si) (G $_1$ -Si) δ 0,6. Análisis Elemental C $_{64}$ H $_{156}$ S $_8$ Si $_{13}$: Calc. %C, 49,67; %H, 10,16. Experimental: %C, 49,47 %H, 10,02.

G2-((Si(Me) $_2$ CH $_2$ SH) $_{16}$). (19)

10 A una disolución del producto **15** (0,90 g, 0,22 mmol) en Et $_2$ O, se adiciona un exceso de HCl 4M en Et $_2$ O (2,6 mL, 10,5 mmol). La mezcla se hace reaccionar durante una noche a 55 °C y se evapora en la línea de vacío hasta sequedad. Así se obtiene G2-((Si(Me) $_2$ CH $_2$ SH) $_{16}$) (**19**) como un aceite incoloro (0,45 g, 60%).

15 RMN- ^1H (CDCl_3): δ -0,05 (s, 3H, -Si(Me)), 0,05 (s, 6H, -Si(Me) $_2$), 0,53 (t, 2H, Si(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$)Si-), 0,65 (t, 2H, Si(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$)Si-), 1,09 (t, 1H, -SH), 1,33 (m, 2H, (Si(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$)Si-)), 1,63 (d, 2H, (-CH $_2$ SH)). RMN- ^{13}C (CDCl_3): δ -5,0 (-Si(Me)), -3,9 (-Si(Me) $_2$), 7,1 (-CH $_2$ SH-), 18,3 (-Si(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$)Si-), 18,7 (-Si(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$)Si-), 19,1 (Si(CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$)Si-). Análisis Elemental C $_{144}$ H $_{348}$ S $_{16}$ Si $_{29}$: Calc. %C, 50,75; %H, 10,29.
20 Experimental: %C, 50,82, %H, 10,20.

REFERENCIAS

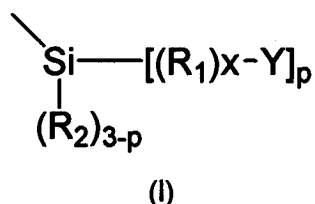
- 25 (1) (a) Ma, N.; Ma, C.; Deng, Y.; Wang, T.; He, N. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* **2013**, 13, 33(b) Mignani, S.; El Kazzouli, S.; Bousmina, M.; Majoral, J.-P. *Progress in Polymer Science* **2013**, 38, 993(c) Wang, D.; Astruc, D. *Coordination Chemistry Reviews* **2013**, 257, 2317(d) Astruc, D. *Nature Chemistry* **2012**, 4, 255(e) Grabchev, I.; Staneva, D.; Betcheva, R. *Current Medicinal Chemistry* **2012**, 19, 4976.
- 30 (2) (a) Lowe, A. B. *Polymer Chemistry* **2010**, 1, 17(b) Hoyle, C. E.; Bowman, C. N. *Angewandte Chemie-International Edition* **2010**, 49, 1540(c) Yao, B.; Sun, J.; Qin, A.; Tang Ben, Z. *Chinese Science Bulletin* **2013**, 58, 2711(d) Lallana, E.; Sousa-

Herves, A.; Fernandez-Trillo, F.; Riguera, R.; Fernandez-Megia, E. *Pharmaceutical Research* **2012**, 29, 1.

- (3) (a) Chechik, V.; Crooks, R. M. *Langmuir* **1999**, 15, 6364(b) Schmid, G.; Meyer-Zaika, W.; Pugin, R.; Sawitowski, T.; Majoral, J.-P.; Caminade, A.-M.; Turrin, C.-O. *Chemistry – A European Journal* **2000**, 6, 1693(c) Ortiz, R. A.; Flores, R. V. G.; García Valdéz, A. E.; Duarte, M. L. B. *Progress in Organic Coatings* **2010**, 69, 463.
- 5
- (4) (a) Roovers, J.; Toporowski, P. M.; Zhou, L. L. *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)* **1992**, 33, 182(b) van der Made, A. W.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1992**, 1400(c) Muzafarov, A. M.; Gorbatshevich, O. B.; Rebrov, E. A.; Ignateva, G. M.; Chenskaya, T. B.; Myakushev, V. D.; Bulkin, A. F.; Papkov, V. S. *Vysokomolekulyarnye Soedineniya Seriya a & Seriya B* **1993**, 35, 1867(d) van der Made, A. W.; van Leeuwen, P. W. N. M.; De Wilde, J. C.; Brandes, R. A. C. *Adv. Mater.* **1993**, 5, 466(e) Zhou, L. L.; Roovers, J. *Macromolecules* **1993**, 26, 963(f) Seyferth, D.; Son, D. Y. *Organometallics* 1994, 13, 2682.
- 10
- 15
- (5) Ortega, P.; Copa-Patino, J. L.; Munoz-Fernandez, M. A.; Soliveri, J.; Gomez, R.; de la Mata, F. J. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2008**, 6, 3264.
- 20

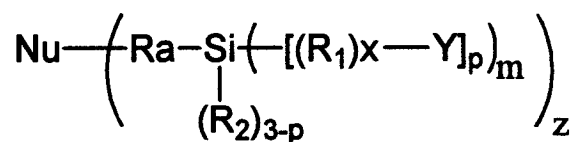
REIVINDICACIONES

1. Dendrímero carbosilano que comprende
 - a) un núcleo polifuncional del que parten las ramificaciones (Nu)
 - b) al menos una generación, y
 - c) una capa externa, que consiste, total o parcialmente, en unidades iguales o diferentes del grupo de fórmula general (I):



dónde: R es un grupo alquilo (C₁-C₄),
 p varía entre 1 y 3, y
 Y es un grupo de la lista que comprende -SCOCH₃, -SH

2. Dendrímero según la reivindicación 1, donde el núcleo es un átomo de silicio.
3. Dendrímero según la reivindicación 1, donde el núcleo es polifenólico.
4. Dendrímero según la reivindicación 3 donde el núcleo es trisustituido.
5. Dendrímero según la reivindicación 3, donde el núcleo es hidroquinona.
6. Dendrímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde p es 1.
7. Dendrímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R₂ es metilo.
8. Dendrímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde en (R₁)_x X= 1.
9. Dendrímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde en (R₁)_x X= 3.
10. Dendrímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicho dendrímero es al menos de primera generación con la siguiente fórmula (III):



(III)

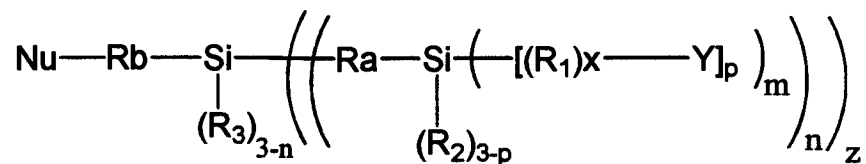
dónde: R_a , R_2 y R_1 , son iguales o diferentes, y representan un grupo alquilo (C_1 - C_6);

m tiene un valor de 1 a 3;

z está comprendido entre 2 y 6;

Y es el grupo de fórmula general $-\text{SCOCH}_3$, $-\text{SH}$

11. Dendrímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicho dendrímero es al menos de segunda generación con la siguiente fórmula (IV):



(IV)

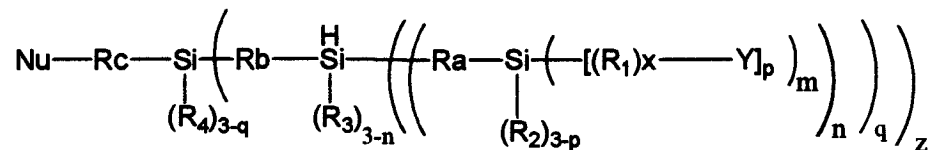
dónde: R_a , R_b , R_2 , R_3 , R_1 , son iguales o diferentes, y representan un grupo alquilo (C_1 - C_6);

m y n son iguales o diferentes y tienen un valor de 1 a 3

z está comprendido entre 2 y 6;

Y es el grupo de fórmula general $-\text{SCOCH}_3$, $-\text{SH}$

12. Dendrímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicho dendrímero es al menos de tercera generación con la siguiente fórmula (V):



(V)

dónde: R_a , R_b , R_c , R_2 , R_3 , R_1 y R_4 son iguales o diferentes, y representan un grupo alquilo (C_1 - C_6);

m , n y q son iguales o diferentes y tienen un valor de 1 a 3

z está comprendido entre 2 y 6;

Y es el grupo de fórmula general $-\text{SCOCH}_3$, $-\text{SH}$

13. Dendrímero según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde R_a , R_b , o R_c o son iguales o diferentes, y representan un grupo alquilo (C_2-C_4).
14. Dendrímero según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde R_2 , R_3 o R_4 son de forma independiente un grupo metilo.
15. Procedimiento de obtención de los dendrímeros según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende:

La adición tiol-eno de ácido tioacético a un dendrímero que contiene un núcleo de silicio o polifenólico y grupos alilo terminales y posterior desprotección con cloruro de hidrogeno.
16. Procedimiento de obtención de los dendrímeros según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende:

El tratamiento de una disolución en THF del dendrímero precursor que contiene un núcleo de silicio o polifenólico y grupos $-CH_2X$ ($X=$ halógeno) terminales con tioacetato de potasio (KSAc) y posterior desprotección con cloruro de hidrogeno.
17. Uso de los dendrímeros según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la elaboración de una formulación cosmética.
18. Uso de los dendrímeros según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la elaboración de una formulación cosmética para el tratamiento del cabello.
19. Composición cosmética o dermatológica que comprende al menos un dendrímero según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
20. Composición según la reivindicación 19 que además comprende otro principio activo.
21. Uso de los dendrímeros según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, como agente antioxidante y captador de radicales en una formulación cosmética bien sea para uso capilar, dermatológico, para las uñas, pestañas y máscaras de ojos.



②¹ N.º solicitud: 201430223

②² Fecha de presentación de la solicitud: 19.02.2014

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2014016460 A1 (UNIVERSIDAD DE ALCALA DE HENARES y FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑON) 30.01.2014, todo el documento.	1-21
A	R ACOSTA ORTIZ et al., Progress in Organic Coatings 2010, vol 69, págs 463-469. "Novel second generation dendrimer with terminal thiol groups and its thiol-ene photopolymerization with unsaturated monomers", esquemas 2 y 3.	1-16

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
22.09.2014

Examinador
M. P. Fernández Fernández

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C08G83/00 (2006.01)

A61Q5/00 (2006.01)

A61K8/899 (2006.01)

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

C08G, A61Q, 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, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.09.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-21	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-21	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	WO 2014016460 A1 (UNIVERSIDAD DE ALCALA DE HENARES y FUNDACION PARA LA INVESTIGACION BIOMEDICA DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑON)	30.01.2014
D02	R ACOSTA ORTIZ et al., Progress in Organic Coatings 2010, vol 69, págs 463-469. "Novel second generation dendrimer with terminal thiol groups and its thiol-ene photopolymerization with unsaturated monomers", esquemas 2 y 3.	2010

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

El objeto de la solicitud es (reivindicaciones 1-9) un dendrímero carbosilano, que comprende:

-un núcleo polifuncional

-al menos una generación

-una capa externa que consiste en unidades del grupo de fórmula (I) de la reivindicación 1 siendo el grupo terminal de fórmula \square -SCOCH₃ o \square -SH.

Las reivindicaciones 10-14 se refieren a dicho dendrímero siendo de primera generación de fórmula (III) (reivindicación 10), la reivindicación 11 al dendrímero de segunda generación de fórmula (IV) y la reivindicación 12 al dendrímero de tercera generación de fórmula (V). Las reivindicaciones 15 y 16 se refieren al procedimiento de obtención de los citados dendrímeros por reacción de adición tiol-eno de ácido tioacético al dendrímero que contiene un núcleo de silicio o polifenólico y grupos alilo o \square -CH₂X terminales.

Las reivindicaciones 17,18 y 21 reivindican el uso de los dendrímeros anteriores para la elaboración de una formulación cosmética y las reivindicaciones 19 y 20 la composición cosmética que comprende uno de estos dendrímeros.

El documento D1 divulga dendrímeros carbosilano con núcleo polifenólico o átomo de silicio del tipo de los de la solicitud, en D1 la capa externa son unidades de fórmula (I), ver reivindicación 1 de D1, los grupos terminales pueden ser -OH, -SO₃H, -OSO₃H, -COOR y \square -NRR'. Se obtienen por procesos tiol-eno y tiol-ino y se reivindica su uso como vector no viral en procesos de terapia génica y como vehículo de transporte de moléculas farmacéuticas.

El documento D2 divulga dendrímeros (ver esquemas 2 y 3 de D2) con grupos terminales -OCO-CH₂-CH₂-SH y el procedimiento para preparar el dendrímero de segunda generación G2SH por reacción tiol-eno con un derivado de 3-mercaptopropionato, estos dendrímeros tienen un núcleo distinto a los descritos en la solicitud.

Los dendrímeros descritos en la solicitud, con grupos terminales \square -SH y \square -SCOCH₃ no se han encontrado en el estado de la técnica, luego son nuevos y por ello el procedimiento para su obtención y su uso. Por otra parte se consideran inventivos pues un técnico en la materia no podría considerar obvio el comportamiento de los dendrímeros con grupos funcionales externos distintos a los divulgados en el estado de la técnica, es necesario disponer de datos experimentales que confirmen las características de los compuestos con la citada capa externa.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1-21 de la solicitud son nuevas e inventivas, de acuerdo a lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.