

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 029**

51 Int. Cl.:

C08B 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2014** E 14307052 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017** EP 3034517

54 Título: **Bioconjugados anfifílicos obtenidos a partir de derivados de xilano**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2017

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX (20.0%)
35 Place Pey Berland
33000 Bordeaux, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (20.0%);
INSTITUT DES CORPS GRAS ETUDES ET
RECHERCHES TECHNIQUES - ITERG (20.0%);
INSTITUT POLYTECHNIQUE DE BORDEAUX
(20.0%) y
INSTITUT TECHNOLOGIQUE FCBA (20.0%)

72 Inventor/es:

CRAMAIL, HENRI;
GRELIER, STÉPHANE, JEAN-PIERRE, ALBERT;
PICHAVANT, FRÉDÉRIQUE;
DA SILVA PEREZ, DENILSON;
ALFOS, CARINE y
CHEMIN, MAUD, SUZANNE

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 643 029 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Bioconjugados anfífilos obtenidos a partir de derivados de xilano

5 **[0001]** La presente invención se refiere a nuevos copolímeros anfífilos que son bioconjugados obtenidos a partir de la conjugación de derivados de xilano y derivados de ácidos grasos.

[0002] La presente invención también se refiere a la utilización de estos bioconjugados en composiciones cosméticas, farmacéuticas y alimentarias, en particular como agente tensioactivo.

10 **[0003]** La dirección de la industria hacia materias primas renovables es un gran desafío para el que la biomasa ofrece perspectivas prometedoras. El sector químico hoy en día comienza una mutación de los productos petroquímicos (petro-refinería) a los agroquímicos (bio-refinería). Siempre que no compita con la cadena alimentaria, los productos agroquímicos ofrecen soluciones de riesgo económicas y ecológicas originales, incluyendo la reducción del impacto ecológico y las emisiones de gases de efecto invernadero de los productos acabados. Por lo tanto, la biomasa alternativa está integrándose progresivamente en la industria química y en particular en el sector de los combustibles. El reto es colosal; el objetivo es producir biorefinería mediante todos los intermedios de reacción y productos químicos conocidos para productos petroquímicos (mimetismo), por un lado, y desarrollar nuevas moléculas y materiales de base biológica, por otro lado. La deconstrucción parcial y la modificación directa de la biomasa lignocelulósica es también una vía importante a tener en cuenta.

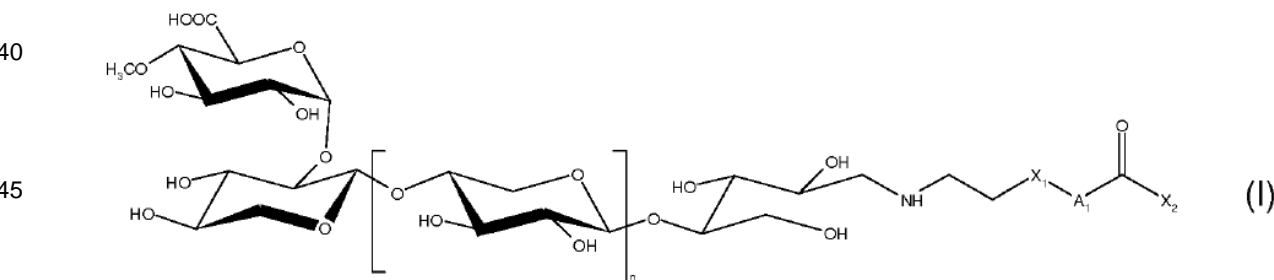
25 **[0004]** Existe un creciente interés en los recursos renovables, ya sea para la cuestión de energía o material. En la ciencia de materiales, muchos recursos naturales tienen un gran potencial para la sustitución de los recursos fósiles, incluyendo la biomasa lignocelulósica, compuesta principalmente por polisacáridos. Especialmente, el xilano es la hemicelulosa más abundante en las maderas duras. Los xilanos son un subproducto de la industria de la madera y el papel, y por lo general se queman durante la regeneración de los reactivos del procedimiento de fabricación de la pulpa. Sin embargo, debido a sus estructuras y propiedades, los xilanos son buenos candidatos para el desarrollo de biomateriales funcionales.

30 **[0005]** El objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos bioconjugados totalmente de base biológica y biocompatibles.

[0006] Otro objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos polímeros anfífilos derivados de xilanos.

35 **[0007]** Otro objetivo de la presente invención es proporcionar bioconjugados biodegradables.

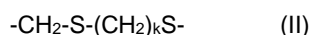
[0008] Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



50 en la que:

- n es un número entero comprendido entre 1 y 15, preferiblemente entre 1 y 7, y más preferiblemente entre 2 y 6;
- X₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- 55 • un radical de fórmula (II):



en la que k es un número entero comprendido entre 2 y 10, y

- 60 • un radical de fórmula (III):



- A₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

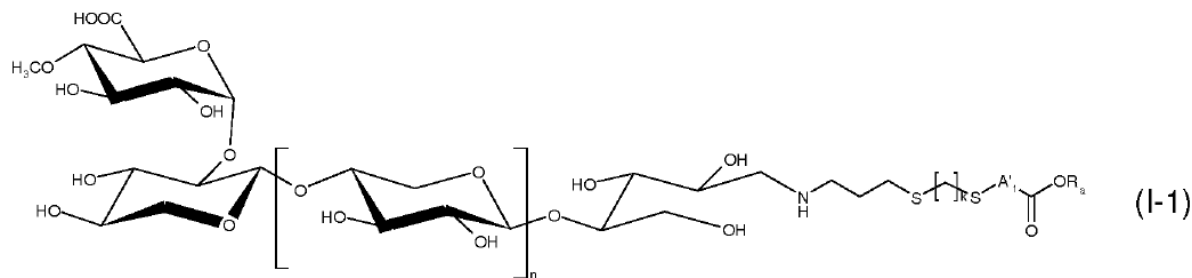
- un radical alquileno lineal o ramificado A'₁, opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo, que comprende de 2 a 30 átomos de carbono, cuando X₁ es un radical de fórmula (II), tal como se ha definido anteriormente, y
- un radical de fórmula -A₂-O-, en el que A₂ es un radical alquileno lineal o ramificado, que comprende de 2 a 10 átomos de carbono, cuando X₁ es un radical de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente,

- X₂ se elige del grupo que consiste en:

- un grupo alcoxi de fórmula OR_a, en la que R_a es H o un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, cuando X₁ es un radical de fórmula (II), tal como se ha definido anteriormente, y
- un grupo alquilo lineal o ramificado A₃, opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo, que comprende opcionalmente al menos un doble enlace, que comprende de 2 a 30 átomos de carbono, cuando X₁ es un radical de fórmula (III), tal como se ha definido anteriormente.

[0009] Los compuestos de fórmula (I) son conjugados de xilano y ésteres de de ácidos grasos. Se obtienen mediante la conjugación de los derivados de xilano con derivados de ácidos grasos, a través de unión covalente.

[0010] La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I-1):



en la que n, k, A'₁ y R_a son como se definen en la fórmula (I).

[0011] Un compuesto de fórmula (I-1) corresponde a un compuesto de fórmula (I) en la que X₁ es un radical de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente, A₁ es un un radical alquileno A'₁, tal como se ha definido anteriormente y X₂ es un grupo OR_a, siendo R_a tal como se ha definido anteriormente.

[0012] Según una realización, en la fórmula (I-1), n es 3.

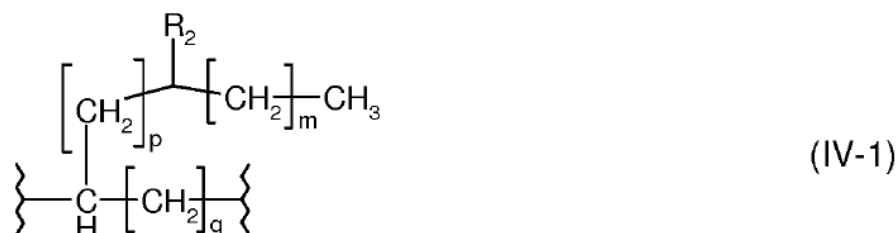
[0013] Según una realización, en la fórmula (I-1), A'₁ tiene la fórmula (IV):



en la que:

- R es un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 2 a 15 átomos de carbono, y opcionalmente que comprende al menos un grupo hidroxilo; y
- A₄ es un radical de alquileno lineal o ramificada que comprende de 2 a 15 átomos de carbono.

[0014] Preferiblemente, en la fórmula (I-1), A'₁ tiene la siguiente fórmula (IV-1):

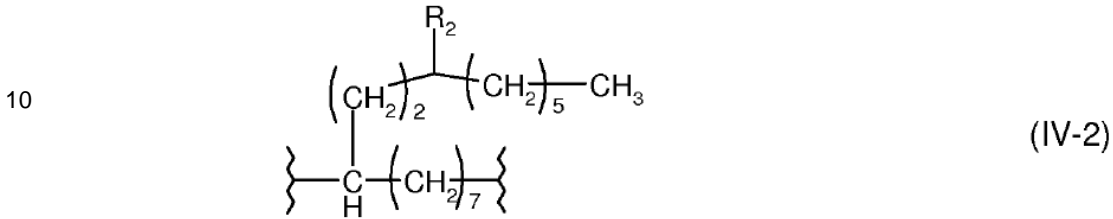


en la que:

- R₂ es H o OH;

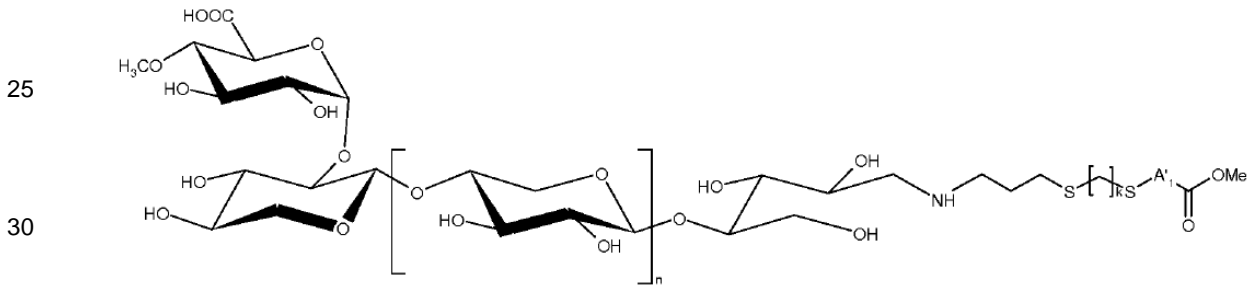
- p, m, y q son números enteros comprendidos entre 2 y 10.

5 **[0015]** Más preferiblemente, A₁ tiene la siguiente fórmula (IV-2):



[0016] siendo R₂ tal como se ha definido anteriormente en la fórmula (IV-1).

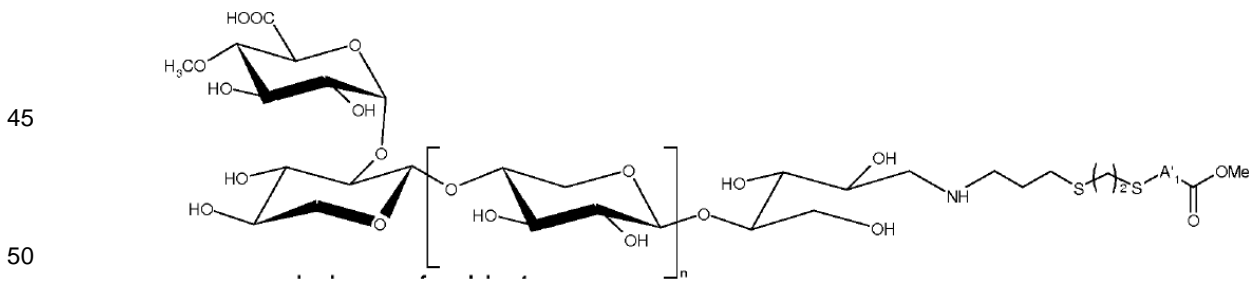
20 **[0017]** Según una realización preferida, en la fórmula (I-1), R es un grupo metilo. Los compuestos preferidos de fórmula (I-1) tienen la siguiente fórmula:



35 **[0018]** siendo n preferiblemente 4.

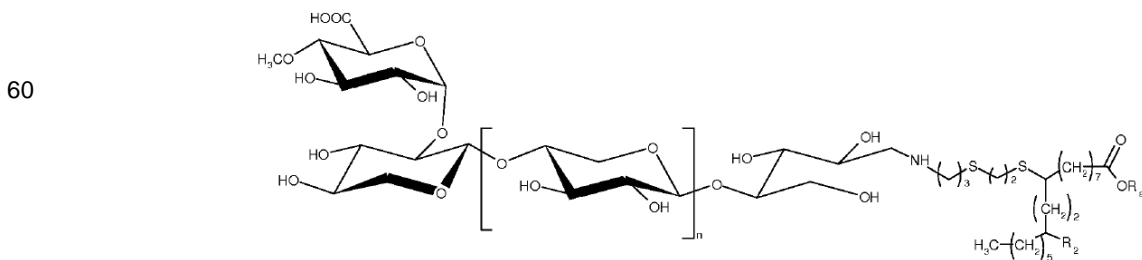
[0019] Según una realización preferida, en la fórmula (I-1), k es 2.

40 **[0020]** Según una realización preferida, en la fórmula (I-1), k es 2 y R_a es metilo. Tales compuestos tienen la siguiente fórmula:



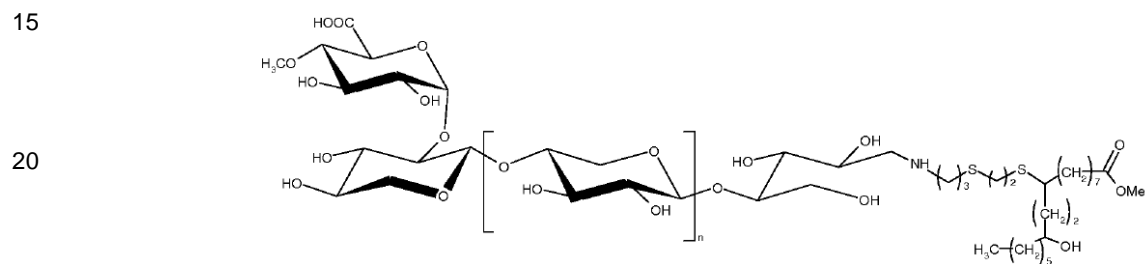
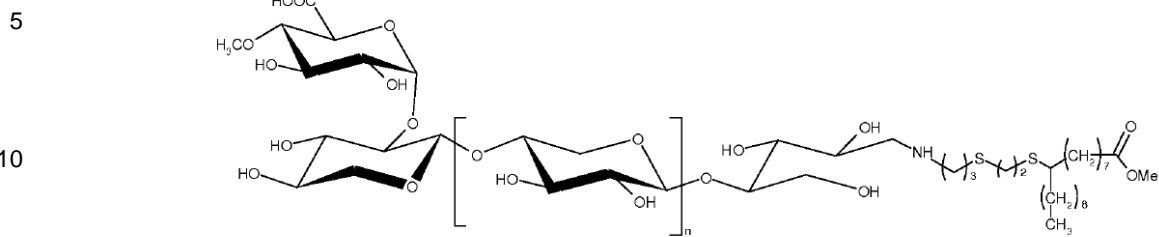
55 **[0021]** siendo n preferiblemente 4.

[0022] Según una realización, los compuestos preferidos de fórmula (I-1) tienen la siguiente fórmula:



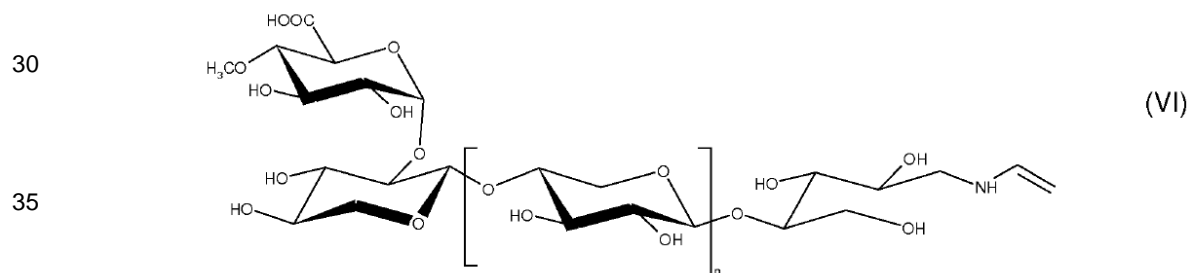
[0023] siendo n, R_a y R₂ como se han definido anteriormente.

[0024] Más particularmente, la presente invención se refiere a los siguientes compuestos:



25

[0025] La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-1) tal como se ha definido anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VI):



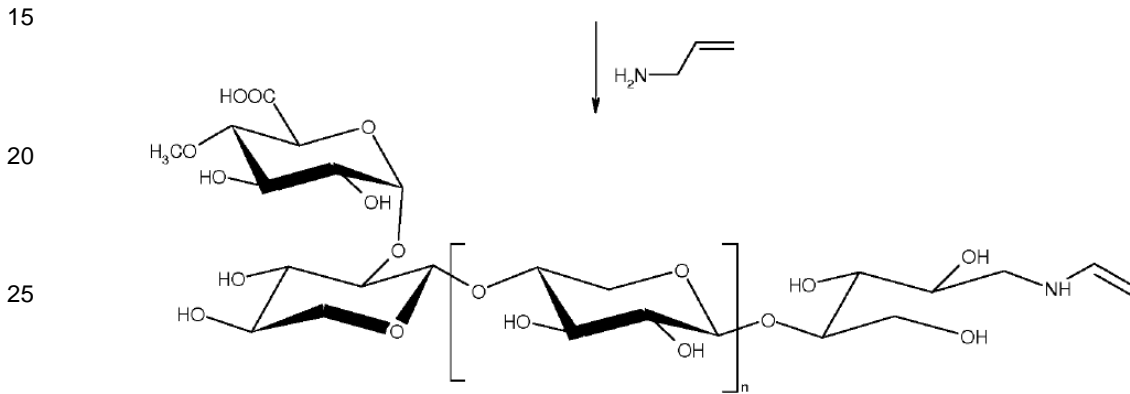
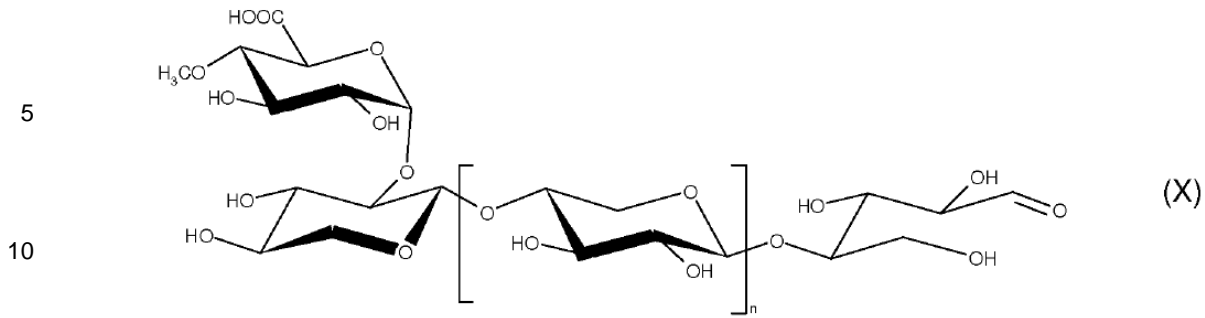
40 con un compuesto de fórmula (VII):



50 siendo k, n, A'₁ y R tal como se han definido en la fórmula (I-1).

[0026] Este procedimiento consiste en un acoplamiento tiol-eno.

55 [0027] Según una realización, los compuestos de fórmula (VI) se preparan mediante aminación reductora de xilooligosacáridos de fórmula (X) a través del siguiente esquema de reacción:

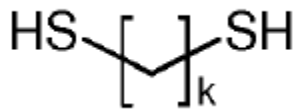


[0028] Esta reacción de funcionalización se lleva a cabo con reacciones bien conocidas en la técnica.

[0029] Los compuestos de fórmula (X) se preparan según una reacción bien conocida para polisacáridos denominada aminación reductora a partir de 4-O-metilglucuronoxilano de haya.

[0030] Según una realización, los compuestos de fórmula (VII) se preparan por funcionalización con tiol de ésteres de ácidos grasos, según reacciones conocidas.

[0031] Especialmente, dichos compuestos se pueden obtener mediante reacción de un ditiol de fórmula (XI):



siendo k tal como se ha definido anteriormente, con un derivado de ácido graso que tiene la siguiente fórmula (XII):



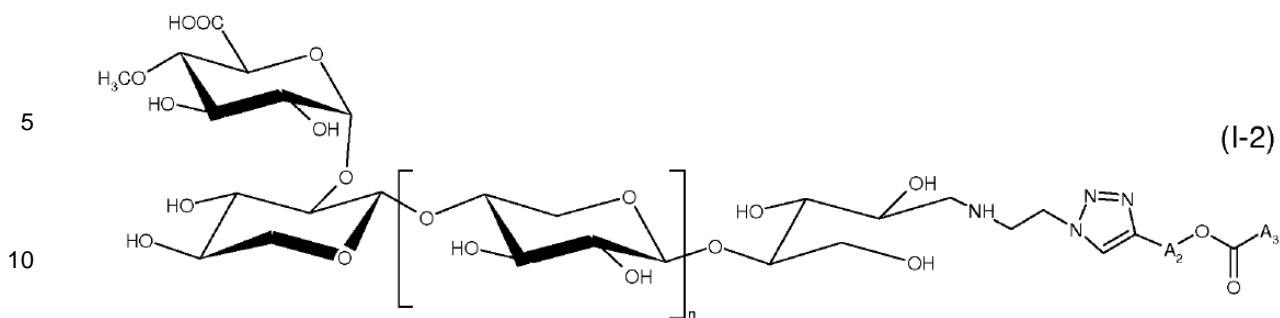
en la que:

- A''₁ representa un enlace o un radical alquileo lineal o ramificado, que tiene de 1 a 18, preferiblemente de 1 a 10, átomos de carbono, comprendiendo dicho radical alquileo opcionalmente al menos un doble enlace, y/u opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo;

- R'₁ es un hidrógeno o un grupo alquilo, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 15, preferiblemente de 1 a 8, átomos de carbono; y

- R_a es como se ha definido anteriormente.

[0032] La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I-2):



en la que n, A₂ y A₃ son como se definen en la fórmula (I).

[0033] Un compuesto de fórmula (I-2) corresponde a un compuesto de fórmula (I), en la que X₁ es un radical de fórmula (III), tal como se ha definido anteriormente, A₁ es un radical -A₂-O-, tal como se ha definido anteriormente, y X₂ es un grupo alquilo A₃, tal como se ha definido anteriormente.

[0034] Según una realización, en la fórmula (I-2), n es 3.

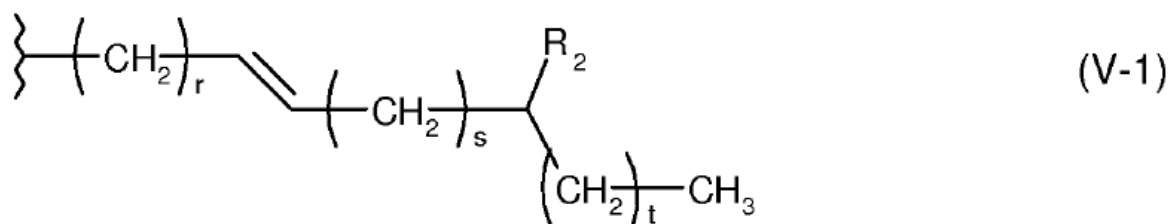
[0035] Según una realización, en la fórmula (I-2), A₃ tiene la fórmula (V):



en la que:

- A₄ es un radical alquileo lineal o ramificado que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo, y
- R₃ es un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo.

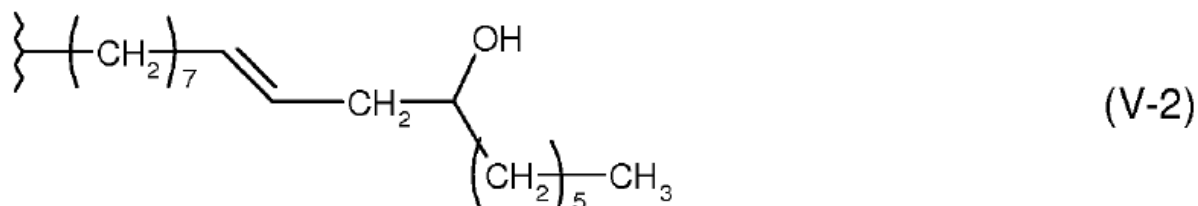
[0036] Preferiblemente, A₃ tiene la siguiente fórmula (V-1):



en la que:

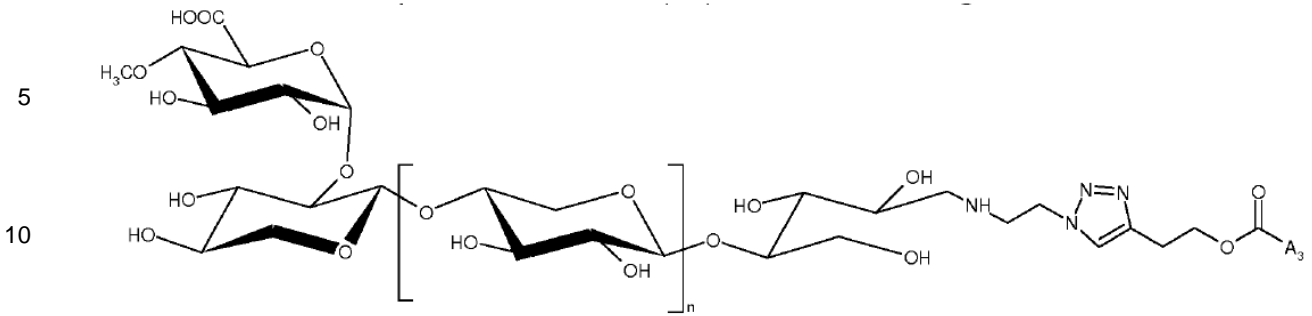
- R₂ es H u OH;
- r, s, y t son números enteros comprendidos entre 2 y 10.

[0037] Más preferiblemente, A₃ tiene la siguiente fórmula (V-2):



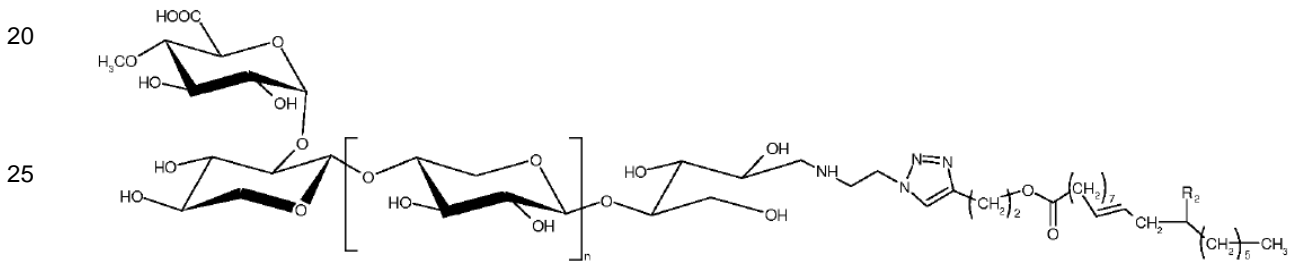
[0038] Según una realización preferida, en la fórmula (I-2), A₂ es un radical de etileno.

[0039] Los compuestos preferidos de fórmula (I-2) tienen la siguiente fórmula:



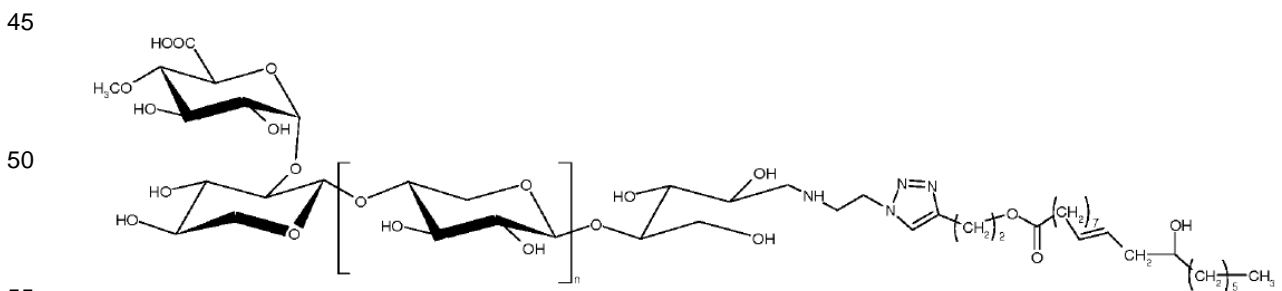
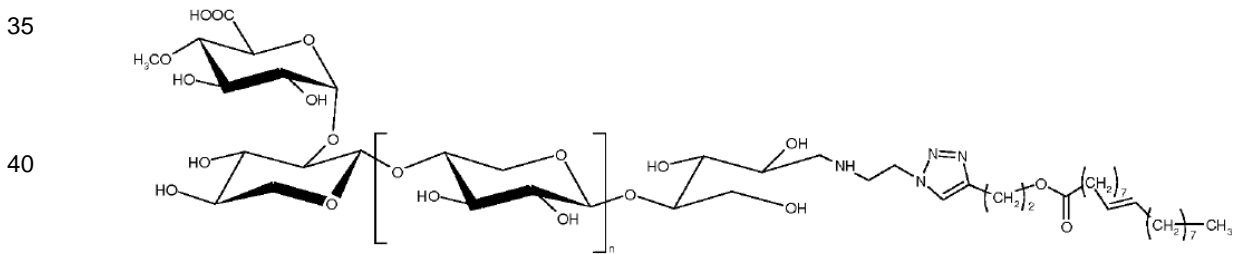
15 [0040] siendo n preferiblemente 4.

[0041] Según una realización, los compuestos preferidos de fórmula (I-2) tienen la siguiente fórmula:



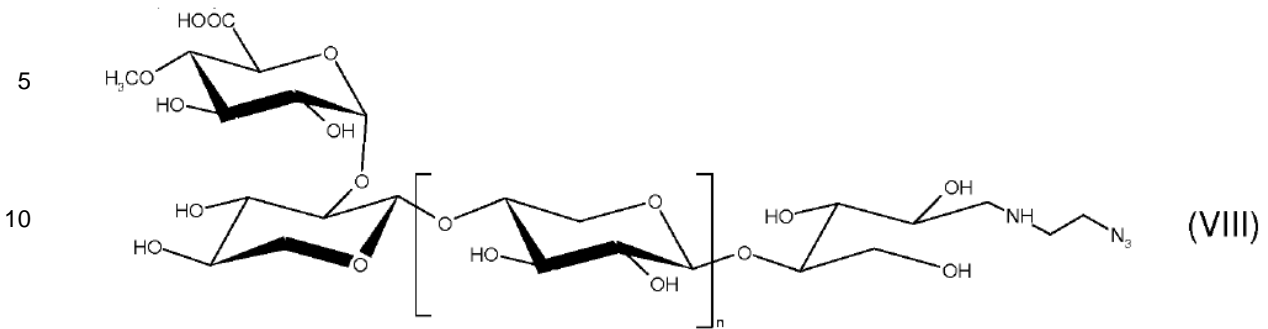
30 [0042] siendo n y R₂ tal como se han definido anteriormente.

[0043] Más particularmente, la presente invención se refiere a los siguientes compuestos:

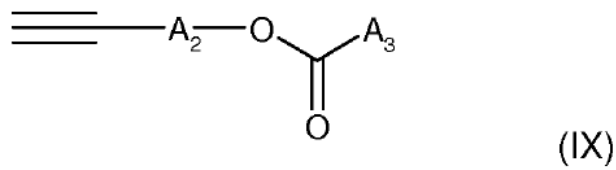


[0044] La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I-2), tal como se ha definido anteriormente, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VIII):

60



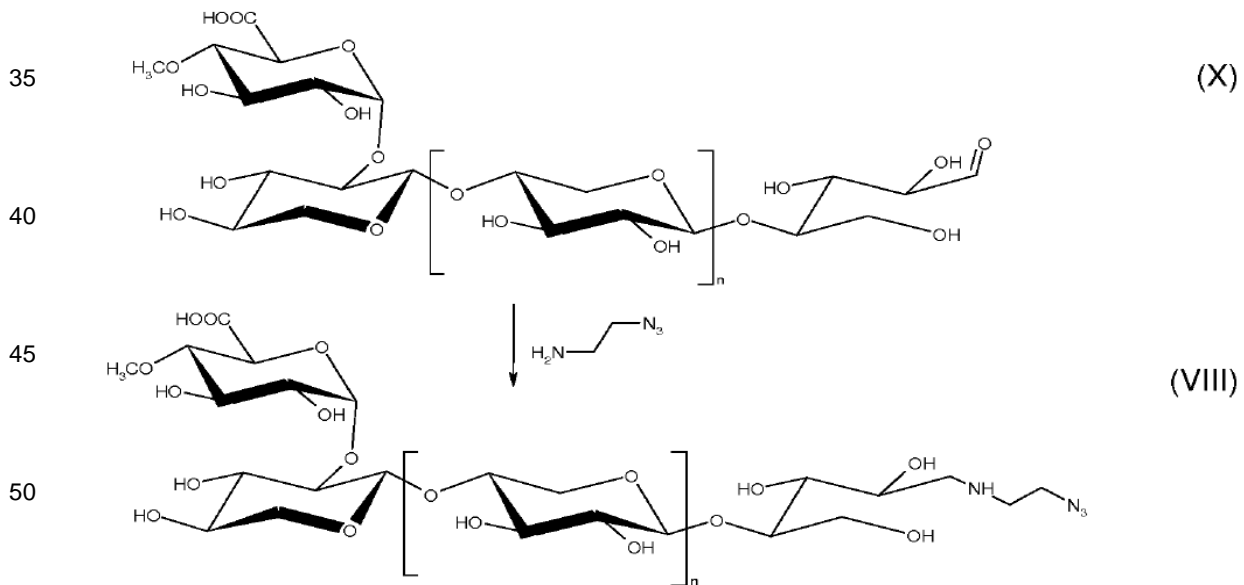
con un compuesto de fórmula (IX):



25 siendo n, A₂ y A₃ tal como se han definido en la fórmula (I-2).

[0045] Este procedimiento consiste en un acoplamiento de azida-alquino.

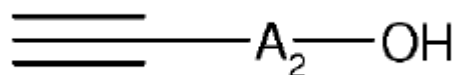
30 [0046] Según una realización, los compuestos de fórmula (VIII) se preparan mediante aminación reductora de xilooligosacáridos de fórmula (X) a través del siguiente esquema de reacción:



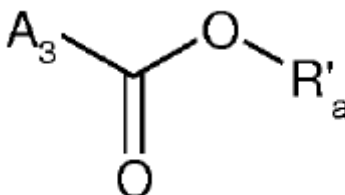
55 [0047] Esta reacción de funcionalización se lleva a cabo con reacciones bien conocidas en la técnica.

[0048] Según una realización, los compuestos de fórmula (IX) se preparan mediante funcionalización con alquino de ésteres de ácidos grasos, según reacciones conocidas.

60 [0049] Especialmente, dichos compuestos se pueden obtener mediante reacción de un alquino de fórmula (XIII):



siendo A_2 tal como se ha definido en la fórmula (I-2),
con un éster de ácido graso de fórmula (XIV):



en la que:

- A_3 es como se define en la fórmula (I-2); y

- R'_a es un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, siendo preferiblemente metilo.

[0050] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo (C_x-C_y)" significa un grupo hidrocarburo alifático saturado, que puede ser lineal o ramificado, que tiene de x a y átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a aproximadamente 30, en particular de 1 a 12, más particularmente de 1 a 15, preferiblemente de 1 a 10, y más preferiblemente 1 a 6, átomos de carbono en la cadena. Los siguientes grupos alquilo se pueden citar como ejemplo: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo.

[0051] En la presente solicitud, los grupos alquilo también pueden estar sustituidos por uno o varios grupos hidroxilo.

[0052] En la presente solicitud, los grupos alquilo también pueden comprender una o varias insaturaciones. Cuando comprenden un doble enlace, estos grupos alquilo también pueden ser llamados grupos "alqueno".

[0053] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alqueno (C_x-C_y)" (o "alquideno") se refiere a un radical de hidrocarburo alifático divalente saturado, que comprende de x a y átomos de carbono, que tiene preferiblemente de 1 a 30, en particular de 1 a 15 átomos de carbono, más particularmente de 1 a 12 átomos de carbono y más preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono. Cuando dicho radical es lineal, puede ser representado por la fórmula $(CH_2)_m$ donde m es un número entero que varía de 1 a 30, en particular de 1 a 15, más particularmente de 1 a 12, y preferiblemente de 2 a 10. Los siguientes alquenos pueden citarse como ejemplo: metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno, decileno, dodecileno.

[0054] Dentro de la presente solicitud, los radicales alqueno pueden también estar sustituidos por uno o varios grupos hidroxilo.

[0055] Dentro de la presente solicitud, los radicales alqueno también pueden comprender una o varias insaturaciones. Cuando comprenden un doble enlace, estos radicales alqueno también pueden ser llamados radicales "alqueno".

[0056] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alcoxi" significa un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo se describe como el presente documento. Los grupos alcoxi de ejemplo incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi.

[0057] Sorprendentemente, los compuestos de la invención tienen propiedades tensioactivas. Especialmente, los inventores han descubierto que estos compuestos tienen propiedades similares al conocido tensioactivo Tween®80.

[0058] Por lo tanto, la presente invención también se refiere a composiciones, tales como composiciones detergentes, que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, en particular al menos un compuesto de fórmula (I-1), tal como se ha definido anteriormente y/o al menos un compuesto de fórmula (I-2), tal como se ha definido anteriormente.

[0059] La presente invención también se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, en particular de fórmula (I-1), tal como se ha definido anteriormente, o de la fórmula (I-2), tal como se ha definido anteriormente, como un agente tensioactivo.

[0060] Según otra realización, la presente invención se refiere a una composición cosmética que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, y un vehículo fisiológicamente aceptable.

[0061] La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0062] La presente invención también se refiere a un suplemento alimenticio que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente.

5 [0063] La presente invención también se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, en particular de fórmula (I-1), tal como se ha definido anteriormente, o de la fórmula (I-2), tal como se ha definido anteriormente, para la encapsulación de activos. De hecho, se ha demostrado que los compuestos de la invención son capaces de autoensamblarse.

10 [0064] En toda la solicitud, la expresión "que comprende un/una" o "que incluye un/una" significa "que comprende al menos un/a" o "que incluye al menos un/una" salvo que se especifique lo contrario.

[0065] La invención se describe en lo que antecede a modo de ejemplos no limitativos.

15 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1: Preparación de xilooligosacáridos

20 [0066] La hidrólisis ácida sulfúrico controlada de 4-O-metilglucuronoxilano (MGX) de haya se realizó para obtener xilooligosacáridos (XOS) bien definidos.

[0067] Se solubilizó MGX (Sigma Aldrich; X-4252) en medio ácido sulfúrico (0,7 M) a 50 g/l. La solución se calentó a 90°C durante 45 minutos bajo agitación magnética. Después de la reacción, la solución se enfrió con hielo y se neutralizó usando una solución saturada de hidróxido de bario. Por último, la centrifugación se llevó a cabo para extraer la sal que precipitó y el sobrenadante se liofilizó. Los XOS se purificaron mediante purificación con etanol selectivo (1:9). La purificación se realizó dos veces antes de secar el precipitado al vacío.

30 [0068] Los XOS se obtuvieron con un rendimiento del 22% en peso y se caracterizó que tenía alrededor de 6 unidades de xilosa y sólo una unidad de ácido metilglucurónico (MeGlcA) por cadena colocada en la cadena del extremo no reductor.

Ejemplo 2: Funcionalización de XOS mediante aminación reductora

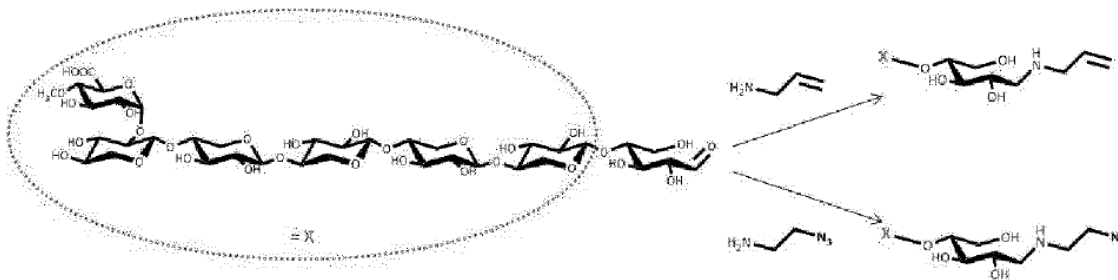
35 [0069] Se disolvieron XOS en agua desionizada a 100 g/l.

[0070] Se añadió 2-aminoetilazida (preparada a partir de 2-cloroetilamina, tal como se explica a continuación) o alilamina (Alfa Aesar) (7,5 eq.) bajo agitación magnética, seguido de NaBH₃CN (Sigma Aldrich) (7,5 eq.).

Preparación de 2-aminoetilazida

40 [0071] Se solubiliza clorhidrato de 2-cloroetilamina (Sigma Aldrich) en agua (133 g/l) a 80°C. A continuación, se añade azida sódica (3 eq., Sigma Aldrich) y la mezcla se mantiene bajo reflujo y agitación magnética durante la noche. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, a continuación hasta 0°C utilizando un baño de hielo. Se añade hidróxido de potasio (misma cantidad que clorhidrato de 2-cloroetilamina, Prolabo) y después de la disolución total, el producto se extrae con éter de dietilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio (Acros Organics), se filtra y finalmente se evapora para obtener 2-aminoetilazida (20% en moles de rendimiento).

50 [0072] La mezcla XOS + 2-aminoetilazida o alilamina se agitó a 50°C durante tres días. A continuación, la solución se precipitó en etanol tres veces (1:10) para eliminar el exceso de amina y NaBH₃CN. Finalmente, el producto se secó bajo vacío (rendimiento aleatorio entre el 40 y el 80% en peso debido a la etapa de purificación).

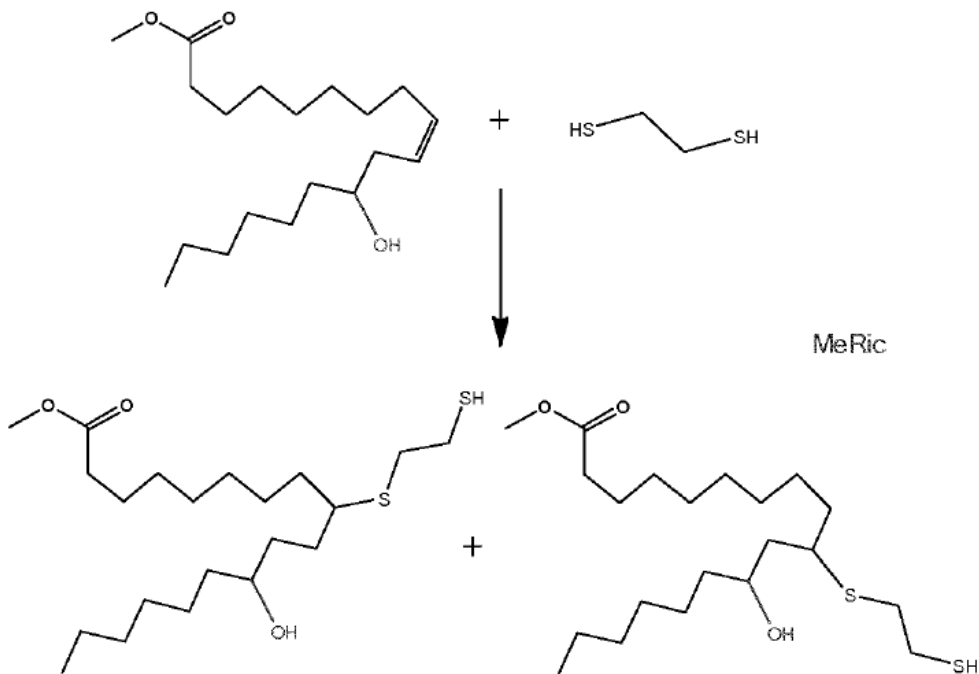
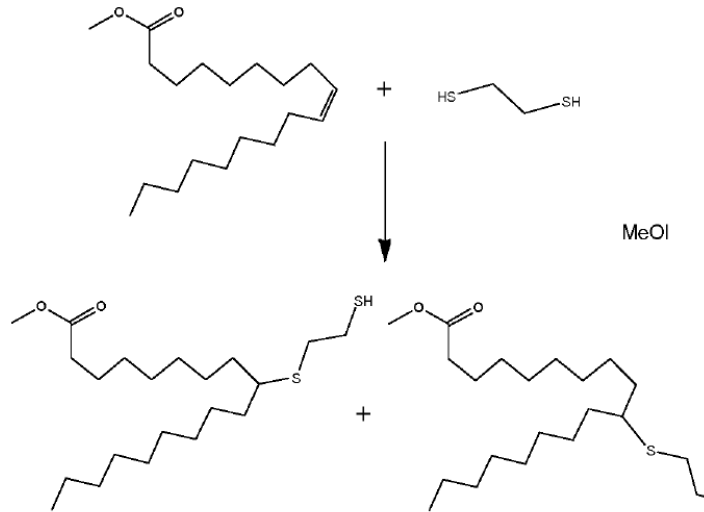


Ejemplo 3: Funcionalización con tiol de ésteres de ácidos grasos

[0073] Se disolvieron ésteres de ácidos grasos (FAE) en MeOH a 50 g/L. Los ésteres utilizados aquí son los siguientes: oleato de metilo (MeOl) (Alfa Aesar) y ricinoleato de metilo (MeRic) (Nu-Chek Prep).

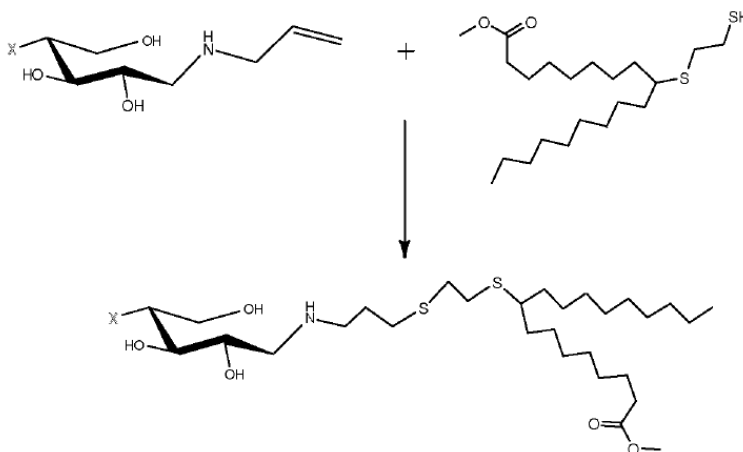
5 [0074] Se añadió etanoditiol (20 eq, Acros Organics) bajo agitación magnética, seguido de DMPA (0,1 eq.) (Sigma Aldrich). La mezcla se agitó bajo irradiación UV durante 15 minutos. La solución se secó a continuación bajo vacío. Finalmente, la mezcla se purificó usando cromatografía ultrarrápida (gradiente de diclorometano y metanol) y se secó bajo vacío (rendimiento del 88% en peso).

10

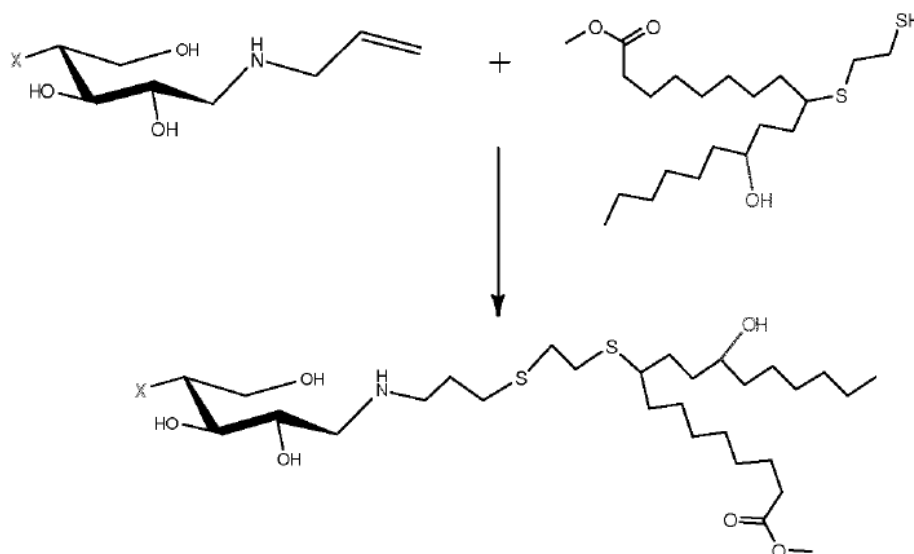


Ejemplo 4: Acoplamiento tiol-eno (TE)

[0075] Los XOS funcionalizados se disolvieron en MeOH a 50 g/L el día antes para asegurar la solubilización. El FAE funcionalizado (15 eq.) y DMPA (0,75 eq.) se añadieron bajo agitación magnética en cinco veces cada hora mientras la mezcla se agitaba bajo irradiación UV. La mezcla se agitó bajo irradiación UV durante 19 horas, es decir, un tiempo total de reacción de 24 h. La solución se secó a continuación bajo vacío. Finalmente, la mezcla se purificó por lavado de la mezcla dos veces con EtOH y una vez con ciclohexano (rendimiento del 72% en peso). con Oleato:



con Ricinoleato:



[0076] Estos bioconjugados de TE han sido analizados a través de RMN, TGA y DSC. Los análisis de RMN se realizaron en D₂O, así como en CDCl₃.

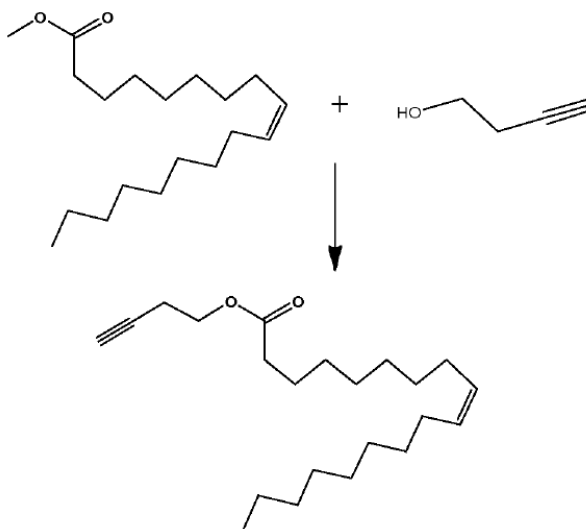
[0077] En el agua deuterada, se puede ver claramente las señales bien definidas de XOS entre 2,8 y 6,1 ppm.

[0078] En cloroformo deuterado, apenas se pueden ver señales de MeOI. La mayoría de bioconjugados han precipitado en la parte inferior del tubo de RMN.

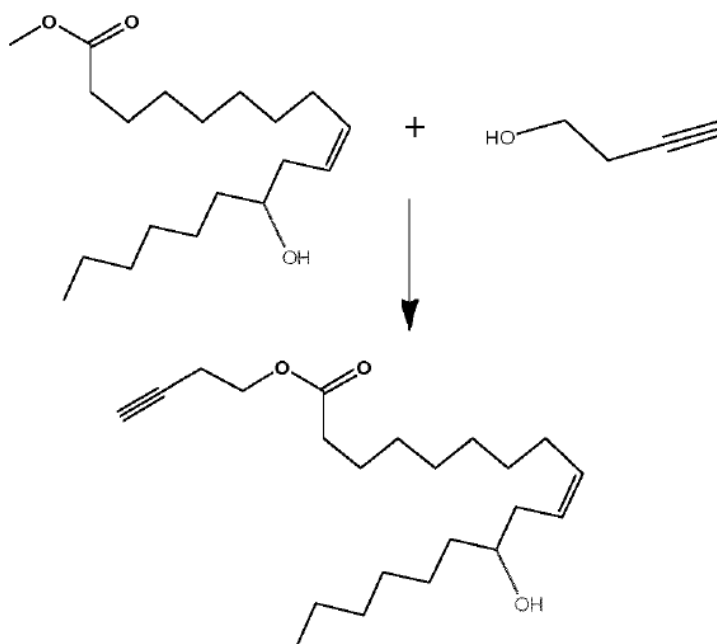
[0079] A continuación, se analizaron las propiedades térmicas de bioconjugados de TE a través de TGA y DSC. Los cromatogramas de TGA muestran claramente que la estabilidad térmica de bioconjugados de TE se incrementa en comparación con XOS. Este aumento puede ser debido a la presencia de azufre. La estabilidad de la temperatura muestra que el acoplamiento es eficaz.

Ejemplo 5: Funcionalización con alquino de FAE

- 5 **[0080]** Los FAE se funcionalizaron en masa utilizando 3-butin-1-ol (10 eq., Acros Organics) con TBD como catalizador (0,1 eq., Sigma Aldrich). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 100°C durante 4 horas y durante 4 horas más a 100°C bajo vacío. La mezcla se purificó a continuación mediante la adición de acetato de etilo y agua (4:1). La fase orgánica se mezcló con agua dos veces más y se secó sobre Na₂SO₄. Finalmente la fase orgánica se filtró y se evaporó (rendimiento del 75% en peso).
con Oleato:

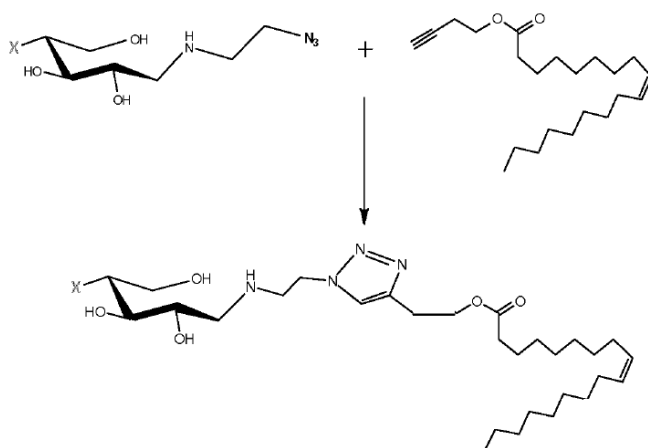


- 10 con ricinoleato:



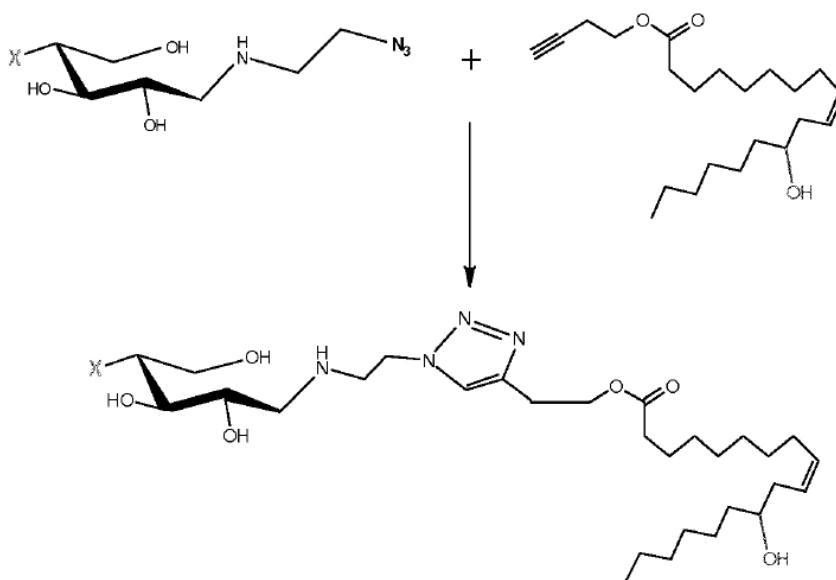
Ejemplo 6: Acoplamiento de azida-alquino (AA)

- 15 **[0081]** Se disolvieron los XOS en DMSO a 100 g/L y se agitaron durante al menos algunas horas en un baño de agua a 30°C. Los derivados de FAE (1 eq.) se disolvieron en DMSO (volumen lo más bajo posible) y se añadieron a la solución. Después de 15 minutos de agitación, se añadió ascorbato de sodio (NaAsc) (3,5 eq.). Finalmente, después de 10 minutos, se añadió CuSO₄ (3,5 eq.). La solución se agitó durante 20-25 horas a 30°C. El medio de reacción se dializó a continuación 4-5 días contra agua MilliQ (membrana de 100-500 Da) que contiene EDTA (VWR International) los primeros 2 días, y finalmente se liofilizó (rendimiento del 29% en peso).
20 con Oleato:



con ricinoleato:

5



[0082] Los bioconjugados de AA han sido analizados a través de las mismas técnicas que los de TE, es decir, RMN, TGA y DSC. Por otra parte, los bioconjugados de AA también se analizaron mediante espectroscopia de IR.

10

[0083] Los análisis de bioconjugados muestran claramente la desaparición de la vibración de N_3 (2110 cm^{-1}), que significa que el acoplamiento era eficaz y que la conversión parece completa.

15

[0084] Los espectros también muestran la aparición de vibraciones de $C=O$ (1730 cm^{-1}) y $C-N$ (1380 cm^{-1}) debidas a la cicloadición de Huisgen y la aparición de señales claras correspondientes a vibraciones de CH_2 (vibraciones asimétricas a 2920 cm^{-1} y simétricas a 2650 cm^{-1}) de FAE. A continuación, los análisis de RMN se realizaron en D_2O , así como $CDCl_3$ para ambos bioconjugados.

20

[0085] En agua deuterada, para ambos bioconjugados, se puede ver claramente las señales de XOS entre 3,1 y 4,7 ppm, pero las señales de FAE no están definidas entre 0,6 y 1,8 ppm. Por otra parte, no se puede observar señal de aminoetilazida, lo que confirma, junto con el IR, que la conversión es completa.

25

[0086] En cloroformo deuterado, para ambos bioconjugados, se puede observar señales de FAE solamente. Algunos bioconjugados se han precipitado en la parte inferior del tubo de RMN, pero la mayoría de ellos se quedan en solución y organizados en cloroformo con FAE en el exterior de los objetos.

[0087] Por último, se analizaron las propiedades térmicas de estos bioconjugados de AA a través de TGA y DSC. Para ambos FAE, los cromatogramas de TGA muestran que la estabilidad térmica de bioconjugados de AA es similar a XOS.

5 [0088] Para ambos FAE, los cromatogramas de DSC muestran un perfil plano para bioconjugados de AA, así como para XOS. Dado que los FAE todavía tienen un comportamiento de cristalización/fusión después de la funcionalización, esto significa que no queda FAE libre en el producto.

10 **Ejemplo 7: Autoensamblaje de copolímeros obtenidos utilizando acoplamiento AA**

[0089] Los copolímeros obtenidos son anfífilicos con un HLB de 15 (método de Davies). Este valor HLB es similar al de Tween®80, un agente tensioactivo empleado ampliamente en los campos cosmético y alimenticio.

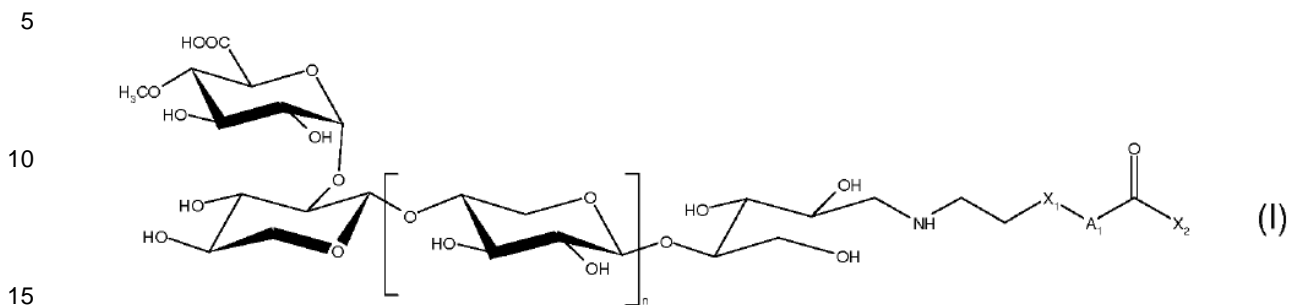
15 [0090] Se ha medido que la CMC de XOS-AA-Ric era igual a 100 mg/L y la de XOS-AA-OI igual a 260 mg/L. Estos copolímeros disminuyen la tensión entre fases (agua/aire), así como Tween@ 80, y aumentan la humectación de la solución acuosa en varias superficies, tales como PET y PTFE. Por otra parte, XOS-AA-Ric tiene capacidad de formación de espuma. Estos resultados prometen aplicaciones potenciales como agente tensioactivo en las industrias cosmética y alimentaria.

20 [0091] Además, los objetos de los autoensamblajes de XOS-AA-Ric y XOS-AA-OI se caracterizaron por DLS y TEM: se forman objetos esféricos con un tamaño micelar por debajo de 50 nm. Estos objetos tienen las cadenas grasas en su núcleo y los XOS que forman la envoltura. Estos objetos están en equilibrio dinámico. También se forman agregados (~ 500 nm) se pueden eliminar mediante una simple filtración a 0,45 µm. Curiosamente, su ensamblaje es reversible y XOS-AA-Ric y XOS-AA-OI pueden autoensamblarse en cloroformo formando objetos esféricos con un tamaño micelar por debajo de 50 nm. En ese caso, los XOS están en el núcleo de los objetos y las cadenas grasas forman la envoltura. Estos objetos están también en equilibrio dinámico y se forman agregados más grandes (~ 1000 nm) y se pueden eliminar mediante una simple filtración a 0,45 µm.

25 [0092] Estos resultados prometen aplicaciones potenciales en la liberación de sustancias activas, ya que estos polímeros son biocompatibles y biodegradables.

REIVINDICACIONES

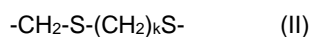
1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

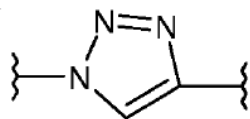
- 20
- n es un número entero comprendido entre 1 y 15;
 - X₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- un radical de fórmula (II):



en la que k es un número entero comprendido entre 2 y 10, y

- un radical de fórmula (III):



(III)

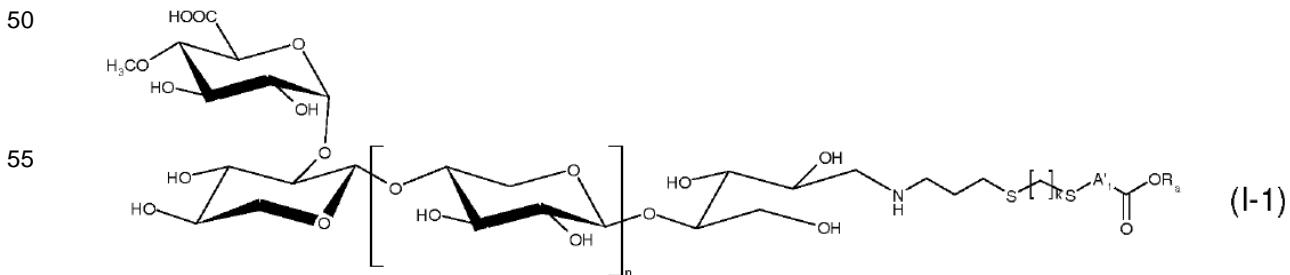
- A₁ se selecciona de entre el grupo que consiste en:

- 35
- un radical alquileo lineal o ramificado A'₁, opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo, que comprende de 2 a 30 átomos de carbono, cuando X₁ es un radical de fórmula (II), tal como se ha definido anteriormente, y
 - un radical de fórmula -A₂-O-, en el que A₂ es un radical alquileo lineal o ramificado, que comprende de 2 a 10 átomos de carbono, cuando X₁ es un radical de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente,

- X₂ se elige del grupo que consiste en:

- 40
- un grupo alcoxi de fórmula OR_a, en la que R_a es H o un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, cuando X₁ es un radical de fórmula (II), tal como se ha definido anteriormente, y
 - un grupo alquilo lineal o ramificado A₃, opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo, que comprende opcionalmente al menos un doble enlace, que comprende de 2 a 30 átomos de carbono, cuando X₁ es un radical de fórmula (III), tal como se ha definido anteriormente.
- 45

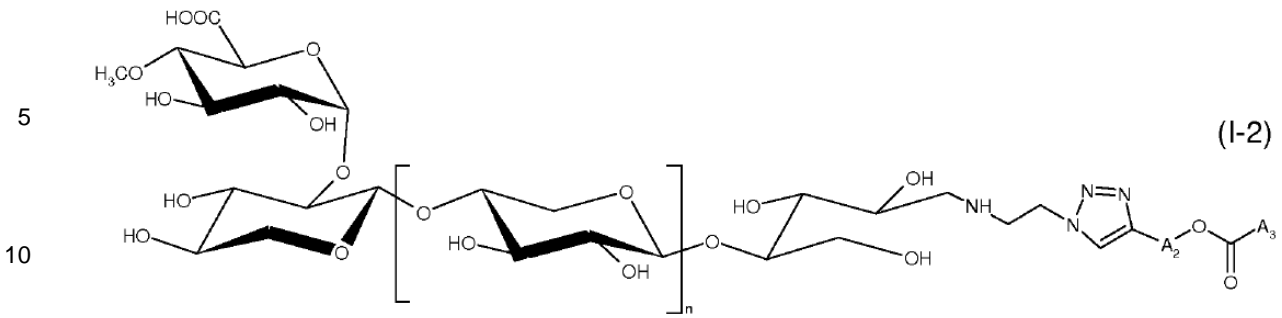
2. Compuesto, según la reivindicación 1, de fórmula (I-1):



en la que n, k, A'₁ y R_a son como se definen en la reivindicación 1.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, de fórmula (I-2):

65



en la que n, A₂ y A₃ son como se definen en la reivindicación 1.

4. Compuesto, según la reivindicación 2, en la que A₁ tiene la fórmula (IV):



en la que:

- 30
- R es un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 2 a 15 átomos de carbono, y que comprende opcionalmente al menos un grupo hidroxilo; y
 - A₄ es un radical de alquileo lineal o ramificado que comprende de 2 a 15 átomos de carbono.

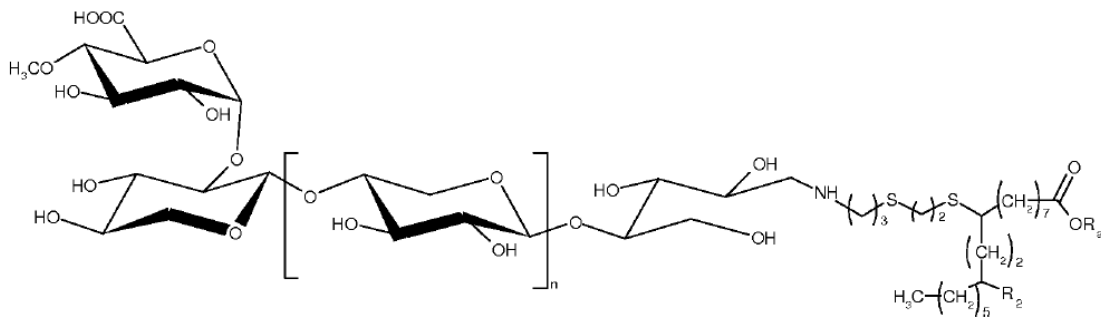
5. Compuesto, según la reivindicación 3, en el que A₃ tiene la siguiente fórmula (V):



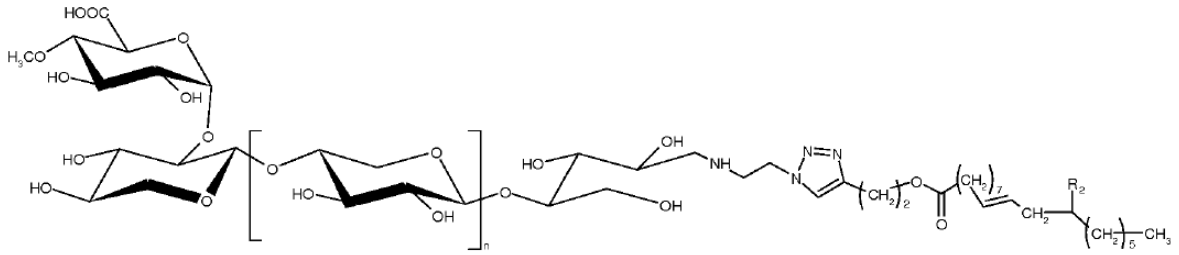
en la que:

- 40
- A₄ es un radical alquileo lineal o ramificado que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo, y
 - R₃ es un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 10 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por al menos un grupo hidroxilo.
- 45

6. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene una de las siguientes fórmulas:



5



10

en las que:

R₂ es H u OH; y

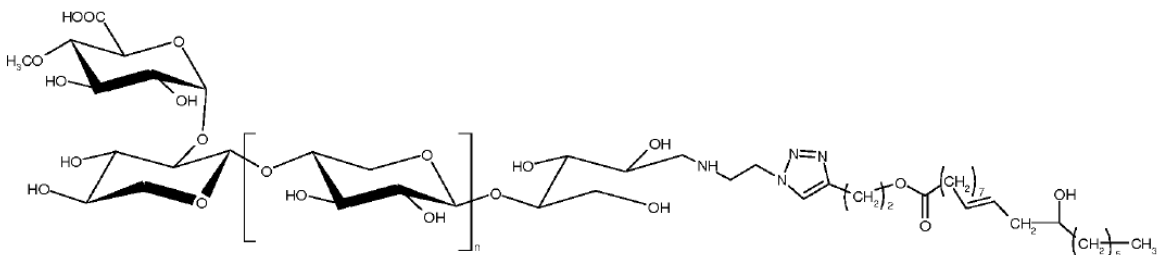
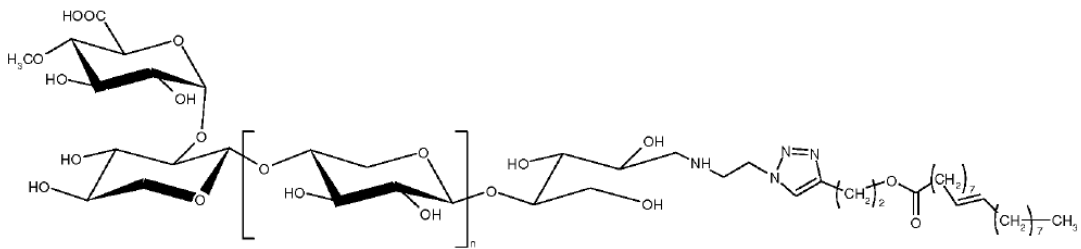
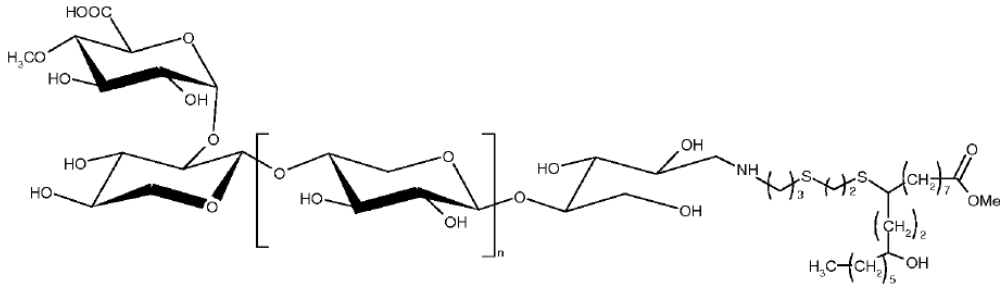
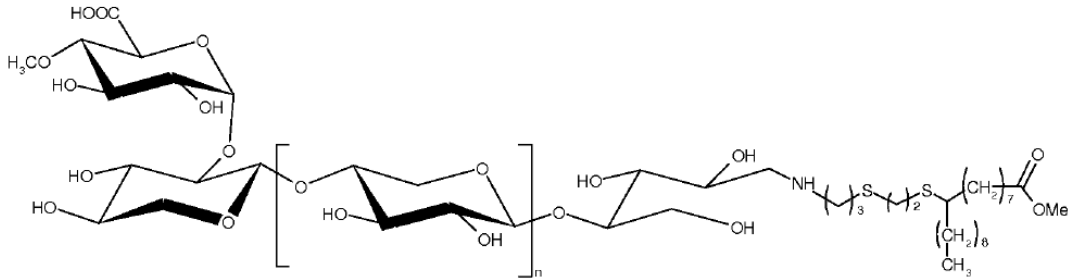
R_a es tal como se define en la reivindicación 1.

15

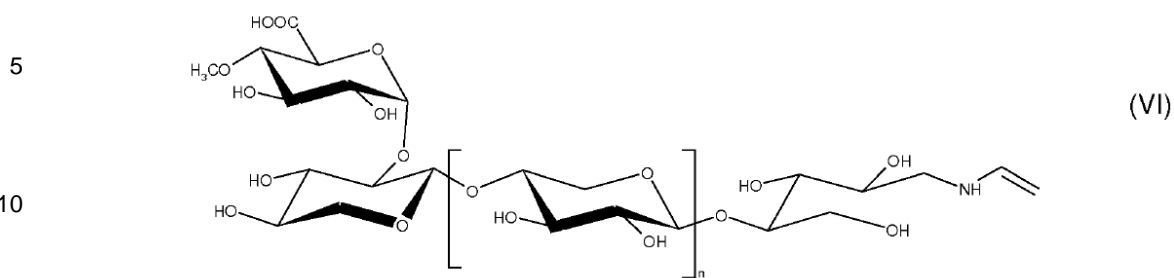
7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que n es 3.

8. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene una de las siguientes fórmulas:

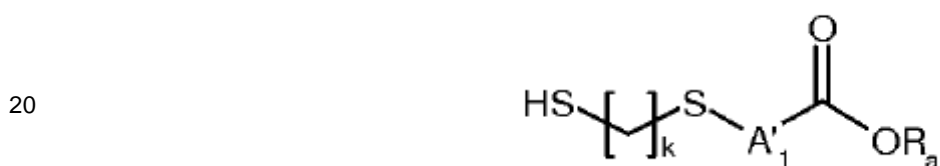
20



9. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-1), según la reivindicación 2, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VI):

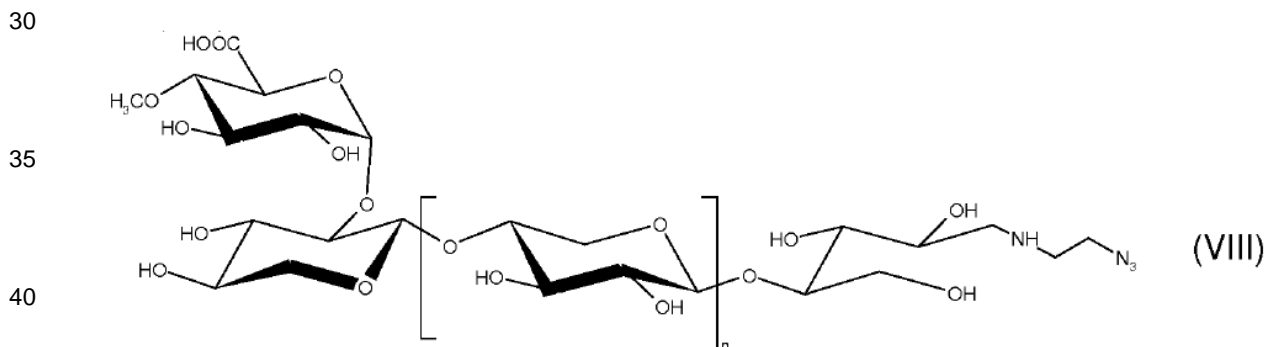


15 con un compuesto de fórmula (VII):

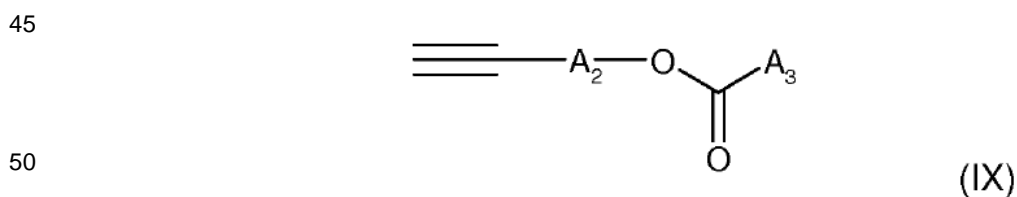


siendo k, n, A'1 y Ra tal como se han definido en la reivindicación 2.

10. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I-2), según la reivindicación 3, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VIII):



con un compuesto de fórmula (IX):



siendo n, A2 y A3 tal como se han definido en la reivindicación 3.

55 11. Composición cosmética que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un vehículo fisiológicamente aceptable.

60 12. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Suplemento alimenticio que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

65 14. Utilización de un compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, como agente tensioactivo.