



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 354 348**

②1 Número de solicitud: 201030966

⑤1 Int. Cl.:
C07C 247/12 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

②2 Fecha de presentación: **23.06.2010**

④3 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2011**

Fecha de la concesión: **11.07.2011**

④5 Fecha de anuncio de la concesión: **21.07.2011**

④5 Fecha de publicación del folleto de la patente:
21.07.2011

⑦3 Titular/es:
**Universidade de Santiago de Compostela
Edificio EMPRENDIA - Campus Sur
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES**

⑦2 Inventor/es: **Fernández-Villamarín, Marcos;
Fernández-Megía, Eduardo;
Pereira Amaral, Sandra Cristina;
Riguera Vega, Ricardo y
Correa, Juan**

⑦4 Agente: **No consta**

⑤4 Título: **Procedimiento mejorado para la obtención de dendrímeros.**

⑤7 Resumen:
Procedimiento mejorado para la obtención de dendrímeros. Procedimiento útil para la preparación de la unidad de repetición de fórmula I, que permite su obtención a una escala de 100 g.

ES 2 354 348 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento mejorado para la obtención de dendrímeros.

5 **Sector de la técnica**

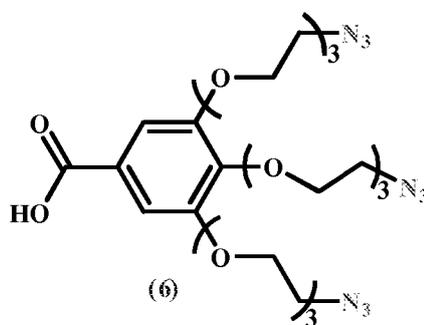
La invención se enmarca en el sector químico, más en concreto en procesos industriales de preparación de compuestos con estructura dendrítica.

10 **Estado de la técnica**

Los dendrímeros son un tipo de polímero altamente ramificado en el que las unidades de repetición se organizan en generaciones a partir de un punto focal.

15 Los dendrímeros han demostrado su utilidad en diversos campos como transporte de fármacos y terapia génica, diagnóstico, la preparación de agentes de contraste y catálisis (Menjoge, A. R.; Kannan, R. M.; Tomalia, D. A. *Drug Discov. Today* **2010**, *15*, 171; Rolland, O.; Turrin, C.-O.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1809).

20 En concreto la unidad de repetición dendrítica de fórmula 6



25 es un intermedio útil en la preparación de diversas micelas poliméricas con aplicación en la liberación de moléculas activas entre las que se incluyen proteínas bioactivas (WO2010018286 A1, ES200901645). El proceso global de preparación de dichas micelas es sencillo y rápido. Los copolímeros de bloque dendríticos utilizados para su obtención se sintetizan rápidamente a partir de 6, y se purifican mediante rápidos procesos de precipitación y ultrafiltración.

30 Sin embargo, las dificultades en la preparación de la unidad de repetición 6 limitan en gran medida su utilización en la industria.

35 La síntesis de la unidad de repetición de fórmula 6 se publicó por primera vez en el artículo Meunier, S. J.; Wu, Q.; Wang, S.-N.; Roy, R. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 1472. Esta síntesis consta de cuatro etapas, procede con un rendimiento global modesto y requiere purificación por cromatografía en columna en gel de sílice en tres de las cuatro etapas de reacción. Las condiciones experimentales describen la preparación de la unidad de repetición y sus intermedios avanzados en escala inferior a 1 g.

40 En el año 2006, se publicó una mejora de la síntesis de la unidad de repetición, aumentando los rendimientos y reduciendo a dos el número de columnas cromatográficas en gel de sílice (Fernandez-Megia, E.; Correa, J.; Rodríguez-Meizoso, I.; Riguera, R. *Macromolecules* **2006**, *39*, 2113). Las condiciones experimentales de este artículo describen la preparación de la unidad de repetición en una escala de 3 g.

45 Cuando los inventores aumentaron la escala siguiendo este procedimiento de preparación, se obtuvieron menores rendimientos en la segunda y tercera etapa, y la purificación del producto de la segunda etapa resultó compleja y fue necesario repetir la cromatografía en columna varias veces.

50 Los procesos de preparación de unidades de repetición como la de fórmula 6 presentan una serie de limitaciones. Entre ellas destacan la necesidad de purificación por cromatografía en gel de sílice de varios de los productos intermedios y la potencial peligrosidad de las transformaciones al estar implicados grupos azida. Estas limitaciones han imposibilitado el escalado en la preparación de estas unidades de repetición.

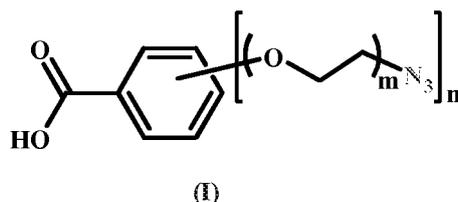
55 El gran número de aplicaciones de dendrímeros formados a partir de unidades de repetición como la de fórmula 6, hace necesario el desarrollo de un procedimiento de preparación eficaz a mayor escala.

Descripción de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de unidades de repetición caracterizadas por estar constituidos por cadenas de polietilenglicol cuyo grupo funcional terminal es un grupo azida, que se emplean en la preparación de dendrímeros utilizados en diferentes sectores de la industria.

Este proceso mejorado permite aumentar la escala más de 100 veces respecto al procedimiento original, se mejoran los rendimientos, se evitan las columnas cromatográficas en gel de sílice, y las condiciones de reacción son más respetuosas con el medio ambiente, ya que se evitan en algunos casos disolventes orgánicos y se reduce la peligrosidad de las etapas.

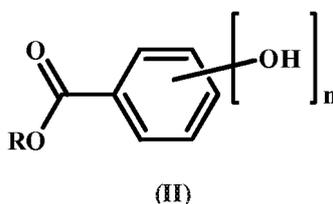
Así, la invención se dirige a un procedimiento de preparación de la unidad de repetición de fórmula I



donde m se selecciona entre 1 y 30, y n es 2 o 3,

que comprende

- la reacción de $\text{Cl}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{H}$, donde m es como se definió anteriormente, con azida sódica en agua para obtener $\text{N}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{H}$,
- la reacción de $\text{N}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{H}$ con un agente clorante para obtener $\text{N}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{Cl}$,
- la reacción de $\text{N}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{Cl}$ con hidroxibenzoatos de fórmula II



donde n es como se definió anteriormente, y R se selecciona entre alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o arilalquilo sustituido o no sustituido,

en presencia del éter corona 18C6 en medio básico, y

- hidrólisis en un medio acuoso básico.

La clave de este procedimiento es que un hidroxibenzoato de fórmula II reacciona con un derivado clorado de oligómeros de etilenglicol sustituyendo al grupo cloro, en lugar de a un grupo tosilo como enseña el estado de la técnica. El hecho de que la reacción de sustitución se produzca sobre el cloroderivado, que contiene un grupo azida en la posición terminal, hace que la reacción transcurra de forma más limpia y se eviten procedimientos tediosos y costosos de purificación. A pesar de que es conocido que el cloruro es mucho peor grupo saliente que el grupo tosilo, y *a priori* se esperaría que la siguiente etapa fuese más difícil de realizar, este cambio es clave para que el proceso mejore tanto en los procedimientos de purificación de esta etapa y de la etapa posterior, como para evitar disolventes orgánicos nocivos.

En un aspecto particular m se selecciona entre 1 y 15; más preferiblemente entre 1 y 7; aún más preferiblemente es 3.

En otro aspecto particular, cuando n es 2, los sustituyentes se encuentran en las posiciones 3 y 4 o 3 y 5; es decir, el compuesto está sustituido en las posiciones meta-para o meta-meta.

ES 2 354 348 B2

En otro aspecto particular, cuando n es 3, los sustituyentes se encuentran en las posiciones 2, 4 y 6 o 3, 4 y 5; es decir, el compuesto está sustituido en las posiciones orto-para-orto o meta-para-meta.

En un aspecto particular, m es 3, n es 3 donde los sustituyentes se encuentran en las posiciones 3, 4 y 5.

En una realización particular, la etapa a) se lleva a cabo a una concentración 2M de $\text{Cl}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{H}$ y a una temperatura entre 50 y 75°C.

En otra realización particular, para el aislamiento del producto obtenido en la etapa a), la reacción se mantiene a presión reducida para eliminar el agua, se resuspende en tetrahidrofurano y se filtra.

En una realización particular, el agente clorante se selecciona entre cloruro de tionilo, PCl_5 o Cl_3PO , en presencia de un catalizador. En una realización preferida, el catalizador es una sal de amonio cuaternaria, más preferiblemente cloruro de benciltriethylamonio.

En una realización particular, para el aislamiento del producto obtenido en la etapa b) la reacción se mantiene a presión reducida para eliminar el agente clorante, se resuspende en una disolución acuosa y se extrae con una mezcla acetato de etilo/hexano.

Este proceso evita el empleo de disolventes orgánicos más nocivos como el cloruro de metileno, tanto durante la reacción como durante el aislamiento del producto.

En una realización preferida, la etapa c) se lleva a cabo en N,N-dimetilformamida a una concentración entre 0.3 M y 1 M, preferiblemente a 0.5 M.

En otra realización preferida, la base que se emplea en la etapa c) se selecciona entre carbonato potásico, carbonato sódico o carbonato de cesio.

En una realización preferida, el medio acuoso de la etapa d) se selecciona entre mezclas hidralcohólicas de metanol o etanol.

En otra realización preferida, para aislar el compuesto obtenido en la etapa d) la reacción se neutraliza con Amberlita IR-120, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida.

Para la presente invención se entiende por “alquilo” un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, cíclico o no cíclico, que no contiene insaturaciones, entre 1 y 12 átomos de carbono, preferiblemente entre 1 y 8, más preferiblemente entre 1 y 4, el cual se encuentra unido al resto de la molécula por un enlace simple, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo heterociclalquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, ciclopropilo, etc.

Para la presente invención se entiende por “arilo” un hidrocarburo aromático, entre 6 y 10 átomos de carbono, unido al resto de la molécula por un enlace simple, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre un grupo halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo, un grupo ciano, un grupo heterociclalquilo, o un grupo nitro.

Para la presente invención se entiende por “arilalquilo” uno o varios grupos arilo unidos al resto de la molécula por radical alquilo, por ejemplo, bencilo.

En el procedimiento de la invención, las etapas a) y b) evitan la utilización de un disolvente orgánico como ocurría en los procedimientos empleados hasta el momento, que en la etapa a) la reacción tenía lugar en dimetilformamida y en la etapa b) en cloruro de metileno.

En este proceso mejorado se emplea agua en la etapa a) como medio de reacción y esto mejora la seguridad del proceso ya que las azidas orgánicas son potencialmente explosivas.

La reacción es más concentrada en la etapa a) y esto permite disminuir la temperatura a la que es posible realizar la reacción, inferior a 100°C, lo que mejora también la seguridad del proceso.

El proceso de tratamiento de la reacción en la etapa a) es más sencillo que en procesos bibliográficos, evita la columna cromato gráfica y disolventes más nocivos como el cloruro de metileno.

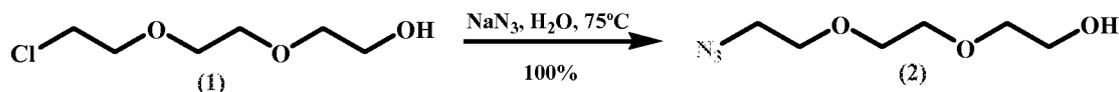
Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención y sirven para interpretarla pero no son limitativos de la misma.

ES 2 354 348 B2

Ejemplo 1

Síntesis de 1-azido-8-hidroxi-3,6-dioxaoctano (2)

5



10

En un matraz esférico provisto con un tubo de secado relleno de NaOH se disolvió 1 (153.0 g, 0.907 mol) en H₂O (445 mL). Tras la adición NaN₃ (118.0 g, 1.815 mol) la reacción se agitó a 75°C durante 48 h. Posteriormente, la reacción se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente y se concentró en un rotavapor a presión reducida, condensando el H₂O evaporada sobre unas lentejas de NaOH y situando una torre de NaOH entre el rotavapor y la fuente de vacío. El residuo obtenido se suspendió en tetrahidrofurano (2 L) y filtró a través de una placa filtrante del número 5 para eliminar el exceso de NaN₃. El filtrado se concentró para dar 2 (158.6 g, 100%) como un aceite incoloro.

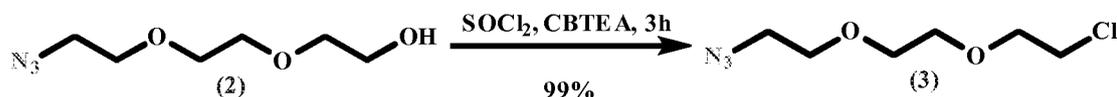
15

Ejemplo 2

Síntesis de 1-azido-8-cloro-3,6-dioxaoctano (3)

20

25



30

Sobre una mezcla de 2 (158.6 g, 0.905 mol) y cloruro de benciltriethylamonio (0.618 g, 2.71 mmol) a 65°C se añadió gota a gota SOCl₂ (132 mL, 1.81 mol) bajo una ligera corriente positiva de Ar. La mezcla resultante se agitó a 65°C durante 3 h y posteriormente se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente. El exceso de SOCl₂ se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en una disolución acuosa de tampón fosfato (50 mM, pH 7.0, 1 L) y se extrajo con EtOAc/Hexano (1:1, 1 L). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de tampón fosfato (50 mM, pH 7.0, 5 x 1 L), se secó (Na₂SO₄) y concentró para dar 3 (173.2 g, 99%) como un aceite amarillo claro.

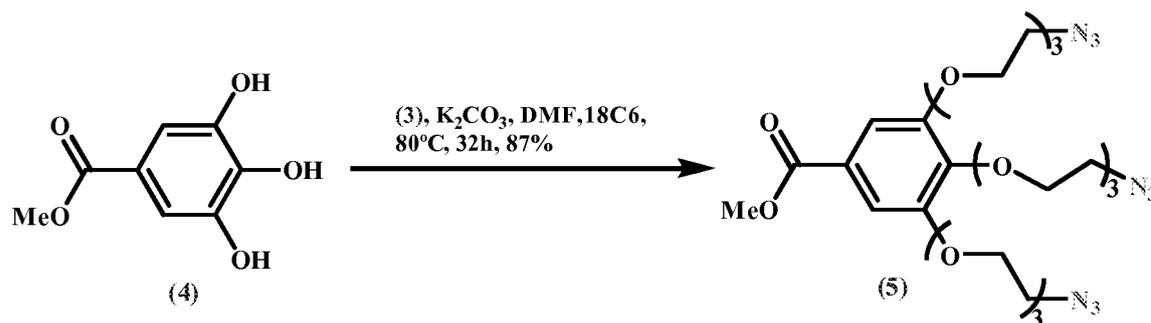
35

Ejemplo 3

Síntesis de 3,4,5-tri-(8-azido-3,6-dioxaoctiloxi)benzoato de metilo (5)

40

45



55

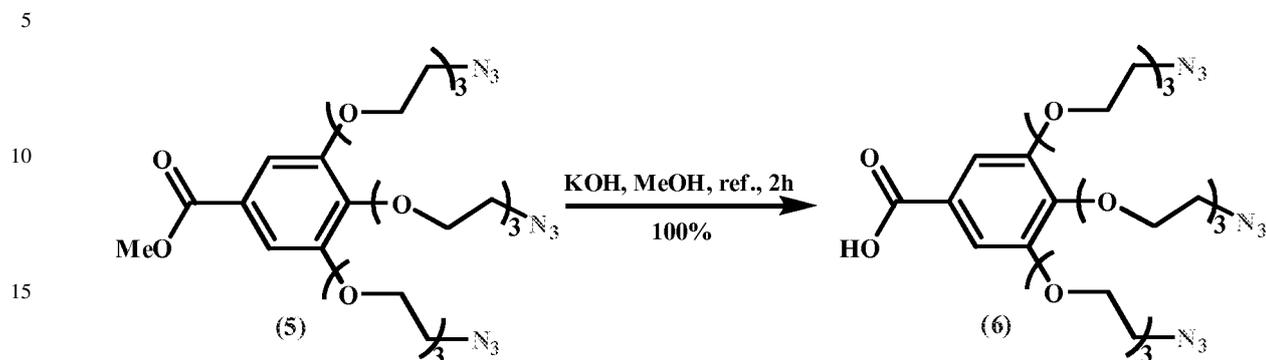
Sobre una disolución de 3 (140.0 g, 0.711 mol) en DMF (470 mL) bajo Ar se añadieron secuencialmente 4 (44.1 g, 0.235 mol), K₂CO₃ seco (324.3 g, 2.347 mol) y 18C6 (6.2 g, 0.023 mol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 32 h con agitación mecánica. Posteriormente la reacción se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, se concentró y filtró a través de una columna corta de alúmina (gradiente: hexano a acetona). Tras evaporación del disolvente, el residuo obtenido se separó en 5 fracciones que fueron purificadas por cromatografía en columna (MPLC Teledyne ISCO CombiFlash Rf-200 psi, columna: RediSep Rf normal-phase sílica, gradiente: hexano a acetona) para dar 5 (130 g, 87%) como un aceite amarillo claro.

60

65

Ejemplo 4

Síntesis del ácido 3,4,5-tri-(8-azido-3,6-dioxaoctiloxi)benzoico (6)



20 Sobre una disolución de 5 (130.3 g, 0.199 mol) en MeOH (370 mL) se añadió KOH (1.13 L, 1M en MeOH). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente y neutralizó con Amberlita IR-120. Tras filtración, la disolución resultante se concentró para dar 6 (127 g, 100%) como un aceite amarillo claro.

25

30

35

40

45

50

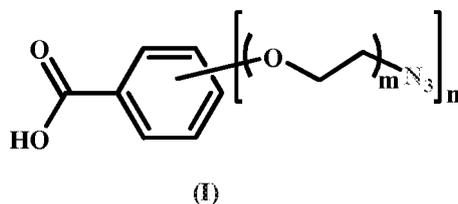
55

60

65

REIVINDICACIONES

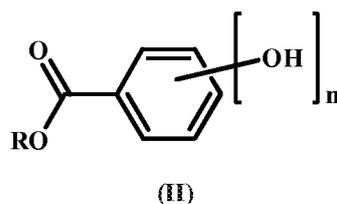
1. Procedimiento de preparación de la unidad de repetición de fórmula I



15 donde m se selecciona entre 1 y 30, y n es 2 o 3,

que comprende

- 20 a) la reacción de $\text{Cl}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{H}$, donde m es como se definió anteriormente, con azida sódica en agua para obtener $\text{N}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{H}$,
- b) la reacción de $\text{N}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{H}$ con un agente clorante para obtener $\text{N}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{Cl}$,
- 25 c) la reacción de $\text{N}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{Cl}$ con hidroxibenzoatos de fórmula II



35 donde n es como se definió anteriormente, y R se selecciona entre alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o arilalquilo sustituido o no sustituido,

40 en presencia del éter corona 18C6 en medio básico, y

- d) hidrólisis en un medio acuoso básico.

45 2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde m se selecciona entre 1 y 15.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, donde m se selecciona entre 1 y 7.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, donde m es 3.

50 5. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores donde, cuando n es 2, los sustituyentes se encuentran en las posiciones 3 y 4 o 3 y 5.

55 6. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores donde, cuando n es 3, los sustituyentes se encuentran en las posiciones 2, 4 y 6 o 3, 4 y 5.

7. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores donde m es 3, n es 3 donde los sustituyentes se encuentran en las posiciones 3, 4 y 5.

60 8. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, donde la etapa a) se lleva a cabo a una concentración 2M de $\text{Cl}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{H}$ y a una temperatura entre 50 y 75°C.

9. Procedimiento según las reivindicaciones de 1 a 7, donde el agente clorante se selecciona entre cloruro de tionilo, PCl_5 o Cl_3PO , en presencia de un catalizador.

65 10. Procedimiento según la reivindicación 9, donde el catalizador es una sal de amonio cuaternaria.

ES 2 354 348 B2

11. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, donde la etapa c) se lleva a cabo en N,N-dimetilformamida a una concentración entre 0.3 M y 1 M.

5 12. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, donde la base que se emplea en la etapa c) se selecciona entre carbonato potásico, carbonato sódico o carbonato de cesio.

13. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, donde el medio acuoso de la etapa d) se selecciona entre mezclas hidalcohólicas de metanol o etanol.

10 14. Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, donde para aislar el compuesto obtenido en la etapa d) la reacción se neutraliza con Amberlita IR-120, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201030966

②② Fecha de presentación de la solicitud: 23.06.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C247/12** (01.01.2006)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	E FERNÁNDEZ-MEGIA et al. MACROMOLECULES 2006, vol 39, págs 2113-2120. "A click approach to unprotected glycodendrimers", página 2116 esquema 2, página 2114 parte experimental.	1-14
A	S J MEUNIER et al. CANADIAN JOURNAL of CHEMISTRY 1997, vol 75, págs 1472-1482. "Synthesis of hyperbranched glycodendrimers incorporating alfa-thiosialosides based on a gallic acid core", página 1474 esquema 1, página 1476 esquema 3 compuestos 10 y 23.	1-14

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
25.02.2011

Examinador
P. Fernández Fernández

Página
1/4

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

C07C

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: 25.02.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-14	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-14	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	E FERNÁNDEZ-MEGIA et al. MACROMOLECULES 2006, vol 39, págs 2113-2120. "A click approach to unprotected glycodendrimers"	2006
D02	S J MEUNIER et al. CANADIAN JOURNAL of CHEMISTRY 1997, vol 75, págs 1472-1482. "Synthesis of hyperbranched glycodendrimers incorporating alfa-thiosialosides based on a gallic acid core"	1997

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 un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) (reivindicación 1) que comprende las etapas:

- reacción de $\text{Cl}(\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{O})_m \text{H}$ con azida sódica en agua para obtener $\text{N}_3(\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{O})_m \text{H}$
- reacción de $\text{N}_3(\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{O})_m \text{H}$ con un agente clorante para obtener $\text{N}_3(\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{O})_m \text{Cl}$
- reacción de $\text{N}_3(\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{O})_m \text{Cl}$ con hidroxibenzoatos de fórmula (II) (ver reivindicación 1) en presencia del éter corona 18C6 y posterior hidrólisis en medio básico.

El documento D1 se considera el más próximo del estado de la técnica, divulga la síntesis de los compuestos de fórmula (I) de la reivindicación 1 de la solicitud, ver página 2116 esquema 2 de D1 y parte experimental página 2114. Comparando ambos procedimientos se observan diferencias en las condiciones experimentales así como en el intermedio 6 (D1) y los pasos 2 y 3 del procedimiento descrito en la solicitud, en este caso se evita la presencia de un grupo OH (como OTs) y se utiliza el derivado Cl de la azida como grupo saliente.

El documento D2 divulga la síntesis de los compuestos de fórmula (I) de la solicitud por un procedimiento muy similar al divulgado en D1: ver en D2 esquema 1 página 1474 y página 1476 esquema 3 compuestos 10 y 23.

Del estado de la técnica se deduce que el procedimiento de la solicitud es nuevo, por otra parte no sería posible para un técnico en la materia concluir, sin la correspondiente justificación experimental, si estas modificaciones son adecuadas para mejorar el procedimiento. Por ello se concluye que, además de nueva, la invención descrita en la solicitud es inventiva.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva establecidas en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.