

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 615**

21 Número de solicitud: 201100553

51 Int. Cl.:

C08G 69/26 (2006.01)

B82Y 5/00 (2011.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

14.05.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

12.12.2012

Fecha de la concesión:

08.10.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

18.10.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA (100.0%)
PLAZA DE EL EJIDO, S/N
29071 MÁLAGA (Málaga) ES**

72 Inventor/es:

**PÉREZ DE INESTROSA VILLATORO , Ezequiel ;
RUIZ SÁNCHEZ , Antonio Jesús ;
NAJERA ALBENDIN , Francisco ;
VIDAL POL , Yolanda ;
COLLADO MARTÍN , Daniel y
MESA ANTÚNEZ , Pablo**

54 Título: **ESTRUCTURAS DENDRÍTICAS BAPAD, BASADAS EN LA CONEXIÓN REPETITIVA DE 2,2'-BIS(AMINOALQUIL)CARBOXIAMIDAS; PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN Y APLICACIONES.**

57 Resumen:

Estructuras dendríticas BAPAD, basadas en la conexión repetitiva de 2,2'-Bis(aminoalquil)carboxiamidas; procedimiento de obtención y aplicaciones.

La invención refiere el procedimiento de obtención de estructuras dendríticas, en la que una molécula núcleo que comprende al menos un grupo funcional, tras disolución en un disolvente, se somete alternativamente a reacciones de condensación y de hidrogenación, siendo añadidas a la solución, durante las reacciones de condensación, unidades de un haluro de ácido tal como un haluro de un ácido 2,2'-Bis(nitro o azido alquil)propanoico, las cuales reaccionan con los grupos funcionales de tal manera que se forma una estructura dendrítica con grupos azido(nitro) terminales; y, durante las reacciones de hidrogenación, los grupos azido(nitro) son reducidos en solución de tal manera que se forman grupos amino terminales en la superficie de las estructuras dendríticas. La invención también refiere las estructuras dendríticas fruto de dicho procedimiento de obtención, así como las aplicaciones de las mismas.

ES 2 392 615 B1

DESCRIPCIÓN

Estructuras dendríticas BAPAD, basadas en la conexión repetitiva de 2,2'-Bis(aminoalquil)carboxiamidas; procedimiento de obtención y aplicaciones

5

Sector de la técnica

La presente invención se refiere a estructuras dendríticas, a su procedimiento de obtención y a sus aplicaciones. De forma particular, la invención se refiere a estructuras dendríticas basadas en la conexión repetitiva de 2,2'-Bis(aminoalquil)carboxiamidas, y más concretamente de subunidades de 2,2'-Bis(aminometil)propanamidas, lo que permite obtener las diferentes generaciones de las estructuras dendríticas exclusivamente mediante uniones amidas.

10

Estado de la técnica

15

Las moléculas con estructuras dendríticas han ganado importancia desde su aparición en 1980. Dichas estructuras, *quasi*-fractales, se han estudiado profusamente ya que pueden actuar como estructuras que son fácilmente funcionalizadas para que puedan ser utilizadas en un amplio rango de aplicaciones. De este modo, diferentes estructuras dendríticas se emplean en el desarrollo de tecnologías biológicas, incluyendo su uso como, por ejemplo, agentes de resonancia magnética y como moléculas transportadoras de fármacos. Las estructuras dendríticas se utilizan en muchos campos y en diferentes aplicaciones.

20

Las estructuras dendríticas que contienen grupos funcionales son bien conocidas. Las estructuras dendríticas con diferentes grupos funcionales en diferentes capas también son conocidos, véase, por ejemplo, el documento "Functionally Layered Dendrimers: A New Building Block and its Application to the Synthesis of Multichromophoric Light-Harvesting Systems" (W.R. Dichtel, S. Hecht, J.M.J. Fréchet; Org. Lett. 2005, 7: 4451-4454).

25

La demanda de materiales con propiedades más sofisticadas hace que se necesiten estructuras dendríticas más fácilmente funcionalizables y una mejora de los métodos para la fabricación de dichas estructuras.

30

Diversas estructuras dendríticas, en concreto dendrímeros, se describen por Tomalia y colaboradores en la publicación Angew. Chem. Int. Engl. 1990, 29: 138-175. Dicha publicación divulga concretamente la preparación de poliamidoaminas de tipo dendrítico

utilizando como molécula iniciadora NH_3 , y como extendedores de cadenas acrilato de metilo y etilendiamina. Las macromoléculas producidas están terminadas con NH_2 .

Otros ejemplos conocidos de estructuras dendríticas son los polímeros Starburst^R (Instituto Molecular de Michigan) y los polímeros de cascada. Diferentes procedimientos de síntesis se describen, por ejemplo, en PAMAM Starbursts, D.A. Tomalia y col, Top. Cur. Chem. 1993, 165: 194; Angew Chem. Int. Ed. Engl. 1990, 138: 29; o en Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 2nd. ed, Willey, Nueva York, 1990, 46-92. Estructuras dendríticas bien conocidas son los que tienen estructura corresponden a poli(éteres), poli(tioéteres), poli(ésteres), poli(amidas), poli(esteramidas), y poli(étercetonas).

En cualquier caso, las estructuras dendríticas conocidas en el estado de la técnica se caracterizan por una alta rigidez en cuanto a su estructura química. Las estructuras dendríticas objeto de la presente invención se caracterizan, por el contrario, por una alta versatilidad estructural y, consecuentemente, de propiedades, lo que evidentemente determina su adecuación para numerosas y diversas funciones o aplicaciones.

De este modo, es objeto de la presente invención superar inconvenientes propios a las estructuras dendríticas comprendidas en el estado de la técnica, o asociados a sus procedimientos de obtención o a sus usos o aplicaciones.

Descripción detallada de la invención

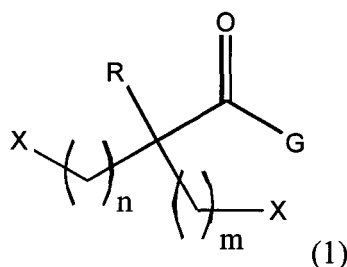
La invención que se procede a describir no se limita a los monómeros, compuestos, configuraciones, sustratos y materiales particularmente descritos en este documento: Tales monómeros, compuestos, configuraciones, sustratos y materiales pueden variar. Las formas singulares "un" y "una" son referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. El término "sobre" se utiliza en relación con un valor numérico a través de la descripción y las reivindicaciones para denotar un intervalo de precisión, familiar y aceptable para un experto en la materia, siendo dicho intervalo de $\pm 10\%$. Si no se especifica nada distinto, los términos empleados en la presente memoria tienen el significado comúnmente entendido por los expertos en la materia a la que pertenece esta invención.

Las estructuras dendríticas objeto de la presente invención se obtienen mediante un procedimiento en el que una molécula núcleo se disuelve en un disolvente apropiado, procediéndose posteriormente a la adición de un haluro de ácido tal como un haluro de un ácido 2,2'-Bis(nitro o azido alquil)propanoico. Cuando ha tenido lugar la reacción de condensación, el exceso de haluro de ácido se retira, por ejemplo mediante extracción con

agua, obteniéndose un producto de reacción terminado en grupos azida o nitro. A continuación, este producto de reacción se reduce en un alcohol mediante hidrógeno. El producto de reacción obtenido, terminado en amina, se aísla por evaporación del disolvente. Las dos reacciones se llevan a cabo alternativamente, de manera que se obtiene una estructura dendrítica de la generación deseada.

Las moléculas que se pueden utilizar como moléculas núcleo conforme a la presente invención son moléculas que contienen al menos un grupo funcional. Grupos que pueden reaccionar con una unidad de haluro (por ejemplo, cloruro) de ácido bajo condiciones de reacción favorables son, por ejemplo, grupos hidroxilo, grupos amino primarios y secundarios, grupos tiol, grupos ácido carboxílicos, o sales de los anteriores. Preferiblemente, la molécula núcleo contiene un grupo amino primario como grupo funcional.

Preferiblemente, las unidades de haluro (por ejemplo, cloruro) de ácido empleadas comprenden ácido 2,2'-Bis(nitro o azido alquil)propanoico. Las unidades de haluro de ácido se eligen del grupo de compuestos conforme a la fórmula (1):

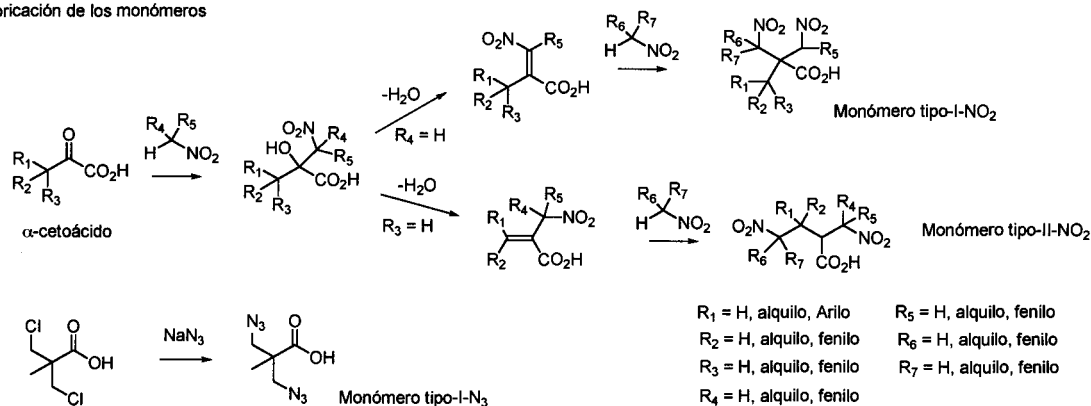


donde R=alquilo, arilo, heteroarilo; X=N₃, NO₂; G=Cl, Br o cualquier otro grupo activante de un ácido.

Estos haluros de ácido se sintetizan mediante tratamiento del ácido 3,3'-dicloropiválico con azida sódica, y posterior formación del correspondiente haluro de ácido. Cuando se quiere funcionalizar las cadenas alquílicas con grupos nitro la síntesis del haluro de ácido se lleva a cabo en varios pasos: Formación de los correspondientes 2-hidroxi-2-alquil(o aril o heteroaril)-3-nitropropanoato de alquilo, arilo o heteroarilo; deshidratación del compuesto obtenido en a) para obtener 2-alquil(o aril o heteroaril)-3-nitroacrilatos de alquilos, arilos o heteroarilos; y adición de Michael de un nitroderivado.

Dependiendo de las condiciones de reacción y del nitroalcano seleccionado, este último procedimiento permite acceder tanto a cloruros de ácido con $m=n$ como con $m \neq n$, lo que posibilita la obtención de moléculas tanto simétricas como asimétricas, permitiendo la síntesis de estructuras dendríticas quirales.

Fabricación de los monómeros



5 Como ejemplo, unidades de cloruro de ácido que se pueden utilizar son cloruro del ácido 2,2'-(diazidometil)propanoico (CDAMP) y cloruro del ácido 2,2'-(dinitrometil)propanoico (CDNMP).

En una primera realización preferida de la invención, la molécula núcleo preferiblemente contiene 1-10 grupos funcionales. Moléculas núcleo adecuadas son, pero no se limitan a, amoníaco; agua; metanol; polimetilendiaminas (tales como hexametilendiamina, etilendiamina y 1,4-diaminobutano); dietilentriamina; trietilentetramina; tetraetilenpentamina; polietilenimina lineal y ramificada; metilamina; hidroxietilamina; octadecilamina; poliaminoalquilarenos tales como 1,3,5-tris(aminoetil)benceno; tris(aminoalquil)aminas tales como tris(aminoetil)amina; aminas heterocíclicas tales como imidazolininas y piperidinas; hidroxietilaminoetilamina; mercaptoetilamina; morfolina; piperazina; pentaeritritol; polialquilen-poliols, tales como polietilenglicol y polipropilenglicol; glicoles, tales como etilenglicol; polialquilen-polimercaptanos, 1,2-dimercaptoetano; fosfina; ácido aminocaproico; glicina; tiofenoles; fenoles; melamina y derivados de la misma, tales como melanina tris(hexametilendiamina). Preferiblemente, se utiliza una molécula elegida del grupo de metilendiaminas, glicoles y tris(1,3,5-aminoetil)benceno, en el procedimiento conforme a la invención.

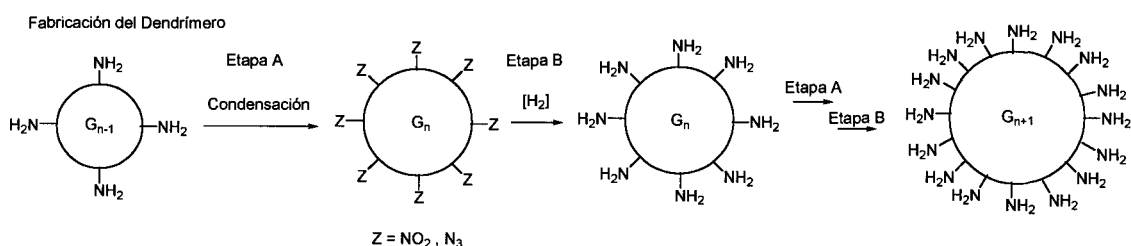
Conforme a una segunda realización preferida de la invención, se utiliza, como núcleo de la estructura dendrítica, un polímero que contiene uno o más de los grupos funcionales antes mencionados. Ejemplos de tales polímeros son copolímeros de estireno-maleimida, copolímeros de estireno-acrilonitrilo, polietilenimina; y polímeros tales como, por ejemplo, poli(óxido de propileno), poliestireno; así como copolímeros de etileno-propileno-dieno, los cuales se funcionalizan con uno o más de los grupos funcionales antes mencionados, por ejemplo, grupos amino.

Conforme a una tercera realización preferida de la invención, se utilizan, como núcleo de la estructura dendrítica, dendrímeros de una generación baja, por ejemplo, 1ª, o 2ª generación obtenidos por este método. Particularmente en este caso, la funcionalidad de la molécula núcleo puede ser muy elevada; por ejemplo pueden estar presentes 8-16 grupos amino. El peso molecular de dichas moléculas núcleo es en su mayoría superior a 200 y en su mayoría, inferior a 5000 uma.

La forma de la estructura dendrítica está en un alto grado determinado por la forma de la molécula núcleo elegida. Si se utiliza una molécula pequeña, o un dendrímero esférico, como molécula núcleo, se puede obtener una estructura dendrítica esférica. Si se utiliza como molécula núcleo un polímero que solamente tiene grupos funcionales terminales, la estructura dendrítica obtenida tiene una forma más alargada.

Un procedimiento para la preparación de la estructura dendrítica comprende las siguientes etapas:

- se hacen reaccionar virtualmente todos los grupos funcionales de la molécula núcleo con una o más unidades de haluro (por ejemplo, cloruro) de ácido;
 - se hidrogenan virtualmente todas las unidades azida o nitro transformándolas en grupos amino; y
 - se hacen reaccionar virtualmente todos los grupos amino así formados con unidades de cloruro de ácido;
- siendo realizadas las etapas b) y c) alternativamente (N-1) veces, con el fin de obtener una estructura dendrítica de la generación N deseada.



Con el fin de obtener una estructura dendrítica de una generación específica, se repiten alternativamente las anteriores etapas de condensación e hidrogenación una serie de veces. Después de una reacción de condensación, se obtiene una molécula de la primera generación. Cuando se han realizado tres reacciones de condensación y dos reacciones de hidrogenación alternativamente, se obtiene una estructura dendrítica de la tercera generación.

En el procedimiento conforme a la invención no es necesario purificar cada vez el producto obtenido en las distintas etapas intermedias. Pero principalmente, se aísla el

producto obtenido en las distintas etapas intermedias, en el sentido de que se retiran el exceso de reactivos, el catalizador y el disolvente.

Una serie de ramificaciones, hechas de unidades de 2,2'-(diazido(*dinitro*)alquil)alquilamida, emanan de la macromolécula dendrítica así obtenida. Si las reacciones implicadas se desarrollan hasta completarse, matemáticamente, la relación entre el número de grupos terminales en una rama dendrítica (#) y el número de generaciones de la rama (G) se puede representar como sigue:

$$\# = (N_r)^{G+1}/2$$

donde N_r es la multiplicidad de unidades que se repiten, la cual es al menos 2, como en el caso de las aminas. El número total de grupos terminales en la estructura dendrítica viene determinado por la expresión siguiente:

$$\text{Nº de grupos terminales por dendrímero} = N_c(N_r)^{G+1}$$

donde G y N_r son como se ha definido anteriormente y N_c representa la valencia (denominada a menudo “funcionalidad del núcleo”) del compuesto que constituye el núcleo.

La reacción de condensación principalmente se lleva a cabo en solución. Con este fin se disuelve una cantidad de la molécula núcleo, o una cantidad de una estructura dendrítica de generación N. Preferiblemente, los disolventes se eligen para producir un efecto favorable máximo tanto en el curso de las reacciones implicadas, como en la prevención de reacciones secundarias. Esto implica que es importante seleccionar unos disolventes los cuales, bajo las condiciones de reacción aplicadas, no reaccionen con los grupos funcionales de la molécula núcleo o de la estructura dendrítica de generación N, y así pueda disolver la molécula núcleo completamente. En última instancia, la elección de los disolventes depende de forma importante de la naturaleza de los grupos funcionales de la molécula núcleo o de la estructura dendrítica de generación N.

Conforme a lo anterior, disolventes adecuados son, por ejemplo, disolventes halogenados, tetrahidrofurano, y dimetilformamida, usados junto a agua. Preferiblemente, se utiliza diclorometano junto con agua.

A continuación, se añaden, preferiblemente por goteo, las unidades de haluro (por ejemplo, cloruro) de ácido a la mezcla de reacción que contiene la molécula núcleo o la

estructura dendrítica de generación N. Por consiguiente, también es importante que el disolvente no reaccione con las unidades de halógeno (cloruro) de ácido.

Típicamente, la temperatura de reacción puede variar dentro del intervalo que va desde la temperatura ambiente hasta la de reflujo. La selección del disolvente y la temperatura
5 particulares serán evidentes para las personas expertas en la técnica.

Si se desea en esta etapa de reacción que virtualmente cada sitio reactivo del núcleo tenga que reaccionar con una unidad de cloruro de ácido, entonces la relación entre los reaccionantes, la cual se puede describir como la relación entre el número de unidades de cloruro de ácido y el número de sitios reactivos, debería ser al menos 1. La relación entre el
10 número de unidades de haluro (por ejemplo, cloruro) de ácido y el número de sitios reactivos preferentemente debe estar entre 1 y 5, más preferiblemente entre 1 y 2.5

El tiempo dentro del cual se consigue una conversión virtualmente completa disminuye con una concentración creciente de haluro (por ejemplo, cloruro) de ácido. Es posible obtener una conversión virtualmente completa en la condensación conforme a la
15 invención, en un tiempo que es, por ejemplo, más corto que 20 horas y más largo que 10 horas.

Opcionalmente, se puede añadir un catalizador de transferencia de fase a la mezcla de reacción de la condensación con el fin de permitir que funcione bien la reacción de los grupos funcionales con las unidades de haluro (por ejemplo, cloruro) de ácido. La cantidad de
20 catalizador añadida a la mezcla de reacción principalmente es 0-5% en moles respecto al número de sitios activos R.

Normalmente, el producto de reacción terminado en azida(*nitro*) de la reacción de condensación se puede aislar, por ejemplo, hidrolizando el haluro (por ejemplo, cloruro) de ácido en exceso, y posteriormente efectuando una separación entre, por una parte, el ácido y,
25 por otra, la estructura dendrítica. La capa de disolvente que no contiene la estructura dendrítica contiene algún subproducto y ácido no reaccionado, y se puede reutilizar en una reacción de condensación posterior. En el procedimiento conforme a la invención, es posible una etapa de purificación adicional, por ejemplo mediante cromatografía.

El grupo azido(*nitro*) del producto de reacción obtenido de esta manera se reduce
30 posteriormente a un grupo amino por medio de una reacción de hidrogenación. Si la unidad de cloruro de ácido incorporada es cloruro del ácido 2,2'-(diazidometil)propanoico, se formará una unidad de 2,2'-(diaminometil)propanamida.

El procedimiento conforme a la invención es particularmente adecuado para la hidrogenación de azido(*nitro*) en macromoléculas dendríticas.

El disolvente utilizado en la hidrogenación conforme a la invención es un alcohol. Alcoholes adecuados son, por ejemplo, alcoholes de bajo punto de ebullición, tales como por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol; aunque preferiblemente metanol. Opcionalmente, se utiliza una mezcla de diferentes alcoholes.

5 La reacción de hidrogenación se puede efectuar por ejemplo, haciendo reaccionar los grupos azido(*nitro*) incorporados con gas H_2 . Si se desea una reducción completa, la relación molar entre el H_2 y los grupos azido(*nitro*) debe ser lo suficientemente grande. En general, se utiliza una relación molar de al menos 2.

10 La etapa de hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador adecuado. En general, se utiliza un catalizador de hidrogenación, preferiblemente un catalizador de hidrogenación heterogéneo.

El catalizador utilizado conforme a la invención comprende un metal del grupo 10, grupo que incluye metales que muestran actividad en la hidrogenación de grupos azido(*nitro*). Así, son adecuados níquel, cobalto, platino, paladio o rodio. Para una buena actividad catalítica, el catalizador preferiblemente debe tener una gran superficie específica de metal activo. El metal se puede utilizar como tal o depositado en un soporte adecuado.

20 La cantidad máxima de catalizador que se puede utilizar en el reactor en la hidrogenación del producto terminado en azido(*nitro*) depende del tipo de reactor que se utiliza. Será fácil para un especialista en la técnica determinar la cantidad adecuada de catalizador para cualquier reactor deseado.

En el procedimiento conforme a la invención, la relación en peso de la cantidad requerida de catalizador (en peso seco) respecto a la cantidad de macromolécula dendrítica, principalmente es mayor que 10%.

25 La reacción de hidrogenación se puede llevar a cabo por ejemplo en un reactor cerrado bajo una atmósfera de H_2 . La presión total reinante en el reactor principalmente está causada por el hidrógeno presente a una cierta temperatura, y principalmente es entre 10 y 60 psi. La presión de hidrógeno reinante en el reactor principalmente es superior a 1 psi, preferiblemente superior a 40 psi. En general, la reacción de hidrogenación se realiza a temperatura ambiente. Como resultado de la reacción de hidrogenación, se obtiene un producto que contiene grupos amino terminales.

30 Cuando la reacción de hidrogenación se completa, el catalizador se puede retirar de la mezcla de reacción. Esto se puede efectuar, por ejemplo, después de que se haya descargado el H_2 , purgando el reactor con gas inerte y separando por filtración el contenido del reactor. El filtrado contiene las estructuras dendríticas en solución.

La estructura dendrítica obtenida opcionalmente se puede modificar completa, o parcialmente, con una variedad de grupos funcionales. Esto se puede efectuar, por ejemplo, permitiendo que los grupos amino o azido(*nitro*) disponibles, opcionalmente en presencia de un catalizador adecuado, reaccionen completa, o parcialmente, con reactivos adecuados.

- 5 Ejemplos de reactivos de este tipo son compuestos α,β -insaturados sustituidos con grupos aceptores de electrones, ésteres alifáticos insaturados y amidas, tales como por ejemplo, éster acrílico, éster metacrílico, éster crotilico y acrilamida; epóxidos tales como óxido de etileno y óxido de propileno; haluros de ácido, tales como por ejemplo, cloruros de ácido; cloruros de acrililo; haluros de alquilo tales como epíclorhidrina, bromoacetato de etilo y bromuro de alilo; haluros de arilo tales como cloruro de bencilo; haluros de tosilo tales como cloruro de tosilo; anhídridos tales como anhídrido ftálico; ácidos dicarboxílicos tales como ácido tereftálico y ácido adípico; dioles; aldehídos tales como formaldehído, acetaldehído, hexanal, benzaldehído, piridin-aldehídos, ácido *p*-formil-fenil acético y 1,4,5,8-naftalentetracetaldehído; cetonas tales como ciclohexanonas derivatizadas; lactonas tales como caprolactona; ésteres fosfato. Esta enumeración, como en casos anteriores, no es exhaustiva ni comúnmente limitativa.

Modos de realización de la invención

- 20 La descripción de la invención realizada anteriormente se complementa por medio de los siguientes ejemplos, de carácter no limitativo.

Síntesis del ácido 3,3'-diazidometilpropanoico (ADAMP)

- 25 Se pesan en un matraz de fondo redondo de 25 mL 4.0 gramos (23 mmol) del ácido 3,3'-dicloropiválico y 6.1 gramos (94 mmol) de azida sódica. Se suspenden en 10 mL de dimetilformamida y se calienta a 80° C durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla de reacción. Se lava el sólido filtrado con acetato de etilo y se junta el acetato de etilo con la disolución de dimetilformamida. Se concentra todo en rotavapor hasta sequedad. El residuo concentrado se disuelve en 40 mL AcOEt y se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro amónico, 3 veces con 15 mL cada vez. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra en rotavapor obteniendo 3.1 gramos del ácido 3,3'-diazidometilpropanoico (ADAMP) (75 % rendimiento).

Síntesis del cloruro del ácido 3,3'- diazidometilpropanoico (CDAMP)

Se pesan en un matraz de fondo redondo de 25 mL 1.0 gramos (6 mmol) del ácido 3,3'-diazidopiválico y se disuelven en 5 mL de diclorometano. Se añaden mediante embudo de adición compensada 1.3 mL de cloruro de tionilo. Terminada la adición, se calienta a reflujo durante 4 horas. Tras este tiempo, se concentra hasta sequedad en rotavapor, obteniendo el producto de reacción (CDAMP) de manera cuantitativa, 1.1 gramos.

Síntesis de Bis-2,2'-(nitrometil)propanoato de etilo (BNMPE)

10

En un matraz de fondo redondo que contiene 0.140 g de NaH al 60 % en aceite mineral (3.5 mmol) bajo atmósfera inerte se añaden 2 mL de THF anhidro y a continuación se gotean 12.75 mL de nitrometano (210 mmol). Tras esto, una disolución de 1.10 g de (*Z-E*) 2-metil-3-nitroacrilato de etilo (7.0 mmol) en 18 mL de THF anhidro se gotean sobre lo anterior y se dejan en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se añaden 200 mL de diclorometano y se lava tres veces con ácido clorhídrico 1 M, 50 mL cada vez, y una última vez con agua destilada. Se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra en el rotavapor, obteniéndose 1.465 g del producto de reacción (BNMPE), 95 % rendimiento.

20

Síntesis del ácido 2,2'-dinitrometilpropanoico (ADNMP)

Se pesan 2.0 g de 2,2'-dinitropivaloato de etilo (9,0 mmol) en un matraz de fondo redondo y se añade 65 de THF y 55 mL de hidróxido potásico al 10 % y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, la fase acuosa se decanta, se lava con éter dietílico y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae con acetato de etilo, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra en el rotavapor a sequedad, obteniéndose 1.45 g. de ácido 2,2'-dinitrometilpropanoico (ADNMP), 84 % de rendimiento. El residuo se puede recrystalizar con tolueno o en acetato de etilo.

30

Síntesis de BAPAD-G1-Az₄

Se pesan en un matraz de 100 mL 0,360 gramos (6 mmol) de etilendiamina y se añaden 15 mL de diclorometano y 15 mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico al

10%, y se agita vigorosamente mediante agitación magnética. Sobre este matraz se añaden goteando mediante embudo de adición compensada 2 equivalentes de cloruro del ácido 3,3'-diazidopivaloico por cada equivalente de amino; en este caso 4.86 gramos (24 mmol), disueltos en 50 mL de diclorometano. Terminada la adición, se deja agitando a
5 temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se decantan las fases. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10%, 3 veces, y con una disolución 1 M de HCl. Se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra en el rotavapor. El producto se purifica mediante cromatografía en columna, usando como eluyente una mezcla acetato de etilo / hexano 1:1; Rf 0.4; obteniendo 2.1 gramos de BAPAD-G1-Az₄
10 con un rendimiento del 90%.

Síntesis de BAPAD-G1

Se pesan 0.290 gramos de de BAPAD-G1-Az₄, se disuelven en 20 mL de metanol y se
15 añaden 5 mg de Pd/C 10%. Se introduce en un equipo hidrogenador Parr a una presión de 50 psi de hidrógeno, y se deja a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras este tiempo, se filtra el crudo de reacción sobre celitaTM y se concentra el metanol a sequedad en el rotavapor, obteniéndose 0.21 gramos del compuesto de BAPAD-G1 con rendimiento cuantitativo.

Reivindicaciones

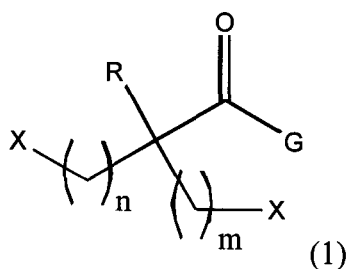
1. Procedimiento de obtención de estructuras dendríticas que comprende:

- a) Disolución de una molécula núcleo con al menos un grupo funcional en un disolvente apropiado;
- b) Reacción de condensación mediante la adición del haluro de un ácido 2,2'-Bis(nitro o azido alquil)propanoico;
- c) Retirada del exceso de unidades de haluro de ácido tras la reacción b); y
- d) Reacción de hidrogenación en presencia de un disolvente apropiado;

Realizándose de forma alternativa las reacciones b), c) y d) (N-1) veces hasta obtener una estructura dendrítica de la generación N deseada, y aislándose dicha estructura dendrítica mediante evaporación; caracterizado por que:

- i) Al menos un grupo funcional de la molécula núcleo se selecciona de, pero no se limita a, la lista que comprende grupos hidroxilo, grupos amino primarios y secundarios, grupos tiol, grupos ácido carboxílicos, o sales de los anteriores;
- ii) El haluro de ácido comprende una unidad de ácido 2,2'-Bis(nitro o azido alquil)propanoico; y
- iii) Las condiciones de la reacción de hidrogenación son las más adecuadas para la reducción de grupos nitro o azido a aminas.

2. Procedimiento según la reivindicación anterior caracterizado por que el haluro de ácido se selecciona de, pero no se limita a, compuestos conforme a la fórmula (1)



donde

R=alquilo, arilo, heteroarilo;

X=N₃, NO₂; y

G=Cl, Br o cualquier otro grupo activante de un ácido.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201100553

②② Fecha de presentación de la solicitud: 14.05.2011

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C08G69/26** (2006.01)
B82Y5/00 (2011.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2008133954 A1 (GENZYME CORP) 06.11.2008, páginas 17,18,21,26; reivindicaciones 1-41.	1-35
A	ES 2265291 B1 (UNIVERSIDAD DE ALCALA) 01.03.2008, página 29.	24,30

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
19.09.2012

Examinador
M. P. Fernández Fernández

Página
1/4

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

C08G, B82Y

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, ESPACENET

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 19.09.2012

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones 1-35
Reivindicaciones

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones 1-35
Reivindicaciones

SI
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 2008133954 A1 (GENZYME CORP)	06.11.2008
D02	ES 2265291 B1 (UNIVERSIDAD DE ALCALA)	01.03.2008

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 de obtención de estructuras dendríticas (reivindicaciones 1-23) que comprende las etapas:

- Disolución de la molécula núcleo
- Reacción de condensación por adición del haluro de un ácido 2,2'-bis (nitro o azido alquil) propanoico
- Eliminación del exceso de haluro de ácido
- Hidrogenación de los grupos nitro o azido a aminas
- Adicionalmente funcionalización de la estructura dendrítica.

El procedimiento se realiza N-1 veces hasta obtener el dendrímero de generación N.

También se reivindica la estructura dendrítica obtenida por el procedimiento anterior o funcionalizada (reivindicaciones 24 y 30) y el uso del dendrímero como transportador de un producto farmacéutico, agrícola o cosmético (reivindicaciones 25-29 y 31-35).

El documento D1 divulga dendrímeros PAMAM útiles para transportar compuestos al tracto gastrointestinal de animales, se trata de composiciones que incluyen dendrímeros amida-amina como los divulgados en las páginas 17, 18 y 21 de D1, en el esquema I (página 26) de D1 se divulga el procedimiento para su obtención por repetición de una adición de Michael seguida de condensación las veces necesarias para alcanzar el dendrímero de la generación deseada. El documento D2 divulga un dendrímero comercial (SF Superfect) con 140 grupos amino terminales y un peso molecular = 35000.

Los documentos citados no divulgan estructuras dendríticas basadas en la conexión repetitiva de 2,2'-diaminoalquil propanamidas como las descritas en la solicitud y el procedimiento para la obtención de la estructura dendrítica divulgado en D1 es distinto al descrito en la solicitud, en el que los monómeros llevan sustituyentes nitro o azido. Por consiguiente se considera que las reivindicaciones 1-35 de la solicitud cumplen los requerimientos de novedad y actividad inventiva según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.