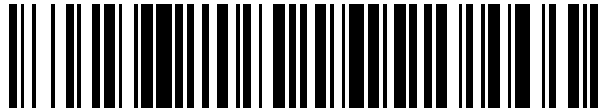


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 220**

51 Int. Cl.:

**C08J 3/00** (2006.01)

**C08J 9/32** (2006.01)

**C08J 9/40** (2006.01)

**C08K 9/00** (2006.01)

**C08G 83/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2005 E 05851172 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 1737899**

54 Título: **Polímeros dendríticos con amplificación y funcionalidad interior mejoradas**

30 Prioridad:

**20.04.2004 US 563659 P**

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

**02.10.2015**

73 Titular/es:

**DENDRITIC NANOTECHNOLOGIES, INC. (100.0%)  
2625 DENISON DRIVE - SUITE B  
MT. PLEASANT, MI 48858, US**

72 Inventor/es:

**TOMALIA, DONALD A.;  
SWANSON, DOUGLAS R.;  
HUANG, BAOHUA y  
PULGAM, VEERA REDDY**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 547 220 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

Polímeros dendríticos con amplificación y funcionalidad interior mejoradas.

Campo de la invención

5 La presente invención concierne al campo de polímeros dendríticos donde los dendrímeros son un ejemplo de los polímeros preferidos. Estos polímeros tienen espacios vacíos que pueden atrapar moléculas y sus funcionalidades superficiales pueden someterse a otras reacciones.

La EP 0 271 180 divulga conjugados de estrella explotada que se componen de al menos un dendrímero en asociación con al menos una unidad de un material agrícola, farmacéutico u otro material soportado.

Descripción de técnica relacionada

10 Reacciones de apertura de anillo de polímero ramificado

Se conocen diversas reacciones de apertura de anillo para preparar sistemas de polímeros ramificados. Algunos de estos procesos se describen más adelante.

15 Las polimerizaciones que usan apertura de anillo son bien conocidas, particularmente usando éteres cíclicos, amidas, aziridinas, sulfuros, siloxanos y otros por cualquier mecanismo aniónico, catiónico u otros mecanismos. (George Odian, *Principles of Polymerization (Principios de polimerización)*, pub. John Wiley and Sons, 1993, capítulo 7). Sin embargo, el uso de las polimerizaciones de apertura de anillo en la síntesis de polímeros altamente ramificados es menos bien conocido. Se ha hecho trabajo en el uso de polimerizaciones de apertura de anillo en la síntesis de diversos polímeros hiper-ramificados. En la mayoría de los casos, la polimerización de apertura de anillo es de tipo tradicional que da lugar a polímeros hiper-ramificados aleatorios con poli-dispersidades amplias.

20 Uno de los primeros ejemplos de polimerizaciones de apertura de anillo para preparar un polímero hiper-ramificado fue el trabajo de Odian y Tomalia [P. A. Gunatillake, G. Odian, D. A. Tomalia, *Macromolecules*, 21, 1556 (1998)] donde se hizo materiales hiper-ramificados a partir de oxazolininas.

25 La apertura de anillo ha sido usada en la generación de poliéteres lineales o ramificados como un peine en calidad de conductores de ion individuales [X.G. Sun, J. B. Kerr, C. L. Reeder, G. Liu, Y. Han, *Macromolecules*, 37(14), 5133-5135 (2004)].

Se emprendió la polimerización de apertura de anillo de 2-hidroximetiloxetano en condiciones básicas para obtener poliéteres hiper-ramificados [Y. H. Kim, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, 36, 1685 (1998)].

El trabajo de D.A. Tomalia en la polimerización con apertura de anillo de oxazolininas logró polímeros hiper-ramificados de PEOX o PEI (véanse patentes estadounidenses 4,690,985, 5,631,329, y 5,773,527).

30 Han sido preparadas macromoléculas dendríticas hiper-ramificadas usando una estrategia de polimerización de multi-ramificación ("MBP" por multibranching polymerization) con un iniciador en el núcleo que involucra una polimerización de apertura de anillo la cual incluye, por ejemplo, polimerización con apertura de anillo catalizada con Pd de carbamatos cíclicos en presencia de un iniciador que usa oxazinonas [M. Suzuki; A. li, T. Saegusa, *Macromolecules*, 25, 7071-7072 (1992), y M. Suzuki, S. Yoshida; K. Shiraga, T. Saegusa, *Macromolecules*, 31,1716-19 (1998)].

40 La apertura de anillo de epóxido, que involucra una polimerización de monómero tipo AB<sub>2</sub>, se inicia por adición de una cantidad catalítica de un iniciador, tal como un ion hidróxido, y pasa por un modo de propagación novedoso distinto de otros métodos de polímero hiper-ramificado que incluyen reacciones catalizadas con ácido o con base [H. T. Chang, J.M.J. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 2313-2314 (1999)]. Se polimerizan glicidoles de tipo de monómero AB<sub>2</sub> para obtener "poligliceroles" hiper-ramificados por polimerización aniónica de apertura de anillo controlada para producir polidispersidades por debajo de 1.5 [A. Sunder, R. Hanselmann, H. Frey, R. Mulhaupt, *Macromolecules*, 32, 4240-4246 (1999)]. Se usa ciclopimerización catiónica de dianhidro-D-manitol para producir polímero de carbohidrato hiper-ramificado [T. Imai, T. Satoh, H. Kaga, N. Kaneko, T. Kakuchi, *Macromolecules*, 36, 6359-6363 (2003); T. Imai, T. Satoh, H. Kaga, N. Kaneko, T. Kakuchi, *Macromolecules*, 37, 3113-3119 (2004)].

45 Se obtienen polímeros hiper-ramificados combinando polimerización de apertura de anillo y algunas características de polimerización de autocondensación de vinilo ("SCVP" por self condensing vinyl polymerization), polimerización de apertura de anillo de caprolactona para producir poliésteres hiper-ramificados que tienen una polidispersidad de alrededor de 3.2 [M. Liu, N. Vladimirov, J.M.J. Frechet, *Macromolecules*, 32, 6881-6884 (1999)].

50 La polimerización de apertura de anillo de bis(hidroximetil)caprolactonas produjo poliésteres hiper-ramificados [M. Trollsas, P. Lowenhielm, V. Y. Lee, M. Moller, R. D. Miller, J. L. Hedrick, *Macromolecules*, 32, 9062-9066 (1999)].

La polimerización catiónica con apertura de anillo de etil hidroximetil oxetanos dio lugar a poliéteres hiper-ramificados, polidispersidades en el rango de 1.33-1.61 [Yo Mai, Y. Zhou, D. Van, H. Lu, *Macromolecules*, 36, 9667-9669 (2003)].

5 La apertura de anillo de 3-etil-3-(hidroximetil)oxetano se usa para generar poliéteres hiper-ramificados [H. Magnusson, E. Malmstrom, A. Hult, *Macromolecules*, 34, 5786-5791 (2001)].

10 Se obtuvieron polipéptidos dendríticos mediante polimerización con apertura de anillo de N-carboxianhídridos. El método involucra secuencias repetitivas de apertura de anillo de N-carboxianhídrido y reacciones de acoplamiento de extremos. Este proceso da lugar a regiones poliméricas con una longitud de cadena promedio por rama, dependiente de las estadísticas, que no tiene longitudes precisas y da lugar a un polímero con polidispersidades típicas de 1.2-1.5.

Reacciones precisas de apertura de anillo de dendrímico

15 Pueden formarse dendrímeros de polisulfuro haciendo reaccionar un politol en condiciones básicas con epiclorosulfuro para formar poliepisulfuros (véanse patentes estadounidenses 4, 558,120 y 4,587,329). Estas mismas patentes también discuten la preparación de un dendrímico de poliaminosulfuro usando una reacción de un núcleo de poliamino con un exceso de sulfuro de etileno para formar un polisulfuro, seguida de una reacción con exceso de aziridina para formar más generaciones.

La adición de N-tosil aziridina se discute como una manera de crear una superficie de dendrímeros parcialmente protegida (patentes estadounidenses 4, 361,337; 4,587,329; y 4,568,737) y se extiende a derivados de azetidina.

Reacciones precisas de apertura de anillo de dendrímeros para adhesión de grupos superficiales

20 Se discuten reacciones de apertura de anillo como una manera de adicionar grupos terminales. Por ejemplo, la patente estadounidense 4, 568,737 divulga el uso de oxiranos para crear una superficie de poliol sobre el dendrímico.

Procesos para estructuras precisas de dendrímico

25 Muchas reacciones específicas han sido usadas para crear un rango amplio de estructuras precisas de dendrímico. Estas reacciones definen de manera típica un núcleo ("C" por core), un tipo de estructura de rama ("BR" por branch) y funcionalidad terminal ("TF" por terminal functionality). La síntesis de estructuras precisas de dendrímico ha sido efectuada usando dos estrategias amplias que se han categorizado como "síntesis convergente" y "síntesis divergente" [*Dendrimers and other Dendritic Polymers* (Dendrímeros y otros polímeros dendríticos), eds. J.M.J. Frechet, D. A. Tomalia, pub. John Wiley and Sons, (2001)]. Dentro de estas amplias categorías existen otras variaciones respecto de la construcción celular de la rama (es decir, in-situ y preformada) o construcción de tipo de ancla de dendrita.

30 Uno de los usos que se publicaron más temprano de los reactivos celulares de rama involucraban acoplamiento efectuado en las células de rama preformada alrededor de un núcleo para formar estructuras de bajo peso molecular tipo árbol. [G. R. Newkome, Z.-Q. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, *J. Org. Chem.*, 50,2003 (1985)]. Se sintetizaron dendrímeros de poli(tioéter) usando reactivos protegidos de célula de rama preformada sobre un núcleo de pentaeritritol;  $N_c = 4$  y 4-acetotiometil-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano;  $N_b = 3$ . En este caso, se usó un reactivo de célula de rama protegida en la construcción de la estructura ramificada de dendrímico, lo cual requiere de desprotección química como un paso adicionado para construir rápidamente la estructura. Aunque el reactivo usado es un éter de tipo policíclicos (es decir, ortoéster), el anillo de éter no está pensado y no abre el anillo durante la

35

40

Efectos estéricos en química tradicional de moléculas pequeñas

45 Los efectos estéricos, tal como se definen en la química de moléculas pequeñas, se deben al volumen del espacio a sub-nano-escala (es decir, .05-1 nm) que ocupan todos los "componentes de bloque de construcción" de la molécula pequeña fundamental (es decir, átomos, grupos funcionales, el andamiaje de los hidrocarburos, etc.) y su relación de unos hacia otros en reacciones y eventos críticos de ensamblaje. El efecto que tienen sus tamaños relativos sobre la reactividad, desplazamientos, sustituciones, quiralidad, asociaciones, ensamblajes, formación de producto específico y arquitecturas asequibles siempre tiene cuestiones pendientes de importancia muy grande tanto en el ámbito académico como también en el comercial. Por ejemplo, el efecto estérico que disminuye la reactividad se llama "impedimento estérico" [véase P.Y. Bruice, *Organic Chemistry*, segunda edición, (1998), p 362, Prentice Hall]. El

50

impedimento estérico resulta de grupos que se atraviesan en un sitio de reacción. Los ejemplos clásicos incluyen el "efecto de neo-pentilo", en cuyo caso las reactividades relativas de los alquilhaluros, cada vez más impedidos, se suprimen cada vez más en relación con la reacciones  $S_N2$  hasta un punto en que la de un alquilhaluro terciario (es decir bromuro de neopentilo) es demasiado lenta de medir. No es solamente el número de grupos alquilos adheridos

al carbono sometido a ataque núcleo físico el que determina la velocidad de reacción; los tamaños relativos de los grupos alquilo también son muy importantes.

5 La regla de Cram es otro ejemplo clásico de un efecto estérico de molécula pequeña. Mientras que no se desea adherirse a una teoría, se cree que los efectos estéricos controlan la reactividad estereo selectiva en un oxígeno de carbonilo lo cual da lugar a la introducción quiral. La regla de Cram establece que un nucleófilo se acerca a un carbonilo a lo largo de la alineación del sustituyente más pequeño. El grupo más grande se alinea a sí mismo en posición *anti* al grupo carbonilo para minimizar el efecto estérico de modo que el nucleófilo ataca preferencialmente desde el lado del pequeño sustituyente. [Véase D. J. Cram, A. Elhfez, J. Am. Chem. Soc. 74, 5828 (1952).]

10 Estos breves ejemplos de arriba no solamente predicen la posibilidad, sino también la importancia que tales "efectos esotéricos" análogos pueden ofrecer si se descubren y se definen para componentes críticos de construcción al nivel de nano-escala, (es decir, 1-100nm). Las reglas de nanoescala para estos efectos de NSIS son virtualmente desconocidas. Cómo NSIS se refiere a esta invención se describe en la descripción detallada de esta especificación.

Síntesis de dendrímero de poli(amidoamina) ("PAMAM")

15 Algunas de las dificultades en la síntesis de dendrímeros son inherentes a los métodos usados para hacerlos. Por ejemplo, la preparación de dendrímeros de poli(amidoamina) ("PAMAM"), una de las familias composicionales claves de estos polímeros dendríticos, actualmente se concentra en la química de adición de Michael con formación in-situ de células de ramas [Dendrimers and other Dendritic Polimers (Dendrímeros y otros polímeros dendríticos), eds. J.M.J. Frechet, D. A. Tomalia, pub. John Wiley and Sons, (2001), capítulo 25]. El proceso habitual incluye un paso de amidación que involucra química lenta, largos tiempos de reacción e intermediarios bifuncionales no diferenciados.

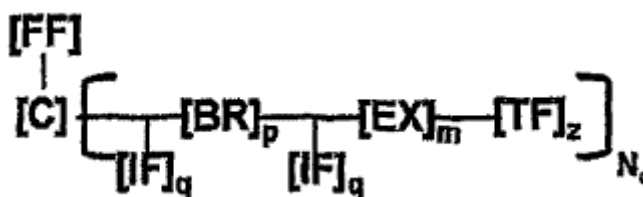
20 Estas circunstancias fuerzan a que el proceso requiera altas diluciones que dan lugar a bajas capacidades y altos costos, particularmente en generaciones superiores. Adicionalmente, los dendrímeros PAMAM, debido a sus estructuras específicas de amida, tienen acceso a rutas de baja energía hacia la degradación a través de reacciones inversas de adición de Michael y reacciones de hidrólisis.

25 Claramente, sería deseable encontrar un proceso para hacer estructuras precisas de dendrímeros con un tiempo de reacción más rápido, separación más fácil con menos sub-productos y coste más bajo de manufactura que aquel usado en la actualidad. Adicionalmente, si los dendrímeros fueran más estables y más fáciles de producir a gran escala, eso también sería deseado.

Resumen breve de la invención

30 Los polímeros dendríticos de la presente invención se preparan mediante una reacción de apertura de anillo, en cuyo caso se hace reaccionar una amina con un compuesto que contiene un grupo funcional epoxi, tiorano o aziridina.

Una estructura para estos polímeros dendríticos se muestra en la fórmula (I) abajo:



Fórmula (I)

35 En la cual:

(C) significa un núcleo;

(FF) significa un componente de funcionalidad de punto focal del núcleo;

(BR) significa una célula de rama, la cual si p es mayor que 1 (BR) puede ser un residuo igual o uno diferente;

p es el número total de células de rama (BR) en el dendrímeros y es un número entero desde 1 a 2000 derivado por

$$p = \# \text{ Total de (BR)} = \left( \frac{N_b^{G1}}{N_b} + \frac{N_b^{G2}}{N_b} + \frac{N_b^{G3}}{N_b} + \dots + \frac{N_b^{Gi}}{N_b} \right)_{N_c} = \left( \sum_{x=0}^{x=i-1} N_b^x \right)_{N_c}$$

(IF) significa funcionalidad interior, la cual si q es mayor a 1 (IF) puede ser un residuo igual o uno diferente;

q es independientemente 0 o un número entero desde 1 a 2000;

(EX) significa un extensor, el cual si m es mayor a 1 (EX) puede ser un residuo igual o uno diferente;

5 m es independientemente 0 o un número entero de 1 a 1000;

(TF) significa una funcionalidad terminal, la cual si z es mayor a 1 (TF) puede ser un residuo igual o uno diferente;

z significa el número de grupos superficiales desde 1 hasta el número teórico posible para la (BR) para una generación dada (G) y se deriva por

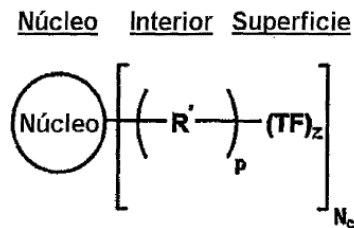
$$z = N_c N_b^{Gi};$$

10 G es el número de capas de células concéntricas de rama que rodean el núcleo;

$N_b$  es la multiplicidad de células de rama; y

$N_c$  es la multiplicidad de núcleo y es un número entero desde 1 a 1000.

Más preferiblemente, los dendrímeros presentes de esta invención están representados por la fórmula (III):



15 Donde:

$N_b$  = multiplicidad de célula de rama

$N_c$  = multiplicidad de núcleo

$$z = N_c N_b^{Gi}$$

G = generación (es decir, 1,2,3 ...)

20 TF = funcionalidad terminal

$R' = (BR)$

$$p = \# \text{ Total de (BR)} = \left( \frac{N_b^{G1}}{N_b} + \frac{N_b^{G2}}{N_b} + \frac{N_b^{G3}}{N_b} + \dots + \frac{N_b^{Gi}}{N_b} \right)_{N_c} = \left( \sum_{x=0}^{x=i-1} N_b^x \right)_{N_c}$$

Fórmula (III)

Estos polímeros dendríticos de la Fórmula (1) pueden usarse tal como se menciona más adelante y se describen además en esta especificación. Se cree que con base en el conocimiento de estos materiales y de polímeros dendríticos similares estos polímeros dendríticos pueden exhibir todos estos usos mencionados y muchos otros. En el mercado de energía y de electrónica, estos polímeros dendríticos pueden tener utilidad en celdas de combustible

25

(por ejemplo, membranas, catalizadores), almacenamiento de energía (hidrógeno, iluminación de estado sólido, gestión térmica para dispositivos, diodos de emisión de luz, indicadores, pintas electrónicas, dieléctricos inter-capas, fotoresistencias, electrónica molecular, dispositivos de telecomunicación (guías de ondas), fotónica, materiales fotográficos, y mejoramiento oculto de materiales.

- 5 En el área ambiental, estos polímeros dendríticos pueden tener utilidad como sensores químicos y biológicos, nariz electrónica (sensores con base en conjuntos), lab-on-a-chip (laboratorio en un chip), nanocodificación de materiales para seguimiento ambiental e identificación de fuente, tecnología de amplificación para sensores ambientales, materiales biocidas, sensores ambientales, saneamiento, agua limpia (por ejemplo, intercambio iónico), aire limpio (por ejemplo, súperabsorbentes) y catalizadores.
- 10 En el área personal/doméstica, estos polímeros dendríticos pueden tener utilidad como mejoradores ambientales de combustibles, recubrimientos y modificadores de superficie (de modo que proporcionen resistencia a rasguños, una superficie antimicrobiana, modificación de color, modificador de textura, resistente a la suciedad, resistente al agua), limpiadores y lociones, cosméticos, pigmentos y tintes, absorbentes de UV, portadores de nutrientes, surfactantes y aditivos funcionales sin adición de color.
- 15 En el mercado de productos químicos y de manufactura, estos polímeros dendríticos pueden tener utilidad como aglutinantes mejorados, catálisis química, materiales de separación química, sistemas de filtración, procesamiento petroquímico (nanocatalizadores) y sensores de escapes tóxicos.

Asimismo, los polímeros dendríticos para la fórmula (I) pueden tener un material distinto soportado que está presente en sus espacios vacíos del interior. Estos polímeros dendríticos pueden tener una variedad de usos como agentes en los campos farmacéutico y agrícola.

En el área médica y de salud humana y animal, estos polímeros dendríticos pueden tener utilidad con la generación de imágenes diagnósticas in-vivo (por ejemplo, control dirigido con contraste incrementado), sensores de diagnóstico (por ejemplo, direccionamiento simultáneo de intensificador de señal), administración de medicamentos (por ejemplo, oral mejorada, venosa, dérmica, nasal, etc.), descubrimiento de medicamentos (por ejemplo, miniaturización, bioarreglos), diagnósticos y terapias in-vitro y ex-vivo, recubrimientos resistentes a proteína para dispositivos médicos (por ejemplo, in-vivo y ex-vivo), recubrimientos anti-incrustación biológica y superficie para dispositivos, administración transdérmica, quimioterapias para oncología, dispositivos remotos e in-vivo, aplicaciones farmacéuticas polivalentes, absorbentes de infrarrojo cercano, formación de imágenes y sensores no invasivos, terapias dirigidas, biorreactores magnéticos (por ejemplo, cultivo y cosecha de células), stents de liberación de medicamentos, recubrimientos superficiales y liberación controlada (por ejemplo, agentes terapéuticos, nutricionales, etc.).

En el mercado de alimentos y de agricultura, estos polímeros dendríticos pueden tener utilidad como sensores de control altamente selectivos, materiales de amplificación sensorial (por ejemplo, gusto, olfato, sonido, vista y tacto), pesticidas biodegradables no tóxicos dirigidos, herbicidas, fertilizantes y pesticidas liberados en el tiempo, materiales para empacar (por ejemplo, plásticos resistentes a los microbios), sensores de frescura, contaminación y/o alteración, y administración de medicamentos a plantas y animales.

Adicionalmente, estos polímeros dendríticos pueden portar otros materiales deseables tal como además se discute en la presente. En la presente también se describen formulaciones de estos polímeros dendríticos de fórmula (I) para estos usos.

#### 40 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra una proyección tridimensional de la arquitectura núcleo-caparazón de dendrímico para un dendrímico de Fórmula (I) con componentes de un núcleo (C), un interior que tiene células de rama (BR), funcionalidad interior (IF) y extensores (EX), y un número de grupos superficiales (Z) que tienen funcionalidad terminal (TF).

45 La figura 2 ilustra los diversos componentes del núcleo (C) que pueden consistir en uno o más de un residuo electrofílico (E), un residuo nucleofílico (Nu), u otro residuo reactivo (O), o una combinación de estos residuos. La multiplicidad del núcleo se define como  $N_c$ . Dentro de estos términos (E), (Nu) y (O), además de los residuos habituales para estos residuos, se incluyen grupos tales como una dendrita con funcionalidad de punto focal (FF), tal como se ilustra.

50 La figura 3 ilustra la porción interior de un dendrímico de fórmula (I) que tiene células de rama (BR), las cuales tienen uno o más de los siguientes: residuos electrofílicos (E), residuos nucleofílicos (Nu), u otros residuos reactivos (O), (es decir, radicales libres) o una combinación de estos residuos. Adicionalmente, el interior tiene funcionalidades interiores (IF), derivadas de una reacción de apertura de anillo, que pueden tener uno o más de los siguientes: un residuo electrofílico (E), un residuo nucleofílico (Nu), u otros residuos reactivos (O), o una combinación de estos residuos. Opcionalmente presentes en el interior se encuentran residuos extensores (EX), los cuales tienen uno o

más de los siguientes: un residuo electrofílico (E), un residuo nucleofílico, (Nu), u otros residuos reactivos (O), o una combinación de estos residuos. Estos residuos interiores pueden repetirse para cada generación del dendrímero.

La figura 4 ilustra una célula de rama que presenta el residuo (BR), el residuo (EX) y el (TF) para un reactivo de célula de rama de éter de tetraglicidilo; donde  $N_b = 3$ . De manera similar, cuando  $N_b = 2$ , se ilustra en la figura 1.

- 5 La figura 5 ilustra el número de grupos superficiales (z) que tienen funcionalidad terminal (TF). Estas (TF)s pueden ser iguales o diferentes. Asimismo, estas (TF)s tienen una o más de las siguientes características: un residuo electrofílico (E), un residuo nucleofílico (Nu), u otro residuo reactivo (O), o una combinación de estos posibles residuos.

- 10 La figura 6 ilustra el crecimiento de un polímero dendrítico (es decir, arquitectura de dendrímero) de una generación a la siguiente. A medida que el polímero dendrítico crece, cambia la forma molecular nanoescalar ya que se amplifica matemáticamente definida por (C) = tris(2,3-epoxipropil)isocianurato, el número de células de rama cuantificado (BR) = tris(2,3-epoxipropil)isocianurato), (EX) = piperazina, (IF) = OH, grupos (z) de (TF) = piperazina, y pesos moleculares como una función de la generación.

- 15 La figura 7 ilustra las características de NSIS de los dendrímeros/dendríticos de la fórmula (I) para mostrar las reactividades de diversos residuos cuando la (BR) es mayor o menor que el (C) y el efecto de NSIS en el número posible de grupos.

La figura 8 ilustra las características de NSIS de los dendríticos/dendrimeros de fórmula (I) para mostrar reactividades de diversos residuos cuando el material que forma una rama es mayor que el material que forma el núcleo lo cual muestra que aún es posible otra reacción por parte de reactivos más pequeños.

- 20 La figura 9 ilustra las reactividades combinatorias de las reacciones de (Nu), (O), y (E) para (BR), (EX), (C), (FF) y (TF) para formar dendríticos/dendrimeros para la fórmula (I).

La figura 10 muestra la estabilidad térmica mejorada de dendrímeros de fórmula (I) en comparación con dendrímeros tradicionales de PAMAM. En esta figura 10, las líneas numeradas representan los datos de estos dendrímeros: 1 es el ejemplo 7D, 2 es el ejemplo 13, y 3 es PAMAM,  $G = 3$ , (C) = DAB, (TF) = amina.

- 25 La figura 11 muestra la cromatografía de exclusión por tamaño (SEC por size exclusion chromatography) para productos representativos de la fórmula (I) [es decir, Ejemplos 13 (#4) y 14 (#3)] en comparación con dos poliglicidoles dendríticos hiper-ramificados relacionados, con peso molecular promedio de 5000 (#2) y peso molecular de 8000 (#1).

Descripción detallada de la invención

- 30 Glosario

Los siguientes términos tal como se usan en esta solicitud pueden definirse tal como se enuncia más adelante y para estos términos, el singular incluye el plural.

AFM significa microscopía de fuerza atómica

AIBN significa 2,2'-azobisisobutílnitrilo

- 35 APS significa peroxodisulfato de amonio

BGPM significa bis(4-glicidiloxifenil)metano

BOC significa ter-butoxicarbonilo

Celita significa tierras diatomeas (Fisher Scientific)

DAB significa diaminobutano

- 40 DCM significa diclorometano

DEA significa dietanolamina

DI significa agua desionizada

DME significa dimetoxietano

- DMI significa dimetilitaconato
- DMSO significa sulfóxido de dimetilo; de orgánicos Acros y destilado además antes de usar
- DO3A significa 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-*tris*(ácido acético)
- DOTA significa 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7 -*tetra*(ácido acético)
- 5 DTPA significa ácido dietilentriaminapenta-acético
- DTT significa ditioeritritol
- EA significa etanolamina
- EDA significa etilendiamina; Aldrich
- EDTA significa ácido etilendiaminatetra-acético
- 10 EPI significa epiclorohidrina; de orgánicos Acros y destilado además antes de usar
- G significa generación de dendrímeros, lo cual se indica por el número de capas de células ramificadas concéntricas que rodean el núcleo (usualmente contadas de modo secuencial desde el núcleo)
- g significa gramo(s)
- HCl significa ácido clorhídrico
- 15 Hexanos significa mezclas de hexano isomérico (Fisher Scientific)
- IR significa espectrometría infrarroja
- KOH significa hidróxido de potasio; usado como pastillas al 85% de Aldrich, pulverizadas antes de usar
- L significa litro (s)
- 20 MALDI-TOF significa espectroscopía de masas de tiempo de vuelo por ionización/desorción con láser asistida por matriz
- MBDGA significa 4,4'-metileno-bis(N,N'-diglicidil-anilina)
- MBP significa polimerización por multi-ramificación
- MeOH significa metanol
- mg significa miligramo(s)
- 25 MIBK significa metilisobutilcetona
- Mins. significa minutos
- mL significa mililitro(s)
- RMN significa resonancia magnética nuclear
- NSIS significa estequiometría nanoescalar inducida estéricamente
- 30 PAGE significa electroforesis en gel de poli(acrilamida)
- PAMAM significa dendrímeros de poli(amidoamina)
- PEHAM significa poli(éterhidroxilamina); dendrímeros de Fórmula (1)
- PETGE significa tetraglicidil éter de pentaeritritol
- por ciento o % significa en peso a menos que se enuncie algo diferente
- 35 PGA significa poli(glicidil)anilina



PGE significa poli(glicidil)éter

R<sub>r</sub> significa flujo relativo en TLC

RT significa temperatura ambiente, alrededor de 20-25°C

SCVP significa polimerización de vinilo de autocondensación

5 SDS significa dodecilsulfato de sodio

SIS significa estequiometría inducida estéricamente

TBE significa tris(hidroximetil)amidometano, ácido bórico y amortiguador de EDTA disódico

TGA significa análisis gravimétrico térmico

10 TLC significa cromatografía de capa delgada; se usaron tolueno y acetona (7:3 v/v) y se visualizaron puntos de una mancha de KMnO<sub>4</sub>

TMPTA significa triacetato de trimetilolpropano

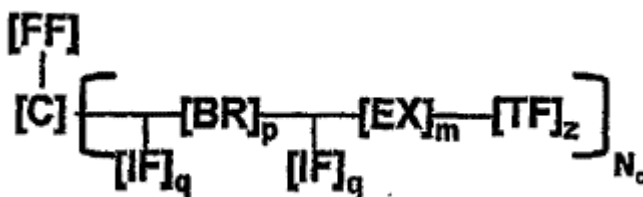
15 TMPTGE significa triglicidiléter de trimetilolpropano; Aldrich; destilado primero y purificado mediante cromatografía de columna (1.75' x 10') sobre gel de sílice (malla 200-400) con una proporción de 1:2:2 de hexanos, acetato de etilo y cloroformo como eluidos. La purificación de 5 g de TMPTGE dio 3.2 g (rendimiento de 64%) de material puro (>98%). Se mantuvo la reacción por 60 horas como precaución o se hizo durante una noche.

TPMTGE significa triglicidiléter de trifenilmetano

TRIS significa tris(hidroximetil)aminometano

Estructura química

20 Las estructuras de polímeros dendríticos de la presente invención poseen varios componentes únicos que manifiestan propiedades sorprendentes (comparadas con las estructuras dendríticas tradicionales) y se preparan mediante una reacción de apertura de anillo, en cuyo caso se hace reaccionar una amina con un compuesto que contiene un grupo funcional epoxi, un tiorano o una aziridina. Una estructura para estos polímeros dendríticos se muestra mediante la fórmula (I) de abajo:



25 Fórmula (I)

donde:

(C) significa un núcleo;

(FF) significa un componente de funcionalidad de punto focal del núcleo;

(BR) significa una célula de rama, la cual si p es mayor a 1 (BR) puede ser la misma o un residuo diferente;

30 p es el número total de células de rama (BR) en el dendrímeros y es un número entero de 1 a 2000 derivado por

$$p = \# \text{ Total de (BR)} = \left( \frac{N_b^{G1}}{N_b} + \frac{N_b^{G2}}{N_b} + \frac{N_b^{G3}}{N_b} + \dots + \frac{N_b^{Gj}}{N_b} \right)_{N_c} = \left( \sum_{x=0}^{x=i-1} N_b^x \right)_{N_c}$$

(IF) significa funcionalidad interior, la cual si q es mayor a 1 (IF) puede ser la misma o un residuo diferente;

q es independientemente 0 o un número entero de 1 a 2000;

(EX) significa un extensor el cual si m es mayor a 1 (EX) puede ser el mismo o un residuo diferente;

m es independientemente 0 un número entero de 1 a 1000;

(TF) significa una funcionalidad terminal la cual si z es mayor a 1 (TF) puede ser la misma o un residuo diferente;

5 z significa el número de grupos superficiales desde 1 al número teórico posible para la (BR) para una generación dada (G) y está derivado por

$$z = N_c N_b^G;$$

G es el número de capas concéntricas de célula de rama que circundan el núcleo;

$N_b$  es la multiplicidad de célula de rama;

10  $N_c$  es la multiplicidad del núcleo y es un número entero desde 1 a 1000.

Un núcleo incluye un núcleo simple, un núcleo de andamiaje y un super núcleo.

Los núcleos simples son bien conocidos en esta técnica. Algunos ejemplos de núcleos simples incluyen pero no se limitan a, poli(glicidil-éteres) (por ejemplo, bis-fenol glicidil-éter, PETGE, TPTGE, TMPTGE, BGPM, cianurato de tetra(epoxipropil), metilen-bis-(diglicidil-anilina), diglicidil-anilina, diglicidil-glicidioxianilina, sorbitol, glicerol, neopentilo, *ter*-butilglicidil-éter, alil-glicidil-éter), aminoetanol, poliaminas [por ejemplo, amoníaco, etilendiamina, PAMAM, hexametilen-diamina, dietilen-triamina, metil-isopropilidina, dietilen-triamina, piperazina, amino-etil-piperazina, hiper-ramificada (por ejemplo, polilisina, polietilen-imina, polipropilen-imina, tris-2-(amino-etil-amina))], polietilen-imina lineal, agua, sulfuro de hidrógeno, y ditioles de alquileo/arileno, cistamina, ácido 4,4' -ditiodibutírico, isocianurato, heterociclos, núcleos de multicarbono (etileno, butano, hexano, dodecano), metacrilato de poliglicidilo, poli(acrilatos funcionales) (por ejemplo, TMPTA, dialil-amina), diacetato de dietilamina, tris-hidroxi-metilamino-metano, fosfina, oxiranos, tioranos, oxetanos, aziridinas, azetidinas, siloxanos, oxazolininas, carbamatos, o caprolactonas. Materiales preferidos formadores de núcleo son cistamina, isocianurato, heterociclos, núcleos multicarbono (etileno, butano, hexano, dodecano), fosfina, residuos lineales, ramificados o cíclicos con epóxidos funcionales, individuales o múltiples. Los núcleos simples están ilustrados por aquellos discutidos en las patentes estadounidenses 4,568,77; 4,587,329; 4,631,337; 4,558,120; 5,714,166; 5,338,532, y en Dendrimers and other Dendritic Polimers (Dendrímeros y otros polímeros dendríticos), eds. Por J.M.J. Frechet, D. A. Tomalia, pub. John Wiley and Sons, (2001).

Un núcleo de andamiaje es uno donde el núcleo simple tiene otros residuos o entidades adheridas que luego sirven como la plataforma para el crecimiento del polímero dendrítico hacia la primera generación. Ejemplos de núcleos de andamiaje incluyen, pero no se limitan a, materiales tapados tales como triacrilato de trimetilo tapado con piperazina, PETGE tapado con aminoetilpiperazina, TMPTGE tapado con piperazina o aminoetilpiperazina, ácidos diiminodiacéticos, PEHAMS de superficie de epóxido.

Un súper-núcleo es cuando un dendrímero sirve como la funcionalidad del núcleo y otras estructuras dendríticas pueden estar adheridas o pueden haber crecido desde su superficie; o partículas de oro, o coloides, látex, óxido de metal, micelas, vesículas y liposomas, fulerenos estéricos, nanotubos de carbono (de pared individual y doble), fibras de carbono, sílice. Algunos ejemplos de súper-núcleos son PAMAM con un PEHAM crecido en su superficie, núcleo de PEHAM con PEHAM y PAMAM crecidos en su superficie.

Los materiales de formación de núcleo tienen al menos un residuo nucleofílico o uno electrofílico; o un núcleo polivalente enlazado al menos dos ramas dendríticas ordenadas; o un átomo de núcleo o molécula que pueden ser cualquier residuo monovalente o monofuncional o cualquier residuo polivalente o polifuncional, preferiblemente un residuo polifuncional que tiene 2-2300 enlaces de valencia de sitios funcionales disponibles para enlazamiento con ramas dendríticas.

Los materiales nucleofílicos de formación de núcleo incluyen amoníaco, agua, sulfuro de hidrógeno, fosfina, poli(alquilenodiaminas) tales como etilendiamina, hexametilendiamina, y dodecildiaminas, polialquilen-poliaminas tales como dietilentriamina, trietilentetraamina, tetraetilenpentaamina, polietilenimina lineal y ramificada, aminas primarias tales como metilamina, hidroxietilamina, octadecilamina, polimetilendiaminas, poliaminas macrocíclicas, poliaminoalquilenos, tris(aminoalquil)aminas, aminas heterocíclicas, y otras aminas diversas. Otros núcleos nucleofílicos son etilenglicol, polioles de polialquileno, polimercaptanos de polialquileno, tiofenoles y fenoles.

Ejemplos de materiales electrofílicos de formación de núcleo incluyen éteres cíclicos (epóxidos), oxiranos, sulfuros cíclicos (epiclorosulfuro), aziridinas, azetidinas, siloxanos, oxetanos, oxazolininas, oxazinas, carbamatos, caprolactonas, carboxianhidridos, tiolactonas, betalactamas, ésteres carboxílicos alfa-beta-etilénicamente

insaturados tales como metilacrilato, etilacrilato, acrilonitrilo, itaconato de metilo, fumaratos de dimetilo, anhídrido maleico y amidas tales como acrilamida.

También hay otros núcleos iniciadores polifuncionales (compuesto de núcleo) que son compuestos capaces de generar un núcleo polivalente o poliaminas ramificadas en forma de estrella/peine.

- 5 Se conocen núcleos a partir de polímeros dendríticos tal como se describen en las patentes estadounidenses 4, 507,466; 4,558,120; y 4,631,337.

Residuos también preferidos de estos materiales de formación de núcleo son triacrilato, tetraacrilatos, triepóxido, tetraepóxido, diglicidilaminilina, aminoetanol, etilendiamina, trifenilmetano, éter de triglicidilo, bis(glicidioxifenil)metano, metilen-bis(diglicidilaminilina), tetraepisulfuro, y trisglicidilisocianurato (epoxipropil) cianurato.

- 10 La figura 2 ilustra estos núcleos.

Los residuos de funcionalidad de punto focal (FF) sirven para permitir que se use un dendrón como un material de formación de núcleo por el cual el material de formación de núcleo puede hacerse reaccionar aún más, más tarde, lo cual incluye, pero no se limita a, unir dos o más dendrones juntos o hacer reaccionar con una (BR).

- 15 Los residuos preferidos de (FF) son tioles, aminas, ácidos carboxílicos, ésteres, éteres, éteres cíclicos (por ejemplo, éteres corona, criptandos), porfirinas, hidroxilo, maleimidias, aldehídos, alquil-haluros, arilalquil-haluros, fosfinas, boranos, alcoholes, aldehídos, acrilatos, alquenos, anhídridos cíclicos, aziridinas, piridinas, nitrilos, itaconatos, tiolactonas cíclicas, tioranos, azetidinas, lactonas cíclicas, macrocíclicas (por ejemplo, DOTA, DO3A), ligandos de quelación (por ejemplo, DTPA), isocianatos, isotiocianatos, alquinos, imidazoles, azidas, mercaptoaminas, silanos, oxazolinas, oxirano, oxetano, oxazinas, iminas, tosيلات, grupos de protección (por ejemplo, BOC) y siloxanos o derivados, derivados sustituidos o combinaciones de los mismos. El número de carbonos presentes en cada una de estos residuos, cuando están presentes, es desde al menos 2 a 18; halo significa cloro, bromo, flúor o yodo; hetero significa S, N, O, Si, B, o P. Los preferidos son mercapto, amino, carboxi, oxazolína, isotiocianatos, isocianatos, hidroxilo, epoxi ortoéster, acrilatos.
- 20

La figura 2 ilustra esto residuos de (FF).

- 25 Un material de formación de rama puede ser cualquier reactivo nucleofílico o electrofílico que sea capaz de reaccionar con el material de formación de núcleo, un extensor, con otro material de formación de rama o un grupo funcional terminal (TF). Esto residuos de formación de rama tienen que ser capaces de una reacción tal y dar lugar a una multiplicidad de grupos reactivos para la siguiente generación (G). El material de formación de rama se enlaza con el material de formación de núcleo, el extensor (EX) o el material de formación de rama del producto de generación más baja para hacer crecer el dendrímico hasta la siguiente generación (véase patente estadounidense 4,737,550). Estos materiales de formación de rama se seleccionan y son capaces de reaccionar y formar enlaces con el material de formación de núcleo o grupos de funcionalidades terminales (TF) del dendrímicos anterior de más baja generación, el cual ahora se está haciendo reaccionar para hacer crecer la siguiente generación superior. De esta manera, cualquier material multifuncional de formación de núcleo también puede servir como un material de formación de rama.
- 30
- 35

- Ejemplos de co-reactivos para enlazamiento con materiales electrofílicos de formación de núcleo incluyen residuos nucleofílicos tales como poliaminas desnudas y parcialmente protegidas, tanto ramificadas como lineales, primarias y secundarias, dietilentriamina, trietilentetraamina, tetraetilenpentaamina, polietilenimina, metilamina, hidroxietilamina, octadecilamina, polimetilendiaminas tales como hexametilendiamina, poliaminoalquilarenas, tris(aminoalquil)aminas tales como tris(aminoetil)amina, aminas heterocíclicas tales como imidazolinas, piperidinas, aminoalquil-piperazinas, y otras aminas diversas tales como hidroxietilaminoetilamina, mercaptoalquilaminas, mercaptoetilamina, morfolina, piperazina sustituida, amino-derivados de cloruro de polivinilbencilo y otras aminas bencílicas tales como tris(1,3,5-aminometil) benceno. Otros reactivos nucleofílicos adecuados incluyen polioles tales como pentaeritrol, etilenglicol, polioles de polialquileno tales como polietilenglicol, polipropilenglicol, 1,2-dimercaptoetano y polimercaptanos de polialquileno; tiofenoles y fenoles. Se prefieren las poliaminas.
- 40
- 45

De modo alternativo, un residuo nucleofílico puede hacerse reaccionar con un reactivo electrofílico para formar un producto de adición de núcleo que luego se hace reaccionar con un segundo co-reactivo adecuado para formar el dendrímico.

- 50 Cuando el residuo formador de rama es parte de una reacción de apertura de anillo tales materiales de formación de rama pueden ser éteres cíclicos (epóxidos), oxiranos, sulfuros (epiclorosulfuro), aziridinas, azetidinas, siloxanos, oxetanos, oxazolinas, oxazinas, carbamatos, caprolactonas, carboxianhídridos, tiolactonas, y beta-lactamas.

Los residuos preferidos de formación de rama son triacrilato, tetraacrilatos, triepóxido, tetraepóxido, dialil-amina, dietanolamina, dietiliminodiacetato, tris(hidroximetilamina), dietiliminodiacetato, y DETA protegido. Adicionalmente puede usarse acrilato de metilo, incluyendo in situ.

Las figuras 3 y 4 ilustran estos residuos de formación de rama.

La funcionalidad interior (IF) es una característica única de los polímeros dendríticos de la presente invención, creados por la reacción de reactivos apropiados de formación de rama que conducen a las células de rama que están creciendo de generación a generación. Los sitios reactivos interiores, (es decir hidroxilo, sulfhidrilo, amina, alquilsilano, silano, boranos, carboxi, o amida, etc.) resultan de reacciones de apertura de anillo. Esto proporciona un manejo de química covalente interior que puede hacerse reaccionar aún más mientras se mantiene la funcionalidad de amina interna importante, adecuada para quelación o encapsulación. (IF) también proporciona sitios de unión únicos para ajustar las características hidrofóbicas/hidrofílicas del interior del polímero dendrítico o para entidades terapéuticas fijadas en calidad de profármacos.

10 Los residuos preferidos de (IF) son hidroxilo, tiol y amina.

La figura 3 ilustra estos residuos de (IF).

Los extensores (EX) pueden estar presentes opcionalmente en el interior del dendrímero. Éstos proporcionan un medio para alargar la distancia y de esta manera incrementar el espacio entre generaciones del dendrímero. Este volumen interior del espacio adicionado incrementa la capacidad del dendrímero para encapsular materiales soportes (M) que se describen aún más, más adelante. Estos (EX) pueden presentarse antes o después del residuo formador de rama o tanto antes como después del residuo formador de rama. Estos (EX) también pueden tener presente un residuo de (IF). Estos (EX) tendrán al menos dos sitios reactivos.

20 Los extensores preferidos (EX) son lisina, otros poli(aminoácidos), oligoetilenglicoles, dietilentetraamina y análogos superiores de amina, ácidos grasos con funcionalidad di-heterogénea o superior, u homogénea, residuos insaturados, alifáticos y aromáticos, bifuncionales o polifuncionales.

(EX) también preferidos son diaminoalcanos, difenoles, ditiofenoles, poli (ácidos carboxílicos) aromáticos, mercaptoaminas, mercaptoetanol, alilaminas, piperazina, amino etil piperazina, carboxilato de etil-N-piperazina, etilendiamina, dietilaminodiacetato, y polímeros dendríticos hiper-ramificados tales como polilisina.

La figura 3 ilustra estos residuos (EX).

25 Grupos funcionales terminales (TF) son suficientemente reactivos para someterse a reacciones de adición o sustitución, o apertura de anillo, o cualquier residuo funcionalmente activo que pueda usarse para propagar la rama dendrítica a la siguiente generación. Algunos residuos, pero no todos, de (TF) pueden reaccionar para formar el dendrímero de la siguiente generación y los grupos de (TF) pueden ser iguales o diferentes. La (TF) pueden ser grupos de iniciación de polímero. El término (z) se refiere al número de grupos de superficie definidos matemáticamente por la G.

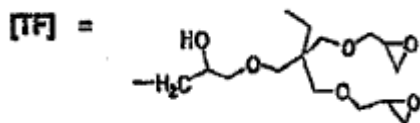
35 Algunos ejemplos de tales grupos terminales son, incluyendo pero no limitando a, grupos amino, incluidos grupos amino primarios y secundarios, por ejemplo, metilamino, etilamino, hidroxietilamino, bencilamino, mercaptoetilamino, grupo terciario de amino, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, bis(hidroxietil)amino, derivados N-alquilados, N-arilados, N-acilados; hidroxilo, mercapto, carboxi, alqueno, alilo, metalquilo, vinilo, amido, halo, urea, oxiranilo, aziridinilo, oxazolinilo, imidazolinilo, sulfonato, fosfonato, isocianato, e isotiocianato. El número de carbonos presentes para estos grupos es desde 2 hasta 18. Los grupos terminales pueden sustituirse con otros grupos usando procedimientos convencionales [véanse patentes estadounidenses 4,507,466; 4,558,120; 4,631,337.]

40 Grupos superficiales (TF) preferidos son polietilenglicol, pirrolidona, hexilamidas, tris(hidroxi)metilamidometano, amidoetiletanolamina, carbometoxipirrolidinona, ácido succinámico, amidoetanol, epóxidos, acrilatos, aminas, carboxilatos, catiónicos, aniónicos, neutros, aromáticos, biotina, avidina, estreptavidina, DOTA, DTPA, quelatos de metal, cromóforos orgánicos, compuestos enlazados de modo polivalente, nanotubos de carbono, fulerenos, nanocompuestos, todas las nanopartículas metálicas, todas las nanopartículas de semiconductores con todas las variedades de núcleos y caparazones, materiales radioactivos y sus análogos quelados, moléculas fluorescentes (sales de metal, compuestos orgánicos), moléculas conductoras de electricidad, moléculas que absorben UV, VIS e IR, puntos de cuantum, moléculas polifluoradas, surfactantes, dendrones diferenciados, dendrímeros, metoxi-etoxi-etoxi, compuestos poliazólicos, polifosfazina, sulfonatos polifluorados, cadenas y ramas de heteroátomos, lípidos, almidones, azúcares simples, azúcares complejos, vitaminas (por ejemplo, vitamina E), cofactores (por ejemplo NADH), o antioxidantes.

50 También, grupos preferidos (TF) son piperazina, acrilato, metacrilato, acrilamidas, hidroxilo, epóxido, oxazolona, amino, etilaminas, piperazina, carboxilatos, alquilo, aziridina, ésteres de alquilo, epóxido y grupos de alcohol, tiorano, morfolina, amina, carboxilo, alilo, hidroxilo y epóxido, éster de metilo, DETA protegido, carboxialquilo, pirrolidona, y etilpiperazina.

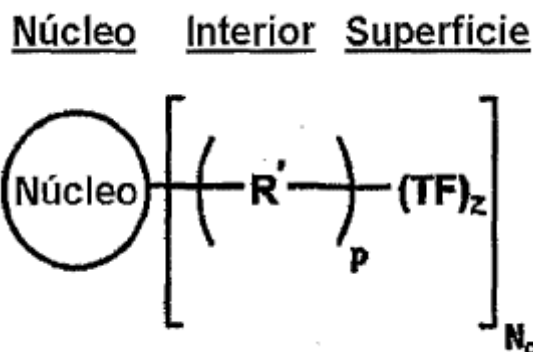
La figura 5 ilustra estos grupos de (TF).





El método donde cada generación de dendrímico crece es bien conocido. La figura 6 ilustra este crecimiento y la amplificación en el número de grupos (Z) y el peso molecular aumentado.

Más preferiblemente, los presentes dendrímeros de esta invención se representan mediante la fórmula (III):



5

Donde:

$N_b$  = multiplicidad de la célula de la rama

$N_c$  = multiplicidad del núcleo

$$z = N_c N_b^{G_i}$$

10  $G$  = Generación (es decir, 1,2,3 ... i)

TF = funcionalidad terminal

$$R' = (BR)$$

$$p = \# \text{ Total de } (BR) = \left( \frac{N_b^{G1}}{N_b} + \frac{N_b^{G2}}{N_b} + \frac{N_b^{G3}}{N_b} + \dots + \frac{N_b^{Gi}}{N_b} \right)_{N_c} = \left( \sum_{x=0}^{x=i-1} N_b^x \right)_{N_c}$$

Fórmula (III)

Estequiometría nanoescalar inducida estéricamente ("NSIS" por Nanoscale Sterically Induced Stoichiometry)

15 Brevemente, la NSIS puede definirse en la actualidad como un efecto estérico nanoescalar específico que cambia o efectúa la reactividad (es decir valencia/estequiometría) de un reactivo o sustrato reactivo nanoescalar. Estas propiedades de NSIS son virtualmente desconocidas y a lo mejor no están bien definidas en el campo nanoescalar. Parecen manifestarse siempre que determinadas combinaciones o permutaciones de reactivos nanoescalares, sustratos nanoescalares, reactivos sub-nanoescalares o sustratos sub-nanoescalares se ponen juntos para formar

20 enlaces químicos o forman asociaciones o ensamblajes supramoleculares. Adicionalmente, los sustratos de tamaño micrométrico y los reactivos a nanoescala pueden proporcionar efectos similares. Una vista preliminar presente de este concepto supone que a medida que la suma de ciertos volúmenes de componente que reacciona a nanoescala se aproxima o excede un espacio nanoescalar disponible, rodeando un sitio de reacción, comienzan a emerger efectos de NSIS. Por ejemplo, cuando ciertos volúmenes de grupos superficiales del dendrímico y los volúmenes entrantes del reactivo se acercan al volumen exterior disponible que rodea una colección de grupos superficiales (TF) del dendrímico reactivo, las velocidades de reacción se suprimen dramáticamente y se afectan sustancialmente las reactividades de determinados grupos. [D. A. Tomalia; A. M. Nailor; W. A. Goddard III, Angew. Chern. Int. Ed. Engl., 29, 138-175 (1990)]. De esta manera debería ser posible usar este efecto de NSIS para influir en los parámetros de la reacción involucrados para sintetizar diversos núcleos, células de rama, dendrones, dendrímeros y

otras estructuras poliméricas dendríticas con base en los tamaños relativos, volúmenes, características electrónicas/hidrofílicas/hidrófugas, etc. de reactivos y sustratos específicos nanoescalares y sub-nanoescalares usados en estas construcciones.

#### Métodos de fabricación

5 La vasta mayoría de las referencias comentadas anteriormente son de reacciones de apertura de anillo que dan lugar a polimerizaciones para polímeros hiper-ramificados, antes que al uso de una reacción de apertura de anillo altamente energética para la adición controlada de reactivos hacia la amplificación de células de rama. No hay enseñanzas por parte de estas referencias sobre la combinación o la producción del uso de reacciones de apertura de anillo reactivo con reactivos altamente funcionales de células de rama como se reporta en este momento por 10 parte de la presente invención. Ninguna de estas referencias enseña el uso de apertura de anillo, u otra química altamente reactiva, precisa para la adición controlada paso a paso de un reactivo de célula de rama.

El proceso tradicional para dendrímeros de PAMAM incluye un paso de amidación que involucra una química lenta, conducida de modo termodinámico, de velocidad de reacción más baja, acompañada por tiempos de reacción largos que involucran intermediarios no diferenciados, bifuncionales (es decir, etilendiamina y acrilato de metilo). Estas 15 características de proceso requieren excesos altos de reactivos y altas diluciones que dan lugar a bajas capacidades de producción por volumen de reactor y de esta manera a costes altos, particularmente a generaciones superiores.

La invención actual involucra formar la estructura ramificada de dendrímero usando materiales formadores de ramas, los cuales son normalmente moléculas voluminosas, multifuncionales en comparación con los reactivos más pequeños (es decir, etilendiamina y acrilato de metilo) descritos en los procesos típicos de síntesis divergente de 20 PAMAM.

La invención en la presente involucra el uso de una química más rápida, efectuada de modo cinético, de apertura de anillo reactivo (es decir, del "tipo clic" u otras reacciones rápidas) combinadas con el uso de materiales formadores de ramas polifuncionales, más voluminosos, de una manera controlada para formar rápida y precisamente 25 estructuras de dendrímero, generación por generación. Este proceso presente proporciona estructuras precisas con una química más limpia, normalmente productos individuales, requiere excesos más bajos de reactivos, niveles más bajos de dilución, lo cual ofrece de esta manera un método de capacidad superior que es más fácil de efectuar a gran escala hasta dimensiones comerciales, nuevos rangos de materiales y coste más bajo. Las composiciones de dendrímero preparadas poseen una funcionalidad interna novedosa, mayor estabilidad, por ejemplo estabilidad térmica, y exhiben menos, o ninguna, reacción de Michaels inversa (en comparación con estructuras tradicionales de 30 PAMAM). Además, alcanzan densidades superficiales de encapsulación (es decir, adquieren propiedades de nanocontenedor) en generaciones más bajas (y por lo tanto a menor coste) que las estructuras tradicionales de PAMAM. De manera inesperada, estas reacciones presentes de los materiales polifuncionales, formadores de ramas, que poseen superficies altamente funcionalizadas, no conducen a sistemas/materiales gelificados, con puente/entrecruzados, incluso en caso de estequiometrías/excesos más bajos que los requeridos normalmente para 35 sistemas tradicionales de PAMAM.

Los grupos superficiales terminales (TF) pueden hacerse reaccionar de una variedad de formas. Por ejemplo, cuando la (TF) es un residuo amina, esta puede hacerse reaccionar con: un nitrilo insaturado para producir un dendrímero terminado en dinitrilo; una amida  $\alpha,\beta$ -etilénicamente insaturada para formar un dendrímero terminado en amida; un éster  $\alpha,\beta$ -etilénicamente insaturado para formar un dendrímero terminado en éster; un oxirano para 40 formar un dendrímero terminado en hidroxilo; o un sulfuro etilénicamente insaturado para formar un dendrímero terminado en tiol. Adicionalmente, los grupos terminales de dendrímero pueden hacerse reaccionar con compuestos bifuncionales o trifuncionales tales como dihaluros de alquilo o un diisocianato aromático para formar un poli(dendrímero) o dendrímeros con puente que tienen una pluralidad de dendrímeros enlazados conjuntamente a través de los residuos del polihaluro o poliisocianato. Los dendrímeros con puente también pueden formarse por 45 reacción de un dendrímero de superficie electrofílica con un dendrímero con superficie nucleofílica tal como una superficie terminada en amina con una superficie terminada en éster. Cuando esta reacción ocurre, puede estar presente opcionalmente un grupo de enlazamiento para separar los dendrímeros. De esta manera pueden prepararse láminas o agregados que se juntan (se asocian entre sí).

La reacción de adición de Michael, cuando se usa para síntesis de dendrímeros, es un ejemplo de una adición 50 conducida de modo termodinámico de un reactivo multifuncional nucleofílico (es decir, una amina en un aceptador poli-insaturado de Michael). Se conocen por ser reversibles incluso en condiciones moderadas y no producen una funcionalidad interior pendiente. Por lo tanto, producen conectividad estructural de dendrímero que carece de robustez y estabilidad térmicas altas, según se determina por análisis gravimétrico térmico (TGA). Por otra parte, las reacciones de apertura de anillo sometido a un pequeño esfuerzo con los mismos reactivos polifuncionales, o 55 similares, se efectúan mediante procesos cinéticamente controlados para producir estructuras dendríticas más robustas desde el punto de vista térmico, las cuales son más resistentes a la degradación térmica y a la reorganización térmica. Otra ventaja al usar estas reacciones de apertura de anillo, cinéticamente controladas, es que crean funcionalidad interior pendiente (IF) lo cual no ocurre con reacciones de adición de Michael.

5 La NSIS parece afectar la reactividad de un material formador de núcleo con un material formador de rama o dendrón funcionalizado de punto focal (FF) debido a los tamaños relativos y a las dimensiones concernidas. Si el material formador de rama es mayor que el material formador de núcleo, entonces menos residuos formadores de rama pueden encontrar físicamente espacio para permitir enlazamiento químico y por lo tanto da lugar a un gran efecto NSIS definible. Por otra parte, si el material formador de núcleo es sustancialmente mayor que el material formador de rama, da lugar a un pequeño efecto de NSIS y más residuos formadores de rama serán capaces de enlazarse con el material formador de núcleo. Para mitigar los efectos de NSIS, la presente invención utiliza un extensor (EX). Tales extensores permiten más espacio físico entre el material formador de núcleo y el material formador de rama de modo que se disminuye el efecto de NSIS.

10 La figura 9 ilustra las diversas reacciones que son una parte de esta invención para preparar dendrímeros de la fórmula (I).

15 Otro uso de NSIS es para formar polímeros dendríticos diferenciados (es decir, dendrones/dendrimeros). Por ejemplo, la NSIS puede usarse para controlar la reacción de un solo dendrón funcional de punto focal (FF) con un material polifuncional formador de núcleo, material formador de rama, extensor (EX), dendrón o grupos terminales (TF) de dendrímero, para formar estructuras dendríticas diferenciadas, ortogonalmente reactivas. De esta manera, un dendrón que tiene un (FF) puede hacerse reaccionar con un material formador de núcleo y un extensor (EX) que se une con un material formador de rama. El material formador de rama puede hacerse reaccionar aún más y el dendrón tiene sus propios grupos terminales (TF) de superficie que también pueden tener grupos de (TF).

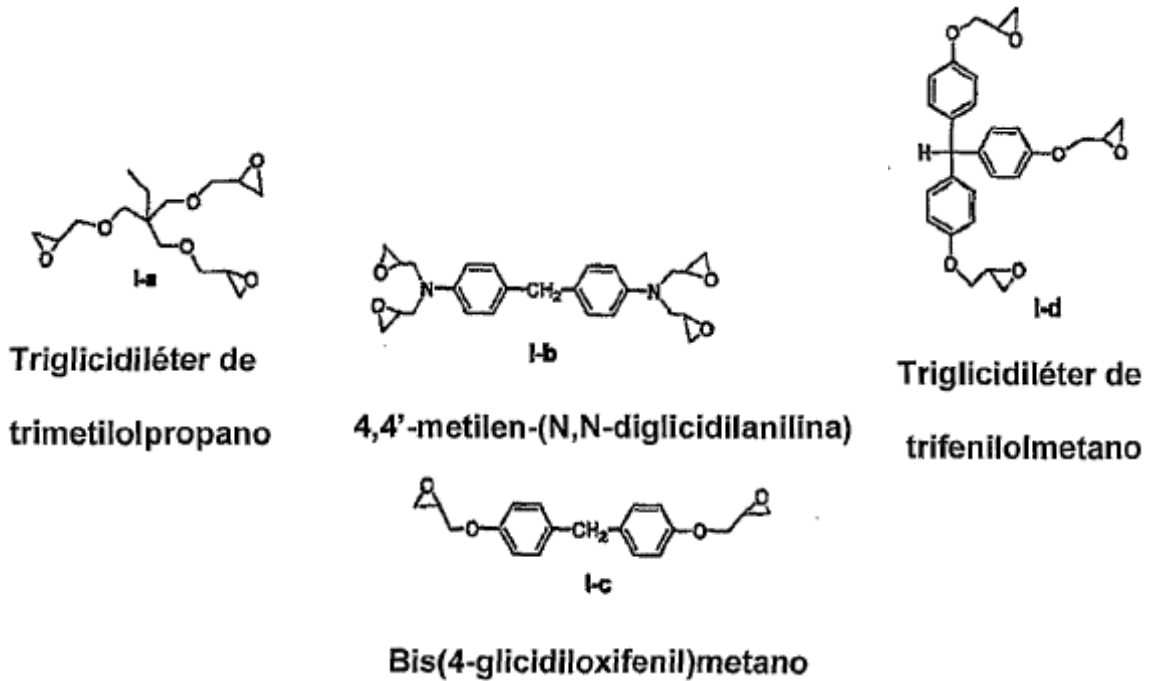
20 El crecimiento dendrítico divergente puede controlarse de modo preciso para formar polímeros dendríticos ideales que obedecen a fórmulas matemáticas, al menos a través de las primeras varias generaciones de crecimiento. Sin embargo, debido a que los radios de las moléculas de dendrímeros se incrementan de una manera lineal como una función de generación durante el crecimiento divergente ideal, mientras que las células superficiales se amplifican de acuerdo con la ley de progresión geométrica, el crecimiento dendrítico ideal no se extiende indefinidamente. Hay una generación crítica en la cual la superficie del dendrímero reactante no tiene suficiente espacio para acomodar la incorporación de todas las nuevas unidades matemáticamente requeridas. Esta etapa en el crecimiento dendrítico ideal se denomina etapa densamente empaquetada de deGennes. En esta etapa, la superficie se atesta de tal modo con los grupos funcionales terminales que, aunque los grupos terminales son químicamente reactivos, está prohibido estéricamente que éstos sigan participando en el crecimiento dendrítico ideal. En otras palabras, la etapa densamente empaquetada de deGennes se alcanza en la síntesis divergente cuando el volumen libre promedio disponible al grupo superficial reactivo disminuye por debajo del volumen molecular requerido para que el estado de transición de la reacción deseada extienda el crecimiento a la siguiente generación. No obstante, la aparición de la etapa densamente empaquetada de deGennes en la síntesis divergente no impide que haya más crecimiento dendrítico más allá de este punto. Mediante estudios espectrográficos de masas se ha demostrado que el aumento adicional en el peso molecular puede presentarse más allá de la etapa densamente empaquetada de deGennes.

35 Los productos resultantes de la continuación del crecimiento dendrítico más allá de la etapa densamente empaquetada son "imperfectos" en su estructura, debido a que algunos de los grupos superficiales en la generación precursora están impedidos estéricamente de someterse a otra reacción. El número de grupos funcionales sobre un dendrímero que ha crecido pasando la etapa densamente empaquetada de deGennes no corresponderá al valor ideal, matemáticamente predicho para esa generación. Esta discontinuidad se interpreta como una firma para la etapa densamente empaquetada de deGennes.

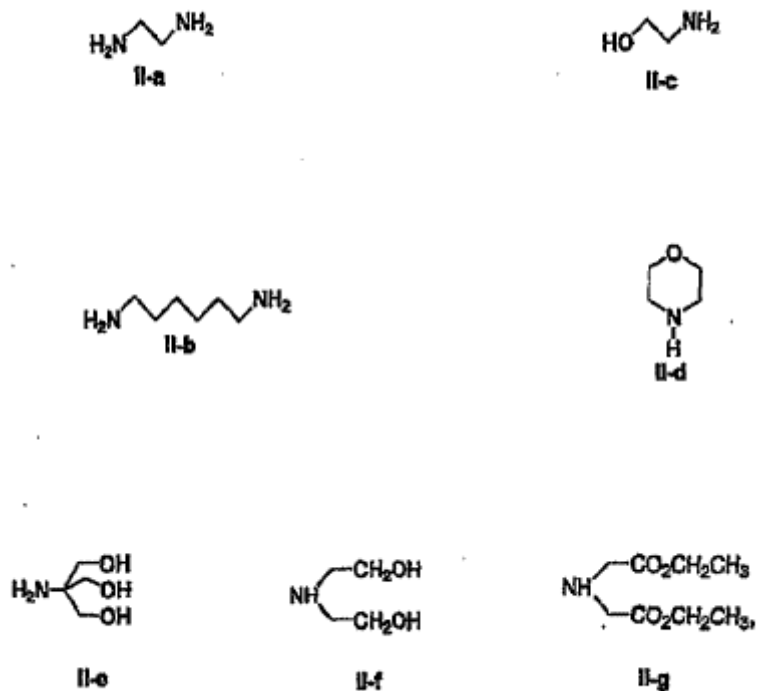
40 Diferencias en reactividad

En el siguiente esquema de reacción, se estudió la velocidad de reacción a causa de parámetros diferentes.





Éteres de poliglicidilo; figura-1



5

Reactivos de célula de rama; figura-2

En la siguiente discusión, los numerales en negrilla se refieren a las estructuras en estos esquemas de arriba.

1. Efecto de la densidad de los electrones sobre la reacción de apertura de anillo

La reacción de los reactivos amina (**IIe-IIg**) con los éteres de poli(glicidilo) (**Ia** y **Ic-d**) (PGE) fue más rápida que con poli(glicidil) anilina (**Ib**) (PGA). La adición de TRIS (**II-e**) a la glicidil anilina (**Ib**) no se completó incluso después de 3

días a 60°C y el producto observado contenían cantidades sustanciales de productos de adición, tanto bis- como tris-adición. El calentamiento prolongado causó la descomposición extensa del material inicial. La reacción con dietanolamina (II-f) produjo productos de tetra- y tri-adición; la reacción con II-g produjo un producto de tetra-adición, pero la reacción prolongada condujo a la descomposición del producto.

- 5 Aunque no se desea adherirse a alguna teoría, se cree que esta diferencia de reactividad en los PGEs y PGAs puede explicarse con base en las electronegatividades relativas de oxígeno y nitrógeno. Puesto que el oxígeno es más electronegativo que el nitrógeno, la densidad electrónica sobre el anillo de epóxido (en los PGEs) es menor que el epóxido (PGAs) (es decir, a través de un efecto inductivo), facilitando de esta manera la apertura de anillo nucleofílicos de los PGEs versus las PGAs. De esta manera los PGEs tienen un tiempo de reacción más rápido.
- 10 Estos datos muestran que los dendrímeros de la fórmula (I) tienen un tiempo de reacción más rápido.

## 2. Efectos de pKa sobre la reactividad de las aminas

- Se encontró también que la reactividad de los reactivos de las células de la rama (IIe-IIg) con PGEs y PGAs también era diferente. La reactividad observada fue de II-f > IIg > IIe. La diferencia en reactividad de los tres reactivos de las células de la rama puede explicarse con base en sus valores de pKa. El valor de pKa de tris(hidroximetil)amino metano (TRIS) es de 8.10 y el de la dietanolamina (DEA) es de 8.88. Mientras mayores sean los valores de pKa, más fuerte será la base. Puesto que DEA posee un carácter básico más fuerte que TRIS, las reacciones con DEA son más rápidas. Este razonamiento fue apoyado por la evidencia experimental. De esta manera, mientras mayor sea pKa para la (BR), más rápida será la reacción.
- 15

## 3. Efectos de solventes próticos y de la temperatura

- 20 Hay una diferencia en la reactividad de PGEs y PGAs y con diversos reactivos de célula nucleofílica de la rama (BR). Se estudiaron reacciones en diversos solventes y temperaturas. Inicialmente se estudiaron reacciones con sustrato **la** tri(éter de glicidilo) en metanol a temperatura ambiente y se encontró que eran lentas con tiempos de reacción que requerían hasta 10 días. Estas reacciones se re examinaron en diversos solventes y a temperatura más alta. Se estudió la adición de los reactivos de células de la rama (IIe-g) (BR) a todos los éteres de glicidilo a una escala pequeña (hasta de 3 g) a 60°C. De modo sorprendente, todas las reacciones llegaron a completarse en 12-24 horas
- 25 en metanol a 60 °C. Sin embargo, en comparación las reacciones con poli(glicidil anilina) (Ib) fueron muy lentas incluso a 60°C. De esta manera, la (BR) no fue el factor determinante de velocidad, sino que fue el sustrato, en cuyo caso los PGEs fueron los más rápidos.

- 30 Se estudiaron estas reacciones en diversos solventes a saber: metanol, mezclas de diclorometano (DCM)/ metanol (MeOH) y dimetoxietano (DME). Las reacciones fueron lentas en DCM y DME y en MeOH a temperatura ambiente. Éstos resultados muestran que se prefiere el uso de solventes próticos para promover la adición nucleofílica rápida.

## Regla de Cram

- Aunque no se desea adherir a una teoría, se cree que los efectos estéricos controlan la reactividad estereo selectiva en un oxígeno de carbonilo, lo cual da lugar a una introducción quirál. La regla de Cram establece que un nucleófilo se aproxima a un carbonilo a lo largo de la alineación del sustituyente más pequeño. El grupo más grande se alinea en posición *anti* hacia el grupo carbonilo para minimizar el efecto estérico, de modo que el nucleófilo ataque preferiblemente desde el lado del sustituyente más pequeño. [Véase D. J. Cram, A. Elhfez, J. Am. Chem. Soc. 74, 5828 (1952).]
- 35

## Condiciones típicas de la reacción

- 40 La invención incluye reacciones de apertura de anillo donde las aminas reaccionan con grupos funcionales epoxi, tiorano o aziridina. En todos estos casos los grupos aminas, epoxis, tioranos o aziridinas pueden ser partes funcionales del material formador de núcleo, lo cual incluye un material simple formador de núcleo, un material formador de núcleo de andamiaje o un material súper formador de núcleo, un extensor (EX), un material formador de ramas o un grupo funcional terminal (TF).
- 45 La invención también puede incluir reacciones de adición. Los ejemplos de reacción de adición incluyen reacciones de adición de Michael donde los acrilatos se hacen reaccionar con aminas. Las condiciones de reacción para estas dos clases de reacciones, reacciones de adición y reacciones de apertura de anillo, pueden describirse por el rango de condiciones establecidas en la bibliografía para adición a un enlace doble carbono-carbono [véase, por ejemplo, R. T. Morrison, R. N. Boyd, Organic Chemistry, capítulo 6, pub. Allyn y Bacon, Inc, Nueva York, NY, (1966) o reacciones generales de apertura de anillo también en el capítulo 6]. Además se describen rangos típicos de
- 50 condiciones de reacción.

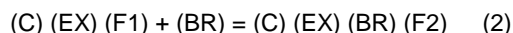
## Sistema de reacción acrilato-amina

Un ejemplo del sistema de reacción acrilato-amina es la reacción de un material formador de núcleo, funcional de acrilato con un extensor funcional de amina, tal como se muestra a continuación:

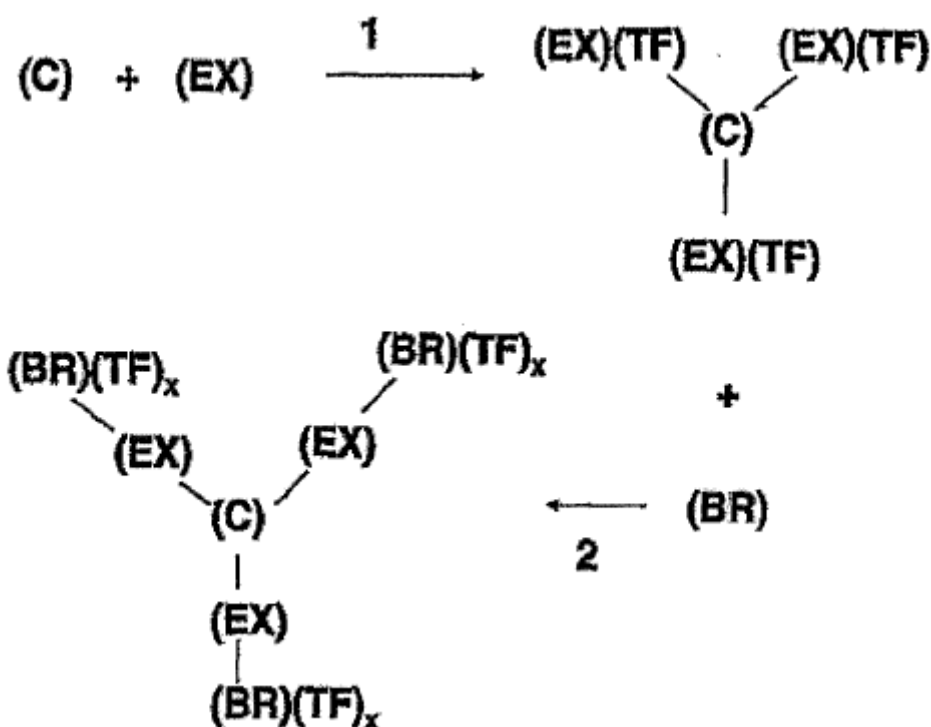


donde (C) = triacrilato de trimetilolpropano; (EX) = piperazina; (F1) = Amina;

- 5 Otro ejemplo de una reacción de acrilato-amina es la reacción de un reactivo de núcleo extendido funcional de amina (C) (EX) (F1) con un reactivo de célula de rama funcional de acrilato tal como



donde (C) = triacrilato de trimetilolpropano; (EX) = piperazina; (F1) = amina; (BR) = triacrilato de trimetilolpropano y (F2) = acrilato



- 10 Para la adición de un material formador de ramas, un extensor (EX), o un grupo funcional (F) a un material formador de núcleo simple, de núcleo de andamiaje, súper núcleo o producto de generación actual, la proporción molar de la molécula que va adicionarse a los moles de los grupos funcionales reactivos sobre el material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o producto de generación actual es un parámetro crítico. Por ejemplo, en
- 15 la adición de un grupo extensor a un material formador de núcleo, la proporción molar de (EX)/material formador de núcleo se define como los moles de las moléculas extensoras (EX) a los moles de los grupos funcionales reactivos sobre el material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o estructura de generación actual. De manera similar para la adición de un material formador de ramas a un material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o a la estructura de generación actual, la proporción de material formador de
- 20 ramas/material formador de núcleos se define como los moles de las moléculas formadoras de ramas (BR) a los moles de los grupos funcionales reactivos sobre el material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o estructura de generación actual. Dependiendo de la estructura deseada, el nivel de adición de materiales formadores de ramas o extensores a un material formador de núcleo, núcleo de andamiaje, súper núcleo o producto generacional actual puede controlarse mediante la proporción molar adicionada o mediante la estequiometría inducida estéricamente (por ejemplo, NSIS). Lo preferido para esta reacción es usar un exceso de las moléculas del
- 25 grupo que se está adicionando, tal como el extensor o el reactivo formador de ramas a los grupos funcionales sobre el material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje o súper núcleo si se desea cobertura plena de la superficie.

- 30 El orden de adición de estos diversos grupos puede ser la adición del material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o producto de generación actual al material formador de ramas o extensor, o la adición del

material formador de ramas o extensor al material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o producto de generación actual. Los pasos preferidos son la adición del material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o producto de generación actual al extensor o reactivo formador de ramas.

- 5 El rango de tiempos de reacción que depende de las condiciones de reacción, el solvente, la temperatura, la actividad de los reactivos y otros factores puede clasificarse en general mediante las condiciones típicas de reacción conocidas en la técnica de modo suficiente para lograr las reacciones de adición a un grupo funcional orgánico insaturado. Los tiempos de reacción pueden estar en un rango desde 1 minuto hasta varios días con tiempo de reacción más largos que se necesiten para la reacción de grupos estéricamente más voluminosos o para reacciones a superficies atestadas, tales como la adición de grupos superficiales a productos de generación superior.
- 10 Las temperaturas de reacción pueden estar en el intervalo típico para la reacciones de adición de enlace doble carbono-carbono. El rango de temperaturas se limita por la estabilidad térmica de los reactivos en las reacciones y la duración del tiempo a la temperatura requerida para la reacción. Las temperaturas típicas de reacción se muestran más adelante.
- 15 Pueden usarse solventes orgánicos adecuados cualesquiera o agua para estas reacciones de adición, incluidos solventes típicos para reacciones de adición a un enlace doble carbono-carbono. Puede usarse cualquier mezcla de solventes que sea suficiente para disolver los reactivos a concentraciones adecuadas para permitir la reacción. Los solventes preferidos son solventes polares, próticos. También son útiles mezclas de solventes que contienen solventes tanto polares como no polares y solventes próticos y apróticos o combinaciones de los mismos. Las mezclas de solventes pueden ser de manera predominante solventes apróticos con cantidades catalíticas suficientes de solvente prótico para catalizar la reacción. Esto proporciona condiciones que permiten la disolución y la reacción de núcleos simples, núcleos de andamiaje, súper núcleos, extensores o reactivos de célula de rama, menos polares o no polares, la diferencia en la reactividad de éteres de poli(glicidilo) y poli(glicidil)anilina con diversos reactivos nucleofílicos de células de rama. Se estudiaron reacciones en diversos solventes y a diversas temperaturas. Inicialmente, se estudiaron reacciones con sustrato la tri(éter de glicidilo) en metanol a RT y se encontró que eran lentas, con tiempo de reacción que requerían de hasta 10 días. Estas reacciones se re-examinaron en diversos solventes y a temperatura superior. Se estudió la adición de reactivos de célula de rama (Ile-g) a todos los éteres de glicidilo en escala pequeña (hasta 3 g) a 60°C y de manera interesante todas las reacciones se completaron en 12-24 horas en metanol a 60 °C. Sin embargo, en contraste las reacciones con poli(glicidil anilina) (Ib) fueron muy lentas incluso a 60°C.
- 20
- 25
- 30 Los catalizadores pueden adicionarse para facilitar la reacción de adición. Los catalizadores adecuados incluyen cualquiera usado comúnmente para catálisis de reacciones de adición a un doble enlace carbono-carbono. Los catalizadores típicos son sales de metal, sales de titanio, magnesio y litio, y otros catalizadores adecuados cualesquiera para una reacción de adición orgánica.
- 35 Para estas y otras reacciones que involucran la reacción de un componente funcional amina con un componente funcional acrilato, las condiciones típicas de reacción pueden resumirse tal como se muestra en la tabla a continuación:

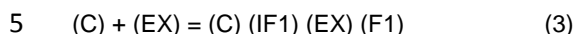
Reacciones amina-acrilato

Rango de proporción molar de amina/ acrilato o acrilato/amina	Útil	0.1/1 a 20,000/1
	Preferido	1/1 a 100/1
	El más preferido	1/1 a 6/1
Tiempos de reacción	Útiles	1 minuto -varios días
	Preferidos	1 minuto a 24 horas
	Los más preferidos	1 minuto a 6 horas
Temperaturas de reacción	Útiles	0°C - 180°C
	Preferidas	0°C - 80°C
	Las más preferidas	0°C - 35°C
Solventes	Útiles	Mezclas de solventes que contienen algunos solventes próticos y polares
	Preferidos	Solventes próticos, polares y mezclas
	Los más preferidos	Alcoholes, metanol, etanol, propano, butanol, glicoles, mezclas que contienen alcoholes, cloruro de metileno/metanol, cloroformo/metanol, DME/methanol
Catalizadores	Útiles	Catalizadores para reacciones de adición orgánica típica

	Preferidos	Sales de metal
	Los más preferidos	Sales de titanio, magnesio y litio

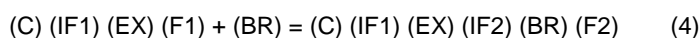
Sistema de reacción de apertura de anillo

Un ejemplo del sistema de reacción de apertura de anillo es la reacción de un material formador de núcleo funcional epoxi con un extensor funcional amina, tal como

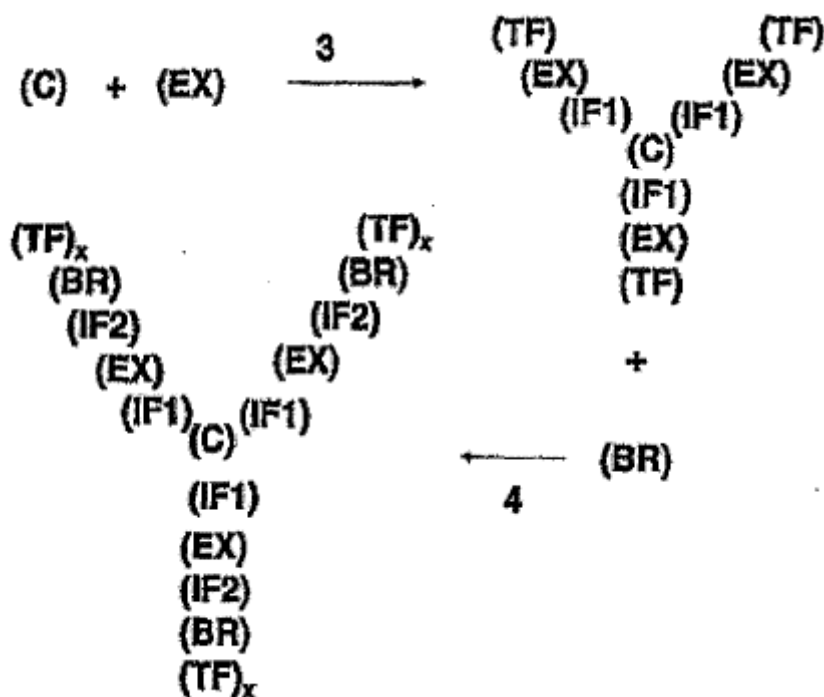


donde (C) = éter de tetraglicidilo pentaeritritol; (IF1) = hidroxilo interno; (EX) = piperazina; (F1) = amina;

otro ejemplo de una reacción epoxi-amina es la reacción de un reactivo de núcleo extendido funcional amina (C) (IF1) (EX) (F1) con un reactivo formador de ramas funcional epoxi tal como



10 donde (C) = éter de tetraglicidilo pentaeritritol; (IF1) = hidroxilo interno; (EX) = piperazina; (FI) = amina; (BR) = Éter de tetraglicidilo pentaeritritol y; (IF2) = hidroxilo interno; (F2) = Amina



15 Para la adición de un material formador de rama, extensor (EX), o grupo funcional (TF) a un material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o producto de generación actual, la proporción molar de la molécula que va adicionarse a los moles de los grupos funcionales reactivos sobre el material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o producto de generación actual es un parámetro crítico. Por ejemplo, en la adición de un grupo extensor a un material formador de núcleo, la proporción molar de extensor/material formador de núcleo se define como los moles de moléculas de extensor (EX) a los moles de grupos funcionales reactivos sobre el material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o estructura de generación actual.

20 De manera similar, para la adición de un material formador de rama a un material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o estructura de generación actual, la proporción molar del material formador de rama/material formador de núcleo se define como los moles de moléculas formadoras de ramas a los moles de grupos funcionales reactivos sobre el material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o estructura de generación actual. Dependiendo de la estructura deseada, el nivel de adición de materiales formadores de ramas o extensores a un material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o producto generacional actual puede controlarse mediante la proporción molar adicionada o mediante la estequiometría estéricamente inducida. Se prefiere usar un exceso de las moléculas del grupo que se está adicionando, tal como el

25

extensor o el reactivo formador de ramas a los grupos funcionales sobre el material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje o súper núcleo, si se desea cobertura completa de superficie.

5 El orden de la adición puede ser la adición del núcleo simple, del núcleo de andamiaje, del súper núcleo o del producto de generación actual al material formador de rama o extensor, o la adición del material formador de rama o extensor al material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o producto de generación actual. Se prefiere la adición del material formador de núcleo simple, núcleo de andamiaje, súper núcleo o producto de generación actual al extensor o material formador de rama.

10 El intervalo de los tiempos de reacción depende de las condiciones de reacción, solvente, temperatura, actividad de los reactivos y otros factores, pero puede clasificarse en términos generales por la amplitud de las condiciones de reacción que sean suficientes para lograr reacciones de apertura de anillo a epoxi sometido a esfuerzo u otro grupo funcional de anillo. Los tiempos de reacción pueden variar desde 1 minuto hasta varios días con tiempo de reacción más largos necesitados para reacción de grupos estéricamente voluminosos o reacciones hacia superficies atestadas, tal como la adición de grupos superficiales a productos de generación superior.

15 Las temperaturas de reacción pueden estar en el intervalo típico para reacciones de adición de apertura de anillo sometido a esfuerzo. El intervalo de temperatura se limita por la estabilidad térmica de los reactivos en las reacciones y el tiempo de reacción. Las temperaturas típicas de reacción se muestran más adelante.

20 Solventes orgánicos cualesquiera o el agua, adecuados para reacciones de adición de apertura de anillo, incluyen solventes típicos para reacciones de apertura de anillo sometido a esfuerzo. Puede usarse cualquier mezcla de solvente suficiente para disolver los reactivos a concentraciones adecuadas para permitir la reacción. Los solventes preferidos son solventes polares, próticos. También son útiles mezclas de solventes que contienen solventes tanto polares como no polares, solventes próticos como apróticos como o combinaciones de los mismos. Los solventes pueden ser un solvente aprótico con suficientes cantidades catalíticas de solvente prótico para permitir la reacción. La concentración de los reactivos en el solvente puede variar de modo significativo. En algunos casos, el exceso de reactivos para la reacción puede usarse como solvente. Las mezclas de solventes pueden ser solventes predominantemente no próticos con suficientes cantidades catalíticas de solvente prótico para catalizar la reacción. Esto proporciona condiciones que permiten la disolución y la reacción de núcleos simples, núcleos de andamiaje, súper núcleos, extensores o reactivos de célula de rama, menos polares o no polares. Por ejemplo, la diferencia en la reactividad de éteres de poli(glicidilo) y poli(glicidil)anilina con diversos reactivos nucleofílicos de célula de rama requirió investigación de diversos solventes y temperaturas. Para reacciones que requieren temperaturas superiores, pueden requerirse solventes menos volátiles.

Estas reacciones se estudiaron en diversos solventes, a saber, metanol, mezclas de diclorometano (DCM)/metanol y dimetoxietano (DME). Las reacciones fueron lentas en DCM y DME y en metanol a temperatura ambiente. Estos resultados muestran que el uso de solventes próticos es necesario para promover la adición nucleofílica.

35 Pueden adicionarse catalizadores para facilitar la reacción de adición. Los catalizadores convenientes incluyen cualquiera usado comúnmente para catálisis de reacciones de apertura de anillo. Los catalizadores típicos son ácidos de Lewis y sales de ácidos de Lewis tales como  $\text{LiBF}_4$ ,  $\text{BF}_3$  u otros catalizadores en esta categoría.

Para estas y otras reacciones que implican la reacción de un componente funcional amina con un componente funcional acrilato, las condiciones de reacción típicas pueden resumirse tal como se muestra más adelante:

#### Reacciones de apertura de anillo-amina

Rango de proporción molar de amina/anillo o anillo/amina	Útil	0.1/1 a 20,000/1
	Preferido	1/1 a 100/1
	El más preferido	1/1 a 6/1
Tiempos de reacción	Útiles	1 minuto - varios días
	Preferidos	1 minuto a 24 horas
	Los más preferidos	1 minuto a 6 horas
Temperaturas de reacción	Útiles	0°C - 300°C
	Preferidas	0°C - 120°C
	Las más preferidas	0°C - 60°C
Solventes	Útiles	Mezclas de solventes que contienen algunos solventes próticos y polares
	Preferidos	Solventes próticos polares y mezclas

	Los más preferidos	Alcoholes, metanol, etanol, propano, butanol, glicoles, mezclas que contienen alcoholes, cloruro de metileno/metanol, cloroformo/metanol, DME/metanol
Catalizadores	Útiles	Catalizadores para reacciones típicas de apertura de anillo bajo esfuerzo
	Preferidos	Ácidos de Lewis y sales ácidas de Lewis
	Los más preferidos	LiBF <sub>4</sub> , BF <sub>3</sub> y otras en esta categoría

5 Los métodos de aislamiento y purificación de los productos para estas dos clases de reacciones incluyen métodos de aislamiento típicos para reacciones de adición de doble enlace carbono-carbono y reacciones de adición de apertura de anillo sometido a esfuerzo. Adicionalmente, se usan métodos conocidos de aislamiento de moléculas dendríméricas típicas. Se prefiere ultrafiltración, diálisis, separaciones de columna usando geles de sílice o Sephadex, precipitación, separación en solvente o destilación. El método de aislamiento puede variar con el tamaño y la generación del producto. A medida que la partícula de polímero crece en tamaño, los métodos más preferidos de separación de dendrímero incluyen ultrafiltración y diálisis. En algunos casos, la solubilidad diferencial entre las especies reaccionadas y no reaccionadas puede usarse para ayudar en la separación y el aislamiento de los productos. Por ejemplo, en el proceso de separación pueden utilizarse las diferencias de solubilidad entre los epóxidos, que son bastante no polares, y los polioles de anillo abierto, que son más polares.

10 Los métodos para acelerar las reacciones pueden incluir el uso de reacciones asistidas por microondas o asistidas por ultrasonido.

#### Teoría de la invención

15 Aunque no se desea adherir a una teoría, se cree que algunos de los resultados ventajosos de la presente invención se obtienen debido a que NSIS controla el número de reactivos formadores de rama, extensores (EX), o grupos funcionales terminales (TF) que pueden reaccionar con un material formador de núcleo de tamaño específico o andamiaje de dendrímero a cualquier nivel de generación dado. Las estequiometrías de estas reacciones parecen ser controladas de modo nano-estérico por los tamaños relativos (es decir,  $S_1$  vs  $S_2$ ) del nano-sustrato (es decir, los núcleos o las diversas superficies de generación dendrímero/dendrón) y el tamaño estérico del reactivo reactante (es decir, reactivos formadores de rama o dendrón reactivo de punto focal (FF)). La NSIS puede ser relevante para esta invención puesto que los reactivos formadores de rama que se usan en esta invención y sus productos de adición exhiben comportamientos inesperados. Lo más notable es que no causan reticulación entre residuos adyacentes durante la reacción a pesar del hecho que son residuos polifuncionales altamente reactivos. Esto es contra-intuitivo pero puede relacionarse con un desplazamiento en el balance entre la reactividad del reactivo formador de rama (estos son mucho más reactivos que las reacciones de amina acrilato o la amidación de ésteres, típicas de la reacciones de PAMAM) y la movilidad (mientras más grandes son los reactivos formadores de rama se mueven más lento (es decir, constantes de difusión más lentas) que un reactivo pequeño de amina, por ejemplo).

#### Utilidad

30 Los usos para los dendrímeros de la fórmula (I) son tan numerosos como para los dendrímeros de PAMAM y otros polímeros dendríticos. El siguiente listado de usos no es totalmente inclusiva sino solamente ilustrativa. A causa de que estos dendrímeros de la fórmula (I) son precisos por tamaño, pueden usarse como una membrana selectiva de tamaño, como trampas de protones de alta eficiencia y como patrones de calibración para microscopía electrónica. Estos dendrímeros de la fórmula (I) pueden usarse como de-emulsionantes para emulsiones de aceite/agua, como agentes de resistencia a la humedad en la fabricación de papel y como agentes para modificar viscosidad en formulaciones acuosas tales como pinturas y en otras soluciones, suspensiones y emulsiones similares.

35 Las propiedades únicas de estos dendrímeros de fórmula (I) son: son más estables a degradación térmica y no se someten a reacciones inversas de Michael cuando se usan reacciones de apertura de anillo; tienen la presencia de residuos (IF) (de la reacciones de apertura de anillo) los cuales pueden hacerse reaccionar aún más y proporcionar de esa manera enlazamiento adicional de los materiales; son muy puros con un intervalo de polidispersidad bajo; y tienen un coste más bajo de manufactura (por ejemplo, debido a los tiempos rápidos de reacción con menos reactivo necesario y menos pasos).

40 Adicionalmente a los usos de los dendrímeros de fórmula (I) dados anteriormente, estos dendrímeros de fórmula (I) son adecuados para usarse en una variedad de aplicaciones donde se desea una entrega específica de material (M).

45

Estos dendrímeros de fórmula (I) tienen un espacio vacío interior que puede usarse para encapsular materiales (M). Ejemplos de tales materiales soportados (M) se proporcionan en la patente estadounidense 5,338,532. Estos materiales pueden tener actividades agrícolas, farmacéutica, biológica u otras.

5 Después de suficientes generaciones de reaccionar células de rama, ocurre el empaquetamiento denso de deGennes de los grupos superficiales (Z) y la superficie se congestiona y encierra los espacios vacíos interiores que pueden proporcionar una barrera de nivel molecular, los cuales pueden usarse para controlar difusión de los materiales adentro y afuera del interior del dendrímero. La densidad incrementada de grupo funcional de estos dendrímeros puede permitir que se transporte una cantidad mayor de material por dendrímero. Puesto que puede controlarse el número de grupos funcionales sobre los dendrímeros en la superficie (Z) y dentro del interior (IF), esto también proporciona un medio para controlar, por ejemplo, la cantidad de material (M) que va a ser entregada por dendrímero. Por ejemplo, estos dendrímeros pueden ser portadores dirigidos de agentes bioactivos hacia un organismo diana particular o a un determinante o lugar particulares en un organismo diana, tal como un animal, humano, vegetal o plaga.

15 Los grupos superficiales (Z) pueden tener la química controlada de una manera predeterminada seleccionando una unidad de repetición que contiene la funcionalidad química deseada o modificando químicamente todo o una porción de estos grupos (Z) para crear nuevas funcionalidades superficiales. Estas superficies pueden estar dirigidas hacia sitios específicos o hacer que resistan la absorción por parte de células particulares, por ejemplo, células reticuloendoteliales.

20 Adicionalmente, cuando se preparan dendrímeros con puente que contienen uno o más de los dendrímeros de fórmula (I), estos residuos poli-dendríticos también son adecuados como portadores de materiales.

El interior de los presentes dendrímeros tiene una funcionalidad interior (IF) donde estos grupos interiores tienen la capacidad de reaccionar con materiales y servir como un sistema de enlace más fuerte para portar material. El material se asocia con el interior, la superficie o tanto con el interior como con la superficie de estos dendrímeros y los grupos pueden ser iguales o diferentes. Tal como se usa en la presente, "asociado con" significa que el o los materiales portados (M) pueden encapsularse físicamente o quedarse atrapados dentro del interior del dendrímero, dispersarse parcial o totalmente por todo el dendrímero, o adherirse o enlazarse al dendrímero o cualquier combinación de los mismos, por lo cual la adhesión o enlazamiento es por medio de un enlace covalente, enlace de hidrógeno, adsorción, absorción, enlace metálico, fuerzas de van der Waals o enlace iónico, o cualquier combinación de los mismos. La asociación del o de los materiales transportados y del o de los dendrímeros puede emplear opcionalmente conectores y/o espaciadores o agentes de quelación para facilitar la preparación o el uso de estos conjugados. Grupos adecuados de conexión son grupos que enlazan un director de direccionamiento (es decir, T) con el dendrímero (es decir, D) sin perjudicar de manera significativa la efectividad del director o la efectividad de cualquier otro u otros materiales soportados (es decir, M), presentes en el dendrímero y material combinados ("conjugado"). Estos grupos conectores pueden ser divisibles o no divisibles y se usan típicamente a fin de evitar un impedimento estérico entre el director diana y el dendrímero, preferiblemente los grupos conectores son estables (es decir, no divisibles) a menos que el sitio de entrega tuviera presente un conector divisible (por ejemplo, un conector divisible con ácido en la superficie de la célula). Puesto que el tamaño, la forma y la densidad del grupo funcional de estos dendrímeros pueden controlarse rigurosamente, existen varias maneras en las cuales el material transportado puede asociarse con el dendrímero. Por ejemplo, (a) puede haber una asociación covalente, colúmbica, hidrófuga (hidrofóbica) o de tipo quelación entre el o los materiales transportados y las entidades, típicamente grupos funcionales, localizadas en o cerca de la superficie del dendrímero; (b) puede haber asociación covalente, colúmbica, hidrófuga o de tipo quelación entre el o los materiales transportados y los residuos localizados dentro del interior del dendrímero; (c) el dendrímero puede prepararse para tener un interior que es predominantemente hueco, lo que permite el atrapamiento físico de los materiales transportados dentro del interior (volumen vacío), en cuyo caso la liberación del material transportado puede controlarse opcionalmente congestionando la superficie del dendrímero con residuos de control de difusión, (d) donde el dendrímero tiene presentes grupos de funcionalidad interna (IF) que también pueden asociarse con el material transportado, o pueden emplearse (e) diversas combinaciones de los fenómenos mencionados previamente.

50 El material (M) que está encapsulado o asociado con estos dendrímeros puede ser un grupo muy grande de residuos posibles que cumplen el propósito deseado. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, materiales farmacéuticos para uso in vivo o in vitro o ex vivo como tratamiento diagnóstico o terapéutico de animales o plantas o microorganismos, virus y cualquier sistema viviente; tal material puede asociarse con estos dendrímeros sin perturbar apreciablemente la integridad física del dendrímero.

55 En una modalidad preferida, los materiales transportados, representados en la presente mediante "M", son materiales farmacéuticos. Tales materiales que son adecuados para usar en los presentes conjugados de dendrímeros incluyen materiales cualesquiera para usar in vivo o in vitro para tratamiento diagnóstico o terapéutico de mamíferos y pueden asociarse con el dendrímero sin perturbar apreciablemente la integridad física del dendrímero, por ejemplo: medicamentos tales como antibióticos, analgésicos, hipertensivos, cardiotónicos y similares, tales como acetaminofen, aciclovir, alquerán, ampicilina, aspirina, bisantreno, bleomicina, neocardioestatina, cloroambucil, cloramfenicol, citarabina, daunomicina, doxorubicina, fluorouracilo, gentamicina,

60



5 ibuprofeno, canamicina, meprobamato, metotrexato, novantrona, nistatina, oncovín, fenobarbital, polimixina, probucol, procarbazona, rifampina, estreptomycin, espectinomycin, simetrel, tioguanina, tobramicina, trimetoprim, y valban1; toxinas, tales como toxina de difteria, gelonina, exotoxina A, abrina, modeccina, ricina, o fragmentos tóxicos de las mismas; iones de metal tales como metales alcalinos y alcalinotérreos; radionuclidos, tales como aquellos generados de actínidos o lantánidos u otros elementos de transición similares o de otros elementos tales como <sup>47</sup>Sc, <sup>67</sup>Cu, <sup>67</sup>Ga, <sup>82</sup>Rb, <sup>89</sup>Sr, <sup>88</sup>Y, <sup>90</sup>Y, <sup>99m</sup>Tc, <sup>105</sup>Rh, <sup>109</sup>Pd, <sup>111</sup>In, <sup>115m</sup>In, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>140</sup>Ba, <sup>140</sup>La, <sup>149</sup>Pm, <sup>153</sup>Sm, <sup>159</sup>Gd, <sup>166</sup>Ho, <sup>175</sup>Yb, <sup>177</sup>Lu, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>194</sup>Ir y <sup>199</sup>Au, preferiblemente <sup>88</sup>Y, <sup>90</sup>Y, <sup>99m</sup>Tc, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>153</sup>Sm, <sup>166</sup>Ho, <sup>177</sup>Lu, <sup>186</sup>Re, <sup>67</sup>Ga, <sup>111</sup>In, <sup>115m</sup>In, y <sup>140</sup>La; generadores de señal los cuales incluyen cualquiera que dé lugar a una perturbación detectable y medible del sistema debido a su presencia, tal como entidades fluorescentes, entidades de fosforescencia y radiación; reflectores de señal, tales como entidades paramagnéticas, por ejemplo, Fe, Gd, o Mn; metal quelado, tal como cualquiera de los metales dados anteriormente, sean o no radiactivos, cuando se asocian con un quelante; absorbentes de señal, tales como agentes de contraste y opacificantes de rayo de electrones, por ejemplo Fe, Gd o Mn; anticuerpos, incluidos anticuerpos monoclonales y anticuerpos anti-idiotipos; fragmentos de anticuerpo; hormonas; modificadores de respuesta biológica tales como interleucinas, interferones, virus y fragmentos virales; opacificantes diagnósticos; y residuos fluorescentes. Los materiales farmacéuticos transportados incluyen agentes depuradores tales como quelantes, antígenos, anticuerpos o cualquier residuo capaz de depurar selectivamente agentes terapéuticos o de diagnóstico.

20 En otra modalidad, los materiales transportados, representados en la presente mediante "M", son materiales agrícolas. Tales materiales, que son adecuados para usarse en estos conjugados, incluyen cualquier material para tratamiento, diagnóstico o aplicación in vivo o in vitro a vegetales o no mamíferos (incluidos los microorganismos) que pueden asociarse con el dendrímero sin perturbar de modo apreciable la integridad física del dendrímero. Por ejemplo, los materiales transportados pueden ser toxinas, tales como la toxina de difteria, gelonina, exotoxina A, abrina, modeccina, ricina, o fragmentos tóxicos de las mismas; iones de metal tales como los metales alcalinos y alcalinotérreos; radionuclidos, tales como los generados a partir de actínidos o lantánidos u otros elementos de transición similares o de otros elementos tales como <sup>47</sup>Sc, <sup>67</sup>Cu, <sup>67</sup>Ga, <sup>82</sup>Rb, <sup>89</sup>Sr, <sup>88</sup>Y, <sup>90</sup>Y, <sup>99m</sup>Tc, <sup>105</sup>Rh, <sup>109</sup>Pd, <sup>111</sup>In, <sup>115m</sup>In, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>140</sup>Ba, <sup>140</sup>La, <sup>149</sup>Pm, <sup>153</sup>Sm, <sup>159</sup>Gd, <sup>166</sup>Ho, <sup>175</sup>Yb, <sup>177</sup>Lu, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>194</sup>Ir, y <sup>199</sup>Au; generadores de señales, los cuales incluyen cualquiera que dé lugar a una perturbación detectable y medible del sistema debido a su presencia, tal como entidades fluorescentes, entidades de fosforescencia; reflectores de señales, tales como entidades paramagnéticas, por ejemplo, Fe, Gd o Mn; absorbentes de señales tales como agentes de contraste y opacificantes de rayo de electrones, por ejemplo, Fe, Gd, o Mn; hormonas; modificadores de respuesta biológica, tales como interleucinas, interferones, virus y fragmentos virales; pesticidas, incluidos antimicrobianos, alguicidas, antihelmínticos, acaricidas, insecticidas, atrayentes, repelentes, herbicidas y/o fungicidas, tales como acefato, acifluorfenol, alacloro, atrazina, benomilo, bentazona, captano, carbofurano, cloropicrino, clorpirifos, clorsulfurona, cianazina, cihexatina, cipermitrina, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, dalapón, dicamba, diclofop metilo, diflubenzurona, dinoseb, endotal, ferbam, fluzifop, glifosato, haloxifop, malatión, naptalam; pendimetalina, permetrina, picloram, propaclar, propanil, setoxidina, temefos, terbufos, trifluralina, triflorina, zineb, y similares. Los materiales agrícolas transportados incluyen agentes depuradores tales como quelantes, metal quelado (sean o no radiactivos) o residuos cualesquiera capaces de depurar selectivamente agentes terapéuticos o de diagnóstico.

40 En otra modalidad, el material transportado, representado en la presente mediante (M), son agentes inmunopotenciadores. Tales materiales que son adecuados para usar en estos conjugados incluyen cualquier antígeno, hapteno, residuo orgánico o compuestos orgánicos o inorgánicos los cuales generarán una respuesta inmune que puede asociarse con los dendrímeros sin perturbar de modo apreciable la integridad física de los dendrímeros. Por ejemplo, los materiales transportados pueden ser péptidos sintéticos usados para producción de vacunas contra la malaria (patente estadounidense 4,735,799), cólera (patente estadounidense 4,751,064) e infecciones del tracto urinario (patente estadounidense 4,740,585), polisacáridos bacterianos para producir vacunas anti bacterianas (patente estadounidense 4,695,624) y proteínas virales o partículas virales para la producción de vacunas antivirales para la prevención de enfermedades tales como el sida y la hepatitis.

50 El uso de estos conjugados como portadores para agentes inmuno-potenciadores impide las desventajas de la ambigüedad en la capacidad y la estructura asociadas con conjugados poliméricos convencionalmente conocidos o sintéticos, usados para dar una estructura macromolecular al portador adyuvante. El uso de estos dendrímeros como portadores para agentes inmuno-potenciadores permite el control del tamaño, forma y composición superficial del conjugado. Estas opciones permiten la optimización de la presentación de antígeno a un organismo, lo cual da lugar a anticuerpos que tienen mayor selectividad y afinidad superior que el uso de adyuvantes convencionales. También puede ser deseable conectar péptidos múltiples o grupos antígenicos al dendrímero, tal como la unión de epítotos tanto de células T como de células B. Tal diseño conduciría a vacunas mejoradas.

60 También puede ser deseable conjugar pesticidas o contaminantes capaces de provocar una respuesta inmune, tales como aquellos que contienen componentes de carbamato, triazina u organofosfatos, con un dendrímero. Los anticuerpos producidos hacia el pesticida o el contaminante deseados pueden purificarse mediante procedimientos estándar, inmovilizarse sobre un soporte adecuado y usarse para detección subsiguiente del pesticida o del contaminante en el ambiente o en un organismo.

En otra modalidad, los materiales transportados, representados en la presente mediante "M", que son adecuados para usarse en estos conjugados incluyen materiales cualesquiera distintos de los materiales agrícolas o farmacéuticos, que pueden asociarse con estos dendrímeros sin perturbar de modo apreciable la integridad física del dendrímero, por ejemplo: iones de metal, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos; generadores de señal, los cuales incluyen cualquiera que dé lugar a una perturbación detectable y medible del sistema debido a su presencia, tales como entidades fluorescentes, entidades de fosforescencia y radiación; los reflectores de señal, Alex como entidades paramagnéticas, por ejemplo Fe, Gd, o Mn; absorbentes de señal, tales como agentes de contraste y opacificantes de rayo de electrones, por ejemplo, Fe, Gd, o Mn; residuos de feromona; residuos de fragancia; residuos de tinte, y similares. Los materiales transportados incluyen agentes depuradores tales como quelantes o residuos cualesquiera capaces de depurar selectivamente una variedad de agentes.

Preferiblemente, los materiales transportados (M) son agentes bioactivos. Tal como se usan en la presente, "bioactivos" se refieren a una entidad activa, tal como una molécula, átomo, ion y/or otra entidad que sea capaz de detectar, identificar, inhibir, tratar, catalizar, controlar, eliminar, mejorar o modificar una entidad diana tal como una proteína, glicoproteína, lipoproteína, lípido, una célula diana, un órgano diana, un organismo diana [por ejemplo, un microorganismo, vegetal o animal (incluidos mamíferos tales como los humanos)] u otro residuo diana. También se incluyen como agentes bioactivos a materiales genéticos que tienen amplia aplicabilidad en los campos de terapia genética, análisis, modificación, activación, anti-sentido, silenciamiento, diagnóstico de rasgos y secuencias, y similares. Estos conjugados incluyen efectuar la transfección celular y la biodisponibilidad de material genético que comprende un complejo dendrítico y material genético y que hace disponible a este complejo para las células que van a ser transfectadas.

Estos conjugados pueden usarse en una variedad de aplicaciones de diagnóstico o terapéuticas in vivo, ex vivo o in vitro. Algunos ejemplos son el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedad autoinmune, defectos genéticos, desórdenes del sistema nervioso central, enfermedades infecciosas y desórdenes cardíacos, usos diagnósticos tales como radioinmunoensayos, microscopia electrónica, ensayos de enzima enlazada a inmunoabsorbente, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, formación de imágenes de contraste, inmunoscintigrafía, y aplicación de pesticidas tales como herbicidas, fungicidas, repelentes, atrayentes, antimicrobianos u otras toxinas. También se incluyen materiales no genéticos tales como interleucinas, interferones, factor de necrosis tumoral, factor estimulante de colonias de granulocitos y otras proteínas o fragmentos de cualquiera de estos, agentes antivirales.

Estos conjugados pueden formularse en un comprimido usando aglutinantes conocidos por aquellos versados en la técnica. Tales formas de dosificación se describen en Remington's Farmaceutical Sciences, 18va ed. 1990, pub. Mack Publishing Company, Easton, PA. Los comprimidos adecuados incluyen tabletas comprimidas, tabletas recubiertas de azúcar, tabletas recubiertas con película, tabletas recubiertas entéricas, tabletas comprimidas múltiples, tabletas de liberación controlada, y similares. También pueden usarse ampollitas, ungüentos, geles, suspensiones, emulsiones, inyecciones (intramuscular, intravenosa, intraperitoneal) como una formulación adecuada. En estas formulaciones pueden usarse sales, adyuvantes, diluyentes y excipientes habitualmente aceptables en farmacia. Para usos agrícolas, estos conjugados pueden formularse por los vehículos adecuados usuales y soportes o diluyentes aceptables en la agricultura, tales como soluciones, suspensiones y concentrados capaces de emulsionarse.

Para los siguientes ejemplos a continuación se describen los diversos equipos y métodos usados para correr las diversas pruebas.

#### Equipo y métodos

##### Cromatografía por exclusión de tamaño (SEC)

Una solución metanólica de dendrímero purificado con Sephadex se evaporó y se reconstituyó con la fase móvil usada en el experimento de SEC experiment (1 mg/mL de concentración). Todas las muestras se prepararon frescas y se usaron inmediatamente para SEC.

Se analizaron cualitativamente dendrímeros mediante cromatografía por exclusión de tamaño (SEC). El sistema SEC (Waters 1515) fue operado de un modo isocrático con detector de índice refractivo (Waters 2400) y automuestreador Waters 717 Plus Auto Sampler. El análisis se realizó a temperatura ambiente en dos columnas de gel TSK alineadas en serie (Supelco), G3000PW y G2500PW, el tamaño de partícula fue de 10  $\mu$ m, 30cm x 7.5 mm. La fase móvil de amortiguador de acetato (0.5M) fue bombeada a una velocidad de flujo de 1 ml/minuto. El volumen de elución del dendrímero se observó que era de 11-16 ml de acuerdo con la generación del dendrímero.

##### Cromatografía de capa delgada (TLC)

Se usó cromatografía de capa delgada para monitorear el avance de las reacciones químicas. Una gota de material, en términos generales de solución de 0.05 M a 0.4 M en solvente orgánico, se adiciona a una placa de gel de sílice y se coloca en una cámara de solvente y se permite desarrollar generalmente por 10-15 minutos. Después que el

5 solvente ácido eluido, la placa de TLC se seca por lo general, y luego se tintera (tal como se describe más adelante). Debido a que el gel de sílice es un soporte polimérico polar, las moléculas menos polares van a viajar más hacia arriba de la placa. El valor "R<sub>f</sub>" se usa para identificar qué tan lejos ha viajado el material sobre una placa de TLC. Al modificar las condiciones de solvente se modifica a continuación el valor de R<sub>f</sub>. Esta R<sub>f</sub> se mide mediante la proporción de la longitud que el producto ha viajado a la longitud que el solvente ha viajado.

10 Materiales: las placas de TLC usadas fueron: o bien (1) "Thin Layer Chromatography Plates Whatman®" (Placas de cromatografía de capa delgada Whatman) PK6F gel de sílice con respaldo de vidrio, tamaño 20 x 20 cm, espesor de capa: 1000 µm, catálogo No: 4861:840 o (2) "Thin Layer Chromatography Plate Plastic sheets – EM Science" (Placa de cromatografía de capa delgada lámina de plástico), con respaldo de alúmina, tamaño 20 x 20 cm, espesor de capa 200 µm, Catálogo No: 5547-7.

15 Las condiciones de tintera fueron: (1) Ninhidrina: se hace una solución con 1.5 g de ninhidrina, 5 mL de ácido acético, y 500 mL de etanol al 95%. La placa se sumerge en la solución de ninhidrina, se seca y se calienta con una pistola de calor hasta que se presenta un cambio de color (puntos rosados o morados indican la presencia de amina). (2) Cámara de yodo: 2-3 g de I<sub>2</sub> se colocan en un contenedor cerrado. La placa de TLC se coloca en la Cámara durante 15 minutos y las manchas del producto se tiñen de marrón. (3) tintera de KMnO<sub>4</sub>: se prepara una solución con 1.5 g de KMnO<sub>4</sub>, 10 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2.5 mL de NaOH al 5%, y 150 mL de H<sub>2</sub>O. La placa de TLC se sumerge en KMnO<sub>4</sub> y las manchas (o puntos) del producto se vuelven amarillas. (4) examen de UV: se usa una lámpara ultravioleta (UV) para iluminar las manchas (o puntos) del producto. Se usa tanto la onda corta (254 nm) como la onda larga (365 nm) para identificación de producto.

20 Espectros de masa MALDI TOF

25 Se obtuvieron espectros de masa en un espectrómetro de masas Bruker Autoflex LRF MALDI-TOF con extracción de ion pulsada. Se obtuvieron intervalos de masa por debajo de 20 kDa en el modo reflector usando un voltaje de muestra de 19 kV y un voltaje reflector de 20 kV. Se usó óxido de polietileno para la calibración. Se adquirieron intervalos de masas superiores en el modo lineal usando un voltaje de muestra de 20 kV. Los intervalos de masa más altos se calibraron con albúmina de suero bovino.

De manera típica, se prepararon muestras combinando una alícuota de 1 µL de una solución de 5 mg/mL del analito con 10 µL de una solución matriz. A menos que se enuncie algo diferente, la solución matriz fue de 10 mg/mL de ácido 2,5-dihidroxibenzoico en 3:7 acetonitrilo : agua. Se hicieron manchas con alícuotas (2 µL) de la muestra/solución matriz sobre la placa diana y se dejó secar al aire a temperatura ambiente.

30 Separación por diálisis

En un experimento típico de diálisis, se hizo diálisis de aproximadamente 500 mg del producto a través de una membrana de diálisis con un tamaño de poro apropiado para retener el producto y no las impurezas. Las diálisis se hacen en agua por aproximadamente 21 horas con dos cambios de dializado. El agua se evapora del retentado sobre un evaporador giratorio y el producto se seca a vacío alto para producir un sólido.

35 Separación por Sephadex

40 Aproximadamente 640 mg de producto se disuelven en 2 mL de metanol y se purifican a través de Sephadex LH-20 en metanol (v/v 105 mL). Después de eluir suficiente solvente para obtener las bandas de productos, se recogen fracciones en alícuotas de aproximadamente 4 mL. Se usa TLC (NH<sub>4</sub>OH al 50% en CH<sub>3</sub>OH) para identificación de fracciones que contienen mezclas similares de producto. Las fracciones similares se mezclan y se evapora el solvente para dar producto sólido.

RMN

Preparación de la muestra: a 50-100 mg de una muestra seca se adicionan 800-900 µL de un solvente deuterado para disolver. Los solventes típicos son CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD, DMSO, y acetona-d<sub>6</sub>. La muestra disuelta se transfirió a un tubo de RMN a una altura de aproximadamente 5.5 cm de alto en el tubo.

45 Equipo: (1) se obtuvieron datos de RMN de 300 MHz en un sistema de espectrómetro RMN de 300MHz 2-canales Varian Mercury Plus usando una sonda de banda ancha de resonancia triple de automatización (ATB), H/X (donde X es variable desde <sup>16</sup>N a <sup>31</sup>P). Se obtuvo la adquisición de datos en un ordenador Sun Blade 150 con un sistema operativo Solaris 9. El software usado fue VNMR v6.1 C. (2) Se obtuvieron datos de RMN de 500MHz en un sistema espectrómetro de 500MHz 3-canales Varian Inova 500MHz usando una sonda conmutable, H/X (X es variable desde <sup>16</sup>N a <sup>31</sup>P). La adquisición de datos obtuvo en un ordenador Sun Blade 150 con un sistema operativo Solaris 9. El software usado fue VNMR v6.1 C.

50 Microscopía de fuerza dinámica

5 Todas las imágenes se obtuvieron con un PicoSPMLE AFM (Molecular Imaging, EUA) en agua desionizada con modo de contacto intermitente, usando un escáner grande de propósitos múltiples y puntas de modo MAC [tipo II MAClevers, espesor: 3  $\mu\text{m}$ , longitud: 225  $\mu\text{m}$ , anchura: 28  $\mu\text{m}$ , frecuencia de resonancia: aproximadamente 45 kHz y constante de fuerza: aproximadamente 2.8 N/m (Molecular Imaging, EUA)]. Típicamente, se usa una velocidad de 3 líneas/segundo de rastreo para escanear diferentes áreas con un punto fijo de 0.90 de amplitud de oscilación de cantiléver en estado libre. Para evitar el efecto hidrodinámico de huecos de aire delgados, la resonancia se midió cuidadosamente a una distancia pequeña de punta-muestra.

#### Solubilidad

10 Dos dendrímeros de la fórmula (I) generalmente son un sólido de color blanco o amarillo pálido, en contraste con los dendrímeros de PAMAM que son sólidos con apariencia de gel. Los dendrímeros tienden a quedarse secos y no absorben agua tan fácilmente como lo hacen los dendrímeros de PAMAM. En la actualidad, los dendrímeros se almacenan ya sea en forma sólida o en metanol como una solución. No se ha observado diferencia entre estos dos métodos de almacenamiento. Estos dendrímeros se disuelven en agua más rápido y mucho más fácil que los

15 dendrímeros de PAMAM. Los dendrímeros de PAMAM son todos solubles en agua, pero generalmente son más difíciles de disolver en agua debido al estado con apariencia de gel de esta serie de materiales. Estos dendrímeros de fórmula (I) se disuelven en agua casi inmediatamente y también se ha encontrado que son solubles en un número de solventes orgánicos, que incluyen pero no se limitan a los siguientes: metanol, etanol, isopropanol, dimetoxietano, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, metoxipropanol, metilisobutilcetona, y dimetilsulfóxido.

#### 20 Análisis gravimétrico térmico (TGA)

Se obtuvieron datos gravimétricos térmicos en un instrumento universal V3.9A TA.

El rango de escaneo de temperatura fue de 20 a 520 °C con una velocidad de elevación de 10° por minuto. Los tamaño de la muestra típicamente fueron de alrededor de 10 mg de producto sólido.

#### Electroforesis en gel

25 Los dendrímeros que fueron almacenados en solvente se secaron al vacío y luego disueltos o diluidos con agua a una concentración alrededor de 100 mg in 4 mL de agua. La solución acuosa la usando hielo seco y la muestra se seca usando liofilizador (secador por congelación) (LABCONCO Corp. número de modelo es Free Zone 4.5 litros, Freeze Dry System 77510) aproximadamente a -47°C y 60 x 10<sup>-3</sup> mBar. El dendrímero seco congelado (1-2 mg) es diluido con agua a una concentración de 1 mg/mL. Se adiciona tinte de rastreo a cada muestra de dendrímero a una

30 concentración de 10% v/v e incluye (1) tinte de azul de metileno (1 % p/v) para compuestos básicos (2) tinte de azul de bromofenol (0.1% p/v) para compuestos ácidos (3) tinte de azul de bromofenol (0.1 % p/v) con SDS al 0.1% para compuestos neutros.

35 Los geles de gradiente al 4-20% previamente fundido fueron comprados en ISC BioExpress. Los tamaños de gel fueron de 100 mm (ancho) X 80 mm (alto) X 1 mm (espesor) con diez pozos previamente numerados de muestra formados en el casete. El volumen del pozo de muestra es 50  $\mu\text{L}$ . Los geles obtenidos comercialmente se prepararon como geles homogéneos al 10%, usando acrilamida al 30% (3.33 mL), 4 X amortiguador TBE (2.5 mL), agua (4.17 mL), APS al 10% (100  $\mu\text{l}$ ), TEMED (3.5  $\mu\text{l}$ ). El amortiguador TBE usado para electroforesis en gel se prepara usando tris(hidroximetil)aminometano (43.2 g), ácido bórico (22.08 g), EDTA disódico (3.68 g) en 1 L de agua para formar una solución de pH 8.3. El amortiguador se diluye 4 veces antes de usar.

40 La electroforesis se hace usando un PowerPac 300 165-5050 con suministro de energía y BIORAD Mini Protean 3 celdas de electroforesis. Los geles se enjuagan con agua desionizada antes del ensamblaje. Se carga amortiguador en la cámara interna para cubrir el alambre para la cámara externa y retirar burbujas de aire. En pozos de muestra separados se cargan las mezclas de dendrímero/tinte (5  $\mu\text{L}$  cada una) y se hace correr el experimento de electroforesis. Los dendrímeros con superficies de amina se fijan con soluciones de glutaldehído durante alrededor

45 de una hora y luego se tiñen con azul de Coomassie R-250 durante aproximadamente una hora. Luego se destiñen los geles durante alrededor de una hora usando una solución de ácido acético glacial. Se registran imágenes usando un escáner hp Scanjet 5470C.

#### Método de espectros infrarrojo

50 Se obtuvieron datos espectrales infrarrojos en un espectrómetro infrarrojo de transformadas de Fourier Nicolet, Modelo G Serie Omnic, sistema 20 DXB, número de serie ADU9700220. Los productos se corrieron limpios usando placas de sal.

La invención se clarificará aún más mediante una consideración de los siguientes ejemplos, los cuales tienen la intención de ser solamente ejemplares de la presente invención.

## Materiales de partida

El éter de tri-glicidilo usado como material de partida puede obtenerse en Aldrich, pero tienen una baja pureza de aproximadamente 70%. La síntesis y/o purificación de los éteres de tetra-glicidilo se basaron en el procedimiento encontrado en "Synthesis" 1993, p487, usando epíclorohidrina, KOH y DMSO.

- 5 Ejemplo A: Preparación de éter de tetraglicidilo de eritritol a partir de pentaeritritol y epíclorohidrina (EPI) [(C) = PETGE]

10 A un matraz de fondo redondo de 100 mL que contenía una barra agitadora grande se adicionaron 4.1 g de pentaeritritol (30.1 mmols, 120 mmols de OH) (Aldrich) y 30 mL de una mezcla de DMSO (15.85 g) y KOH (13.47 g), (240 mmol, 2 equivalentes por OH). A esta mezcla rápidamente agitada en un baño de agua a RT se adicionó gota a gota (aproximadamente 1 gota por 10 -15 s) de epíclorohidrina (34 g, 367 mmols, 3 equivalentes por OH ) (Aldrich) durante 60 a 90 minutos. La temperatura fue monitoreada cada 10 minutos para mantener la temperatura por debajo de 35 °C. Después de otra hora la exotermia había bajado y la mezcla fue calentada a 35 °C durante 5-6 horas. La reacción fue monitoreada mediante TLC usando tolueno-acetona (7:3). Se visualizaron manchas de una tintura de KMnO<sub>4</sub>. Se adicionaron alícuotas a la mezcla de éter-solución salina para retirar DMSO y la capa de éter seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La TLC de la mezcla de reacción presentó 5 manchas después que había terminado la adición, luego 2 manchas después de 7 horas. La mezcla se filtró a través de un embudo de fritada en curso y se lavó dos veces con 60 mL de éter dietílico. El líquido filtrado se mezcló con 150 mL de éter dietílico y se combinó con los lavados. Esta capa de éter se lavó con 80 mL de solución salina. La capa de solución salina se lavó con otros 150 mL de éter dietílico. Las capas combinadas de éter se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y evaporaron para producir 12 g de material crudo. Este material crudo se disolvió en una mezcla de 9: 1 tolueno-acetona y se adicionó a 140 g de gel de sílice (60 Å, malla 230-400) en el mismo solvente. Las primeras dos fracciones fueron de 200 mL y cada una contenía un material muy alto en R<sub>f</sub> (TLC). Las siguientes 30 fracciones fueron de 50 mL cada una con producto puro en las 7 - 10. Las fracciones de productos se recogieron y se evacuaron para dar 4.0 g (37% de rendimiento, 10.85 g teórico); y

- 25 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.593 (dd, J = 6.5 Hz, 4H), 2.773 (t, J = 6.5 Hz), 2.922 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.37 (ddd, J = 7.0, 3.7, 1.5 Hz, 4H), 3.475 (d, J = 12 Hz, 4H), 3.515 (d, J = 12 Hz, 4H), 3.70 (dd, J = 12 y 7.0 Hz, 4H); y

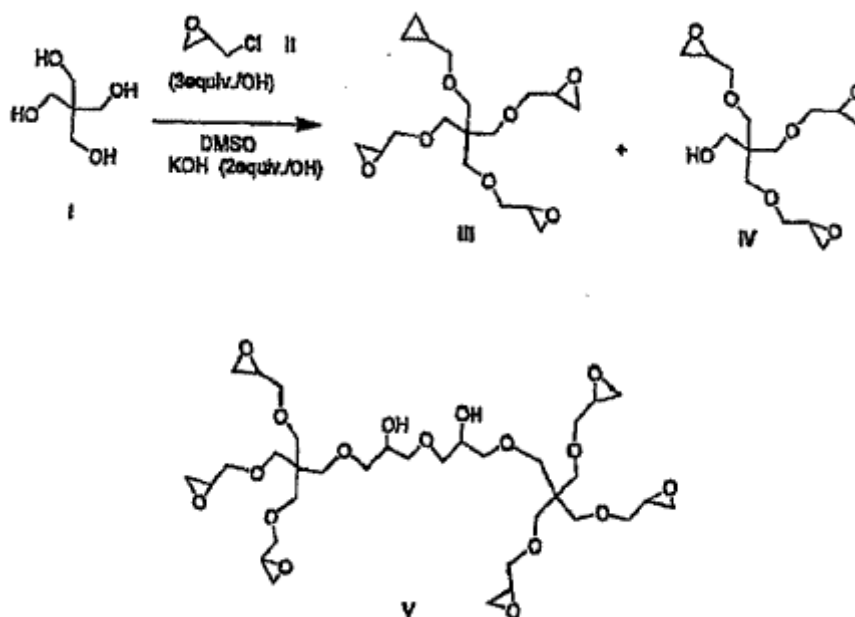
<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 44.17, 45.75, 50.822, 69.93, 72.013, 72.036, 72.055, 72.078; y

MALDI-TOF: Calc. 360.47; encontrado 360 amu.

Ejemplo B: Síntesis de éter de tetraglicidilo pentaeritritol a partir de pentaeritritol y epíclorohidrina (EPI)

- 30 [(C) = PETGE]

Este proceso se realizó de acuerdo con Mitsuo et al., Synthesis, 487 (1993) y se ilustra mediante el esquema A de abajo:



Esquema A

5 Pentaeritritol I (13.6 g, 400 mmol, OH mmol) y DMSO (100 mL) se pusieron en un matraz de fondo redondo de 3  
 10 cuellos y 1 L y luego se adicionaron 52.7 g de KOH (800 mmol, 2 equivalentes por OH) todo de una sola vez. La  
 mezcla de reacción se agitó vigorosamente con un agitador mecánico y se enfrió a 15-20°C con un baño de hielo.  
 Epiclorohidrina II (110.4 g o 93.55 mL, 1.2 mol, 3 equivalentes por OH) en un embudo igualador de presión se  
 adicionó gota a gota por un periodo de 150 minutos. La temperatura se mantuvo a 15-20°C durante la adición de  
 epiclorohidrina. El color de la mezcla de reacción cambio de incoloro a amarillo pálido. Después de terminar la  
 adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y la agitación continuó por una noche. El  
 avance de la reacción fue monitoreado mediante TLC. Después de 3 horas, TLC indicó manchas para éter de  
 tetraglicidilo - pentaeritritol (PETGE) III y éter de triglicidilo - pentaeritritol IV. Continuando la reacción, se esperaba  
 que éter de triglicidilo IV se convirtiera en el producto III; sin embargo, se observó algo de dimerización de III, lo cual  
 dio el producto V.

15 La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de Büchner y se lavaron los sólidos con diclorometano (100  
 mL) (DCM). Se retiraron las fracciones volátiles de DCM en un evaporador giratorio. La mezcla de reacción cruda fue  
 tratada con solución salina saturada (2x100 mL) y se extrajo con éter dietílico (2x100 mL). Las capas combinadas de  
 éter se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron en un evaporador giratorio para dar un líquido amarillo  
 oscuro/marrón claro. El crudo se dividió en dos porciones iguales y se sometió a cromatografía de columna sobre gel  
 20 de sílice. El gel de sílice (300 g) se cargó en la columna (10" de altura X 2.2" de ancho). Después de eluir 500 mL de  
 solventes, se recogieron las fracciones en 40 mL. La primera de las fracciones fue la de epiclorohidrina seguida de  
 PETGE (III) (R<sub>f</sub> = 0.62), luego el dinero (V) (R<sub>f</sub> = 0.44), y finalmente éter de triglicidilo (IV) (R<sub>f</sub> = 0.33). El rendimiento  
 de PETGE puro aislado fue de 45-60% (cierta cantidad se contaminará con otros productos secundarios). El análisis  
 espectral estuvo de acuerdo con los datos reportados para III y el análisis de los productos IV y V también fue  
 satisfactorio.

25 Ejemplo C: Tetra(episulfuro) a partir de PETGE: hacer la célula ramificada de episulfuro [(C) = tetratorano; (TF) =  
 tiorano]

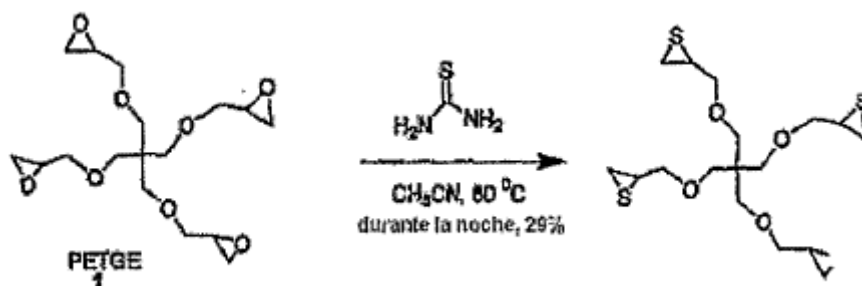
30 Un matraz con fondo redondo de un solo cuello, de 100 mL, secado al horno fue cargado con PETGE I (1.8 g, 5  
 mmol) y se adicionó acetonitrilo seco (40 mL). Se adicionó tiourea (3.04 g, 40 mmol) a la mezcla de reacción de  
 arriba todo a la vez, seguido de LiBF<sub>4</sub> (0.372 g). El matraz fue dispuesto con un condensador de reflujo y se calentó  
 a 60 °C. Después de calentarse por 5 horas, TLC indicó vestigios de PETGE I y otras dos nuevas manchas en la  
 parte superior. Se continuó el calentamiento por una noche bajo N<sub>2</sub>. Luego la mezcla de reacción se apagó con 50  
 mL de agua y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con solución salina (2 x 30  
 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron en un evaporador giratorio para dar un líquido. La mezcla de  
 35 reacción cruda se purificó por medio de cromatografía de columna usando gel de sílice con hexanos: acetato de  
 etilo: cloroformo (1:2:2), lo cual dio 0.610 g (29% de rendimiento) de tetra(episulfuro) puro como un líquido incoloro.  
 (Tetraepisulfuro no es soluble en metanol, pero es soluble en cloroformo.) Sus espectros son tal como sigue:

$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.17 (dd,  $J = 1.20$  &  $5.40$  Hz, 4H), 2.50 (d,  $J = 6.00$  Hz, 4H), 3.05 (quinteto,  $J = 6.00$  Hz, 4H), 3.43-3.50 (m, 14H), 3.56 (quinteto,  $J = 6.00$  Hz, 4H); y

$^{13}\text{C}$  RMN: (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.90, 32.56, 45.99, 69.67, 76.85; y

MALDI-TOF:  $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}_4$ ; Calc. 424, encontrado 447 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

- 5 El siguiente esquema B ilustra esta reacción:



Esquema B

Ejemplo comparativo 1 (no está dentro del alcance de las reivindicaciones): reacciones de adición de Michael

- 10 A. tapado de triacrilato con piperazina para producir el núcleo funcional de triamina [(C) = TMPTA; (EXI) = Piperazina; (TF) = Amina]

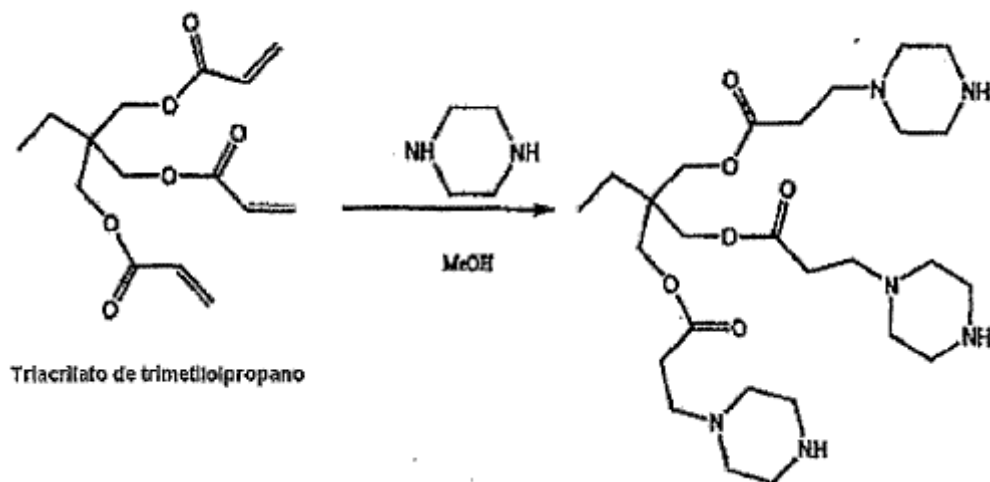
15 A un matraz de fondo redondo y de 250 mL que contenía una barra agitadora se adicionaron 13 g de piperazina anhidra (151 mmol, 5 equivalentes por acrilato) (Aldrich) y 45 g de metanol. Esta mezcla se hizo homogénea y se enfrió a  $4\text{ }^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ . A esta mezcla agitada se adicionaron 3 g de triacrilato de trimetilolpropano (10.12 mmol, 30.4 mmol de acrilato) (TMPTA) (Aldrich) en 20 g de metanol durante aproximadamente 10 minutos usando un embudo de goteo. Esta mezcla se agitó a  $4\text{ }^\circ\text{C}$  durante una hora, luego durante una hora a  $25\text{ }^\circ\text{C}$ . Se evaporaron los componentes volátiles de esta mezcla en un evaporador giratorio. El residuo resultante se disolvió en cloroformo y se extrajo con agua (4x 20 mL). Una TLC ( $\text{NH}_4\text{OH}$  al 5% en metanol) indicó la remoción completa de piperazina. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporaron los volátiles para dar 3.2 g (60% de rendimiento) del producto deseado como un sólido viscoso incoloro; y

- 20  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.89 (qt, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.49 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (bs, 12H,  $\text{CH}_2$ ), 2.52 (t, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 2.66 (t, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 2.86 (t, 12H,  $\text{CH}_2$ ), 4.05 (s, 6H,  $\text{CH}_2$ ); y

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49, 22.77, 32.16, 40.91, 45.93, 54.03, 54.93, 63.57, 63.57, 172.04; y

MALDI-TOF: Calc. 554.4, encontrado 556 amu.

La reacción de arriba se ilustra aún más mediante el siguiente esquema 1:



B. Adición de reactivos de célula ramificada de acrilato al núcleo trifuncional de piperazina del ejemplo 1A: dendrímtero de poli(esteramina), G = 1

5 [(C) = TMPTA; (EX1) = Piperazina; (SR1) = TMPTA; (TF) = Acrilato]

A un matraz de fondo redondo de 25 mL que contenía una barra de agitación se adicionaron 6.4 g de triacrilato de trimetilolpropano (21.7 mmol, 2 equivalentes por NH) (Aldrich) y 5 g de metanol. A esta mezcla, enfriada a 4 °C, se adicionaron 2.0 g de tris(3-piperazinilpropionato) de trimetilolpropano (3.6 mmol, 10.8 mmol de NH) (hecho de acuerdo con el Ejemplo 1A) en 2 g de metanol durante aproximadamente 5 minutos. Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 20 horas en la oscuridad. La mezcla se extrajo con hexanos (3x 30 mL) y la capa de metanol resultante se despojó de los volátiles en un evaporador giratorio. La evacuación con alto vacío durante 30 minutos dio 4.9 g de producto.

(TF) para el producto tiene seis acrilatos en la superficie; y

15 <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42, 7.47, 23.11, 23.25, 32.27, 32.32, 40.92, 50.59, 52.76, 53.44, 64.14, 127.97, 128.01, 131.31, 165.79, 165.80, 171.96, 172.04 y

MALDI-TOF: Calc. 1442; encontrado 1443 amu.

C. Tapado de la superficie de acrilato de G = 1 del Ejemplo 1B con piperazina: dendrímtero de poli(esteramina), G = 1

[(C) = TMPTA; (EX1) = Piperazina; (SR1) = TMPTA; (EX2) = Piperazina; (TF) = Amina]

20 A un matraz de fondo redondo y de 250 mL que contenía una barra de agitación se adicionaron 8.8 g de piperazina (102 mmol, 5 equivalentes por acrilato) (Aldrich) y 38 g de metanol. A esta mezcla, enfriada a 4 °C, se adicionaron 4.9 g de dendrímtero de poli(esteramina), G = 1, superficie de acrilato (3.4 mmol, 21 mmol de acrilato) (hecho según el ejemplo 1B) en 10 g de metanol. Esta mezcla fue agitada por una hora a 4 °C y luego una hora a 25 °C. Los volátiles de esta mezcla se retiraron mediante un evaporador giratorio. Esta mezcla cruda resultante fue destilada bulbo a bulbo de piperazina alto vacío para dar 5.5 g de material deseado. 1 g de este material se sometió a diálisis con una membrana de celulosa regenerada 1K en metanol con cuatro cambios del dializado para dar, después de la evacuación de volátiles, 400 mg de producto. El análisis mediante espectroscopía RMN de <sup>13</sup>C y <sup>1</sup>H indicó que el producto era el producto deseado.

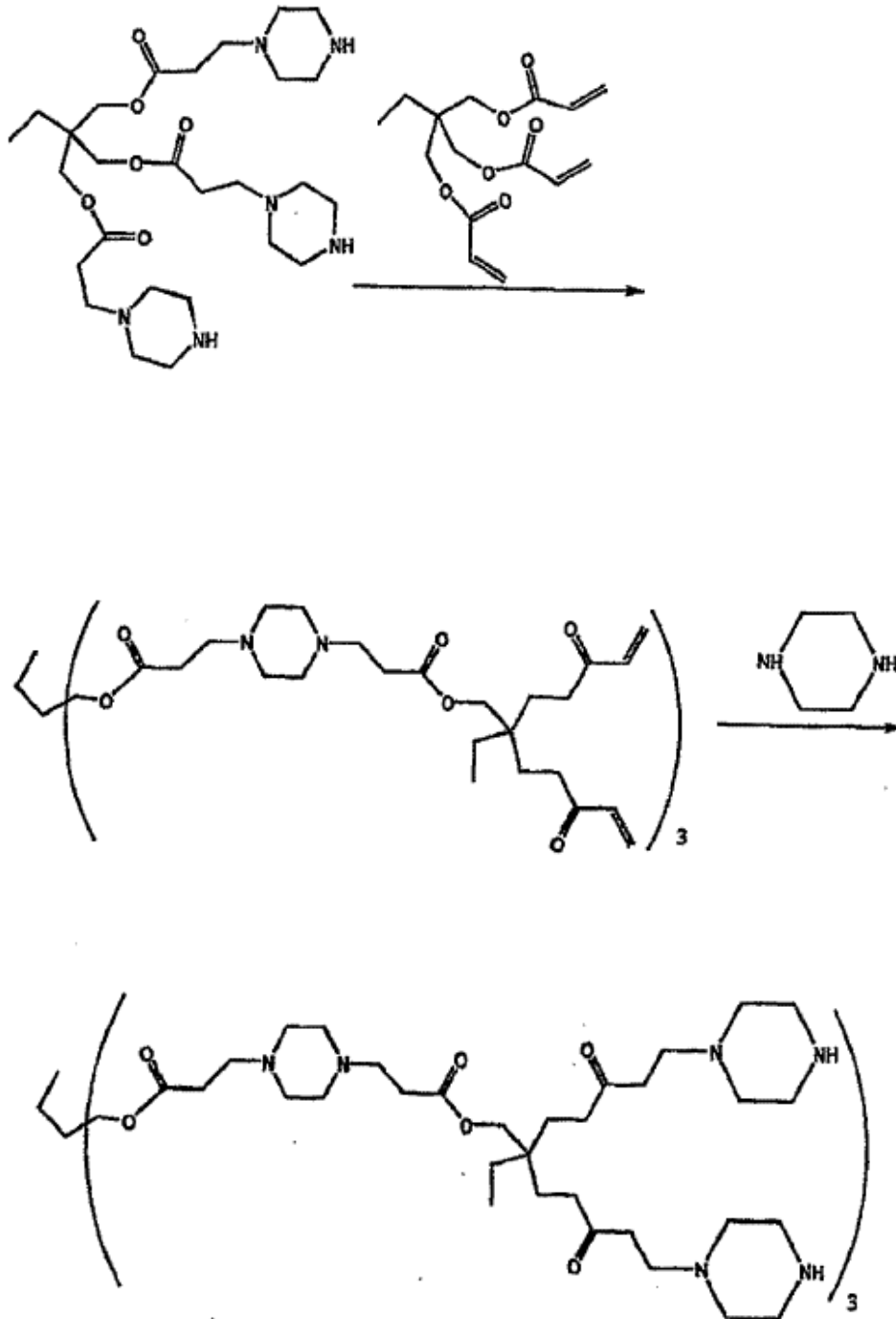
30 Una PAGE de este material indicó una banda estrecha correspondiente a una G = 1 dendrímtero de PAMAM con superficie de Tris; y

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89 (bt, 12H), 1.47 (bqt, 8H), 2.3-2.6 (bm, 72H), 2.65 (t, J = 7 Hz, 24H), 2.86 (t, J = 7 Hz, 24H), 4.04 (s, 24H); y

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41, 7.42, 22.54, 22.78, 32.25, 32.33, 40.85, 40.91, 45.92, 52.65, 52.82, 53.45, 54.09, 54.14, 54.19, 63.60, 64.16, 171.99, 172.08, 172.40, 172.50, 172.88.



El siguiente esquema 2 de reacción muestra el paso de la reacción anterior:



Esquema 2

D. Adición de célula ramificada de acrilato trifuncional al dendrímero de piperazina del ejemplo 1C: dendrímero de poli(esteramina), G = 2

5 [(C) = TMPTA; (EX1) = Piperazina; (BR1) = TMPTA; (EX2) = Piperazina; (BR2) = TMPT A; (TF) = Acrilato]

A un matraz de fondo redondo de 50 mL con una barra de agitación envuelta en papel de aluminio se adicionaron 3.64 g de triacrilato de trimetilolpropano (12.3 mmol, 4 equivalentes por NH) (Aldrich) y 8 mL de metanol. A esta mezcla agitada se adicionó 1.0 g de dendrímero de poli(esteramina), G = 1, núcleo de trimetilolpropano, superficie

- de piperazina ( $5.1 \times 10^{-4}$  mol, 3.1 mmol de NH) (hecho según el ejemplo 1C) en 6 mL de metanol durante aproximadamente 5 minutos. Esta mezcla fue agitada durante 24 horas a 25 °C. Esta mezcla fue extraída con hexanos 3 x 30 mL. La capa de metanol fue adicionada durante 10 minutos a una mezcla de 3.0 g de piperazina (34.8 mmol, aproximadamente 6 equivalentes por acrilato) en 10 g de metanol enfriada a 4°C. La mezcla resultante fue agitada 25 °C durante aproximadamente 2 horas. Esta mezcla fue diluida con metanol hasta aproximadamente un 5% en peso/peso de sólidos y sometida a diálisis en metanol usando una membrana de celulosa regenerada 1K durante 36 horas con 5 cambios de dializado. La remoción de volátiles del retentado dio 900 mg (47 % de rendimiento) del producto deseado. Una TLC de este material (NH<sub>4</sub>OH al 10% en metanol) mostró solamente una mancha y no estaba presente material con bajo peso molecular; y
- 5
- 10 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.82-0.94 (m, 30H), 1.34 (q, 2H), 1.38 (q, 6H), 1.49 (bq, 12H), 2.42 (m, 84H), 2.51 (t, J = 7 Hz, 60H), 2.65 (t, J = 7 Hz, 60H), 2.86 (bs, 84H), 4.05 (bs, 60H); y
- <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 37.36, 7.44, 22.40, 22.71, 31.97, 32.11, 32.18, 32.30, 32.38, 40.81, 40.87, 40.92, 45.73, 45.84, 52.63, 52.70, 52.74, 53.40, 54.05, 54.10, 63.50, 64.06, 64.47, 171.88, 171.95, 172.03.

Ejemplo 2: Adición usando reacciones de apertura de anillo de epóxido

- 15 A. Tapado de triepóxido con piperazina para el núcleo funcional de triamina:

Trimetilol-propano tris(2- hidroxipropil-3-piperazina)

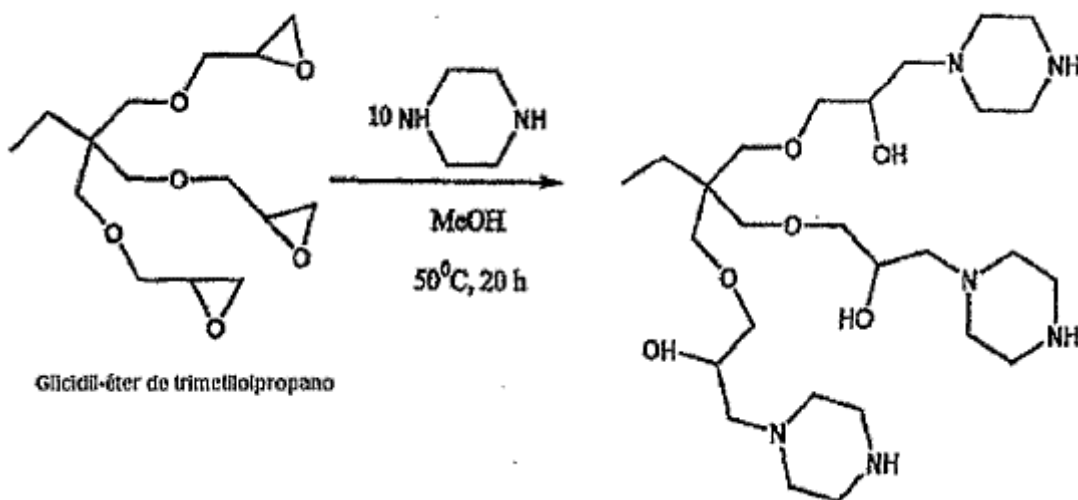
[(C) = TMPTGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (TF) = Amina]

- A un matraz de fondo redondo de 250 mL que contenía una barra de agitación se adicionaron 17 g de piperazina (198 mmol, 5 equivalentes por epóxido) (Aldrich) y 50 g de metanol. Esta mezcla se hizo homogénea. A esta mezcla se adicionaron 4.0 g de éter de triglicidilo de trimetilolpropano (13.2 mmol, 40 mmol de epóxido) en 20 g de metanol durante aproximadamente 5 minutos. Esta mezcla fue calentada durante 20 horas a 50 °C bajo nitrógeno. Una TLC de esta mezcla cruda (NH<sub>4</sub>OH al 5% en MeOH) y revelada con solución de KMnO<sub>4</sub> indicó la ausencia de epóxido. Esta mezcla fue evaporada de volátiles en un evaporador giratorio. El residuo resultante fue destilado de piperazina usando un aparato de destilación bulbo a bulbo usando alto vacío y calentando la mezcla a 140 °C durante 30 minutos. Una TLC de esta mezcla (NH<sub>4</sub>OH al 5% en MeOH) indicó piperazina residual remanente en la mezcla. Este residuo se disolvió en 20 g de metanol y se mezcló con 60 g de tolueno. Esta mezcla homogénea fue destilada en un evaporador giratorio a un azeotropo de piperazina. Este procedimiento fue repetido tres veces para dar un producto libre de piperazina mediante TLC. La evacuación del alto vacío por una noche a 25 °C dio 6.8 g (92% de rendimiento) del producto deseado; y
- 20
- 25
- 30 <sup>1</sup>H RMN (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.40 (qt, J = 7.5 Hz, 2H), 2.3-2.5 (bm, 12H), 2.7-3.0 (bm, 12H), 3.3-3.5 (m, 5H), 3.88 (m, 6H); y

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 87.71, 23.14, 43.40, 46.03, 54.61, 61.48, 66.35, 71.96, 73.14, y

MALDI-TOF: Calc. 560.4, 560 amu.

El esquema 3 de abajo ilustra la reacción de arriba:



Esquema 3

Adición de célula ramificada de epóxido trifuncional a núcleo de piperazina trifuncional, G = 1

[(C) = TMPTGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = TMPTGE;

5 (TF) = OH]

A un matraz de fondo redondo de 100 mL que contenía una barra de agitación se adicionaron 4.4 g de éter de triglicidilo de trimetilolpropano (14.6 mmol, 3.9 equivalentes por NH) (Aldrich) y 20 mL de metanol. A esta mezcla se adicionaron 700 mg de tris(2-hidroxiopropil-3-piperazina) de trimetilolpropano (1.25 mmol, 3.75 mmol de NH) (hecho según el ejemplo 2A) en 10 mL de metanol. Esta mezcla se calentó por 3 días a 50° bajo N<sub>2</sub>. Los volátiles se retiraron mediante un evaporador giratorio y alto vacío para dar 6.3 g de material crudo. Se purificó una alícuota de 600 mg mediante Sephadex LH-20 en metanol. Las fracciones 1-14 se recogieron y se despojaron de volátiles para dar 220 mg (92% de rendimiento) de producto. El análisis mediante espectroscopía de RMN de <sup>13</sup>C y <sup>1</sup>H indicó que el producto era el producto deseado con el anillo de epóxido abierto con metanol. Una PAGE de este material indicó una banda estrecha correspondiente a una G = 1, núcleo de EDA, dendrímero TRIS PAMAM (Dendritic Nanotechnologies, Inc.); y

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.84 (bs, 12H), 1.38 (bs, 8H), 2.3-2.9 (m, 12H), 3.37 (s, 18H), 3.4-3.7 (bm, 48H), 3.93 (bs, 18H); y

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.13, 23.95, 44.62, 54.12, 59.49, 61.23, 62.28, 65.83, 68.20, 68.94, 70.49, 71.89, 72.68, 73.88, 75.15, 75.40, 80.20.

20 C. Adición de célula ramificada de epóxido trifuncional a núcleo de piperazina trifuncional, G = 1

Tapado con piperazina [(C) = TMPTGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = TMPTGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (TF) = Amina]

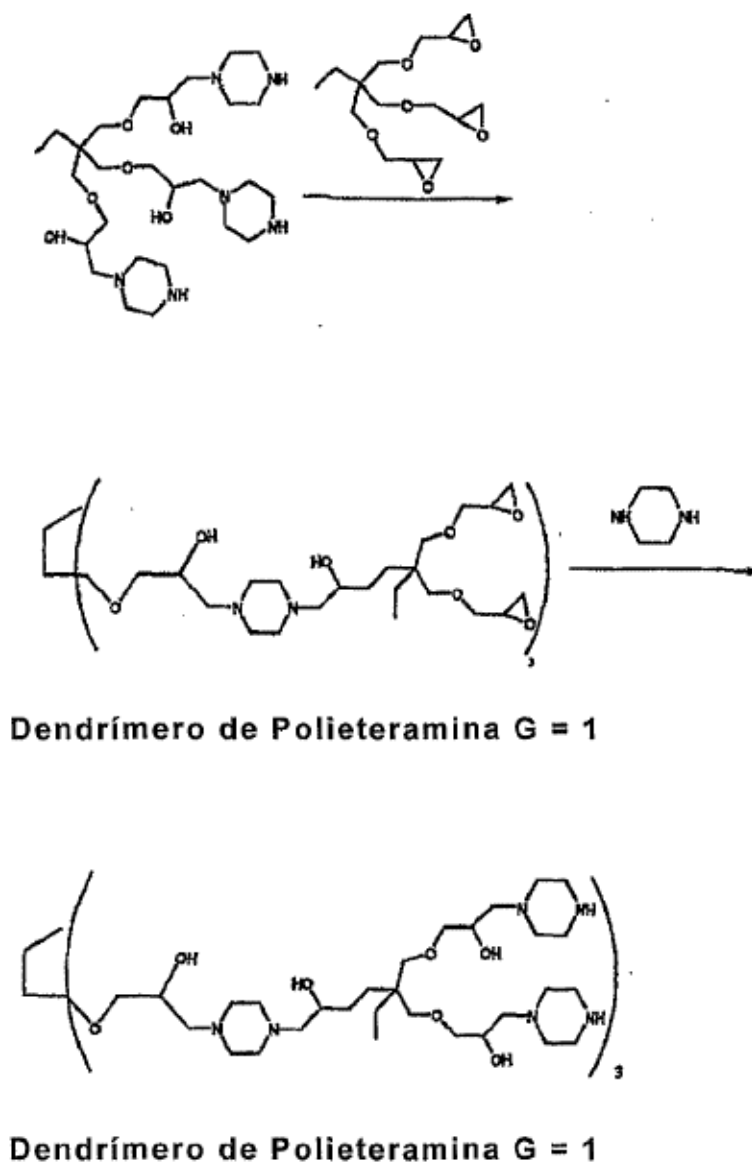
A un matraz de fondo redondo de 25 mL que contenía una barra de agitación se adicionaron 873 mg de éter de triglicidilo de trimetilolpropano (2.9 mmol, 3 equivalentes por epóxido) y 5 g de metanol. Esta mezcla fue hecha homogénea y se enfrió a 4 °C. A esta mezcla se adicionaron 180 mg de tris(2-hidroxiopropil-3-piperazina) de trimetilolpropano (3.2x10<sup>-4</sup> mol, 9.64x10<sup>-4</sup> mol de NH) (hecho según el ejemplo 2B) en 3 g de metanol durante 5 minutos. Una TLC (NH<sub>4</sub>OH al 30% en MeOH) de la mezcla de reacción después de una hora a 25 °C indicó una raya desde la línea de base a R<sub>f</sub> alrededor de 0.6 junto con el exceso de epóxido en R<sub>f</sub> = 0.9. Una TLC de esta mezcla mostró que no quedaba amina inicial (no había mancha de línea de base) y un par de manchas en R<sub>f</sub> 0.9. Después de ocho horas a 25 °C, la mezcla de reacción se adicionó durante 10 minutos a 14.5 g de piperazina (168 mmol, 20 equivalentes por epóxido) en 28 g de metanol. Esta mezcla fue agitada durante 24 horas a 25 °C. Se retiraron los volátiles en un evaporador giratorio para dar un sólido blanco. Se retiró la piperazina mediante destilación de bulbo al bulbo alto vacío y 160 °C durante 30 minutos para dar un material transparente incoloro que pesaba 2.2 g. Este material se sometió a diálisis como una solución al 5% peso/peso en una membrana de celulosa regenerada con 3 cambios de MeOH (4L cada uno) durante 24 horas para dar después de la evacuación 508 mg (80% de rendimiento)

del producto deseado. Una PAGE de este material mostró una banda estrecha correspondiente a G = 1, núcleo de EDA, dendrímero TRIS PAMAM (Dendritic Nanotechnologies, Inc.); y

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0.86 (t, J = 7 Hz, 12 H), 1.41 (q, J = 7 Hz, 8H), 2.34 (m, 60H), 2.84 (m, 12H), 3.34 (bs, 12H), 3.36 (bs, 6H), 3.37(bs, 6H), 3.89 (bs, 12H); y

5  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.04, 8.07, 23.91, 44.59, 46.21, 49.82, 54.61, 55.49, 62.66, 63.28, 68.49, 68.67, 72.68, 75.43.

El siguiente esquema 4 ilustra la reacción de arriba:



Esquema 4

10 D. Adición de epóxido trifuncional a G = 1, dendrímero superficial de piperazina y tapado con piperazina: dendrímero de poli(amino-alcohol-éter), G = 2

[(C) = TMPTGE; (IF1) = OR; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OR; (BR1) = TMPTGE;

(IF3) = OR; (EX2) = Piperazina; (IF4) = OR; (BR2) = TMPTGE; (IF5) = OR;

(EX3) = Piperazina; (TF) = Amina]

A un matraz con fondo redondo de 25 mL con una barra de agitación se adicionaron 2.3 g de éter de triglicidilo de trimetilolpropano (7.6 mmol, 10 equivalentes por NR) y 12 g de metanol. A esta mezcla agitada, enfriada a 4°C se  
 5 adicionaron 250 mg de dendrímero de poli(amino-alcohol-éter), G = 1, superficie de piperazina ( $1.26 \times 10^{-4}$  mol,  $7.5 \times 10^{-4}$  mol de NR) (hecho según el ejemplo 2C) en 3 g de metanol durante 5 minutos. Esta mezcla fue agitada bajo N<sub>2</sub> en un recipiente sellado durante 24 horas a 25 °C. Esta mezcla se adicionó durante 10 minutos a una  
 10 mezcla de 10 g de piperazina (116 mmol, 5 equivalentes por epóxido) en 30 g de metanol. La mezcla se agitó durante 18 horas a 25 °C. Los volátiles de esta mezcla se retiraron mediante evaporador giratorio para dar un sólido blanco. La piperazina se retiró usando una destilación de bulbo al bulbo a vacío alto y 140 °C durante una hora para  
 15 dar 6 g de un material viscoso, transparente, incoloro. Este material se disolvió en 100 g de metanol y se sometió a diálisis en una membrana de celulosa regenerada de 1 K en 4L de metanol con 2 cambios de dializado durante 24 horas que dieron 1.4 g de producto. Una TLC (NH<sub>4</sub>OH en MeOH) mostró que estaba presente algo de material con peso molecular más bajo. Otros diálisis por otras 24 horas en las mismas condiciones dio 360 mg (59% de rendimiento) de producto que mostró la ausencia de cualquier impureza de peso molecular más bajo mediante TLC.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 12H), 1.41 (q, J = 7.0 Hz, 8H), 2.32-2.45 (m, H), 2.5 (bs, H), 2.60 (bs, H), 2.84 (t, J = 7.0 Hz, H), 3.33-3.35 (bs, H), 3.64 (bs, H), 3.37 (bs, H), 3.89 (m, H); y

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 88.04, 8.07, 23.91, 44.59, 46.21, 54.61, 55.49, 62.66, 63.28, 68.49, 68.67, 72.68, 75.43.

Ejemplo 3: reacciones adicionales de apertura de anillo y tapado final

20 A. apertura de anillo usando un reactivo de célula ramificada de aminodialcohol: dendrímero de superficie de hidroxilo (G = 1) a partir de éter de triglicidilo de trimetilolpropano y dietanolamina

[(C) = TMPTGE; (IF1) = OH; (BR1) = DEA; (TF) = OH]

Dietanolamina II (7.82 g, 74.47 mmol) (Aldrich) y metanol seco (120 mL) (Aldrich), ambos sin más purificación, se  
 25 pusieron en un matraz de fondo redondo de 250 mL, de un solo cuello, secado al horno. El matraz estaba equipado con una barra de agitación y un septo. Éter de triglicidilo de trimetilolpropano I (5 g, 16.55 mmol) fue disuelto en metanol seco (40 mL) y adicionado gota a gota a la solución agitada de arriba mediante un embudo igualador de presión durante un período de una hora a temperatura ambiente. El embudo fue reemplazado con un condensador de reflujo y se calentó a 60 °C durante 60 horas bajo N<sub>2</sub>.

30 Se retiró el solvente en un evaporador giratorio bajo presión reducida, lo cual dio un líquido transparente incoloro. La mezcla de reacción entera fue transferida a un matraz de 100 mL, de un solo cuello, con fondo redondo. Se separó el exceso de dietanolamina (II) was separated mediante un aparato de destilación Kugelrohr a presión reducida a 180-190°C. (El proceso de destilación duró alrededor de 45 minutos). La dietanolamina destilada pesó 3.11 g y el material no destilado, III, peso 9.76 g (95.53% de rendimiento) como un líquido viscoso transparente.

35 Los datos analíticos (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C) del material destilado mostraron señales para dietanolamina. La RMN de <sup>13</sup>C de un material destilado en solvente CD<sub>3</sub>OD mostró 9 señales para dendrímero superficial de hexahidroxilo (G=I) III y no se encontró contaminación en ninguna de estas fracciones. El compuesto III se almacenó en metanol a 0 °C. Los espectros para el compuesto (III) son:

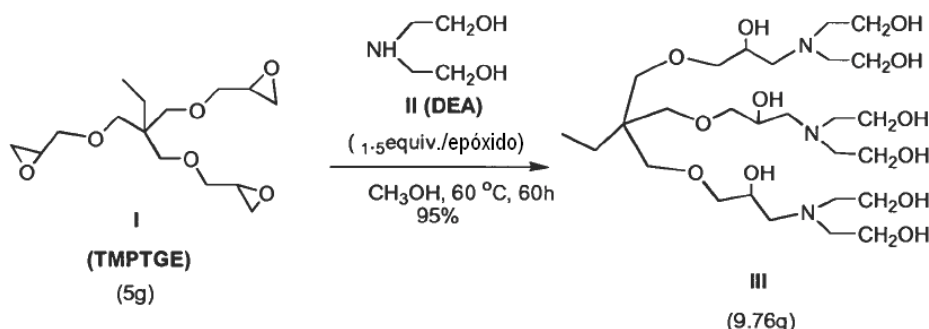
40 <sup>1</sup>H RMN: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0.87 (t, J = 7.50 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (q, CH<sub>2</sub>, J = 7.20 Hz, 2H), 2.52-2.79 (m, 18H), 3.32 (s, 3H, 3 x OH), 3.50 (s, 6H), 3.40 (d, J = 5.10 Hz, 6H), 3.54-3.67 (m, 12H), 3.93 (sexteto, J = 5.10 Hz, 3H), 4.85 (s, 6H, 6 x OH); y

<sup>13</sup>C RMN: (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 86.93, 22.76, 43.43, 57.42, 58.51, 59.47, 68.32, 71.56, 73.72; y

IR (puro): λ<sub>max</sub> 3354, 2939, 2817, 1454, 1408, 1367, 1321, 1280, 1111, 1081, 1070, 871, 778 cm<sup>-1</sup>; y

MALDI-TOF MS: Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>59</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>; 617 y encontrado 641 (M<sup>+</sup>Na) amu.

El siguiente esquema 5 ilustra esta reacción:



Esquema 5

B. Apertura de anillo usando un reactivo de célula ramificada de aminodiéster: dendrímero superficial de éster, G = 1, a partir de éter de triglicídilo de trimetilolpropano (TMPTGE) y iminodiacetato de dietilo

5 [(C) = TMPTGE; (IF1) = OH; (BR1) = iminodiacetato de dietilo; (TF) = éster etílico]

10 El iminodiacetato de dietilo II (14.07 g, 74.47mmol) (Aldrich) y el metanol seco (120 mL) se pusieron en un matraz de fondo redondo de 250 mL, de un solo cuello, secado al horno. El matraz estaba equipado con una barra de agitación y un septo. El éter de triglicídilo de trimetilolpropano (TMPTGE) I (5 g, 16.55 mmol) (Aldrich) se disolvió en 40 ml de metanol seco y luego se adicionó gota a gota a la solución agitada de arriba a través de un embudo igualador de presión durante un período de una hora a temperatura ambiente. El embudo fue reemplazado por un condensador de reflujo y el matraz se calentó a 60 °C durante 60 horas bajo N<sub>2</sub>.

15 Se retiró el solvente en un evaporador giratorio a presión reducida, lo cual dio un líquido transparente incoloro. Toda la mezcla de reacción fue transferida a un matraz de 100 ml, de un solo cuello, con fondo redondo. El exceso de iminodiacetato de dietilo (II) fue destilado mediante destilación de Kugelrohr a presión reducida a 150-160°C. (El proceso de destilación dura aproximadamente 45 minutos). El iminodiacetato de dietilo destilado pesó cuatro, 71 g y el material no destilado, III, pesó 12.59 g (87.55% de rendimiento) como un líquido viscoso, de color amarillo pálido. El compuesto III se almacena en alcohol etílico a 0 °C.

20 La RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del material destilado estuvo de acuerdo con el imino diacetato de dietilo (II). La RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de un material destilado en CD<sub>3</sub>OD mostró algunas propiedades características. La RMN de <sup>13</sup>C presentó tres carbonos carbonilos de éster en 168.67, 170.25 y 172.31 ppm y 19 señales en la región alifática. Los espectros para el compuesto (III) son:

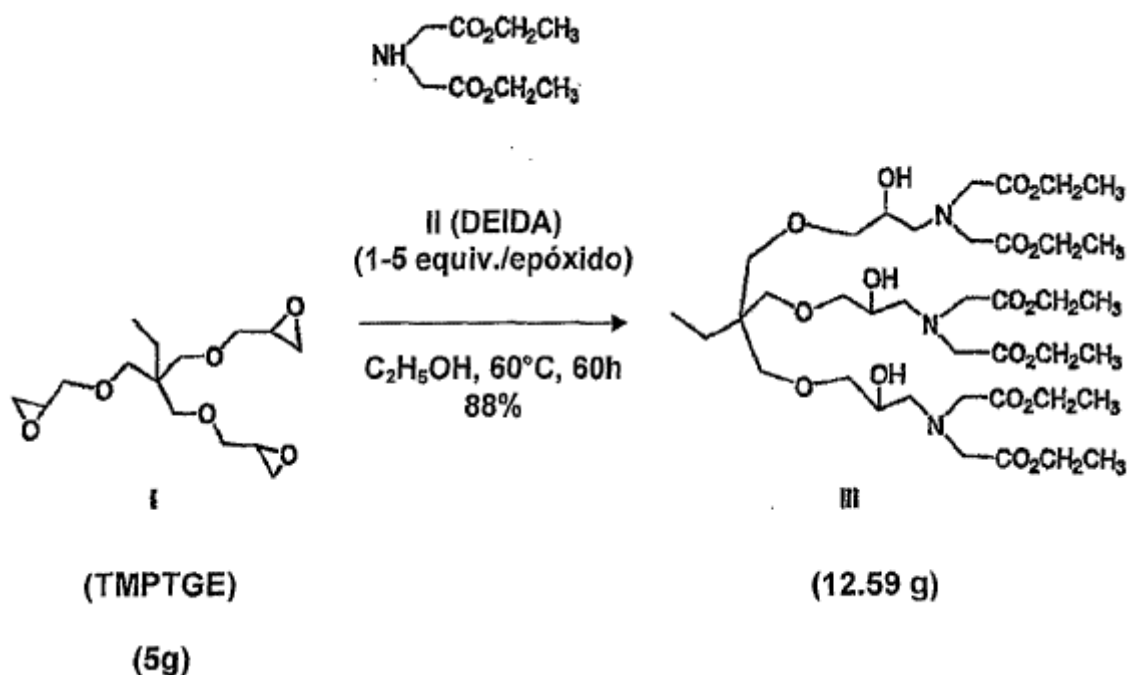
25 <sup>1</sup>H RMN: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4.65 (sexteto, J = 4.20 Hz, 3H), 4.16 (m, 12H), 3.59 (s, 12H), 3.36 (s, 6H), 3.30 (s, 6H), 3.05 (dd, J = 3.60 Hz, 3H), 2.95 (dd, J = 3.90 Hz, 2H), 2.81 (dt, J = 1.80 Hz & 9.90 Hz, 3H), 2.67 (dd, J = 8.40 & 8.10 Hz, 2H), 1.37 (q, J = 7.50 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.20 Hz, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.25 (J = 7.20 Hz, 12H, 6 x CH<sub>3</sub>), 0.85 (t, J = 7.50 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); y

<sup>13</sup>C RMN: (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 06.81, 13.36, 13.40, 22.66, 43.48, 49.85, 53.62, 55.76, 56.21, 58.00, 60.55, 60.68, 68.72, 71.17, 71.33, 71.50, 73.40, 78.43, 78.48, 168.67, 170.25, 172.31; y

IR (puro): λ<sub>max</sub> 2980, 2934, 2904, 2868, 1741, 1460, 1408, 1378, 1342, 1250, 1198, 1111, 1065, 1024, 983, 927, 860, 784 cm<sup>-1</sup>; y

30 MALDI-TOF MS: Calc. para C<sub>39</sub>H<sub>71</sub>N<sub>3</sub>O<sub>18</sub>; 869 y encontrado 893 (M<sup>+</sup>Na) y 847, 801, 779, 775 amu. (El espectro muestra un patrón de fragmentación típico para la eliminación del grupo OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.)

El siguiente esquema 6 ilustra esta reacción:



Esquema 6

C. Amidación de una superficie de Esther G = 1 con reacciones de célula ramificada de apertura de anillo:

Síntesis de superficie de hexa-amina, G = 1, dendrímero

5 [(C) = TMPTGE; (IF1) = OH; (BR1) = iminodiacetato de dietilo; (EX1) = EDA; (TF) = Amina]

El dendrímero con superficie de éster III-g (G=1) (hecho según el ejemplo 3B) fue tratado con etilendiamina (200 mol equivalente por éster) para producir un dendrímero de superficie de hexa-amina (G=1) V. la reacción se realizó en condiciones estándar. Después de procesamiento habitual, se recogieron datos analíticos en una muestra cruda y se encontró que estaban de acuerdo con la estructura. El análisis de la muestra mediante infrarrojo mostró la ausencia del carbonilo de éster (C=O) y la presencia de funcionalidad de amida (C=O). MALDI-TOF: la MS mostró un pico limpio para el ion molecular esperado. La RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C también estuvo de acuerdo con la estructura del dendrímero de superficie de amina V. este producto tiene una (IF) en el residuo hidroxilo.

Se adiciona un etilendiamina (180 mL, 77% en metanol, 200 mol equivalentes por éster) a un matraz de fondo redondo de 500 ml, de un solo cuello. El matraz fue lavado con N<sub>2</sub>, equipado con una barra de agitación, embudo igualador de presión y enfriado a 0 °C con un baño de hielo. Se adicionó dendrímero de superficie de éster de hexaetil III (0.869 g, 1 mmol en 10 mL de metanol) durante un período de 20 minutos. El embudo igualador de presión se retiró y el matraz de fondo redondo se cerró con un septo y se almacenó a 4 °C durante 40 horas. Se dejó que se calentara el matraz hasta temperatura ambiente y se retiró el exceso de etilendiamina y metanol en un evaporador giratorio para dar un líquido transparente, incoloro, dendrímero V de superficie de hexa-amina (G=1), el cual se siguió secando alto vacío. Se separó EDA residual mediante destilación azeotrópica en metanol y tolueno, lo cual dio 0.95 g (>99% de rendimiento). Los espectros para dendrímero V son:

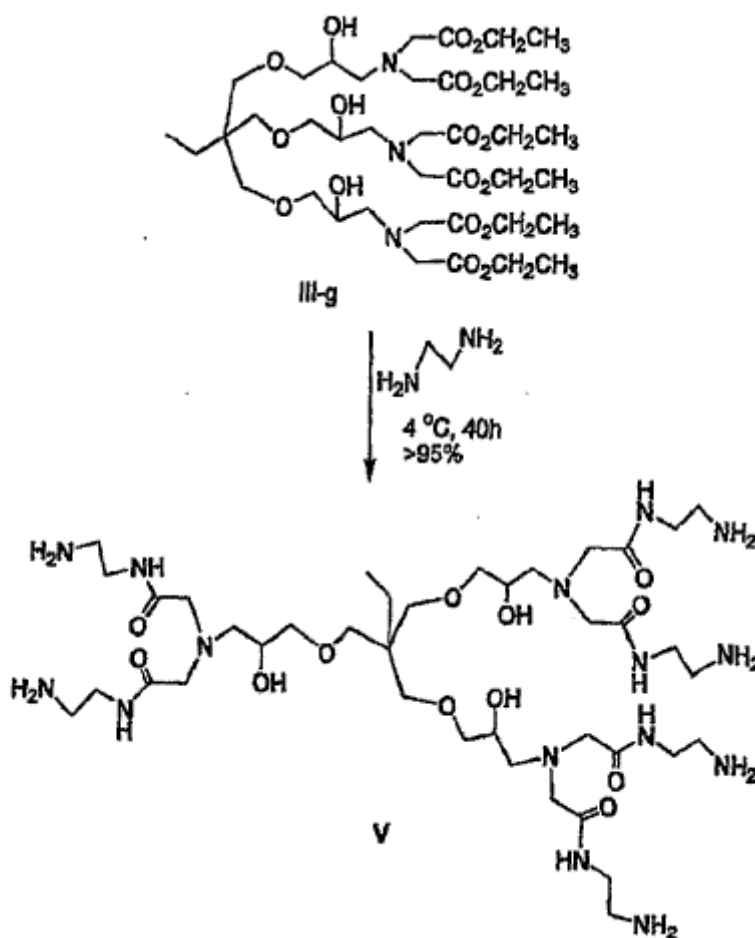
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0.8 - 0.9 (t, J = Hz, 3H), 1.30-1.42 (q, J = Hz, 2H), 1.94 (s, 3H, 30H), 2.64 - 2.80 (m, 24H), 3.26 - 3.40 (m, 30H), 3.82 (m, 3H); y

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 86.70, 6.95, 21.42, 40.77, 40.81, 41.70, 41.94, 43.41, 43.71, 59.41, 59.59, 68.05, 71.58, 73.79, 172.86; y

IR (puro): ν<sub>max</sub> 3290, 3068, 2930, 2863, 1659, 1542, 1437, 1360, 1292, 1110, 919, 603 cm<sup>-1</sup>.

MALDI-TOF MS: Calc. para C<sub>39</sub>H<sub>53</sub>N<sub>15</sub>O<sub>12</sub>, 954 encontrado 977 (M<sup>+</sup> Na) amu.

El siguiente esquema 7 ilustra esta reacción:



Esquema 7

Ejemplo 4: Apertura de anillo usando reactivo de célula ramificada tris(hidroximetilamina) (TRIS): dendrímero de superficie hidroxilo, G = 1, a partir de TMPTGE y TRIS [(C) =TMPTGE; (IF1) = OH; (BR1) = TRIS;(TF) = OH]

- 5 TMPTGE (I) (2.66 g, 8.8 mmol) y metanol (50 mL) se pusieron en un matraz de fondo redondo, de cuello único, de 100 ml, secado al horno. El matraz estaba equipado con una barra de agitación y un tapón. Se adicionó TRIS (II) (4.79 g, 39.6 mmol) (Fisher Scientific Company) a la mezcla de reacción agitada de arriba, todo de una vez, a temperatura ambiente. El matraz se dispuso con un condensador de reflujo y se calentó a 60 °C durante 60 horas bajo N<sub>2</sub>. TRIS se disuelve completamente después de calentarse por aproximadamente 15 minutos.
- 10 La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se transfiere a un matraz de Erlenmeyer de 500 ml y luego se adicionan 120 mL de cloroformo. Se adicionaron lentamente hexanos (300 mL) a la mezcla de arriba, mezclando continuamente con una espátula. Mientras se adicionaban los hexanos se observó la formación de un precipitado blanco. La mezcla se mezcló completamente una vez de nuevo y se dejó reposar a temperatura ambiente por una noche. El sólido tenía apariencia de hojuelas sobre las paredes y el fondo del matraz. La solución se mezcló suavemente para lograr separar al sólido. Al filtrar la solución a través de un embudo de Büchner, se separó el sólido que pesó 1.7 g. En el fondo del matraz permaneció una pasta incolora, incluso después de separar el sólido. Esta pasta peso 5.2 g (RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C mostró señales de dendrímero iii junto con vestigios de TRIS). La evaporación de la solución dio 1.14 g de dendrímero III sólido higroscópico como el componente mayor.
- 15 La pasta anterior (5.2 g) fue disuelta en 5 mL de metanol y cargada a una columna de Sephadex LH. El matraz se enjuagó con 2 x 2 mL de metanol y se cargó en la columna. Después de eluir 600 mL de metanol, se recogieron fracciones en alícuotas de 15 mL. El dendrímero se encontró en las fracciones 18-47 y TRIS se encontró en fracciones 48-58. TRIS pudo ser fácilmente identificado al formar un sólido en la parte superior de los tubos después de 20-30 minutos. Se mezclaron fracciones de 18-47 y se evaporó el solvente en un evaporador giratorio a presión reducida, lo cual dio 4.202 g (71.82%) de dendrímero III, sólido higroscópico (G=1).
- 20 La evaporación de los solventes de 48-58- 0.592 g de TRIS II como un sólido incoloro.
- 25



El análisis espectral ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) mostró que no hubo contaminación y los productos son compuestos aislados puros. Sus datos espectrales estuvieron de acuerdo con la estructura. Alguna cantidad del dendrímero-III aún se encuentra con TRIS. El análisis de esta muestra mostró que el componente principal es el dendrímero III, el cual muestra los siguientes espectros:

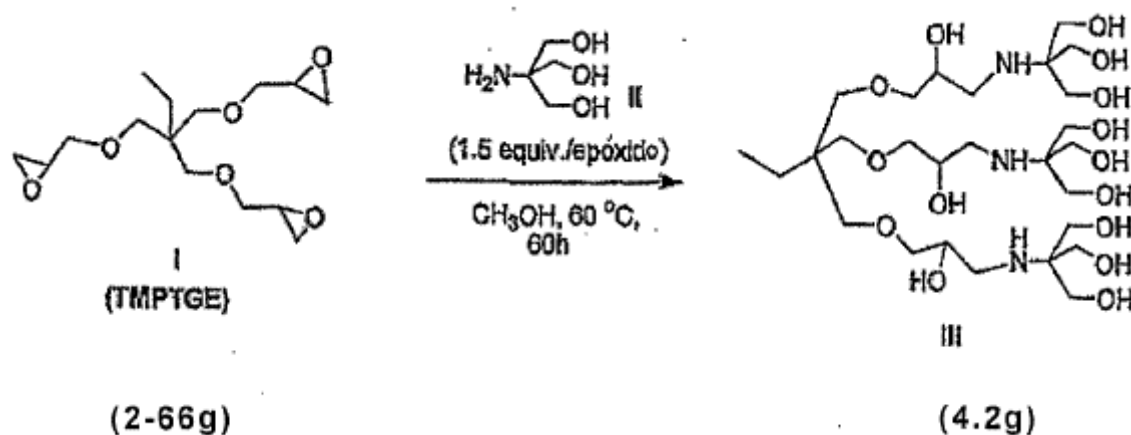
5  $^1\text{H}$  RMN: (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0.86 (t,  $J = 7.20$  Hz, 3H), 1.42 (q,  $J = 6.90$  Hz, 2H), 2.64 (dd,  $J = 7.80$  &  $8.10$  Hz, 3H), 2.78 (dd,  $J = 3.60$  &  $3.60$  Hz, 3H), 3.34 (s, 6H), 3.35 (s, 6H), 3.41 (d, 5.10 Hz, 6H), 3.48 (s, 1H, OH), 3.50 (s, 1H, OH), 3.53 (d,  $J = 3.00$  Hz, 12H), 3.58 (s, 1H, OH), 3.67 (bt,  $J = 3.00$  Hz, 3H, 3 x NH), 3.79 (sexteto,  $J = 3.60$  Hz, 3H), 4.81 (s, 9H, 9 x OH); y

$^{13}\text{C}$  RMN: (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 86.91, 22.72, 43.41, 44.34, 59.83, 61.49, 70.07, 71.57, 74.27; y

10 IR(puro):  $\nu_{\text{max}}$  3354, 2919, 2873, 1460, 1424, 1408, 1367, 1296, 1234, 1106, 1029, 866, 773  $\text{cm}^{-1}$ .

MALDI-TOF MS: Calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_{15}$ ; 665 y encontrado 689 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

El siguiente esquema 8 ilustra esta reacción:



Esquema 8

15 Ejemplo 5: Apertura de anillo usando morfolina: amina secundaria alternativa

[(C) =TMPTGE; (IF1) = OH; (EX1) = Morfolina; (TF) = éter cíclico]

A una solución agitada de 1.044 g de morfolina II-d (12 mmol) en 8 mL de metanol seco a temperatura ambiente, se adicionaron 0.604 g de triglicidiléter de trimetilopropano I (2 mmol) en 2 mL de metanol seco todo de una vez. El avance de la reacción se monitoreo mediante TLC. Después de haberse agitado por 3 horas, TLC mostró el consumo completo de TMPTGE. Se continuó agitando a temperatura ambiente por una noche. Se retiró el solvente en un evaporador giratorio a presión reducida y se secó a alto vacío para retirar el exceso de morfolina y dar un líquido incoloro, transparente. La mezcla de reacción cruda se purificó a través de cromatografía de columna en gel de sílice (8.5" de altura x 1.25" de ancho) incrementando la cantidad de metanol en cloroformo (5-10% de MeOH en  $\text{CHCl}_3$ ). El rendimiento para III-d + IV-d fue del 25% y 800 mg, los cuales también contenían los productos III-d y IV-d junto con algún material no identificado (71 % de rendimiento). El rendimiento total es de 96%. III-d + IV-d (mezcla de dos compuestos) = 221 mg III-d (fracción pura) = 66 mg.

Los espectros para III-d son:

30  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.81 (t,  $J = 7.50$  Hz, 3H), 1.36 (q,  $J = 7.50$  Hz, 2H), 2.32 - 2.43 (m, 12H), 2.52 - 2.59 (quinteto,  $J = 4.50$  Hz, 6H), 3.28 - 3.47 (m, 12 H), 3.52 (s, 3H, OH), 3.64 - 3.71 (m, 12H), 3.87 (quinteto,  $J = 4.50$  Hz, 3H); y

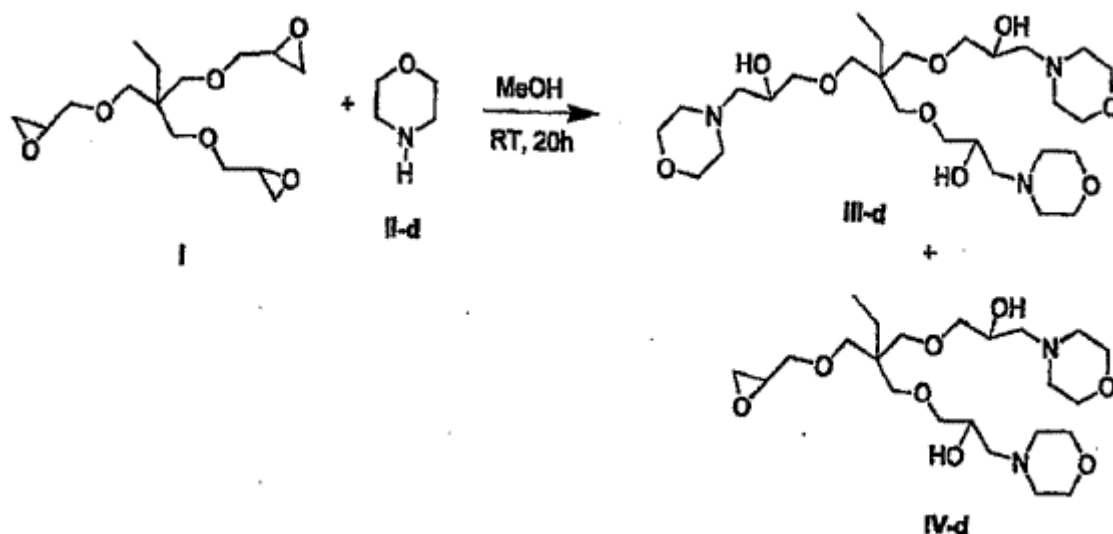
$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.91, 23.39, 43.61, 54.10, 61.54, 66.41, 67.09, 72.22, 74.02; y

MALDI-TOF: Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_9$  563, encontrado 587 (WNa) amu.

Los espectros para IV-d son:

MALDI-TOF: Calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8$  476, encontrado 500 (WNa) amu (fracción II).

El esquema 9 ilustra esta reacción:



Esquema 9

Ejemplo 6: núcleo tetrafuncional con ramificación trifuncional

5 A. Tapado de un tetra epóxido con piperazina, núcleo

[(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (TF) = Amina]

A un matraz de 500 mL de fondo redondo que contenía una barra de agitación grande se adicionaron 26 g de piperazina (310 mmol, 8 equivalentes por epóxido) (Aldrich) y 45 g de metanol. A esta mezcla homogénea se  
 10 adicionó gota a gota durante 5 minutos una mezcla de 3.5 g de éter tetraglicidilo de pentaeritritol (9.71 mmol, 38.8 mmol de epóxido) (hecho según el ejemplo A) en 10 g de metanol. Esta mezcla fue agitada durante 24 horas a 25 °C bajo N<sub>2</sub>. Los volátiles se retiraron con un evaporador giratorio para dar un residuo sólido blanco. Este residuo fue  
 15 destilado de piperazina usando un aparato de destilación de bulbo a bulbo a alto vacío y 140 °C durante 30-40 minutos. El residuo resultante en el recipiente contenía una pequeña cantidad de piperazina tal como se determinó por TLC (NH<sub>4</sub>OH al 30% en MeOH). Esta piperazina residual se retiró mediante tres destilaciones azeotrópicas  
 20 usando 30 mL de metanol y 90 mL de tolueno. Este producto fue secado con alto vacío por una noche a 25 °C para dar 6.7 g (97% de rendimiento) del producto deseado. Una TLC de esta mezcla (NH<sub>4</sub>OH al 30% en MeOH) indicó algunos oligómeros. Una alícuota de esta mezcla (700 mg) fue purificada mediante cromatografía de exclusión de tamaño usando Sephadex LH-20 en MeOH. Después de que se tomó el volumen vacío, se recolectaron 48 fracciones de 8 mL cada una. Las fracciones 1-3 estaban vacías, las fracciones 4-7 contenían oligómeros solamente y la fracción 8 era una mezcla de producto y oligómeros. Las fracciones 9-48 contenían producto y se recolectaron y se liberaron los volátiles para dar 400 mg del producto.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.36-2.44 (bm, 2H), 2.53 - 2.60 (bm, 2H), 2.82 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.88 (m, 2H); y

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 845.62, 46.02, 46.02, 54.72, 61.52, 66.18, 70.49, 74.27 y

MALDI-TOF: Calc. 704.5, encontrado 705 amu.

25 B. Adición de reactivos de célula ramificada de epóxido tetrafuncional a núcleo de piperazina tetrafuncional y tapado con piperazina: dendrímero de poli(amino-alcohol-éter) G = 1

[(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (TF) = Amina]

A un matraz de fondo redondo de 25 mL que contiene una barra agitadora se añadieron 2.45 gramos de tetraglicidil-  
 30 éter de pentaeritritol (6.8 mmol, 5.44 equivalentes por NH) (hecho mediante el Ejemplo A) en 8 mL de metanol. A esta mezcla se adicionó una mezcla de 200 mg de pentaeritritol tetra(2-hidroxiopropil-3-piperazina) (3.1 x10<sup>-4</sup> mol, 1.25 mmol de NH) (hecho mediante el Ejemplo 6A) en 3 gramos de metanol por goteo durante aproximadamente 5 minutos. Esta mezcla se agitó durante 8.5 horas a 25°C bajo N<sub>2</sub>. Esta mezcla se adicionó por goteo durante aproximadamente 5 minutos a un matraz de fondo redondo de 250 mL que contiene una barra agitadora, 35 gramos

de piperazina (406 mmol, 15 equivalentes por epóxido) y 70 gramos de metanol. Esta mezcla resultante se agitó a 25°C durante 18 horas bajo N<sub>2</sub>. Los volátiles se retiraron de esta mezcla usando un evaporador giratorio para dar un residuo sólido blanco. La piperazina excedente se retiró del material de la reacción crudo usando un aparato de destilación bulbo a bulbo a alto vacío y una temperatura de recipiente de 140°C durante aproximadamente una hora o hasta que el residuo en el recipiente fuera una película clara homogénea en el interior del matraz. Este residuo crudo llegó a 5.0 gramos. Este material se disolvió en 100 gramos de metanol, se colocó en una membrana de celulosa regenerada 1K y se dializó durante 48 horas en un recipiente de 2 litros con cuatro cambios de dializado. Una TLC (30% NH<sub>4</sub>OH en MeOH) indicó la presencia de algún material con peso molecular más bajo en la mezcla. Los volátiles se retiraron del retentado para dar 1.3 gramos del producto (teoría: 992 mg). Una TLC del dializado que se había liberado completamente de volátiles indicó que nada del producto deseado había migrado a través de la membrana con MeOH. El material se dializó otras 24 horas. Una TLC de este material mostró una remoción casi completa del residuo de peso molecular más bajo. El retentado se liberó de volátiles para dar 900 mg de producto. Para retirar por completo todas las impurezas de bajo peso molecular, el material se dializó adicionalmente en agua desionizada durante 24 horas. Una TLC del retentado mostró la remoción completa de residuo de bajo peso molecular y mostró una mancha. El peso de este material llegó a 360 mg (36% rendimiento). Una TLC del dializado acuoso liberado de volátiles indicó una cantidad significativa de producto que había migrado a través de la membrana con las impurezas de bajo peso molecular para dar un peso de 520 mg (aproximadamente 45% de rendimiento); y

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.3-2.7 (m, 21H), 2.7-2.8 (bt, 43H), 3.34 (s, H), 3.38 (s, H), 3.45 (bt, 43H), 3.89 (bm, 22H); y

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 46.21, 46.78, 46.92, 54.61, 55.46, 62.58, 63.19, 68.55, 68.65, 71.27, 75.54, y

MALDI-TOF: Calc. 3180, encontrado 3143 amu.

C. Adición de reactivo de célula ramificada de epóxido tetrafuncional a piperazina funcionalizada: dendrímero de poli(aminoalcohol-éter)

25 [(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (IF4) = OH; (BR2) = PETGE; (IF5) = OH; (EX3) = Piperazina; (TF) = Amina]

A un matraz con fondo redondo de 25 mL que contenía una barra de agitación se añadieron 2.8 gramos de tetraglicidil-éter de pentaeritritol (7.8 mmol, 10 equivalentes por NH) (hecho mediante el Ejemplo 6A) y 8 gramos de metanol. A esta mezcla agitada se añadieron 200 mg de poli(aminoalcohol-éter) dendrímero, núcleo de pentaeritritol, G = 1, superficie de piperazina (6.3x10<sup>-5</sup> mol, 7.6x10<sup>-4</sup> mol de NH) (hecho mediante el Ejemplo 68) en 3 gramos de metanol durante aproximadamente 5 minutos. Esta mezcla se agitó durante 24 horas a 25 °C bajo N<sub>2</sub>. Esta mezcla se adicionó por goteo durante aproximadamente 5 minutos a una mezcla agitada de 40 gramos de piperazina (464 mmol, 15 equivalentes por epóxido) disuelta en 80 mL de metanol a 25°C. Esta mezcla se agitó durante 24 horas. Los volátiles de esta mezcla resultante se retiraron en un evaporador giratorio para dar un residuo sólido blanco. La piperazina se retiró del residuo crudo usando un aparato de destilación bulbo a bulbo a alto vacío y a 140°C durante 1 hora hasta que el residuo en el recipiente era un material viscoso claro. Este residuo crudo que pesaba 5.65 gramos se disolvió en 20 gramos de metanol y se adicionó a una columna Sephadex LH-20 en MeOH. Se tomaron fracciones de 500 mL de volumen vacío y de 3x25 mL. Se observó el producto en las últimas dos fracciones de volumen vacío tal como se observó mediante la TLC (30% NH<sub>4</sub>OH en MeOH) sin la presencia visible de material de bajo peso molecular. Después del volumen vacío se tomó un total de 49 fracciones de 15 mL cada una. Se observó producto puro en las fracciones 1-7, combinado con los dos volúmenes vacíos y liberados de volátiles para dar 390 mg de producto. El material de peso molecular más bajo se mezcló con el producto en las fracciones 8-21. Éstas se combinaron, se liberaron de volátiles y se dializaron en una membrana de celulosa regenerada 1K con 3 cambios de dializado (2 litros cada una). El retentado se liberó de volátiles para dar 200 mg de producto. Las fracciones 22-49 no contenían producto y solamente material de peso molecular más bajo. Estas fracciones se liberaron de volátiles para dar 4.5 gramos. El peso total del producto llegó a 590 mg (88% rendimiento). Una PAGE de este producto en un gel homogéneo de 15% con 0.1 % de SDS mostró una banda correspondiente a una G = 4, núcleo EDA, dendrímero TRIS PAMAM (peso molecular = 18000) (Dendritic Nanotechnologies, Inc.) de un dendrímero PAMAM escalera G = 2-6 y el dímero de G = 1. Se observó otra banda que migró en el gel a un punto que correspondía al centro entre G = 5 y 6 en la escalera. Esta banda probablemente es un dímero de G = 2. Se observó más material en la parte superior de la franja que no había migrado. Se encontraron los siguientes espectros:

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 46.28, 46.98, 54.69, 55.58, 62.66, 63.28, 68.52, 68.72, 71.32, 75.30, 75.61.

D. Adición de reactivo de célula ramificada de epóxido tetrafuncional a piperazina funcional G = 2 con tapado de piperazina: dendrímero de poli(aminoalcohol-éter), G = 3

55 [(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (IF4) = OH; (BR2) = PETGE; (IF5) = OH; (EX3) = Piperazina; (IF6) = OH; (BR3) = PETGE; (IF7) = OH; (EX4) = Piperazina; (TF) = Amina]

5 A un matraz de fondo redondo de 50 mL que contiene una barra agitadora se añadieron 5.2 gramos de tetraglicidil-éter de pentaeritritol (hecho mediante el Ejemplo A) en 15 mL de metanol. A esta mezcla agitada se adicionó por goteo durante aproximadamente 5 minutos 200 mg de dendrímero de poli(aminoalcohol-éter), G=2, superficie de piperazina ( $1.88 \times 10^{-5}$  mol,  $6.7 \times 10^{-4}$  mol de NH) (hecho mediante el Ejemplo 6C) en 3 gramos de metanol. Esta mezcla se agitó durante 24 horas a 25°C bajo N<sub>2</sub>. Esta mezcla resultante se adicionó por goteo durante aproximadamente 10 minutos a una mezcla de 73 gramos de piperazina (847 mmol, 15 equivalentes por epóxido) en 140 mL de metanol a 25°C. Después de 24 horas, el metanol se retiró usando un evaporador giratorio para dar un residuo sólido blanco.

10 La piperazina se retiró usando un aparato de destilación bulbo a bulbo a alto vacío y 140°C durante una hora o hasta que el residuo del recipiente estuviera claro y viscoso. El peso de este material llegó a 10.2 gramos. Este material se disolvió en 30 gramos de metanol y se adicionó a una columna Sephadex LH-20 en MeOH. Después del volumen vacío, se encontró que las primeras 9 fracciones contenían producto no contaminado por material de peso molecular más bajo como se determinó mediante la TLC (30% NH<sub>4</sub>OH en MeOH). Estas fracciones recolectadas se liberaron de volátiles para dar 820 mg (80% rendimiento) de producto. Las fracciones 10-22 contenían producto que estaba contaminado por material de peso molecular más bajo. Se encontraron los siguientes espectros:

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 46.29, 46.89, 47.00, 54.70, 55.59, 62.67, 63.29, 68.53, 68.73, 70.41, 71.34, 74.06, 75.45, 75.62.

E. Adición de reactivo de célula ramificada de epóxido tetrafuncional a piperazina funcional G = 1 a partir de dendrímero de poli(aminoalcohol-éter) con tapa de piperazina, G =: 2 [remoción del epóxido excedente con diálisis]

20 [(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (IF4) = OH; (BR2) = PETGE; (IF5) = OH; (EX3) = Piperazina; (IF6) = OH; (BR3) = PETGE; (IF7) = OH; (EX4) = Piperazina; (TF) = Amina]

25 A un matraz de fondo redondo de 50 mL que contiene una barra agitadora se añadieron 5.7 gramos de tetraglicidil-éter de pentaeritritol (15.8 mmol, 16 equivalentes por NH) (hecho mediante el Ejemplo A) y 20 gramos de metanol. A esta mezcla agitada se adicionó, por goteo durante 5 minutos, 260 mg de dendrímero de poli(aminoalcohol-éter), G = 1, superficie de piperazina ( $8.2 \times 10^{-5}$  mol,  $9.8 \times 10^{-4}$  mmol de NH) (hecho mediante el Ejemplo 6B) en 5 gramos de metanol. Esta mezcla se agitó durante 24 horas a 25°C. Esta mezcla se diluyó hasta aproximadamente 100 mL con metanol para dar una solución con 5% de sólidos que se colocó en una membrana de celulosa regenerada, 1K, y se dializó durante 24 horas en 2 litros de metanol con dos cambios de dializado. Esta mezcla de retentado se adicionó a 75 gramos de piperazina (848 mmol, 341 equivalentes por epóxido) en 140 gramos de metanol. Esta mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron mediante un evaporador giratorio para dar un sólido blanco. La piperazina se retiró mediante un aparato de destilación bulbo a bulbo a alto vacío a 14°C durante una hora para dar un material viscoso opaco que no era muy soluble en metanol. La agitación de esta mezcla en metanol durante 16 horas seguida por la filtración y la evaporación de volátiles del filtrado dio 360 mg (teórico 1.2 g) del material deseado.

F. Adición de reactivo de célula ramificada de epóxido tetrafuncional a piperazina funcional G = 1 con tapa de piperazina: dendrímero de poli(amino alcohol-éter), G = 2, (C) = pentaeritritol, (TF) = piperazina [apagado]

40 [(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (IF4) = OH; (BR2) = PETGE; (IF5) = OH; (EX3) = Piperazina; (IF6) = OH; (BR3) = PETGE; (IF7) = OH; (EX4) = Piperazina; (TF) = Amina]

45 A un matraz de fondo redondo de 50 mL que contiene una barra agitadora se añadieron 4.9 g de tetraglicidil-éter de pentaeritritol (13.6 mmol, 10 equivalentes por epóxido) y 20 g de metanol. A esta mezcla rápidamente agitada se añadieron 360 mg de dendrímero de poli(amino alcohol-éter), G = 1, superficie de piperazina ( $1.13 \times 10^{-4}$  mol, 1.36 mmol NH) (hecho mediante el Ejemplo 68) en 3 gramos de metanol durante aproximadamente 5 minutos. Esta mezcla se selló bajo N<sub>2</sub> y se agitó a 25°C durante 6 horas. Esta mezcla se adicionó a 250 gramos de piperazina (2.9 mol, 50 equivalentes por epóxido) en 250 gramos de metanol durante aproximadamente 10 minutos. Esta mezcla se agitó durante 18 horas a 25 °C bajo N<sub>2</sub>. Los volátiles se retiraron mediante un evaporador giratorio para dar un sólido blanco. La piperazina se retiró usando un aparato de destilación bulbo a bulbo a 140°C con alto vacío para dar 10 gramos de un material claro viscoso. Este material se disolvió en 30 gramos de metanol y se purificó en una columna Sephadex LH-20 en metanol. Se encontró que las fracciones 1-9 contenían producto puro y las fracciones 10-19 eran de producto y material de bajo peso molecular mezclados, como se determinó mediante la TLC (30% NH<sub>4</sub>OH en MeOH). Las fracciones recolectadas 1-9 fueron liberadas de volátiles con un evaporador giratorio y alto vacío para dar 950 mg (80% rendimiento) de un material claro viscoso. Las fracciones 10-19 recolectadas fueron liberadas de volátiles para dar 1.6 gramos. Este material se dializó en metanol usando una membrana de celulosa regenerada 1K hasta que se retiró el material de bajo peso molecular para dar 150 mg de producto puro.

G. Adición de reactivo de célula ramificada de epóxido tetrafuncional a piperazina funcionalizada G = 1 con tapa de piperazina: dendrímero de poli(aminoalcohol-éter), G = 2 [ultrafiltración para retirar el excedente de epóxido]

[(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (IF4) = OH; (BR2) = PETGE; (IF5) = OH; (EX3) = Piperazina; (IF6) = OH; (BR3) = PETGE; (IF7) = OH; (EX4) = Piperazina; (TF) = Amina]

5 A un matraz de fondo redondo de 50 mL que contiene una barra agitadora se añadieron 4.2 gramos de tetraglicidil-éter de pentaeritritol (11.6 mmol, 16 equivalentes por NH) (hecho mediante el Ejemplo A) y 15 gramos de metanol. A esta mezcla homogénea se añadieron 200 mg de dendrímero de poli(amino alcohol-éter), núcleo de pentaeritritol, G = 1, superficie de piperazina ( $6.29 \times 10^{-5}$  mol,  $7.55 \times 10^{-4}$  mol de NH) (hecho mediante el Ejemplo 68) en 3 gramos de metanol, por goteo durante aproximadamente 5 minutos. Esta mezcla se agitó durante 4 horas a 25°C. Esta mezcla se diluyó con 100 mL de metanol para dar un 5% peso/peso de solución y se ultrafiltró en un aparato de ultrafiltración de flujo tangencial de acero inoxidable en metanol a 20 psi (138 kPa) con temperatura estabilizante a 35°C. Se recolectó el permeado durante 2.75 horas hasta un volumen de 225 mL para 1.4 recirculaciones. Esta mezcla se adicionó luego por goteo durante 10 minutos a 75 gramos de piperazina (871 mmol) en 140 gramos de metanol. Esta mezcla se agitó durante 18 horas a 25°C. Los volátiles se retiraron en un evaporador giratorio para dar un residuo sólido blanco. La piperazina se retiró mediante un aparato de destilación bulbo a bulbo a 140°C y alto vacío durante una hora para dar un residuo claro, viscoso de 6 gramos. El residuo no fue un líquido claro viscoso sino un sólido poroso que no fue soluble en metanol después de unos cuantos minutos de agitación. Esta mezcla se agitó en 100 mL de metanol durante 20 horas a 25°C. El líquido claro se decantó y los volátiles se evaporaron para dar 360 mg. Este material se purificó usando Sephadex LH-20 en metanol con fracciones de 8 mL cada una, monitoreadas con la TLC (30%  $\text{NH}_4\text{OH}$  en MeOH). Las fracciones 1-9 contenían el producto deseado como se determinó mediante PAGE llegando hasta 260 mg con considerable material oligomérico presente en la línea básica de la PAGE.

H. Adición de reactivo de célula de rama epóxido tetrafuncional a piperazina funcional G = 1 con piperazina de tapa [control de temperatura del retentado]

25 [(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (IF4) = OH; (BR2) = PETGE; (IF5) = OH; (EX3) = Piperazina; (IF6) = OH; (BR3) = PETGE; (IF7) = OH; (EX4) = Piperazina; (TF) = Amina]

30 A un matraz de fondo redondo de 50 mL que contiene una barra agitadora se añadieron 3.80 gramos de tetraglicidil-éter de pentaeritritol (10.5 mmol, 15 equivalentes por NH) (hecho mediante el Ejemplo A) y 12 gramos de metanol. A esta mezcla homogénea, rápidamente mezclada se añadieron 180 mg de dendrímero poli(amino alcohol-éter), G = 1, núcleo de pentaeritritol ( $5.66 \times 10^{-5}$  mol,  $6.8 \times 10^{-4}$  mol de NH) (hecho mediante el Ejemplo 68) en 3 gramos de metanol. Esta mezcla se agitó durante 4 horas a 25 °C en un recipiente sellado bajo  $\text{N}_2$ . Esta mezcla se adicionó a un aparato de ultrafiltración de flujo tangencial que contenía membrana de celulosa regenerada 1K en metanol, manteniendo el volumen del retentado en 80 mL, aproximadamente 5% peso/peso, y la temperatura entre 25-27°C. Un total de 280 mL de permeado se obtuvo (4.5 horas) durante 3.4 recirculaciones. El permeado se liberó de volátiles para dar 1.9 gramos (50% recuperación). El retentado se retiró y el dispositivo de ultrafiltración se lavó con 3x80 mL de metanol. Las soluciones combinadas se añadieron por goteo durante 15 minutos a una mezcla de 75 gramos de piperazina (871 mmol) en 140 gramos de metanol. Esta mezcla resultante se agitó a 25°C durante 18 horas. Los volátiles se retiraron de esta mezcla para dar un sólido blanco. La piperazina se retiró de la mezcla usando una destilación bulbo a bulbo a 140°C y alto vacío durante una hora para dar 4 gramos de un residuo claro viscoso. Esta mezcla se disolvió en 9 gramos de metanol, se purificó en una columna de exclusión por tamaño Sephadex LH-20 en metanol. Después de que se tomó un volumen vacío de 575 mL, se recolectaron 48 fracciones de 8 mL cada una. Se observó producto puro en las fracciones 1-12 y se liberaron de volátiles para dar 540 mg (90% de rendimiento) de producto. Se recolectaron fracciones mixtas de producto y tetra(2-hidroxiopropil-3-piperazina)éter de pentaeritritol en las fracciones 13-22 y se dializaron en metanol con una membrana de celulosa regenerada para dar 40 mg (6%). Se recolectó tetra(2-hidroxiopropil-3-piperazina)éter de pentaeritritol esencialmente puro en las fracciones 23-32 para reciclar.

Ejemplo 7: Núcleo tetrafuncional con ramificación trifuncional usando aminas monoprotegidas en reacción de apertura de anillo de epóxido

50 A. Tapado de tetraepóxido con piperazina monoprotegida, núcleo: dendrímero de poli(éter- hidroxiaminas), G = 0, a partir de tetraglicidiléter de pentaeritritol (PETGE) y carboxilato de etil-N-piperazina

[(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = carboxilato de etil piperazina; (TF) = carboxilato]

55 Carboxilato de etil-N-piperazina (6.32 g, 40 mmol, 1 equivalente por epóxido) y 40 mL de metanol se pusieron en un matraz de fondo redondo de 100 mL, equipado con barra de agitación. El tetraglicidil-éter de pentaeritritol (PETGE) (3.6 g, 10 mmol) se disolvió en 10 mL de metanol y se adicionó a la solución agitada anterior por goteo durante un periodo de 20 minutos mediante un embudo gotero. Después de ser agitado durante 2 horas, el TLC mostró el consumo completo de PETGE,  $R_f = 0.80$  (3:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) y se usaron vapores de yodo para visualizar los puntos. Continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó el solvente en un evaporador giratorio, lo cual dio un líquido incoloro. Trazas de carboxilato de etil-N-piperazina se destilaron mediante el aparato

de destilación de Kugelrohr a 180°C en 20 minutos, lo que dio un dendrímero de superficie de éster (G=O) 2, 9.47 gramos (95%) como líquido viscoso.

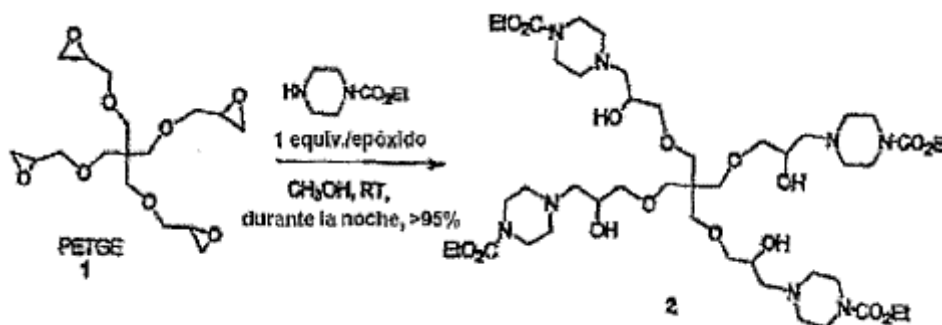
$^1\text{H}$  RMN: (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.24 (t,  $1=6.90$  Hz, 12H), 2.36-2.55 (m, 24H), 3.29-3.49 (m, 36H), 3.89 (quinteto,  $J=4.80$  Hz, 4H), 4.10 (q,  $J=7.20$  Hz, 8H); y

5  $^{13}\text{C}$  RMN: (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  13.80, 43.50, 45.80, 53.42, 61.31, 61.53, 67.55, 70.15, 74.30, 155.95; y

IR (puro):  $\lambda_{\text{max}}$  3446, 2975, 2863, 2801, 1695, 1536, 1456, 1424, 1378, 1352, 1244, 1116, 1034, 876, 830, 758  $\text{cm}^{-1}$ ; y

MALDI-TOF:  $\text{C}_{45}\text{H}_{84}\text{N}_5\text{O}_{16}$  Calc. 993, encontrado 1017 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

El siguiente Esquema 10 ilustra esta reacción anterior:



10

Esquema 10

B. Desprotección del núcleo tetraepóxido tapado del Ejemplo 7A, hidrólisis del dendrímero de superficie de éster, G = O, con KOH

[(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (TF) = Amina]

15 El dendrímero (G=O) (9.4 g, 9.46 mmol) (hecho según el ejemplo 7A) se puso en un matraz de fondo redondo de 250 mL, y se disolvió en 85 mL de metanol. El matraz fue equipado con una barra agitadora. Una solución de hidróxido de potasio, 45% (28.2 gramos de KOH (90%) se disolvieron en 56.4 mL de agua) se adicionó a la solución agitada anterior a temperatura ambiente. El matraz se dispuso con un condensador de reflujo y se mantuvo en un baño de aceite precalentado a 85-90°C. El avance de la reacción fue monitoreada mediante TLC. Después de 2  
20 horas, la TLC indicó tres puntos y se continuó el calentamiento durante la noche. El producto mostró un punto rosa al exponerse a una solución de ninhidrina. ( $R_f = 0.17$  en 50%  $\text{NH}_4\text{OH}$  en MeOH). El solvente y el agua se retiraron en un evaporador giratorio bajo, presión reducida, lo cual dio un líquido espeso. Este líquido se transfirió a un embudo separador y se extrajo con DCM (3x50 mL). La capa de DCM se encontró en la parte superior. Capas de DCM combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtraron a través de Celite (1 centímetro de altura) y la Celite se lavó minuciosamente con DCM. El DCM se retiró en un evaporador giratorio, lo cual dio el dendrímero (G=O) 3, como un líquido viscoso incoloro (6.01 g, 90% de rendimiento). Dio un sólido higroscópico después de secarse a alto vacío durante 2 horas. Este material se encontró muy puro desde sus datos espectroscópicos y se usó en posterior  
25 síntesis sin purificación adicional.

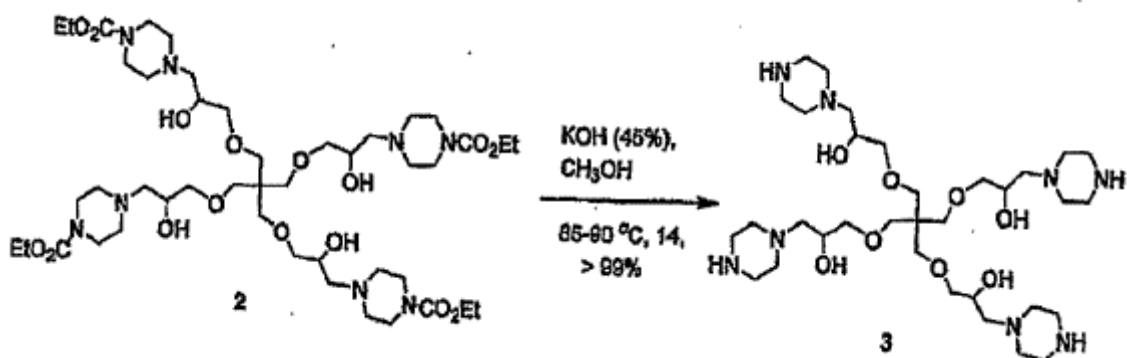
30  $^1\text{H}$  RMN: (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  3.46 (s, 8H), 3.39 (d,  $J=2$ , 10 Hz, 8H), 2.84 (t,  $J=4.80$  Hz, 16H), 2.51 (bs, 16H), 2.41 (d,  $J=3.90$  Hz, 8H), 2.40 (s, 4H, NH), 2.37 (s, 4H, OH), 3.89 (sexteto,  $J=4.80$  Hz, 4H); y

$^{13}\text{C}$  RMN: (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  45.06, 45.80, 54.33, 62.07, 67.37, 70.14, 74.41; y

IR (Puro):  $\lambda_{\text{max}}$  3456, 2936, 2817, 1595, 1457, 1319, 1111, 1005, 859, 732, 697  $\text{cm}^{-1}$ , y

MALDI-TOF:  $\text{C}_{33}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_8$  Calc. 704, encontrado 727 ( $M^+\text{Na}$ ), 743 ( $M^+\text{K}$ ) amu.

El siguiente Esquema 11 ilustra la reacción anterior:



Esquema 11

C. Adición de reactivo de célula ramificada de epóxido tetrafuncional a piperazina funcional G = 0 y tapa de piperazina monoprotectada: dendrímero de poli(éter-hidroxiamina) (G = 1.5)

5 [(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = carboxilato de piperazina; (TF) = Carboxilato]

10 El PETGE 1 (5.05 g, 14.04 mmol) y 35 mL de metanol se pusieron en un matraz de fondo redondo de 100 mL, de un solo cuello y equipado con una barra agitadora. El matraz se enfrió a 4°C con un baño de hielo. El dendrímero (G=0) (1.65 g, 2.34 mmol) (hecho según el ejemplo 7B) se disolvió en 10 mL de metanol y se adicionó a la anterior solución agitada por goteo durante un periodo de 20 minutos a través de un embudo gotero. El baño de hielo se retiró y la mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 horas. MALDI-TOF mostró señales de bis-, tri- y tetra-productos de adición. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días.

15 La mezcla de la reacción anterior se sometió entonces a ultrafiltración (1K) para retirar el excedente de PETGE al mismo tiempo que se mantenía la temperatura a 25°C. Después de seis reciclos (6 x 120 mL), la TLC indicó solamente trazas de PETGE que permanecían con el retentado. El retentado se transfirió a un matraz de fondo redondo (250 mL) y se apagó con carboxilato de etil-N-piperazina (1.5 equivalentes por epóxido). La mezcla de la reacción se concentró a 50 mL en un evaporador giratorio bajo presión reducida con mínimo calor (45°C). La mezcla de la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se retiró el excedente de carboxilato de etil-N-piperazina mediante ultrafiltración (1K) a temperatura ambiente (6 x 120 mL). El solvente se retiró del retentado en un evaporador giratorio a presión reducida, se secó a vacío alto, lo cual dio un sólido higroscópico.

20

D. Desprotección del grupo carboetoxilo tapado: hidrólisis del dendrímero de superficie de éster (G = 1) con KOH

[(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (TF) = Amina]

25 El dendrímero de superficie de éster (5.2 g) (hecho mediante el Ejemplo 7C) se puso en un matraz de fondo redondo de 250 mL, de un solo cuello y se disolvió en 47 mL de metanol. El matraz se equipó con una barra agitadora. KOH (90%) (15.6 g) se disolvió en 31 mL de agua y se adicionó en la solución agitada anterior a temperatura ambiente durante 5 minutos. El matraz se mantuvo en un baño de aceite previamente calentado (85-90 °C) y se calentó durante 22 horas. La TLC indicó que no quedó dendrímero de superficie de éster en este momento (G=0). El excedente de metanol se retiró en un evaporador giratorio y se extrajo la fase acuosa con DCM (3x150 mL). Los filtrados combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron a través de un lecho de Celite. La Celite se lavó minuciosamente con DCM y se evaporó en un evaporador giratorio, lo que dio un sólido higroscópico, luego se secó a alto vacío para dar el dendrímero de superficie de piperazina 4 (G=1) 1.7 gramos (27% de rendimiento).

30

Luego, este trabajo anterior se mejoró adicionalmente mediante acidificación de la mezcla de la reacción con HCl de 6N, seguida por filtración de KCl y ultrafiltración a través de 1K, lo cual dio >90% de rendimiento.

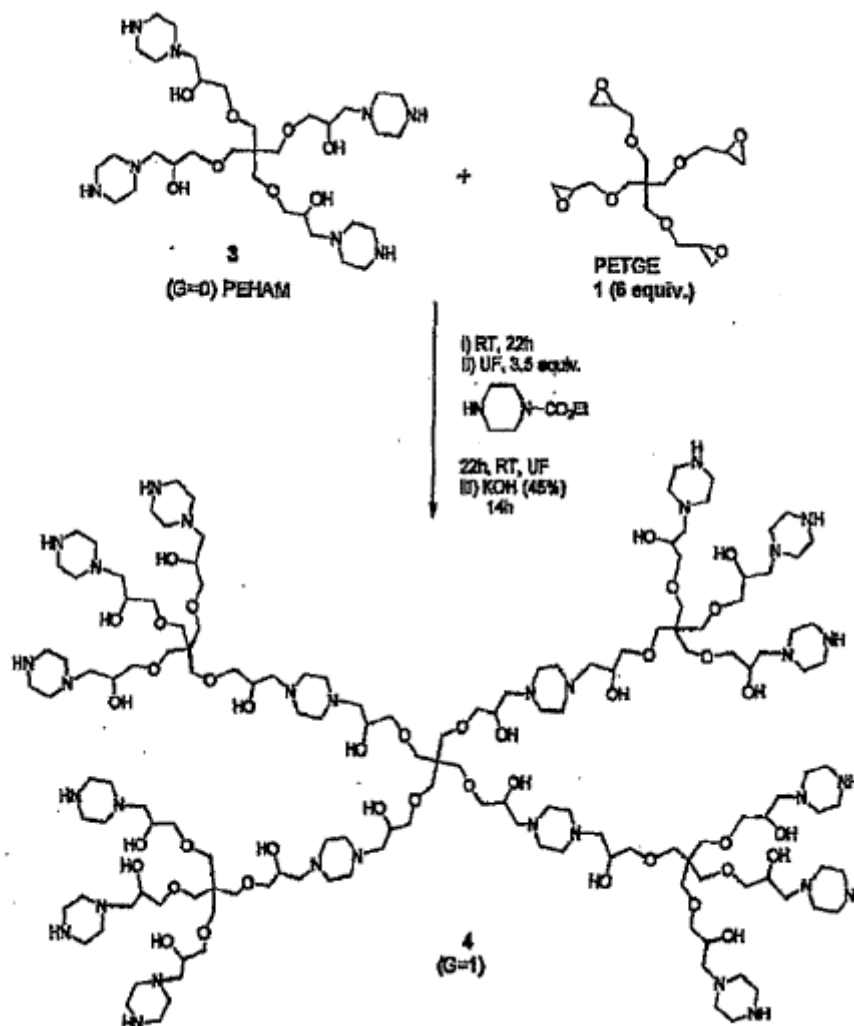
35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.37-2.46 (m, H), 2.51 (bs, H), 2.59 (bs, H), 2.84 (t, J = 3.90 Hz, H), 3.30 (m, H), 3.35 (bs, H), 3.45 (bs, H), 3.83-3.90 (quinteto, J = 5.40 Hz, 20H); y

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD+D<sub>2</sub>O (dos gotas): 844.97, 45.79, 53.40, 54.29, 58.37, 61.43, 62.06, 67.34, 67.54, 69.20, 70.11, 72.83, 74.16, 74.43; y

IR (Puro): λ<sub>max</sub> 3385, 2939, 2873, 2811, 1649, 1634, 1454, 1367, 1321, 1301, 1111, 1009, 963, 860, 830, 789 cm<sup>-1</sup>; y

MALDI-TOF:  $C_{149}H_{300}N_{32}O_{40}$  Calc. 3180, encontrado 3202.4 ( $M^+Na$ ) amu.

El siguiente Esquema 12 ilustra la reacción anterior:



Esquema 12

5 Ejemplo 8: Protección de aminoetil piperazina usando apertura de anillo de epóxido

A. Protección de aminoetil piperazina usando para tapar el epóxido tetrafuncional: una amina primaria

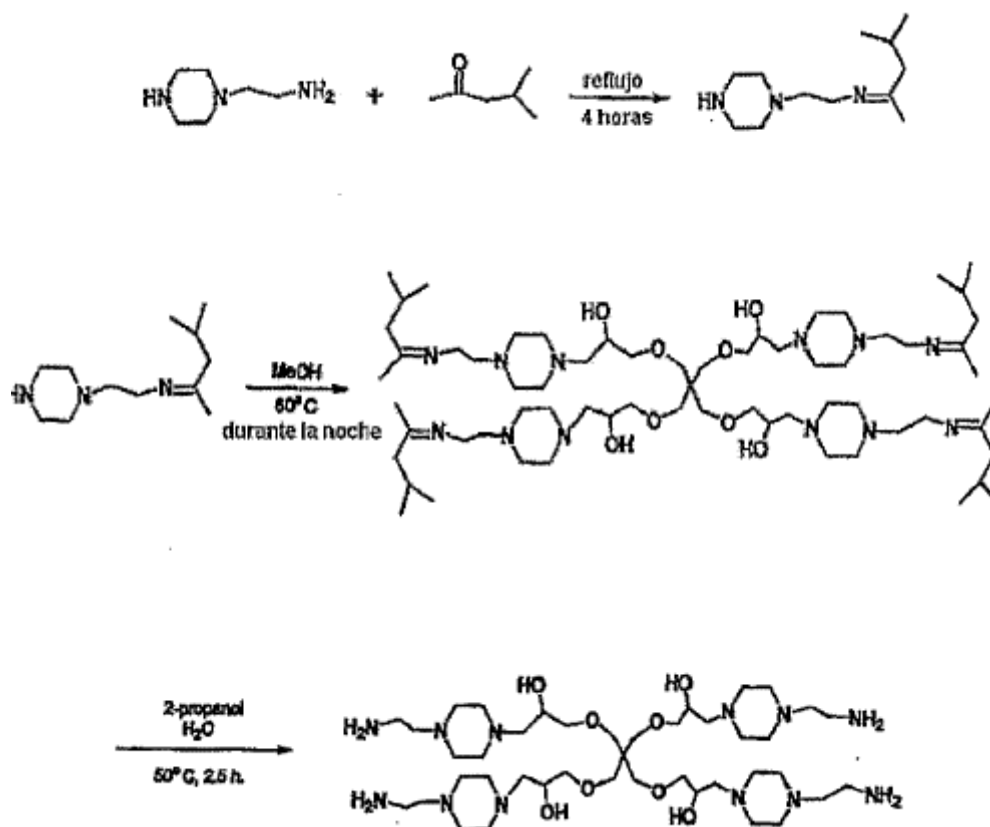
[(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Etil Piperazina; (TF) = Amina]

10 En un matraz de fondo redondo de 250 mL, equipado con una trampa y condensador Dean-Stark, se calentó una mezcla de 8.075 gramos de 1-(2-aminoetil) piperazina (0.0625mol) (Acros) en 4-metil- 2-pentanona (Aldrich) en reflujo bajo argón. Después que la cantidad teórica de agua (1.12 mL) formó un azeotropo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción (4 mL) se puso en un matraz de fondo redondo de 25 mL y se adició tetra-glicidil-éter de pentaeritrol (PETGE) (1.5 equivalentes de amina secundaria por epóxido) del Ejemplo B en 4 mL de metanol. La mezcla se calentó a 60°C durante la noche. Luego el solvente se retiró al vacío. Se añadieron 2-propanol (20 mL) y agua (3 mL) al residuo y se calentó la mezcla a 50°C durante 2.5 horas. El solvente se retiró para dar el producto como un aceite amarillo.

MALDI-TOF: 877.759 ( $M^+H$ ), 899.752 ( $M^+Na$ ), 748.621 (producto tri-sustituto) amu.

El siguiente Esquema 13 ilustra la reacción anterior:





Esquema 13

B. Protección de las aminas primarias de dietilentiamina y uso de amina secundaria para tapan el epóxido tetrafuncional: dos aminas primarias

5 [(C) = PETGE; (IF1) = OH; (BR1) = Diiminoamina; (TF) = Amina]

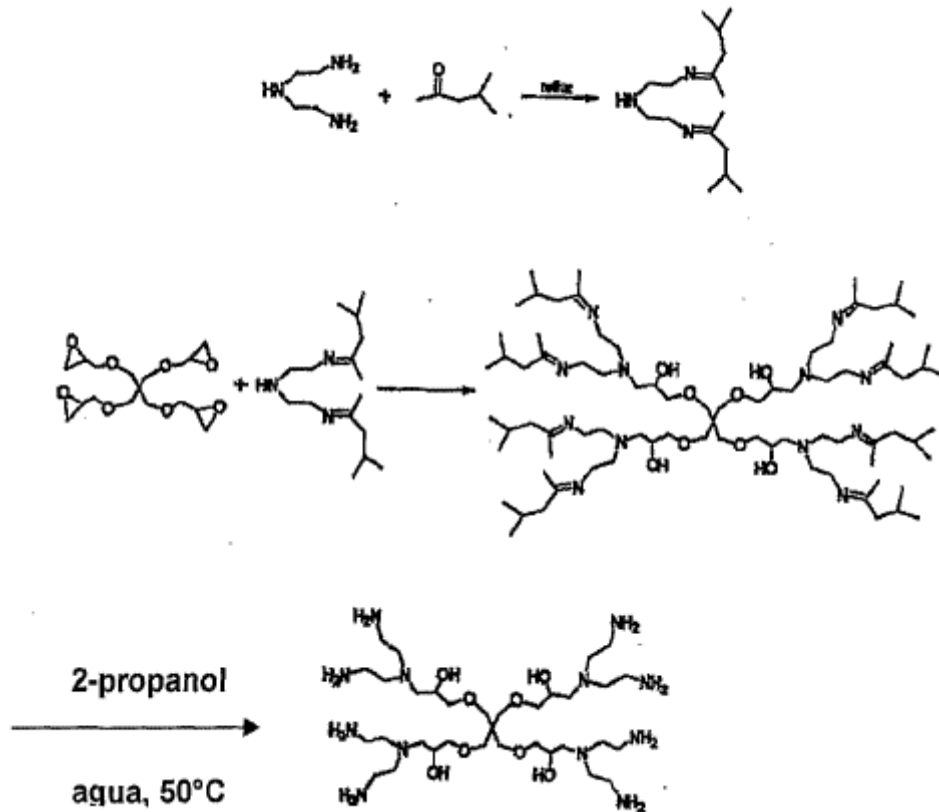
Dietilentiamina (6.563 g, 63.6 mmol) (Acros) y 125 mL de 4-metil-2-pentanona (Aldrich) se pusieron en un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con una trampa de Dean-Stark y se calentaron a  $140^\circ\text{C}$  bajo argón. Después de que la cantidad teórica de agua (2.20 mL) formó un azeotropo, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El peso de la mezcla es 77.37 gramos, que contiene 63.6 mmol de amina secundaria. La mezcla (12.16 gramos) se transfirió a un matraz de fondo redondo de 50 mL. El solvente se retiró mediante evaporación giratoria para dar un aceite. A este aceite se adicionó una solución de 360 mg de PETGE (1 mmol) (hecha mediante el Ejemplo B) en 5.5 mL de metanol seco. La reacción se calentó a  $75^\circ\text{C}$  durante 23 horas. El solvente se retiró y 25 mL de 2-propanol y 3.0 mL de agua se añadieron al residuo. La mezcla se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 2 horas. El solvente se retiró usando un evaporador giratorio. El excedente de dietilentiamina se retiró mediante destilación de Kugelrohr ( $150^\circ\text{C}$ ) para dar el producto como un aceite pegajoso ligeramente amarillo, que tiene los siguientes espectros:

10

15

MALDI-TOF: calculado 773, encontrado 795.784 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

El siguiente Esquema 14 ilustra esta reacción anterior:



Esquema 14

Ejemplo 9: Combinación de reacciones de apertura de anillo de epoxi/reactivos con adición de Michael

Reacciones/reactivos

5 A. Reacción de tetraepóxido con dialilamina: alilación de superficie

[(C) = PETGE; (IF1) = OH; (BR1) = dialilamina; (TF) = alilo]

A una solución de 816 mg de dialilamina (8.40 mmol) (Aldrich) en 4 mL de metanol se adicionó una solución de 360 mg de PETGE (1.0 mmol) (hecho mediante el Ejemplo B) en 1 mililitro de metanol. La mezcla se calentó a 60°C durante 64 horas. Luego el solvente se retiró para dar el producto como un aceite claro incoloro (657 mg, 89% rendimiento) que tiene los siguientes espectros:

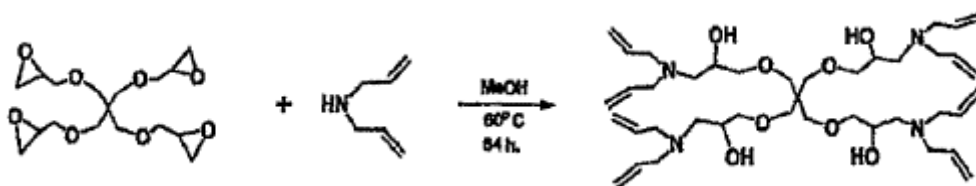
10

$^1\text{H}$  RMN (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.47 (m, 8H), 3.06 (q, 8H), 3.21 (q, 8H), 3.39 (m, 20H), 3.83 (4H), 5.15 (m, 16H), 5.81 (m, 8H);

$^{13}\text{C}$  RMN (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 845.54, 55.63, 56.86, 66.75, 70.54, 74.11, 117.73, 135.12, y

MALDI-TOF: Calc. 748, encontrado 749.588 ( $M^+H$ ), 771.583( $M^+Na$ ) amu.

15 El siguiente Esquema 15 ilustra esta reacción:



Esquema 15

B. Reacción de tetraepóxido con aziridina: reacción de amina secundaria

[(C) = PETGE; (IF1) = OH; (TF) = Aziridina]

5 A una solución de 913 mg de 2-metilaziridina (16 mmol) (Aldrich) en 2 mL de metanol se adicionó una solución de 360 mg de PETGE (1.0 mmol) (hecho mediante el Ejemplo 8) en 1 mililitro de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego el solvente se retiró para dar el producto, un aceite claro incoloro. (550 mg, 93% rendimiento).

MALDI-TOF: Calc. 588, encontrado 589.430 ( $M^+H$ ), 611.422 ( $M^+Na$ ) amu.

El siguiente Esquema 16 ilustra la reacción anterior:



10

Esquema 16

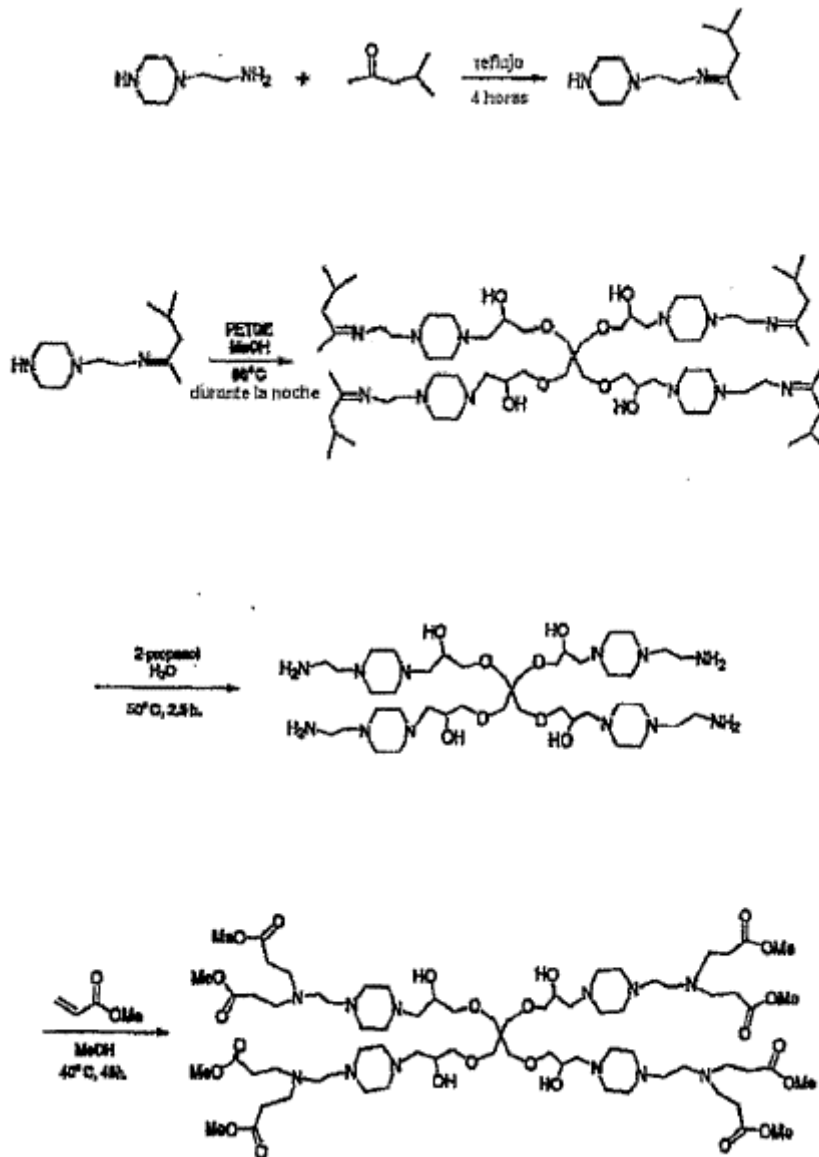
Ejemplo 10: Alquilación de Aminas

[(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Etil piperazina; (BR1) in situ = Acrilato de metilo; (TF) = éster metílico]

15 Acrilato de metilo (861 mg, 10 mmol) (Acros) se disolvió en 1.0 mililitro de metanol y se enfrió a 0°C. Luego se adicionó gota a gota una solución de la tetraamina previamente hecha (489 mg, 0.56 mmol) (hecha mediante el Ejemplo 8A) en 4 mL de metanol. Después de la adición, la reacción se dejó calentarse a temperatura ambiente. La mezcla se calentó entonces a 40°C por 48 horas. El solvente se retiró y dio el producto como un aceite amarillo pálido (820 mg, 89% rendimiento) que tenía los siguientes espectros:

MALDI: Calc. 1565, encontrado 1566.67 ( $M^+H$ ), 188.69 ( $M^+Na$ ) amu.

El esquema 17 ilustra esta reacción:



Esquema 17

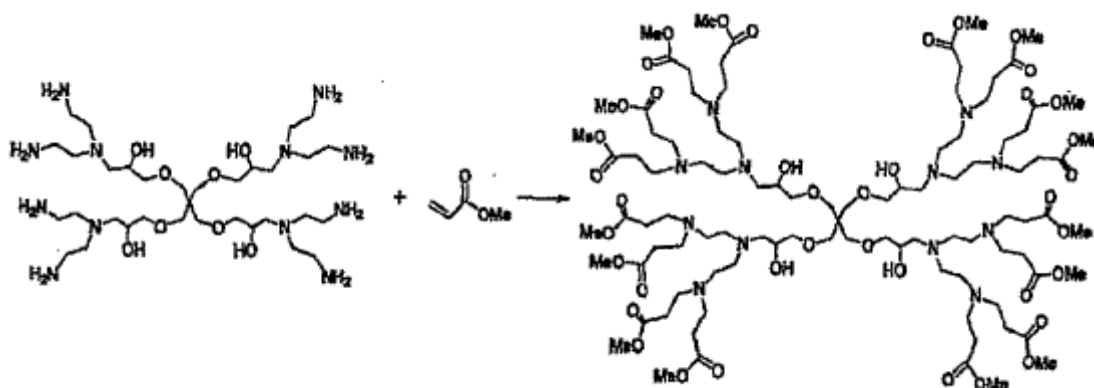
Ejemplo 11: Derivados éster de aminas primarias

[(C) = PETGE; (IF1) = OH; (BR1) = Dietilentriamina; (BR2) in situ = Acrilato de metilo; (TF) = éster de metilo]

- 5 Una solución de la octa-amina (hecha mediante el Ejemplo 88) en metanol se adicionó a la solución de acrilato de metilo (Acros) en metanol por goteo a 0°C (1.5 equivalente por NH). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se calentó entonces a 40°C durante 24 horas. Luego el solvente se retiró para dar el producto como un aceite amarillo, que tenía los siguientes espectros:

MALDI-TOF: Calc. 2146, encontrado 2169.662 ( $M^+Na$ ) amu.

- 10 El esquema 18 ilustra esta reacción:



Esquema 18

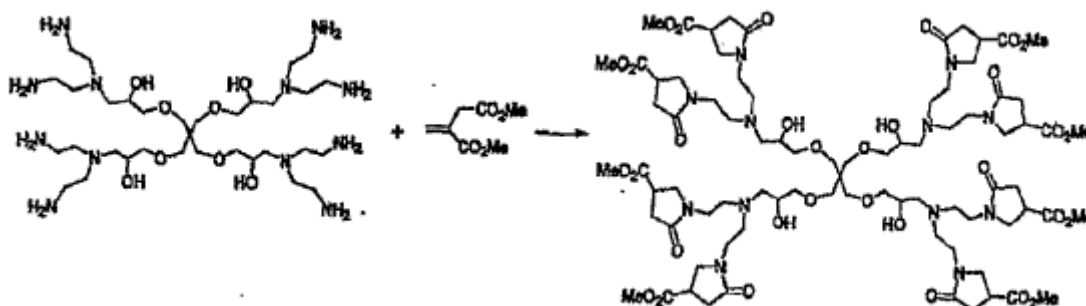
Ejemplo 12: Derivación de pirrolidona a partir de amina primaria

[(C) = PETGE; (IF1) = hidroxilo; (BRI) = dietilentriamina; (EX1) = pirrolidona; (TF) = Pirrolidona]

- 5 Itaconato de dimetilo (1.0 g, 6.32 mmol) (Acros) se disolvió en 2.5 mL de metanol y se enfrió a 0°C. Luego se adicionó una solución de la octa-amina (hecha mediante el Ejemplo 8B) en 7 mL de metanol a la solución anterior. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Después de la remoción del solvente, se determinó la MALDI-TOF.

MALDI-TOF: Calc. 1771, encontrado 1804.246 ( $M^+Na$ ) amu.

- 10 El esquema 19 ilustra esta reacción:



Esquema 19

Ejemplo 13: Síntesis de dendrímero de poli(éter-hidroxilamina) (G = 2) a partir de dendrímero (G=1) y PETGE

- 15 [(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (IF4) = OH; (BR2) = PETGE; (IF5) = OH; (EX3) = Piperazina; (TF) = Amina]

- 20 Tetraglicidil-éter de pentano-eritritol (PETGE) (4.40 g, 12.24 mmol) se puso en metanol (20 mL) y el matraz se enfrió a 4°C en un baño de hielo. Un dendrímero de G = 1 (0.54 gramos, 0.17 mmol, 2.04 -(NH)- mmol) (hecho mediante el Ejemplo 7D) se disolvió en metanol (10 mL) y se adicionó gota a gota a la anterior solución agitada, durante un periodo de 15 minutos. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de la reacción se hizo una solución al 5% en metanol y se sometió a ultrafiltración (1K corte). Después de cinco ciclos (5 x120 mL) el retentado fue retirado de la ultrafiltración. El filtrado de la ultrafiltración se lavó con metanol (2 x20 mL) y se apagó con carboxilato de etil-N-piperazina (3.38 gramos, 21.44 mmol, 3.5 equivalentes por epóxido) y se concentró a 15 mL en un evaporador giratorio a presión reducida con calor mínimo.

- 25 La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. El excedente del carboxilato de etil-N-piperazina se separó a través de ultrafiltración (corte 1K) (2.33 gramos de carboxilato de etil-N-piperazina se recuperó del permeado). El solvente se retiró en un evaporador giratorio y se secó a alto vacío, lo que da 2.3 gramos de dendrímero de superficie de éster.

5 Dendrímero de superficie de éster G = 2 (2.3 g) se disolvió en 21 mL de metanol. Una solución acuosa de KOH (6.9 gramos de 90% disuelta en 14 mL de agua) se adicionó gota a gota a la solución anterior agitada durante un periodo de 5 minutos. El matraz se dispuso con condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite previamente calentado (85-90°C) y se calentó durante 20 horas. Se retiró el metanol en un evaporador giratorio y la mezcla  
 10 acuosa resultante de reacción se diluyó adicionalmente con 20 mL de agua, enfriada a 10°C con un baño de hielo y se neutralizó con HCl de 6N con mezclado constante. Se ajustó el pH a 9, se concentró en un evaporador giratorio, lo cual dio un sólido. El sólido se volvió a disolver en 120 mL de metanol con calor suave (mediante una pistola de calor) y se dejó reposar a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron a través de un embudo de Büchner, y se lavaron con metanol. El filtrado se concentró en un evaporador giratorio para dar un material sólido (3 gramos). Este material se sometió a ultrafiltración (corte de 1K) (5 x120 mL) para retirar trazas de KCl. La evaporación del solvente a partir del retentado dio un dendrímero de superficie de piperazina, G = 2 (1.66 g, 91.76% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido que tenía los siguientes espectros:

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.37-2.42 (m, 144H), 2.51 (bs, 144H), 2.58 (bs, 136H), 2.83 (bs, 128H), 3.30 (bs, 68H, -OH), 3.34 (s, 36H, -NH), 2.37 (d, J=4.50 Hz, 136H), 3.42-3.45 (bs, 136H), 3.90 (bs, 68H); y

15 <sup>13</sup>C RMN: (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 845.09, 45.80, 53.50, 54.40, 61.47, 62.10, 67.35, 67.55, 69.24, 70.12, 72.85, 74.20, 74.42; y

IR (Puro): λ<sub>max</sub> 3385, 2929, 2924, 2817, 1649, 1557, 1454, 1362, 1321, 1367, 1106, 1029, 1004, 860, 825, 784 cm<sup>-1</sup>; y

MALDI-TOF: C<sub>497</sub>H<sub>996</sub>N<sub>104</sub>O<sub>136</sub> Calc. 10605; encontrado 4000-10000 amu; y

Se midió la polidispersión a partir de AFM y dio 1.091.

20 Ejemplo 14: Dendrímero de poli(éter-hidroxilamina) (G=3) a partir del dendrímero (G=2) y PETGE

[(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) =PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (IF4) = OH; (BR2) = PETGE; (IF5) = OH; (EX3) = Piperazina; (IF6) = OH; (BR3) = PETGE; (IF7) = OH; (EX4) = Piperazina; (TF) = Amina]

25 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello, de 100 mL, se cargó con tetraglicidiléter de pentaeritritol (PETGE) (15.55 gramos, 43.2 mmol) y 35 mL de metanol. El matraz se enfrió a 10°C con un baño de hielo. Se disolvió el dendrímero, G = 2 (1.06 g, 0.1 mmol, 3.6-(NH)-mmol) (hecho mediante el Ejemplo 13) en 15 mL de metanol y se adicionó a la solución agitada anterior durante un periodo de 20 minutos a través un embudo gotero. Se retiró el baño de hielo y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 42 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con 320 mL de metanol para proporcionar una solución metanólica al 5% y se sometió a ultrafiltración (corte de 1K). Después de cinco reciclos (5 x 120 mL), la TLG indicó solamente trazas de PETGE con retentado (se recuperaron 11.78 gramos de PETGE del permeado).

30 El retentado se extrajo del ultrafiltrado; el ultrafiltrado se lavó con metanol (2 x 20 mL). La cantidad total del retentado fue de 150 mL, lo cual se apagó con carboxilato de etil-N-piperazina (23 g, 145.56 mmol, 13.47 equivalentes por epóxido) y se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con metanol para proporcionar una solución metanólica al 5% y el excedente de carboxilato de etil-N-piperazina se separó mediante ultrafiltración (corte de 1K) (14 x 120 mL) (19.15 gramos de carboxilato de etil-N-piperazina se recuperó del permeado). La evaporación del solvente del retentado dio 5.57 gramos de dendrímero G=3 de superficie de éster como un sólido espumoso.

35 El dendrímero G = 3 de superficie de éster (5.38 gramos) se puso en un matraz de fondo redondo de 250 mL, y se disolvió en 48 mL de metanol. Se adicionó KOH acuoso (45%) (16.14 gramos de KOH al 90% disuelto en 32 mL de agua) a la solución agitada anterior durante 5 minutos. El matraz se dispuso con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite previamente calentado (85-90°C) y se calentó durante 36 horas. La TLC indicó que no quedó éster G=O, el cual se esperaba que se formara como un producto secundario. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en un evaporador giratorio. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C con un baño de hielo. Se adicionó HCl de 6N con ocasional sacudimiento. Después de añadir 40 mL, se observó un cambio de pH de básico a ácido mediante papel de pH. Se añadieron otros 6 mL de HCl para ajustar a pH 5. La solución se concentró entonces en un evaporador giratorio a presión reducida (la temperatura del baño es de 70°C). Después de evaporar la mitad de la solución, se observó la formación de sólidos en el matraz. Se retiró completamente el agua para secarlo. Se retiró el matraz del evaporador giratorio y el residuo se disolvió en 150 mL  
 40 de metanol con calentamiento suave con una pistola de calor. Se dejó el matraz reposar sobre la superficie de la mesa durante algunos minutos. El material sólido se filtró a través de un embudo de Büchner, se lavó minuciosamente con metanol (100 mL). El sólido no se disolvió completamente en metanol y la velocidad de ultrafiltración se encontró que era muy lenta. Después de seis reciclos a través de membranas de 1K, el retentado se concentró en un evaporador giratorio, lo cual dio 5.36 gramos de sólido espumoso color amarillo pálido de superficie de piperazina (el rendimiento teórico es 3.206 gramos).  
 45  
 50  
 55

<sup>1</sup>H RMN en CD<sub>3</sub>OD reveló que todos los protones de la piperazina de superficie se movieron al campo bajo en = 0.55 ppm. El material no se disolvió completamente en metanol. Esto podría ser un resultado de atrapar las moléculas invitadas dentro de las cavidades/interior. Esto también es evidente a partir de los rendimientos finales >100%.

- 5 La muestra anterior se dializó a través de membrana 1K en agua y se dializó durante 21 horas con dos cambios de dializado. El agua se evaporó del retentado en un evaporador giratorio y se secó a alto vacío, lo cual dio 2.34 gramos (71 % de rendimiento) de dendrímero G = 3 como un sólido amarillo pálido. La concentración del primer dializado dio un sólido.

10 El análisis MALDI-TOF sobre el dializado mostró que las moléculas huéspedes son de dendrímero G = 0, trazas de éster G = 0 y algunos otros pocos compuestos no identificados. Se registró la RMN de <sup>1</sup>H del retentado y se encontró que los protones de la piperazina de superficie se movieron al campo superior en 0:55 ppm.

<sup>1</sup>H RMN: (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.53 (bs, H), 2.81 (bs, H), 3.23 (bs, H), 3.30 (bs, H), 3.45 (bs, H), 3.90 (bs, H), 4.07 (bs, H); y

15 <sup>13</sup>C RMN: (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD + 3 gotas de D<sub>2</sub>O): δ 43.53, 45.77, 50.22, 51.46, 58.47, 59.74, 60.62, 66.16, 67.45, 69.18, 70.17, 72.83, 74.09; y

MALDI-TOF: C<sub>1541</sub>H<sub>3084</sub>N<sub>320</sub>O<sub>424</sub> Calc. 32882 encontrado 49617 amu; y

La polidispersión medida a partir de AFM da 1.117.

Tabla: dendrímero de poli (éter-hidroxilaminas)

Generación	Fórmula molecular	Peso molecular	Grupos de superficie	Núcleo
0	C <sub>33</sub> H <sub>68</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub>	704	4	PETGE
1	C <sub>149</sub> H <sub>300</sub> N <sub>32</sub> O <sub>40</sub>	3180	12	PETGE
2	C <sub>497</sub> H <sub>996</sub> N <sub>104</sub> O <sub>136</sub>	10605	36	PETGE
3	C <sub>1541</sub> H <sub>3084</sub> N <sub>320</sub> O <sub>424</sub>	32882	108	PETGE

- 20 Ejemplo 15: Acetilación de tetra(carboxilato de 2-hidroxi-3-piperazina-N-etilo) de pentaeritritol

[(C) =PETGE; (IF1) = Acetilo; (EX1) = Carboxilato de Etil Piperazina; (TF) = Carboxilato]

25 A un matraz de fondo redondo de 10 mL que contiene una barra agitadora se adicionó tetra(carboxilato de 2-hidroxi-3-piperazina-N-etilo) de pentaeritritol (800 mg,  $8.1 \times 10^{-4}$  mol, 3.2 mmol de OH), dimetilaminopiridina (23 mg,  $1.9 \times 10^{-4}$  mol, 3 por ciento molar basado en anhídrido) (Acros) y 6 mL de cloruro de metileno. A esta mezcla homogénea, enfriada a 4°C, se adicionó por goteo durante 2-3 minutos anhídrido acético (550 mg, 5.4 mmol, 1.7 equivalentes por OH). Esta mezcla se agitó durante 16 horas a 25°C sellada bajo N<sub>2</sub>. Esta mezcla se diluyó con 20 mL de cloruro de metileno y se lavó con 2 x 3 mL de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se liberó de volátiles para dar 930 mg (940 mg en teoría: 99% de rendimiento) que tiene los siguientes espectros:

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.25 (t, J = 7 Hz, 12H), 2.06 (s, 9H), 2.38-2.43 (m, 8H), 2.5-2.7 (m, 16H), 3.5-4.0 (m, 8H), 4.1-4.5 (m, 16H), 3.5-3.7 (m, 8H), 4.127 (qt, J = 7 Hz, 8H), 5.12 (pt, J = 6.5Hz, 4H); y

<sup>13</sup>C RMN (125MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.67, 21.23, 39.01, 43.74, 45.77, 53.34, 58.52, 61.29, 70.04, 71.41, 155.45, 170.25; y

MALDI-TOF: Calc. 1160, encontrado 1160 amu.

Ejemplo 16: Acetilación de dendrímero de poli(éterhidroxilamina), G = 1, Nc = 4, Nb = 2, superficie de carboetoxilo

35 [(C) =PETGE; (IF1) = Acetilo; (EX1) = Piperazina; (IF2) = Acetilo; (BRI) = PETGE; (IF3) = Acetilo; (EX2) = Carboxilato de Etil Piperazina; (TF) = Carboxilato]

40 A un matraz con fondo redondo de 25 mL que contenía una barra de agitación se adicionó el dendrímero de poli(éter-hidroxilamina), G = 1, Nc = 4, Nb = 2, superficie de carboetoxilo (500 mg,  $1.92 \times 10^{-4}$  mol, 2.3 mmol de OH), dimetilaminopiridina (Acros) y 15 mL de cloruro de metileno. A esta solución homogénea, enfriada a 4°C se añadieron 500 mg de anhídrido acético. Esta mezcla se agitó a 25°C se selló bajo N<sub>2</sub> durante 24 horas. Esta mezcla se diluyó con 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con 2x 5 mL de solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Esta mezcla se filtró y evacuó de volátiles para dar 260 mg de producto crudo. Este material se

pasó por cromatografía en gel de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (3:1 volumen/volumen) recolectando las primeras dos fracciones y evacuando los volátiles para dar 230 mg (95% de rendimiento) que tienen los siguientes espectros:

$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.71, 14.69, 21.25, 22.96, 39.39, 43.46, 43.75, 53.34, 53.66, 58.48, 59.26, 61.29, 69.74, 70.08, 70.24, 71.24, 71.36, 71.64, 155.49, 169.75, 170.41.

5 Ejemplo 17: Clase de éter de glicidilo que contiene fenilo de poli(epóxidos) reaccionados con diversas aminas

A. Reacción de triglicidil-éter de trifenilmetano (TPMTGE) (I-d) con trihidroximetil- metilamina (II-e)

[(C) =TPMTGE; (IF1) = OH; (BR1) = tris(hidroximetilamina); (TF) = OH]

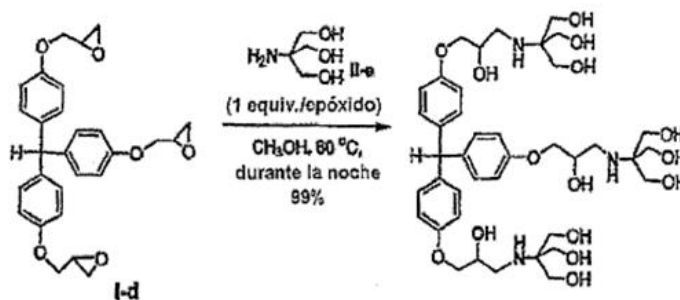
10 Triglicidil-éter de trifenilmetano, I-d (0.46 g, 1 mmol) (Aldrich) y 30 mL de metanol se pusieron en un matraz de fondo redondo de 100 mL de un solo cuello. Se adicionó tris-(hidroximetil)-aminometano (TRIS) (0.726 g, 6 mmol) (Aldrich) a la mezcla de la reacción anterior, todo al mismo tiempo. Inicialmente, estos dos materiales iniciales no eran completamente solubles pero se disolvieron después de calentarlos durante, aproximadamente, 10-15 minutos. El calentamiento continuó a  $60^\circ\text{C}$  durante la noche. La TLC indicó consumo completo de glicidil-éter inicial durante ese tiempo. Se retiró el solvente en un evaporador giratorio, para dar un sólido incoloro. La mezcla de la reacción entera se disolvió en una mezcla de solventes ( $\text{CHCl}_3$  y  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 60 mL, 3:1 volumen/volumen) en condiciones de calor (calentando con pistola de calor), luego se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron hexanos para formar un precipitado. El sólido se filtró a través de un embudo de Büchner para retirar el excedente de TRIS. La evaporación del filtrado dio el dendrímero terminado en hidroxilo (G=1), III-e (rendimiento, 0.815 gramos, 99%) que tiene los siguientes espectros:

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  1.28-1.171 (t, J= 6.00 Hz, 3H), 1.48 (bs, 9H), 2.47 (s, 3H), 3.77-3.84 (m, 6H), 4.22 (m, 18H), 4.98 (bs, 3H), 5.72 (s, 1H), 6.62-6.88 (m, 8H), 6.92 (m, 4H); y

$^1\text{H}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  44.72, 55.59, 60.08, 61.64, 69.86, 71.31, 114.74, 114.87, 128.02, 130.48, 137.17, 157.51; y

MALDI-TOF: Calc. para  $\text{C}_{40}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{15}$ , 823; encontrado 847 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

El esquema 20 ilustra esta reacción:



Triglicidil-éter de trifenilolmetano

25

Esquema 20

Ejemplo 18: Reacción de TPMTGE con dietanolamina

[(C) =TPMTGE; (IF1) = OH; (BR1) = DEA; (TF) = OH]

30 Triglicidil-éter de trifenilmetano (TPMTGE) I-d (0.92 gramos, 2 mmol) y 30 mL de metanol se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 mL de un solo cuello, seguido por la adición de una solución de 0.785 gramos de dietanolamina (7.5 mmol) en 10 mL de metanol. El matraz se equipó con una barra agitadora y condensador de reflujo y luego se calentó a  $60^\circ\text{C}$ . El avance de la reacción fue monitoreada mediante TLC. Después de 3 horas, la TLC indicó alguna cantidad de triglicidil-éter sin reaccionar. Continuó el calentamiento a la misma temperatura durante la noche. En ese momento, el análisis mediante espectrometría de masas de MALDITOF mostró un pico de iones moleculares para el dendrímero, III-f. El solvente se retiró entonces en un evaporador giratorio a presión reducida, lo cual dio un líquido transparente. La mezcla de la reacción entera (1.746 gramos) se disolvió en 10 mL

35



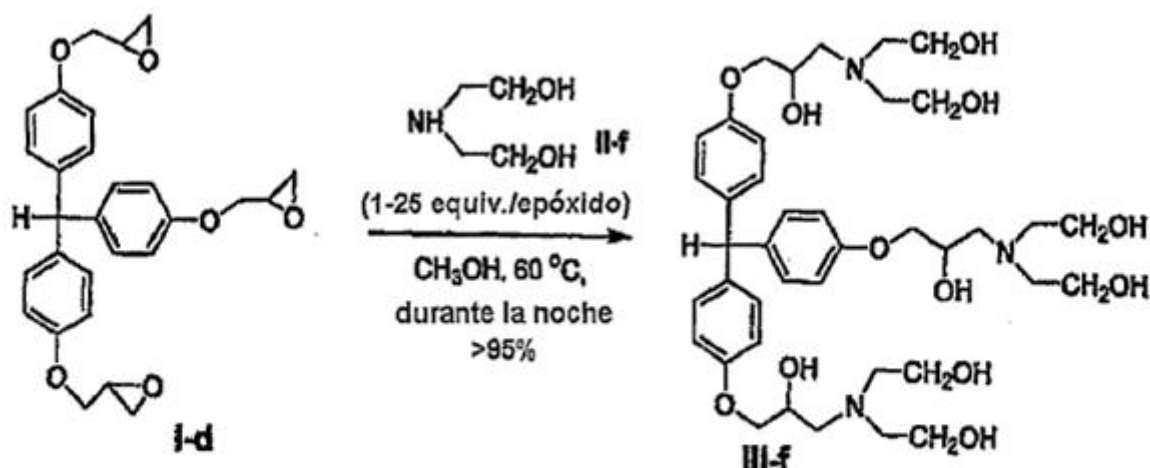
de metanol, seguido por la de 50 mL de acetato de etilo con sacudimiento ocasional. Se observó la formación de un precipitado incoloro durante la adición de acetato de etilo. Se dejó reposar el matraz a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de 2 horas, se observó la separación de aceite en el fondo del matraz. La mezcla se separó entonces por decantación y el aceite se lavó con acetato de etilo (2x 1 mL). El aceite se solidificó mediante secado a alto vacío y dio 1.242 gramos de sólido. El análisis de esta fracción mediante RMN de  $^{13}\text{C}$  indicó que el excedente de la dietanolamina se separó y los datos espectrales estuvieron de acuerdo con el dendrímero-III. La concentración de la solución en un evaporador giratorio dio 0.522 gramos de un líquido transparente incoloro, el cual fue una mezcla del producto III-f y dietanolamina. Los espectros para III-f son:

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.92-2.58 (m, 6H), 2.60-2.77 (m, 12H), 3.29-3.31 (quinteto,  $J = 1.50$  Hz, 3H), 3.46-3.67 (m, 6H), 3.57-3.67 (m, 6H), 3.80-4.00 (m, 10H), 4.84 (s, 6H), 6.02-6.86 (m, 6H), 6.90-6.97 (m, 4H), 7.08-7.20 (m, 2H); y

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 857.51, 58.28, 59.64, 67.97, 68.13, 70.23, 114.12, 130.10, 137.27, 157.52; y

MALDI-TOF: Calc. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{O}_{12}$ , 775; encontrado 799 ( $M^+ \text{Na}$ ) amu.

El esquema 21 ilustra esta reacción:



**Triglicidil-éter de trifenilolmetano**

15

Esquema 21

Ejemplo 19: Reacción de TPMTGE con diacetato de dietilimino

[(C) = TPMTGE; (IF1) = OH; (SR1) = diacetato de dietilimino; (TF) = éster de etilo]

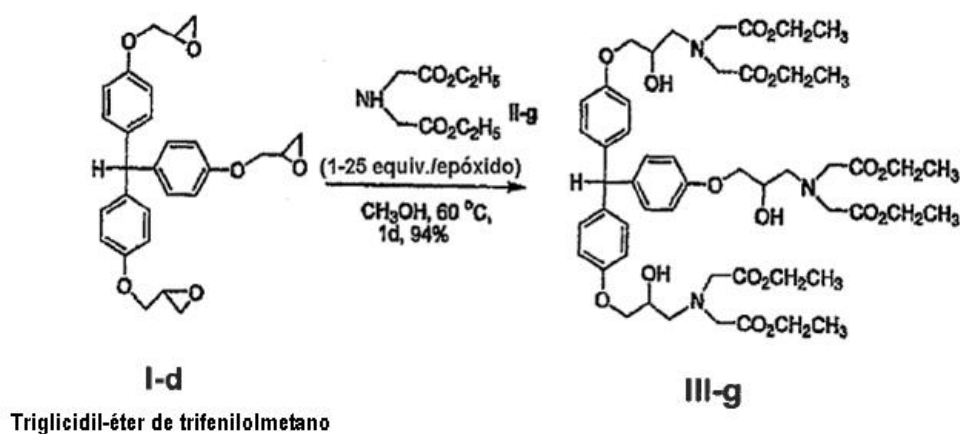
Triglicidil-éter de trifenilmetano (TPMTGE) I-d (0.92 g, 2 mmol) y 30 mL de metanol se pusieron en un matraz de 100 mL con fondo redondo, de un solo cuello, seguido por la adición de una solución de 1.417 gramos de diacetato de dietilimino (7.5 mmol) (Aldrich) en 10 mL de metanol, todo al mismo tiempo. El matraz se equipó con una barra agitadora y condensador de reflujo y se calentó a 60°C durante la noche. Después de ser calentado durante la noche, la espectrometría de masas de MALDI-TOF mostró picos para el dendrímero, III-g. Continuó el calentamiento durante 24 horas y el solvente se retiró en un evaporador giratorio a presión reducida, lo que dio un líquido de color amarillo pálido. La mezcla de la reacción entera se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (9' de altura x 1.5' de anchura). Primero, el 30% de acetato de etilo / hexanos se usó para eluir el excedente de diacetato de dietil-imino, seguido por 5%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$  usado para eluir el producto III-g (1.929 g, 93.91 % de rendimiento). Los espectros para III-g son:

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (t,  $J = 6.90$  Hz, 18H), 3.34-3.55 (m, 12H), 3.61 (s, 3H), 3.65-3.79 (m, 6H), 3.88-4.04 (m, 9H), 4.13-4.22 (m, 13H), 6.71-6.35 (m, 6H), 6.89-6.99 (m, 6H); y

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 814.44, 48.91, 50.09, 50.26, 50.36, 51.05, 52.11, 54.38, 56.34, 57.03, 58.28, 58.74, 61.16, 67.44, 69.85, 77.05, 111.45, 114.44, 120.69, 127.79, 130.21, 130.40, 130.48, 130.55, 157.30, 169.61, 172.18, 172.59; y

MALDI-TOF: Calc. para  $C_{52}H_{73}N_3O_{15}$ , 1027; encontrado 1050 ( $M^+Na$ ) amu.

El siguiente esquema 22 ilustra esta reacción:



- 5 Ejemplo 20: Síntesis de dendrímero terminado en hexamina, G=1, a partir de dendrímero terminado en éster, G=1

[(C) =TPMTOE; (IF1) = OH; (SR1) = diacetato de dietilimino; (EX1) = EDA; (TF) = Amina]

10 Etilendiamina (EDA) (168.3 g, 2244 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo de 500 mL de un solo cuello, secado al horno, que estaba equipado con una barra agitadora y se enfrió a 0°C con un baño de hielo. Se tomó el dendrímero terminado en éster (G=1) III-g, (1.929 g, 1.87 mmol) (hecho mediante el Ejemplo 19) en 10 mL de metanol y se adicionó a la anterior solución enfriada, en agitación, durante 15 minutos a través de un embudo igualador de presión. El matraz fue lavado con  $N_2$  y cerrado con un septo. La mezcla de la reacción se agitó a esa temperatura durante 1 hora y se almacenó a 0°C durante 2 días. La mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis de la muestra mediante espectrometría de masas de MALDI-TOF

15 mostró un pico de ion molecular para el dendrímero de superficie de hexamina (G=1), IV-d. El excedente de EDA se retiró en un evaporador giratorio a presión reducida, lo que dio un líquido color amarillo pálido. La mezcla de la reacción entera se disolvió en 30 mL de metanol y se añadieron 70 mL de tolueno para retirar la EDA restante mediante la formación de un azeótropo. Este proceso se repitió tres veces y la mezcla se secó a alto vacío, lo que dio un sólido higroscópico color amarillo pálido. Los datos analíticos (IR,  $^1H$  y  $^{13}C$ ) estuvieron de acuerdo con dendrímero terminado en hexamina (G=1), IV-d, 2.073 gramos (99% de rendimiento). Los espectros para IV-d son:

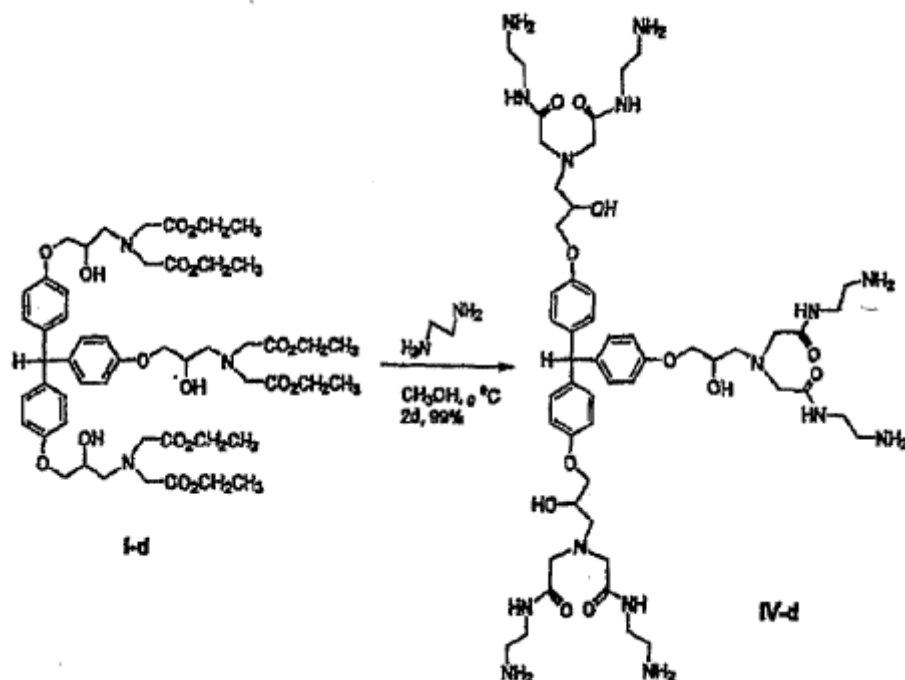
20  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  2.68-2.84 (m, 12H), 2.84-2.90 (m, 3H), 3.11-3.18 (m, 6H, NH), 3.22-3.30 (m, 18H), 3.31-3.35 (m, 12H), 3.80-4.14 (m, 10H), 4.82 (s, 12H, NH<sub>2</sub>), 6.58-6.98 (m, 12H); y

$^{13}C$  RMN (75 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  40.74, 41.58, 51.99, 59.20, 59.52, 67.69, 70.30, 114.13, 127.57, 130.14, 136.77, 137.35, 157.43, 172.74, 172.89; y

IR (Puro):  $\nu_{max}$  3303 (br), 2933, 2863, 1652, 1543, 1508, 1451, 1242, 1176, 1109, 1033, 968, 829, 757  $cm^{-1}$ ; y

- 25 MALDI-TOF: Calc. para  $C_{52}H_{55}N_{15}O_{12}$ , 1111; encontrado 1134 ( $M^+Na$ ) amu.

El esquema 23 ilustra esta reacción:



Esquema 23

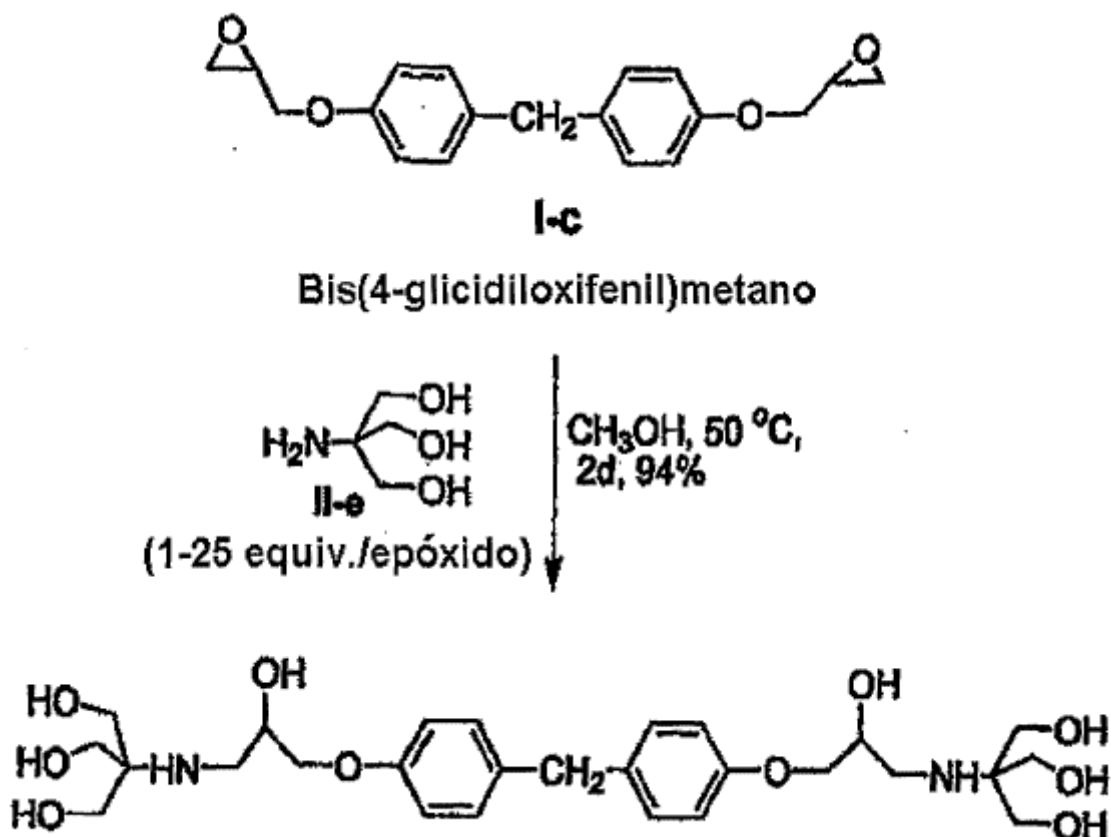
Ejemplo 21: Reacción de Bis (4-glicidiloxifenil)metano (BGPM) con trihidroximetilmetilamina

[(C) = BGPM; (IF1) = OH; (BR1) = TRIS; (TF) = OH]

5 Bis (4-glicidiloxifenil)metano I-c (0.624 g, 2 mmol) y 20 mL de metanol se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 mL de un solo cuello. Se adicionó TRIS (0.605 g, 5 mmol) a la reacción anterior, todo al mismo tiempo. Después de agitar a 50°C durante 5-10 minutos, ambos materiales iniciales se disolvieron completamente. Continuó el calentamiento a 50°C durante 42 horas, después de lo cual la TLC indicó el consumo completo de bis-glicidil-éter (I-c); sin embargo, la agitación continuó durante otras 6 horas. El solvente se retiró en un evaporador giratorio, para dar un sólido incoloro. La mezcla de la reacción cruda entera se disolvió en una mezcla de solventes (CHCl<sub>3</sub> (60 mL) + CH<sub>3</sub>OH (15 mL) en condiciones de calor, calentando con una pistola de calor y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadieron 30 mL de hexanos. Se observó la formación de un precipitado durante la adición de hexanos. El matraz se mantuvo sobre una mesa y el sólido fue filtrado. La concentración de la solución dio un sólido higroscópico, III-e (1.044 g, 94% de rendimiento) que tiene los siguientes espectros:

15 MALDI-TOF: C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub> Calc. 554.63, encontrado 578.608 (M<sup>+</sup>Na) amu.

El esquema 24 ilustra esta reacción:



Esquema 24

Ejemplo 22: Reacción de bis(4-glicidiloxifenil)metano (BGPM) con diacetato de dietilimino

[(C) = BGPM; (IF1) = OH; (BR1) = diacetato de dietilimino; (TF) = éster de etilo]

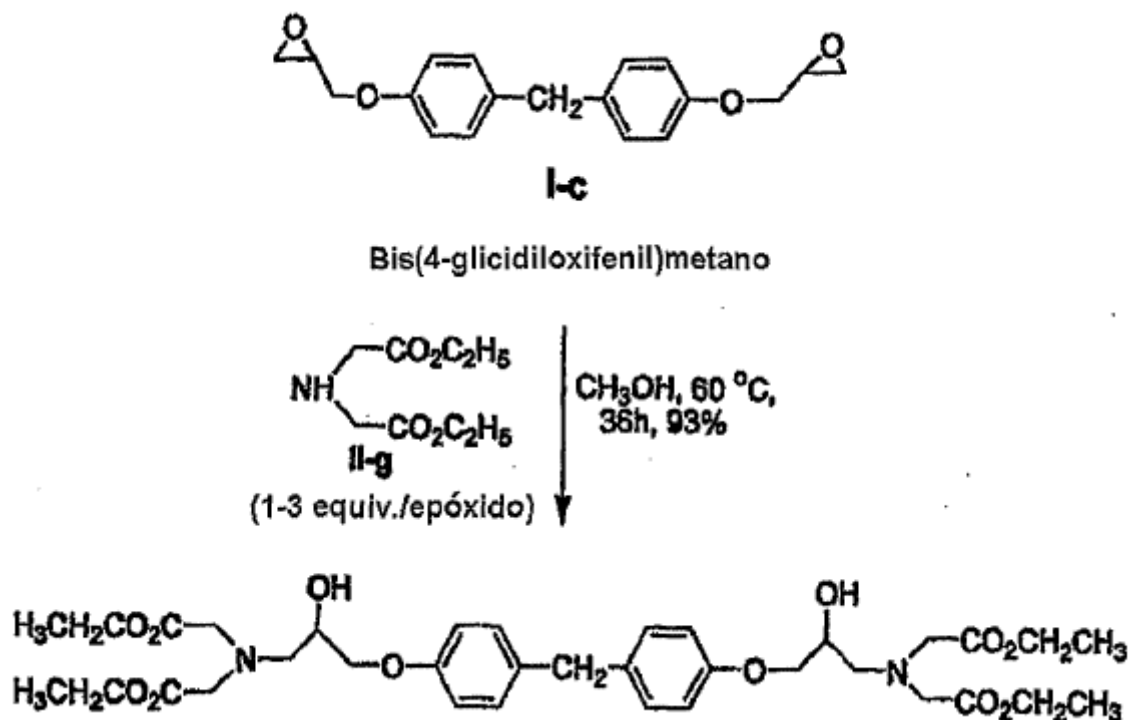
- 5 Bis(4-glicidiloxifenil)metano I-c (1.248 g, 4 mmol) (Aldrich) y 30 mL de metanol se pusieron en un matraz de fondo redondo de 100 mL de un solo cuello, equipado con una barra agitadora. Diacetato de dietilimino (1.965 gramos, 10.4 mmol) (Aldrich) se disolvió en 10 mL de metanol y se adicionó a la mezcla de la reacción anterior, todo al mismo tiempo. El matraz estaba dispuesto con un condensador de reflujo y se calentó a 60°C durante 36 horas. Después de calentarse durante la noche, la espectrometría de masas de MALDI-TOF indicó picos para productos de bis- y monoación. La TLC también indicó dos nuevos puntos. El calentamiento continuó a esa temperatura durante 10 36 horas y la TLC mostró solamente un punto. Se retiró el solvente en un evaporador giratorio, lo que da un líquido transparente. La mezcla de la reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (9' de altura, 1.5' de anchura). Primero, se usó 40% de acetato de etilo en hexanos para eluir el excedente de diacetato de dietilimino (0.447 gramos, 98% de recuperación), seguido por 5% de metanol en cloroformo, usado para eluir el dendrímero de superficie tetra-éster (G=1) III-g (2.57 g, 93% de rendimiento) que tiene los siguientes espectros:

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  1.20-1.30 (m, 12H), 2.60-2.74 (m, 2H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.45-3.72 (m, 8H), 3.80-4.00 (m, 6H), 4.07-4.22 (m, 8H), 4.75-4.83 (m, 2H), 6.76-6.84 (m, 4H), 7.01-7.09 (m, 4H); y

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  14.43, 35.59, 35.72, 40.31, 50.36, 52.09, 54.39, 56.36, 57.03, 58.74, 61.15, 67.45, 67.61, 69.77, 69.90, 77.07, 111.35, 111.50, 114.58, 114.70, 120.96, 121.49, 127.65, 127.84, 129.76, 129.93, 130.02, 130.09, 130.57, 131.09, 130.57, 131.01, 134.16, 156.50, 157.27, 166.97, 169.61, 172.16; y

MALDI-TOF: Calc. para  $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{12}$ , 690; encontrado 714 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

El siguiente esquema 25 ilustra esta reacción:



Esquema 25

Ejemplo 23: Síntesis de dendrímero terminado en tetra-amina (G=1) a partir de dendrímero terminado en éster (G=1)

[(C) = BGPM; (IF1) = OH; (SR1) = diacetato de dietilimino; (EX1) = EDA; (TF) = Amina]

- 5 Etilendiamina (EDA) (111.6 g, 1488 mmol) se puso en un matraz de fondo redondo, de un solo cuello, de 500 mL, secado al horno y se enfrió a 0°C. Se disolvió el dendrímero terminado en éster (G=1) (III-g) (2.57 gramos, 3.72 mmol) (hecho mediante el Ejemplo 22) en 10 mL de metanol y se adicionó a la anterior solución fría por goteo, durante un periodo de 20 minutos, a través de un embudo gotero. El matraz se lavó con N<sub>2</sub> y se agitó a esta temperatura durante una hora y se almacenó a 0°C durante 2 días. El matraz se dejó calentando a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. El análisis de la muestra mostró picos de iones moleculares para dendrímero de superficie de hexamina (G=1) IV-g. El excedente de EDA se retiró en un evaporador giratorio a presión reducida, lo que dio un líquido color amarillo pálido. La mezcla de la reacción entera se disolvió en 30 mL de metanol y se añadieron 70 mL de tolueno para retirar la EDA residual mediante la formación de un azeótropo. Este proceso se repitió tres veces, y la mezcla se secó a alto vacío, lo que dio un sólido higroscópico color amarillo pálido. Los datos analíticos (IR, <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C) estuvieron de acuerdo con el dendrímero terminado en hexamina (G=1), IV-g (2.687 gramos, 96.77% rendimiento) que tiene los siguientes espectros:
- 10
- 15

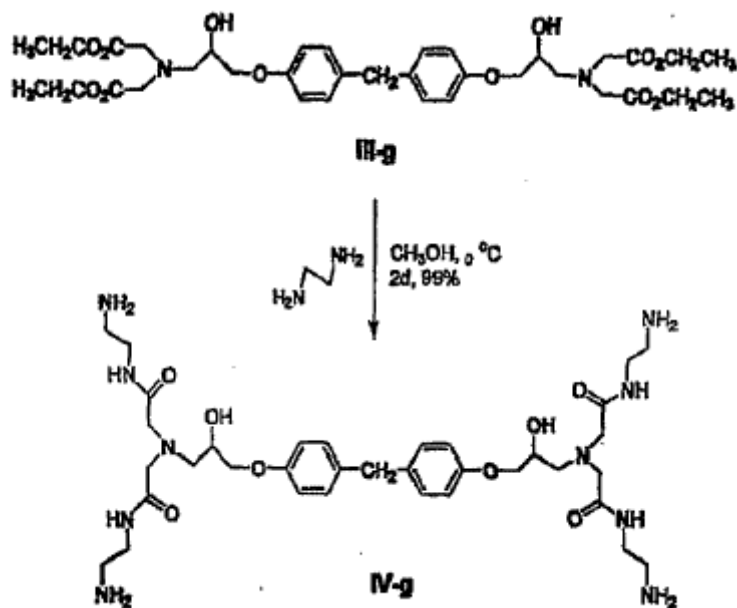
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.54-2.62 (m, 4H, NH), 2.67-2.75 (m, 8H), 2.83-2.88 (m, 4H), 3.22-3.31 (m, 8H), 3.33-3.36 (m, 8H), 3.80 (s, 2H), 3.88-4.02 (m, 8H), 4.80 (s, 8H, NH<sub>2</sub>), 6.79-6.94 (m, 4H), 7.03-7.19 (m, 4H); y

20 <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 40.76, 41.66, 59.21, 59.53, 67.55, 67.69, 70.27, 111.32, 114.25, 114.36, 120.65, 127.51, 129.49, 129.61, 129.92, 130.50, 133.87, 134.44, 156.64, 157.22, 157.366, 172.78, 172.85; y

IR (Puro): ν<sub>max</sub> 3286 (br), 3071, 2932, 2872, 1653, 1541, 1509, 1452, 1242, 1175, 1114, 966, 822, 756, 602 cm<sup>-1</sup>; y

MALDI-TOF: Calc. for C<sub>35</sub>H<sub>58</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub>, 746; encontrado 770 (M<sup>+</sup>Na) amu.

El esquema 26 ilustra esta reacción:



Esquema 26

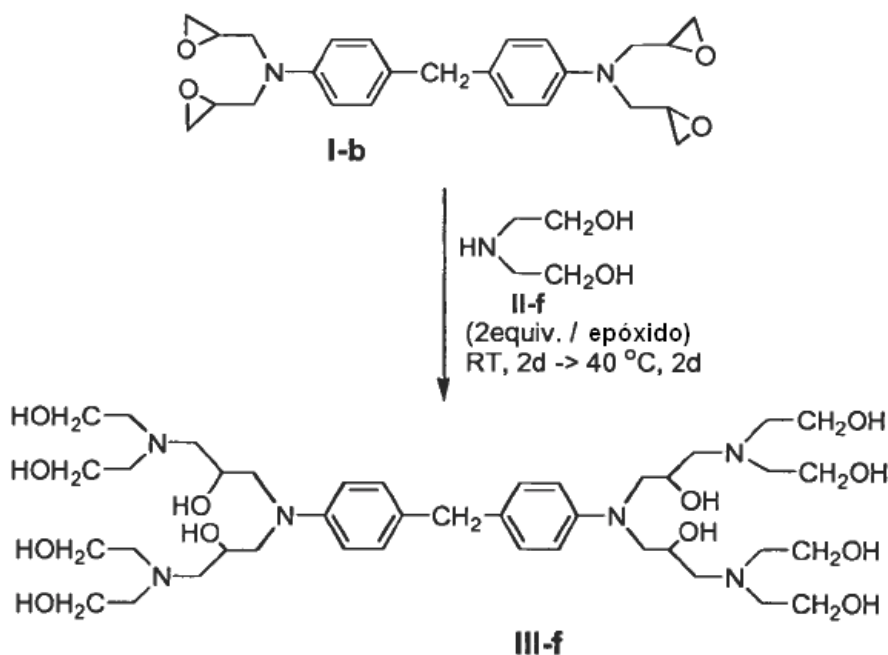
Ejemplo 24: Reacción de 4,4'-metilen-bis(N,N'-diglicidil anilina) (MSDGA) con dietanolamina

[(C) = MBDGA; (IF1) = OH; (BR1) = DEA; (TF) = OH]

- 5 Glicidilanilina I-b (0.844 g, 2 mmol) y 30 mL de metanol se pusieron en un matraz de fondo redondo de 100 mL de un solo cuello y equipado con una barra agitadora. Se disolvió dietanolamina (1.68 gramos, 16 mmol) en metanol (10 mL) y se adicionó a la solución agitada anterior a temperatura ambiente. El matraz se arregló con un condensador de reflujo y se calentó a 60°C durante 2 días bajo N<sub>2</sub>. Después de 2 días, la TLC indicó consumo completo del material inicial I-b y la espectrometría de masas de MALDI-TOF indicó picos de iones moleculares para dendrímero terminado en octahidroxilo (G=1) III-f y producto terminado en hexahidroxilo. El solvente se retiró en un evaporador giratorio, lo que dio un líquido transparente. Los espectros para III-f son:
- 10

MALDI-TOF: Calc. for C<sub>41</sub>H<sub>74</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub> 843; encontrado 866 (M<sup>+</sup>Na) y 761 (M<sup>+</sup>Na) amu para producto de tri-adición

El siguiente Esquema 27 ilustra esta reacción:



Esquema 27

Ejemplo 25: Reacción de 4-4'-metileno bis(N,N'-diglicidilánilina) (MBDGA) con tris(hidroximetil) metilamina (TRIS)

[(C) = MBDGA; (IF1) = OH; (BR1) = TRIS; (Z1) = OH; (Z2) = Epóxido]

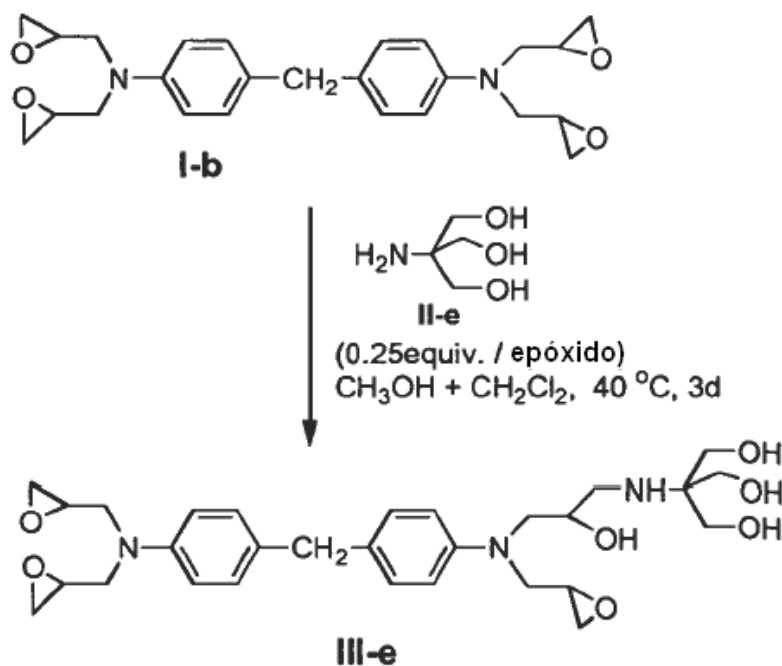
- 5 Tetra glicidil anilina, I-b (0.422 g, 1 mmol) se pesó en un matraz de fondo redondo de 50 mL de un solo cuello y se añadieron 15 mL de metanol y 5 mL de diclorometano. Se adicionó TRIS (0.121 gramos, 1 mmol) a la mezcla de la reacción anterior. El matraz estaba dispuesto con un condensador de reflujo y se calentó a 40°C durante 3 días. Se evaporaron los solventes en un evaporador giratorio, lo que da un sólido ceroso incoloro, que se secó adicionalmente a alto vacío. La mezcla de reacción entera se disolvió en una mezcla de solventes (CHCl<sub>3</sub> + CH<sub>3</sub>OH;
- 10 50 mL, 3: 1) en condiciones de calor, usando una pistola de calor. El matraz se dejó calentando a temperatura ambiente y se añadieron 30 mL de hexanos. Se observó la formación de un precipitado mientras se añadían los hexanos. Después de 3 horas, se filtró un sólido a través de un embudo de Büchner y la evaporación del solvente en el evaporador giratorio dio un líquido viscoso, el cual se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Primero, se usó el 40% de acetato de etilo/ hexanos para eluir trazas de tetra glicidil anilina, seguido por 5% de CH<sub>3</sub>OH/CHCl<sub>3</sub> para eluir el compuesto III. Se evaporaron fracciones puras (determinadas mediante la TLC), lo que da 37 mg de un sólido higroscópico. Los datos analíticos, MALDI-TOF, <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN revelaron que era un compuesto III. Esta reacción también se estudió con 2 equivalentes de TRIS/epóxido en la mezcla de metanol y diclorometano y dio el compuesto III en buen rendimiento. La reacción no procedió en dimetoxietano (DME), y, con 2 equivalentes de TRIS en metanol a 60°C durante la noche, dio productos de bis- y tri-adición. La reacción con 2 equivalentes de TRIS a 60°C durante 3 días también da productos de bis- y tri-adición con trazas de producto de tetra-adición. Los espectros para III-e son:

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.50 (q, J = 2.40 Hz, 2H), 2.70 (q, J = 4.50 Hz, 2H), 2.82 (bs, 1H), 3.07 (s, 4H), 3.24-3.37 (m, 7H), 3.58-3.66 (m, 9H), 3.95 (s, 2H), 4.59 (s, 6H), 6.65 (d, J = 8.40 Hz, 4H), 6.98 (d, J = 8.10 Hz, 4H); y

25 <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 39.98, 45.58, 45.71, 50.92, 51.03, 53.35, 55.08, 57.84, 63.40, 71.03, 112.85, 112.93, 129.84, 131.02, 146.76, 148.08; y

MALDI-TOF: Calc. for C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> 543; encontrado 567 (M<sup>+</sup>Na) amu.

El esquema 28 ilustra esta reacción:



Esquema 28

Ejemplo 26: Reacción de glicidil anilina I-b con diacetato de dietilimino

[(C) = MBDGA; (IF1) = OH; (BR1) = diacetato de dietilimino; (TF) = éster de etilo]

5 Se llevó diacetato de dietilimino (1.512. g, 8 mmol) a un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 mL, y se añadieron 12 mL de metanol. Se disolvió glicidil anilina I-b (0.422 gramos, 1 mmol) en una mezcla de solventes (3 mL de DCM y 5 mL de MeOH) y se adicionó a la mezcla de la reacción anterior durante un periodo de 30 minutos. Después de agitar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 2 días, la espectrometría de masas de MALDI-TOF indicó picos de iones moleculares para productos de mono- y bis-adición. El matraz se dispuso con un condensador de reflujo y se calentó durante 3 días a 40°C. Se retiraron los solventes en un evaporador giratorio, lo que dio un líquido color amarillo pálido. La mezcla de la reacción entera se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (7" x 1.5"). Primero, se usaron 40% acetato de etilo/hexanos para eluir el excedente de diacetato de iminodietilo, seguido por metanol/cloroformo de 5%, usado para eluir el dendrímero terminado en octaéster (G=1) III-g, 0.92 gramos (78% rendimiento) que tiene los siguientes espectros:

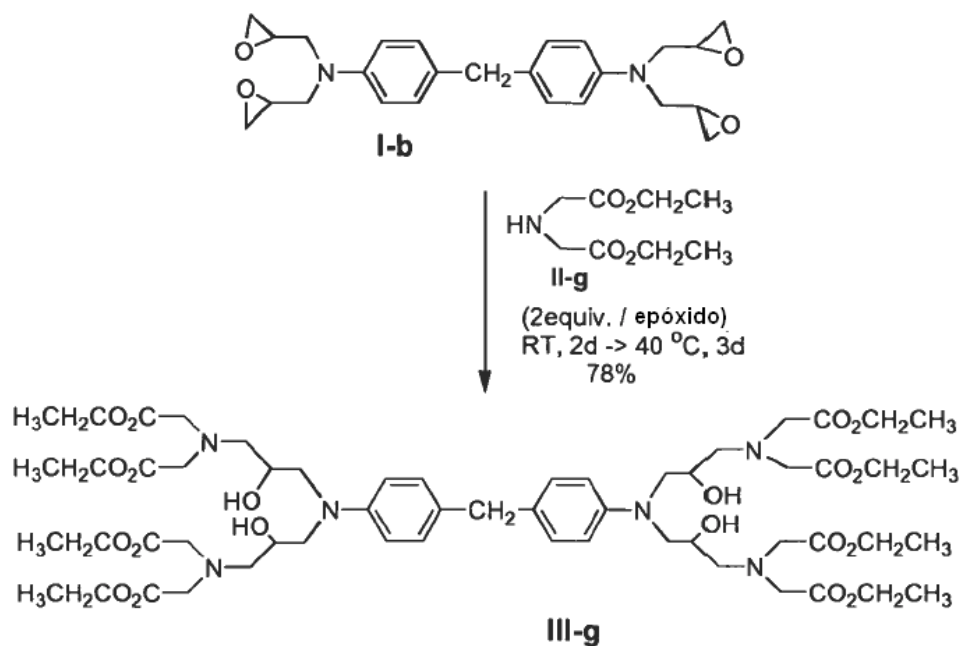
15  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.40-3.80 (m, H), 3.90-4.3 (m, 16H) ,4.7 (m, 4H), 6.60-6.76 (m, 4H), 6.90-7.10 (m, 4H); y

20  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.43, 21.29, 39.90, 45.57, 45.71, 45.91, 50.64, 50.79, 50.88, 51.18, 51.97, 52.06, 53.22, 53.03, 53.54, 53.97, 54.23, 54.62, 55.00, 55.88, 56.07, 56.48, 56.59, 56.92, 58.68, 58.98, 59.28, 59.63, 60.63, 60.99, 61.11, 66.60, 66.92, 67.13, 67.62, 112.33, 112.76, 112.98, 113.12, 113.33, 129.67, 129.79, 129.91, 167.37, 169.66, 171.92, 171.97, 172.02 (El número de átomos de carbono encontrado indicó productos de transesterificación.); y

MALDI-TOF: Calc. para  $\text{C}_{57}\text{H}_{90}\text{N}_6\text{O}_{20}$ , 1178; encontrado 1201 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

El esquema 29 ilustra esta reacción:





Esquema 29

Ejemplo 27: Síntesis de dendrímtero terminado en octa-amina (G= 1) a partir de dendrímtero terminado en éster (G=1)

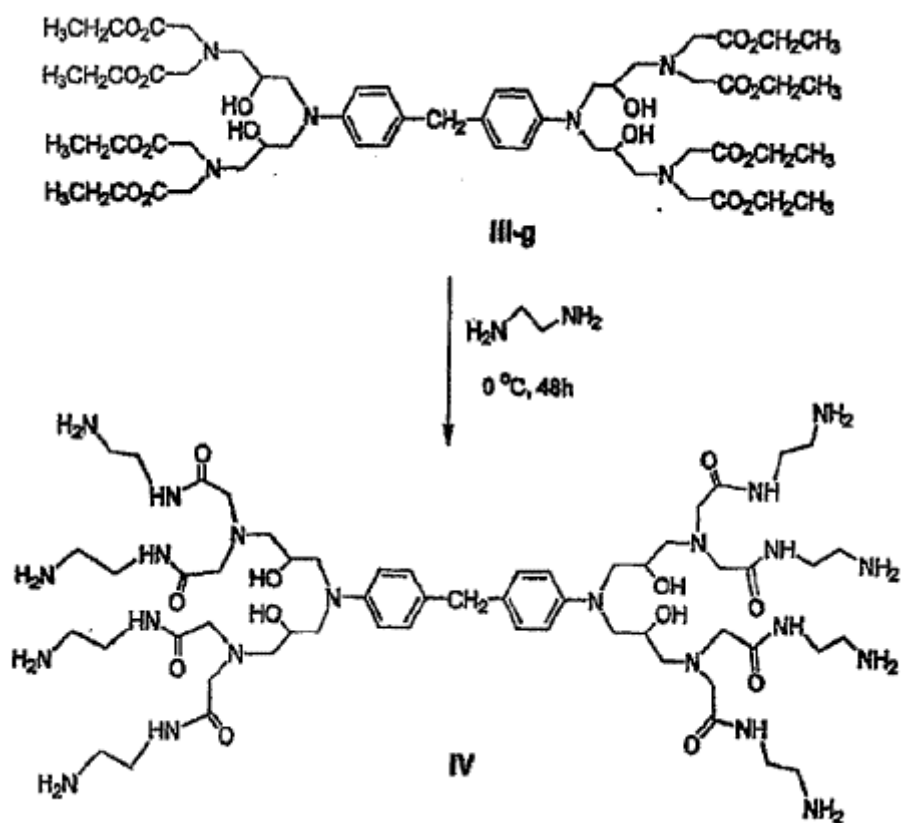
5 [(C) = MBDGA; (IF1) = OH; (BR1) = diacetato de dietilimino; (EX1) = EDA; (TF) = Amina]

10 Etilendiamina (66 g, 200 mol equivalentes) se puso en un matraz de fondo redondo de 500 mL de un solo cuello, secado al horno, equipado con una barra agitadora, y cerrado con un septo de caucho y se enfrió a 0°C con un baño de hielo. El dendrímtero de superficie de éster III-g (0.65 gramos, 0.55 mmol) (del Ejemplo 26) se disolvió en 10 mL de metanol y se adicionó a la solución anterior a través de un embudo igualador de presión durante un periodo de 20 minutos. El embudo se retiró y el matraz se lavó con N<sub>2</sub> y se cerró con un septo de caucho y se almacenó a 0°C en un refrigerador durante 2 días. Después de 2 días, la mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Se retiró el excedente de EDA en un evaporador giratorio a presión reducida, lo que dio un compuesto ceroso incoloro. La mezcla de la reacción entera se disolvió en 30 mL de metanol y se añadieron 70 mL de tolueno y luego se evaporó en un evaporador giratorio. Este proceso se repitió tres veces para retirar la cantidad residual de EDA, lo que dio un sólido color amarillo claro, dendrímtero de superficie de amina IV (0.825 g, 98% de rendimiento) que tiene los siguientes espectros:

15 <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 41.97, 42.53, 49.27, 52.96, 54.09, 56.76, 57.56, 59.90, 60.44, 66.76, 112.57, 112.71, 129.71, 171.16; y

IR (Puro): ν<sub>max</sub> 3291 (br), 2933, 1653, 1545, 1517, 1440, 1358, 1232, 1189, 1000, 962, 799, 7322 cm<sup>-1</sup>; y

20 MALDI-TOF: Calc. for C<sub>57</sub>H<sub>106</sub>N<sub>22</sub>O<sub>12</sub>, 1290; encontrado 1313 (M<sup>+</sup>Na) amu. El esquema 30 ilustra esta reacción:



Esquema 30

Ejemplo 28: Apertura de anillo de un diepóxido: 4,4'-metileno-bis(N, N- di-2-hidroxipropil-3-piperazinilánilina)

[(C) = Diglicidil anilina; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (TF) = Amina]

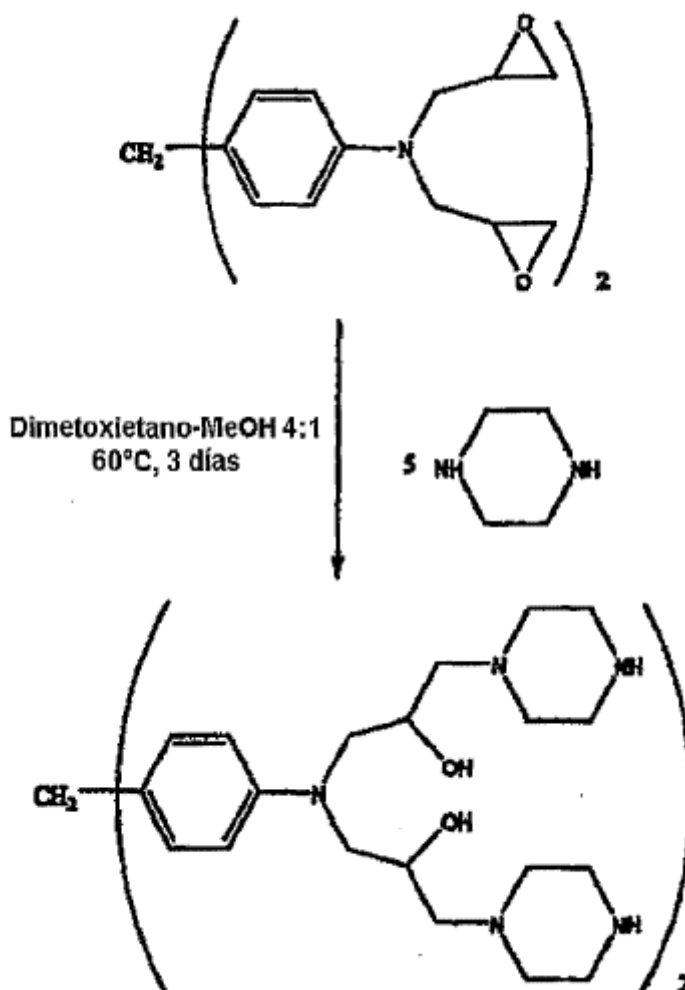
5 A un matraz de fondo redondo de 250 mL que contiene una barra agitadora se añadieron 16 gramos de piperazina (189 mmol, 5 equivalentes por epóxido) y 4 gramos de 4,4'-metileno-bis(N,N-diglicidil-anilina) (9.5 mmol, 37.8 mmol de epóxido) (Aldrich) disueltos en 85 gramos de éter de etilenglicol dimetilo. La mezcla se hizo homogénea añadiendo 45 gramos de metano. Esta mezcla se calentó a 60°C durante 65 horas bajo nitrógeno. Esta mezcla se enfrió y evacuó de volátiles en un evaporador giratorio. Se destiló la piperazina de la mezcla usando destilación bulbo a bulbo a alto vacío y a temperatura variando entre 140 y 180°C. Una TLC de esta mezcla indicó piperazina residual usando 5% de NH<sub>4</sub>OH en MeOH. La piperazina residual formó azeótropo con una mezcla de 70 % en peso de tolueno y 30 % en peso de MeOH disolviendo el residuo en una cantidad pesada de MeOH, se adicionó tolueno y se destiló en un evaporador giratorio. Este producto libre de piperazina se evacuó durante la noche a 25°C a alto vacío para dar 6.8 gramos (94% rendimiento) del producto deseado.

15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.3-2.6 (bm, 8H), 2.8-2.9 (bs, 8H), 3.35 (dd, J = 7 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 7Hz, 1H), 3.65 (d, J = 7Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.04 (bd, 2H), 6.44 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7 Hz, 2H); y

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 39.78, 46.08, 46.13, 54.81, 54.99, 57.20, 59.32, 62.52, 65.33, 65.79, 111.98, 113.34, 129.29, 129.34, 129.44, 129.47, 129.69, 129.75, 130.28, 130.32, 146.18, 147.22; y

MALDI-TOF: Calc. 768.6, encontrado 767 amu.

20 El siguiente Esquema 31 ilustra esta reacción:



Esquema 31

Ejemplo 29: Reacción de hetero glicidil éteres con carboxilato de etil-N-piperazina

[(C) = Diglicidil glicidoxi anilina; (IF1) = OH; (EX1) = Carboxilato de Etil Piperazina; (ZI) = Carboxilato; (Z2) = Epoxi]

- 5 La reacción de N,N-diglicidil-4-glicidiloxianilina 1 (Aldrich) se estudia con 0.33 equivalentes de carboxilato de etil-N-piperazina (Aldrich) por epóxido a temperatura ambiente. Después de 1 día, la espectrometría de masas de MALDI-TOF indicó picos del producto de mono-adición 2 como el principal, junto con alguna cantidad del producto de bis-adición 2a (la proporción es 11:1 a partir de RMN de  $^1\text{H}$ ). Los estudios con 1.1 equivalentes de carboxilato de etil-N-piperazina por epóxido a temperatura ambiente dan todos tres epóxidos reaccionados para dar el producto 3 con excelente rendimiento (92%). La hidrólisis alcalina sobre el compuesto 3 da el compuesto 4 en 89% de rendimiento aislado. (La diferencia de reactividad está de acuerdo con los resultados declarados en esta especificación, es decir, el glicidiléter es más reactivo que las anilinas). Este proceso puede permitir síntesis de dendrímeros diferenciados con varios reactivos de células ramificadas.

- 15 A. A una solución en agitación de N, N-diglicidil-4- glicidiloxianilina 1 (1.38 gramos, 5 mmol) en metanol (5 mL) se adicionó una solución de carboxilato de etil-N-piperazina (0.79 g, 5 mmol) en metanol (5 mL) y se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. Sin embargo, el aislamiento de este producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice dio un producto de anillo abierto 2 que tenía los siguientes espectros:

MALDI-TOF:  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$  Calc. 435, encontrado 436 ( $M^+\text{H}$ ) y 458 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

- 20 B. A una solución en agitación de N, N-diglicidil-4-glicidiloxianilina 1 (2.77 gramos, 10 mmol) en 15 mL de metanol se adicionó una solución de carboxilato de etil-N-piperazina (5.21 gramos, 33 mmol) y se agitó durante 2 días a

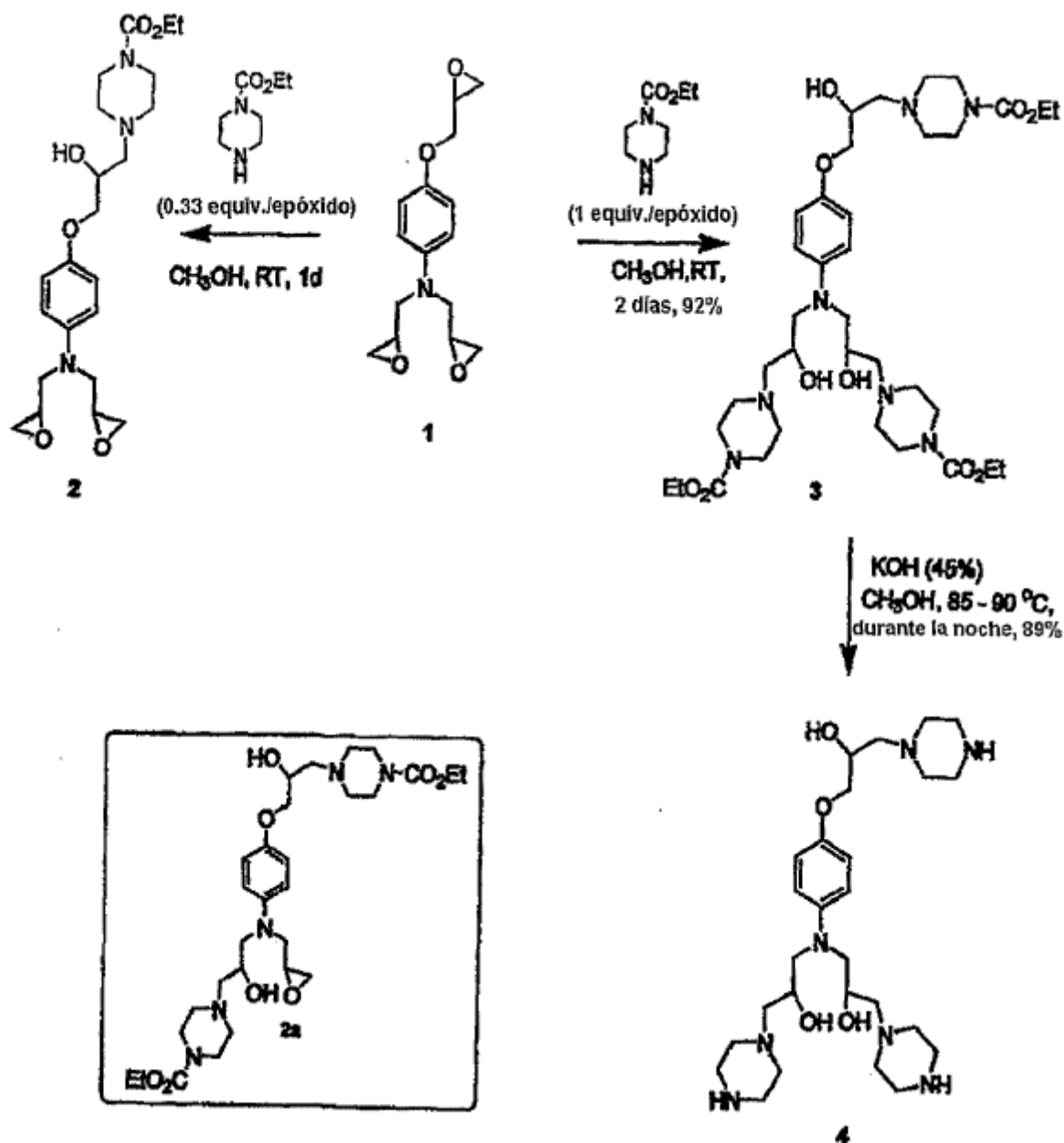
temperatura ambiente. El material inicial se consumió completamente. El solvente se retiró en un evaporador giratorio a presión reducida. Se retiró el excedente de carboxilato de etil-N-piperazina mediante destilación de Kugelrohr, lo cual dio el compuesto puro 3 (6.91 gramos, 92% de rendimiento) que tiene los siguientes espectros:

MALDI-TOF:  $C_{36}H_{61}N_7O_{10}$  Calc. 751, encontrado 774 ( $M^+Na$ ) amu.

- 5 C. Un matraz de fondo redondo (250 mL, de un solo cuello) fue cargado con el compuesto 3 (6.91 g, 9.2 mmol) y se disolvió en 42 mL de metanol. KOH acuoso (45%) (20.73 gramos de KOH de 90% se disolvieron en 42 mL de agua) se adicionó a la anterior solución agitada, a temperatura ambiente durante 5 minutos. El matraz estaba dispuesto con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite previamente calentado (85-90°C) y se calentó durante la noche. El avance de la reacción se monitoreó mediante TLC. El metanol se retiró en un evaporador giratorio y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x50 mL). Los extractos combinados se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron a través de Celite, y se concentraron en un evaporador giratorio, luego se secaron a alto vacío, lo que dio un dendrímero 4, G=O, de superficie de piperazina color amarillo pálido, como un sólido (4.86 g, 89% rendimiento) que tiene los siguientes espectros:

MALDI-TOF:  $C_{27}H_{49}N_7O_4$  Calc. 535, encontrado 536 ( $M^+H$ ), 558 ( $M^+Na$ ) amu.

- 15 El esquema 32 ilustra esta reacción:



## Esquema 32

Ejemplo 30: Célula ramificada de tetraepisulfuro tapada con piperazina bloqueada, núcleo G = 0

[(C) = Tetratorano; (IF1) = SH; (EX1) = Carboxilato de Etil Piperazina; (TF) = Carboxilato]

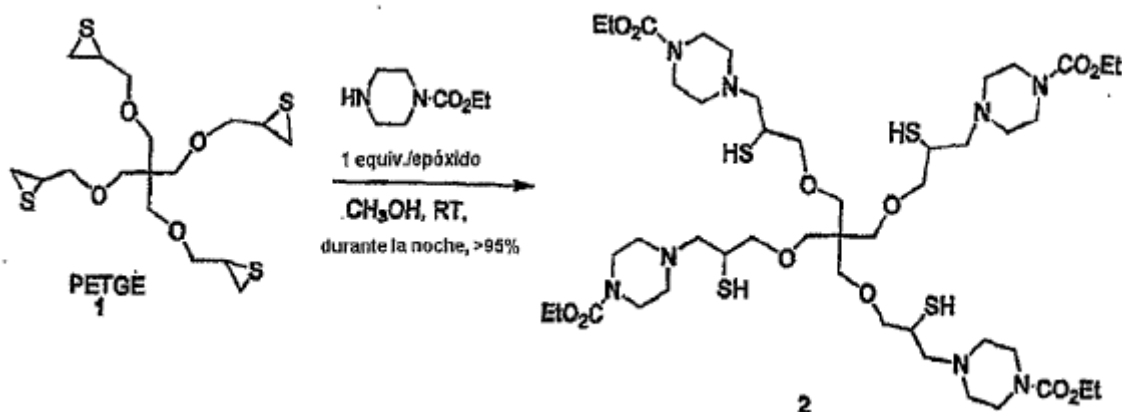
5 Carboxilato de etil-N-piperazina (0.91 gramos, 5.76 mmol, 1 equivalente por episulfuro) y metanol (5 mL) se pusieron en un matraz de fondo redondo de 50 mL, equipado con una barra agitadora y todo se enfrió a 4°C. Tetraepisulfuro (0.610 gramos, 1.44 mmol) (hecho mediante el Ejemplo C) se disolvió en 5 mL de cloroformo (el tetraepisulfuro no es soluble en metanol) y se adicionó gota a gota durante un periodo de 5 minutos a la anterior solución agitada. La mezcla de la reacción se agitó durante 36 horas. Los solventes se evaporaron en un evaporador giratorio y la mezcla de la reacción cruda se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice con una proporción de 3:1 de DCM y metanol, lo que dio el tetra-éster puro 2 que tiene los siguientes espectros:

10  $^1\text{H}$  RMN: (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  1.24 (J = 6.90 Hz, 12H), 2.44 (m, 26H), 2.61 (4H, SH), 3.22 (quinteto, J = 6.00 Hz, 4H), 3.44-3.59 (m, 30H), 4.09 (q, J = 7.20 Hz, 8H); y

$^{13}\text{C}$  RMN: (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$  13.79, 37.53, 43.64, 53.08, 61.54, 62.08, 69.39, 74.42, 76.10, 155.95; y

MALDI-TOF:  $\text{C}_{45}\text{H}_{84}\text{O}_{12}\text{S}_4$  Calc. 1057, encontrado 1079 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

15 El siguiente esquema 33 ilustra esta reacción:



## Esquema 33

Ejemplo 31: isocianurato de tris (2,3-epoxipropilo) con carboxilato de etil-n-piperazina

[(C) = cianurato de tetra(epoxipropilo); (IF1) = OH; (EX1) = Carboxilato de Etil Piperazina; (TF) = Carboxilato]

20 A una solución en agitación de carboxilato de etil-N-piperazina (1.422 gramos, 9 mmol) en 6 mL de metanol se adicionó isocianurato de tris(2, 3-epoxipropilo) (0.594 gramo, 2 mmol), todo al mismo tiempo, y luego se añadieron 4 mL de diclorometano. (El isocianurato no es soluble en metanol.) Después de agitar aproximadamente 3 horas, el isocianurato se disolvió completamente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La TLC (1:2:2 de hexanos:acetato de etilo: $\text{CHCl}_3$ ) mostró el consumo completo del isocianurato y el MALDI-TOF sobre el producto crudo mostró picos solamente para el producto final. Se retiraron los solventes usando un evaporador giratorio para dar un líquido transparente incoloro. La remoción del excedente del carboxilato de etil-N-piperazina mediante destilación de Kugelrohr a 170°C (durante 15 minutos) dio el compuesto 2 como un líquido muy viscoso, color amarillo pálido (1.54 gramos, 100% de rendimiento) que tiene los siguientes espectros:

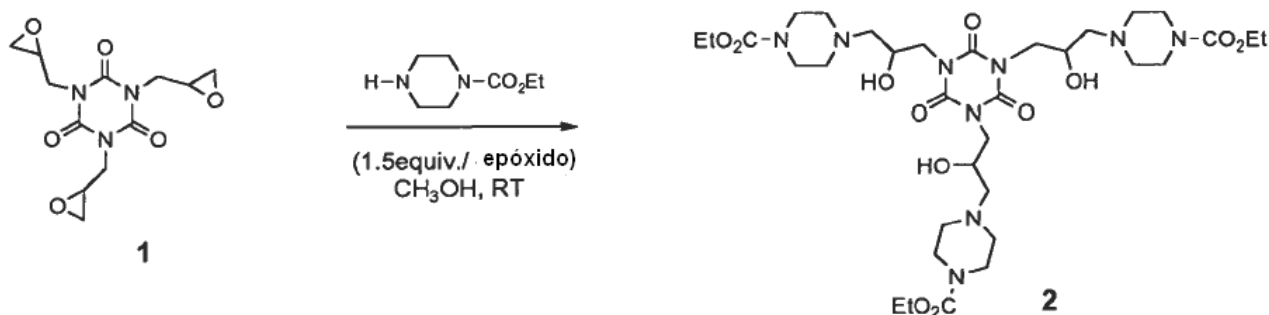
30  $^1\text{H}$  RMN: (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.24 (t, J=7.20 Hz, 9H), 2.41-2.54 (m, 18H), 3.45 (bs, 12H), 3.90-4.04 (m, 6H), 4.07-4.16 (m, 3H), 4.11 (q, J=7.20 Hz, 6H); y

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  13.79, 43.52, 46.96, 53.28, 61.54, 62.15, 65.54, 150.11, 155.94; y

IR (Puro):  $\lambda_{\text{max}}$  3344, 2986, 2934, 2858, 2806, 1685, 1465, 1434, 1388, 1357, 1383, 1244, 1173, 1127, 1096, 1034, 1004, 881, 835, 768  $\text{cm}^{-1}$ ; y

MALDI-TOF:  $\text{C}_{33}\text{H}_{57}\text{N}_9\text{O}_{12}$  Calc. 771, encontrado 794 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

El esquema 34 ilustra esta reacción:



Esquema 34

5 Ejemplo 32: Degradación de dendrímero G=0 de isocianurato catalizado con base alcalina dendrímero en derivados de urea

[(C) = isocianurato de tetra(epoxipropilo); (IF1) = OH; (EXI) = Etil Piperazina; (TF) = Amina]

10 Un matraz de fondo redondo se cargó con el compuesto 2 (hecho mediante el Ejemplo 31) y se disolvió en 14 mL de metanol y se adicionó KOH acuoso (4.5 gramos de KOH al 90% disuelto en 9 mL de agua) a la anterior solución en agitación, a temperatura ambiente, durante 5 minutos. El matraz se colocó en un baño de aceite previamente calentado (85-900 C) y se calentó durante la noche. La TLC indicó (3:1 de DCM:CH<sub>3</sub>OH) una ausencia de material inicial con una prueba positiva de ninhidrina (R<sub>f</sub>=0.41 en NH<sub>4</sub>OH de 50% en MeOH). Se retiró el metanol en un evaporador giratorio y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 X 30 mL) y los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron a través de una compresa de Celite, y se concentraron en un evaporador giratorio, se secaron a alto vacío, lo que dio un líquido transparente. Se encontró a partir del análisis que el compuesto 2 era un anillo

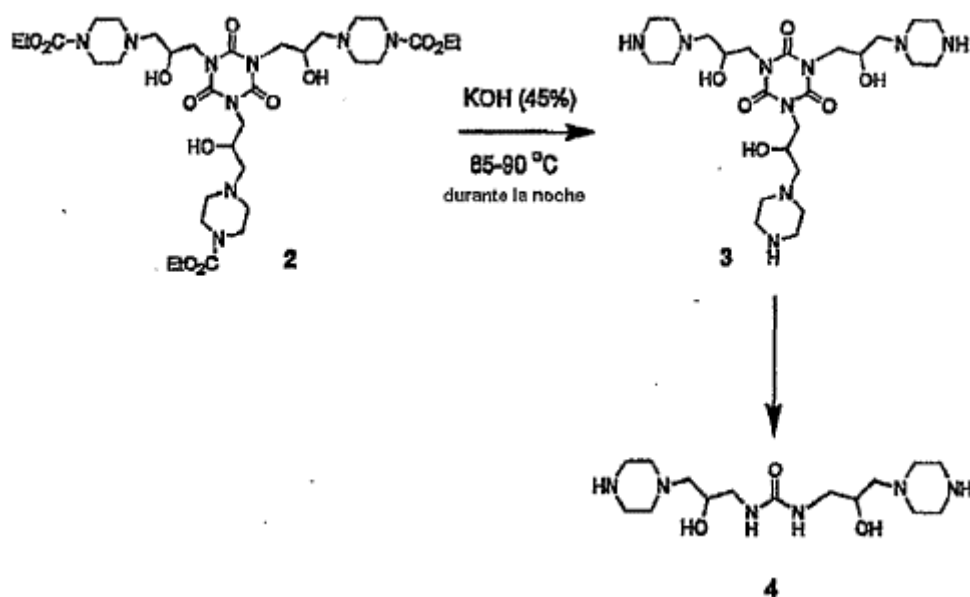
15 abierto por una base durante el paso de la hidrólisis. A partir del MALDI-TOF se identificó como un derivado de urea, el compuesto 4 es el producto principal que tiene los siguientes espectros:

<sup>13</sup>C RMN: (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 845.13, 45.81, 54.27, 63.02, 68.48, 160.40; y

IR (Puro): λ<sub>max</sub> 3272, 2929, 2847, 2811, 1659, 1567, 1454, 1367, 1321, 1270, 1132, 1065, 1009, 855, 794, 702 cm<sup>-1</sup>; y

MALDI-TOF: C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> Calc. 344, encontrado 367 (M<sup>+</sup>Na) amu.

20 El esquema 35 ilustra esta reacción:



Esquema 35

Ejemplo 33: Isocianurato con dietilentriamina protegida

[(C) = cianurato de tetra(epoxipropilo); (IF1) = OH; (BRI) = Diiminoamina; (EX1) = Pirrolidona; (TF) = Pirrolidona]

5 A. A una solución agitada de 1,7-bis(metil-isopropilidina)dietilentriamina (2.151 gramos, 9 mmol) en 15 mL de metanol se adicionó isocianurato de tris(2, 3-epoxipropil) (0.594 gramos, 2 mmol), todo al mismo tiempo, a temperatura ambiente. El isocianurato no es soluble inicialmente pero se disuelve después de calentarlo durante aproximadamente 3 horas a 50°C. Continúo el calentamiento durante 2 días. La TLC (1:2:2 de hexanos:acetato de etilo:cloroformo) indicó que el isocianurato se consumió completamente. Se retiró el solvente en un evaporador giratorio y luego se secó a alto vacío, lo que da un líquido amarillo. La espectrometría de masas MALDI-TOF indicó masa para el compuesto 3 pero no para el compuesto 2 y otros pocos compuestos.

10 B. La anterior mezcla de la reacción se disolvió en 10% de agua en isopropanol (30 mL) y se calentó a 50°C durante 1 día. Se retiraron el isopropanol y el agua en un evaporador giratorio, y el residuo se destiló mediante destilación de Kugelrohr dando un líquido viscoso color amarillo (1.83 g). El rendimiento teórico es 1.212 gramos. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  no es muy limpia pero la MALDI-TOF mostró masa para el compuesto 3 de:

15 MALDI-TOF:  $\text{C}_{24}\text{H}_{54}\text{N}_{12}\text{O}_6$  Calc. 606, encontrado 607 ( $M^+\text{H}$ ) & 629 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

20 C. A una solución fría (4°C) en un baño de hielo de itaconato de dimetilo (DMI) (1.896 g, 12 mmol) se adicionó gota a gota una solución del compuesto 3 (0.606 gramos, 1 mmol) en 4 mL de metanol durante un periodo de 10 minutos. El baño de hielo se retiró y se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 1 día, la espectrometría de masas MALDI-TOF indicó masa en 1364 y 1386 amu. Continúo la agitación durante 2 días y se retiró el solvente en un evaporador giratorio y la mezcla de la reacción cruda se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice. Inicialmente, se eluyó el excedente de DMI con 1:2:2 de hexanos:acetato de etilo:cloroformo seguido por elución con DCM y metanol (5:1), lo que da el dendrimero de superficie de hexapirrolidona 4 como un sólido higroscópico que tiene los siguientes espectros:

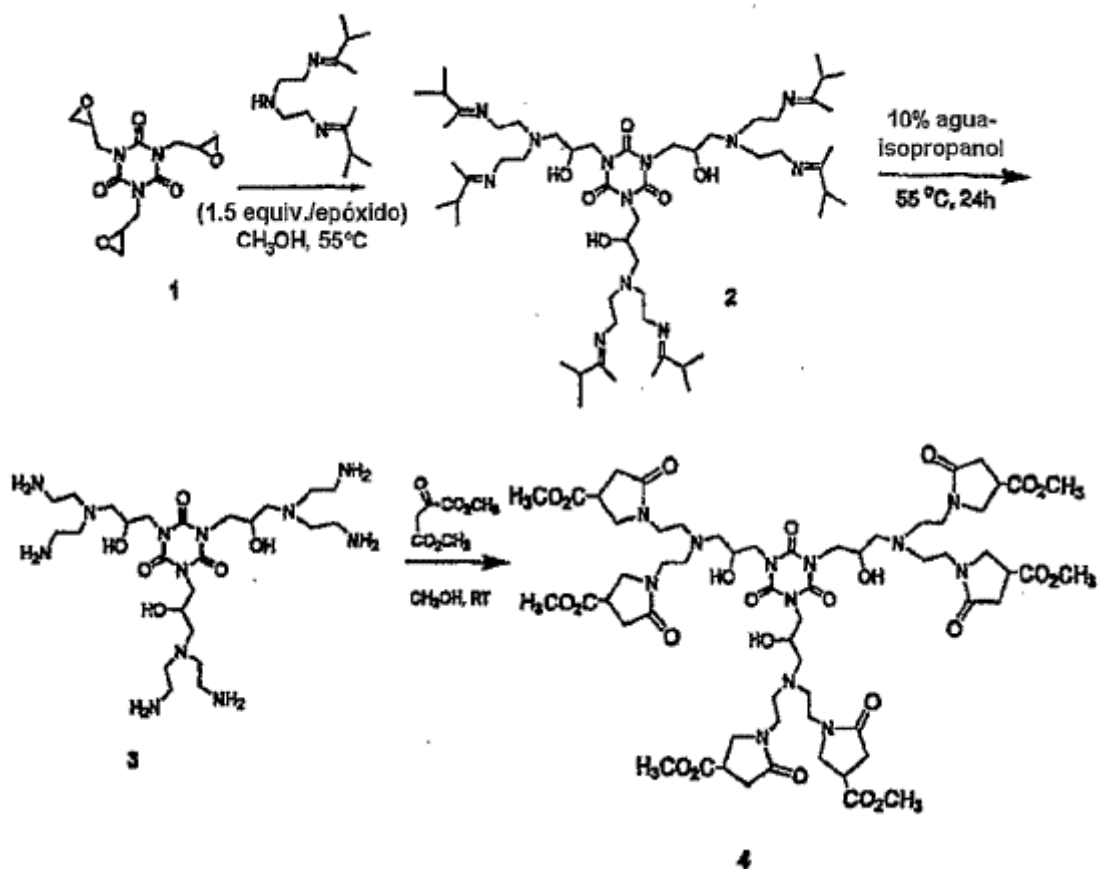
25  $^1\text{H}$  RMN: (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.52-2.60 (m, 18H), 2.66 (d,  $J=8.70\text{Hz}$ , 6H), 2.73 (d,  $J=4.80\text{ Hz}$ , 6H), 3.47-3.34 (m, 12H), 3.72 (s, 18H), 3.76-3.90 (m, 12H), 3.64-3.70 (m, 12H), 4.00 (quinteto,  $J=3.30\text{ Hz}$ , 3H); y

$^{13}\text{C}$  RMN: (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 833.90, 35.85, 40.53, 40.58, 47.02, 49.79, 51.79, 58.10, 66.93, 150.20, 173.91, 174.17; y

IR (Puro):  $\lambda_{\text{max}}$  3374, 3052, 2952, 2842, 2822, 1735, 1686, 1495, 1461, 1363, 1271, 1203, 1072, 1024, 937, 847, 766, 732, 700  $\text{cm}^{-1}$ ; y

30 MALDI-TOF:  $\text{C}_{60}\text{H}_{90}\text{N}_{12}\text{O}_{24}$  Calc. 1363, encontrado 1364 ( $M^+\text{H}$ ) y 1386 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

El esquema 36 ilustra esta reacción:



Esquema 36

Ejemplo 34: Apertura de anillo usando etilendiamina, amina primaria bifuncional: 3 epóxidos

[(C) = EDA; (IF1) = OH; (BR1) = TMPTGE; (TF) = Epóxido]

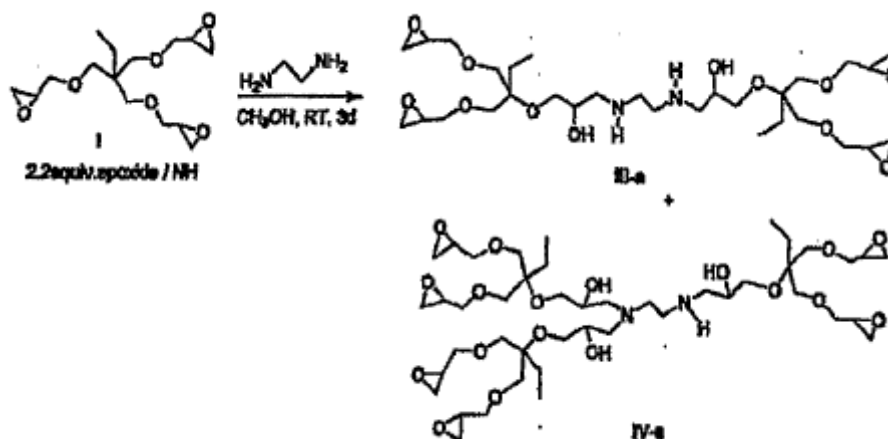
- 5 A una solución agitada de 1.81 gramos de triglicidil éter (6 mmol) en 12 mL de metanol se adicionó gota a gota 0.06 gramos de etilendiamina (1 mmol) en 3 mL de metanol durante 15 minutos. Continuó la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas y la espectrometría de masas MALDI-TOF mostró el dendrímero III-a junto con cantidades a nivel de trazas del dendrímero IV-a. Después de 3 días de agitación a temperatura ambiente, la espectrometría de masas MALDI-TOF mostró una mezcla compleja de picos.
- 10 Se evaporó el solvente en un evaporador giratorio a presión reducida para dar un líquido transparente incoloro, el cual se secó a alto vado. La mezcla de reacción entera se disolvió en 15 mL de acetato de etilo y se añadieron por goteo 40 mL de hexano, con ocasional sacudimiento. Durante este tiempo, se observó la formación del precipitado. El matraz se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas y la solución se separó por decantación y se lavó el precipitado con hexanos para dar un sólido amarillo (0.716 gramos). (El rendimiento porcentual no se pudo calcular debido al desconocimiento de la proporción de la mezcla de III-a y IV-a). El sólido producido se secó a alto vacío y se recolectaron los datos espectrales. Con destilación de TMPTGE a temperatura ambiente, se obtuvieron productos muy limpios. Después de un día, la espectrometría de masas MALDI-TOF mostró dendrímeros dendroides (di-dendrón), III-a (G=1) como un producto mayor junto con trazas del dendrímero (tri-dendrón) IV-a:

Los espectros para III-a son:

- 20  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.92, 14.36, 22.87, 23.07, 31.80, 43.60, 44.32, 51.22, 71.81, 72.19, 73.87; y  
MALDI-TOF: Calc. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{12}$  Calc. 642, encontrado 666 ( $M^+\text{Na}$ ) amu.

El siguiente Esquema 37 ilustra esta reacción:





Esquema 37

Ejemplo comparativo 35 (fuera del alcance de las reivindicaciones):

5 Preparación de etilendiamina, G = 1, dendri  $\{CH_2-CH_2-CO_2-CH_2C(CH_3CH_2)(CH_2OC(=O)CH=CH_2)_2\}_2$  (product de adición de hexa-acrilato)

[(C) = EDA; (BR1) = triacrilato de trimetilolpropano; (TF) = Acrilato]

10 A un matraz de base redonda de 100 ml, equipado con una barra agitadora se adicionó triacrilato de trimetilolpropano (29.6 gramos, 0.10 mol) (Aldrich) en 5 ml de metanol enfriado a aproximadamente 4°C, y etilendiamina (EDA) (1.2 gramos, 0.02 mol) en 5 ml de metanol durante aproximadamente un periodo de 5 minutos. Esta mezcla se agitó a 30°C durante 18 horas. Esta mezcla se enfrió a 20°C y se vertió en 150 gramos de metanol agitado. El producto se desfasó después de dejar la mezcla en reposo sin agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La capa de metanol sobrenadante fue decantada y este proceso se repitió dos veces más. La fase clara, viscosa, resultante, se evacuó a alto vacío (2 a 3 milímetros) durante 3 horas al mismo tiempo que se protegía la masa de la reacción de la luz con envoltura de papel de aluminio alrededor del recipiente de la reacción, para dar 20 gramos del producto. El rendimiento fue del 100% con base en tri-adycto y 80% de rendimiento con base en tetra-adycto. El peso del producto aislado sugiere que la mayoría del material fue el producto de hexaacrilato (tri-adycto) que consiste en tres triacrilatos de trimetilol-propano añadidos a una EDA. Una espectrometría de masas MALDI-TOF de este producto indicó un pico mayor a 950 amu correspondiente a un producto hexa-acrilato tri-adycto con un peso molecular teórico de 949. Se observó un pequeño pico en 1245 amu consistente con el producto octa-acrilato (tetra-adycto).

15  $^{13}C$ -RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.45, 23.00, 23.14, 32.38, 40.77, 40.86, 49.48, 63.88, 64.05, 128.04, 131.26, 165.69, 172.10.

Ejemplo comparativo 36 (fuera del alcance de las reivindicaciones):

Preparación de superficie de hexa-mercaptoetanol

25 [(C) = EDA; (BR1) = triacrilato de trimetilolpropano; (EXI) = Mercaptoetanol; (TF) = OH]

30 A un matraz de fondo redondo de 250 mL con una barra agitadora se adicionó la poliesteramina de núcleo de etilendiamina (19 gramos, 20 mmol, 120 mmol de acrilato en 50 ml de DME) (hecho mediante el Ejemplo comparativo 35) y mercaptoetanol (10.4 gramos, 132 mmol, 1.1 equivalentes por grupo acrilato) (Aldrich) en 20 mL de DME. Esta mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Esta mezcla se liberó de volátiles en un evaporador giratorio. El material resultante se mezcló con 150 mL de acetato de etilo y se agitó rápidamente con una barra agitadora. Esta mezcla heterogénea se dejó asentarse durante aproximadamente 1 hora. La capa de acetato de etilo clara fue decantada. Este proceso se repitió dos veces más. Una PAGE de este material en un gel de poliácridamida homogéneo reticulado al 15% con núcleo de EDA, dendrimer PAMAM, superficie de etanolamina estándar (Dendritic Nanotechnologies, Inc.) G = 2 a 6, indicó una banda definida, ajustada, correspondiente a un dendrimer PAMAM G = 1.

Ejemplo comparativo 37 (fuera del alcance de las reivindicaciones):

Preparación de hexametilendiamina, G = 1, dendri $\{CH_2-CH_2-CO_2-CH_2C(CH_3CH_2)(CH_2OC(=O)CH=CH_2)_2\}_2$

[(C) = Hexametilendiamina; (BR) = triacrilato de trimetilolpropano; (TF) = Acrilato]

5 A un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una barra agitadora se adicionó triacrilato de trimetilolpropano (29.6 gramos, 0.10 mol) (Aldrich) y 10 mL de metanol. A esta mezcla, enfriada a 4°C, se adicionó hexametilendiamina (2.32 gramos, 0.02 mol) (Aldrich) en 20 mL de metanol. Esta mezcla se calentó a 30°C durante 18 horas bajo N<sub>2</sub>. Esta mezcla se enfrió a aproximadamente 15°C y se vertió en 150 mL de metanol agitado. El producto se desfasó al permitir que esta mezcla reposara sin agitación durante 1 hora al mismo tiempo que se protegía el matraz de la luz envolviendo el recipiente de la reacción con papel de aluminio. La capa de metanol fue decantada y esta operación se repitió dos veces más para dar un líquido viscoso, incoloro, claro. Esta fase inmiscible se desvolatilizó mediante evacuación a alto vacío (2 a 3 milímetros) durante 3 a 5 horas para dar 24 gramos (92% de rendimiento) de producto crudo cuyo peso aislado es consistente con una estructura de octa-acrilato (tetra-aducto). Un espectro de masa MALDI-TOF de este producto indicó un pequeño pico en 1301 amu consistente con el tetra-aducto y varios picos de peso molecular más bajo, presumiblemente derivados de la "descomposición de espectrómetro de masa in-situ" de la estructura tetra-aducto. Dejar este producto permanecer en solución durante periodos prolongados de tiempo o cualquier intento para retirar solvente a temperatura ambiente conduce a la formación de un producto reticulado insoluble, blanco. Por lo tanto, este producto se convirtió inmediatamente en un producto de adición de Michael, más estable, permitiéndole reaccionar con cantidades estequiométricas de reactivo apropiado de amina o tiol como se describe en el Ejemplo 38 enseguida.

Ejemplo comparativo 38 (fuera del alcance de las reivindicaciones):

20 Preparación de producto de adición de octa-mono-etanolamina mediante adición de amina de Michael al producto del Ejemplo comparativo 37

[(C) = Hexametilendiamina; (BR) = triacrilato de trimetilolpropano; (EX) = Etanolamina; (TF) = OH]

25 A un matraz de base redonda de 250 mL que contiene una barra agitadora se adicionó etanolamina (27 gramos, 442 mmol, 3 equivalentes por acrilato) en 50 mL de DME. A esta mezcla, enfriada a 4°C se adicionó gota a gota octa-acrilato de poliesteramina núcleo de hexametilendiamina, G = 1, (24 gramos, 18.4 mmol, 8 acrilatos por dendrímero) (hecho mediante el Ejemplo 37) en 50 mL de DME durante aproximadamente 10 minutos. Esta mezcla se agitó a 25°C durante 2 días bajo N<sub>2</sub>. Esta mezcla se liberó de volátiles con un evaporador giratorio. Este material crudo fue vertido en un acetato de etilo rápidamente agitado. Después de agitar durante algunos minutos, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora para permitir la separación de las dos capas y la capa de acetato de etilo fue decantada. Se adicionó el mismo volumen de acetato de etilo, la mezcla se agitó rápidamente y se separó como anteriormente. Esto se repitió por segunda vez durante un total de tres lavados. El aceite viscoso, incoloro, claro fue evacuado a alto vacío, durante la noche, a temperatura ambiente para dar 29.7 gramos (90% de rendimiento) del producto deseado. Un análisis mediante PAGE en un gel de poliacrilamida homogéneo, reticulado al 15%, usando dendrímeros PAMAM como estándar (G = 2 a 6) indicó material que era una banda definida, estrecha, correspondiente a un dendrímero PAMAM G = 1.

35 Ejemplo comparativo 39 (fuera del alcance de las reivindicaciones):

Preparación del producto de adición de octa-morfolina del material del Ejemplo comparativo 38

[(C) = Hexametilendiamina; (BRI) = triacrilato de trimetilolpropano; (EX1) = Morfolina; (TF) = éter cíclico]

40 A un matraz de fondo redondo de 250 mL que contiene una barra agitadora se adicionó poliesteramina, G = 1, núcleo de hexametilendiamina (24 gramos, 18.4 mmol, 147 mmol de acrilato) (hecha mediante el Ejemplo 37) en 50 mL de éter dimetílico de etilenglicol. A esta mezcla, enfriada a aproximadamente 4°C, se adicionó morfolina (14 gramos, 160 mmol, 1.1 equivalentes por acrilato) en 50 mL de DME durante aproximadamente 5 a 10 minutos. Esta mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Esta mezcla fue liberada de volátiles en un evaporador giratorio y alto vacío a 30°C durante 18 horas para dar 34 gramos (94% de rendimiento) de producto. Un espectro de masas MALDI-TOF de este material mostró un pico correspondiente al peso molecular teórico de 1998 amu, junto con varios picos menores derivados de la fragmentación del pico 1998 amu. Un espectro de RMN <sup>13</sup>C de este material muestra que el producto es muy limpio y consistente con el número correcto de átomos de carbono para el producto deseado.

<sup>13</sup>C RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.42, 22.82, 27.21, 27.54, 32.15, 40.78, 40.89, 48.97, 53.40, 53.94, 55.85, 59.04, 63.56, 71.79, 171.86, 172.16.

50 Todas las PAGEs se ejecutaron sobre geles homogéneos, reticulados al 15%, y exhibieron bandas muy estrechas que son las entidades más móviles en comparación con las escaleras de calibración, es decir, PAMAM de núcleo de EDA, superficie de etanolamina, G = 2 a 6, (Dendritic Nanotechnologies, Inc.). Esto indica un tamaño menor, consistente para este producto de adición frente al producto de adición grande de octa-monoetanolamina. Los productos de adición de octa-morfolina son comparables en movilidad con los productos de adición de octa-monoetanolamina. Sin embargo, la solubilidad marginal del producto de adición de morfolina en agua presenta

55

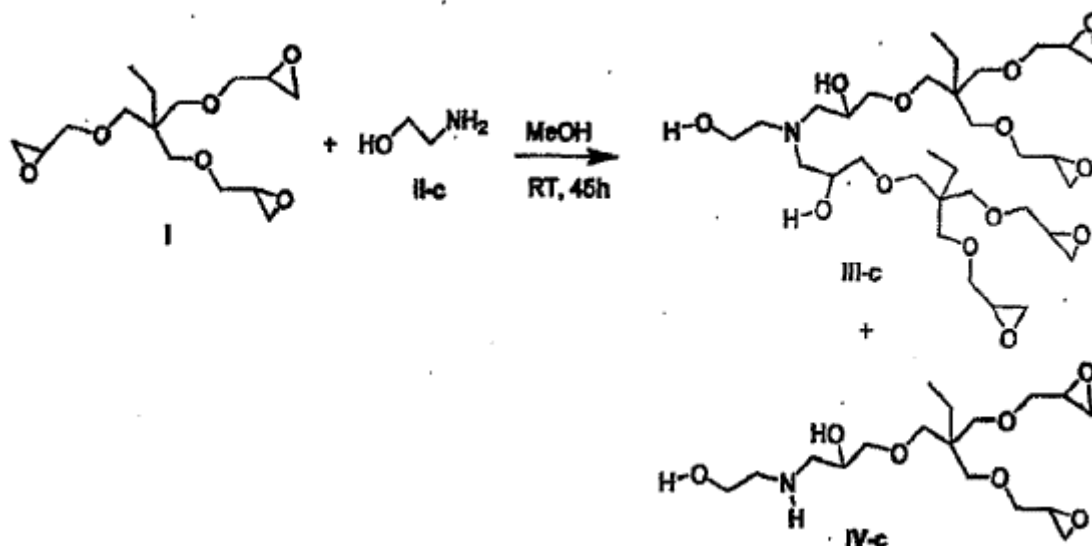
columnas manchadas en vez de las bandas estrechas observadas por los productos de adición de mercaptoetanol y etanolamina, que son más solubles en agua.

Ejemplo 40: Reacciones con aminoetanol: amina primaria que adiciona 2 epóxidos trifuncionales por amina primaria

[(C) = Aminoetanol; (FF1) = OH; (IF1) = OH; (BR1) = TMPTGE; (TF1) = Epóxido;]

- 5 A una solución de 1,81 gramos de triglicidil-éter de trimetilolpropanol (6 mmol) en 8 mL de metanol se adicionó una solución de 122 mg de etanolamina II-c en 2 mL de metanol. Continuó la agitación a temperatura ambiente durante 45 horas. El avance de la reacción fue monitoreada mediante cromatografía de capa delgada. El solvente se evaporó en un evaporador giratorio a presión reducida y la mezcla de la reacción resultante se secó a alto vacío, lo que dio un líquido transparente. La espectrometría de masas (MALDI-TOF) indicó masa para los productos III-e y IV-c.
- 10 Esta mezcla de la reacción se sometió a purificación mediante precipitación. Primero, se añadieron hexanos a la mezcla de la reacción, seguido por acetato de etilo. Al mismo tiempo que se sacudía el matraz de fondo redondo, se observó la formación de un precipitado incoloro. El matraz se mantuvo a temperatura ambiente durante algún tiempo y el licor madre fue decantado, en cuyo caso el precipitado se lavó con hexanos y se secó a alto vacío, para dar 0.902 gramos (el porcentaje del rendimiento no pudo calcularse por desconocerse la proporción de la mezcla de III-e y IV-e). Este material se solidificó cuando se transfirió disolviéndolo en metanol.
- 15

El esquema 38 ilustra esta reacción:



Esquema 38

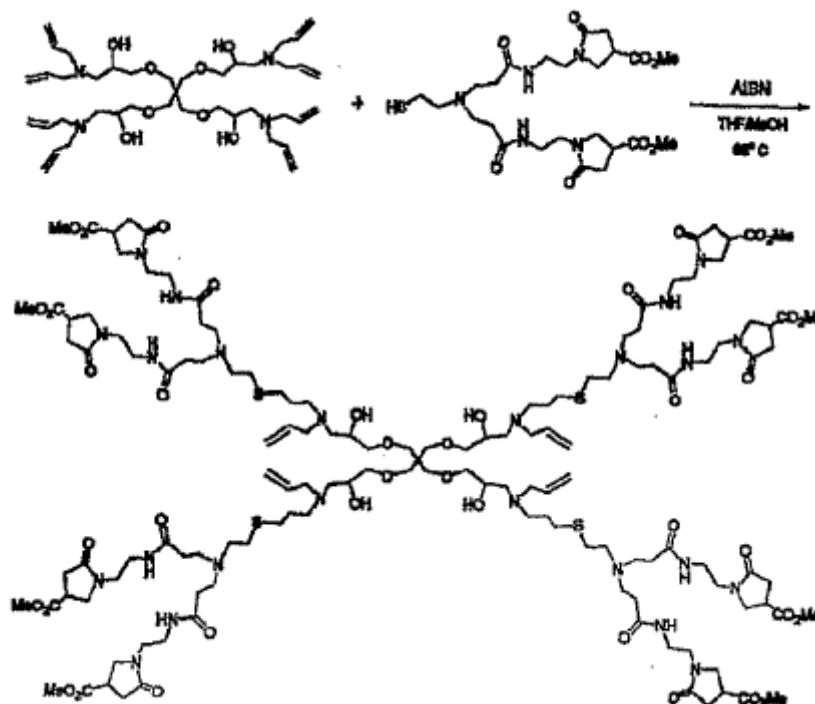
Ejemplo 41: La dendronización de un dendrímero terminado en alilo

- 20 [(C)=PETGE; (IF1)=hidroxilo; (BR1) = dialilamina; (BR2) = célula de rama tipo PAMAM; (IF2) = alilo; (TF) = pirrolidona]

- El dendrímero PAMAM, de núcleo cistamina, de generación cero (G = 0), con una superficie de pirrolidona (571 mg, 0.5129 mmol) (Dendritic Nanotechnologies, Inc.) se disolvió en 1.5 mL de metanol anhidro (Acros). Luego se adicionó ditioeritritol (DTT, 71 mg, 0.462 mmol, 0.9 equivalentes de enlace disulfuro). La reacción de reducción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante la noche. A otro matraz se adicionó el producto octa-alilo (57 mg, 0.0761 mmol) (hecho mediante el Ejemplo 9A) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (17 mg, 0.104 mmol) (Aldrich) a 3 mL de tetrahidrofurano anhidro (Acros). A esta solución se adicionó la solución de dendrón reducida bajo argón. Luego, la mezcla de la reacción se calentó a 65°C durante la noche. Luego el solvente se retiró para dar el producto crudo como un sólido espumoso (631 mg, >100% debido al excedente de dendrón que se usó) que tiene los siguientes espectros:
- 25
- 30

MALDI-TOF: Calc. 3002.68 ( $M^+Na$ ), encontrado 3003.43, ( $M^+Na$ ) amu.

El esquema 39 ilustra esta reacción:



Esquema 39

Ejemplo 42: Preparación de dendrímero PEHAM, núcleo de di(2-amidoetilpiperazina)-4',4-ditiobutiramida, Nc = 2, Nb = 3, G = 0, superficie de piperazina

- 5 [(C) = Dimetilditiobutirato; (EX1) = aminoetilpiperazina; (IF1) = OH; (BR1) = PETGE; (EX2) = Carboxilato de Etil Piperazina; (F) = Carboxilato]

A un matraz con fondo redondo de 25 mL que contenía una barra de agitación se adicionó aminoetilpiperazina (1.0 g, 7.75 mmol, 2 equivalentes por éster) y 5 gramos de MeOH. A esta mezcla homogénea se adicionó ditio-4,4'-butirato de dimetilo (500 mg, 1.88 mmol, 3.76 mmol de éster). Una TLC (10% NH<sub>4</sub>OH en MeOH) de esta mezcla después de 24 horas a 25°C indicó considerable diéster restante y algo de producto formado. El calentamiento de esta mezcla a 65 °C durante 16 horas indicó la conversión completa de diéster a un punto mediante TLC. Esta mezcla se concentró y se pasó por cromatografía en gel de sílice usando 5% de NH<sub>4</sub>OH en MeOH. Las fracciones recolectadas que contenían el producto se liberaron de volátiles para dar 840 mg (865 mg, en teoría: 97% de rendimiento); y

15 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.04 (t, 1 = 7 Hz, 4H), 2.32 (t, 1 = 7Hz, 4H), 2.38-2.52 (m, 16H), 2.74 (t, 1 = 7 Hz, 4H), 2.89 (t, 1 = 7 Hz, 4H), 3.34 (dt, 1 = 7 Hz, 4H); y

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.79, 34.60, 35.81, 37.98, 45.97, 54.20, 57.22, 172.06; y

MALDI-TOF: Calc. 461; encontrado 460 amu.

A un matraz de fondo redondo de 25 mL que contiene una barra agitadora se adicionó tetraglicidil-éter de pentaeritritol (660 mg, 1.83 mmol, 3 equivalentes por NH) y 2 gramos de MeOH. A esta mezcla homogénea se adicionó por goteo durante 5 minutos una mezcla de di(2-amidoetilpiperazina)-4,4'-ditiobutiramida (140 mg, 3.04x10<sup>-4</sup> mol, 6.1x10<sup>-4</sup> mol) en 2 gramos de MeOH. Esta mezcla se agitó durante 24 horas a 25°C sellada bajo N<sub>2</sub>. Esta mezcla se adicionó por goteo a una mezcla de carboxilato de etil-1-piperazina (1.8g, 11.4 mmol, 1.6 equivalentes por epóxido) en un matraz de fondo redondo de 25 mL que contiene una barra agitadora. Esta mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente, sellada bajo N<sub>2</sub>, durante 24 horas. Esta mezcla se concentró en un evaporador giratorio para dar 3 gramos de material crudo. Una alícuota de esta mezcla, 900 mg, se disolvió en MeOH para dar una solución al 50% peso/peso y se adicionó a una columna Sephadex LH-20 en MeOH con un volumen vacío de 525 mL. Después de que se tomó el volumen vacío, se recolectaron 37 fracciones de 4 mL cada una. Una TLC (30% de NH<sub>4</sub>OH en MeOH) de cada fracción indicó que el producto puro estaba contenido en las fracciones 2-10. Estas fracciones se recolectaron y se depuraron mediante un evaporador giratorio seguido por alto vacío para dar 172 mg (98% de rendimiento), con los siguientes espectros:

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14.66, 24.77, 34.57, 36.01, 38.00, 43.63, 45.59, 52.90, 53.18, 56.61, 60.81, 60.81, 61.34, 66.36, 66.46, 70.56, 74.12, 74.26, 155.42, 172.06; y

MALDI-TOF: Calc. 2130, encontrado 1065 (de la disociación del enlace de disulfuro).

5 Ejemplo comparativo 43 (fuera del alcance de las reivindicaciones): Dendrón PAMAM de un solo punto focal generación de núcleo cistamina superficie de tetraacetamida

[(C) o (BR) = dendrón de reactivo de un solo sitio]

10 Un dendrímico de generación = 0, núcleo de cistamina, superficie de amina 2.315 g (3.80 mmol) se disolvió en 5 mL de metanol. Luego se añadieron 1.847 gramos (18.25 mmol) de trietilamina a la solución. Esta mezcla se enfrió a 0°C usando un baño de hielo. Luego se añadieron por goteo 1.725 mL (18.25 mmol) de anhídrido acético. La reacción se dejó calentando a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La TLC mostró que se consumió todo el material inicial. Luego se retiró el solvente y el residuo se puso en alto vacío para dar producto crudo como un sólido marrón, 3.47 gramos. El producto crudo (1.27 gramos) se purificó mediante cromatografía en SiO<sub>2</sub> usando un solvente de 6:1:0.02 CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH para dar 593.3 mg de producto como un sólido blanco, p.f. 141.0-142.0°C; y

15 <sup>1</sup>H RMN (300MHz, D<sub>2</sub>O): δ 1.82 (s, 12H), 2.25 (m, 8H), 2.64 (m, 16H), 3.19 (t, 16H), 4.67 (s, 8H); y

<sup>13</sup>C RMN: 821.92, 32.52, 34.39, 38.60, 38.66, 48.77, 51.43, 174.14, 175.01.

20 1. La reducción de [Cistamina]; Gen=0; *dendri*-PAMAM; dendrímico (acetamida)<sub>4</sub>; 148.8 mg (0.1915 mmol) de dendrímico se disolvió en 2 mL de metanol. El metanol se purgó con nitrógeno durante 15 minutos antes del uso. Luego se añadieron 28 mg (0.182, 0.95 equivalente de dendrímico) de DTT (ditioeritrol) a la solución. La mezcla de la reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La TLC mostró que todo el ditioeritrol se consumió y el punto fue positivo para reactivo de Ellman en la placa de TLC. El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

2. Reacción de punto focal, dendrón PAMAM funcionalizado de tiol con acrilato de metilo:

25 A la solución de la reacción del paso 2 se añadieron 117 mg (1.36 mmol) de acrilato de metilo. Luego se calentó la reacción a 40°C durante dos horas. La TLC mostró que quedaba material inicial. Luego se añadieron otros 117 mg de acrilato de metilo. La TLC mostró que después de 4 horas se completó la reacción. El solvente se retiró mediante un evaporador giratorio. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar 104 mg del producto como un sólido blanco pálido: p.f. 128.0-129.5°C.

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.93 (s, 6H), 2.32 (m, 8H), 2.65 (m, 12H), 3.29 (m, 4H), 3.65 (s, 3H); y

30 <sup>13</sup>C RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 23.10, 27.13, 29.80, 33.69, 34.58, 39.22, 39.78, 49.86, 51.84, 53.03, 171.27, 172.33, 173.00.

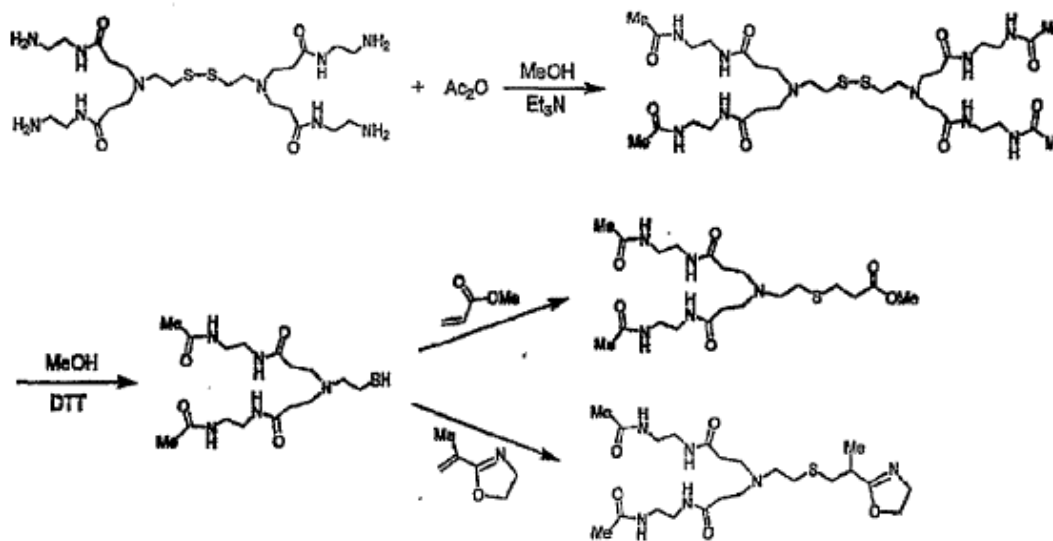
3. Reacción de punto focal, dendrón PAMAM funcionalizado de tiol con 2-isopropenil oxazolona:

35 A la solución de la reacción del paso 2 se añadieron 15.4 mg (0.136 mmol) de isopropenil oxazolona. Luego se calentó la reacción a 40°C durante 2.5 horas. La TLC mostró que quedó material inicial. Luego se añadieron otros 3.0 mg de isopropenil oxazolona. La TLC mostró que después de 4 horas se completó la reacción. El solvente se retiró mediante un evaporador giratorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 58 mg de producto como un sólido blanco (85%); p.f. 92.0-95.0 °C; con los siguientes espectros:

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.17 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.89 (s, 6H), 2.27 (t, J=6.0Hz, 6H), 2.47-2.78 (m, 17H), 3.74 (t, J=9.6Hz, 2H), 4.14 (t, J=9.6Hz), 7.32 (s, 2H), 7.87 (s, 2H); y

40 <sup>13</sup>C RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 17.17, 23.07, 29.98, 33.70, 34.08, 36.11, 39.12, 39.77, 49.91, 52.92, 53.97, 67.37, 170.29, 171.19, 172.99.

El esquema 40 ilustra la reacción anterior:



Esquema 40

Ejemplo 44: Encapsulación de DTPA-Gd con Dendrímtero G = 1

5 [(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = piperizina; (IF2) = OH; (BR2) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (TF) = amina; (M) = DTPA-Gd]

10 Un dendrímtero G = 1 (50 mg, 0.0157 mmol) (hecho mediante el Ejemplo 7D) se disolvió en 7 mL de agua desionizada (DI). Luego se adicionó DTPA-Gd (275 mg, 0.503 mmol) (Aldrich). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtraron las trazas de sólido no disuelto. Luego la mezcla se dializó contra agua desionizada usando una membrana de corte 1,000 durante 5 horas con varios cambios de agua. El agua se retiró mediante un evaporador giratorio para dar los productos como un sólido ligeramente amarillo. (164 mg, ganancia de peso 114 mg, dendrímtero:DTPA-Gd = 1:13.2, proporción molar).

Ejemplo 45: Encapsulación de DTPA-Gd con dendrímtero G = 2

15 [(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (IF4) = OH; (BR2) = PETGE; (IF5) = OH; (EX3) = Piperazina; (TF) = Amina; (M) = DTPA-Gd]

20 Un dendrímtero G = 2 (100 mg, 0.00943 mmol) (hecho mediante el Ejemplo 13) se disolvió en 7 mL de agua desionizada. Luego se adicionó DTPA-Gd (537 mg, 0.981 mmol) (Aldrich). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtraron y se descartaron las trazas de sólido sin disolver. Luego la mezcla se dializó contra agua desionizada usando una membrana de corte de 1,000 durante 5 horas con varios cambios de agua. El agua se retiró mediante un evaporador giratorio para dar los productos como un sólido ligeramente amarillo (318 mg, ganancia de peso 218 mg, dendrímtero: DTPA-Gd = 1:42, proporción molar).

Ejemplo 46: Encapsulación de DTPA-Gd con Dendrímtero G = 3

25 [(C) = PETGE; (IF1) = OH; (EX1) = Piperazina; (IF2) = OH; (BR1) = PETGE; (IF3) = OH; (EX2) = Piperazina; (IF4) = OH; (BR2) = PETGE; (IF5) = OH; (EX3) = Piperazina; (IF6) = OH; (BR3) = PETGE; (IF7) = OH; (EX4) = Piperazina; (TF) = Amina; (M) = DTPA-Gd].

30 Un dendrímtero G=3 (120 mg, 0.00366 mmol) (hecho mediante el Ejemplo 14) se disolvió en 7 mL de agua desionizada. Luego se adicionó DTPA-Gd (313 mg, 0.5703 mmol) (Aldrich). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtraron y descartaron las trazas de sólido sin disolver. Luego se dializó la mezcla contra agua desionizada usando una membrana de corte de 1,000 durante 5 horas con varios cambios de agua. El agua se retiró mediante un evaporador giratorio para dar los productos como un sólido ligeramente amarillo (294 mg, ganancia de peso 174 mg, dendrímtero: DTPA-Gd = 1:86, proporción molar).

Ejemplo comparativos: Dendrímteros de la presente invención comparados con dendrímteros PAMAM

Ejemplo 1: Estabilidad térmica (TGA)

Los dendrímeros de la presente invención tienen estabilidad térmica TGA significativamente aumentada (aproximadamente 100°C) en comparación con los dendrímeros PAMAM. Estos datos se muestran en la Figura 10. La curva 3 muestra el perfil de degradación térmica en nitrógeno de un dendrímero PAMAM (poli(amidoamina), G = 3 típico), polímero de superficie amina, núcleo de diaminobutano (Dendritic Nanotechnologies, Inc., Producto número 105). En comparación, las curvas 1 y 2 muestran los perfiles de la degradación térmica de los productos de los Ejemplos 7D y 13, respectivamente. Como se puede ver a partir de los datos, los productos de los Ejemplos 7D y 13 muestran perfiles térmicos similares y demuestran estabilidad térmica superior significativa comparada con la del polímero PAMAM de una generación similar. Los polímeros de estos ejemplos muestran que se presenta una temperatura de inicio de degradación térmica mucho más alta y hay más masa residual que la conocida previamente.

Estos datos muestran que los presentes dendrímeros de la Fórmula (1) tienen estabilidad térmica aumentada en comparación con los dendrímeros PAMAM.

Ejemplo II: Argumentos de coste-beneficio

Los dendrímeros de la presente invención son más baratos de preparar que los dendrímeros PAMAM porque hay:

- Menos pasos de procesamiento debido a la funcionalidad más alta de los intermediarios
- Menos productos secundarios de reacción debido a la apertura de anillo o reacciones de adición
- Costes más bajos de los reactivos, y
- Más alta capacidad de proceso debido a menos excedentes de reactivos.

La siguiente comparación de pesos de las fórmulas y número de grupos de superficie para apertura de anillo epóxido, dendrímeros de piperazina de la presente invención con  $N_C=4$  y  $N_B=3$  frente a dendrímeros PAMAM típicos con formación in-situ de célula ramificada se muestra en la siguiente tabla.

Tabla

Generación	$N_C=4$ , $N_B=3$ peso de dendrímeros presentes	Dendrímeros presentes Número de grupos de superficie presentes	PAMAM Peso de fórmula de núcleo de EDA	PAMAM Núcleo de EDA – número de grupos de superficie
G=0	705	4	517	4
G=1	3180	12	1430	8
G=2	10606	36	3250	16
G=3	32854	108	6909	32
G=4	99691	324	14214	64
G=5	305153	972	28825	128

Esta Tabla muestra por qué la invención permite la construcción rápida de funcionalidad de superficie, aumentos rápidos en peso molecular y logro de empaquetamiento de superficie de deGennes y por lo tanto de propiedades de contenedor en menos generaciones que para PAMAM. Ya que cada adición generacional añade costes significativos debido a aumentos en operaciones unitarias, el logro de pesos moleculares altos y funcionalidad superficial en menos pasos indica un potencial de reducción de costes significativo.

Ejemplo III: Poldispersidad

Se observa una poldispersidad más estrecha para los dendrímeros de la presente invención en comparación con los polímeros hiperramificados por Apertura de Anillo Aleatoria menos controlada,

Los datos de AFM dan números de poldispersidad muy estrechos, por ejemplo 13 y 14 de 1.091 y 1.117, respectivamente. Estos números son muy estrechos e indican que las partículas son muy monodispersas y no agregadas. Las poldispersidades típicas de los polímeros hiper-ramificados nunca se han encontrado por debajo de 1.3-1.5 y son típicamente mucho más amplias, aproximadamente de 3-8.

Ejemplo IV: Cromatografía por exclusión de tamaño (SEC).

La Figure 11 muestra la SEC de los productos de los Ejemplos 7D y 13 en comparación con los datos para dos poliglicoles dendríticos hiper-ramificados de peso molecular promedio similar, de 5000 y 8000 de peso molecular. Las curvas de la SEC, números 1 y 2, muestran la poldispersidad menor de los productos no optimizados de los

Ejemplos 7D y 13 relativos a la polidispersidad amplia típica de los materiales hiper-ramificados. Los números calculados de polidispersidad se indican en la siguiente tabla.

Tabla

Número de curva	Polímero	Polidispersidad
1	Poliglicidol hiper-ramificado (HB)-5000	3.20
2	Poliglicidol hiper-ramificado (HB)-8000	8.80
3	Ejemplo 7D	1.59
4	Ejemplo 13	2.90

- 5 Comparativo V: TGA bajo las mismas condiciones que el Ejemplo Comparativo I para diversos dendrímeros de la presente invención y PAMAM.

Tabla

Muestra	Temperatura de inicio °C)	Temp. (°C) a pérdida de 50% en peso	Temp. (°C) en el residuo
PAMAM G=3, núcleo de diaminobutano, superficie de amina	245	280	400
Ejemplo 7D	345	370	418
Ejemplo 13	345	370	418
*(C) = TMPTGE; (IF1) = OH; (EX1) = piperazina; (IF2) = OH ; (BR1) = TMPGE ; (IF3) = OH ; (EX2) = piperazina; (TF) = amina	380	397	450
***(C) = TMPTGE ; (IF1) = OH; (EX1) = piperazina; (IF2) = OH ; (BR1) = TMPGE ; (IF3) = OH; (EX2) = piperazina; (IF4) = OH; (BR2) = TMPTGE; (IF5) = OH; (EX3) = piperazina; (TF) = amina	380	400	452
****(C) = TMPTGE; (IF1) = OH ; (EX1) = piperazina; (IF2) = OH ; (BR1) = TMPGE ; (IF3) = OH; (EX2) = piperazina; (IF4) = OH; (BR2) = TMPTGE; (IF5) = OH; (EX3) = piperazina; (IF6) = OH; (BR3) = TMPTGE; (IF7) = OH; (EX4) = piperazina; (TF) = amina	385	405	420
Ejemplo 33	320	407	500+

\*hecha repitiendo el proceso de los Ejemplos 7 C y 7D con cambio apropiado de reactivos;

- 10 \*\*hecho repitiendo el proceso del Ejemplo 13 con cambio apropiado de reactivos;

\*\*\*hecho repitiendo el proceso del Ejemplo 14 con cambio apropiado de reactivos.

Estos resultados anteriores muestran que los dendrímeros de la presente invención muestran estabilidad térmica significativamente más alta en comparación con PAMAM.



## REIVINDICACIONES

1. Un polímero dendrítico preparado mediante una reacción de apertura de anillo, en la cual se hace reaccionar una amina con un compuesto que contiene un grupo funcional epoxi, tiorano o aziridina.
- 5 2. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la amina es una parte funcional de un material formador de núcleo, y el material formador de núcleo amina-funcional se selecciona de amoníaco, poli(alquilenediaminas), polialquilen-poliaminas, polietilenimina lineal y ramificada, aminas primarias, hidroxietilamina, octadecilamina, polimetilendiaminas, poliaminas macrocíclicas, poliaminoalquilarenos, tris(aminoalquil)aminas y aminas heterocíclicas.
- 10 3. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la amina es una parte funcional de un material formador de rama, el material formador de rama de amina-funcional se selecciona de poliaminas desnudas y parcialmente protegidas, aminas primarias y secundarias, tanto ramificadas como lineales, dietilentriamina, trietilentetraamina, tetraetilenpentaamina, polietilenimina, polimetilendiaminas, poliaminoalquilarenos, tris(aminoalquil)aminas, aminas heterocíclicas, hidroxietilaminoetilamina, mercaptoalquilaminas, mercaptoetilamina, morfolina, piperazina sustituida, amino-derivados de cloruro de polivinil bencilo y otras aminas de bencílicas.
- 15 4. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el cual la amina es una parte funcional de un extensor, y el extensor amina-funcional se selecciona de un diaminoalcano, mercaptoaminas, alilaminas, piperazina (PIPZ), amino-etil-piperazina (AEP), carboxilato de etil-N-piperazina (EPC), etilendiamina (EDA), dietilaminodiacetato o polímeros dendríticos hiper-ramificados tales como polilisina.
- 20 5. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 o 4, en el cual el grupo funcional epoxi es una parte funcional de un material formador de núcleo, y el material formador de núcleo epoxi-funcional se selecciona de un triepóxido, un tetraepóxido, diglicidil-anilina, triglicidil-éter, bis(glicidoxifenil)metano (BGPM), bis(diglicidil-anilina) de metileno (MBDGA) o isocianurato de tris(2,3-epoxipropilo) (TGIC).
- 25 6. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, en el cual el grupo funcional epoxi es una parte funcional de un material formador de rama, y el material formador de rama epoxi-funcional se selecciona de triepóxido o tetraepóxido.
- 30 7. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el cual el grupo funcional epoxi es una parte funcional de un extensor.
- 35 8. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el cual el grupo funcional tiorano es una parte funcional de un material formador de núcleo, y el material formador de núcleo tiorano-funcional es tetraepisulfuro (TES).
9. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el cual el grupo funcional de tiorano es una parte funcional de un material formador de rama.
10. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el cual el grupo funcional tiorano es una parte funcional de un extensor.
11. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el cual el grupo funcional aziridina es una parte funcional de un material formador de núcleo.
12. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el cual el grupo funcional aziridina es una parte funcional de un material formador de rama.
- 40 13. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el cual el grupo funcional aziridina es una parte funcional de un extensor.
- 45 14. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el cual la amina es una parte funcional de un extensor, el grupo funcional epoxi es una parte funcional de un material formador de núcleo, y el extensor amina-funcional y el material formador de núcleo epoxi-funcional reaccionan para formar un reactivo de núcleo extendido amina-funcional.
15. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 14, en el cual el extensor amina-funcional es piperazina y el material formador de núcleo epoxi-funcional es éter de tetraglicidilo de pentaeritritol (pETGE).
16. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 14, en el cual el material formador de núcleo epoxi-funcional es éter de tetraglicidilo de pentaeritritol (PETGE) y el extensor amina-funcional es aminoetilpiperizina.

17. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 14, en el cual el material formador de núcleo epoxi-funcional es éter triglicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE) y el extensor amina-funcional es piperazina o aminoetilpiperazina.
- 5 18. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 14 o la reivindicación 15, que además comprende un material formador de rama epoxi-funcional.
19. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 18, en el cual el material formador de rama epoxi-funcional es éter de tetraglicidilo pentaeritritol (pETGE).
- 10 20. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el material formador de núcleo comprende una funcionalidad de punto focal, de modo que el polímero dendrítico es un dendrón.
- 15 21. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 20, en el cual la funcionalidad de punto focal, al menos una, se selecciona de tioles, aminas, ácidos carboxílicos, ésteres, éteres, éteres cíclicos (por ejemplo, éteres corona, criptandos), porfirinas, hidroxilo, maleimidadas, aldehídos, haluros de alquilo, haluros de arilalquilo, fosfinas, boranos, alcoholes, acrilatos, alquenos, anhídridos cíclicos, aziridinas, piridinas, nitrilos, itaconatos, tiolactonas cíclicas, tioranos, azetidinas, lactonas cíclicas, macrocíclicos, ligandos de quelación, isocianatos, isotiocianatos, alquinos, imidazoles, azidas, mercaptoaminas, silanos, oxazolininas, oxirano, oxetano, oxazinas, iminas, tosilatos, grupos protectores o siloxanos o derivados, derivados sustituidos o combinaciones de los mismos, en cuyo caso el número de carbonos presentes en cada uno de estos residuos, cuando están presentes, es desde al menos 2 hasta 18; halo significa cloro, bromo, flúor, yodo; hetero significa S, N, O, Si, B o P.
- 20 22. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 20, en el cual la funcionalidad de punto focal, al menos una, se selecciona de mercapto, amino, carboxi, oxazolina, isotiocianatos, isocianatos, hidroxilo, epoxi, ortoéster o acrilatos.
23. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual un material transportado (M) está asociado con el polímero dendrítico, ya sea en su interior o en la superficie.
- 25 24. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 23, en el cual el material transportado está asociado con el interior del polímero dendrítico.
- 30 25. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el cual la amina es una parte funcional de un material formador de rama, el grupo funcional epoxi es una parte funcional de un material formador de núcleo, y el material formador de núcleo epoxi-funcional y el material formador de rama amina-funcional son una de las siguientes combinaciones:

Material formador de núcleo epoxi-funcional	Material formador de rama amina-funcional
Éter de glicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE)	dietanolamina (DEA)
Éter de glicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE)	dietiliminodiacetato (DEIDA)
Éter de glicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE)	tris(hidroxiometilamina) (TRIS)
Éter de glicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE)	morfolina
Éter de triglicidilo de pentaeritritol (PETGE)	dietilenetriamina (DETA) protegida
Éter de triglicidilo de pentaeritritol (PETGE)	dialilamina (BAA)
Éter de triglicidilo de trifetilolmetano (TPMTGE)	tris(hidroxiometilamina) (TRIS)
Éter de triglicidilo de trifetilolmetano (TPMTGE)	dietanolamina (DEA)
Éter de triglicidilo de trifetilolmetano (TPMTGE)	dietiliminodiacetato (DEIDA)
bis( 4-glicidiloxifenil)metano (BGPM)	tris(hidroxiometil)aminometano (TRIS)
bis( 4-glicidiloxifenil)metano (BGPM)	dietiliminodiacetato (DEIDA)
4,4'-metilen bis( diglicidil anilina) (MBDGA)	dietanolamina (DEA)
4,4'-metilen bis( diglicidil anilina) (MBDGA)	tris(hidroxiometilamina) (TRIS)
4,4' -metilen bis( diglicidil anilina) (MBDGA)	dietiliminodiacetato (DEIDA)
tetra(2,3-epoxipropil) isocianurato (TGIC)	dietilenetriamina (DETA) protegida

- 35 26. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el cual la amina es una parte funcional de un material formador de núcleo y el grupo funcional epoxi es una parte funcional de un material formador de rama, y el material formador de rama epoxi-funcional y el material formador de núcleo amina-funcional son una de las siguientes combinaciones:

Material formador de núcleo amina-funcional	Material formador de rama epoxi-funcional
etilenediamina (EDA)	éter de glicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE)
etanolamina (EA)	éter de glicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE)

27. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 14, en el cual el material formador de núcleo epoxi-funcional y el extensor amina-funcional son una de las siguientes combinaciones:

<b>Material formador de núcleo epoxi-funcional</b>	<b>Amina-funcional extender</b>
Éter de glicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE)	Piperazina (PIPZ)
Éter de triglicidilo de pentaeritritol (PETGE)	Piperazina (PIPZ)
Éter de triglicidilo de pentaeritritol (PETGE)	Carboxilato de etil-N-piperazina (EPC)
Éter de triglicidilo de pentaeritritol (PETGE)	1-(2-aminoetil)piperazina protegida con metil isobutilo (PEA)
N,N'-diglicidil-4-glicidiloxianalina (DGGA)	Piperazina (PIPZ)
N,N'-diglicidil-4-glicidiloxianalina (DGGA)	Carboxilato de etil-N-piperazina (EPC)
tetra(2,3-epoxipropil) isocianurato (TGIC)	Carboxilato de etil-N-piperazina (EPC)

5 28. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 18, en el cual el material formador de núcleo epoxi-funcional es éter glicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE), el extensor amina-funcional es piperazina (PIPZ) y el material formador de rama epoxi-funcional es éter glicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE).

10 29. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 1, en el cual la amina es una parte funcional de un material formador de rama, y el grupo funcional epoxi es una parte funcional de un material formador de núcleo, que comprende además un extensor amina-funcional, en cuyo caso el material formador de núcleo epoxi-funcional, el material formador de rama amina-funcional y el extensor amina-funcional son una de las siguientes combinaciones:

<b>Material formador de núcleo</b>	<b>Material formador de rama</b>	<b>Extensor amina-funcional</b>
Éter de glicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE)	Diacetato de dietilimino (DEIDA)	etilendiamina (EDA)
Éter de triglicidilo de trifenilolmetano (TPMTGE)	Diacetato de dietilimino (DEIDA)	etilendiamina (EDA)
bis(4-glicidiloxifenil)metano (BGPM)	Diacetato de dietilimino (DEIDA)	etilendiamina (EDA)
4,4'-metileno bis(diglicidilanolilina) (MBDGA)	Diacetato de dietilimino (DEIDA)	etilendiamina (EDA)

15 30. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 18, que además comprende un segundo extensor amina-funcional (EX2), en el cual el material formador de núcleo epoxi-funcional, el extensor amina-funcional, el material formador de rama epoxi-funcional y el segundo extensor amina-funcional (EX2) son una de las siguientes combinaciones:

<b>Material formador de núcleo</b>	<b>Material formador de rama</b>	<b>Extensor amina-funcional</b>	<b>EX2</b>
Éter de glicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE)	Éter de glicidilo de trimetilolpropano (TMPTGE)	Piperazina (PIPZ)	Piperazina (PIPZ)
Éter de triglicidilo de pentaeritritol (PETGE)	Éter de triglicidilo de pentaeritritol (PETGE)	Piperazina (PIPZ)	Piperazina (PIPZ)
Éter de tetra glicidilo de pentaeritritol (PETGE)	Éter de triglicidilo de pentaeritritol (PETGE)	Carboxilato de etil-N-piperazina (EPC)	Carboxilato de etil-N-piperazina (EPC)

20 31. Un polímero dendrítico tal como se reivindica en la reivindicación 8, en el cual la amina es una parte funcional de un extensor, y el extensor amina-funcional es carboxilato de etil-N-piperazina (EPC).

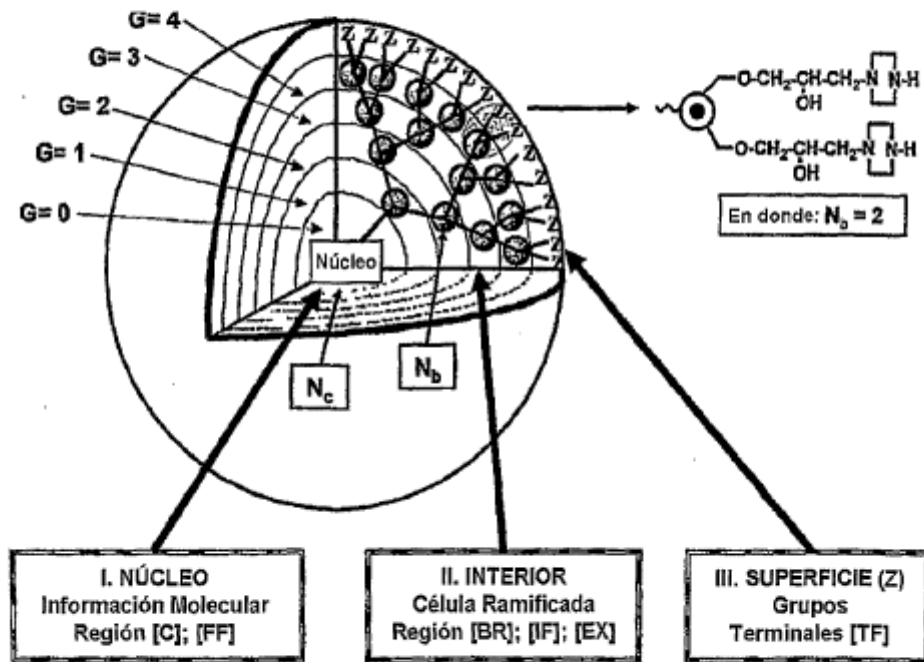


FIG. 1

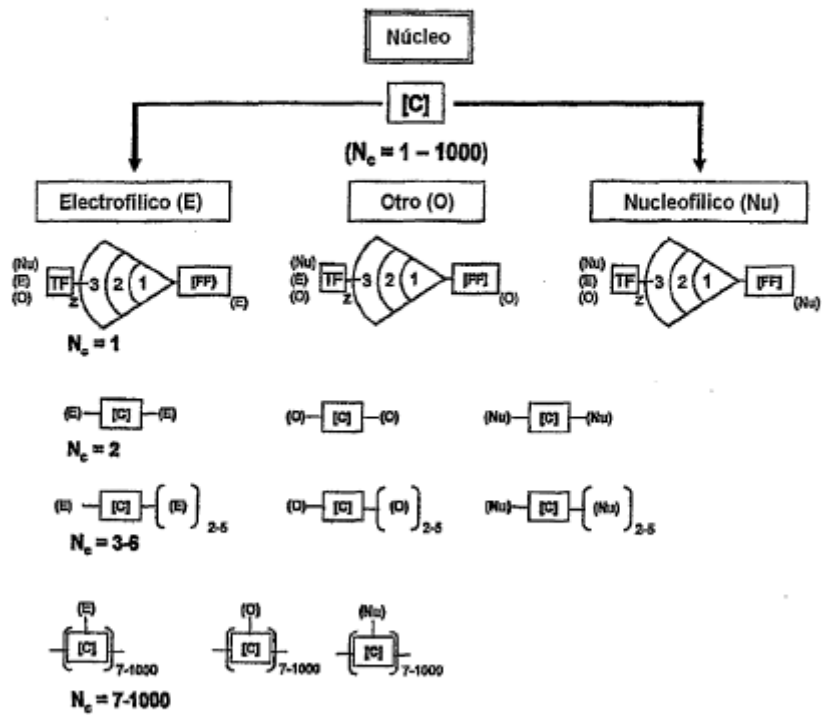
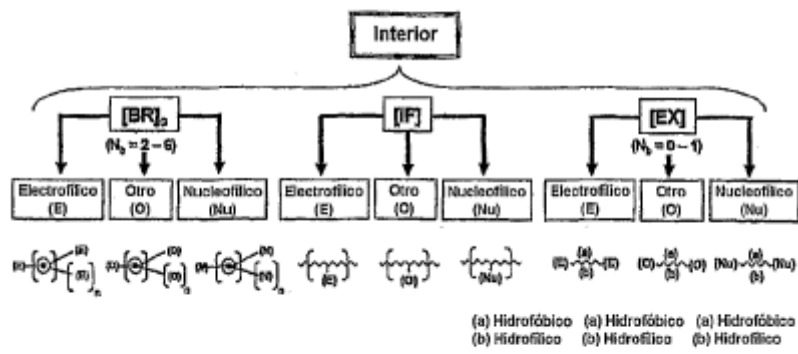


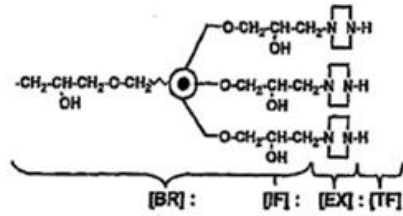
FIG. 2



En donde: n = 1-4

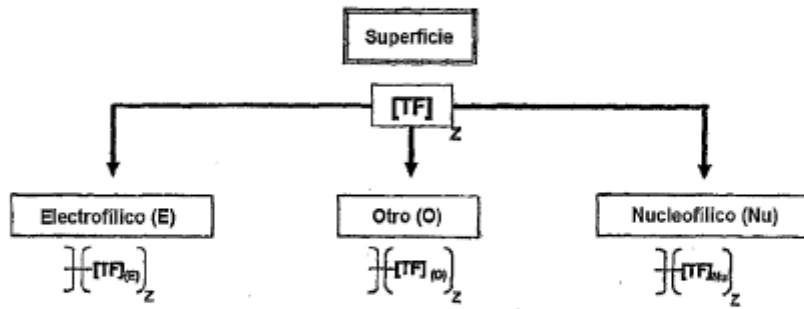
**FIG. 3**

Estructura de célula ramificada resultante de un  
Tetra-Glicidil-Éter



En donde:  $N_b = 3$

FIG. 4



En donde:  $z = N_c N_D^0$

**FIG. 5**



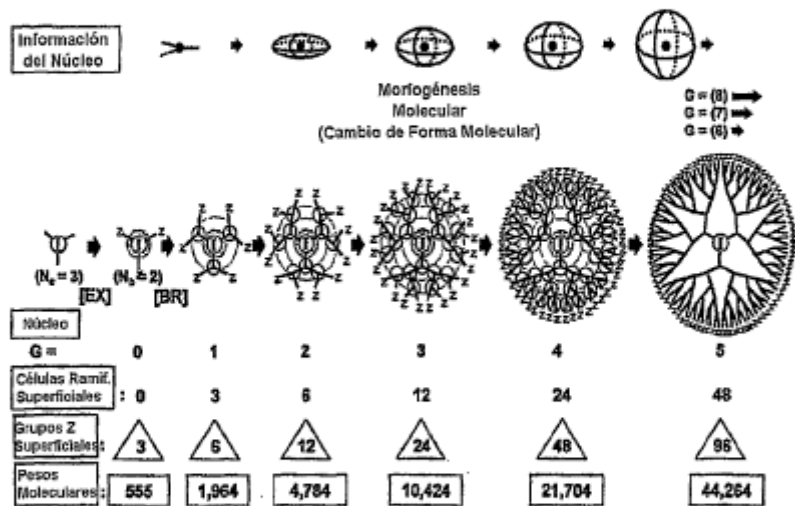
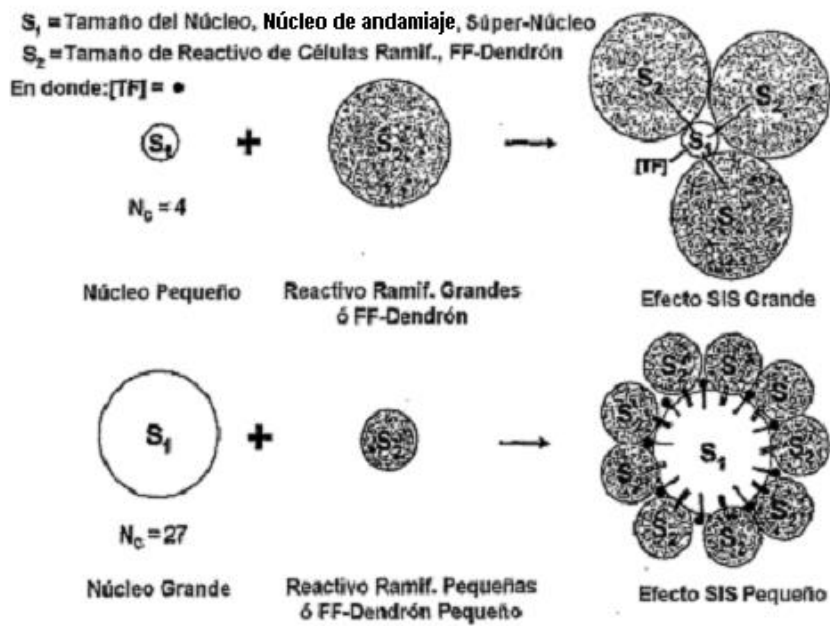


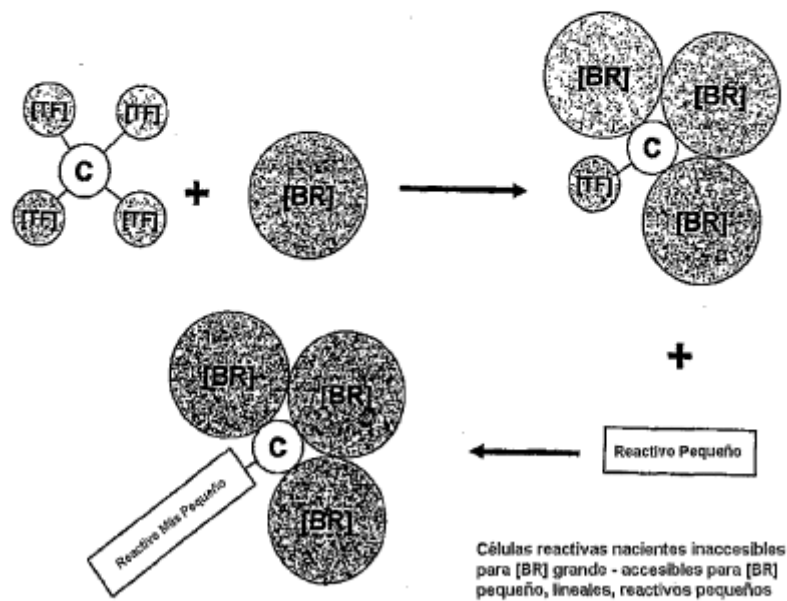
FIG. 6

**Efectos de Estequiometría Nanoescalar Inducida Estéricamente (NSIS)**



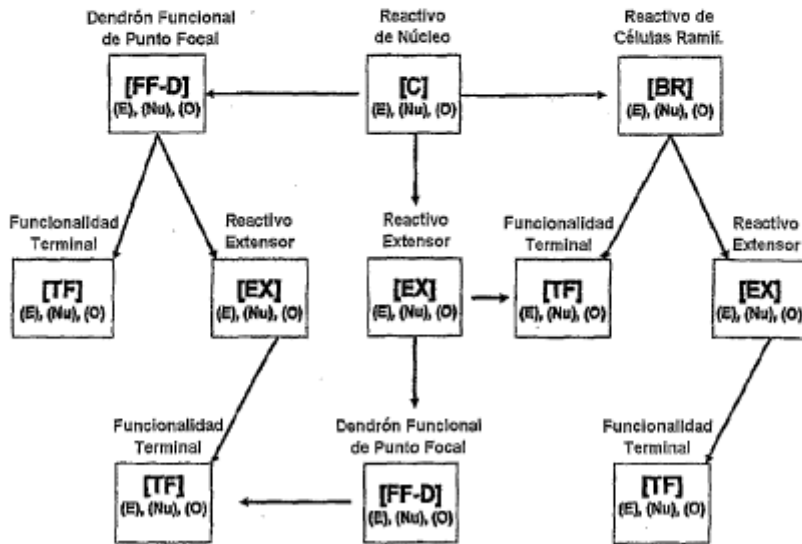
**FIG. 7**

**Formación inducida por NSIS de  
Funcionalidad/Reactividad Naciente**



**FIG. 8**

**Reactividades de combinación de características Nucleofílicas (Nu), Electrofílicas (E), Otras (O) (Radicales Libres) del Núcleo [C], Reactivo de Células Ramificadas [BR], Extensor [EX], Dendrán Funcional de Punto Focal (FF-D), y Funcionalidad Terminal [TF]**



**FIG. 9**

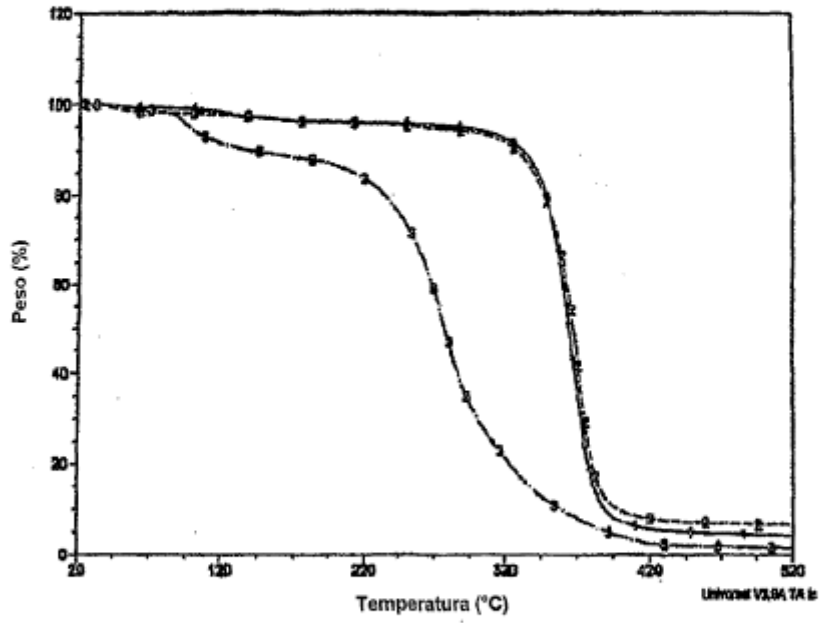


FIG. 10

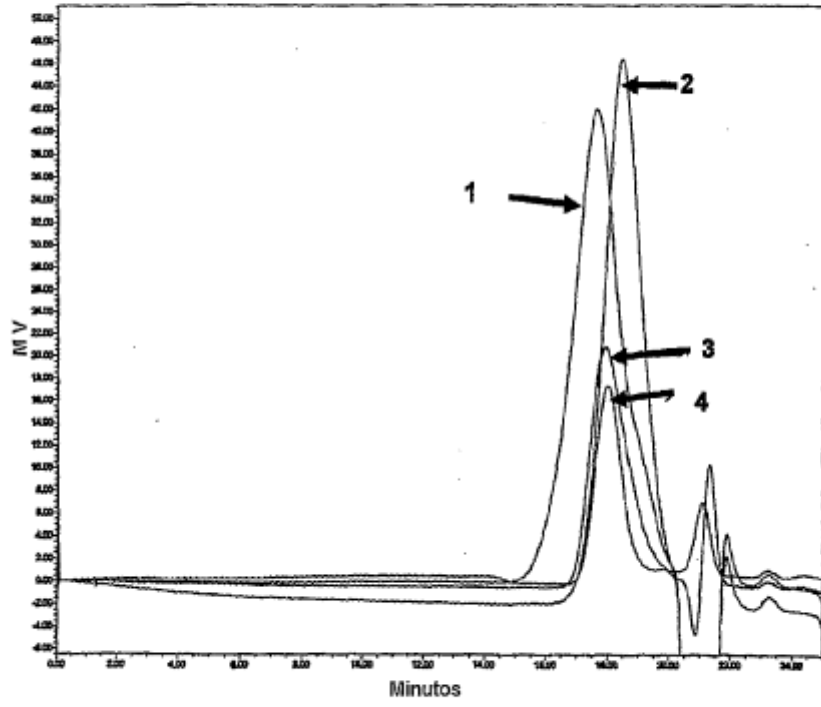


FIG. 11