



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0416426-1 B1



(22) Data do Depósito: 23/11/2004

(45) Data de Concessão: 26/01/2021

(54) Título: DENDRÍMEROS E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSTOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS E USO DOS DENDRÍMEROS

(51) Int.Cl.: C08G 83/00.

(30) Prioridade Unionista: 24/11/2003 FR 0313752.

(73) Titular(es): RHODIA UK LIMITED; CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.).

(72) Inventor(es): ANNE MARIE CAMINADE; JEAN-PIERRE MAJORAL; LAURENT GRIFFE; CÉDRIC OLIVIER TURRIN; PASCAL METIVIER.

(86) Pedido PCT: PCT FR2004002988 de 23/11/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/052031 de 09/06/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/05/2006

(57) Resumo: "DENDRÍMEROS E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSTOS, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS E USO DOS DENDRÍMEROS". O presente pedido refere-se a novos dendrímeros com terminações bisfosfônicas e derivados, bem como a seu processo de preparação e seus usos.

**“DENDRÍMEROS E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, COMPOSTOS,
PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS E USO DOS
DENDRÍMEROS”**

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] Os dendrímeros são macromoléculas constituídas por monômeros que se associam segundo um processo arborescente em torno de um núcleo central plurifuncional.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] Os dendrímeros também chamados de “moléculas em cascata” são polímeros funcionais altamente ramificados de estrutura definida. Essas macromoléculas são efetivamente polímeros, uma vez que se baseiam na associação de unidades de repetição. Entretanto, os dendrímeros diferem fundamentalmente dos polímeros clássicos pelo fato de possuírem propriedades próprias devido à sua construção arborescente. O peso molecular e a forma dos dendrímeros podem ser precisamente controlados e todas as funções estão situadas na terminação das arborescências, formando uma superfície, o que as torna facilmente acessíveis.

[003] Os dendrímeros são construídos etapa por etapa pela repetição de uma seqüência de reação que permite a multiplicação de cada unidade de repetição e das funções terminais. Cada seqüência de reação forma o que é chamado de uma “nova geração”. A construção arborescente é efetuada pela repetição de uma seqüência de reação que permite a obtenção, no fim de cada ciclo reacional, de uma nova geração e de um número crescente de ramificações idênticas. Depois de algumas gerações, o dendrímero adquire, em geral, uma forma globular altamente ramificada e plurifuncionalizada graças às numerosas funções terminais presentes na periferia.

[004] Esses polímeros foram descritos, em particular por Launay

et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, 33, 15/16, 1589-1592, ou ainda Launay et al., *Journal of Organometallic Chemistry*, 1997, 529, 51-58.

[005] O tratamento das superfícies, por exemplo, para sua proteção utiliza o fenômeno de adesão. Esse fenômeno requer, muitas vezes, a presença de grupos doadores e receptores de ligações de hidrogênio, na superfície e/ou agente de proteção. É, portanto, desejável colocar à disposição agentes que apresentem uma forte potencialidade de ligação de hidrogênio como agente de tratamento de superfície.

[006] Devido à sua estrutura, os dendrímeros apresentam uma forte densidade de terminações e, portanto, uma forte densidade funcional em sua periferia. Considerou-se, assim, preparar dendrímeros funcionais que permitam a criação de ligações de hidrogênio com a finalidade de utilizá-los como agente de tratamento de superfície.

[007] A função ácido fosfônico ou éster metílico correspondente e, *a fortiori*, as funções bis correspondentes são particularmente propícias à formação de ligações de hidrogênio. É, portanto, desejável preparar dendrímeros que apresentem terminações com função ácido bisfosfônico ou derivados.

[008] Dendrímeros com diversas funções fosforadas (fosfina, fosfinato, fosfato, fosfonato, fosfonato, fosforano, espirofosforano) foram descritos, em particular, nos artigos citados acima ou no pedido de patente FR 9.506.281.

[009] Todavia, nenhum dendrímero com terminações ácido bisfosfônico livres, ou eventualmente em forma de sais ou de ésteres correspondentes foi descrito. Na verdade, até hoje nunca foi possível preparar essas funcionalizações nos dendrímeros. Mais precisamente, nunca foi possível preparar dendrímeros com a função ácido bisfosfônico. Isso se tornou agora possível a partir do éster metílico correspondente.

[010] Os inventores descobriram agora uma reação que permite ter acesso a esse tipo de funcionalização terminal de tipo biéster metílico ou ácido bisfosfônico nos dendrímeros.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[011] De acordo com um primeiro objeto, a presente invenção refere-se, portanto, aos dendrímeros que apresentam duas funções terminais - PO(OX)₂, em que X representa um radical -alquila ou -arila, ou -PO(OH)₂ ou os sais correspondentes, na terminação de cada arborescência.

[012] De acordo com um segundo objeto, a presente invenção refere-se também ao processo para a preparação desses dendrímeros.

[013] De acordo com um outro objeto, a presente invenção refere-se ainda ao uso dos dendrímeros de acordo com a presente invenção para o tratamento de superfícies.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[014] A presente invenção trata, portanto, dos dendrímeros de geração n que compreendem:

- um núcleo central § de valência m;
- eventualmente cadeias de gerações em arborescência em torno do núcleo;
- uma cadeia intermediária na extremidade de cada cadeia de geração eventualmente presente ou na extremidade de cada ligação em torno do núcleo, se for o caso; e
- um grupo terminal na extremidade de cada cadeia intermediária, caracterizados pelo fato do dito grupo terminal ser representado pela fórmula:



em que:

-A1 representa o radical -CR< ou -heteroátomo<;

cada um dos A2, idênticos ou diferentes, representam

independentemente uma ligação simples ou uma cadeia de hidrocarboneto com 1 a 6 membros, linear ou ramificada, e cada um dos ditos membros pode eventualmente ser escolhido entre um heteroátomo, de preferência o nitrogênio, e cada membro pode ser eventualmente substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila, -aralquila.

X representa um radical -alquila, -arila, -H ou M⁺, em que M⁺ é um cátion;

m representa um número inteiro superior ou igual a 1;

n representa um número inteiro compreendido entre 0 e 12;

< representa duas ligações situadas sobre A1.

[015] Na maior parte das vezes, os dendrímeros da presente invenção comportam cadeias intermediárias terminadas por um grupo terminal:

- na extremidade de cada cadeia de geração eventualmente presente; ou

- na extremidade de cada ligação em torno do núcleo não ligada a uma cadeia de geração.

[016] Os dendrímeros da presente invenção compreendem assim, em geral, m braços ligados ao núcleo central §, em que cada um desses braços é:

- um braço de tipo (1), ou seja, um braço constituído por uma cadeia intermediária terminada por um grupo terminal de fórmula (T); ou

- um braço de tipo (2), ou seja, um braço constituído por uma ou mais cadeias de geração que comportam em suas extremidades uma cadeia intermediária terminada por um grupo terminal de fórmula (T).

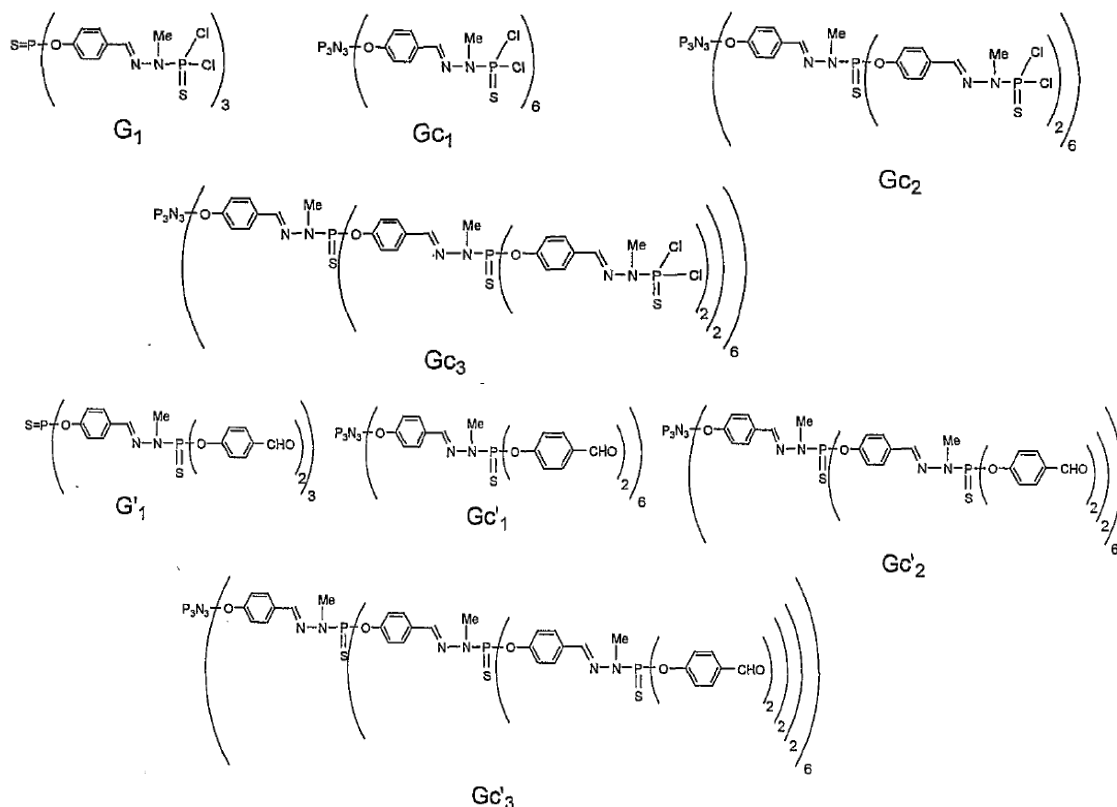
[017] De acordo com um modo de realização particular, os dendrímeros comportam apenas braços de tipo (1) ligados ao núcleo central §.

[018] De acordo com outro modo de realização, os dendrímeros

comportam apenas braços de tipo (2) ligados ao núcleo central §.

[019] De preferência, os dendrímeros da presente invenção correspondem aos dendrímeros comerciais nos quais foram enxertados o grupo terminal $-(A1)<[A2-P(=O)(OX)_2]_2$ em sua superfície.

[020] De acordo com a presente invenção, ditos dendrímeros comerciais são escolhidos, em particular, entre os dendrímeros de tipo DAB-AM, PAMAM (em particular, Starbust®) que apresentam funções terminais $-NH_2$, $-OH$ ou $-COOH$, ou ainda entre os dendrímeros de tipo PMMH, tais como Ciclofosfazeno- ou Tiofosforil-PMMH, ou ainda escolhidos entre os dendrímeros fosforados tais como:



bem como as gerações ulteriores.

[021] Todos esses dendrímeros são comercializados pela Aldrich.

[022] De preferência, A1 representa o radical $-CH<$ ou $-N<$.

[023] De preferência, os grupos $-P(=O)(OX)_2$ estão em posição

gem.

[024] De preferência, X representa um radical -alquila, tal como -metila.

[025] De preferência, A2 representa -Me-.

[026] O núcleo central § é constituído por pelo menos um átomo de valência m.

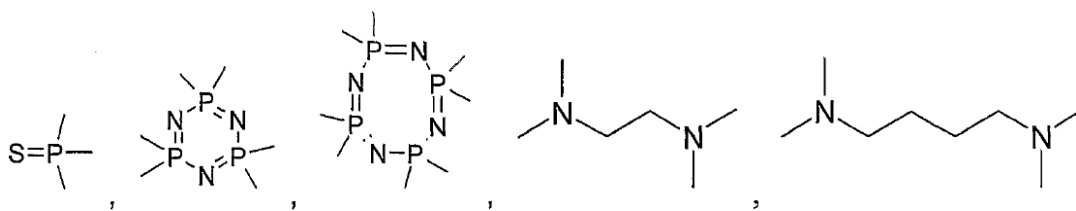
[027] O núcleo central § pode ser escolhido entre qualquer átomo ou radical que apresente uma valência m superior ou igual a 1. De preferência, § contém pelo menos um heteroátomo.

[028] M^+ é um cátion de um átomo, por exemplo, um átomo de metal, ou um cátion derivado de qualquer radical suscetível de ser estável em forma de cátion. Dito cátion pode ser escolhido, em particular, entre os sais de base nitrogenada, em particular os sais de amônio, sozinhos ou em mistura, em particular com os tensoativos catiónicos.

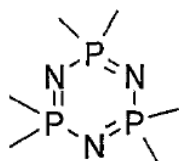
[029] De preferência, M^+ representa um cátion de um elemento do grupo IA, IIA, IIB ou IIIA da classificação periódica; de preferência, M^+ é escolhido entre os átomos de sódio, potássio, cálcio, bário, zinco, magnésio, lítio e alumínio e é, de maior preferência, o sódio, o lítio e o potássio.

[030] De acordo com um aspecto preferido, M^+ representa o cátion de uma base nitrogenada, tal como $HNEt_3^+$.

[031] De preferência, o núcleo § é escolhido entre os seguintes grupos:



[032] De preferência, o núcleo central § é de fórmula:



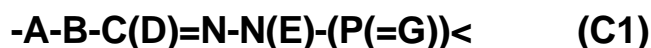
m representa um número inteiro compreendido entre 1 e 8; de maior preferência, compreendido entre 3 e 8, mais particularmente, 3, 4 ou 6;

n representa o número de gerações do dendrímero; ele representa um número inteiro compreendido entre 0 e 12; de preferência, compreendido entre 0 e 3.

[033] As cadeias de geração são escolhidas entre qualquer cadeia de hidrocarboneto com 1 a 12 membros, linear ou ramificada, contendo eventualmente uma ou mais ligações duplas ou triplas, sendo que cada um dos ditos membros pode eventualmente ser escolhido entre um heteroátomo, um grupo arila, heteroarila, >C=O, >C=NR, e cada cátion pode ser eventualmente substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila, -aralquila, em que:

R e R', idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio ou um radical -alquila, -arila, -aralquila.

[034] De preferência, as cadeias de geração, idênticas ou diferentes, são representadas pela fórmula:



em que:

A representa um átomo de oxigênio, enxofre, fósforo ou um radical -NR-;

B representa um radical -arila-, -heteroarila-, -alquila-, e cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, -aralquila;

C representa o átomo de carbono,

D e E, idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio, um radical -alquila, -O-alquila, -arila, -aralquila, e cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, -aralquila;

G representa um átomo de enxofre, oxigênio, enxofre, selênio, telúrio ou um radical =NR;

N representa o átomo de nitrogênio;

P representa o átomo de fósforo.

[035] De preferência, na fórmula geral (C1) acima, A representa um átomo de oxigênio.

[036] De preferência, na formula geral (C1) acima, B representa um núcleo fenila eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, -aralquila; de maior preferência, B representa um núcleo fenila não-substituído.

[037] De preferência, na fórmula geral (C1) citada acima, D representa um átomo de hidrogênio.

[038] De preferência, na fórmula geral (C1) citada acima, E representa um radical -alquila.

[039] De preferência, na fórmula geral (C1) acima, G representa um átomo de enxofre.

[040] De acordo com outro aspecto preferido, as cadeias de geração são representadas pela fórmula:



em que:

A' e B' representam independentemente um radical -alquila, -alquenila, -alquinila, sendo que cada um é eventualmente substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila, -aralquila;

R e R' são conforme descritos anteriormente.

De preferência, A' representa -alquila-, de maior preferência, -etila.

De preferência, B' representa -alquila-, de maior preferência, -etila.

De preferência, R representa um átomo de hidrogênio.

[041] De acordo com um outro aspecto preferido, as cadeias de geração são representadas pela fórmula:



em que:

A'' representa um radical -alquila, -alquenila, -alquinila, sendo que cada um é eventualmente substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila, -Hal, NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila, -aralquila, em que RR' são conforme descritos anteriormente.

[042] De preferência, A'' representa -alquila- e, de maior preferência, -propila-.

[043] De acordo com um outro aspecto preferido, os dendrímeros de acordo com a presente invenção de geração 1 não compreendem uma cadeia de geração. Em particular, no caso da cadeia de geração ser representada pelas fórmulas (C1') ou (C1''), os dendrímeros correspondentes de geração 1 não compreendem uma cadeia de geração.

[044] As cadeias intermediárias são escolhidas entre qualquer cadeia de hidrocarboneto com 1 a 12 membros, linear ou ramificada, contendo eventualmente uma ou mais ligações duplas ou triplas, sendo que cada um dos ditos membros pode eventualmente ser escolhido entre um heteroátomo, um grupo arila, heteroarila, >C=O, >C=NR, e cada membro pode ser eventualmente substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila, -aralquila,

em que RR' são conforme descritos anteriormente.

[045] De preferência, as cadeias intermediárias apresentam uma

ligação simples em sua extremidade.

[046] De preferência, as cadeias intermediárias, idênticas ou diferentes, são representadas pela fórmula:



em que:

J representa um átomo de oxigênio, enxofre ou um radical -NR-;

K representa um radical -arila-, -heteroarila-, -alquila-, sendo que cada um pode ser eventualmente ser substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂-, -NRR', -CN-, -CF₃-, -OH-, -alquila-, -arila-, -aralquila;

L representa uma cadeia de hidrocarboneto com 1 a 6 membros, linear ou ramificada, que contém eventualmente uma ou mais ligações duplas ou triplas, sendo que cada um dos ditos membros pode eventualmente ser um heteroátomo, e cada membro pode eventualmente ser substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila-, -Hal-, -NO₂-, -NRR', -CN-, -CF₃-, -OH-, -O-alquila-, -arila-, -aralquila,

em que RR' são conforme descritos anteriormente.

[047] De preferência, na fórmula (C2) acima, J representa um átomo de oxigênio.

[048] De preferência, na fórmula (C2) acima, K representa um núcleo fenila, eventualmente substituído; de maior preferência, K representa um núcleo fenila não-substituído.

[049] De preferência, na fórmula (C2), L representa um radical - (Alk)_a-, ou L representa um radical -C(D)=N, N(E)-(Alk)_a-,

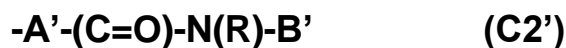
em que C representa um átomo de carbono,

D e E, idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio, um radical -alquila-, -O-alquila-, -arila-, -aralquila-, sendo que cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂-, -NRR', -CN-, -CF₃-, -OH-, -alquila-, -arila-, -aralquila;

a representa 0 ou 1;

R, R' são conforme descritos anteriormente.

[050] De acordo com um aspecto preferido, as cadeias intermediárias podem ser representadas pela fórmula:



em que A', B', R, R' são conforme descritos anteriormente.

[051] De preferência, A' representa -alquila-; de maior preferência, -etila-.

[052] De preferência, B' representa -alquila-; de maior preferência, -etila-.

[053] De preferência, R representa um átomo de hidrogênio.

[054] De acordo com um outro aspecto preferido, as cadeias intermediárias são representadas pela fórmula:



em que

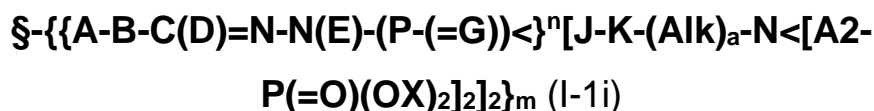
[055] A'' é conforme descrito anteriormente.

[056] De preferência, A'' representa um -alquila-; de maior preferência, -propila-.

[057] De preferência, as cadeias de geração são idênticas.

[058] De preferência, nas fórmulas (C1) e (C2) citadas acima, J e K são respectivamente iguais a A e B.

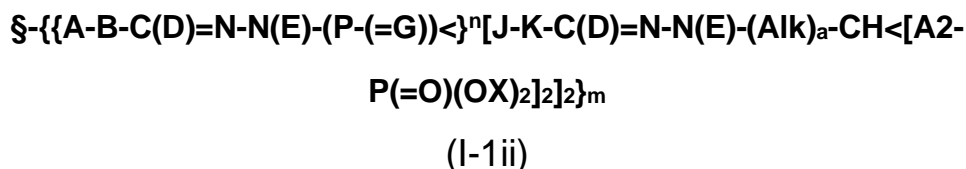
[059] De preferência, os dendrímeros de acordo com a presente invenção podem ser representados pela seguinte fórmula (I-1i) indicada a seguir:



em que §, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, X, A2, m, n são conforme descritos anteriormente, $\{ \}^n$ designa a estrutura em arborescência das cadeias

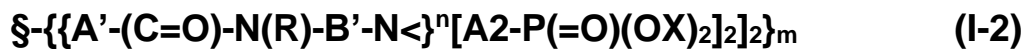
de geração n do dito dendrímero e a representa 0 ou 1; de preferência, A2 representa um radical -alquila-.

[060] De preferência, os dendrímeros de acordo com a presente invenção podem pela fórmula (I-1ii) indicada a seguir:



em que §, A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, X, A2, m, n são conforme descritos anteriormente, {}” designa a estrutura em arborescência das cadeias de geração n do dito dendrímero e a representa 0 ou 1; de preferência, A2 representa uma ligação simples.

[061] De acordo com um outro aspecto preferido, os dendrímeros de acordo com a presente invenção podem ser representados pela fórmula (I-2) a seguir:



em que §, A', B', C, N, P, X, A2, m, n são conforme descritos anteriormente e {}ⁿ representa a estrutura em arborescência das cadeias de geração n do dito dendrímero.

[062] De acordo com um outro aspecto preferido, os dendrímeros de acordo com a presente invenção podem ser representados pela fórmula (I-3) a seguir:



em que §, A' N, P, X, A2, m, n são conforme descritos anteriormente e {}ⁿ representa a estrutura em arborescência das cadeias de geração n do dito dendrímero.

[063] De acordo com a presente invenção, o radical -Alk, -alquila, ou -alquila- representa um radical alquila, ou seja, um radical de hidrocarboneto e saturado, em cadeia linear ou ramificada, com 1 a 20 átomos de carbono, de

preferência, com 1 a 5 átomos de carbono.

[064] Pode-se citar, em particular, quando forem lineares, os radicais metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, octila, nonila, decila, dodecila, hexadecila e octadecila.

[065] Pode-se citar, em particular, quando forem ramificados ou substituídos por um ou mais radicais alquila, os radicais isopropila, *terc*-butila, 2-etil-hexila, 2-metil-butila, 2-metil-pentila, 1-metil-pentila e 3-metil-heptila.

[066] -Alquenila ou -alquinila- designa um grupo de hidrocarboneto alifático que contém pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificada com cerca de 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Grupos alcenila preferidos possuem de 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e, de maior preferência, cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. "Ramificado" significa que um ou mais grupos alquila inferiores, tais como metila, etila ou propila, estão ligados a uma cadeia alquenila linear. Exemplos típicos de grupos alcenila compreendem etenila, propenila, *n*-butenila, *i*-butenila, 3-metil-2-butenila, *n*-pentenila, heptenila, octenila, cicloexilbutenila e decenila.

[067] Alquinila ou -alquinila- designa um grupo de hidrocarboneto alifático que contém pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono e que pode ser linear ou ramificada com 2 a cerca de 15 átomos de carbono na cadeia. Grupos alcinila preferidos possuem de 2 a cerca de 12 átomos de carbono na cadeia; e, de maior preferência, cerca de 2 a cerca de 4 átomos de carbono na cadeia. "Ramificado" significa que um ou mais grupos alquila inferiores, tais como metila, etila ou propila, estão ligados a uma cadeia alcinila linear. Exemplos típicos de grupos alcinila compreendem etenila, propinila, *n*-butinila, a 2-butinila, a 3-metil-butinila, *n*-pentinila, heptinila, octinila e decinila.

[068] Entre os átomos de halogênio (Hal) pode-se citar mais particularmente os átomos de flúor, cloro, bromo e iodo, de preferência, o flúor.

[069] O radical -arila ou -arila- representa um radical arila, ou seja, um sistema aromático de hidrocarboneto, mono- ou bicíclico com 6 a 10 átomos de carbono.

[070] Entre os radicais arila pode-se citar, em particular, o radical fenila ou naftila.

[071] Entre os radicais -aralquila (-alquilarila) pode-se citar, em particular, o radical benzila ou fenetila.

[072] O termo “heteroátomo” designa um átomo de nitrogênio, de oxigênio, silício, fósforo ou enxofre.

[073] -Heteroarila ou -heteroarila- designa um radical heteroarila, ou seja, um sistema aromático que compreende um ou mais heteroátomos escolhidos entre o nitrogênio, o oxigênio ou o enxofre, mono- ou bicíclico, com 5 a 10 átomos de carbono. Entre os radicais heteroarilas, pode-se citar a pirazinila, a tienila, a oxazolila, a furazanila, a pirrolila, a 1,2,4-tiadiazolila, a naftiridinila, a piridazinila, a quinoxalinila, a ftalazinila, a imidazol-[1,2-a]-piridina, a imidazo-[2,1-b]-tiazolila, a cinolinila, a triazinila, a benzofurazanila, a azaindolila, a benzimidazolila, a benzotienila, a tienopiridila, a tienopirimidinila, a pirrolopiridila, a imidazolopiridila, o benzoazaindol, a 1,2,4-triazinila, a benzotiazolila, a furanila, a imidazolila, a indolila, a triazolila, a tetrazolila, a indolizinila, a isoxazolila, a isoquinolinila, a isotiazolila, a oxadiazolila, a pirazinila, a piridazinila, a pirazolila, a piridila, a pirimidila, a purinila, a quinazolinila, a quinolinila, a isoquinolila, a 1,3,4-tiadiazolila, a tiazolila, a triazinila, a isotiazolila, a carbazolila, bem como os grupos correspondentes provenientes de sua fusão ou da fusão com o núcleo fenila. Os grupos heteroarila preferidos compreendem a tienila, a pirrolila, a quinoxalinila, a furanila, a imidazolila, a indolila, a isoxazolila, a isotiazolila, a pirazinila, a piridazinila, a pirazolila, a piridila, a pirimidinila, a quinazolinila, a quinolinila, a tiazolila, a carbazolila, a tiadiazolila, e os grupos provenientes da fusão com um

núcleo fenila, e mais particularmente a quinolinila, a carbazolila, a tiadiazolila.

[074] De acordo com a presente invenção, entende-se por “dendrímero correspondente” o dendrímero de mesma geração que possui os mesmos núcleos, cadeias de geração, cadeias intermediárias e grupos terminais distintos.

[075] Os sais dos compostos de acordo com a presente invenção fazem referência aos sais de adição dos compostos da presente invenção. Esses sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento final e a purificação dos compostos. Os sais de adição podem ser preparados fazendo-se reagir separadamente o composto purificado sob sua forma ácida com uma base orgânica ou inorgânica e isolando o sal assim formado. Os sais de adição compreendem os sais aminados e metálicos. Os sais metálicos adaptados compreendem os sais de sódio, potássio, cálcio, bário, zinco, magnésio e alumínio. Os sais de sódio e de potássio são preferidos. Os sais de adição inorgânicos de base adaptados são preparados a partir de bases metálicas que compreendem hidreto de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de alumínio, hidróxido de lítio, hidróxido de magnésio, hidróxido de zinco.

[076] De acordo com outro objeto, a presente invenção trata também do processo para a preparação dos dendrímeros citados acima.

[077] Os compostos da presente invenção podem ser preparados por aplicação ou adaptação de qualquer método conhecido *per se* e/ou ao alcance do técnico no assunto que permita o enxerto de funções $-PO_3X_2$, particularmente $-(A1)-[A2-P(=O)(OX)_2]_2$, em particular, os descritos por Larock em *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Pub., 1989, ou por aplicação ou adaptação dos processos descritos nos exemplos dados a seguir.

[078] Nas reações descritas a seguir, pode ser necessário proteger os grupos funcionais reativos, por exemplo, os grupos hidróxi, amino,

imino, tio, carbóxi, quando são desejados no produto final, para evitar sua participação indesejável nas reações. Os grupos de proteção tradicionais podem ser utilizados de acordo com a prática padrão, para exemplos ver T.W. Green e P.G.M. Wuts em *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991; J.F.W. McOmie em *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

[079] De acordo com a presente invenção, o processo para a preparação de um dendrímero de acordo com a presente invenção que compreende o grupo terminal $-(A1)<[A2-P(=O)(OX)_2]_2$ compreende:

(i) a reação do dendrímero correspondente que apresenta uma função terminal $-CHO$, $-CH=NR$ ou $P(=G)Cl_2$

com um composto correspondente que apresenta uma funcionalidade $-PO_3X_2$;

(ii) seguida eventualmente, quando X representar H ou M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero obtido em (i) que apresenta uma terminação $-PO_3Me_2$ no dendrímero correspondente que apresenta uma terminação $-(A1)<[A2-P(=O)(OH)_2]_2$,

(iii) seguida eventualmente, quando X representar M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero obtido em (ii) que apresenta uma terminação $A1)<[A2-P(=O)(OH)_2]_2$ no sal do dendrímero correspondente que apresenta uma terminação $-(A1)<[A2-P(=O)(OM)_2]_2$.

[080] Os dendrímeros correspondentes de partida estão disponíveis comercialmente (Aldrich) ou podem ser preparados por métodos conhecidos *per se*.

[081] Mais precisamente, de acordo com a presente invenção, a etapa (i) pode ser operada de acordo com as seguintes alternativas.

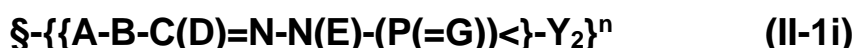
[082] De acordo com uma primeira alternativa, quando o dendrímero de acordo com a presente invenção for representado pela fórmula

(I-1i)



em que ξ , A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, A₂, Alk, X, a, m, n, < são conforme descritos anteriormente,

a etapa (i) compreende a reação sobre o dendrímero correspondente n de fórmula



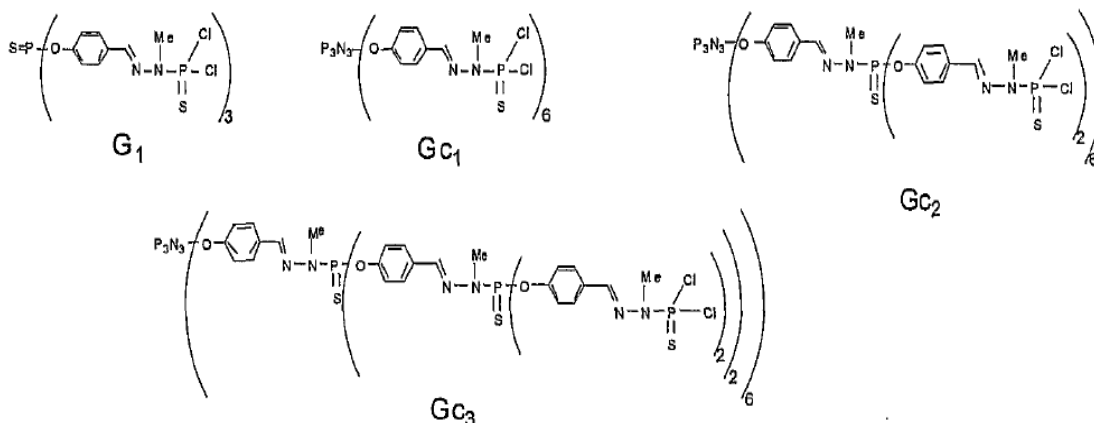
em que Y representa -Cl;

de um composto de fórmula H-J-K-(Alk)_a-N<[A₂-P(=O)(OX)₂]₂ (III).

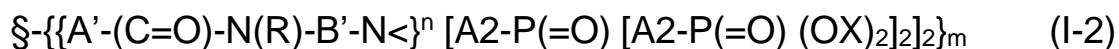
[083] Essa reação é efetuada sob agitação, em solução em um solvente polar aprótico, tal como o THF, o clorofórmio, o diclorometano, a acetonitrila, a acetona, a DMF, de preferência o THF, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, de preferência de tipo carbonato, tal como o carbonato de céσιο, a uma temperatura compreendida entre -80°C e 100°C, de preferência, à temperatura ambiente.

[084] De preferência, na fórmula (II-1i), G representa S.

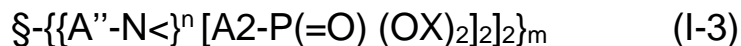
[085] De preferência, os dendrímeros de fórmula (II-1i) são escolhidos entre SPCl₃, P₃N₃Cl₆,



[086] De acordo com uma segunda alternativa, quando o dendrímero de acordo com a presente invenção for representado pela fórmula (I-2) ou (I-3):



ou



em que ξ , A', A'', B', B'', C, N, P, A2, X, m, n, < são conforme descritos anteriormente, a etapa (i) compreende a reação sobre o dendrímero correspondente de mesma geração n de fórmula



ou



de um composto de fórmula $H-P(=O)(OX)_2$ (IV)

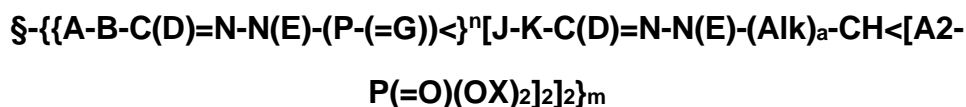
na presença de um composto de fórmula $H-A2-(C=O)H$ (V) correspondente.

[087] Dita reação é efetuada sob agitação, eventualmente diluída em solução aquosa, a uma temperatura compreendida entre -5°C e a temperatura de refluxo da mistura.

[088] Os compostos de fórmula (IV) e (V) estão comercialmente disponíveis (Aldrich) ou podem ser preparados pelos métodos conhecidos *per se*.

[089] Os dendrímeros de fórmula (II-2) e (II-3) estão disponíveis comercialmente (Aldrich). Eles são de preferência de tipo DAB ou PAMAM mencionados acima.

[090] De acordo com uma terceira alternativa, quando o dendrímero de acordo com a presente invenção for representado pela fórmula (I-1ii)



(I-1ii)

em que ξ , A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, L, X, A2, m, n, a são

conforme descritos anteriormente,

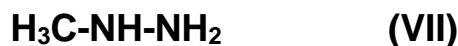
a etapa (i) compreende a reação sobre o dendrímero correspondente de fórmula:



em que L' representa um radical -CHO;

de um composto de fórmula $(\text{Alk}')_a\text{-CH-[A2-P(=O) (OX)}_2]$ (VI)

em que Alk' corresponde a Alk, conforme descrito anteriormente na fórmula (I-1ii), e representa um radical alquenila na presença de um composto de fórmula:

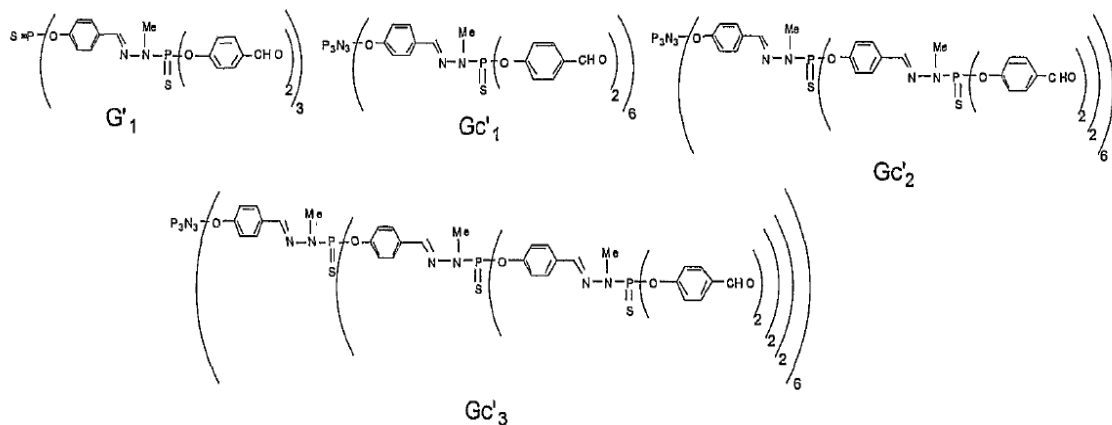


Dita reação pode ser efetuada por aplicação ou adaptação do método descrito em *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4834,

De preferência, opera-se em meio solvente aprótico, polar, tal como o THF, o clorofórmio, o diclorometano, ou a acetonitrila, de preferência CH_2Cl_2 , por adição simultânea de (VI) e (VII) ao dendrímero a uma temperatura compreendida entre -80°C e 50°C , de preferência, cerca de 0°C .

[091] Os compostos de fórmula (VI) e (VII) estão comercialmente disponíveis (Aldrich) ou podem ser preparados pelos métodos conhecidos *per se*.

[092] De preferência, os dendrímeros de fórmula (II-1ii) são escolhidos entre SPCl_3 , $\text{P}_3\text{N}_3\text{Cl}_6$,



[093] Para se obter um composto de um dendrímero de acordo com a presente invenção em que $X = H$ ou M , a etapa (i) é efetuada, de preferência, com um reagente de fórmula (III), (IV) ou (VI) em que $X = Me$. Efetua-se a seguir a etapa (ii) a partir do composto de fórmula (I-1i), (I-2), (I-3), (I-1ii) obtido em (i) em que $X = Me$.

[094] De preferência, a reação (ii) é efetuada:

- por ação de halogeneto de trimetilsilano, de preferência o brometo de trimetilsilano (Me_3SiBr), em um solvente orgânico aprótico, polar, tal como a acetonitrila, o clorofórmio ou o diclorometano, de preferência, a acetonitrila. De preferência, opera-se por adição lenta de halogeneto de trimetilsilano, mantendo-se a mistura reacional a uma temperatura compreendida entre $-80^{\circ}C$ e $50^{\circ}C$, de preferência, cerca de $0^{\circ}C$.

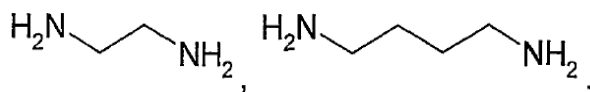
- seguida da ação de $MeOH$ anidro, adicionado à mistura reacional.

[095] Na etapa (iii), os sais de ácidos dos compostos de acordo com a presente invenção podem ser obtidos a partir dos compostos de acordo com a presente invenção que apresentam um grupo terminal em que X representa um átomo de hidrogênio, por aplicação ou adaptação dos processos conhecidos, por adição de uma base. De preferência, opera-se em solução, sob agitação, em um solvente apropriado, prótico ou aprótico, apolar, tal como o THF, o clorofórmio, o diclorometano, a DMF, a acetonitrila, os álcoois, a água, de preferência a água, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, tal como o hidróxido de sódio, de lítio ou de potássio, de acordo com o sal desejado.

[096] Quando são utilizados dendrímeros de partida que apresentam grupos terminais diferentes das funções terminais descritas acima para os dendrímeros de fórmula (II-1i), (II-1ii), (II-2) ou (II-3), o processo de acordo com a presente invenção compreende a etapa preliminar adicional que permite transformar ditos grupos nas ditas funções desejadas. Por exemplo, no

caso de dendrímeros que apresentam grupos terminais de tipo ácido carboxílico ou hidroxila, basta efetuar qualquer reação que permita converter ditos grupos de tipo ácido carboxílico ou hidroxila nas funções de tipo $-NH_2$, $-CHO$, $-C=NR$ ou $-PSCl_2$ correspondentes aos dendrímeros de fórmula (II-1i), (II-1ii), (II-2) ou (II-3). Essas reações são conhecidas pelo técnico no assunto e/ou podem ser efetuadas por aplicação ou adaptação das que foram discutidas por Larock et al (*supra*).

[097] Para se obter um dendrímero de acordo com a presente invenção de geração 0, as reações acima podem ser efetuadas da mesma maneira que se operando a partir do núcleo que apresenta a funcionalidade desejada. Por exemplo, as reações de geração podem ser efetuadas operando-se a partir de um núcleo $PSCl_3$, $P_3N_3Cl_6$, $P_4N_4Cl_8$ ou



[098] Os compostos de fórmula (III) são novos e, portanto, também fazem parte da presente invenção.

[099] A presente invenção, portanto, trata também dos compostos de fórmula (III):



em que:

X representa H, um radical -alquila, -arila ou M^+ em que M^+ representa um cátion;

J representa um átomo de oxigênio, enxofre, ou um radical $-NR-$;

K representa um radical -arila-, -heteroarila-, -alquila- e cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical $-NO_2$, $-NRR'$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, -alquila, -arila, -aralquila;

cada um dos A_2 , idênticos ou diferentes, representam independentemente uma ligação simples ou uma cadeia de hidrocarboneto com

1 a 6 membros, linear ou ramificada, sendo que cada um dos ditos membros pode eventualmente ser escolhido entre um heteroátomo, de preferência o nitrogênio, e cada membro pode ser eventualmente substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila, -aralquila;

-Alk- representa um radical alquila;

a representa 0 ou 1.

[0100] De preferência, na fórmula (III) acima, J representa um átomo de oxigênio.

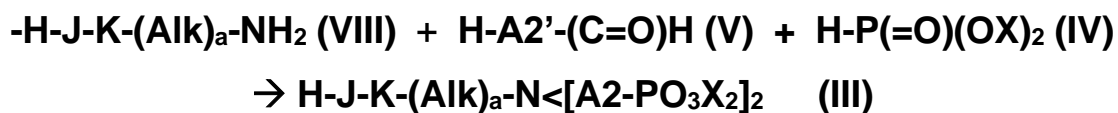
[0101] De preferência, na fórmula (III) acima, K representa um núcleo fenila, eventualmente substituído; de maior preferência, K representa um núcleo fenila não substituído.

[0102] De preferência, na fórmula (III) acima, -Alk- representa um radical -etila-.

[0103] De preferência, na fórmula (III) acima, A2 representa um radical -alquila-, de maior preferência, -metila-.

[0104] De preferência, na fórmula (III) acima, X representa -H ou -Me.

[0105] Os compostos de fórmula (III) podem ser obtidos a partir de um composto de fórmula (VIII) da seguinte maneira:



em que, na fórmula (V), -A2' é um radical que corresponde a A2.

[0106] Dita reação é efetuada por aplicação ou adaptação de método conhecido *per se*, descrito em particular em I. Linzaga et al., *Tetrahedron* 2002, 58, 8973-8978. Opera-se, em particular, por adição lenta dos compostos (VIII) e (IV) e, em seguida, do composto (V), eventualmente diluído em solução aquosa, de preferência à temperatura compreendida entre -

5 e 25°C, de preferência a cerca de 0°C. A seguir, deixa-se que a mistura reacional se ajuste à temperatura ambiente e, eventualmente, reaja sob refluxo.

[0107] Na descrição do processo acima, dois grupos são denominados “correspondentes” quando estiverem respectivamente incluídos em um produto de partida e de chegada, sua estrutura for idêntica e puder ser deduzida a partir da outra.

[0108] Eventualmente, dito processo pode ainda compreender a etapa que consiste em isolar o produto obtido ao final das etapas (i), (ii) e/ou (iii).

[0109] O composto assim preparado pode ser recuperado a partir da mistura da reação pelos meios tradicionais. Por exemplo, os compostos podem ser recuperados destilando-se o solvente da mistura reacional ou, se necessário, após a destilação do solvente da mistura da solução, despejando-se o restante na água, seguindo-se de uma extração com um solvente orgânico imiscível em água e destilando-se o solvente do extrato. Além disso, o produto pode, se for o caso, ser ainda mais purificado por diversas técnicas, tais como a recristalização, a reprecipitação ou as diversas técnicas de cromatografia, em particular a cromatografia sobre coluna ou a cromatografia de camada delgada preparativa.

[0110] Deve-se notar que os compostos úteis de acordo com a presente invenção podem conter centros assimétricos. Ditos centros assimétricos podem estar independentemente em configuração *R* ou *S*. O técnico no assunto notará que alguns compostos úteis de acordo com a presente invenção podem também apresentar uma isomeria geométrica. Deve-se compreender que a presente invenção compreende isômeros geométricos individuais e estereoisômeros e misturas dos mesmos, inclusive misturas racêmicas, de compostos de fórmula (I) acima. Esses isômeros podem ser separados de suas misturas, por aplicação ou adaptação de processos

conhecidos, por exemplo, técnicas de cromatografia ou técnicas de recristalização ou são preparados separadamente a partir dos isômeros apropriados de seus intermediários.

[0111] Para os fins deste texto, deve ficar entendido que as formas tautoméricas estão compreendidas na citação de um dado grupo, por exemplo, tio/mercapto ou oxi/hidróxi.

[0112] Os compostos úteis de acordo com a presente invenção podem ser facilmente preparados ou formados a partir do processo da presente invenção, em forma de solvatos (por exemplo, hidratos). Os hidratos dos compostos úteis de acordo com a presente invenção podem ser facilmente preparados pela recristalização de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, utilizando-se solventes orgânicos, tais como dioxano, tetraidrofurano ou metanol.

[0113] Os produtos de base ou os intermediários podem ser preparados pela aplicação ou a adaptação de processos conhecidos, tais como, por exemplo, os processos descritos nos Exemplos de Referência ou suas equivalências químicas evidentes.

[0114] Os inventores descobriram que os dendrímeros de acordo com a presente invenção apresentam propriedades particularmente vantajosas de tratamento de superfície, em particular, as superfícies metálicas ou à base de silício ou à base de óxidos, tais como a sílica, os óxidos de titânio, de zircônio, etc. Ditos dendrímeros podem ser utilizados, em particular, a título de aditivo em qualquer composição destinada ao contato ou ao tratamento de ditas superfícies. Ditos dendrímeros podem, em particular, ser utilizados a título de agente anticorrosão, agente lubrificante, agente antitártaro ou, ainda, como agente ignífugo, em particular, para os polímeros plásticos.

EXEMPLOS**GENERALIDADES**

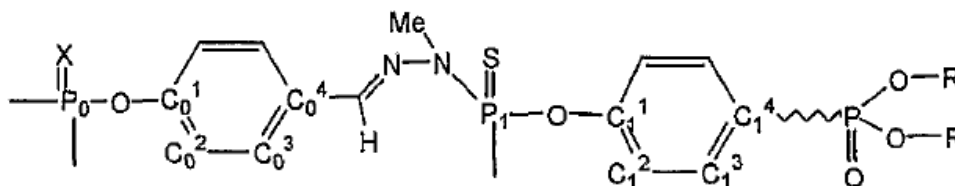
[0115]As reações foram realizadas sob atmosfera de argônio seco (argônio U, Air Liquide). Os solventes indicados a seguir foram secos e destilados sob argônio imediatamente antes do uso de acordo com as técnicas descritas na literatura (D.D. Perrin et al em *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª edição, Press P., Ed.: Oxford, 1988): tetraidrofurano, diclorometano, acetonitrila, pentano, tolueno, éter dietílico, clorofórmio, trietilamina, piridina.

[0116]As cromatografias em camada delgada foram realizadas sobre placas de alumínio revestidas de sílica de tipo Merck Kieselgel 60F₂₅₄.

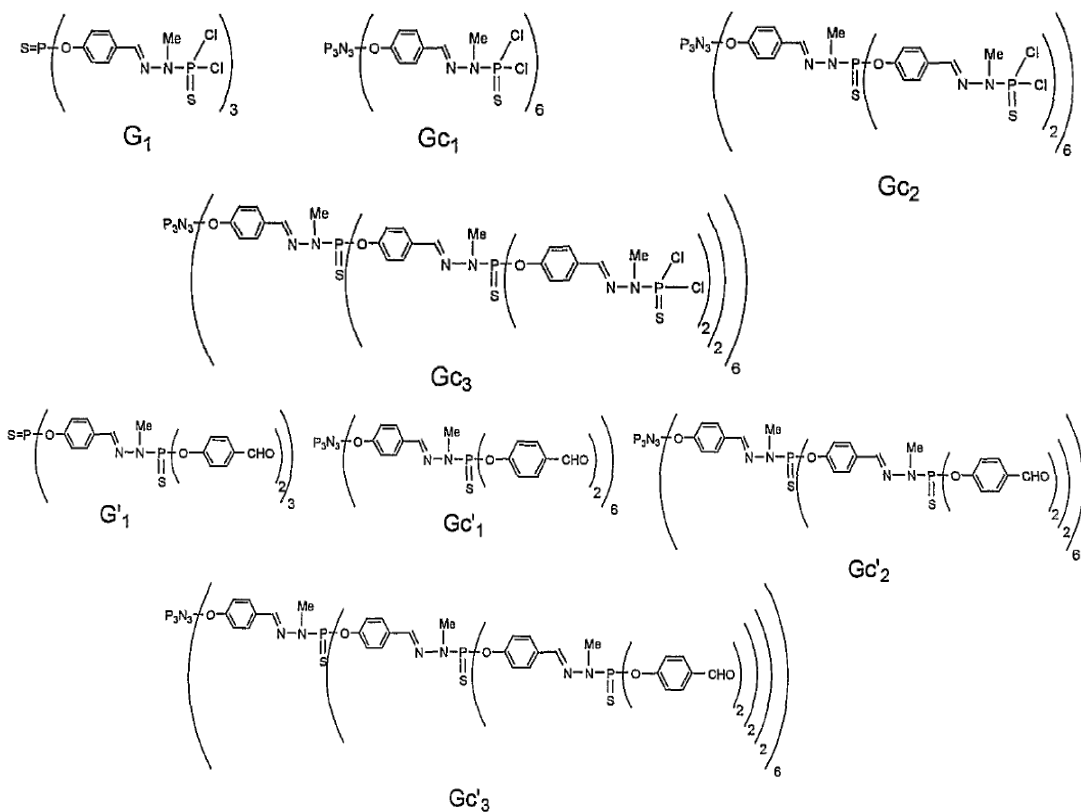
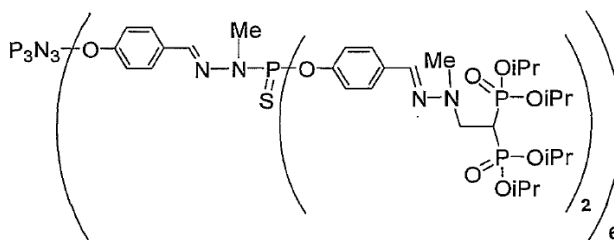
[0117]Os espectros de NMR foram registrados com aparelhos Brüker (AC200, AM250, DPX 300). Os deslocamentos químicos estão expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao ácido fosfórico a 85% na água para a NMR³¹P e em relação ao tetrametilsilano para a NMR ¹H e ¹³C. Foram utilizadas as seguintes abreviações para expressar a multiplicidade dos sinais:

"s" indica simples (singlet), "dl" indica duplo amplo (doublet large), "sist. AB" indica sistema AB (système AB), "td" indica dupla de triplas (triplet dé doublé), "q" indica quádruplo (quadruplet), "hept" indica heptuplo (heptuplet), "m" indica múltiplo (multiplet non résolu).

[0118]A espectroscopia vibracional no infravermelho foi realizada com um espectrômetro Perkin Elmer FT 1725x. A espectroscopia UV-visível foi realizada com um aparelho HP 4852A. As medidas termogravimétricas foram realizadas com um aparelho Netzch DSC 204 ou Setaram TGA 92-16.18.

NUMERAÇÃO UTILIZADA PARA A ATRIBUIÇÃO EM NMR

R = Me, H, Na

EXEMPLO DE NUMERAÇÃO PARA UM DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO**ESTRUTURAS DOS DIFERENTES DENDRÍMEROS UTILIZADOS COMO PRODUTO DE PARTIDA****EXEMPLO 1****SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO COM SUPERFÍCIE****TETRAISOPROPIL-GEM-DIFOSFONATO**

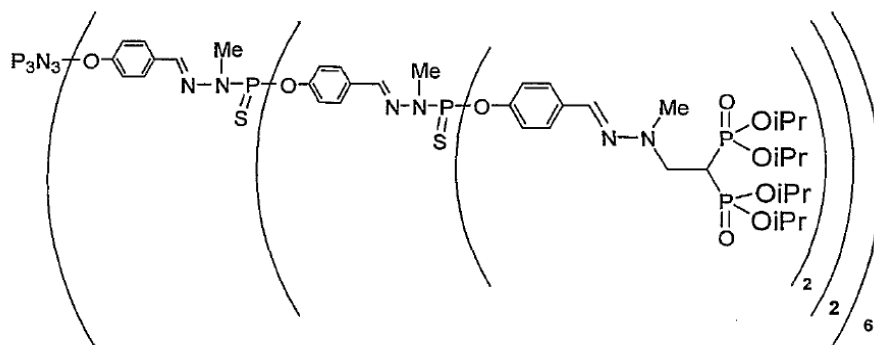
[0119]O dendrímero Gc'1 (7,0.10⁻² mmol, 200 mg) é colocado em solução em CH₂Cl₂ (10 mL) e a seguir a monometilidrazina é adicionada a 0°C (1,3 mmol, 66 µL) bem como o tetraisopropil-vinil-gem-difosfonato (0,7 g sabendo-se que é puro somente a 65%); essa adição deve ser simultânea e lenta para evitar a formação de um agregado insolúvel. Terminada a adição, a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A evaporação do solvente sob pressão reduzida seguida de 3 lavagens com 50 mL de pentano puro, permitem eliminar todos os subprodutos reação bem como as impurezas contidas no tetraisopropil-vinil-gem-difosfonato de partida. O produto final é isolado com um rendimento final de 70%.

[0120]NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 66,5 (s, P₁); 23,5 (s, P(O)(OiPr)₂); 11,9 (s, P₀) ppm.

[0121]NMR ¹H (CDCl₃): δ = 1,29 (d, ²J_{HH} = 6,1 Hz, 288H, -O-CH-(CH₃)₂); 2,91 (s, 36H, N-N(CH₃)-CH₂-); 3,00 (tt, ²J_{HP} = 23,6 Hz, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 12H, -CH(P(O)(OiPr)₂)₂); 3,23 (d, ³J_{HP} = 8,8 Hz, 18H, CH₃-N-P₁); 3,78 (td, ³J_{HP} = 14,7 Hz, ³J_{HH} = 6,2 Hz, 24H, -CH₂-CH-(P(O)(OiPr)₂)₂); 4,74 (hept, ³J_{HH} = 6,1 Hz, 48H, -O-CH-(CH₃)₂); 6,8-7,8 (m, 90H, CH_{arom} e CH=N) ppm.

[0122]NMR ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 23,7 (d, ³J_{CP} = 3,1 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 23,8 (d, ³J_{CP} = 2,5 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 24,0 (d, ³J_{CP} = 3,0 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 24,2 (d, ³J_{CP} = 2,9 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 32,9 (d, ²J_{CP} = 11,7 Hz, CH₃-N-P₁), 37,7 (t, ¹J_{CP} = 132,2 Hz, -CH-(P(O)(OiPr)₂)₂); 38,8 (s, N-N(CH₃)-CH₂-); 55,1 (s, -CH₂-CH(P(O)(OiPr)₂)₂); 70,9 (d, ²J_{CP} = 6,6 Hz, -O-CH-(CH₂)_h); 71,3 (d, ²J_{CP} = 6,8 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 121,2 (s amplo, C₀², C₁); 126,3 (s, C₁³); 128,2 (s, C₀³); 129,4 (s,

CH=N-N(Me)-CH₂); 132,1 (s, C₀⁴), 134,5 (s, C₁⁴), 138,8 (s amplo, CH=N-N(Me)-P₁), 149,4 (d, ²J_{CP} = 7,5 Hz, C₁¹); 151,1 (s, C₀¹) ppm.

EXEMPLO 2**SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE SEGUNDA GERAÇÃO COM SUPERFÍCIE TETRAISOPROPIL-****GEM-DIFOSFONATO**

[0123] O dendrímero Gc'₂ (2,9.10⁻² mmol, 200 mg) é colocado em solução em CH₂Cl₂ (10 mL) e a seguir a monometilidrazina é adicionada a 0°C (1,05 mmol, 56 µl), bem como o tetraisopropil-vinil-gem-difosfonato (0,575 g sabendo-se que é puro somente a 65%); essa adição deve ser simultânea e lenta para evitar a formação de um agregado insolúvel. Terminada a adição, a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A evaporação do solvente sob pressão reduzida, seguida de 3 lavagens com 100 mL de pentano éter 1/1, permitem eliminar todos os subprodutos da reação bem como as impurezas contidas no tetraisopropil-vinil-gem-difosfonato de partida. O produto final é isolado com um rendimento final de 79%.

[0124] NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 66,4 (s, P₂); 66,1 (s, P₁); 23,5 (s, P(O)(OiPr)₂); 11, (s, P_o) ppm.

[0125] NMR ¹H (CDCl₃): δ = 1,25 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 576H, -O-CH-(CH₃)₂); 2,87 (s, 72H, N-N(CH₃)-CH₂-); 2,97 (tt, ²J_{HP} = 23,6 Hz, ³J_{HH} = 6,6 Hz, 24H, -CH (P(O)(OiPr)₂)₂); 3,24 (d amplo, ³J_{HP} = 9,5 Hz, 54H, CH₃-N-P_{1,2}); 3,74 (td, ³J_{HP}: 13,9 Hz, ³J_{HH} = 6,2 Hz, 48H, -CH₂-CH-(P(O)(OiPr)₂)₂); 4,71 (hept, ³J_{HH} = 5,9 Hz 96H, -O-CH-(CH₃)₂); 6,8-7,8 (m, 210H, CH_{arom} e CH=N) ppm.

[0126] NMR ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 23,8 (d, ³J_{CP} = 3,1 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 24,2 (d, ³J_{CP} = 3,0 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 32,9 (d, ³J_{CP} = 11,8 Hz, CH₃-N-

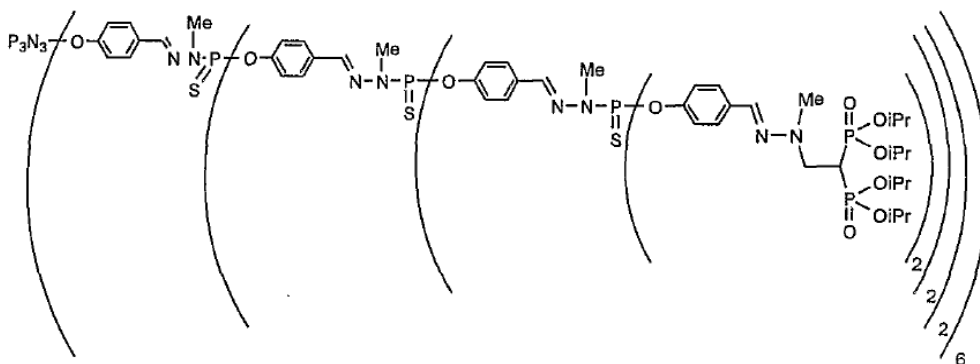
P_{1,2}), 38,3 (t, ¹J_{CP}: 132,1 Hz, -CH-(P(O)(OiPr)₂)²); 38,8 (s, N-N(CH₃)-CH₂-); 55,2 (s, -CH₂-CH(P(O)(OiPr)₂)₂); 70,9 (d, ²J_{CP} = 6,8 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 71,3 (d, ²J_{CP} = 6,8 Hz; CH-(CH₃)₂); 121,4 (s amplo, C₀², C₁², C₂²); 126,4 (s, C₂³); 128,3 (s amplo, C₀³, C₁³), 129,5 (s, CH=N-N(Me)-CH₂); 132,1 (s, C₀⁴), 132,4 (s, C₁⁴), 134,5 (s, C₂⁴), 138,7 (s amplo, CH=N-N(Me)-P_{1,2}), 149,5 (d, ²J_{CP} = 7,4 Hz, C₀¹, 151,2 (s, C₁¹) ppm.

EXEMPLO 3

SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE TERCEIRA GERAÇÃO COM SUPERFÍCIE

TETRAISOPROPIL-GEM-DIFOSFONATO

[0127] O dendrímero Gc'₃ (1,35.10⁻² mmol, 200 mg) é colocado em solução do CH₂Cl₂ (10 mL) e a seguir a monometilidrazina é adicionada a 0°C (0,97 mmol, 52 μL) bem como o tetraisopropil-vinil-gem-difosfonato (0,532 sabendo que ele é puro somente a 65%); essa adição deve ser simultânea e lenta para evitar a formação de um agregado insolúvel. Terminada a adição, a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A evaporação do solvente sob pressão reduzida, seguida de 3 lavagens com 100 mL de pentano éter 1/1, permitem eliminar todos os subprodutos da reação bem como as impurezas contidas no tetraisopropil-vinil-gem-difosfonato de partida. O produto final é isolado com um rendimento final de 80%.



[0128] NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 66,3 (s, P₃); 66,0 (s, P_{1,2}); 23,5 (s, P(O)(OiPr)₂); 11,4 (s, P_o) ppm.

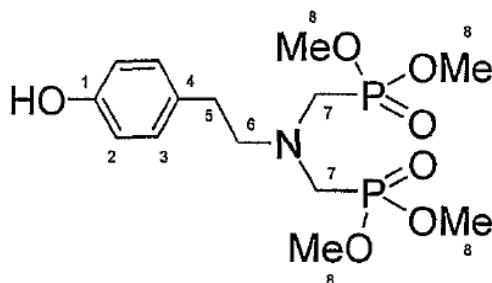
[0129] NMR ¹H (CDCl₃): δ = 1,26 (d, ³J_{HH} = 6,0 Hz, 1152H, -O-CH-

(CH₃)²); 2,88 (s, 144H, N-N(CH₃)-CH₂-); 2,98 (ti, ²J_{HP} = 23,9 Hz, ³J_{HH} = 6,6 Hz, 48H, -CH-P(O)(OiPr)₂); 3,26 (d amplo, ³J_{HP} = 9,5 Hz, 126H, CH₃-N-P_{1,2,3}); 3,74 (m, 96H, CH₂-CH-(P(O)(OiPr)₂); 4,70 (hept, ³J_{HH} = 5,9 Hz, 192H, -O-CH-(CH₃)₂); 6,8',8 (m, 450H, CH_{arom} e CH=N) ppm.

[0130] NMR ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 23,9 (d, ³J_{CP} = 2,9 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 24,2 (d, ³J_{CP} = 2,5 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 32,9 (d, ²J_{CP} = 12,3 Hz, CH₃-N-P_{1,2,3}), 38,4 (t, ¹J_{CP} = 132,3 Hz, -CH-(P(O)(OiPr)₂)²); 38,9 (s, N-N(CH₃)-CH₂-); 55,2 (s, -CH₂-CH-(P(O)(OiPr)₂); 70,9 (d, ²J_{CP} = 6,9 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 71,3 (d, ²J_{CP} = 6,9 Hz, -O-CH-(CH₃)₂); 121,4 (s, C₃²); 121,8 (s amplo, C₀², C₁², C₂²); 126,4 (s, C₃³); 128,3 (s amplo, C₀³, C₁³, C₂³); 129,6 (s, CH=N-N(Me)-CH₂); 131,3 (s, C₀⁴); 132,4 (s amplo C₁⁴, C₂⁴); 134,5 (s, C₃⁴); 138,7 (s amplo, CH=N-N(Me)-P_{1,2,3}); 149,5 (d, ²J_{CP} HZ, C₃¹); 151,2 (s amplo, C₀¹, C₁¹, C₂¹) ppm.

EXEMPLO 4

SÍNTESE DO FENOL AZA-BIS-DIMETILFOSFONATO



[0131] Mistura-se a 0°C a tiramina (6g, 43,7 mmol) e o dimetilfosfito (10,32 ml, 112,5 mmol), e a seguir adiciona-se lentamente sempre a 0°C uma solução de formaldeído a 37% em água (12,6 ml). O conjunto é colocado na temperatura ambiente durante 30 minutos e em refluxo por 1 hora com agitação magnética. Finalmente, o produto bruto reacional é colocado sob pressão reduzida de modo a evaporar o excesso de formaldeído. O produto é extraído com uma mistura clorofórmio/água (3x100 ml de clorofórmio), e cromatografado sobre sílica utilizando-se acetona como eluente. O produto final é isolado com um rendimento de 65%.

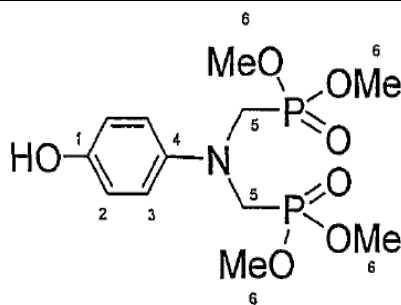
[0132] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 30,2$ (s, $\text{P}(\text{O})\{\text{OMe}\}_2$) ppm.

[0133] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,68$ (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz, 2H, $-\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_2\text{-N}$); $3,05$ (t deformado), $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}\text{-N}$); $3,20$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 8,9$ Hz, 4H, $\text{N-}\underline{\text{CH}_2}\text{-P}$); $3,75$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,7$ Hz, 12H, $-\text{OMe}$); $6,6\text{-}7,1$ (m, 4H, CH_{arom}); $8,16$ (s amplo, OH) ppm.

[0134] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 32,7$ (s, C_5); $49,4$ (dd, $^3J_{\text{CP}} = 6,8$ Hz, $^1J_{\text{CP}} = 158,5$ Hz, C_7); $52,8$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 3$ Hz, C_8); $58,8$ (t $^3J_{\text{CP}} = 7,5$ Hz, C_8); $115,4$ s (s, C_3); $129,8$ (s, C_2); $129,8$ (s, C_4); $155,9$ (s, C_1) ppm.

EXEMPLO 5

SÍNTESE DO FENOL AZA-BIS-DIMETILFOSFONATO



[0135] Misturam-se a 0°C a fenolamina (5g, 46 mmol) e o dimetilfosfito (10,5 ml, 115 mmol), e a seguir adiciona-se lentamente sempre a 0°C uma solução de formaldeído a 37% em água (10,6 ml). O conjunto é colocado na temperatura ambiente durante 30 minutos e em refluxo por 1 hora com uma agitação magnética. Finalmente, o bruto reacional é colocado sob pressão reduzida de modo a evaporar o excesso de formaldeído. O produto é extraído com mistura clorofórmio/água (3x100 ml de clorofórmio) e a seguir cromatografado sobre sílica utilizando-se acetona como eluente. O produto final é isolado com um rendimento de 30%.

[0136] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 29,8$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$) ppm.

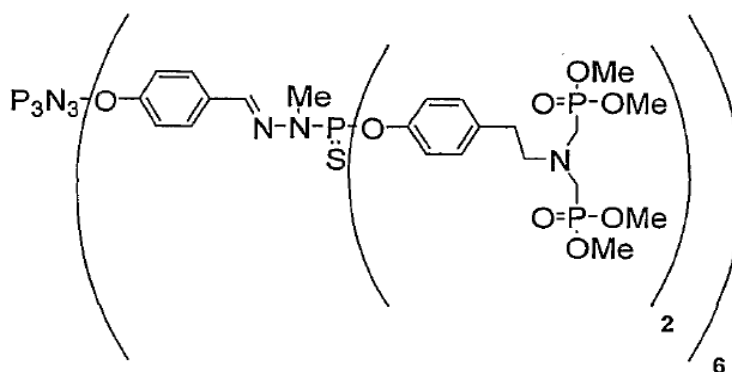
[0137] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,67$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,6$ Hz, 12H, $-\text{OMe}$); $3,84$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 5,7$ Hz, 4H, $\text{N-}\underline{\text{CH}_2}\text{-P}$); $6,6\text{-}6,9$ (m, CH_{arom} , 4H); $8,05$ (s amplo, 1 H, $-\text{OH}$) ppm.

[0138] NMR ^{13}C -{ ^1H } (CDCl_3): $\delta = 47,6$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 157,1$ Hz, C_5); 52,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,8$ Hz, C_5); 52,7 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,3$ Hz, C_6); 115,8 (s, C_3); 117,3 (s, C_2); 141,0 (s, C_4); 150,9 (s, C_1) ppm.

EXEMPLO 6

SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM SUPERFÍCIE AZA-BIS-DIMETILFOSFONATO DE PRIMEIRA

GERAÇÃO



[0139] A uma solução de dendrímico de Gc_1 (0,273 mmol, 500 mg) em solução em THF anidro (10 mL) é adicionado carbonato de céscio (6,898 mmol, 2,25 g), e depois o fenol aza-bis-dimetilfosfonato é adicionado (3,449 mmol, 1,31 g). Deixa-se a mistura sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente e filtra-se a seguir a mistura final com THF de modo a separar os sais. Finalmente, o produto final é lavado por precipitação em pentano.

[0140] NMR ^{31}P -{ ^1H } (CDCl_3): $\delta = 68,7$ (s, P_1); 31,9 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 13,7 (s, P_0) ppm.

[0141] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,69$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz, 24H, CH- CH_2 -N); 2,99 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6,8$ Hz, 24H, CH $_2$ -CH-N); 3,13 (d, $^2J_{\text{HP}} = 9,17$ Hz, 48H, -CH $_2$ - $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); 3,2 (d, $^3J_{\text{HP}} = 11,8$ Hz, 18H, CH_3 -N- P_1); 3,67 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,2$ Hz, 144H, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{CH}_3)_2$); 6,8-7,8 (m, 78H, CH_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

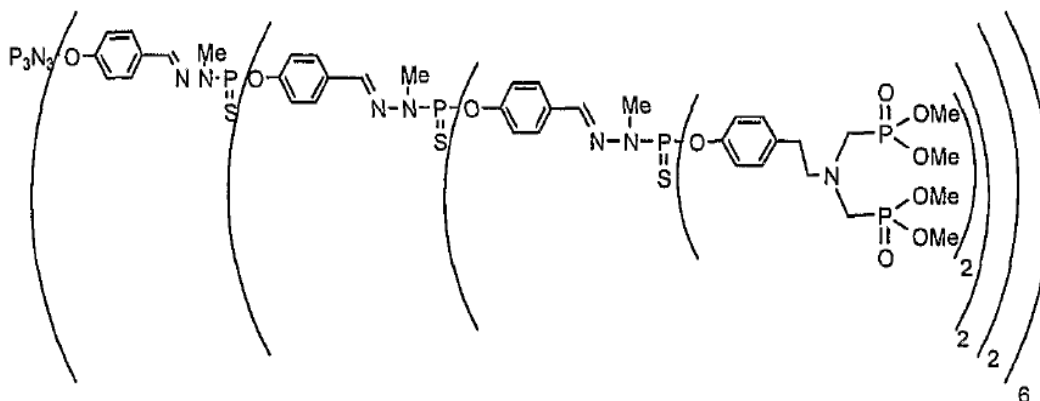
[0142] NMR ^{13}C -{ ^1H } (CDCl_3): $\delta = 32,9$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 11$ Hz, CH_3 -N- P_1); 32,95 (s, CH $_2$ - CH_2 -N) 49,5 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 157,5$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 6,8$ Hz -CH $_2$ - $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); 52,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 4,0$ Hz, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{CH}_3)_2$); 57,8 (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,2$ Hz, CH_2 -

P(O)(OCH₃)₂; 52,7 (d, ²J_{CP} = 4,2 Hz, -P(O)(O-CH₃)₂); 58,0 (t, ³J_{CP} = 7,1 Hz, CH₂-CH₂-N); 121,2 (s, C₀²); 121,7 (s, C₁²); 121,2 (d, ³J_{CP} = 3,9 Hz, C₂²), 128,3 (s, C₁³), 129,65 (s, C₀³); 129,9 (s, C₂³); 132,1 (s, C₀⁴), 132,4 (s, C₁⁴), 136,5 (s, C₂⁴); 138,6 (d, ³J_{CP} = 13,3 Hz, CH=N); 148,8 (s, C₀¹); 148,9 (d, ²J_{CP} = 7,5 Hz, C₁¹); 151,2 (d, ²J_{CP} = 7,4 Hz, C₁¹) ppm.

EXEMPLO 8

SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM SUPERFÍCIE AZA-BIS-DIMETILFOSFONATO DE TERCEIRA GERAÇÃO

[0149] A uma solução de dendrímero Gc₃ (9,3.10⁻³ mmol, 100 mg) em solução em THF anidro (2 mL) é adicionado carbonato de cézio (0,941 mmol, 0,306 g) e a seguir o fenol aza-bis-dimetilfosfonato é adicionado (0,471 mmol, 180 mg). Deixa-se a mistura sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente e filtra-se a seguir a mistura final com THF de modo a separar os sais. Finalmente, o produto final é lavado por precipitação em pentano.



[0150] Rendimento final: 80%.

[0151] NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 66,6 (s, P₃); 66,3 (s, P₂); 65,8 (s, P₁); 30,2 (s, P(O)(OMe)); 12,0 (s, P₀) ppm.

[0152] NMR ¹H (CDCl₃): δ = 2,67 (s amplo, 96H, CH₂-CH₂-N); 2,97 (s amplo, 96H, CH₂-CH₂-N); 3,10 (d, 2 ²J_{HP} = 9,60 Hz, 192H, -CH₂-P(O)(OCH₃)₂); 3,25 (s amplo, 126H, CH₃-N-P); 3,63 (d, ³J_{HP} = 10,25 Hz, 576H, -

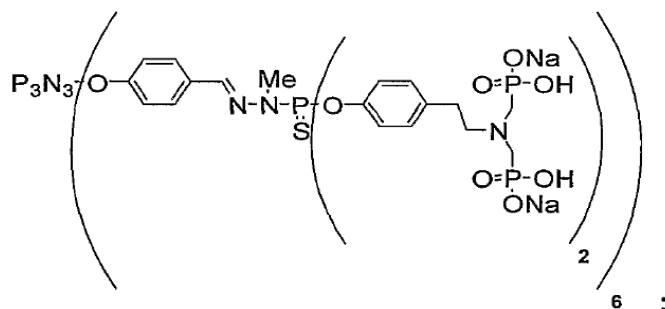
$P(O)(O-\underline{CH_3})_2$; 6,5-7,7 (m, 402H, CH_{arom} , $CH=N$) ppm.

[0153] NMR $^{13}C-\{^1H\}$ ($CDCl_3$): $\delta = 32,9$ (s, $\underline{CH_2}-CH_2-N$); 32,9 (s, CH_3-N-P); 49,3 (dd, $^1J_{CP} = 157,5$ Hz, $^3J_{CP} = 6,5$ Hz $-\underline{CH_2}-P(O)(OCH_3)_2$); 52,6 (d, $^2J_{CP} = 3,6$ Hz, $P(O)(O-\underline{CH_3})_2$); 58,0 (t, $^3J_{CP} = 6,9$ Hz, $CH_2-\underline{CH_2}-N$); 120,5 (s, C_{O^2}); 121,2 (d, $^3J_{CP} = 3,1$ Hz, $C_{C_3^2}$); 121,5 (s, $C_{C_1^2}$); 121,8 (s, $C_{C_2^2}$); 128,2 (s, C_{O^3}); 128,2 (s, $C_{C_1^3}$); 129,6 (s, $C_{C_2^3}$); 129,9 (s, $C_{C_3^3}$); 132,3 (s, C_{O^4}); 132,3 (s, $C_{C_1^4}$); 132,3 (s, $C_{C_2^4}$); 136,5 (s, $C_{C_3^4}$); 138,6 (d, $^3J_{CP} = 13,0$ Hz, $CH=N$); 148,9 (d amplo, $^2J_{CP} = 6,3$ Hz, C_{O^1} , $C_{C_1^1}$, $C_{C_1^3}$), 151,2 (d, $^2J_{CP} = 6,1$ Hz, $C_{C_2^1}$) ppm.

EXEMPLO 9

SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM SUPERFÍCIE AZA-BIS-FOSFÔNICA DE PRIMEIRA

GERAÇÃO



[0154] A uma solução de dendrímico de primeira geração com extremidades aza-bis-dimetilfosfonato ($1,68 \cdot 10^{-2}$ mmol, 100 mg) a $0^\circ C$ em acetonitrila (5 mL) adiciona-se lentamente bromotrimetilsilano (1,04 mmol. 138 μ l). Terminada a adição, deixa-se a mistura voltar à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura é então evaporada a seco e adiciona-se a seguir 1 ml de metanol anidro à temperatura ambiente e deixa-se a mistura uma hora sob agitação. Após evaporação a seco, o resíduo é lavado diversas vezes com éter puro. Como o produto é totalmente insolúvel nos solventes orgânicos, ele é transformado em seu mono sal de sódio em presença de soda (36,3 mg de soda, para 100 mg de dendrímico). A solução resultante é liofilizada para gerar o dendrímico em forma de um pó branco. O produto final é isolado com um rendimento final de 58%.

[0155] Rendimento final: 50%.

[0156] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 67,9$ (s, P_1); $14,4$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{ONa})_2$); $12,9$ (s, P_0) ppm.

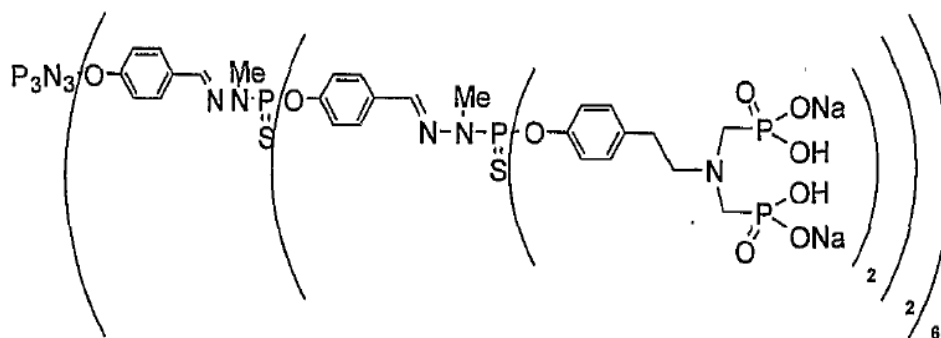
[0157] NMR ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 31,95$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); $35,5$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 10,9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); $57,0$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 136,8$ Hz, $\text{-CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$); $60,7$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); $124,1$ (s, C_0^2); $124,1$ (s, C_1^2); $131,3$ (s, C_0^3); $133,5$ (s, C_1^3); $135,3$ (s, C_0^4); $139,0$ (s, C_1^4); $143,2$ (s amplo, CH=N); $151,7$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,0$ Hz, C_1^1); $153,3$ (s, C_0^1) ppm.

EXEMPLO 10

SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM SUPERFÍCIE AZA-BIS-FOSFÔNICA DE SEGUNDA

GERAÇÃO

[0158] A uma solução de dendrímero de segunda geração com extremidades aza-bis-dimetilfosfonato ($8,27 \cdot 10^{-2}$ mmol, 1,08 g) a 0°C em acetonitrila (10 mL), adiciona-se lentamente bromotrimetilsilano (10 mmol, 1,34 ml). Terminada a adição, deixa-se a mistura voltar à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura é então evaporada a seco e a seguir adicionam-se 3 ml de metanol anidro à temperatura ambiente e deixa-se a mistura por uma hora sob agitação. Após evaporação a seco, o resíduo é lavado diversas vezes com éter puro. Como o produto é totalmente insolúvel nos solventes orgânicos, ele é transformado em seu mono sal de sódio em presença de soda (8,2 mg de soda, para 50 mg de dendrímero). A solução resultante é liofilizada para gerar o dendrímero em forma de um pó branco. O produto final é isolado com um rendimento final de 62%.



[0159]NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 67,8$ (s, P_2); 67,6 (s, P_1); 10,5 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{ONa})(\text{OH})$); 10,0 (s, P_0) ppm.

[0160]NMR ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 31,6$ (s, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); 35,3 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 55,2 (d, $^1J_{\text{CP}} = 128,2$ Hz, $\text{-CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OH})_2$); 60,4 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 124,3 (s, C_0^2); 124,3 (s, C_1^2); 124,3 (s, C_2^2); 131,3 (s, C_0^3); 131,3 (s, C_1^3); 133,3 (s, C_2^3); 135,0 (s, C_0^4); 135,0 (s, C_1^4); 136,0 (s, C_2^4); 142,5 (s amplo, CH=N); 151,8 (s amplo, C_2^1); 153,3 (s amplo, C_2^1); 153,3 (s, C_0^1) ppm.

[0161]Os dendrímeros com superfície aza-bis-fosfônica não podem ser preparados por aplicação ou adaptação do método acima a partir dos dendrímeros com superfície tetraisopropil-gem-difosfonato dos Exemplos 1 a 3.

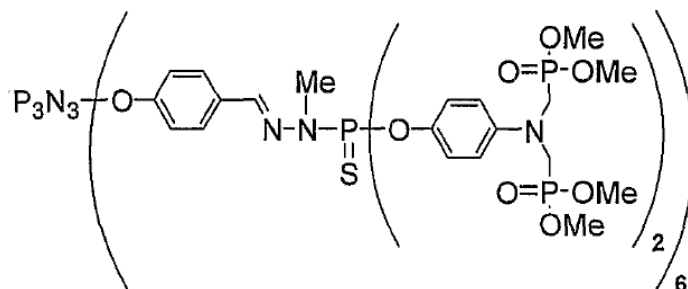
[0162]Os dendrímeros com superfície aza-bis-fosfônica podem ser preparados por aplicação ou adaptação do método acima a partir dos dendrímeros com superfície aza-bis-dimetil-fosfonato dos Exemplos 11 e 12 seguintes:

EXEMPLO 11

SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM SUPERFÍCIE AZA-BIS-DIMETILFOSFONATO DE PRIMEIRA

GERAÇÃO

[0163]A uma solução de dendrímero Gc_1 (0,116 mmol, 214 mg) em solução em THF anidro (10 mL) é adicionado carbonato de césio (2,94 mmol, 955 mg) e a seguir é adicionado o fenol (1,47 mmol, 520 mg). Deixa-se a mistura sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente e, em seguida, filtra-se a mistura final com THF de modo a separar os sais. Finalmente, o produto final é lavado com éter e a seguir por precipitação em pentano. O produto final é isolado com um rendimento final de 76%.



[0164] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ ($\text{C}_6\text{D}_6/\text{THF}$): $\delta = 67,9$ (s, P_1); $29,3$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); $12,3$ (s, P_0) ppm.

[0165] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta =$ ppm.

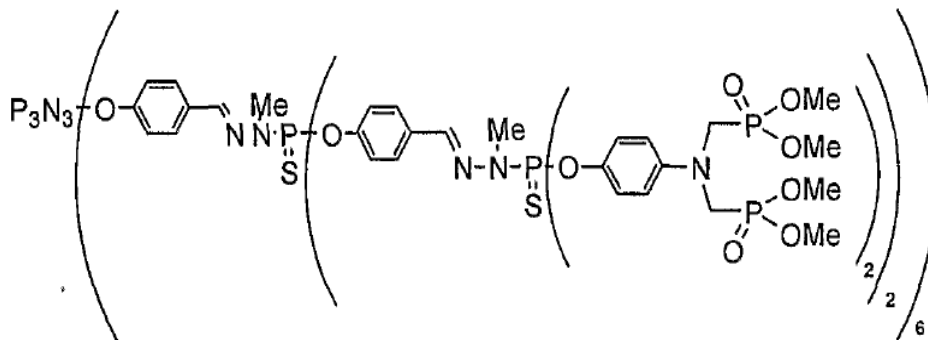
[0166] NMR ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 33,0$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 11,8$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); $46,4$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 158,3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); $52,6$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,7$ Hz, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{CH}_3)_2$); $52,7$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,9$ Hz, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{CH}_3)_2$); $114,4$ (s, C_1^2); $121,2$ (s, C_0^2); $122,0$ (s, C_1^3); $128,3$ (s, C_0^3); $132,2$ (s, C_0^4); $138,5$ (d, $^3J_{\text{CP}} = 14,1$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$); $142,9$ (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,5$ Hz, C_1^4); $145,1$ (s, C_1^1); $151,1$ (s amplo, C_0^1) ppm.

EXEMPLO 12

SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM SUPERFÍCIE AZA-BIS-DIMETILFOSFONATO DE SEGUNDA

GERAÇÃO

[0167] A uma solução de dendrímero Gc_2 ($4,2 \cdot 10^{-2}$ mmol, 200 mg) em solução em THF anidro (5 ml) é adicionado carbonato de céσιο (2,00 mmol, 652 mg) e a seguir adiciona-se o fenol (1,05 mmol, 372 mg). Deixa-se a mistura sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente e, em seguida, filtra-se a mistura final com THF de modo a separar os sais. Finalmente, o produto final é lavado com éter e, a seguir, por precipitação em pentano. O produto final é isolado com um rendimento final de 81%.



[0168] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 68,1$ (s, P_1); $66,2$ (s, P_1); $29,2$ (s: $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); $11,7$ (s, P_0) ppm.

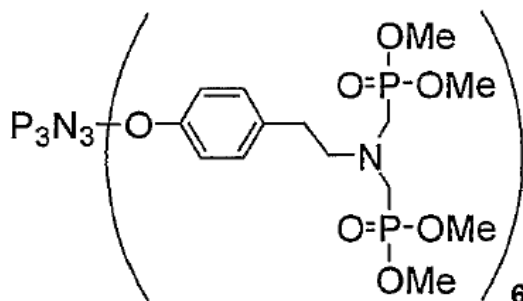
[0169] NMR ^1H (CDCl_3): $3,25$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,2$ Hz, 54H , $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_2$); $3,65$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,3$ Hz, 288H , $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\underline{\text{CH}_3})_2$); $3,88$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 4,7$ Hz, 96H , $-\underline{\text{CH}_2}\text{-P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); $6,7\text{-}7,8$ (m, 186H , CH_{arom} , $\text{CH}=\text{N}$) ppm.

[0170] NMR ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 32,9$ (d amplo, $^2J_{\text{CP}} = 11,7$ Hz, $\underline{\text{CH}_3}\text{-N-P}_1$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_2$); $46,3$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 158,5$ Hz, $-\underline{\text{CH}_2}\text{-P}(\text{O})(\text{OCH}_3)_2$); $52,6$ (s amplo, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\underline{\text{CH}_3})_2$); $114,3$ (s amplo, C_0^2 , C_1^2 , C_2^2); $121,8$ (s, C_2^3); $128,1$ (s, C_1^3); $131,3$ (s, C_0^3); $131,7$ (s, C_0^4); $132,1$ (s, C_1^4); $138,4$ (s amplo, $\text{CH}=\text{N}$); $142,6$ (d, $^3J_{\text{CP}} = 6,8$ Hz, C_2^4); $145,0$ (s, C_2^1); $151,0$ (s amplo, C_0^1 , C_1^1) ppm.

EXEMPLO 12A

SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM SUPERFÍCIE AZA-BIS-DIMETILFOSFONATO DE GERAÇÃO

ZERO



[0171] A uma solução de hexaclorociclotrifosfazeno ($2,4$ mmol, 834 mg) em solução em THF anidro (5 mL) é adicionado carbonato de césio ($31,2$ mmol, $10,16$ g) e a seguir adiciona-se o fenol aza-bis-dimetilfosfonato ($15,6$ mmol, $5,96$ g). Deixa-se a mistura sob argônio e com uma agitação magnética durante 3 dias à temperatura ambiente. O produto isolado pode conter $[0\text{-}5\%]$ de fenol aza-bis-dimetilfosfonato em excesso. O produto final é isolado com um rendimento de 85% .

[0172] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 30,2$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); $12,9$ (s, P_0) ppm.

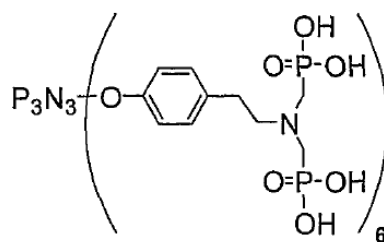
[0173] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,72$ (t deformado, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, 2H, - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,00 (t deformado, $3 \ ^3J_{\text{HH}} = 8,2$ Hz, 2H, - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,18 (d, $^2J_{\text{HP}} = 8,9$ Hz, 4H, N- $\text{CH}_2\text{-P}$); 3,70 (d, $^3J_{\text{HP}} = 7,8$ Hz, 12H, -OMe); 6,7-7,2 (m, 4H, CH_{arom}) ppm.

[0174] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 32,90$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 49,4 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 157,3$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 6,6$ Hz - $\text{CH}_2\text{-P(O)(OCH}_3)_2$); 52,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,0$ Hz, - $\text{P(O)(O-CH}_3)_2$); 58,3 (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 120,7 (s, C_0^2); 129,7 (s, C_0^3); 135,9 (s, C_0^4); 149,0 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,9$ Hz, C_0^1) ppm.

EXEMPLO 13

SÍNTESE DO DENDRÍMERO COM SUPERFÍCIE AZA-BIS-DIMETILFOSFONATO DE GERAÇÃO

ZERO



[0175] A uma solução de dendrímico de geração zero com extremidades aza-bis-dimetilfosfonato (4,9 mmol, 11,84 g) a 0°C em acetonitrila (5 mL), adiciona-se lentamente bromotrimetilsilano (165 mmol, 22 mL). Terminada a adição, deixa-se a mistura voltar à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura é então evaporada a seco e a seguir adicionam-se lentamente 5 mL de água à temperatura ambiente e deixa-se a mistura uma hora sob agitação. Após filtração, o resíduo é lavado diversas vezes com éter puro. O produto final é isolado com um rendimento final de 50%.

[0176] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O): $\delta = 12,9$ (s, P_α); 11,4 (s, P(O)(OH)_2) ppm.

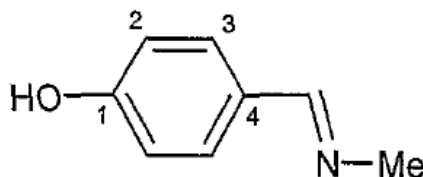
[0177] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O): $\delta = 31,40$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 53,9 (d, $^1J_{\text{CP}} = 140,07$ Hz, - $\text{CH}_2\text{-P(O)(OH)}_2$); 59,7 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 123,9 (s, C_0^2); 132,9

(s, C_o³); 135,7 (s, C_o⁴); 151,4 (s amplo, C_o¹) ppm.

EXEMPLO 14

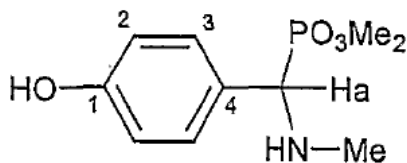
SÍNTESE DE DENDRÍMEROS COM NÚCLEO CICLOTRIFOSFAZENO DERIVADOS DE AMINO-METIL-BIS-FOSFONATO

A) SÍNTESE DA IMINA DERIVADA DA METILAMINA



[0178] A metilamina (25 mmol, 3mL) em solução a 33% em etanol absoluto (8 mol/L⁻¹), bem como o 4-hidróxi-benzaldeído (20 mmol, 2,5 g) são misturados sem solvente à temperatura ambiente. A mistura é deixada sob agitação magnética durante 24 horas à temperatura ambiente. O etanol é evaporado sob pressão reduzida para obter um óleo que é dissolvido em um mínimo de éter é precipitado em pentano. Essa imina não foi isolada pois ela é diretamente utilizada na etapa seguinte.

B) SÍNTESE DE AMINO-METIL MONOFOSFONATO



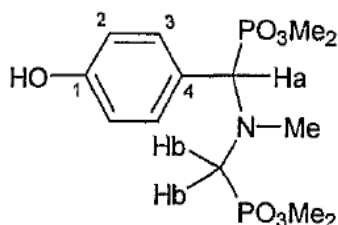
[0179] O fenol portador da função imina da etapa (a) (17,0 mmol, 2,3g) é misturado sem solvente e à temperatura ambiente com algumas gotas de trietilamina, bem como dimetilfosfite (18,7 mmol, 1,7 ml). A mistura é deixada durante 12 horas à temperatura ambiente e é evaporada a seguir a seco. O pó obtido é colocado em solução em acetona e depois passado sobre uma placa de sílica. Finalmente, O eluente é evaporado para obter o produto final com um rendimento de 68%.

[0180] NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 29,6 (s, P(O)(OMe)₂) ppm.

[0181] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,29$ (s, 3H, N-CH₃); 3,54 (d, $^2J_{\text{HP}} =$ Hz, 3H, OMe); 3,72 (d, 3H, $^3J_{\text{HP}} =$ Hz, 3H, -OMe); 3,84 (d, $^2J_{\text{HP}} = 23,9$ Hz, 1H, H); 6,73 (d, $^3J_{\text{HH}} =$ Hz, CH_{arom} , 2H); 7,14 (dd, CH_{arom} , 2H) ppm.

[0182] NMR ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 43,3$ (t, $^3J_{\text{CP}} = 6,8$ Hz, N-Me); 53,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,7$ Hz, OMe); 54,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,4$ Hz, OMe); 63,2 (dd, $^1J_{\text{CP}} = 159,6$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 14,5$ Hz, CH); 115,6 (s, C2); 121,1 (d, $^2J_{\text{CP}} = 3,8$ Hz, C4); 132,0 (d, $^3J_{\text{CP}} = 8,9$ Hz, C3); 157,1 (s, C₁) ppm.

C) SÍNTESE DO AMINO-METIL-BIS-FOSFONATO



[0183] A amina secundária da etapa (b) (6,1 mmol, 1,5 g) é colocada em solução à temperatura ambiente em formaldeído em solução aquosa 37% (12,2 mmol, 1 ml) e o dimetilfosfito (24,4 mmol, 2,24 mL) sem solvente. A mistura é deixada sob agitação magnética e à temperatura ambiente durante 12 horas. A seguir, a mistura final é lavada diversas vezes com uma mistura éter/pentano 1/1. Finalmente, o produto é purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando O acetato de etila como solvente ($R_f = 0,35$), o produto final é isolado com um rendimento de 65%.

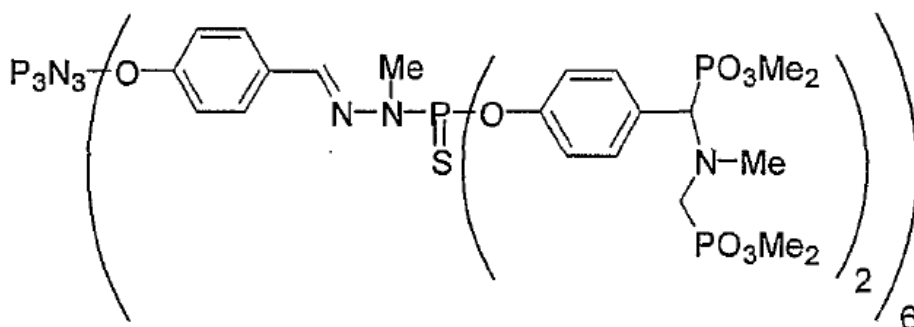
[0184] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 28,1$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$); 30,9 (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$) ppm.

[0185] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,41$ (s, 3H, N-CH₃); 2,61 (dd, $^2J_{\text{HP}} = 6,3$ Hz, $2J_{\text{HH}} = 15,3$ Hz, 1H, Hb); 3,12 (dd, $^2J_{\text{HP}} = 15,6$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 15,6$ Hz, 1H, Hb); 3,30-3.80 (m, 12H, -OMe); 4,05 (d, $^2J_{\text{HP}} = 23,9$ Hz, 1 H, Ha); 6,74 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,84$ Hz, CH_{arom} , 2H); 7,17 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,85$ Hz, CH_{arom} , 2H); 9,08 (s amplo, 1H, -OH) ppm.

[0186] NMR ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 42,3$ (t, $^3J_{\text{CP}} = 6,3$ Hz, N-Me);

49,2 (dd, $^1J_{CP} = 164,1$ Hz, $^3J_{CP} = 10,1$ Hz, CH₂); 53,0 (m, OMe); 65,2 (dd, $^1J_{CP} = 161,7$ Hz, $^3J_{CP} = 13,5$ Hz, CH); 115,4 (s, C₂); 120,9 (d, $^2J_{CP} = 3,5$ Hz, C₄); 131,8 (d, $^3J_{CP} = 9,1$ Hz, C₃); 157,8 (s, C₁) ppm.

D) SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO QUE DERIVA DO AMINO-METIL BIS-FOSFONATO



[0187] A uma solução de dendrímero Gc₁ (0,047 mmol, 87 mg) em THF anidro (2 mL) é adicionado carbonato de céσιο (1,2 mmol, 390 mg) e a seguir adiciona-se o fenol aza-bis-dimetilfosfonato derivado da metilamina da etapa (c) (0,6 mmol, 220 mg). Deixa-se a mistura sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente e a seguir filtra-se sobre celite e centrifuga-se a mistura final de modo a separar os sais. Finalmente, o produto final é lavado por precipitação em pentano e isolado com um rendimento de 75%.

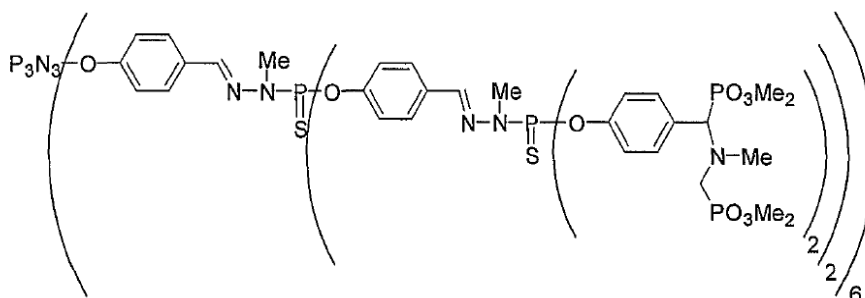
[0188] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl₃): $\delta = 65,4$ (s, P₁); 30,4 (s, P(O)(OMe)₂); 27,5 (s, P(O)(OMe)₂); 11,4 (s, Po) ppm.

[0189] NMR ^1H (CDCl₃): $\delta = 2,46$ (s, 36H, N-CH₃); 2,65 (dd, $^2J_{HP} = 7,4$ Hz, $^2J_{HH} = 15,3$ Hz, 12H, CH₂); 3,12 (dd, $^2J_{HP} = 15,5$ Hz, $^2J_{HH} = 15,5$ Hz, 12H, CH₂); 3,25 (d, $^3J_{HP} = 10,1$ Hz, 18H, CH₃-N-P₁); 3,30-3,90 (m, 144H, -OMe); 4,2 (d, $^2J_{HP} = 23,4$ Hz, 12H, CH); 6,7-7,6 (m, 78H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

[0190] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl₃): $\delta = 32,8$ (d, $^2J_{CP} = 12,3$ Hz, CH₃-N-P₁); 42,2 (t, $^3J_{CP} = 6,8$ Hz, N-Me); 49,3 (dd, $^1J_{CP} = 164,0$ Hz, $^3J_{CP} = 9,9$ Hz, CH₂); 52,3-53,7 (m, OMe); 64,9 (dd, $^1J_{CP} = 138,1$ Hz, $^3J_{CP} = 11,9$ Hz, CH); 121,1 (s amplo, C₀², C₁²); 128,2 (s, C₀³); 128,4 (d, $^2J_{CP} = 3,1$ Hz, C₁⁴); 131,8 (s,

C_0^4); 131,8 (d, $^3J_{CP} = 8,2$ Hz, C_1^3); 139,0 (d, $^3J_{CP} = 14,5$ Hz, CH=N); 150,6 (d, $^2J_{CP} = 6,9$ Hz, C_1^1); 151,2 (s, C_0^1) ppm.

E) SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE SEGUNDA GERAÇÃO QUE DERIVA DO AMINO-METIL BIS-FOSFONATO



[0191] A uma solução de dendrímero Gc_2 (0,024 mmol, 119 mg) em THF anidro (2 mL) é adicionado carbonato de céσιο (1,3 mmol, 407 mg) e a seguir adiciona-se o fenol aza-bis-dimetilfosfonato derivado da metilamina da etapa (c) (0,67 mmol, 230 mg). Deixa-se a mistura sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente e a seguir filtra-se sobre celite e centrifuga-se a mistura final de modo a separar os sais. Finalmente, o produto final é lavado por precipitação em pentano e isolado com um rendimento de 80%.

[0192] NMR ^{31}P -{1H} (CDCl₃): $\delta = 66,1$ (s, P_1); 65,4 (s, P_2); 30,4 (s, P(O)(OMe)₂); 27,5 (s, P(O)(OMe)₂); 11,6 (s, P_o) ppm.

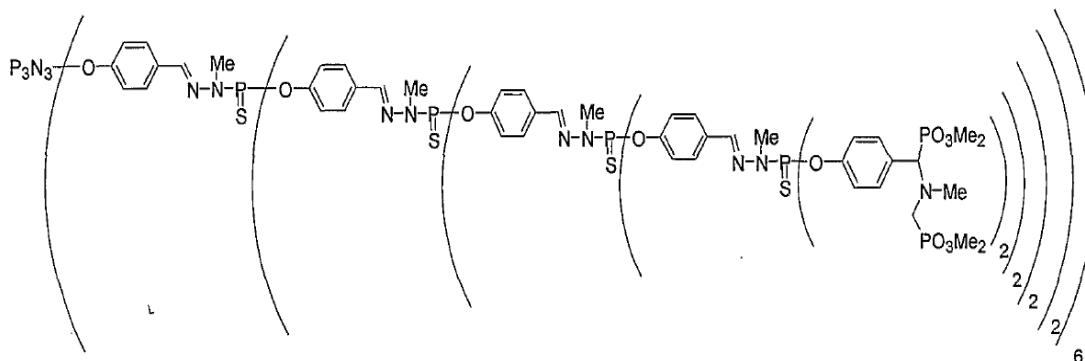
[0193] NMR 1H (CDCl₃): $\delta = 2,48$ (s, 72H, N-CH₃); 2,67 (dd, $^2J_{HP} = 7,1$ Hz, $^2J_{HH} = 15,3$ Hz, 24H, CH₂); 3,14 (dd, $^2J_{HP} = 15,4$ Hz, $^2J_{HH} = 15,4$ Hz, 24H, CH₂); 3,31 (d, $^3J_{HP} = 10,9$ Hz, 54H, CH₃-N- P_1 , CH₃-N- P_2); 3,30-3,90 (m, 288H, -OMe); 4,2 (d, $^2J_{HP} = 23,2$ Hz, 24H, CH); 7,0-7,7 (m, 186H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

[0194] NMR ^{13}C -{1H} (CDCl₃): $\delta = 32,9$ (d, $^2J_{CP} = 12,4$ Hz, CH₃-N- P_1 , CH₃-N- P_2); 42,3 (t, $^3J_{CP} = 7,0$ Hz, N-Me); 49,5 (dd, $^1J_{CP} = 163,7$ Hz, $^3J_{CP} = 9,8$ Hz, CH₂); 52,4-53,6 (m, OMe); 64,9 (dd, $^1J_{CP} = 160,2$ Hz, $^3J_{CP} = 12,1$ Hz, CH); 121,17 (s, C_2^2); 121,24 (s, C_1^2); 121,8 (s, C_0^2); 128,3 (s amplo, C_2^4); 128,5 (s amplo, C_0^3 , C_1^3); 131,8 (d amplo, $^3J_{CP} = 8,2$ Hz, C_1^4 , C_2^3); 132,3 (s amplo, C_0^4); 138,9 (d, $^3J_{CP} = 13,8$ Hz, CH=N); 150,7 (d amplo, $^2J_{CP} = 7,2$ Hz, C_2^1); 151,2

(s amplo, C₀¹, C₁¹) ppm.

F) SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE QUARTA GERAÇÃO QUE DERIVA DO AMINO-METIL-BIS-

FOSFONATO



[0195] A uma solução de dendrímico G_{C4} ($3,5 \cdot 10^{-3}$ mmol, 79,2 mg) em THF anidro (2 mL) é adicionado carbonato de céscio (0,71 mmol, 230 mg) e a seguir adiciona-se o fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado da metilamina da etapa (c) (0,35 mmol, 130 mg). Deixa-se a mistura sob agitação durante 48 horas à temperatura ambiente e a seguir filtra-se sobre celite e centrifuga-se a mistura final de modo a separar os sais. Finalmente, o produto final é lavado por precipitação em pentano e isolado com um rendimento de 84%.

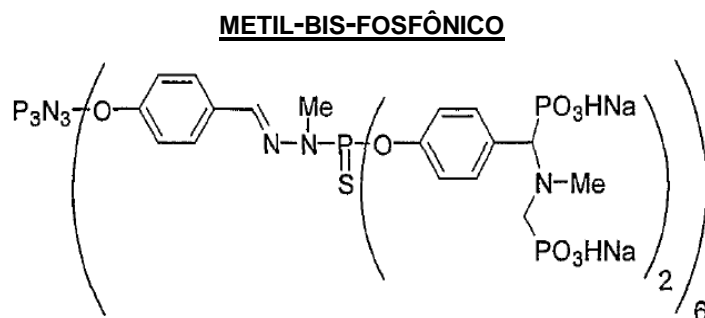
[0196] NMR ³¹P- $\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃): δ = 66,1 (s amplo, P₁, P₂, P₃); 65,4 (s, P₄); 30,1 (s, P(O)(OMe)₂); 27,6 (s, P(O)(OMe)₂); 11,6 (s, P₀) ppm.

[0197] NMR ¹H (CDCl₃): δ = 2,48 (s, 288H, N-CH₃); 2,65 (dd, ²J_{HP} = 7,2 Hz, ²J_{HH} = 15,3 Hz, 96H, CH₂); 3,13 (dd, 2 ²J_{HP} = 15,2 Hz, 2 ²J_{HH} = 15,2 Hz, 96H, CH₂); 3,27 (s amplo, 270H, CH₃-N-P₁, CH₃-N-P₂, CH₃-N-P₃, CH₃-N-P₄); 3,30-3,90 (m, 1152H, OMe); 4,2 (d, 2J_{HP} = 23,3 Hz, 96H, CH); 7,0-7,7 (m, 834H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

[0198] NMR ¹³C- $\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃): δ = 32,9 (d, ²J_{CP} = 12,4 Hz, CH₃-N-P₁, CH₃-N-P₂, CH₃-N-P₃, CH₃-N-P₄); 42,3 (t, ³J_{CP} = 7,0 Hz, N-Me); 49,5 (dd, ¹J_{CP} = 163,8 Hz, ³J_{CP} = 9,9 Hz, CH₂); 52,4-53,9 (m, OMe); 65,1 (dd, ¹J_{CP} = 161,2 Hz, ³J_{CP} = 12,3 Hz, CH); 121,45 (s, C₃²); 122,1 (s amplo, C₂², C₁², C₀²); 128,5 (s amplo, C₀³ C₁³ C₂³); 128,7 (s amplo, C₃³); 132,1 (d amplo, ³J_{CP} = 8,2 Hz, C₃⁴,

C₂⁴); 132,4 (s amplo, C₀⁴, C₁⁴); 139,2 (d, ³J_{CP}= 13,4 Hz, CH=N); 151,0 (d amplo, ²J_{CP}= 7,2 Hz, C₃¹); 151,6 (s amplo, C₂¹, C₁¹); 151,7 (s amplo, C₀¹) ppm.

g) SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO QUE DERIVA DO ÁCIDO AMINO-



[0199] A uma solução do dendrímero de primeira geração com extremidades aza-bis-dimetilfosfonato derivado da metilamina da etapa (d) ($3,97 \cdot 10^{-2}$ mmol, 230 mg) a 0°C em acetonitrila (5 mL) adiciona-se lentamente bromotrimetilsilano (2,1 mmol; 280 µl). Terminada a adição, deixa-se a mistura voltar à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura é então evaporada a seco e a seguir adiciona-se 1 ml de metanol anidro à temperatura ambiente e deixa-se a mistura uma hora sob agitação. Após evaporação a seco, o resíduo é lavado diversas vezes com éter puro. Como o produto é totalmente insolúvel nos solventes orgânicos, ele é transformado em seu mono sal de sódio em presença de soda (3,1 ml de uma solução de soda, a $0,1955 \text{ mol/L}^{-1}$ para 130 mg de dendrímero ácido fosfônico). A solução resultante é liofilizada para gerar o dendrímero em forma de um pó branco. O produto final é isolado com um rendimento de 58%.

[0200] NMR ³¹P-{¹H} (CD₃CN/D₂O): δ = 66,09 (s, P₁ e P₂); 14,1 (s, P₀); 11,2 (s, PO₃HNa) ppm.

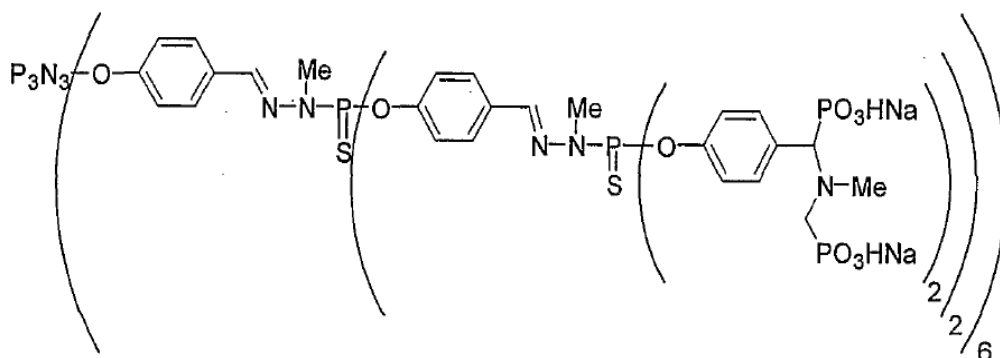
[0201] NMR ¹H (CD₃CN/D₂O): δ = 2,5-3,8 (m, 90H, CH₃-N-P, N-Me, CH₂, CH); 6,5-8,0 (m, 78H, CH_{arom}, CH=N).

[0202] NMR ¹³C-{¹H} (CD₃CN/D₂O): δ = 35,5 (s amplo, CH₃-N-P₁); 44,8 (s amplo, N-Me); 54,5 (d, ¹J_{CP} = 132,5 Hz, CH₂); 70,5 (d, ¹J_{CP} = 129,4 Hz,

CH); 124,4 (s amplo, C₀², C₁²); 130,4 (s amplo, C₀³, C₁³); 136,3 (s amplo, C₀⁴, C₁⁴); 142,9 (s amplo, CH=N); 153,9 (s amplo, C₀¹, C₁¹) ppm.

H) SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE SEGUNDA GERAÇÃO QUE DERIVA DO ÁCIDO AMINO-

METIL-BIS-FOSFÔNICO



[0203] A uma solução do dendrímero de segunda geração com extremidades aza-bis-dimetilfosfonato derivado da metilamina da etapa (e) ($1,49 \cdot 10^{-2}$ mmol, 190 mg) a 0°C em acetonitrila (5 mL), adiciona-se lentamente bromotrimetilsilano (1,6 mmol; 210 μ l). Terminada a adição, deixa-se a mistura voltar à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura é então evaporada a seco e adiciona-se, a seguir, 1 ml de metanol anidro à temperatura ambiente e deixa-se a mistura uma hora sob agitação. Após evaporação a seco, o resíduo é lavado diversas vezes com éter puro. Como o produto é totalmente insolúvel nos solventes orgânicos, ele é transformado em seu mono sal de sódio em presença de soda (3,01 ml de uma solução de soda, a $0,1955 \text{ mol/L}^{-1}$ para 140 mg de dendrímero ácido fosfônico). A solução resultante é liofilizada para gerar o dendrímero em forma de um pó branco. O produto final é isolado com um rendimento de 54%.

[0204] NMR ³¹P-¹H} (CD₃CN/D₂O): $\delta = 66,7$ (s, P₁); 14,4 (s, P₀) 10,8 (s, PO₃HNa) ppm.

[0205] NMR ¹H (CD₃CN/D₂O): $\delta = 2,5-3,8$ (m, 198H, CH₃-N-P₁, CH₃-N-P₂, N-Me, CH₂, CH); 6,5-8,0 (m, 186H, CH_{arom}, CH=N).

[0206] NMR ¹³C-¹H} (CD₃CN/D₂O): $\delta = 35,5$ (s amplo, CH₃-N-P₁,

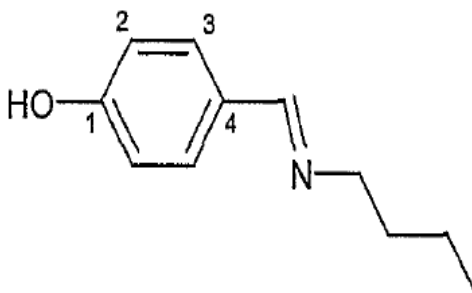
CH₃-N-P2); 44,6 (s amplo, N-Me); 55,6 (d, ¹J_{CP} = 102,7 Hz, CH₂); 71,0 (d, ¹J_{CP} = 128,2 Hz, CH); 124,4 (s amplo, C₀², C₁², C₂²); 130,4 (s amplo, C₀³, C₁³, C₂³); 136,3 (s amplo, C₀⁴, C₁⁴, C₂⁴); 142,9 (s amplo, CH=N); 153,9 (s, C₀¹, C₁¹, C₂¹) ppm.

EXEMPLO 15

SÍNTESE DE DENDRÍMEROS COM NÚCLEO CICLOTRIFOSFAZENO COM SUPERFÍCIE

DERIVADA DE AMINO-BUTIL-BIS-FOSFONATO

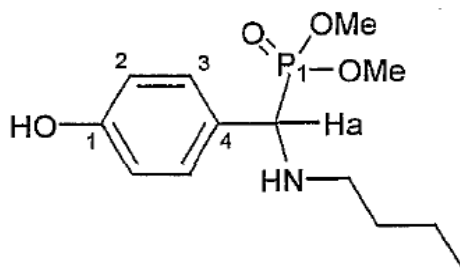
A) SÍNTESE DA IMINA DERIVADA DE AMINO-BUTILA



[0207]N-butyl-amina (43 mmol, 4,3mL) e 4-hidróxi-benzaldeído (41 mmol, 5 g) são misturados sem solvente e à temperatura ambiente com peneira molecular 4 Å. A mistura é deixada sob agitação magnética durante 24 horas e é recuperada a seguir com THF para ser filtrada sobre celite. O THF é evaporado sob pressão reduzida para obter um óleo espesso e escuro. Esse óleo pode ser dissolvido em um mínimo de éter e é precipitado com pentano. Obtém-se assim um pó ligeiramente rosado com um rendimento de 80%.

[0208]NMR ¹H (CDCl₃): δ = 0,90 (t, ³J_{HH} = 7,6 Hz, 3H, -CH₃); 1,33 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 1,66 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₃); 3,59 (t, ³J_{HH} = 7,4 Hz, 2H, N-CH₂-); 6,7 (d, ³J_{HH} = 8,4 Hz, CH_{arom}, 2H); 7,5 (d, ³J_{HH} = 8,4 Hz, 2H, CH_{arom}); 8,14 (s, 1H, CH=N); 8,81 (s amplo, 1H, -OH) ppm.

[0209]NMR ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 13,9 (s, CH₃); 20,3 (s, CH₂-CH₃); 32,7 (s, CH₂-CH₂CH₃); 60,1 (s, N-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 116,3 (s, C₂); 125,4 (s, C₄); 130,6 (s, C₃); 161,5 (s, C₁); 162,9 (s, CH=N) ppm.

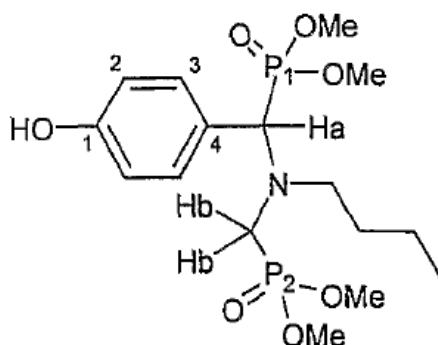
B) SÍNTESE DO AMINO-BUTIL-MONOFOSFONATO

[0210] O fenol portador da função imina da etapa (a) (16,9 mmol, 3g) é misturado sem solvente e à temperatura ambiente com trietilamina (16,9 mmol, 2,35 ml) bem como dimetilfosfito (16,9 mmol, 1,55 ml). A mistura é deixada durante 12 horas à temperatura ambiente e é evaporada a seguir a seco. O pó obtido é colocado em solução na acetona e passado a seguir sobre uma placa de sílica. Finalmente, o eluente é evaporado para obter o produto final com um rendimento de 65%.

[0211] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 29,8$ (s, P_1) ppm.

[0212] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 0,80$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,6$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$); 1,20-1,55 (m, 4H, CH_2CH_2); 2,41 (m, 2H, N-CH_2); 3,6 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,4$ Hz, 3H, $-\text{P}_1\text{OMe}$); 3,8 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,8$ Hz, 3H, $-\text{P}_2\text{OMe}$); 4,0 (d, $^2J_{\text{HP}} = 26,0$ Hz, 1H, Ha); 6,7 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, CH_{arom} , 2H); 7,2 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ Hz, CH_{arom} , 2H) ppm.

[0213] NMR ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 13,9$ (s, CH_3); 20,3 (s, CH_2CH_3); 31,8 (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$); 47,4 (d, $^3J_{\text{CP}} = 17,6$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); 53,6 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,9$ Hz, OMe); 53,9 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,2$ Hz, OMe); 59,8 (d, $^1J_{\text{CP}} = 157,1$ Hz, CH); 115,9 (s, C_2); 125,4 (s, C_4); 129,5 (s, C_3); 157,0 (s, C_1) ppm.

C) SÍNTESE DE AMINO-BUTIL-BIS-FOSFONATO

[0214] A amina secundária da etapa (b) (5,8 mmol, 1,67 g) é colocada em solução à temperatura ambiente no formaldeído em solução aquosa 37% (8,7 mmol, 657 μ l) e no dimetilfosfito (5,8 mmol, 530 μ l). A mistura é deixada sob agitação magnética e à temperatura ambiente durante 12 horas. Finalmente, o excesso de formaldeído é eliminado sob pressão reduzida e o produto é purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizando o acetato de etila como solvente, o produto final é isolado com um rendimento de 60%.

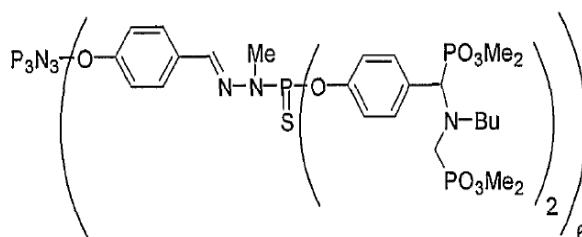
[0215] NMR ^{31}P -{ ^1H } (CDCl_3): $\delta = 28,3$ (s, P_1); $30,9$ (s, P_2) ppm.

[0216] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 0,86$ (t, $^3J_{\text{HH}} = 7,6$ HZ, 3H, CH_3); $1,25$ - $1,55$ (m, 4H, CH_2CH_2); $2,31$ (m, 1H, N-CH_2 -); $2,64$ (dd, $^2J_{\text{HP}} = 3,2$ HZ, $^2J_{\text{HH}} = 15,6$ HZ, 1H, $\text{CH}_2\text{-P}_2$); $3,11$ (m, 1H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$); $3,35$ (ddd, $^2J_{\text{HP}} = 17,2$ HZ, $^2J_{\text{HH}} = 17,0$ HZ, $^4J_{\text{HP}} = 1,6$ HZ, 1H, $\text{CH}_2\text{-P}_2$); $3,5$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,4$ HZ, 3H, $-\text{P}_1\text{OMe}$); $3,7$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,8$ HZ, 3H, $-\text{P}_2\text{OMe}$); $3,8$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,8$ HZ, 3H, $-\text{P}_2\text{OMe}$); $3,9$ (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,8$ HZ, 3H, P_1OMe); $4,4$ (d, $^2J_{\text{HP}} = 26,0$ HZ, 1H, Ha); $6,84$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ HZ, CH_{arom} , 2H); $7,26$ (d, $^3J_{\text{HH}} = 8,4$ HZ, CH_{arom} , 2H); $9,1$ (s amplo, 1H, $-\text{OH}$) ppm.

[0217] NMR ^{13}C -{ ^1H } (CDCl_3): $\delta = 14,4$ (s, CH_3); $20,4$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); $30,6$ (s, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_3$); $46,0$ (dd, $^1J_{\text{CP}} = 166,8$ HZ, $^3J_{\text{CP}} = 8,8$ HZ, $\text{CH}_2\text{-P}_2$); $53,0$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,8$ HZ, P_2OMe); $53,4$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,0$ HZ, P_1OMe); $53,7$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,0$ HZ, P_2OMe); $54,1$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 7,1$ HZ, P_1OMe); $53,1$ (t, $^3J_{\text{CP}} = 7,8$ HZ, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); $61,3$ (dd, $^1J_{\text{CP}} = 162,9$ HZ, $^3J_{\text{CP}} = 10,0$ HZ, CH); $115,9$ (s, C_2); $121,5$ (d, $^2J_{\text{CP}} = 6,0$ HZ, C_4); $132,5$ (d, $^3J_{\text{CP}} = 9,1$ HZ, C_3); $158,1$ (s, C_1) ppm.

D) SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO DERIVADO DE AMINO-BUTIL-BIS-

FOSFONATO



[0218] A uma solução de dendrímero Gc₁ (0,058 mmol, 106 mg) em THF anidro (3 mL) é adicionado carbonato de cézio (1,4 mmol, 453 mg) e a seguir é adicionado o fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado da amino-butila da etapa (c) (0,73 mmol, 300 mg). Deixa-se a mistura sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente e, a seguir, filtra-se sobre celite e centrifuga-se a mistura final, de modo a separar os sais. Finalmente, o produto final é lavado por precipitação em pentano e isolado com um rendimento de 65%.

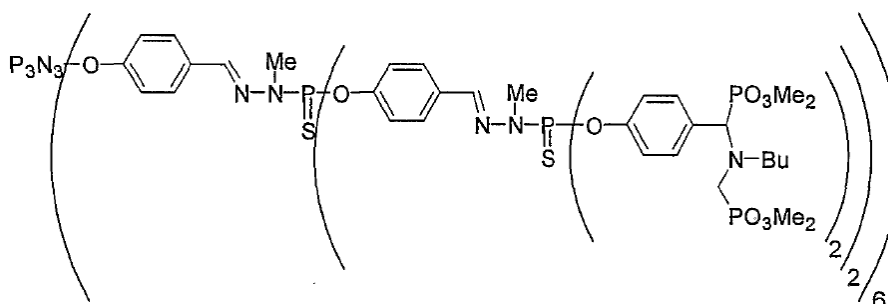
[0219] NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 65,4 (5, P₁); 30,8 (5, P(O)(OMe)₂); 28,3 (5, P(O)(OMe)₂); 11,4 (5, P₀) ppm.

[0220] NMR ¹H (CDCl₃): δ = 0,82 (t, ³J_{HH} = 7,6 Hz, 36H, CH₃); 1,20-1,50 (m, 48H, CH₂-CH₂); 2,27 (m, 12H, N-CH₂-); 2,57 (dd, ²J_{HP} = 3,4 Hz, ²J_{HH} = 15,2 Hz, 12H, CH₂-P₂); 3,11 (m, 12H, N-CH₂-CH₂); 3,26 (d, ³J_{HP} = 10,6 Hz, 18H, CH₃-N-P); 3,4 (d, ²J_{HP} = 10,6 Hz, 36H, -P₁OMe); 3,6 (d, ³J_{HP} = 10,7 Hz, 36H, -P₂OMe); 3,7 (d, ³J_{HP} = 10,8 Hz, 36H, -P₂OMe); 3,8 (d, ³J_{HP} = 10,6 Hz, 36H, -P₁OMe); 4,4 (d, ²J_{HP} = 25,0 Hz, 12H, Ha); 6,9-7,8 (m, 78H, H_{arom}, CH=N) ppm.

[0221] NMR ¹³C-{¹H} (CDCl₃): δ = 14,0 (s, CH₃); 19,9 (s, CH₂-CH₃); 30,2 (s, CH₂-CH₂-CH₃); 32,8 (d, ²J_{CP} = 11,5 Hz, CH₃-N-P₁); 46,0 (dd, ¹J_{CP} = 166,7 Hz, ³J_{CP} = 8,6 Hz, CH₂-P₂); 52-54 (m, PO₃Me₂); 60,3 (dd, ¹J_{CP} = 163,9 Hz, ¹J_{CP} = 10,4 Hz, CH); 121,2 (s amplo, C₀², C₁²); 128,2 (s, C₀³); 128,8 (d, ³J_{CP} = 4,5 Hz, C₁³); 131,9 (s, C₁⁴); 132,1 (s, C₁⁴); 139,1 (d, ³J_{CP} = 13,9 Hz, CH=N); 150,6 (d, ²J_{CP} = 6,9 Hz, C₁¹); 151,3 (s, C₀¹) ppm.

E) SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE SEGUNDA GERAÇÃO DERIVADO DE AMINO-BUTIL-BIS-

FOSFONATO

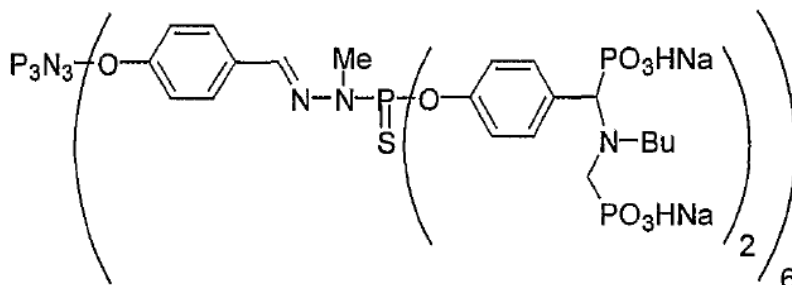


[0222]A uma solução de dendrímero Gc₂ (0,0106 mmol, 51 mg) em THF anidro (2 mL) é adicionado carbonato de césio (0,54 mmol, 176 mg) e a seguir adiciona-se o fenol aza-bis-dimetil-fosfonato derivado da amino-butila da etapa (c) (0,27 mmol, 110 mg). Deixa-se a mistura sob agitação durante 36 horas a temperatura ambiente e, a seguir, filtra-se sobre celite e centrifuga-se a mistura final de modo a separar os sais. Finalmente, o produto final é lavado por precipitação em pentano e isolado com um rendimento de 75%.

[0223]NMR ³¹P-{¹H} (CDC₁₃): δ = 66,1 (5, P1); 65,3 (5, P2); 30,8 (5, P(O)(OMe)₂); 28,3 (5, P(O)(OMe)₂); 11,4 (5, PO) ppm.

[0224]NMR ¹H (CDC₁₃): δ = 0,88 (t, ³J_{HH} = 7,6 Hz, 72H, CH₃); 1,20-1,45 (m, 96H, CH₂-CH₂); 2,33 (m, 24H, N-CH₂-); 2,63 (dd, ²J_{HP} = 3,4 Hz, ²J_{HH} = 15,2 Hz, 24H, CH₂-P₂); 3,16 (m, 24H, N-CH₂-CH₂); 3,33 (m, 54H, CH₃-N-P); 3,44 (d, ³J_{HP} = 12,0 Hz, 72H, -P₁OMe); 3,7 (d, ³J_{HP} = 10,7 Hz, 72H, -P₂OMe); 3,8 (d, ³J_{HP} = 10,6 Hz, 72H, -P₂OMe); 3,9 (d, ³J_{HP} = 10,7 Hz, 72H, -P₁OMe); 4,5 (d, ²J_{HP} = 25,5 Hz, 24H, Ha); 6,9-7,8 (m, 186H, CH_{arom}, CH=N) ppm.

[0225]NMR ¹³C-{¹H} (CDC₁₃): δ = 14,4 (s, CH₃); 20,3 (s, CH₂-CH₃); 30,6 (s, CH₂-CH₂CH₃); 33,3 (d, ²J_{CP} = 11,7 Hz, CH₃-N-P₂, CH₃-N-P₁); 46,5 (dd, ¹J_{CP} = 166,7 Hz, ³J_{CP} = 8,6 Hz, CH₂-P₂); 52,5-54,1 (m, PO₃Me₂); "53,1 (t, ³J_{CP} = 7,8 Hz, N-CH₂CH₂-CH₂-CH₃) PB "; 61,3 (dd, ¹J_{CP} = 164,9 Hz, ³J_{CP} = 10,9 Hz, CH); 121,6 (s amplo, C₁², C₂²); 122,2 (s, C₀²); 128,7 (s amplo, C₂³); 129,3 (s amplo, C₀³, C₁³); 132,5 (d amplo, ²J_{CP} = 7,5 Hz, C₂⁴, C₁⁴, C₀⁴); 139,1 (s amplo, CH=N); 151,0 (d, ²J_{CP} = 6,9 Hz, C₂¹); 151,8 (s amplo, C₁¹, C₀¹) ppm.

F) SÍNTESE DO DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO DERIVADO DE ÁCIDO AMINO-BUTIL-**BIS-FOSFÔNICO**

[0226] A uma solução de dendrímero de primeira geração com extremidades aza-bis-dimetilfosfonato derivado da amino-butila da etapa (d) ($1,75 \cdot 10^{-5}$ mmol, 110 mg) a 0°C em acetonitrila (4 mL), adiciona-se lentamente bromotrimetilsilano (0,92 mmol, 123 μl). Depois de terminada a adição, deixa-se a mistura voltar à temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura é então evaporada a seco, e adiciona-se a seguir 1 ml de metanol anidro à temperatura ambiente e deixa-se a mistura uma hora sob agitação. Após evaporação a seco, o resíduo é lavado diversas vezes com éter puro. Como o produto é totalmente insolúvel nos solventes orgânicos, ele é transformado em seu mono sal de sódio em presença de soda (0,98 ml de uma solução de soda, a $0,1955 \text{ mol/L}^{-1}$ para 45 mg de dendrímero ácido fosfônico). A solução resultante é liofilizada para gerar o dendrímero em forma de um pó branco. O produto final é isolado com um rendimento de 55%.

[0227] NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 69,3$ (s, P_1); $15,3$ (s, P_0); $13,5$ (s, $\text{P}(\text{O})(\text{OHNa})_2$) ppm.

[0228] NMR ^1H ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 0,9$ (s amplo, 36H, CH_3); $1,20$ - $1,50$ (m, 48H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$); $2,5$ - $3,8$ (m, 78H, $\text{CH}_3\text{-N-P}$, N-CH_2 , CH_2 , CH); $6,5$ - $8,0$ (m, 78H, CH_{arom} , CH=N).

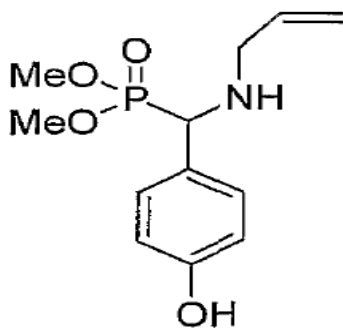
[0229] NMR $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 13,4$ (s, $\underline{\text{CH}_3}$); $19,6$ (s, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_3}$); $26,2$ (s, $\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3}$); $33,4$ (s amplo, $\text{CH}_3\text{-N-P}_2$, $\text{CH}_3\text{-N-P}_1$); $50,5$ (d, $^1J_{\text{CP}} = 123,0 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-P}_2$); $54,1$ (s, amplo, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$); $66,3$ (dd,

$^1J_{CP} = 126,9$ Hz, CH); 121,0 (s, C₀²); 121,9 (s, C₁²); 128,6 (s, C₀³); 129,0 (s, C₁³); 132,8 (s, C₀⁴); 134,1 (s, C₁⁴); 141,5 (s amplo, CH=N); 150,8 (s, C₀¹); 151,5 (d, $^2J_{CP} = 6,9$ Hz, C₁¹) ppm.

EXEMPLO 16

N-ALIL-N-(4-HIDRÓXI)-BENZIL- α -AMINO-FOSFONATO DE DIMETILA.

[0230] A uma suspensão de 4-hidróxi-benzaldeído (1,1 g, 10 mmol) em presença de MgSO₄ em 10 mL de CH₂Cl₂ são adicionados lentamente 750 μ L (10 mmol) de alilamina. Após 30 minutos de agitação, o fosfito de dimetila é adicionado (900 μ L, 10 mmol). A suspensão é agitada durante 18 horas e filtrada e diluída a seguir com 10 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica é lavada com água, secada sobre MgSO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O produto puro é obtido após lavagem com éter destilado (2 vezes 10 mL) e cromatografia sobre sílica (acetato de etila) em forma de um óleo viscoso com um rendimento de 55%.



[0231] NMR³¹-{¹H} (CDCl₃): 29,8 (s).

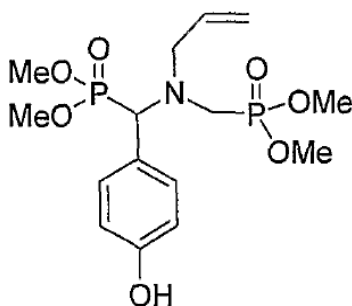
[0232] NMR ¹H (CDCl₃): δ = 2,99 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,54 (d, $^3J_{HP} = 10,3$ Hz, 3H); 3,74 (d, $^3J_{HP} = 10,5$ Hz, 3H); 4,02 (d, $^2J_{HP} = 19,8$ Hz, 1H); 5,09 (m, 2H); 5,79 (m, 1H); 6,74 (d, $^3J_{HH} = 7,6$ Hz, 2H); 7,15 (d, $^3J_{HH} = 8,3$ Hz, 2H).

EXEMPLO 17

ALIL-N-(4-HIDRÓXI)-BENZIL- α -AMINO-BIS-FOSFONATO DE DIMETILA

[0233] A uma solução de N-alil-N-(4-hidróxi)-benzil- α -amino-

fosfonato de dimetila do exemplo 16 (970 mg, 3,58 mmol) em THF (7 mL) são adicionados formaldeído aquoso (37% na água, 1,06 mL, 14,3 mmol) e fosfito de dimetila (490 μ L, 5,35 mmol). A solução é vigorosamente agitada durante 48 horas à temperatura ambiente. 25 mL de CH_2Cl_2 são adicionados e a solução é lavada com 15 mL de água e, em seguida, a fase orgânica é secada sobre MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida. O óleo residual é purificado por lavagem com 2 vezes 10 mL de éter destilado e a seguir por cromatografia sobre sílica (acetato de etila / metanol 9/1). Rendimento 55%.



[0234] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 28,7 (s); 31,5 (s).

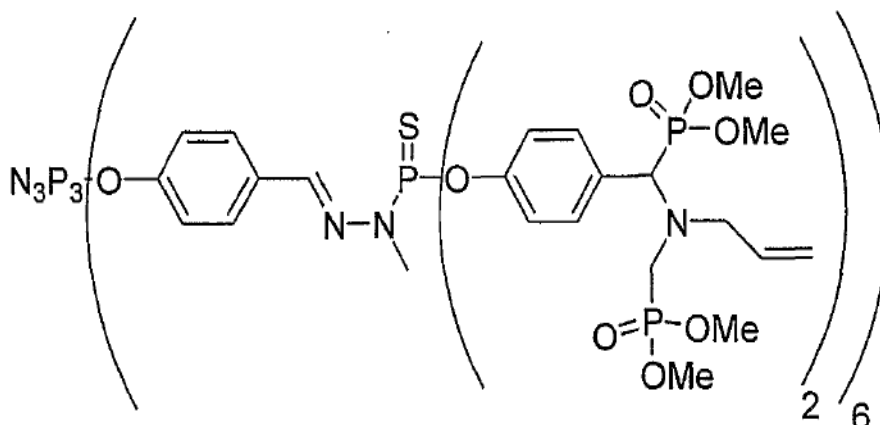
[0235] NMR ^1H (CDCl_3): δ = 2,57 (m, 1H); 2,82 (m, 1H); 3,46 (d, $^3\text{J}_{\text{HP}}$ = 10,5 Hz, 3H); 3,47 (m, 1H); 3,70 (d, $^3\text{J}_{\text{HP}}$ = 10,6 Hz, 3H); 3,79 (d, $^3\text{J}_{\text{HP}}$ = 10,7 Hz, 3H); 3,87 (d, 2J_{HP} = 10,6 Hz, 3H); 3,88 (m, 1 H); 4,47 (d, $^2\text{J}_{\text{HP}}$ = 25,8 Hz, 1 H); 5,19 (m, 2H); 5,83 (m, 1H); 6,82 (d, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ = 8,4 Hz, 2H); 7,25 (d, $^3\text{J}_{\text{HH}}$ = 8,3 Hz, 2H); 9,02 (sl, 1H).

EXEMPLO 18

DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO AZA-BIS-FOSFONATO DERIVADO DA ALILAMINA.

[0236] A uma solução de Gc_1 (143 mg, 78,2 μ mol em THF (5 mL) são adicionados o fenol aza-bis-fosfonato do Exemplo 17 (400 mg, 1,02 mmol) e carbonato de céσιο (348 mg, 1,07 mmol). A suspensão é agitada por 48 horas à temperatura ambiente e depois filtrada duas vezes. O solvente é evaporado sob pressão reduzida e o resíduo é dissolvido em um mínimo de THF (1 mL aproximadamente), um grande volume de pentano é adicionado e o sólido é isolado. A purificação é repetida duas vezes e a seguir 2 lavagens adicionais

com 5 mL de éter destilado são efetuadas e o dendrímero é obtido puro em forma de um pó branco após secagem sob pressão reduzida. Rendimento 80%.

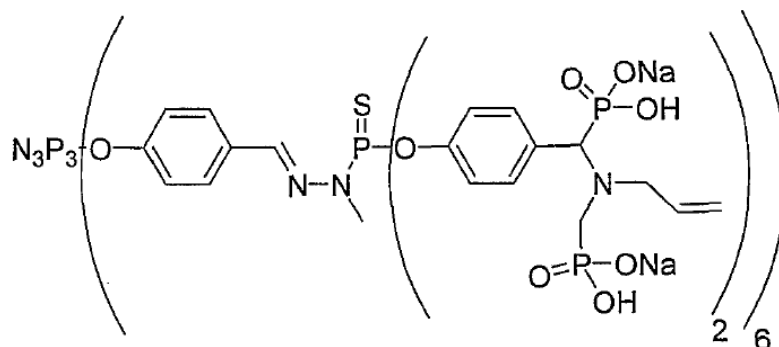


[0237] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 11,3$ (s); $28,9$ (s); $65,4$ (s).

EXEMPLO 19

DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO AZA-BIS-FOSFÔNICO DERIVADO DA ALILAMINA.

[0238] O dendrímero com terminações aza-bis-fosfonato derivado da alilamina do exemplo 18 (200 mg, 32 μmol) é solubilizado em 5 mL de acetonitrila destilada e, a seguir, o bromotrimetilsilano (270 μL , 2,04 mmol) é adicionado lentamente a 0°C. A solução é então agitada por 18 horas à temperatura ambiente. O solvente é evaporado sob pressão reduzida e o resíduo é tratado com aproximadamente 10 mL de metanol. Após 1 hora de agitação vigorosa no metanol, o sólido é seco sob pressão reduzida. O ácido fosfônico é lavado com 2 vezes 15 mL de éter destilado. O solvente é eliminado e o dendrímero com extremidades ácido fosfônico puro é tratado lentamente com uma solução aquosa de soda 0,1955 M (4,0 mL). A solução homogênea é liofilizada e o dendrímero com terminação ácido N-(alil)-bis-metilfosfônico (mono sal de sódio) é isolado com um rendimento quantitativo em forma de um pó branco.

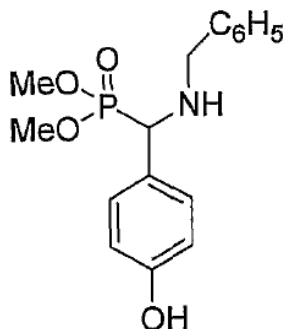


[0239] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): $\delta = 8.7$ (5); 10,9 (51); 65,1 (51).

EXEMPLO 20

N-BENZIL-N-(4-HIDRÓXI)-BENZIL- α -AMINO-BIS-FOSFONATO DE DIMETILA

[0240] A uma solução de 4-hidróxi-benzaldeído (4,4 g, 36 mmol) em THF (30 mL) são adicionados a benzilamina (4,4 mL, 40 mmol) e MgSO_4 (10 g). Após 1 hora de agitação, o dimetilfosfito (4,4 g, 36 mmol) é adicionado e a solução agitada por 4 dias à temperatura ambiente. A suspensão é filtrada, diluída com CH_2Cl_2 (100 mL) e lavada a seguir com 25 mL de água. A fase orgânica é secada sobre MgSO_4 e o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O sólido residual é lavado com 3 vezes 30 mL de éter destilado e seco a seguir sob pressão reduzida. Rendimento 83%, sólido branco.

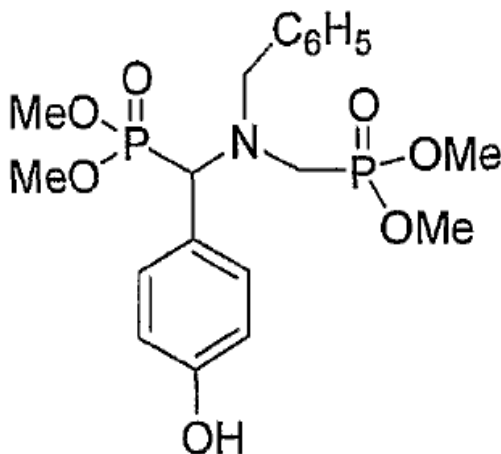


[0241] NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): $\delta = 29,8$ (s).

[0242] NMR ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,48$ (m, 1H); 3,54 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,4$ Hz, 3H); 3,75 (m, 1H); 3,76 (d, $^3J_{\text{HP}} = 10,5$ Hz, 3H); 3,98 (d, $^2J_{\text{HP}} = 19,9$ Hz, 1H); 6,81 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz, 2H); 7,25 (m, 7H).

EXEMPLO 21**N-BENZIL-N-(4-HIDRÓXI)-BENZIL- α -AMINO-FOSFONATO DE DIMETILA**

[0243] A uma solução de N-benzil-N-(4-hidróxi)-benzil- α -amino-fosfonato de dimetila (1,5 g, 4,67 mmol) em 10 ml de THF são adicionados formaldeído aquoso (37% na água, 570 mg, 7,01 mmol) e fosfito de dimetila (565 mg, 5,20 mmol). A solução é agitada por 18 horas à temperatura ambiente e a seguir 300 μ L de formaldeído aquoso são adicionados. Após 12 horas, a solução é diluída com 50 ml de CH₂Cl₂ e lavada com 20 ml de água. A fase orgânica é secada sobre MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O óleo residual é lavado 3 vezes com éter destilado (20 ml) e dissolvido em um mínimo de THF. Um grande volume de pentano é adicionado e o óleo que se tornou insolúvel é separado da mistura. Após lavagem com 10 ml de éter destilado e secagem sob pressão reduzida, obtém-se uma espuma amarela com um rendimento de 80%.

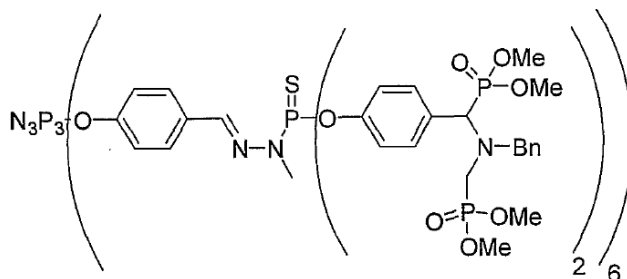


[0244] NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃): δ = 29,1 (s); 31,5 (s).

[0245] NMR ¹H (CDCl₃): δ = 2,70 (dd, ²J_{HH} = 15,6, ³J_{HH} = 3,3 Hz, 1H); 3,28 (d, ³J_{HP} = 13,4 Hz, 1H); 3,44 (d, ³J_{HP} = 10,5 Hz, 3H); 3,54 (m, 1H); 3,65 (d, ³J_{HP} = 10,7 Hz, 3H); 3,71 (m, 1H); 3,72 (d, ³J_{HP} = 10,6 Hz, 3H); 3,85 (d, ³J_{HP} = 10,7 Hz, 3H); 4,41 (m, 1H); 6,86 (d, ³J_{HH} = 8,3 Hz, 2H); 7,27 (m, 7H).

EXEMPLO 22**DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO AZA-BIS-FOSFONATO DERIVADO DA BENZILAMINA**

[0246] A uma solução de Gc_1 (160 mg, 87,5 μmol) em 5 ml de THF são adicionados o fenol-aza-bis-fosfonato derivado da benzilamina do Exemplo 21 (500 mg, 1,13 mmol) e carbonato de césio (382 mg, 1,17 mmol). Após 72 horas de agitação, a solução é filtrada e o solvente é eliminado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por lavagem com éter (2 vezes 10 mL) e dissolvido a seguir em um mínimo de THF e precipitado por adição de um grande volume de pentano. O sólido obtido é isolado e precipitado 2 vezes nas mesmas condições. Após secagem sob pressão reduzida, o dendrímero é obtido em forma de um pó branco com um rendimento de 85%.

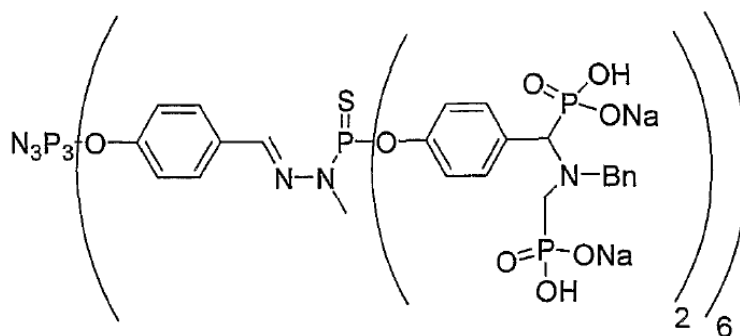


NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 12,2 (s); 29,2 (5); 31,3 (s); 65,3 (s).

EXEMPLO 23**DENDRÍMERO DE PRIMEIRA GERAÇÃO AZA-BIS-FOSFÔNICO DERIVADO DA BENZILAMINA**

[0247] O dendrímero com terminações aza-bis-fosfonato derivado da benzilamina do exemplo 22 (150 mg, 22,3 μmol) é solubilizado em 5 mL de acetonitrila destilada e a seguir o bromotrimetilsilano (185 μL , 1,39 mmol) é adicionado lentamente a 0°C. A solução é então agitada por 24 horas à temperatura ambiente. O solvente é evaporado sob pressão reduzida e o resíduo é tratado com cerca de 10 mL de metanol. Após 1 hora de agitação vigorosa no metanol, o sólido é seco sob pressão reduzida. O ácido fosfônico é lavado com 2 vezes 15 mL de éter destilado. O solvente é eliminado e o

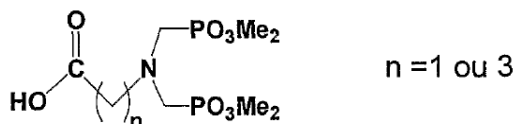
dendrímico com extremidades ácido fosfônico puro é tratado lentamente com uma solução aquosa de soda 0,1955 M (2,7 mL). A solução homogênea é liofilizada e o dendrímico com terminação ácido N-(benzil)- bis-metilfosfônico (mono sal de sódio) é isolado com um rendimento quantitativo em forma de um pó branco.



NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ ($\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$): 8 = 8,9 (s); 10,5 (sl); 65,1 (sl).

EXEMPLO 24

SÍNTESE DOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS AZABIS-FOSFONATO



(a) n = 1

[0248] 5g de glicina (66,6 mmol) são introduzidos em um balão e agitados com 20 mL de THF. 200 mmol de formaldeído a 37% em solução aquosa são adicionados à temperatura ambiente e agitados durante 30 minutos. São adicionados então 266 mmol de dimetilfosfito. A mistura é mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 12 h, 40 mL de água destilada são adicionados ao meio reacional, o THF é eliminado sob pressão reduzida e o produto é extraído com 3 x 100mL de clorofórmio. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio e evaporada a seguir. O produto é então purificado por cromatografia sobre coluna de sílica em eluente com uma mistura CH_2Cl_2 / MeOH (95/5). O produto é obtido com um rendimento de 37%.

[0249] Rf (CH₂Cl₂/ MeOH: 95/5) = 0,32.

[0250] NMR ³¹P-¹H } (CDCl₃) δ = 30,0 ppm.

[0251] NMR ¹H (CDCl₃) δ = 3,22 (d, ²J_{HP} = 10,1 Hz, 4H, CH₂-P), 3,61 (s, 2H, CH₂-CO), 3,68 (d, ³J_{HP} = 10,6 Hz, 12H, O-CH₃), 10,8 (s, 1H, COOH) ppm.

(b) n = 3

[0252] 5 g de ácido 4-amino-butírico (48,5 mmol) são introduzidos em um balão e agitados com 20 mL de THF, 145 mmol de formaldeído a 37% em solução aquosa são adicionados à temperatura ambiente e agitados durante 30 minutos. São adicionados então 194 mmol de dimetilfosfito. A mistura é mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 12 h, 40 mL de água destilada são adicionados ao meio reacional, o THF é eliminado sob pressão reduzida e o produto é extraído com 3 x 100mL de clorofórmio. A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio e evaporada a seguir. O produto é então purificado por cromatografia sobre coluna de sílica em eluente com uma mistura CH₂Cl₂ / MeOH (95 / 5). O produto é obtido com um rendimento de 53%.

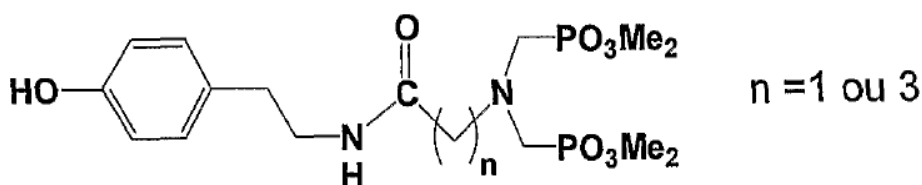
[0253] Rf (CH₂Cl₂ / MeOH: 95/5) = 0,35

[0254] NMR ³¹P-¹H } (CDCl₃) δ = 30,7 ppm.

[0255] NMR ¹H (CDCl₃) δ = 1,74 (quint, ³J_{HH} = 7,1 Hz, 2H, CO-CH₂-CH₂), 2,36 (t, ³J_{HH} = 7,1 Hz, 2H, CO-CH₂), 2,78 (t, ³J_{HH} = 7,1 Hz, 2H, CH₂-N), 3,10 (d, ²J_{HP} = 8,8 Hz, 4H, CH₂-P), 3,74 (d, ³J_{HP} = 10,7 Hz, 12H, O-CH₃) ppm. O próton COOH não foi observado.

EXEMPLO 25

SÍNTESE DOS COMPOSTOS AMIDO-TIRAMINA-AZABIS-FOSFONATO



(a) n = 1

[0256] 300 mg de ácido carboxílico (0,94 mmol) são introduzidos em um balão sob argônio e dissolvidos em 5 mL de DMF seco. A solução é colocada a 0°C, e recebe então a adição de 1,3 equivalente de 1-hidróxi-benzotriazol (HOBt), a agitação é mantida durante 15 minutos a 0°C, e adiciona-se a seguir 1,3 equivalente de 1,3-dicicloexilcarbodiimida (DCC). A mistura é agitada durante 30 minutos a 0°C e depois durante 1 h à temperatura ambiente. Observa-se a formação de um precipitado. A mistura é recolocada a 0°C, e recebe a seguir a adição de tiramina (1,1 equivalente) e agita-se por 30 minutos a 0°C e depois por 15h à temperatura ambiente. O precipitado é eliminado sobre filtro milipore 5 μ e a solução é liofilizada. O óleo residual é purificado por cromatografia sobre coluna de sílica. O eluente utilizado é uma mistura CH₂Cl₂ / MeOH (90/10), R_f = 0,47, o produto é obtido com um rendimento de 42%.

[0257] NMR ³¹P- {¹H } (CDCl₃) δ = 30,2 ppm.

[0258] NMR ¹H (CDCl₃) δ = 2,73 (t, ³J_{HH} = 7,4 Hz, 2H, C₆H₅-CH₂), 3,13 (d, ²J_{HP} = 9,0 Hz, 4H, CH₂-P), 3,33-3,52 (m, 4H, CH₂-N, CH₂-NH), 3,74 (d, ³J_{HP} = 10,7 Hz, 12H, O-CH₃), 6,75 (d, ³J_{HH} = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}) , 7,00 (d, ³J_{HH} = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,46 (t, ³J_{HH} = 5,8 Hz, 1H, NH) ppm.

(b) n = 3

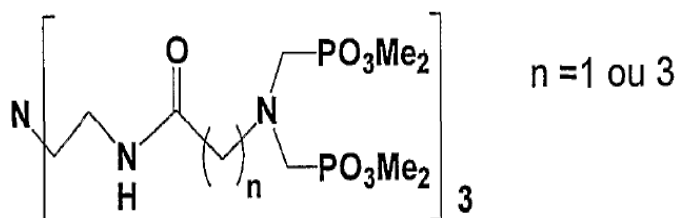
[0259] 300 mg de ácido carboxílico (0,86 mmol) são introduzidos em um balão sob argônio e dissolvidos em 5 mL de DMF seco. A solução é colocada a 0°C, e recebe então a adição de 1,3 equivalente de 1-hidróxi-benzotriazol (HOBt), a agitação é mantida durante 15 minutos a 0°C. A seguir é adicionado 1,3 equivalente de 1,3-dicicloexilcarbodiimida (DCC). A mistura é agitada durante 30 minutos a 0°C e depois por 1 h à temperatura ambiente. Observa-se a formação de um precipitado. A mistura é colocada novamente a 0°C, recebe a seguir a adição da tiramina (1,1 equivalente) e é agitada por 30

minutos a 0°C e depois durante 15h à temperatura ambiente. O precipitado é eliminado sobre filtro milipore 5 μ e a solução é liofilizada. O óleo residual é purificado por cromatografia sobre coluna de sílica. O eluente utilizado é uma mistura CH₂Cl₂ / MeOH (95 / 5), R_f = 0,52, o produto é obtido com um rendimento de 51%.

[0260] NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃) δ = 30,6 ppm.

EXEMPLO 26

SÍNTESE DOS MODELOS DE DAS COM EXTREMIDADES AZABIS-FOSFONATO



[0261] As sínteses são realizadas de acordo com o protocolo descrito no exemplo anterior para o acoplamento dos ácidos carboxílicos azabis-fosfonato sobre a tiramina em presença de HOBt e de DCC. As quantidades utilizadas são as seguintes: 0,4 mmol de tris-(2-aminoetil)-amina, 1,57 mmol de ácido carboxílico azabis-fosfonato (com n = 1 ou 3), 2,22 mmol de HOBt e 2,22 mmol de DCC. Os produtos são purificados por dissolução em um volume mínimo de CH₂Cl₂ e precipitação em um grande volume de dietiléter. Essas precipitações são repetidas três vezes para eliminar os vestígios de HOBt.

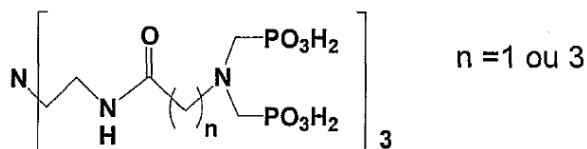
(a) n = 1

[0262] O produto é obtido com um rendimento de 55%.

[0263] NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃) δ = 30,3 ppm.

(b) n = 3

[0264] NMR ³¹P-{¹H} (CDCl₃) δ = 30,5 ppm.

EXEMPLO 27**SÍNTESE DOS MODELOS DE DAS COM EXTREMIDADES ÁCIDO AZABIS-FOSFÔNICO**

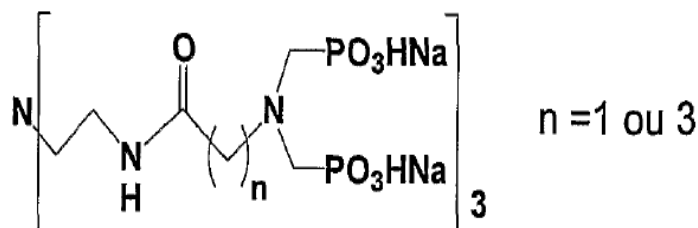
[0265] 0,25 mmol de composto modelo de DAS azabis-fosfonato do exemplo 26 são postos em solução em 3 mL de acetonitrila e colocados a 0°C. A seguir, foram adicionados gota a gota 3,75 mmol de BrTMS sob atmosfera inerte. Após 30 minutos de agitação a 0°C o banho de gelo é retirado e a agitação é mantida durante 15h à temperatura ambiente. O solvente é eliminado sob pressão reduzida e 3 mL de MeOH são adicionados sobre o resíduo seco. Agita-se durante 30 minutos e, a seguir, elimina-se o solvente sob vácuo e adicionam-se 3 mL de água destilada. Após 1 hora de agitação a mistura é liofilizada. O resíduo seco é lavado 3 vezes com éter seco. Os produtos são obtidos em forma de um pó bege.

(a) n = 1

[0266] NMR ^{31}P -{ ^1H } (020, THFd8) $\delta = 11,2$ ppm.

(b) n = 3:

[0267] NMR ^{31}P -{ ^1H } (020, THFd8) $\delta = 11,0$ ppm.

EXEMPLO 28**SÍNTESE DOS MONO SAIS DE SÓDIO DOS MODELOS DE DAB COM EXTREMIDADES****ÁCIDO AZABIS-FOSFÔNICO**

[0268] 1 equivalente de NaOH (a 0,1955 N em solução aquosa) por grupo PO_3H_2 é adicionado diretamente sobre os compostos ácido azabis-

fosfônico do exemplo 27. Após Liofilização, obtêm-se os produtos de forma quantitativa.

(a) n = 1

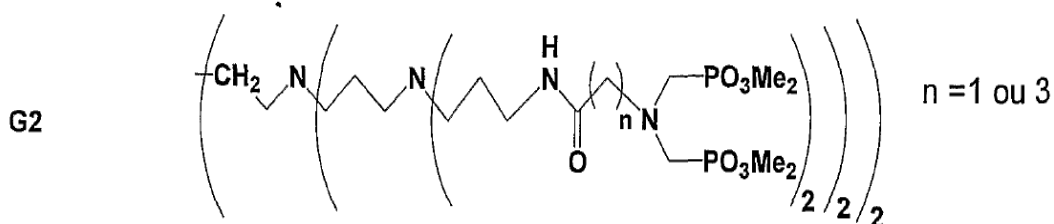
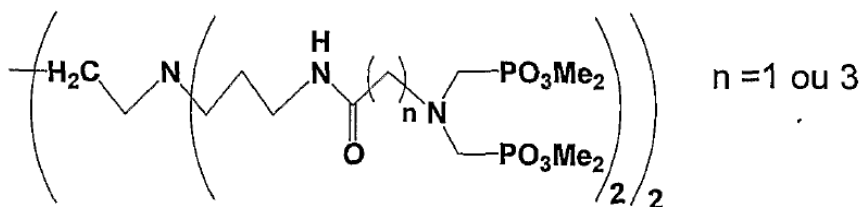
[0269] NMR ^{31}P -{ ^1H } (020, THFd8) $\delta = 17,8$ ppm.

(b) n = 3

[0270] NMR ^{31}P -{ ^1H } (020, THFd8) $\delta = 17,5$ ppm.

EXEMPLO 29

SÍNTESE DOS DENDRÍMEROS DE TIPO DAS DE GERAÇÃO 1 E DE GERAÇÃO 2 QUE POSSUEM RESPECTIVAMENTE 4 E 8 GRUPOS AZABIS-FOSFONATO EM SUPERFÍCIE



[0271] A 2 mmol de ácido carboxílico azabis-fosfonato do exemplo 28, são adicionados sob atmosfera inerte 4 mL de DMF seco. A solução é colocada a 0°C e, em seguida, 3 mmol de HOBt são adicionados, mantendo-se a agitação a 0°C durante 30 minutos. 3 mmol de DCC são adicionados. Após 30 minutos a 0°C , deixa-se a mistura voltar à temperatura ambiente e mantém-se a agitação por mais 1 hora. Observa-se a formação progressiva de um precipitado. A suspensão é novamente colocada a 0°C , e adiciona-se a seguir 0,33 mmol de dendrímero no caso de G1 ou 0,17 mmol de dendrímero no caso de G2. Após 30 minutos a 0°C , a agitação é mantida à temperatura ambiente durante 20h. O precipitado é eliminado sobre filtros milipores $5\ \mu$ e o DMF é liofilizado. O produto é tratado três vezes por dissolução em um volume mínimo

de diclorometano e precipitação em um grande volume de dietiléter de modo a eliminar o excesso de reagentes.

[0272] No caso dos dendrímeros de tipo DAB de geração 1:

Para n = 1: o rendimento é de 73%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (CDCl_3) $\delta = 30,2$ ppm.

Para n = 3: o rendimento é de 69%

NMR ^{31}P -{ CDCl_3 } (CDCl_3) $\delta = 30,4$ ppm.

[0273] No caso dos dendrímeros de tipo DAB de geração 2:

Para n = 1: o rendimento é de 64%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (CDCl_3) $\delta = 30,3$ ppm.

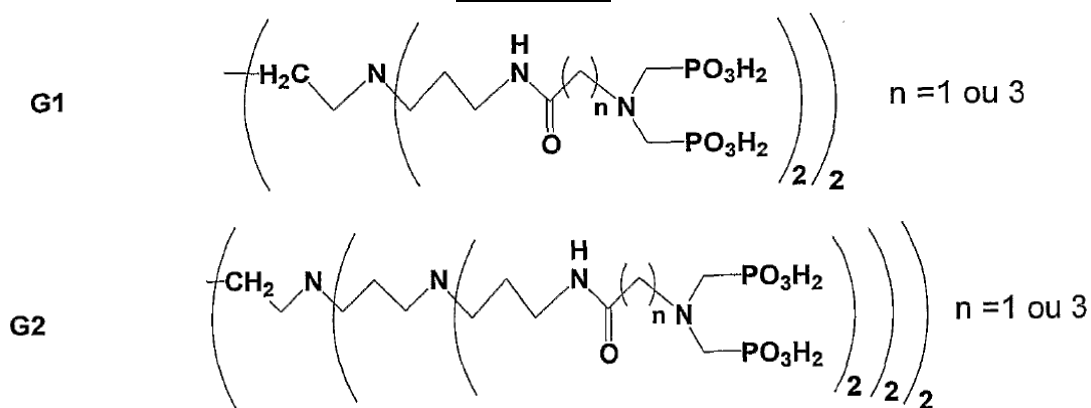
Para n = 3: o rendimento é de 75%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (CDCl_3) $\delta = 30,5$ ppm.

EXEMPLO 30

SÍNTESE DOS DENDRÍMEROS DE TIPO DAS DE GERAÇÃO 1 E DE GERAÇÃO 2 QUE POSSUEM RESPECTIVAMENTE 4 E 8 GRUPOS ÁCIDO AZABIS-FOSFÔNICO EM

SUPERFÍCIE



[0274] A 0,2 mmol de dendrímero de tipo DAS com extremidades azabis-fosfonato de geração 1 ou 2 do exemplo anterior, são adicionados sob atmosfera inerte 4 mL de acetonitrila frescamente destilada e a mistura é resfriada a 0°C. Adiciona-se então gota a gota 6,4 mmol de BrTMS (ou seja, 32 equivalentes) no caso do dendrímero de geração 1, e 12,8 mmol (ou seja, 64

equivalentes) no caso do dendrímero de geração 2. A mistura é mantida a 0°C durante 30 minutos e, a seguir, sob agitação à temperatura ambiente durante 15 horas adicionais. A acetonitrila é eliminada sob pressão reduzida e, em seguida, a mistura é metanolizada e hidrolisada como nos casos anteriores. O resíduo seco é então lavado duas vezes com uma mistura THF dietiéter (1/ 9). O pó é então seco sob vácuo para conduzir ao produto puro.

[0275] No caso dos dendrímeros de tipo DAB de geração 1:

Para n = 1: o rendimento é de 79%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (020, THFd8) $\delta = 11,5$ ppm.

Para n = 3: o rendimento é de 68%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 11,0$ ppm.

[0276] No caso dos dendrímeros de tipo DAB de geração 2:

Para n = 1: o rendimento é de 68%

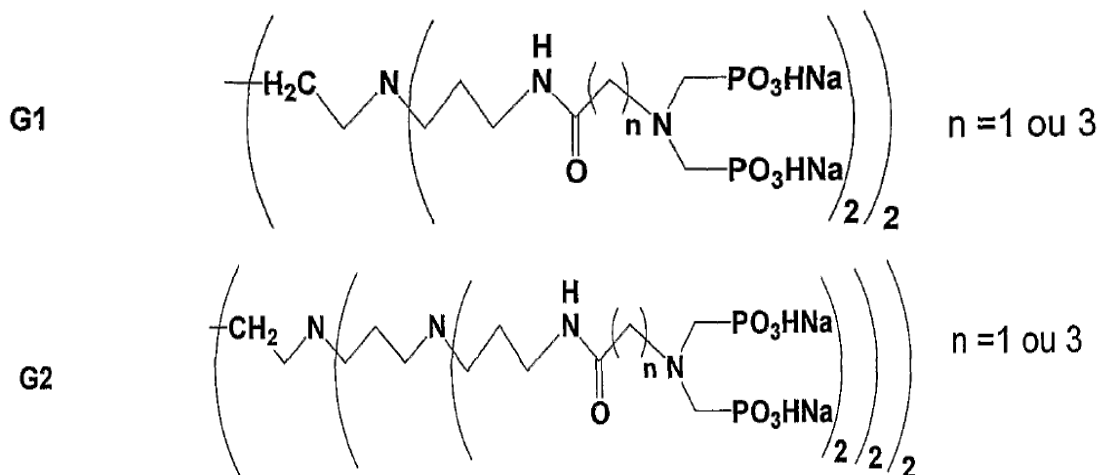
NMR ^{31}P -{ ^1H } (D_2O , CO_3COCD_3) $D = 10,6$ ppm.

Para n = 3: o rendimento é de 74%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 10,9$ ppm.

EXEMPLO 31

SÍNTESE DOS MONO SAIS DE SÓDIO CORRESPONDENTES



[0277] O procedimento é o mesmo que o descrito no exemplo anterior, ou seja, a adição de 1 equivalente de NaOH (a 0,1955 N em solução

aquosa) por função PO_3H_2 de superfície. No caso dos dendrímeros de geração 1, 8 equivalentes de NaOH são adicionados e no caso dos dendrímeros de geração 2, 16 equivalentes de NaOH são adicionados. Após liofilização, os produtos são obtidos de forma quantitativa.

[0278] No caso dos dendrímeros de tipo DAB de geração 1:

Para n = 1:

NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (D_2O , THFd8) $\delta = 20,0$ ppm.

Para n = 3:

NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 10,2$ ppm.

[0279] No caso dos dendrímeros de tipo DAB de geração 2:

Para n = 1:

NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 10,3$ ppm.

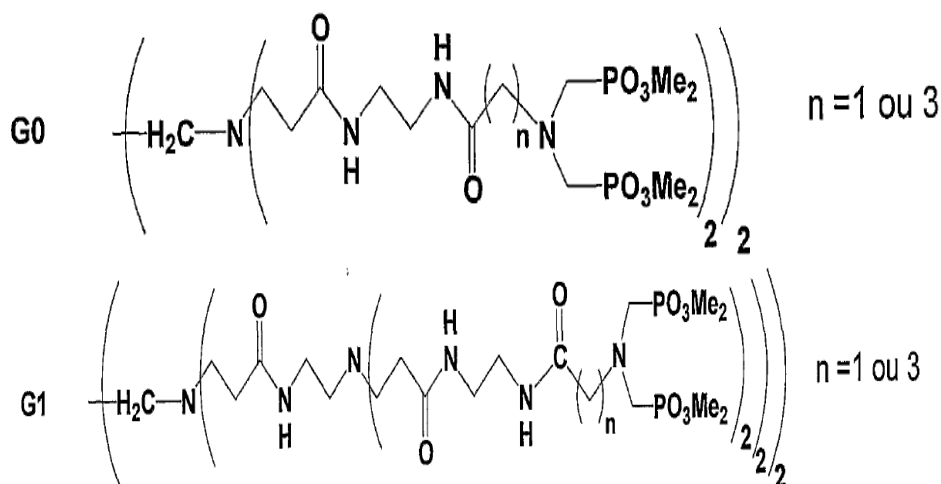
Para n = 3:

NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 10,2$ ppm.

EXEMPLO 32

SÍNTESE DOS DENDRÍMEROS DE TIPO PAMAM DE GERAÇÃO 0 E DE GERAÇÃO 1 QUE

POSSUEM RESPECTIVAMENTE 4 E 8 GRUPOS AZABIS-FOSFONATO EM SUPERFÍCIE



[0280] A 2 mmol de ácido carboxílico azabis-fosfonato do exemplo 28, são adicionados sob atmosfera inerte 4 mL de DMF seco. A solução é colocada a 0°C e, a seguir, são adicionados 3 mmol de HOBT e a agitação é

mantida a 0°C durante 30 minutos. 3 mmol de DCC são adicionados. Após 30 minutos a 0°C, deixa-se a mistura voltar à temperatura ambiente e mantém-se a agitação durante mais 1 hora. Observa-se a formação progressiva de um precipitado. A suspensão é novamente colocada a 0°C e adiciona-se, a seguir, 0,33 mmol de dendrímero no caso de G0 ou 0,17 mmol de dendrímero no caso do G1. Após 30 minutos a 0°C, a agitação é mantida à temperatura ambiente durante 20h. O precipitado é eliminado sobre filtros milipores 5 µ e, a seguir, o DMF é liofilizado. O produto é tratado três vezes por dissolução em um volume mínimo de diclorometano e precipitação em um grande volume de dietiléter de modo a eliminar o excesso de reagentes.

[0281] No caso dos dendrímeros de tipo PAMAM de geração 0:

Para n = 1: o rendimento é de 67%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (CDCl_3) $\delta = 30,1$ ppm.

Para n = 3: o rendimento é de 75%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (CDCl_3) $\delta = 30,4$ ppm.

[0282] No caso dos dendrímeros de tipo PAMAM de geração 1

Para n = 1: o rendimento é de 63%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (CDCl_3) $\delta = 30,2$ ppm.

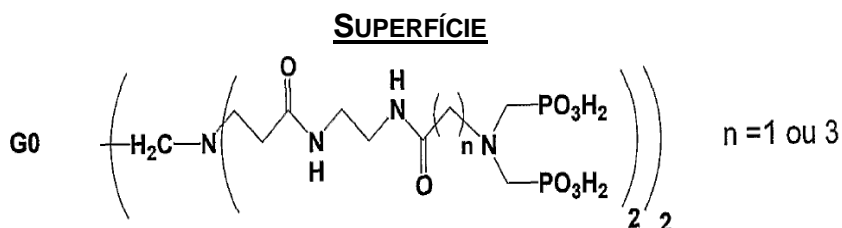
Para n = 3: o rendimento é de 78%

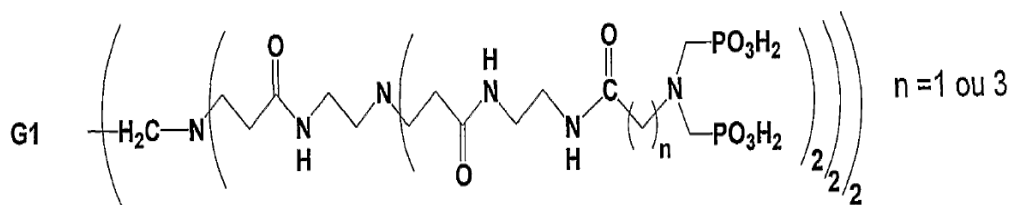
NMR ^{31}P -{ ^1H } (CDCl_3) $\delta = 30,4$ ppm.

EXEMPLO 33

SÍNTESE DOS DENDRÍMEROS DE TIPO PAMAM DE GERAÇÃO 0 E DE GERAÇÃO 1 QUE

POSSUEM, RESPECTIVAMENTE, 4 E 8 GRUPOS ÁCIDO AZABIS-FOSFÔNICO EM





[0283] A 0,2 mmol de dendrímero de tipo PAMAM com extremidades azabis-fosfonato de geração 0 ou 1 do exemplo anterior, adicionam-se sob atmosfera inerte 4 ml de acetonitrila frescamente destilada e a mistura é resfriada a 0°C. Adicionam-se então gota a gota 6,4 mmol de BrTMS (ou seja, 32 equivalentes) no caso do dendrímero de geração 0, e 12,8 mmol (ou seja, 64 equivalentes) no caso do dendrímero de geração 1. A mistura é mantida a 0°C durante 30 minutos e depois sob agitação à temperatura ambiente durante 15 horas adicionais. A acetonitrila é eliminada sob pressão reduzida e, a seguir, a mistura é metanolizada e hidrolisada como nos casos anteriores. O resíduo seco é então lavado duas vezes com uma mistura THF / dietiéter (1 / 9). O pó é então seco sob vácuo para conduzir ao produto puro.

[0284] No caso dos dendrímeros de tipo PAMAM de geração 0:

Para n = 1: o rendimento é de 65%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (D₂O, THFd8) δ = 10,9 ppm.

Para n = 3: o rendimento é de 71%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (D₂O, CD₃COCD₃) δ = 11,1 ppm.

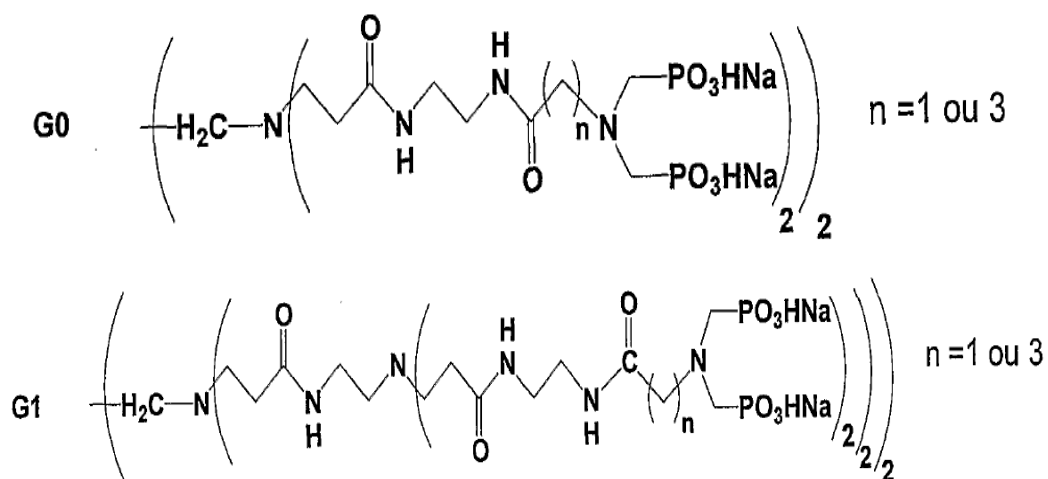
[0285] No caso dos dendrímeros de tipo PAMAM de geração 1:

Para n = 1: o rendimento é de 73%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (D₂O, CD₃COCD₃) δ = 11,0 ppm.

Para n = 3: o rendimento é de 67%

NMR ^{31}P -{ ^1H } (D₂O, CD₃COCD₃) δ = 11,3 ppm.

EXEMPLO 34**SÍNTESE DOS MONO SAIS DE SÓDIO QUE CORRESPONDEM AOS COMPOSTOS DO****EXEMPLO 35**

[0286] O procedimento é o mesmo que o descrito anteriormente, ou seja, a adição de 1 equivalente de NaOH (a 0,1955 N em solução aquosa) são adicionados por função PO_3H_2 de superfície. No caso dos dendrímeros de geração 0 com $n = 1$ ou 3, 8 equivalentes de NaOH são adicionados e no caso dos dendrímeros de geração 1 com $n = 1$ ou 3, 16 equivalentes de NaOH são adicionados. Após liofilização, os produtos são obtidos de forma quantitativa.

[0287] No caso dos dendrímeros de tipo PAMAM de geração 0

Para $n = 1$:

NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , THFd8) $\delta = 19,7$ ppm.

Para $n = 3$:

NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 10,2$ ppm.

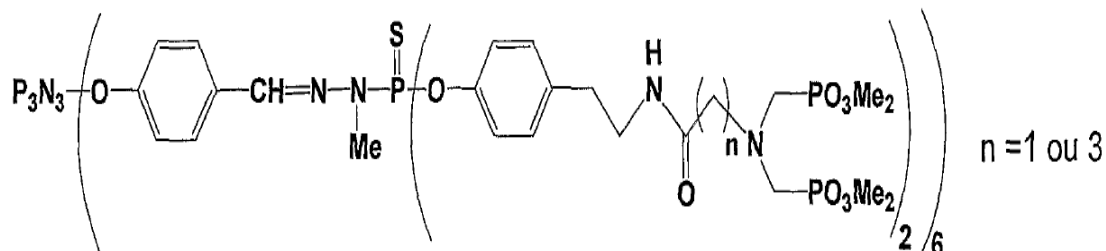
[0288] No caso dos dendrímeros de tipo PAMAM de geração 1

Para $n = 1$:

NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 10,5$ ppm.

Para $n = 3$:

NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , CD_3COCD_3) $\delta = 10,4$ ppm.

EXEMPLO 35**SÍNTESE DE DENDRÍMEROS FOSFORADOS DE TIPO GC QUE APRESENTAM 12****EXTREMIDADES AMIDO-AZABIS-FOSFONATO EM SUPERFÍCIE**

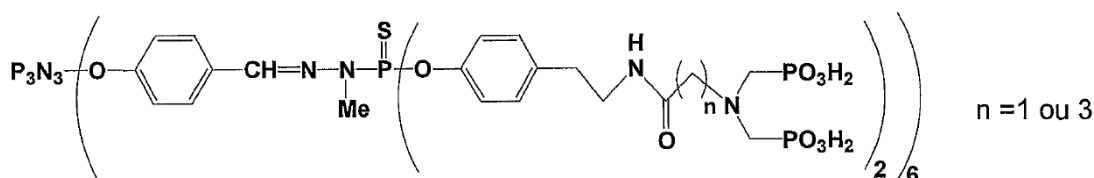
[0289] 0,017 mmol de dendrímero GC1 de geração 1 que apresentam 12 ligações P{S)-Cl em superfícies são colocados em solução em 3 mL de THF seco. A essa solução, são adicionados sucessivamente 5,04 mmol de carbonato de céσιο e a seguir 0,23 mmol de composto tiramina-amido-azabis-fosfonato com $n = 1$ ou 3 do exemplo 25 em solução em 3 mL de THF seco. A mistura é agitada durante a noite à temperatura ambiente e depois filtrada sobre celite. O meio reacional é evaporado sob pressão reduzida e a seguir o resíduo seco é dissolvido em um volume mínimo de diclorometano. O produto é então precipitado em um grande volume de éter. Essa operação é repetida três vezes para eliminar o ligeiro excesso de fenol de partida. Os produtos são obtidos na forma de pós com para $n = 1$ um rendimento de 88% e para $n = 3$ de 85%.

Para $n = 1$:

NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (CDCl_3) $\delta = 11,7$ (s, N_3P_3), $30,1$ (s, PO_3Me_2), $66,6$ (s, P=S) ppm.

Para $n = 3$:

NMR $^{31}\text{P}\{-\text{eH}\}$ (CDCl_3) $\delta = 11,7$ (s, N_3P_3), $30,3$ (s, PO_3Me_2), $66,6$ (s, P=S) ppm.

EXEMPLO 36**SÍNTESE DE DENDRÍMEROS FOSFORADOS DE TIPO GC QUE APRESENTAM 12****EXTREMIDADES ÁCIDO AMIDO-AZABIS-FOSFÔNICO EM SUPERFÍCIE**

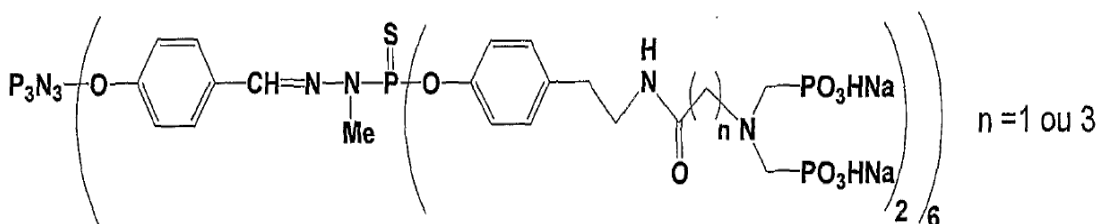
[0290] 0,015 mmol de dendrímeros com extremidade amido-azabis-fosfonato descritos anteriormente (com $n = 1$ ou 3) são postos em solução sob atmosfera inerte em 3 mL de acetonitrila destilada. A solução é colocada a 0°C e a seguir 48 equivalentes de BrTMS (0,73 mmol) são adicionados gota a gota sob argônio. A mistura é agitada durante 30 minutos a 0°C e depois durante a noite à temperatura ambiente. Após metanólise e hidrólise como descrito no protocolo habitual (ou seja, DAB e PAMAM), o resíduo seco é lavado com éter seco para conduzir ao produto puro com um rendimento de 63% para $n = 1$ e de 58% para $n = 3$.

Para $n = 1$:

NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (D_2O , THFd8) $\delta = 11,9$ (s, PO_3H_2), 12,8 (s, N_3P_3), 66,5 (s, $\text{P}=\text{S}$) ppm.

Para $n = 3$:

NMR ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (D_2O , THFd8) $\delta = 12,1$ (s, PO_3H_2), 12,8 (s, N_3P_3), 66,5 (s, $\text{P}=\text{S}$) ppm.

EXEMPLO 37**SÍNTESE DOS MONO SAIS DE SÓDIO CORRESPONDENTES**

[0291] 0,010 mmol de dendrímeros com extremidades azabis-

fosfônicas dos exemplos anteriores são colocados em solução em 0,24 mmol de solução aquosa de NaOH a 0,1955 N. A mistura é agitada por 30 minutos à temperatura ambiente e liofilizada a seguir. Os produtos são obtidos de forma quantitativa.

Para n = 1:

NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , THFd8) $\delta = 12,8$ (s, N_3P_3), $16,5$ (s, PO_3HNa), $66,8$ (s, P=S) ppm.

Para n = 3:

NMR $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ (D_2O , THFd8) $\delta = 12,8$ (s, N_3P_3), $16,2$ (s, PO_3HNa), $66,8$ (s, P=S) ppm.

EXEMPLO 38

PROPRIEDADES LUBRIFICANTES

[0292] O composto do exemplo 12 foi testado em um teste de lubrificação Falex (teste de ruptura) em contato aço/aço. Esse teste permitiu colocar em evidência que os dendrímeros funcionalizados bisfosfonatos da presente invenção podem ser utilizados como aditivo extrema pressão de lubrificação, Esses aditivos diluídos a 1% permitem obter um nível de lubrificação igual ou superior a um alquiléster fosfato, freqüentemente utilizado como aditivo de lubrificação.

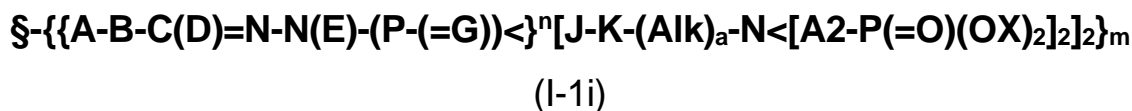
REIVINDICAÇÕES

1. DENDRÍMEROS de geração n, que compreendem:

- um núcleo central § de valência m;
- eventualmente cadeias de gerações em arborescência em torno do núcleo;

- uma cadeia intermediária na extremidade de cada cadeia de geração eventualmente presente ou na extremidade de cada ligação em torno do núcleo, se for o caso; e

- um grupo terminal na extremidade de cada cadeia intermediária, caracterizados por serem representados pela seguinte fórmula (I-1i):



em que:

§ representa um núcleo central;

{A-B-C(D)=N-N(E)-(P-(=G))<}ⁿ representa cadeias de gerações;

J-K-(Alk)_a- representa uma cadeia intermediária;

A representa um átomo de oxigênio, enxofre, fósforo ou um radical -NR-;

B representa um radical -arila-, -heteroarila-, -alquila, e cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, ou -aralquila;

C representa um átomo de carbono;

D e E, idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio, um radical -alquila, -O-alquila, -arila, ou -aralquila, e cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, ou -aralquila;

G representa um átomo de enxofre, oxigênio, nitrogênio, selênio, telúrio ou um radical =NR;

N representa um átomo de nitrogênio;

P representa um átomo de fósforo;

R e R', idênticos ou diferentes, representam independentemente um átomo de hidrogênio ou um radical -alquila, -arila, ou -aralquila;

J representa um átomo de oxigênio, enxofre ou um radical -NR-;

K representa um radical -arila-, -heteroarila-, ou -alquila-, sendo que cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, ou -aralquila;

X representa um radical -alquila, ou -arila, -H ou M⁺, em que M⁺ é um cátion;

cada um dos radicais A₂, idênticos ou diferentes, representam independentemente uma ligação simples ou uma cadeia de hidrocarboneto com 1 a 6 membros, linear ou ramificada, e cada um dos ditos membros pode eventualmente ser escolhido entre um heteroátomo, e cada membro pode ser eventualmente substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila, -aralquila;

m representa um número inteiro superior ou igual a 1;

n representa um número inteiro compreendido entre 0 e 12;

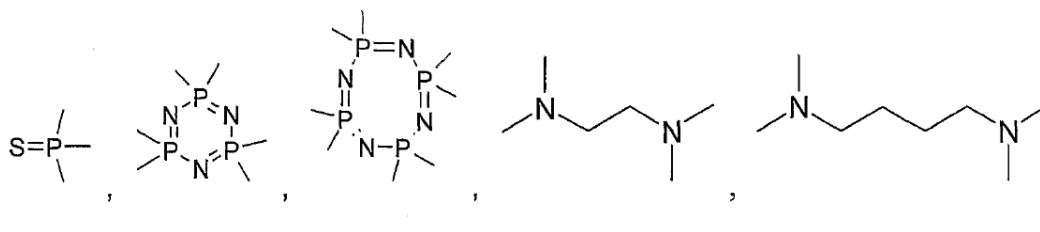
{ }' designa a estrutura em arborescência das cadeias de geração n do dito dendrímero,

-Alk representa um radical alquila; e

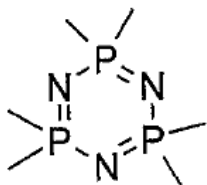
a representa 0 ou 1.

2. DENDRÍMEROS, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por A₂ representar -Me-.

3. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizados pelo núcleo central § ser escolhido entre os seguintes grupos:



4. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizados pelo núcleo central § ser de fórmula:



5. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizados por m representar um número inteiro compreendido entre 1 e 8.

6. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizados por m ser escolhido entre 3, 4 ou 6.

7. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizados por n estar compreendido entre 0 e 3.

8. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizados por, na fórmula (I-1i), A representar um átomo de oxigênio.

9. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizados por B representar um radical fenila eventualmente substituído.

10. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizados por D representar um átomo de hidrogênio.

11. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 10, caracterizados por E representar um radical -alquila.

12. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizados por G representar um átomo de enxofre.

13. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizados por J representar um átomo de oxigênio.

14. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizados por K representar um núcleo fenila não-substituído.

15. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizados por M⁺ representar um cátion de um elemento do grupo IA, IIA, IIB ou IIIA da classificação periódica ou um cátion de uma base nitrogenada.

16. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizados por M⁺ ser escolhido entre os átomos de sódio e potássio.

17. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizados pelas cadeias de geração serem idênticas.

18. DENDRÍMEROS, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizados por, na fórmula (I-1i), J e K serem respectivamente iguais a A e B.

19. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS DENDRÍMEROS, conforme descritos nas reivindicações de 1 a 18, caracterizado por compreender:

(i) a reação do dendrímero de geração correspondente que apresenta uma função terminal -CHO, -CH=NR, ou P(=G)Cl₂ com um composto correspondente que apresenta uma ou duas funcionalidades -PO₃X₂;

(ii) seguida eventualmente, quando X representar H ou M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero obtido em (i) que apresenta uma

terminação $-\text{PO}_3\text{Me}_2$ no dendrímero correspondente que apresenta uma terminação $-(\text{A}1)\text{<[A}2\text{-P(=O)(OH)}_2\text{]}_2$,

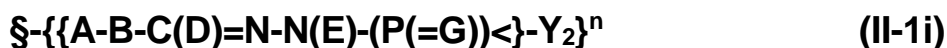
(iii) seguida eventualmente, quando X representar M, da etapa que consiste em transformar o dendrímero obtido em (ii) que apresenta uma terminação $-(\text{A}1)\text{<[A}2\text{-P(=O)(OH)}_2\text{]}_2$ no sal do dendrímero correspondente que apresenta uma terminação $-(\text{A}1)\text{<[A}2\text{-P(=O)(OM)}_2\text{]}_2$.

20. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por, quando o dendrímero de acordo com a presente invenção for representado pela fórmula (I-1i)



em que \S , A, B, C, D, E, G, N, P, J, K, A2, Alk, X, a, m, n, < são conforme descritos anteriormente,

a etapa (i) compreender a reação sobre o dendrímero correspondente n de fórmula:



em que Y representa -Cl;

de um composto de fórmula $\text{H-J-K-(Alk)}_a\text{-N<[A}2\text{-P(=O)(OX)}_2\text{]}_2$ (III).

21. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pela reação ser efetuada em solução em um solvente polar, aprótico, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, à temperatura compreendida entre -80°C e 100°C .

22. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 21, caracterizado pela reação (ii) ser efetuada:

- por ação de halogeneto de trimetilsilano,

- seguida da ação de MeOH anidro, adicionado à mistura reacional.

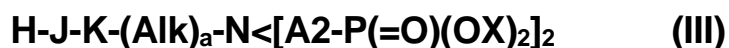
23. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por se operar em um solvente orgânico aprótico, polar, por adição de halogeneto de trimetilsilano, mantendo-se a mistura reacional a uma

temperatura compreendida entre -80°C e 50°C.

24. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 19 a 23, caracterizado por, na etapa (iii), os sais dos compostos de acordo com a presente invenção serem obtidos a partir dos compostos de acordo com a presente invenção que apresentam um grupo terminal em que X representa um átomo de hidrogênio.

25. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por se operar em solução, em um solvente apropriado prótico ou aprótico, polar, na presença de uma base orgânica ou inorgânica, de acordo com o sal desejado.

26. COMPOSTOS, caracterizados por serem de fórmula (III):



em que:

X representa H, um radical -alquila, -arila ou M⁺, em que M⁺ é um cátion;

J representa um átomo de oxigênio, enxofre, ou um radical -NR-;

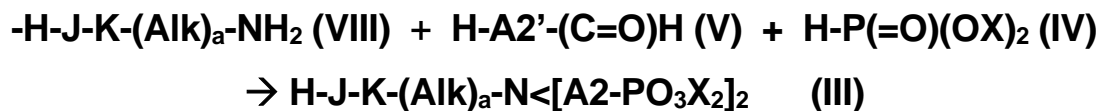
K representa um radical -arila-, -heteroarila-, -alquila-, e cada um pode ser eventualmente substituído por um átomo de halogênio ou um radical -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -alquila, -arila, -aralquila;

cada um dos A2, idênticos ou diferentes, representam independentemente uma ligação simples ou uma cadeia de hidrocarboneto com 1 a 6 membros, linear ou ramificada, sendo que cada um dos ditos membros pode eventualmente ser escolhido entre um heteroátomo, de preferência o nitrogênio, e cada membro pode ser eventualmente substituído por um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre -alquila, -Hal, -NO₂, -NRR', -CN, -CF₃, -OH, -O-alquila, -arila, -aralquila.

-Alk- representa um radical alquila;

a representa 0 ou 1.

27. PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO de fórmula (III), conforme descrito na reivindicação 26, caracterizado por compreender a seguinte etapa:



em que, na fórmula (V), -A2' é um radical que corresponde a A2.

28. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por se operar por adição dos compostos (VIII) e (IV) e do composto (V), a uma temperatura compreendida entre -5 e 25°C.

29. USO DOS DENDRÍMEROS, conforme descritos nas reivindicações de 1 a 18, caracterizado por ser para tratar ou entrar em contato com as superfícies.

30. USO, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado por ditas superfícies serem metálicas à base de silício ou à base de óxidos.

31. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 30, caracterizado pelo dendrímero ser utilizado como aditivo em uma composição destinada ao contato ou ao tratamento da dita superfície.

32. USO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 a 31, caracterizado por ser como agente anticorrosão, agente lubrificante, agente antitártaro ou a título de agente ignífugo.