

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 837**

51 Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)

C07C 259/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07700240 .0**

96 Fecha de presentación: **03.01.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1979365**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **Nanopartículas funcionalizadas, su producción y su uso**

30 Prioridad:
04.01.2006 IT FI20060006

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2012

73 Titular/es:
**COLOROBIA ITALIA S.P.A. (100.0%)
VIA PIETRAMARINA, 53
50053 SOVIGLIANA VINCI (FIRENZE), IT**

72 Inventor/es:
**BALDI, GIOVANNI;
RICCI, ALFREDO;
COMES FRANCHINI, MAURO;
BONACCHI, DANIELE y
BITOSI, MARCO**

74 Agente/Representante:
RUO, Alessandro

ES 2 390 837 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nanopartículas funcionalizadas, su producción y su uso

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere al campo de las nanopartículas funcionalizadas, su producción y su uso.

Estado de la técnica

10

[0002] Se conoce que algunas moléculas orgánicas son capaces de absorberse sobre las superficies de materiales sólidos inorgánicos y esta propiedad se ha utilizado ampliamente hasta el punto de haberse formado clases enteras de compuestos tecnológicamente importantes, tales como los dispersantes y los "agentes humectantes".

15

[0003] Algunas de estas moléculas no sólo se absorben por la superficie involucrada sino que también contribuyen a la formación de estructuras compactas que pueden alterar profundamente sus propiedades.

20

[0004] Ejemplos típicos de moléculas orgánicas del tipo anterior (definidas en lo sucesivo en el presente documento como aglutinantes) son compuestos alifáticos simples monofuncionalizados tales como tioles, dodecilsulfato sódico, bromuro de cetil trimetil amonio, diversos fosfatos alifáticos y los ácidos fosfónicos, carboxílicos e hidroxámicos.

25

[0005] Normalmente la interacción ocurre entre el grupo funcional individual y la superficie inorgánica metálica dejando libre de esta manera una cadena alifática sencilla que no es capaz de interactuar de ninguna manera con otras moléculas funcionales.

30

[0006] La afinidad entre las moléculas orgánicas y las superficies depende de la naturaleza química de cada una: se han estudiado estas interacciones para algunos casos muy bien conocidos, no obstante la comprensión completa de la afinidad de los diversos aglutinantes con las superficies de las nanopartículas aún se está analizando en el campo académico, dado que los resultados son a menudo contradictorios.

35

[0007] También se conoce que las nanopartículas son materiales con dimensiones inferiores a 500 nm o, de acuerdo con algunos autores, inferiores a 100 nm, que pueden formar una dispersión estable en líquidos si existe un potencial de repulsión entre las unidades individuales. En una dispersión no se observa la precipitación porque el movimiento intrínseco debido a la temperatura evita la deposición por efecto de la gravedad. El potencial de interacción entre dos partículas depende sobre todo del estado de la superficie de la nanopartícula; este se puede modificar mediante la absorción o mediante la unión química con otras especies moleculares o iónicas presentes en la solución.

40

[0008] Se conocen algunos complejos compuestos de nanopartículas y aglutinantes monofuncionales del tipo mencionado anteriormente [véase, por ejemplo, Aronoff, Y. G. et al. J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 259-262. Heimer, T. A.; D'Arcangelis et al. Langmuir, 2002, 18, 5205-5212; Yee, C. et al. Langmuir, 1999, 15, 7111-7115; Folkers, J. et al. Langmuir, 1995, 11, 813-824] pero presentan diversas desventajas. El documento de Patente WO 2006/080895 desvela nanopartículas funcionalizadas con compuestos difuncionales que tienen un grupo trialcóxilisilo como segundo grupo funcional.

45

[0009] Además de la escasez de los materiales y aglutinantes estudiados, los productos mencionados anteriormente no son solubles en condiciones hidroalcohólicas, una condición que es muy importante para las aplicaciones biomédicas y farmacológicas. Además, la cadena alifática sencilla que queda libre no es capaz de interactuar en absoluto con las funcionalidades normalmente presentes en las moléculas bioactivas.

50

[0010] Sobre la base de lo expuesto anteriormente, es claramente importante conseguir complejos formados por nanopartículas y por aglutinantes funcionalizados que les hagan adecuados para los diversos propósitos deseados, superando las desventajas mencionadas anteriormente.

55

Sumario de la invención

[0011] Los complejos estables se pueden obtener mediante la unión de nanopartículas de diversos tipos de óxidos de metales de transición a compuestos mono y difuncionales.

60

Breve descripción de las figuras**[0012]**

65

La Figura 1 ilustra de forma esquemática el proceso de preparación de los complejos compuestos de nanopartículas con los aglutinantes difuncionalizados descritos anteriormente y las reacciones posteriores de dichos complejos con biopolímeros, moléculas (ciclodextrinas, anticuerpos, etc.) y proteínas.

Las Figuras 2a y 2b muestran el potencial Z de la suspensión en etanol antes y después de la funcionalización.
Las Figuras 3a y 3b muestran el potencial Z de la suspensión en agua antes y después de la funcionalización.

Descripción detallada de la invención

5 **[0013]** En la actualidad se ha descubierto de forma sorprendente que los compuestos difuncionales son capaces de unirse a nanopartículas compuestas de diversos tipos de óxidos de metales de transición o de metales que forman complejos estables.

10 **[0014]** En dichos aglutinantes difuncionales, el grupo funcional añadido (que no interacciona con la superficie metálica inorgánica) conduce a modificaciones en la solubilidad de la nanopartícula en el medio líquido, haciendo que la nanopartícula se pueda utilizar en procesos de producción de diversos tipos de materiales nuevos (algunos tipos de plásticos y fibras hidrófilos); también permite la interacción química con otras unidades complejas tales como biopolímeros, ciclodextrinas, anticuerpos y fármacos para su uso en el campo farmacéutico y diagnóstico.

15 **[0015]** Además, el uso de compuestos difuncionales permite obtener complejos de nanopartículas y aglutinantes en los que se consigue cubrir de forma total y compacta la nanopartícula sin alteraciones significativas de las propiedades que dependen de esta (por ejemplo, propiedades magnéticas u ópticas).

20 **[0016]** Entre otras ventajas se debe considerar que, gracias a la cobertura total de la superficie obtenida utilizando los aglutinantes anteriores, las nanopartículas no son tóxicas.

25 **[0017]** De acuerdo con la presente invención, el término compuestos difuncionales se refiere a tioles, ácidos carboxílicos, ácidos hidroxámicos, ésteres de ácidos fosfóricos o las sales de los mismos que poseen una cadena alifática que tiene un segundo grupo funcional en la posición final (llamada ω), con la condición de que el segundo grupo funcional no sea un grupo trialcóxisililo.

30 **[0018]** Preferentemente, dicho segundo grupo funcional se selecciona del grupo compuesto de: OH, NH₂, COOH, y COOR₃ en el que R₃ es como se define a continuación en el presente documento.

35 **[0019]** De forma más particular, los compuestos difuncionales de acuerdo con la presente invención son compuestos con la fórmula general:



35 en la que:

n es un número entero entre 2 y 20;

R₁ se selecciona del grupo compuesto de: OH, NH₂, COOH, y COOR₃;

40 R₂ se selecciona entre: CONHOH, CONHOR₃, PO(OH)₂, PO(OH)(OR₃), COOH, COOR₃, SH, y SR₃;

R₃ es un metal alcalino, preferentemente K, Na o Li, o un agente orgánico protector.

45 **[0020]** Los compuestos difuncionales como se han definido anteriormente se conocen o se pueden preparar de acuerdo con procesos conocidos.

50 **[0021]** El proceso de preparación normalmente contempla el inicio de la síntesis a partir de un compuesto difuncional sencillo disponible en el mercado (por ejemplo ácidos carboxílicos o alcoholes ω -funcionalizados), la protección del grupo funcional en posición ω , y finalmente la activación de la función carboxílica (o alcohólica) para la inserción posterior de la funcionalidad hidroxámico o fosfórico. De acuerdo con la presente invención, el término nanopartículas se refiere a partículas con dimensiones entre 1 y 200 nm.

55 **[0022]** De acuerdo con la presente invención, son particularmente preferentes las nanopartículas compuestas de: metales y óxidos metálicos que pertenecen a la serie de los metales de transición, en particular los compuestos con la fórmula general M^IM^{III}₂O₄ siendo M^I = Co, Ni, Fe, Zn, Mn y M^{III} = Fe^{III}, Co, y Al. Óxidos de tipo maghemita Fe₂O₃. De forma específica: ferrita de cobalto CoFe₂O₄, magnetita FeFe₂O₄, y maghemita γ -Fe₂O₃. Partículas metálicas compuestas de FeO y CoO metálicos y sus aleaciones, incluso con metales nobles.

60 **[0023]** Los complejos de nanopartículas y aglutinantes se obtienen haciendo reaccionar los derivados difuncionales como se han descrito anteriormente con las nanopartículas como se han definido anteriormente de modo que cubran completamente su superficie libre.

[0024] El proceso de preparación se lleva a cabo haciendo reaccionar una dispersión de nanopartículas en un disolvente orgánico (por ejemplo, etilenglicol) con el aglutinante preferido manteniéndolo en agitación a temperatura reducida durante unas pocas horas.

[0025] A continuación se precipita el producto, por ejemplo en acetona, se centrifuga, se separa y si es necesario se purifica mediante una nueva dispersión en un disolvente adecuado y una nueva precipitación. El cubrimiento y el grado de reacción conseguidos se evaluaron mediante diferentes técnicas experimentales que incluyen termogravimetría DSC-TG, espectroscopía FT-IR, análisis elemental y Dispersión Dinámica de Luz (DLS).

[0026] También se evaluaron los efectos de la funcionalización de superficie en las propiedades magnéticas del producto.

[0027] Las nanopartículas funcionalizadas producidas de esta manera se pueden utilizar en procesos que requieren un comportamiento hidrofóbico/hidrofílico específico tales como la producción de plásticos (por ejemplo plásticos de polietileno o poliéster) o fibras sintéticas (por ejemplo nailon) y fibras naturales (por ejemplo algodón).

[0028] Las nanopartículas tratadas con aglutinantes difuncionales se pueden modificar de forma adicional mediante el ataque de determinadas moléculas al grupo funcional (por ejemplo ciclodextrinas, ácido fólico, anticuerpos y fármacos), proteínas o polímeros (por ejemplo poliamidoamina) de modo que combinen las propiedades de la partícula (magnetismo) con las propiedades de la molécula o del polímero (biocompatibilidad, invisibilidad al sistema inmune) o de las proteínas.

[0029] Las propiedades magnéticas se pueden utilizar para constituir agentes generales y selectivos de contraste, para análisis por resonancia magnética, o combinarse con fármacos para constituir sistemas de propagación cuya liberación se regula por el calentamiento de las partículas mediante un efecto hipotérmico.

[0030] En general se puede decir que para el ensamblaje del complejo nanopartícula/aglutinante difuncional, al que se hará referencia en lo sucesivo en el presente documento como nanopartícula funcionalizada, con la molécula, polímero o proteína como se han definido anteriormente, se puede seguir el siguiente criterio.

a) Las nanopartículas funcionalizadas que presentan aminas como funcionalidad externa se pueden unir a moléculas, polímeros o proteínas como se han definido anteriormente que pueden presentar una de las siguientes funcionalidades: ácidos carboxílicos, aldehídos y acrilamidas.

b) Las nanopartículas funcionalizadas que presentan ácidos carboxílicos como funcionalidad externa se pueden unir a biopolímeros, proteínas o moléculas (ciclodextrinas, ácido fólico, anticuerpos, fármacos) que a su vez pueden presentar una de las siguientes funcionalidades: alcoholes, aminas y tioles.

[0031] Las nanopartículas funcionalizadas que presentan grupos oxhidrilo como funcionalidad externa se pueden unir a biopolímeros, proteínas o moléculas (ciclodextrinas, ácido fólico, anticuerpos, fármacos) que a su vez pueden presentar una de las siguientes funcionalidades: ácidos carboxílicos.

[0032] Como se puede observar, los compuestos formados por los complejos nanopartícula/aglutinante difuncional y las moléculas funcionales como se han descrito anteriormente se pueden obtener siguiendo diversos procesos de preparación.

Procesos

Proceso A

[0033] Funcionalización de la nanopartícula con aglutinantes difuncionales sencillos tales como, por ejemplo, ácidos ω -hidroxi-, ω -carboxi- y ω -amino-carboxílicos; ácidos ω -hidroxi-, ω -carboxi- y ω -amino-hidroxámicos; ácidos ω -hidroxi-, ω -carboxi- y ω -amino-fosfóricos; y ω -hidroxi-, ω -carboxi- y ω -amino-tioles. Unión posterior de las partículas bifuncionalizadas con moléculas, proteínas o polímeros con aglutinantes difuncionales.

Proceso B

[0034] Anclaje de las moléculas, polímeros o proteínas modificadas con aglutinantes a las nanopartículas funcionalizadas por medio del intercambio de aglutinantes.

Proceso C

[0035] Idéntico al proceso A excepto por la funcionalización de la nanopartícula con mezclas de aglutinantes difuncionalizados.

Proceso D

[0036] Idéntico al proceso B excepto por la funcionalización de la nanopartícula con mezclas de aglutinantes difuncionalizados.

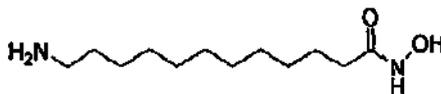
Proceso E

[0037] Funcionalización directa de la nanopartícula con moléculas, polímeros o proteínas unidas previamente a un aglutinante difuncional adecuado.

Proceso F

[0038] Funcionalización de la nanopartícula con mezclas que contienen moléculas, polímeros o proteínas ya unidas a un aglutinante difuncional adecuado y a un aglutinante difuncional diferente.

[0039] Para ilustrar mejor la presente invención, a continuación se ofrecen algunos ejemplos específicos de la preparación de los aglutinantes, de los complejos, y de su posterior funcionalización.

Ejemplo 1Síntesis de 12-amino-N-hidroxidodecanamida**[0040]***a) Síntesis de ácido 12-amino-(terc-butoxicarbonil)dodecanoico*

[0041] En un matraz de dos bocas Sovirel de 250 ml con un ancla magnética, con septo perforable y llave para argón, se disuelve ácido 12-amino-dodecanoico disponible en el mercado (5,2 g, 25,8 mmol) en dioxano (20 ml) y se añade Boc₂O (6,5 ml, 28 mmol). El sistema se lleva a 0 °C y se hace gotear lentamente NaOH 2 N (13,2 ml). La solución se deja reaccionar en condiciones de reflujo durante 24 horas. Se añade agua destilada (60 ml) y se lleva a cabo una extracción con Et₂O (2 x 30 ml). La fase acuosa se acidifica con ácido cítrico (25% p/p) hasta pH = 5. Se extrae con EtOAc (3 x 50) y las fracciones orgánicas combinadas se secan con MgSO₄ y se concentran con un Rotavapor y con una bomba de alto vacío. Se obtienen 6,0 g de ácido 12-amino-(terc-butoxicarbonil)dodecanoico (Rendimiento = 73%).

p.f. = 80-82 °C

Datos Espectroscópicos:

IR: 3365, 2919, 2853, 1727, 1688, 1520, 1469, 1365, 1246, 1172, 946.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 1,35 (s, 9H), 1,40-1,60 (m, 18H), 2,35 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,80 (s a, 1 H).

RMN ¹³C (100,2 MHz, CD₃OD): 24,9, 26,7, 27,7, 29,1, 29,3, 29,4 (2CH₂), 29,48, 29,5, 29,8, 33,8, 40,2, 78,6, 157,3, 176,4.

MS: 315 (M⁺)

b) Síntesis de la sal de dicitlohexilamonio del ácido 12-amino-(terc-butoxicarbonil)dodecanoico

[0042] Se añade dicitlohexilamina (3,92 ml, 19,7 mmol) a una suspensión de ácido 12-amino-(terc-butoxicarbonil)dodecanoico (5,8 g, 18,4 mmol) en MeOH (20 ml). La suspensión resultante se mantiene en agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente al vacío y se obtienen 9,1 g de producto (Rendimiento = 100%) en forma de un sólido pulverulento de color blanco que se usa a continuación sin purificación adicional.

c) Síntesis de 12-(benciloxiamino)-12-oxododecilcarbamato de terc-butilo

[0043] Se coloca la sal de dicitlohexilamonio del ácido 12-amino-(terc-butoxicarbonil)dodecanoico (9,1 g, 18,4 mmol) en un matraz de dos bocas Sovirel de 100 ml con un ancla magnética, con septo perforable y llave para argón y se añaden piridina (1,50 ml, 15,2 mmol) y diclorometano (18 ml).

[0044] Se añade con una jeringa cloruro de tienilo (22,1 mmol, 1,62 ml) y se deja reaccionar durante 5 minutos a temperatura ambiente. Mientras tanto, en otro matraz de dos bocas, se pesa hidrocloreto de benciloxiamina (2,9 g, 18,4 mmol) y se añaden 4-dimetilaminopiridina (DIMAP, 3,6 g, 3,0 mmol) y diclorometano (36 ml).

[0045] Esta solución se hace gotear con una jeringa en el primer matraz y la mezcla resultante se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se elimina el disolvente con un Rotavapor y se lleva a cabo la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente acetato de etilo/éter de petróleo 1/1) que conduce al aislamiento de 3,8 g (Rendimiento = 50%) de producto en forma de un sólido de color amarillo-blanco.

p.f. = 68-73 °C

Datos Espectroscópicos:

[0046] IR: 3346, 3298, 2922, 2851, 1682, 1657, 1540, 1356, 1269, 1254, 1171.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,05-1,10 (m, 16H), 1,40 (s, 9H), 1,40-1,55 (m, 2H), 2,00 (s a, 2H), 3,00-3,10 (m, 2H), 4,80 (s a, 1 H), 4,90 (s, 2H), 7,25-7,35 (m, 5H), 9,25 (s a, 1 H).

RMN ¹³C (75,3 MHz, CDCl₃): 25,2, 26,4, 28,1, 28,8, 28,9, 29,1, 29,2, 29,7, 32,7, 40,3, 77,5, 78,6, 128,0, 128,7 (2ArCH), 135,3, 155,8, 170,1.

MS: 420 (M⁺)

10 d) *Síntesis de 12-amino-N-(benciloxi)dodecanamida*

[0047] Se añade cloroformo (30 ml) a un matraz de boca única en atmósfera inerte que contiene 12-(benciloxiamino)-12-oxododecilcarbamato de terc-butilo (3,14 g, 7,5 mmol). Se hace gotear lentamente ácido trifluoroacético (5,6 ml, 7,5 mmol) y a continuación se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se elimina el disolvente con un Rotavapor y se añade amoníaco concentrado hasta pH = 9. Se añaden agua destilada (30 ml) y cloroformo (30 ml). Se lleva a cabo la extracción con cloroformo (3 x 25 ml) y las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio. Se filtra y se elimina el disolvente para obtener 2,0 g (Rendimiento = 85%) de producto en forma de un sólido de color amarillento.

p.f. = 76-78 °C

Datos Espectroscópicos:

[0048] IR: 3357, 3225, 2907, 2841, 1657, 1553, 1369, 1203, 1057.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,00-1,40 (m, 16H), 1,45-1,55 (s a, 2H), 2,00 (s a, 2H), 2,45 (s a, 2H), 4,80-5,00 (m a, 5H), 7,20-7,40 (m, 5H).

RMN ¹³C (75,3 MHz, CDCl₃): 25,3, 26,5, 28,9, 29,0, 29,1, 29,2, 29,24, 32,7, 32,9, 41,5, 77,5, 128,2, 129,0 (2ArCH), 135,7, 170,7.

MS: 320 (M⁺)

30 e) *Síntesis de 12-amino-N-hidroxidodecanamida*

[0049] Se lleva a cabo una hidrogenación con hidrógeno en un reactor de Parr. Se colocan en el reactor 120 mg de Pd-C, 12-amino-N-(benciloxi)dodecanamida (1,0 g, 2,4 mmol) y etanol (40 ml). Es aconsejable calentar primero el producto en etanol a 50 °C en un matraz Erlenmeyer. La hidrogenación dura 30 horas, después de lo cual se lleva a cabo una filtración sobre un septo poroso con una capa de celita, lavando el septo varias veces con etanol. La solución se concentra en un Rotavapor y en una bomba de alto vacío para proporcionar 12-amino-N-hidroxidodecanamida en forma de un sólido de color blanco (500 mg, Rendimiento = 66%).

p.f. = 112-116 °C.

Datos Espectroscópicos:

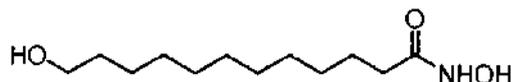
[0050] IR: 3247, 2973, 2856, 1712, 1635, 1465, 1207, 1155, 1041.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,10-1,60 (m, 18H), 2,0 (t a, 2H), 2,70-2,75 (m, 4H), 6,80 (s a, 1 H), 7,40 (s a, 1 H).

RMN ¹³C (75,3 MHz, CDCl₃): Intervalo de CH₂ 25,9-33,0, 41,8, 169,8.

MS: 230 (M⁺).

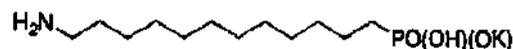
[0051] Siguiendo el mismo protocolo sintético, se puede obtener N-12-dihidroxidodecanamida a partir de ácido 12-hidroxidodecanoico.



50 Ejemplo 2

Síntesis de hidrogeno-12-aminododecilsosfonato potásico

[0052]



a) Síntesis de 12-hidroxidodecilcarbamato de terc-butilo

[0053] En un matraz de dos bocas de 100 ml con un condensador reflujo, ancla magnética, y colocado en una cabeza estática de nitrógeno, se pesa hidrocloreuro de 12-amino-1-dodecanol (3,34 g, 14,1 mmol), y se añaden piridina (40 ml), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2,45 ml, 14,1 mmol) y Boc_2O (3,24 ml, 14,1 mmol). Esto se mantiene en agitación durante 60 horas a 70 °C. Se concentra en un Rotavapor y en una bomba de alto vacío y el producto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla de elución 1/1 de éter de petróleo/acetato de etilo. Se aíslan 3,1 g de 12-hidroxidodecilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco para obtener un rendimiento del 73%.

p.f. = 78 °C

Datos Espectroscópicos:

[0054] IR: 3424, 3370, 2920, 2852, 1686, 1523, 1172, 1058.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,20-1,30 (s a, 20H), 1,40 (s a, 9H), 3,15 (s a, 2H), 3,6 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,4 (s a, 1H).

RMN ^{13}C (75,3 MHz, CDCl_3): 24,8, 26,7, 27,6, 29,0, 29,2 (2 CH_2), 29,5, 29,6, 29,7, 29,73, 33,7, 40,1, 78,9, 157,1.

MS: 301 (M^+)

b) Síntesis de 12-bromododecilcarbamato de terc-butilo

[0055] En un matraz de dos bocas de 250 ml, con un condensador de reflujo y ancla magnética y en una cabeza estática de nitrógeno se disuelve el 12-hidroxidodecilcarbamato de terc-butilo (3,07 g, 10,2 mmol) en diclorometano (75 ml). Se añaden PPh_3 (2,94 g, 11,2 mmol) y NBS (2,42 g, 10,7 mmol). La mezcla se mantiene en agitación en condiciones de reflujo durante 24 horas. Se concentra en un Rotavapor y el producto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla de elución 3/1 de éter de petróleo/acetato de etilo. Se aíslan 2,9 g de 12-bromododecilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido con bajo punto de fusión de color blanco para obtener un rendimiento del 78%.

p.f. = 42-44 °C

Datos Espectroscópicos:

[0056] IR: 3421, 3366, 2924, 2853, 1688, 1521, 1170, 1061.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,10-1,20 (s a, 20H), 1,35 (s a, 9H), 3,05 (s a, 2H), 3,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,80 (s a, 1H).

RMN ^{13}C (100,4 MHz, CDCl_3): 26,4, 27,8, 28,1, 28,4, 28,9, 29,1, 29,15, 29,2, 29,7, 32,5, 33,4, 40,2, 78,2, 155,2.

MS: 363 (M^+)

c) Síntesis de 12-(dietoxifosforil)dodecilcarbamato de terc-butilo

[0057] En un matraz de boca única con un condensador reflujo, se pesa 12-bromododecilcarbamato de terc-butilo (2,39 g, 6,6 mmol) y se añade fosfato de trietilo (2,25 ml, 13,1 mmol). La mezcla de reacción se lleva a 150 °C y se mantiene en agitación en una cabeza estática de nitrógeno. Después de 18 horas el matraz de boca única se une a una bomba de alto vacío para eliminar los productos volátiles y el aceite denso resultante se carga directamente en un dispositivo de cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se eluye con una mezcla 1/1 de acetato de etilo/éter de petróleo que conduce al aislamiento de 0,4 g de 12-(dietoxifosforil)dodecilcarbamato de terc-butilo (rendimiento 14%) en forma de un aceite incoloro.

Datos Espectroscópicos:

[0058] IR: 3420, 3371, 2922, 2850, 1687, 1218, 1060.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,20-1,45 (m+t, J = 7,0 Hz, 35H), 1,55-1,60 (m a, 2H), 3,05 (c a, 2H), 3,90-4,15 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75,3 MHz, CDCl_3): 15,6, 24,9-29,8 (10 CH_2 + t-Bu), 40,0, 61,2, 65,2, 78,3, 155,6.

MS: 421 (M^+)

d) hidrogeno-12-aminododecilfosfonato potásico

[0059] En un matraz de boca única con un condensador reflujo, se pesa 12-(dietoxifosforil)dodecilcarbamato de terc-butilo (0,35 g, 8,3 mmol) y se añade HCl concentrado (1,5 ml). La temperatura se lleva a 100 °C, y se mantiene en agitación en una cabeza estática de nitrógeno. Después de 18 horas se concentra con una bomba de alto vacío, obteniendo sólido gomoso de color marrón claro.

Datos Espectroscópicos:

[0060] IR: 3431, 2900, 2841, 1631, 1470, 1172, 1045, 952.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): señales ensanchadas: (1,0-1,80, m), s a 2,80, s a 3,40.

RMN ^{13}C (100,4 MHz, CDCl_3): 23,0-28,8 (señales solapadas), 31,2, 3,4.

MS: 265 (M^+)

Ejemplo 3Síntesis de hidrogeno-12-hidroxidodecilfosfonato potásico

5

[0061]a) *Síntesis de benzoato de 12-bromododecilo*

10 **[0062]** En un matraz de dos bocas de 100 ml en una cabeza estática de nitrógeno se pesa 12-bromo-dodecanol (5,0 g, 18,9mmol), piridina (25 ml) y se lleva todo ello a 0 °C con un baño externo de hielo y sal. Se hace gotear lentamente cloruro de benzoilo y, cuando se finaliza la adición, se retira el baño de hielo y se mantiene todo ello en agitación a temperatura ambiente. Después de 18 horas se añaden acetato de etilo (100 ml) y agua destilada (100 ml). La fase orgánica se lava 3 veces con agua destilada (3 x 50 ml) y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra al vacío y el disolvente se elimina en un Rotavapor y en una bomba de alto vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla de elución 5/1 de éter de petróleo/éter etílico. Se aíslan 4,5 g de benzoato de 12-bromododecilo en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 65%.

15 **[0063]** De forma alternativa, después de 18 horas se añade acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción que a continuación se lava con una solución acuosa saturada de sulfato de cobre (3 x 80 ml) para eliminar la piridina, aumentándose de esta manera el rendimiento a un 90% sin cromatografía en columna y el producto se usa directamente en la siguiente etapa.

Datos Espectroscópicos:

25 **[0064]** IR: 2926, 2853, 1716, 1269, 1109.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,10-1,60 (m, 16 H), 1,60-1,80 (m, 4H), 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 3H), 8,00-8,05 (m, 2H) ppm.
 RMN ¹³C (75,3 MHz, CDCl₃): 25,8, 26,6, 28,5, 28,6-29,3 (6CH₂), 32,4, 44,8, 64,8, 128,0, 129,3, 130,3, 132,5, 166,3.
 MS: 369 (M⁺).

b) *Síntesis de benzoato de 12-dietoxifosforilo*

35 **[0065]** En un matraz de boca única, con condensador reflujo, se pesa benzoato de 12-bromododecilo (4,25 g, 11,5 mmol) y se añade fosfito de trietilo (4,11 ml, 24 mmol). La mezcla de reacción se lleva a 150° y se mantiene en agitación en una cabeza estática de nitrógeno. Después de 24 horas se une el matraz boca única a una bomba de alto vacío para eliminar los productos volátiles y el aceite denso resultante se carga directamente en un dispositivo de cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se eluye con una mezcla 1/1 de acetato de etilo/éter de petróleo que conduce al aislamiento de 4,0 g (rendimiento 82%) de benzoato de 12-dietoxifosforilo en forma de un aceite incoloro.

Datos Espectroscópicos:

45 **[0066]** IR: 3663, 3425, 2927, 2844, 1721, 1218, 1064.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,40-1,80 (m, 22 H), 3,95-4,05 (m, 4H), 4,25 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,40-7,65 (m, 3H), 8,00-8,05 (m, 2H) ppm.
 RMN ¹³C (75,3 MHz, CDCl₃): 16,0, 22,6, 24,2-34,1 (10CH₂), 61,0, 65,3, 128,2, 129,4, 131,4, 167,1.
 MS: 426 (M⁺).

c) *Síntesis de hidrogeno-12-hidroxidodecilfosfonato potásico*

50 **[0067]** En un matraz de boca única con un condensador reflujo, se pesa benzoato de 12-dietoxifosforilo (4,0 g, 9,3 mmol) y se añade HCl concentrado (10 ml). La mezcla se lleva a una temperatura de 100 °C y se mantiene en agitación con una cabeza estática de nitrógeno. Después de 72 horas se añaden acetato de etilo (80 ml) y agua destilada (40 ml). Se lleva a cabo la separación en un embudo de separación y la fase acuosa se extrae tres veces más con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de NaCl, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran en un Rotavapor y en una bomba de alto vacío. Se realiza una cromatografía en columna sobre gel de sílice con un eluyente de éter de petróleo/acetato de etilo 1/1. En primer lugar se aísla el subproducto de ácido benzoico y a continuación, después de cambiar a metanol puro como eluyente, el producto ácido 12-benciloxidodecilfosfórico. Continuando la cromatografía en columna, también se aísla el producto de la hidrólisis total ácido 12-hidroxidodecilfosfórico. Los dos últimos productos (aproximadamente 2,0 g) se mantienen juntos y se usan en la siguiente etapa.

[0068] Los dos productos aislados se colocan en un matraz de boca única con un condensador de reflujo y se añaden metanol (50 ml), agua destilada (20 ml) y carbonato potásico (13 mmol, 1,8 g). La mezcla se lleva a 50 °C y se mantiene en agitación con una cabeza estática de nitrógeno durante 18 horas. Se elimina el metanol en un Rotavapor y se lleva a cabo una extracción tres veces con etil éter (3 x 20 ml) para eliminar el benzoato de metilo que se ha formado como subproducto. Se añade HCl al 10% a la solución acuosa hasta pH ácido. Precipita un sólido de color blanco, y se elimina el agua en un Rotavapor y en una bomba de alto vacío. El sólido obtenido se disuelve en metanol y se decanta para eliminar el cloruro potásico.
p.f. = 270-279 °C

10 **Datos Espectroscópicos:**

[0069] IR: 3357, 2917, 2850, 1467, 1233, 1162, 1010, 936.
RMN ¹H (400 MHz, D₂O): 1,10-1,90 (m, 22H), 3,40 (s a, 2H).
RMN ¹³C (75,3 MHz, D₂O): 24,5, 25,3, 29,0-29,3 (7CH₂), 30,5, 31,7, 61,9.
MS: 266 (M⁺).

[0070] El ácido fosfórico obtenido de esta manera se trata con una cantidad equimolar de KOH y se calienta en metanol para obtener la correspondiente sal de potasio. Se obtienen 1,3 g de la sal de potasio de 12-hidroxidodecilsulfonato, rendimiento 57% (a partir del benzoato de 12-dietoxifosforilo) en forma de un sólido pulverulento de color blanco.
p.f. = 336-348 °C

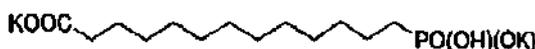
Datos Espectroscópicos:

25 **[0071]** IR: 3308, 2918, 2851, 2364, 1651, 1553, 1399, 1082, 977, 831.
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 1,20-1,85 (m, 22H), 3,50 (t, J = 6,8 Hz, 2H)
RMN ¹³C (75,3 MHz, CD₃OD): 22,9, 25,7, 29,1-29,5 (7CH₂), 30,7 (d, J = 12 Hz), 61,8.
MS: 265 (M⁺), 39 (K⁺)

30 Ejemplo 4

Síntesis de hidrogeno-13-etoxi-13-oxatridecilsulfonato potásico

[0072]



35 a) *Síntesis de 12-hidroxidodecanoato de etilo*

[0073] En un matraz de dos bocas de 100 ml con un condensador de reflujo y un ancla magnética, en un flujo estático de nitrógeno, se pesa ácido 12-hidroxi-dodecanoico (5,0 g, 23,2 mmol), y se añaden etanol (20 ml) y cloruro de acetilo (1,62 mmol, 0,09 ml, 0,1 eq.). La mezcla se mantiene en agitación, en condiciones de reflujo durante 24 horas. Se concentra en un Rotavapor y en una bomba de alto vacío y el producto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla de elución 5/4 de éter de petróleo/acetato de etilo. Se aíslan 3,30 g de 12-hidroxidodecanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillento claro para obtener un rendimiento del 96%.

45 **Datos Espectroscópicos:**

50 **[0074]** IR: 3662, 2926, 2853, 1731.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,05-1,25 (m, 17H), 1,40-1,60 (m, 4H), 2,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,34 (s, 1 H), 3,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 7,2 Hz, 2H).
RMN ¹³C (75,3 MHz, CDCl₃): 14,0, 24,7, 25,6, 28,9, 29,0, 29,2, 29,2, 29,3, 29,4, 32,6, 34,2, 59,98, 62,6, 173,8.
MS: 234 (M⁺)

55 b) *Síntesis de 12-bromododecanoato de etilo*

60 **[0075]** En un matraz de dos bocas de 100 ml con un condensador de reflujo y ancla magnética, en una cabeza estática de nitrógeno, se disuelve 12-hidroxidodecanoato de etilo (1,65 g, 6,7 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añaden PPh₃ (1,93 g, 7,4 mmol) y NBS (1,6 g, 7,0 mmol). La mezcla se mantiene en agitación en condiciones de reflujo durante 24 horas. Se concentra en un Rotavapor y el producto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla de elución 5/1 de éter de petróleo/acetato de etilo. Se aíslan 1,92 g (rendimiento = 92%) de 12-bromododecanoato de etilo en forma de un aceite de color amarillento claro.

Datos Espectroscópicos:

[0076] IR: 2926, 2853, 1731.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,20-1,45 (m, 15H), 1,55-1,65 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,30 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

RMN ¹³C (75,3 MHz, CDCl₃): 14,2, 24,9, 28,1, 28,7, 29,1, 29,3 (2CH₂), 29,4, 32,8, 33,9, 34,3, 61,1, 173,8.

MS: 296 (M⁺)

c) *Síntesis de 13-(dietoxifosforil)tridecanoato de etilo*

[0077] En un matraz de boca única con un condensador de reflujo, se pesa 12-bromododecanoato de etilo (1,8 g, 7,37 mmol) y se añade fosfito de trietilo (2,6 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se lleva a 150 °C y se mantiene en agitación en una cabeza estática de nitrógeno. Después de 24 horas el globo de una boca se acopla a una bomba de alto vacío para eliminar los productos volátiles y el aceite denso resultante se carga directamente en un dispositivo de cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se eluye con una mezcla 1/1 de acetato de etilo/éter de petróleo que conduce al aislamiento de 2,5 g (rendimiento 94%) de 13-(dietoxifosforil)tridecanoato de etilo en forma de un aceite incoloro.

Datos Espectroscópicos:

[0078] IR: 3684, 3445, 2978, 2853, 1730, 1216, 1058.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,05-1,15 (m, 25H), 1,40-1,80 (m, 4H), 2,0-2,1 (m, 2H), 4,00 (s a, 6H).

RMN ¹³C (75,3 MHz, CDCl₃): 14,0, 15,9, 16,2 (d, J = 5,6 Hz), 22,1, 22,2, 24,7, 26,2, 26,8, 29,0, 29,1, 29,2, 30,3 (d, J = 16,1 Hz), 34,1, 59,9, 61,11 (d, J = 6,4 Hz), 63,7 (d, J = 5,6 Hz), 173,6.

MS: 364 (M⁺)

d) *Síntesis de hidrogeno-13-etoxi-13-oxatridecildifosfonato potásico*

[0079] En un matraz de boca única con un condensador de reflujo, se pesa (dietoxifosforil)tridecanoato de etilo (1,3 g, 3,6 mmol) y se añade HCl concentrado (2 ml). La mezcla se lleva a una temperatura de 100 °C y se mantiene en agitación en una cabeza estática de nitrógeno. Después de 6 días se concentra en una bomba de alto vacío. Se obtiene un sólido pegajoso de color blanco. El análisis por RMN ¹H todavía muestra la presencia de la función éster. Se añade KOH (460 mg en 20 ml de agua/MeOH 1/1) y todo ello se mantiene en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. A la mañana siguiente se seca y se extrae cualquier impureza orgánica con EtOAc. La fase acuosa se concentra, se añaden 10 ml de MeOH al sólido pegajoso de color blanco obtenido y se mantiene en condiciones de reflujo durante 5 minutos. La solución se separa usando una pipeta y el residuo sólido de color blanco se seca en alto vacío y se caracteriza por espectroscopía. Se obtienen 800 mg (rendimiento = 62%) de producto en forma de un sólido pulverulento de color blanco.
p.f. = 350-360 °C

Datos Espectroscópicos:

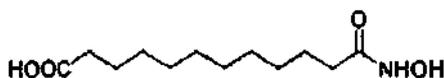
[0080] IR: 3411 (a), 2922, 2848, 1649, 1566, 1410, 1041, 977.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): 1,00-1,40 (m, 20H), 2,0 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

RMN ¹³C (100,3 MHz, D₂O): 23,5, 24,4, 26,1, 28,7, 28,9, 31,3, 37,87 (sólo señales distinguibles para CH₂)

MS (m/z): 278/2 = 139 (M⁺)

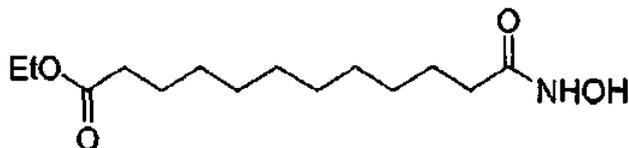
[0081] Siguiendo el mismo protocolo sintético, se puede obtener ácido 12-hidroxiamino-12-oxododecanoico.



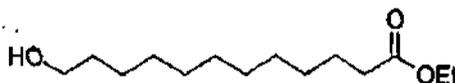
Complejos nanopartícula/aglutinante bifuncional

Ejemplo 5Síntesis de 12-(hidroxiamino)-12-oxododecanoato de etilo

[0082]

Síntesis de 12-hidroxidodecanoato de etilo

5 [0083]



10 [0084] En un matraz de dos bocas con un condensador de reflujo en agitación y flujo de argón, se añaden ácido 12-hidroxi-dodecanoico, (5,0 g, 23,2 mmol), etanol (20 ml) y cloruro de acetilo (0,09 ml, 1,62 mmol), y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 h. Al finalizar, la solución se concentra con un rotavapor en alto vacío y el producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla 5/4 de éter de petróleo/acetato de etilo. Se aíslan 5,45 g (rendimiento = 96%) del producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido.

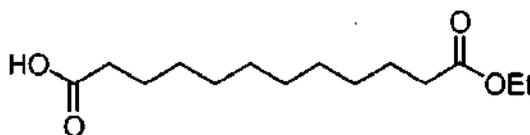
15 **Datos Espectroscópicos:**

[0085]

RMN ¹ H δ, ppm (400 MHz, CDCl ₃)	1,05-1,25 (m, 17H), 1,40-1,60 (m, 4H), 2,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,34 (s, 1H), 3,49 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 7,2 Hz, 2H).
RMN ¹³ C δ, ppm (100,6 MHz, CDCl ₃)	14,0, 24,7, 25,6, 28,9, 29,0, 29,2, 29,2, 29,3, 29,4, 32,6, 34,2, 59,98, 62,6, 173,8.
IR, cm ⁻¹	3423, 2928, 2855, 1737.
MS	245 (M+1) ⁺

20 Síntesis de ácido 12-etoxi-12oxodocecanoico

[0086]

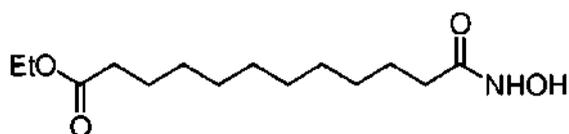


25 [0087] En un matraz de boca única equipado con un septo perforable, con flujo de argón y agitación, se añade acetonitrilo (80 ml) a ácido peryódico (5,13 g, 22,5 mmol) y después de 15 minutos la temperatura se lleva a 0 °C. En estas condiciones, a esto se añade gota a gota una solución de 12-hidroxidodecanoato de etilo (5; 2,5 g, 10,2 mmol) y clorocromato de piridinio (PCC; 44 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Después, la reacción de adición continúa durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpe mediante la adición de acetato de etilo (100 ml). La solución de reacción se lava con una solución 1:1 de agua destilada/salmuera (2 x 50 ml), con una solución acuosa saturada de hidrogenosulfito sódico (NaHSO₃; 2 x 25 ml) y con salmuera (2 x 50 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se filtra al vacío. Se evapora el disolvente y el producto se seca en alto vacío proporcionando 2,45 g de un sólido de color blanco. El producto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 3/1. Se obtienen 2,1 g (rendimiento = 80%) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. La reacción se realizó de acuerdo con Hunsen, M. Synthesis 2005, 2487-2490.

30

Datos Espectroscópicos:**[0088]**

RMN ¹ H δ, ppm (400 MHz, CDCl ₃);	1,26 (m, 15H), 1,61 (m, 4H), 2,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 2H).
RMN ¹³ C δ, ppm (100,6 MHz, CD ₃ OD)	14,5, 26,0, 30,1-30,5, 34,9, 35,0, 61,3, 175,4, 177,5.
IR, cm ⁻¹	2916, 2850, 1739, 1714, 1473, 1432.
MS	259 (M+1) ⁺

5 Síntesis de 12-(hidroxiamino)-12-oxododecanoato de etilo**[0089]**

10 **[0090]** En un matraz de boca única equipado con un condensador de reflujo, con agitación y flujo de argón, se disuelve ácido 12-etoxi-12-oxododecanoico (13; 1,5 g, 5,8 mmol) en cloroformo (20 ml). Se añade gota a gota cloruro de tionilo (SOCl₂; 0,64 ml, 8,8 mmol) y la reacción se continúa a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se elimina el disolvente en alto vacío. El producto obtenido se disuelve en diclorometano (20 ml) y se añade, a temperatura ambiente y con agitación, una solución de hidrocloreuro de hidroxilamina (0,61 g, 8,8 mmol) en piridina (10 ml), dejándola reaccionar durante 12 h en las mismas condiciones. Se elimina todo el disolvente en alto vacío y el producto remanente se solubiliza en acetato de etilo (50 ml), y se lava con agua destilada (3 x 20 ml). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se filtra al vacío. El disolvente se evapora y se seca en alto vacío para proporcionar 1,3 g (rendimiento = 82%) del producto en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Datos Espectroscópicos:**[0091]**

RMN ¹ H δ, ppm (400 MHz, CD ₃ OD)	1,27 (m, 15H), 1,60 (m, 4H), 2,08 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,11 (c, J = 7,1 Hz, 2H).
RMN ¹³ C δ, ppm (100,6 MHz, CD ₃ OD)	14,5, 25,9, 26,5, 30,0-30,4, 33,1, 35,0, 61,3, 173,4, 175,4.
IR, cm ⁻¹	3421, 2922, 2848, 1735, 1636, 1469, 1421.
MS	274 (M+1) ⁺

Ejemplo 6

Complejos de nanopartícula de ferrita de cobalto/12-hidroxidodecilsfosfonato ácido (Diagrama de producto 1.2)

30 **[0092]** Una cantidad de 10 g de una dispersión en dietilenglicol que contiene un 3% en peso de nanopartículas, por ejemplo ferrita de cobalto, con un diámetro de 5 nm, se añade a 0,3 gramos de 12-hidroxidodecilsfosfonato ácido, que se añade después de solubilizarlo en 20 g de EtOH calentado ligeramente, y todo ello se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se precipita la muestra con acetona, se centrifuga y se separa. A continuación la muestra se dispersa de nuevo en etanol y se precipita otra vez, se centrifuga y se separa para eliminar cualquier impureza. A continuación la muestra húmeda se puede dispersar nuevamente en el disolvente deseado.

Ejemplo 7

Complejos de nanopartícula de ferrita de cobalto/12-amino-N-hidroxidodecanamida (Diagrama de producto 1.2)

40 **[0093]** Una cantidad de 10 g de una dispersión en dietilenglicol que contiene un 3% en peso de nanopartículas, por ejemplo ferrita de cobalto, con un diámetro de 5 nm, se añade a 0,21 gramos de 12-amino-N-hidroxidodecanamida,

que se añade después de solubilizarla en 20 g de agua hirviendo, y todo ello se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se precipita la muestra con acetona, se centrifuga y se separa. A continuación la muestra se dispersa de nuevo en etanol y se precipita otra vez, se centrifuga y se separa para eliminar cualquier impureza. A continuación la muestra húmeda se puede dispersar nuevamente en el disolvente deseado.

Complejos de nanopartícula de polímero/molécula inorgánica funcional

Ejemplo 8

Síntesis de compuestos de nanopartícula funcionalizada con poliamidoamina (PAA) compuesta de ácido etilendiaminodiacético-bisacrililoil piperazina - Diagrama de producto 1.2.1

[0094] Una cantidad de 10 g de una dispersión acuosa que contiene un 0,1% en peso de nanopartículas, por ejemplo ferrita de cobalto, con un diámetro de 5 nm, funcionalizadas con ácido 12-aminododecanoico hidroxámico se añade a 10 g de una solución que contiene 0,02 g de polímero. Se ajusta el pH a 8 mediante la adición de unas pocas gotas de trietilenamina. La solución se mantiene en agitación en la oscuridad a 25 °C durante 2 días. A continuación se filtra el producto obtenido con el sistema de filtración Amicon para eliminar el polímero que no ha reaccionado. A continuación el producto se puede mantener en solución o secarse para los análisis de caracterización.

Ejemplo 9

Síntesis del compuesto nanopartícula funcionalizada/ciclodextrina

a) Procedimiento para la fijación directa de ciclodextrina sobre el producto "inertado" (Diagrama de producto 1.2.1)

[0095] Una cantidad de 10 g de una dispersión en dietilenglicol que contiene un 0,1% en peso de nanopartículas, por ejemplo ferrita de cobalto, con un diámetro de 5 nm, se añade a una solución de etanol que contiene 0,21 gramos de ácido 12-hidroxidodecanoico hidroxámico, que se añade después de solubilizarlo en 20 g de EtOH calentado ligeramente, y todo ello se mantiene en agitación a una temperatura de 60 °C durante 1 hora. A continuación se precipita la muestra con acetona, se centrifuga y se separa. A continuación se dispersa de nuevo el sólido obtenido en etanol y se precipita otra vez, se centrifuga y se separa para eliminar cualquier impureza. A continuación se puede dispersar nuevamente la muestra húmeda en DMF (15 ml), se añade dicitclohexilcarbodiimida (DCC, 2g), 4-dimetilamino piridina (DMAP 0,2 g) y todo ello se enfría a 0 °C. Se suspende ácido α -ciclodextrinacarboxílico (6-desoxi-6-carboxi- α -ciclodextrina, 1 g) en DMF (25 ml). Se enfría a 0 °C y se añade lentamente a la mezcla de reacción. Se mantiene en agitación durante 48 horas a temperatura ambiente. La solución se vierte en acetona (100 ml) y el precipitado que se forma se separa y se seca en alto vacío. El producto en bruto se puede purificar de forma adicional con Sephadex CM-25.

b) Procedimiento para la fijación directa de ciclodextrina sobre el aglutinante funcional y el posterior injerto sobre ferrita de cobalto. (Diagrama de producto 1.4)

[0096] A una solución de 6-desoxi-6-carboxi- α -ciclodextrina (1 g, 0,87 mmol) en H₂O/EtOH 1/1 (20 ml) se añaden DCC (197 mg, 0,96 mmol), DMAP (12 mg, 0,087 mmol, catalítico al 10%) y ácido 12-hidroxidodecanoico hidroxámico (0,2 g, 0,87 mmol).

[0097] La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 72 horas a temperatura ambiente. El producto en bruto se purifica con Sephadex CM-25, obteniéndose 360 mg (30%) de ciclodextrina unida al ácido 12-hidroxidodecanoico hidroxámico.

[0098] Una cantidad de 200 mg del producto obtenido se solubiliza en 20 ml de etanol al 96% y se añade a 10 ml de una dispersión en dietilenglicol que contiene un 0,1 % en peso de nanopartículas de ferrita de cobalto con un diámetro de 5 nm. La mezcla se mantiene en agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se precipita la muestra con acetona, se centrifuga y se separa. A continuación se dispersa de nuevo la muestra en etanol y se precipita otra vez, se centrifuga y se separa para eliminar cualquier impureza. A continuación se puede dispersar nuevamente la muestra en el disolvente deseado.

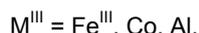
REIVINDICACIONES

5 **1.** Los complejos estables de compuestos de óxidos metálicos, hierro, cobalto o sus aleaciones en forma de nanopartícula y de compuestos difuncionales en los que dichos compuestos difuncionales se seleccionan del grupo compuesto de: tioles, ácidos carboxílicos, ácidos hidroxámicos, ésteres de ácidos fosfóricos o las sales de los mismos que tienen una cadena alifática, portando un segundo grupo funcional en la posición final ω con la condición de que el segundo grupo funcional no sea un grupo trialcóxisililo.

10 **2.** Los complejos de acuerdo con la reivindicación 1 en los que dichos óxidos metálicos en forma de nanopartícula son compuestos con la fórmula:



15 en la que $M^{II} = \text{Co, Ni, Fe}^{II}, \text{Zn, Mn}$ y

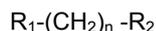


3. Los complejos de acuerdo con la reivindicación 2 en los que dichos óxidos son óxidos de tipo maghemita Fe_2O_3 .

20 **4.** Los complejos de acuerdo con la reivindicación 3 en los que dichos óxidos se seleccionan del grupo compuesto de: ferrita de cobalto CoFe_2O_4 , magnetita FeFe_2O_4 , y maghemita Fe_2O_3 .

25 **5.** Los complejos de acuerdo con la reivindicación 4 en los que dicho segundo grupo funcional se selecciona del grupo compuesto de: OH, NH_2 , COOH, y COOR_3 en el que R_3 es un metal alcalino, o un agente orgánico protector.

6. Los complejos de acuerdo con la reivindicación 5 en los que dichos compuestos difuncionales tienen la fórmula general:



30 en la que:

n es un número entero entre 2 y 20

R_1 se selecciona del grupo compuesto de: OH, NH_2 , y COOH.

35 R_2 se selecciona entre: CONHOH, $\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{PO}(\text{OH})(\text{OR}_3)$, COOH, y SH.

R_3 es un metal alcalino o un agente orgánico protector.

40 **7.** Los complejos de acuerdo con la reivindicación 6 en los que dicho metal alcalino se selecciona entre el grupo compuesto de K, Na o Li.

8. Los complejos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 7 que consisten en:

45 nanopartícula de ferrita de cobalto/12-hidroxidodecilsulfonato ácido;
nanopartícula de ferrita de cobalto/12-amino-N-hidroxidodecanamida;
nanopartícula/funcionalizada con poliamidoamina (PAA) compuesta de ácido etilendiaminodiacético-bisacrililo
piperazina

50 **9.** El proceso para la preparación de los complejos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 8 en el que una dispersión de dichas nanopartículas se hace reaccionar en un disolvente orgánico con el aglutinante adecuado, manteniéndolo en agitación a baja temperatura durante unas pocas horas y precipitando a continuación el producto obtenido, que a continuación se separa por centrifugación y se puede purificar mediante una nueva dispersión en un disolvente adecuado y una nueva precipitación.

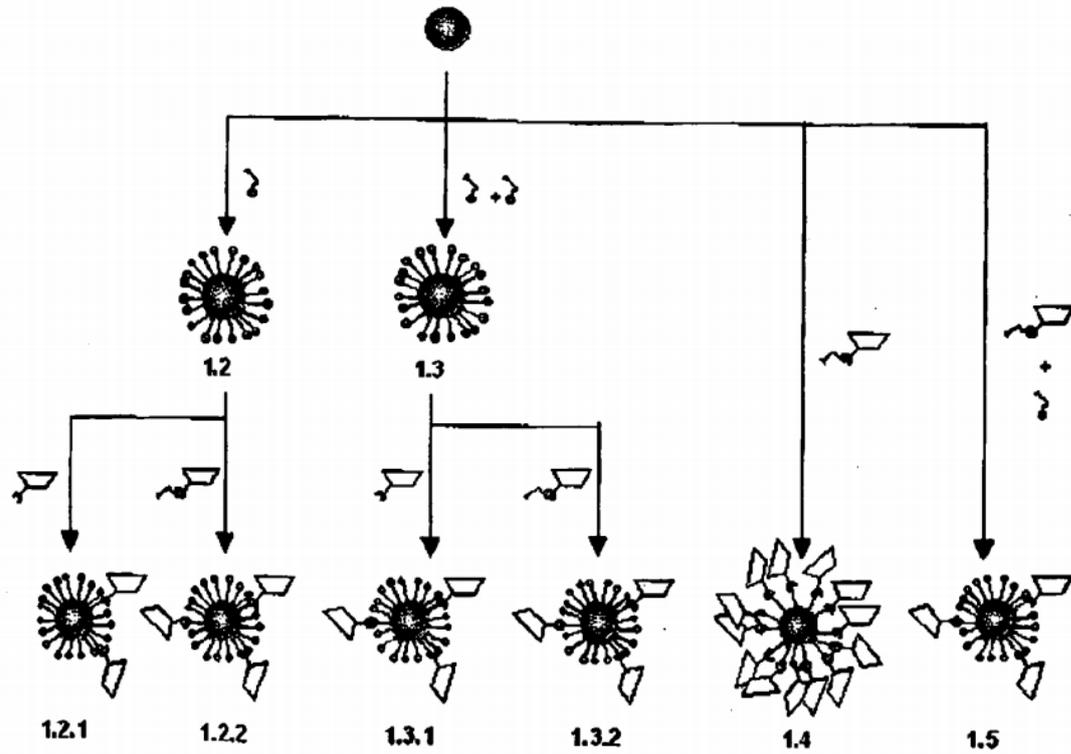
55 **10.** Los compuestos que se componen de los complejos de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 8 que tienen un derivado bifuncional en el que el grupo funcional externo de dicho derivado bifuncional está unido a moléculas, proteínas o polímeros.

60 **11.** Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 10 en los que dichas moléculas se seleccionan entre: ciclodextrinas, ácido fólico, anticuerpos y poliamidoamina.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que se compone de la unión de ferrita de cobalto/12-hidroxidodecilsulfonato ácido y ciclodextrina carboximetilada.

65 **13.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 que se compone de ferrita de cobalto/ferrita de cobalto ácida/12-amino-N-hidroxidodecanamida y ciclodextrina carboximetilada.

Figura 1



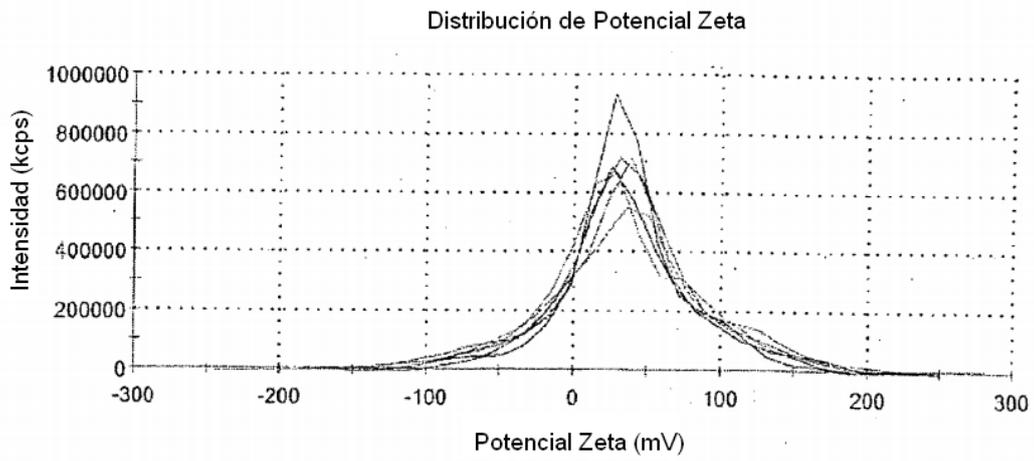
 = nanopartícula

 = aglutinante bifuncionalizado (▼ = grupo carboxílico, hidroxâmico, fosfato, tiólico; ● = grupo carboxílico, aminico, hidroxílico)

 = polímero o moléculas funcionales (U = grupo ácido carboxílico, aminico, hidroxílico acrilamida)

Figura 2

A



B

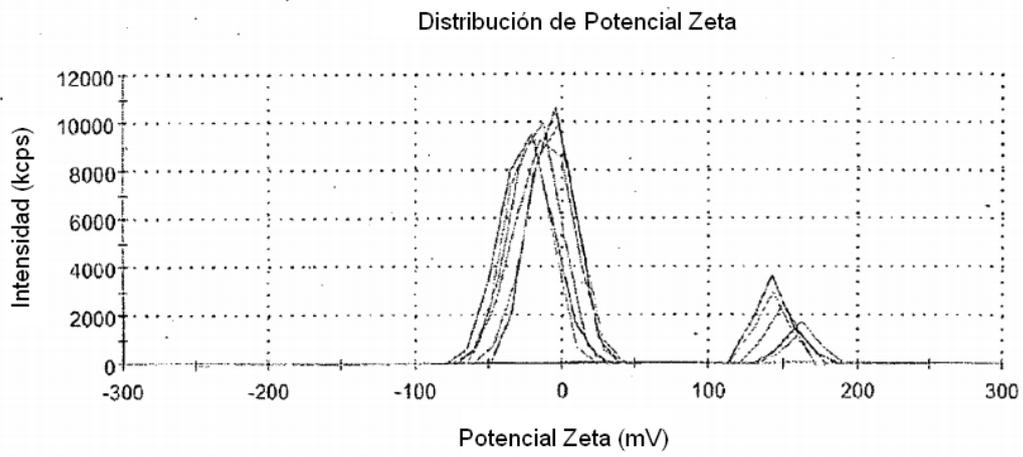
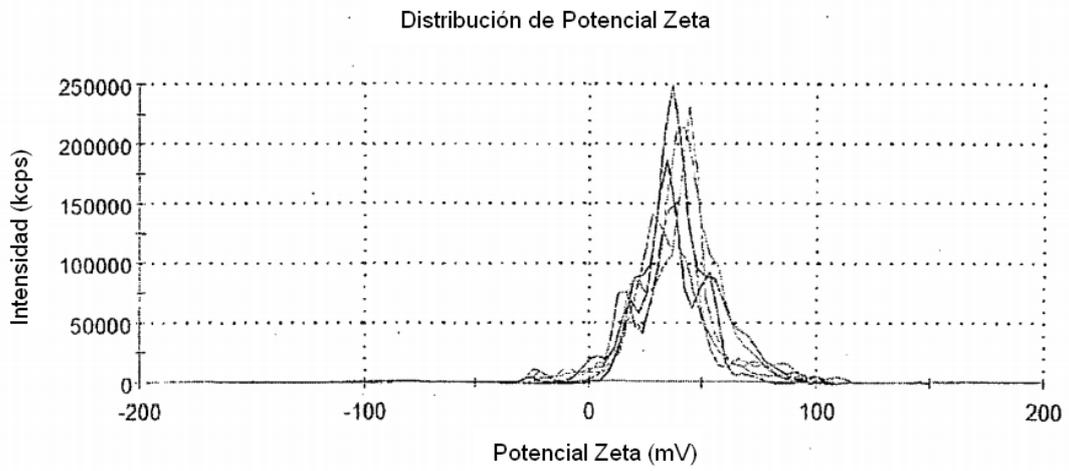


Figura 3

A



B

