



19	ES	11	444843	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		1270/75	3 Febrero 1975		Suiza

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			COFF/AG1K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES ALCALINOTERREAS DEL ESTER MONOFOSFORICO DE 2,2'-DIHIDROXI-3,3',5,5'-TETRABROMOBIFENILO"

71	SOLICITANTE (S)
	CIBA-GEIGY AG

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	BASILEA (Suiza)

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Gerhard Lukas Dr. Kaya Atasoy Hans Peter Ghilardi

73	TITULAR (ES)
	CIBA-GEIGY AG

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

Case 5-9777/E



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SALES ALCALINOTERREAS DEL ÉSTER MONOFOSFORICO DE 2,2'-DIHIDROXI-3,3',5,5'-TETRABROMOBIFENILO", a favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas sales alcalinotérreas del éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo, a la preparación de las nuevas sales, a los agentes que contienen las nuevas sales como substancia activa y al empleo de las nuevas sales en la lucha contra los distomas hepáticos (Fasciola hepática).

El éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo es ya conocido. Como

2 FEB.

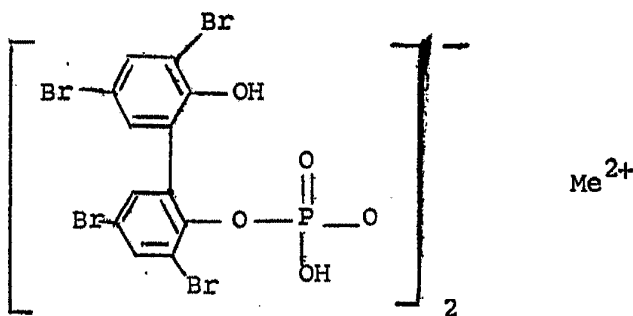


referencia cabe remitirse a la patente francesa 1.122.244, las patentes norteamericanas 3.482.016 y 3.662.035 y la patente alemana 1.543.792. En ellas se citan también de modo general sales del éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo, pero concretamente sólo se describen sales alcalinas.

El éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo y las sales alcalinas de él que hasta ahora se han dado a conocer tienen acción excelente contra los distomas hepáticos. Sin embargo, la posibilidad de empleo de estas sustancias conocidas en la lucha contra los distomas hepáticos está mermada por la escasa estabilidad de almacenamiento en las condiciones ordinarias de las propias sustancias y de los agentes preparados con ellas.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que las sales alcalinotérreas ácidas, no descritas anteriormente, del éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo, de la fórmula I

20:





donde

Me significa magnesio o calcio,

- así como los agentes que contienen estas sales alcalinotérreas ácidas, presentan excelente estabilidad tanto
5. en las condiciones ordinarias de almacenamiento como en el campo fisiológico de pH. En el aspecto de su acción contra los distomas hepáticos las nuevas sales alcalinotérreas son por lo menos equiparables al éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo
10. y a las sales alcalinas de dicho éster que se han dado a conocer hasta ahora y se distinguen además por buena tolerancia fisiológica.

- Las nuevas sales alcalinotérreas del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo se obtienen
15. haciendo reaccionar a pH de 5 a 6 el éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo o de una de sus sales alcalinas, en un disolvente inerte, con una sal de magnesio o de calcio soluble en el medio de reacción.

20. En calidad de disolventes inertes entran en cuenta en primer término el agua y las mezclas de agua con etanol. Al actuar en medio acuoso es esencial mantener un campo de pH de 5 a 6. Este campo deseado de pH puede establecerse por adición de una substancia amortiguadora
25. (por ejemplo, acetato sódico).



2 FEB 1952

En calidad de sales de calcio y de magnesio solubles en el medio de reacción entran en cuenta en primer término los cloruros y los acetatos.

- Las nuevas sales alcalinotérreas del éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo pueden obtenerse de manera ventajosa haciendo reaccionar, por ejemplo, una sal monoalcalina del éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo con una sal soluble de calcio o magnesio, en medio acuoso, a la temperatura del ambiente y en la relación molar de 2:1. Las nuevas sales alcalinotérreas de la fórmula I son preparables además por tratamiento de una suspensión en agua del éster monofosfórico con una solución acuosa de cloruro de calcio o de magnesio en exceso, en un campo de pH de 5 a 6 y a la temperatura del ambiente o con temperatura ligeramente elevada. Para establecer el campo deseado de pH la reacción se lleva a cabo en presencia de una sustancia amortiguadora (por ejemplo, acetato sódico). No obstante las nuevas sales alcalinotérreas de la fórmula I pueden prepararse también por reacción del éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo con cloruro de calcio o de magnesio en la relación molar de 1:1, en etanol al 95 %, y precipitación consecutiva con agua de la sal ácida formada. Otra posibilidad para preparar las nuevas sales alcalinotérreas de la fórmula I consiste
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



- en hacer reaccionar el éster monofosfórico del 2,2'-
-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo en etanol al
60 % con acetato cálcico en la relación molar de 2:1.
Por último, las nuevas sales alcalinotérreas pueden
5. prepararse también haciendo reaccionar una sal alcalina
del éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-
-tetrabromobifenilo, en medio acuoso y a pH de 5 a 6,
con la cantidad equivalente de una sal soluble de
calcio o de magnesio.
10. El éster monofosfórico de 2,2'-dihidroxi-
3,3',5,5'-tetrabromobifenilo empleado para la prepara-
ción de los compuestos de este invento puede obtenerse
por reacción del tetrabromobifenilo con cloruro de
fosforilo en presencia de piridina, para formar el
15. cloruro de éster fosfórico cíclico, conversión de éste
en el fosfato cíclico por medio de solución de hidróxido
sódico y tratamiento consecutivo con ácido clorhídrico
concentrado (véase la memoria de patente alemana n°
1.543.792).
20. Los agentes conformes a este invento se
caracterizan por contener una sal alcalinotérrea
ácida del éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-
-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo junto a materias de
vehículo y suplementarias ya corrientes. Los agentes
25. conformes a este invento pueden ser sólidos, líquidos
o pastosos. Su preparación se realiza de manera ya de

2 FEB. 1971



sí conocida por mixturación íntima de las nuevas sales alcalinotérrreas de la fórmula I con materias de vehículo adecuadas, eventualmente con adición de dispersantes inertes respecto a las materias activas. Entre los

5. agentes conformes al invento se prefieren las formulaciones líquidas (como, por ejemplo, las suspensiones) y las formulaciones pastosas en virtud de su mejor capacidad de aplicación. Las nuevas sales alcalinotérrreas de la fórmula I son aptas particularmente

10. para preparar suspensiones y pastas de excelente estabilidad en el almacenamiento.

Para preparar las suspensiones puede recurrirse a los aceites vegetales, los aceites de parafina, el estearato de etilenglicol, los aceites

15. de silicona, el butil-hidroxi-anisol, el monoestearato de aluminio, el alcohol cetílico, los ésteres de ácido graso y sorbita y el alcohol estearílico; y para las pastas, a los aceites vegetales, los aceites de parafina, el estearato de etilenglicol, los aceites de silicona,

20. el butil-hidroxi-anisol, el monoestearato de aluminio, el alcohol cetílico, los ésteres de ácido graso y sorbita, el alcohol estearílico, los aceites vegetales endurecidos y las ceras vegetales endurecidas.

Además de eso, las nuevas sales alcalinotérrreas de la fórmula I pueden elaborarse en concentra-

25. ciones de diverso nivel con adición de tensiuros y mate-



2 FEB 1970

- riales de vehículo, como ácido silícico ultradisperso, Bolus alba, talco o polivinilpirrolidona, para formar mezclas de polvos humectables ("wetttable powder") que se suspenden fácilmente en agua. Los polvos así preparados pueden administrarse en forma de "drenchs". Por otra parte, las materias activas pueden ponerse en forma de pastillas con empleo de coadyuvantes tales como la celulosa microcristalina, el ácido silícico ultradis-
5. perso, la gelatina, el almidón de maíz, la manita y
10. el estearato de magnesio.

Ejemplo 1

- Se suspenden en 100 cc de agua 6,2 g del éster monofosfórico de 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromo-bifenilo. Después de añadir 25 cc de una solución acuosa de cloruro cálcico al 10 % se instila con buena
15. agitación una solución acuosa de acetato sódico al 25 % hasta que la mezcla reaccional presenta un pH de 5 a 6. A continuación se agita durante 8 horas a la temperatura del ambiente y durante este tiempo se corrige varias
20. veces el pH por ulterior adición de solución de acetato sódico, manteniéndolo a nivel de 5 a 6.

- Se agita por 15 horas todavía, se filtra por succión y se lava varias veces con agua. Después de secar, se obtienen 5,6 g de sal monocálcica de
25. 2,2-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromo-bifenilo, de punto de fusión 210-212° C.



	<u>Análisis:</u>	$C_{24}H_{12}Br_8O_{10}P_2Ca \cdot 2 H_2O$
	calculado:	C 23,25 % H 1,29 % Br 51,57 % Ca 3,23 % H ₂ O 2,91 %
5.	hallado:	C 23,7 % H 1,4 % Br 51,8 % Ca 3,15 % H ₂ O 3,1 %

Ejemplo 2

10. Se suspenden en 120 cc de agua 6,2 g del éster monofosfórico de 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetra-bromo-bifenilo. Se añaden 25 cc de una solución de cloruro cálcico al 10 % y además 8,2 g de acetato sódico sólido (anhidro).

15. Se agita a la temperatura del ambiente durante 8 horas, se filtra por succión y se lava el residuo sobre el filtro de succión varias veces con agua. Después de secar se obtienen 5,5 g de sal mono-cálcica del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo, con punto de fusión de 203° C, la cual es idéntica al producto obtenido en el Ejemplo 1 (punto de fusión mixto).

20.

Ejemplo 3

25. A la temperatura del ambiente se disuelven con agitación en 100 cc de NaOH 0,1 N 5,82 g (0,01 mol) de éster monofosfórico de 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetra-bromobifenilo. Se filtra para separar un poco de impurezas no disueltas y se trata el filtrado, despacio y agitando, con 25 cc de una solución de cloruro de



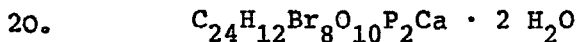
calcio al 10 %.

- Después de una hora de agitación, se separa por succión el sedimento precipitado, se le lava varias veces con agua y se le seca. Se obtienen
5. 5,5 g de sal monocálcica de 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo, que por punto de fusión mixto se identificó con el producto preparado según el Ejemplo 1.

Ejemplo 4

10. Con agitación constante a la temperatura del ambiente se instilan en una solución de 3,2 g de acetato de calcio en 200 cc de etanol al 60 % 24,0 g de éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo disueltos en 200 cc de etanol
15. al 60 %. A continuación se sigue agitando hasta el final de la reacción y se añaden todavía 30 cc de etanol al 60 %. Al cabo de una hora se separa por succión el precipitado y se le seca a 45° C.

Rendimiento: 22,13 g Punto de fusión: 204° C



<u>Análisis:</u>	C	H	Br	Ca	H ₂ O
calculado	23,25 %	1,29 %	51,57 %	3,23 %	2,91 %
hallado	23,13 %	1,39 %	51,86 %	2,94 %	3,09 %

2 FEB.



Los productos obtenidos en los Ejemplos 1 a 4 se transponen con fusión parcial a 183-185°. Se obtiene entonces una fusión nítida a la temperatura indicada en cada caso.

5.

Ejemplo 5

Se filtran 600,0 g de éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo disueltos en 850 cc de etanol al 95 % y 111,0 g de CaCl₂ disueltos en 1300 cc de etanol, se mezclan ambas soluciones y se trata la mezcla con unos 20 litros de agua despacio y agitando constantemente. Cuando el precipitado se ha sedimentado, se decanta la fase superior y se lava con agua el precipitado. La recristalización se efectúa a partir de dimetilformamida.

10.

Punto de fusión: 210° C.

Ejemplo 6

Se suspenden en 100 cc de agua 6,2 g de éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo. Después de añadir 20 cc de una solución acuosa de cloruro de magnesio al 20 %, se procede de manera análoga a la del Ejemplo 1. Se obtienen 5,3 g de la sal ácida de magnesio, de punto de fusión 190-195° C. La composición corresponde a 2 moles de éster monofosfórico por átomo de Mg.

20.



Análisis: $C_{24}H_{12}Br_8O_{10}P_2Mg \cdot 2 H_2O$

	C	H	Br	P	Mg
calculado	23,59 %	1,32 %	52,32 %	5,07 %	1,99 %
hallado	23,5 %	1,4 %	50,9 %	5,1 %	2,05 %

5.

	H ₂ O
calculado	2,95 %
hallado	3,2 %

Ejemplo 7

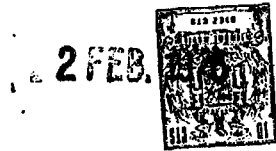
Preparación de una suspensión al 15 %

10. En un caldero caldeable se depositan 15,0 g de monoestearato de aluminio, 494,8 g de aceite de cacahuete y 50,0 g de estearato de etilenglicol y se calienta a 150° C hasta que se ha originado una solución opalescente. Luego se deja enfriar la solución hasta unos 40°
15. C y se añaden, agitando, 260,0 g de aceite de silicona 556, 0,2 g de butilhidroxianisol, 30,0 g de monolaurato de sorbitán y 150,0 g de la sustancia activa. Se agita la mezcla intensamente durante unos 15 minutos con el agitador de cámara de turbulencia hasta que se ha originado una suspensión homogénea.
- 20.

Ejemplo 8

Preparación de una suspensión al 40 %

25. Se depositan en un caldero caldeable 7,5 g de monoestearato de aluminio, 339,6 g de aceite de cacahuete y 40,0 g de aceite de cacahuete hidrogenado y se



calienta a 150° C hasta que se ha originado una solución opalescente.

5. Luego se deja enfriar la solución hasta unos 40° C y se le añaden, agitando, 200,0 g de aceite de silicona 556, 0,2 g de butilhidroxianisol y asimismo la substancia activa.

Se agita la mezcla intensamente durante unos 15 minutos con el agitador de cámara de turbulencia hasta que queda formada una suspensión homogénea.

10.

Ejemplo 9

Preparación de una pasta al 15 %

15. Se depositan en un recipiente caldeable de acero 669,8 g de aceite de parafina espeso, 100,0 g de aceite de ricino endurecido y 80,0 g de aceite de cacahuete hidrogenado y se calienta hasta unos 90° C. Una vez fundidos por completo los componentes, se deja enfriar la mezcla hasta unos 50° C y se incorporan primeramente 0,2 g de butilhidroxianisol y por último la substancia activa hasta que queda formada una pasta homogénea.
- 20.

Ejemplo 10

Preparación de una pasta al 40 %

En un recipiente caldeable de acero se calientan a unos 90° C 467,1 g de aceite de parafina espeso,



34,0 g de aceite de ricino endurecido y 86,0 g de aceite de cacahuete hidrogenado.

5. Después de la fusión completa de los componentes, se deja enfriar la mezcla hasta unos 50° C y se incorporan primeramente 0,2 g de butilhidroxianisol y por último la sustancia activa, hasta que se ha formado una pasta homogénea.

Ejemplo 11

Preparación de un polvo suspendible en agua

10. Con un dispositivo agitador adecuado se mezclan entre sí 2,7 g de ácido silícico ultradisperso y 0,13 g de una mezcla de urea y éter polioxietilalquílico. A continuación se incorporan, por el orden en que se indican, 5,4 g de polivinilpirrolidona K 30, 15,0 g de
15. sustancia activa, 20,57 g de talco y 56,2 g de arcilla blanca.

Se muele en un molino apropiado (por ejemplo, un molino de pitones) la mezcla homogénea hasta alcanzar el tamaño deseado de las partículas.

20. La mezcla de polvo, una vez terminada, puede desleírse con agua para formar una suspensión y administrarse a un animal por medio de un aplicador (como la "Drench-Pistole").



Ejemplo 12

Preparación de pastillas

Se mezclan 120,0 g de sustancia activa, 42,0 g de celulosa microcristalina y 2,0 g de ácido silícico ultradisperso, se pasa la mezcla por un tamiz de 0,7 mm de luz de mallas y a continuación se humedece con la solución de 8,0 g de gelatina en 200,0 g de agua.

5. A esta solución se añaden con mixturación y amasadura constantes 25,0 g de almidón de maíz en pequeñas porciones. Se pasa la mezcla por un tamiz de 1,1 mm de luz de mallas y a continuación se la seca.

10. Al granulado secado se mezclan 3,0 g de estearato de magnesio y se comprime la mezcla en pastillas, eligiendo para éstas un peso total tal que la cantidad de materia activa se halle en proporción al peso corporal de la especie animal a que se destina el fármaco.

Ejemplo 13

Preparación de pastillas

20. Se mezclan 30,0 g de sustancia activa y 137,0 g de manita, se pasa la mezcla por un tamiz de 0,7 mm de luz de mallas y a continuación se la humecta con una solución de 5,0 g de gelatina en 150,0 g de agua.



Se añaden a esta mezcla en pequeñas porciones y con mixturación y amasadura constantes 25,0 g de almidón de maíz. Se pasa la masa húmeda por un tamiz de 1,1 mm de luz de mallas y a continuación se la seca.

5. Al granulado seco se mezclan 3,0 g de estearato de magnesio y se comprime esta mezcla en pastillas, eligiendo para éstas un peso total tal que la cantidad de materia activa se halle en proporción al peso corporal de la especie animal a que se destina el fármaco.

10.

Ejemplo 14

Preparación de pastillas

15. Se mezclan 120,0 g de sustancia activa, 42,0 g de celulosa microcristalina y 2,0 g de ácido silícico ultradisperso, se pasa la mezcla por un tamiz de 0,7 mm de luz de mallas y a continuación se la humecta con la solución de 8,0 g de gelatina en 200,0 g de agua.

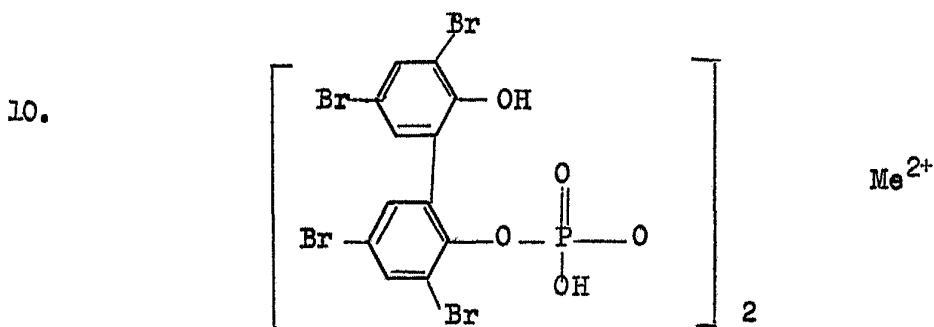
20. A esta mezcla se añaden en pequeñas porciones y con mixturación y amasadura constantes 25,0 g de almidón de maíz. Se pasa la masa húmeda por un tamiz de 1,1 mm de luz de mallas y a continuación se la seca.

25. Al granulado seco se mezclan 3,0 g de estearato de magnesio y se comprime la mezcla en pastillas, eligiendo para éstas un peso total tal que la cantidad de materia activa se halle en proporción al peso corporal de la especie animal a que se destina el fármaco.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 1270/75 del 3 de Febrero de 1975.

- 5. 1. Procedimiento para preparar sales alcalinotérricas del éster monofosfórico de 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo, de la fórmula general




- 15. en la que Me significa magnesio o calcio, caracterizado por hacerse reaccionar el éster monofosfórico del 2,2'-dihidro-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo o de una de sus sales alcalinas, en un disolvente inerte y a pH de 5 a 6, con una sal de magnesio o de calcio soluble en el medio de reacción.

- 20. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en su realización por hacerse reaccionar en medio acuoso y en la relación molar de 2:1 una sal monoalcalina del éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo con cloruro de calcio o, respectivamente, de magnesio.

- 25. 3. Procedimiento según la reivindicación 1,

- caracterizado en una forma particular de su realización por hacerse reaccionar el éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo, en forma de suspensión en agua, con una solución acuosa de cloruro de calcio o, respectivamente, de magnesio, en presencia de una sustancia amortiguadora y en el campo de pH de 5 a 6.
- 5.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en otra forma particular de su realización por hacerse reaccionar en etanol al 95 % y en la relación molar de 1:1 el éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo con cloruro de calcio o respectivamente de magnesio y a continuación precipitarse con agua la sal ácida formada.
- 10.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en otra forma particular de su realización por hacerse reaccionar en etanol al 60 % y en la relación molar de 2:1 el éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo con acetato de calcio.
- 15.
6. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en otra forma particular de su realización por hacerse reaccionar en medio acuoso y en la relación molar de 2:1 la sal monosódica del éster monofosfórico del 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo con cloruro soluble de calcio o, respectivamente, de magnesio.
- 20.
7. Procedimiento para preparar sales alcalino-térreas del éster monofosfórico de 2,2'-dihidroxi-3,3',5,5'-tetrabromobifenilo.
- 25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 páginas foliadas y es-



critas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 2 FEB. 1976

p.a.

~~JAMÉ IZERN
P.P.
FERNÁNDEZ GARCÍA~~

E