



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 597**

51 Int. Cl.:  
**C09B 57/14** (2006.01)  
**C09B 5/00** (2006.01)  
**C09B 5/24** (2006.01)  
**C08K 5/45** (2006.01)  
**B65D 81/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08290117 .4**  
96 Fecha de presentación : **24.01.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2085431**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.08.2009**

54 Título: **Colorantes de benzotioxanteno con aplicación y propiedades toxicológicas mejoradas.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.11.2011**

73 Titular/es: **CLARIANT FINANCE (BVI) LIMITED**  
**Citco Building Wickhams Cay**  
**P.O. Box 662**  
**Road Town, Tortola, VG**

72 Inventor/es: **Pourcheron, Laurent y**  
**Sandri, Maurizio**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 367 597 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

Colorantes de benzotioxanteno con aplicación y propiedades toxicológicas mejoradas

La invención se refiere a un colorante de benzotioxanteno, que evita la corrosión del equipo de procesamiento y posee propiedades toxicológicas mucho mejores.

5 Las materias colorantes de benzotioxanteno son bien conocidas en la técnica (documento US 3.828.072) para uso como materias colorantes fluorescentes. C.I. Solvent Orange 63 (Número de Constitución C.I. 68550, Número CAS 16294-75-0, también fabricado por Clariant con el nombre comercial Hostasol Red GG) es una materia colorante soluble en polímero conocida, con un tono fluorescente brillante, que se usa ampliamente, por ejemplo, en la fabricación de marcadores de advertencia y cintas de marcación de carril de diversos materiales plásticos.

10 En el documento EP-A-0492232 se describe una síntesis mejorada de C.I. Solvent Orange 63 y otros compuestos de benzotioxanteno, que da mayores rendimientos y una pureza necesaria para ser fluorescentes.

Recientemente, algunos procesadores de C.I. Solvent Orange 63, en particular aquellos que fabrican cintas de marcación de carril delgadas, dieron a conocer corrosión en las partes metálicas de sus equipos de procesamiento (barriles de la extrusora, matrices del bloque).

15 Después de diversas investigaciones, se sospechó una correlación entre el contenido de bromo orgánico en la materia colorante de Solvent Orange 63 usada y la aparición de la corrosión. Se supuso que, como en el caso de algunos pirorretardantes orgánicos bromados, en las condiciones del procesamiento de plásticos (temperatura elevada, cizallamiento mecánico oxígeno y humedad del aire) se puede liberar parte del bromo orgánico en forma de ácido bromhídrico, corrosivo para las partes metálicas.

20 En consecuencia, se trató de purificar la materia colorante aplicando métodos habituales de purificación tales como cristalización y lavado con disolventes. Sin embargo, los resultados fueron decepcionantes, debido a que la actividad corrosiva se mantuvo inalterada.

En el mismo período de tiempo, se ensayaron algunas propiedades toxicológicas importantes en nuestros productos, para prepararlos para la introducción futura de nuevas directrices más restrictivas sobre la seguridad de productos, como 793/93/EEC, 67/548/EEC, y sus enmiendas. En esa ocasión, se encontró que los productos de Solvent Orange 63, que satisfacen completamente los actuales requisitos de pureza (contenido de metales pesados, aminas aromáticas), y estaban considerados hasta ahora como seguros, dieron resultados toxicológicos desfavorables en estos ensayos experimentales.

30 Debido a la disponibilidad de diferentes grados de Solvent Orange 63 para los ensayos de corrosión, se decidió someterlos a todos a un test de Ames, uno de los varios ensayos de genotoxicidad para la evaluación de la seguridad de un producto.

El test de Ames es una identificación del efecto mutagénico de sustancias sobre microorganismos, células y cultivos tisulares, y por lo tanto de su efecto carcinogénico potencial. Esto se basa en la observación de que la causa más habitual de cáncer son mutaciones somáticas provocadas por daño del ADN. Por lo tanto, es probable que los compuestos químicos que dañan el ADN bacteriano, e inducen mutaciones, provoquen mutaciones en células de mamíferos. El ensayo se realiza usando bacterias, que dan resultados rápidos y relativamente baratos y evitan las pruebas controvertidas en animales.

Las cepas usadas están entre las recomendadas por OECD 471: Salmonella typhimurium y Escherichia coli.

40 Sorprendentemente, el lote de Solvent Orange 63 que originó problemas de corrosión en el procesamiento fue mutagénico a la cepa TA98 de Salmonella typhimurium en presencia de activación metabólica. De forma similar, los intentos para purificar la materia colorante, como se da a conocer anteriormente, no dieron como resultado una mejora del comportamiento toxicológico.

Se sometieron después las mismas muestras a una identificación mediante LLNA, a fin de evaluar las propiedades de sensibilización de la piel potenciales del producto.

45 El Ensayo de Ganglio Linfático Local (LLNA) es una alternativa a la prueba de sensibilización del cobaya, que se emplea por las industrias farmacéuticas, químicas, de productos a consumidor y cosméticas para identificar y caracterizar sustancias con propiedades inmunotóxicas.

Al igual que con el test de Ames, el resultado fue que el lote de Solvent Orange 63, que había originado problemas de corrosión en el procesamiento, mostró propiedades sensibilizadoras.

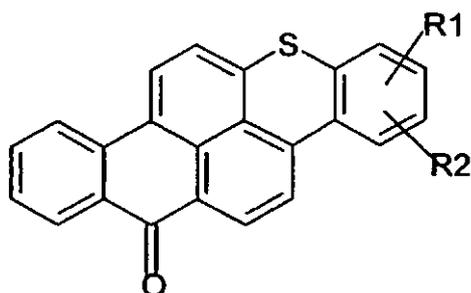
50 Por lo tanto, es un objeto de la invención proporcionar colorantes de benzotioxanteno con una calidad que permita evitar la corrosión en equipos de procesamiento, mejorar la higiene industrial en la manipulación, y para ser seguros

en aplicaciones reguladas, tales como la coloración de bienes de consumo y el envasado de alimentos.

Sorprendentemente, se encontró que cierta cantidad de benzotioxanteno bromado, habitualmente entre 1 y 9% en peso, es responsable de los efectos indeseados mencionados anteriormente.

- 5 Sorprendentemente, se encontró además que sólo una purificación del material de partida, es decir, una 3-bromobenzantrona, a fin de reducir la cantidad de dibromobenzantrona, en particular 3,9-dibromobenzantrona, hasta 0,5% o menos, eliminaría los efectos corrosivos y toxicológicos indeseados de la materia colorante.

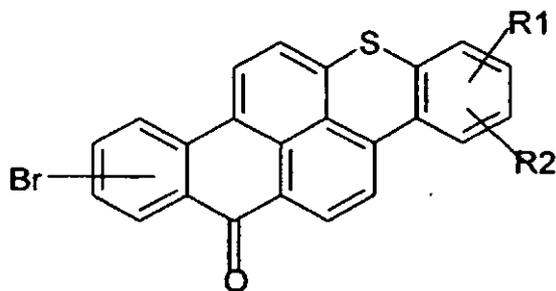
Por lo tanto, un aspecto de la presente invención es el uso de una composición de colorante de benzotioxanteno para la coloración de bienes de consumo y el envasado de alimentos, caracterizado porque dicha composición de colorante de benzotioxanteno contiene al menos 99,0% en peso de un compuesto de fórmula (1)



(1)

10

y no más de 0,5% en peso de un compuesto de fórmula (2)



(2)

en las que

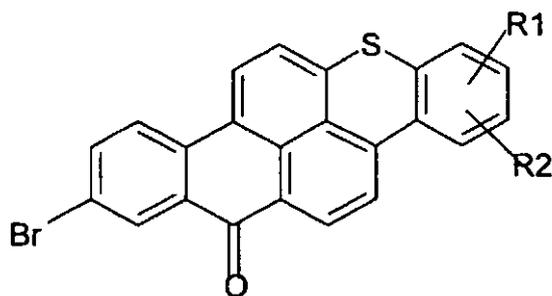
R1 y R2, independientemente entre sí, son hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi o cloro;

- 15 basándose los porcentajes en peso en el peso total de la composición de colorante de benzotioxanteno (100%).

El resto, preferiblemente hasta 0,6% en peso, puede ser sales inorgánicas, tales como NaBr, agua, o una combinación de los mismos.

En una realización preferida, R1 y R2 son ambos hidrógeno.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (2) es



en la que R1 y R2 tienen los significados dados anteriormente, lo más preferible ambos son hidrógeno.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso anterior, en el que el colorante de benzotioxanteno se ha sintetizado a partir de una 3-bromobenzantrona que tiene una cantidad máxima de 0,5% en peso de una dibromobenzantrona, en particular 3,9-dibromobenzantrona.

Los bienes de consumo que están sujetos a las leyes de bienes de consumo y alimentarias en muchos países comprenden:

artículos que están destinados a ser usados en la fabricación, tratamiento, colocación en el mercado o consumo de alimentos, y de ese modo entran en contacto con los alimentos o actúan sobre estos;

10 paquetes, recipientes u otros envases destinados a entrar en contacto con productos cosméticos o productos del tabaco;

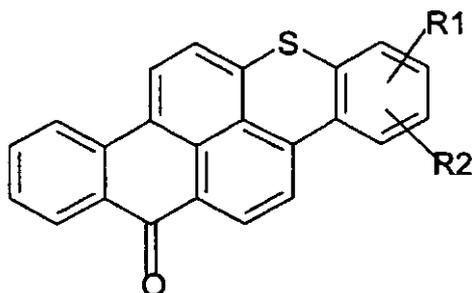
artículos que están destinados a entrar en contacto con las membranas mucosas de la boca;

artículos que están destinados al cuidado corporal;

juguets y artículos de broma;

15 artículos que están destinados a entrar en un contacto más que temporal con el cuerpo humano, tales como ropa, ropa de cama, máscaras, pelucas, postizos, pestañas falsas, pulseras, monturas de gafas.

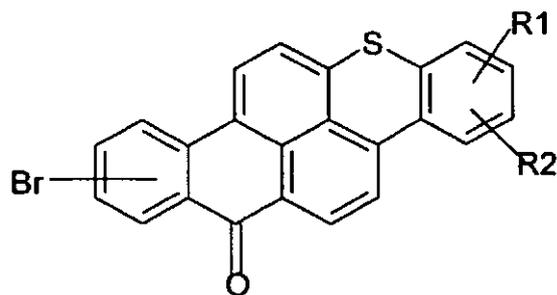
En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición de colorante de benzotioxanteno para la coloración de bienes de consumo y el envasado de alimentos, caracterizada porque dicha composición de colorante de benzotioxanteno consiste en al menos 99,0% en peso de un compuesto de fórmula (1)



(1)

20

y no más de 0,5% en peso de un compuesto de fórmula (2)



(2)

en las que

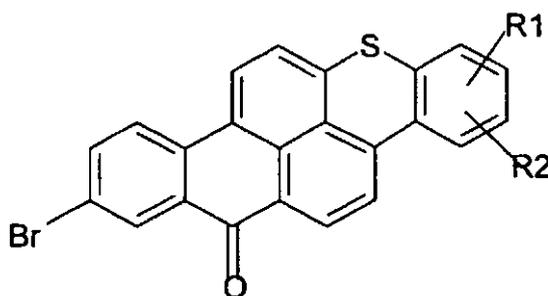
R1 y R2, independientemente entre sí, son hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi o cloro;

y 0 a 0,6% en peso de sales inorgánicas, por ejemplo NaBr, agua, o una combinación de los mismos,

5 basándose los porcentajes en peso en el peso total de la composición de colorante de benzotioxanteno (100%).

En una realización preferida, R1 y R2 son ambos hidrógeno.

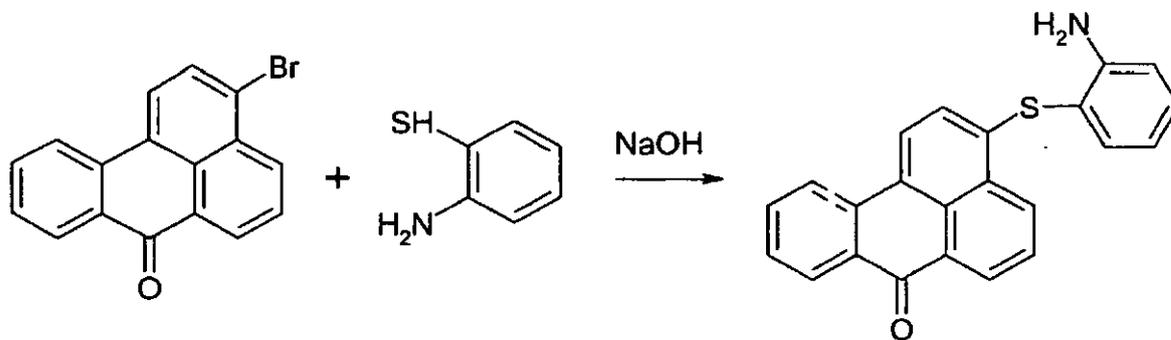
En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (2) es

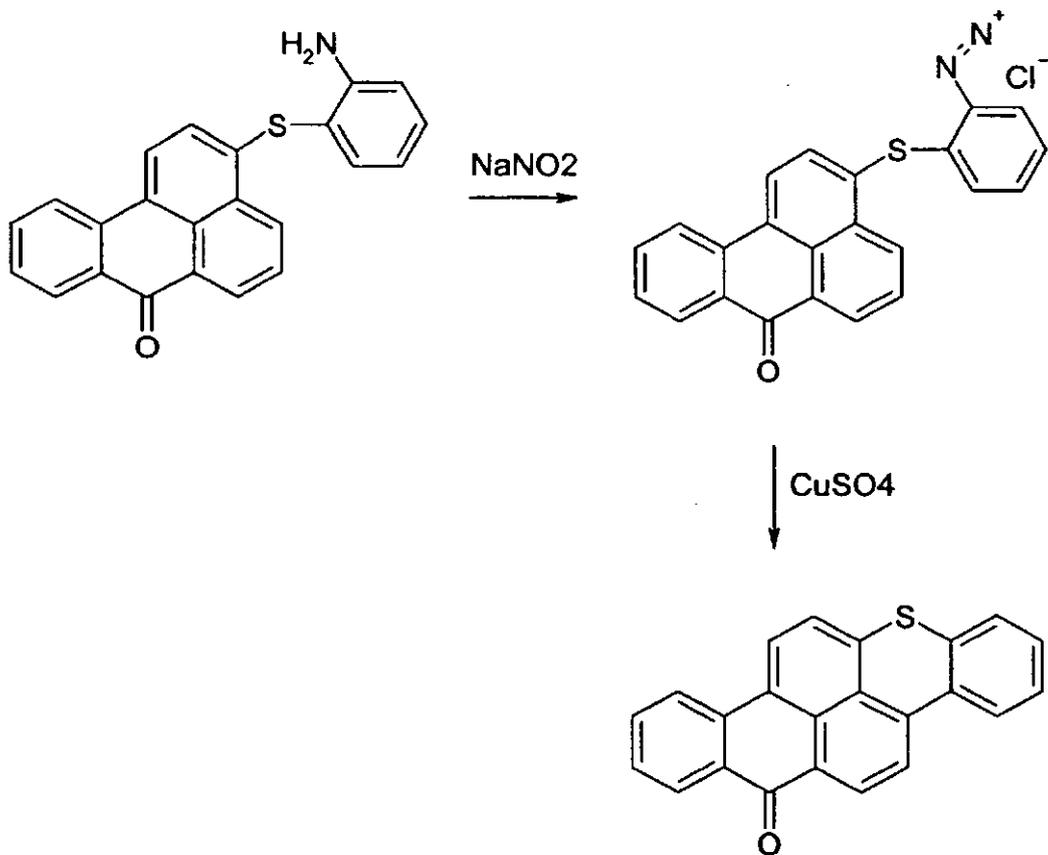


en la que R1 y R2 tienen los significados dados anteriormente, lo más preferible ambos son hidrógeno.

10 La presente invención se refiere a un método para preparar una composición de colorante de benzotioxanteno no corrosiva, no mutagénica y no sensible para la piel, que comprende la condensación de 2-aminotiofenol con una 3-bromobenzantrona que tiene una cantidad máxima de 0,5% en peso de una dibromobenzantrona, especialmente 3,9-dibromobenzantrona, seguido de la diazotación y ciclación, como se especifica en la reivindicación 1.

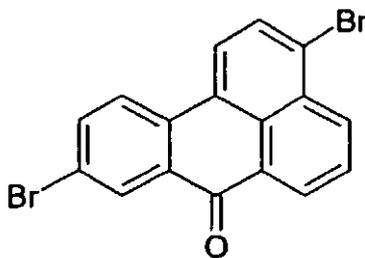
15 Los colorantes de benzotioxanteno se pueden sintetizar según el siguiente esquema de reacción, que es ejemplar para C.I. Solvent Orange 63:





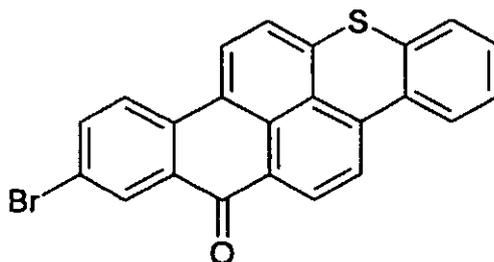
En condiciones prácticas, también la dibromobenzantrona, por ejemplo 3,9-dibromobenzantrona (Fig. 2), reacciona con 2-aminotiofenol y da al final del procedimiento isómeros bromados del colorante de benzotioxanteno (Fig. 3):

Fig. 2 – Estructura química de 3,9-dibromobenzantrona:



5

Fig. 3 – Isómero bromado principal de Solvent Orange 63:



El isómero bromado de Solvent Orange 63 tiene las mismas propiedades coloras que el colorante no bromado, y por

lo tanto no es posible detectarlo, identificarlo y cuantificarlo por medidas colorimétricas. Además, sus propiedades fisicoquímicas son también bastante similares, y por lo tanto es imposible separar este colorante bromado mediante los métodos de purificación química habituales, tales como cristalización o lavado con disolventes.

5 La 3-bromobenzantrona comercialmente disponible contiene habitualmente más de 1% en peso, mayoritariamente entre 1 y 10% en peso, basado en el peso total de dicha muestra, de una dibromobenzantrona, en la mayoría de los casos 3,9-dibromobenzantrona.

La pureza de la bromobenzantrona se puede evaluar por medio de HPLC, como se especifica aquí posteriormente.

10 A fin de reducir el nivel de subproducto dibromobenzantrona por debajo de 0,5% en peso, se debe llevar a cabo una etapa de purificación, que consiste en la dispersión de la 3-bromobenzantrona bruta en un disolvente orgánico que extrae los subproductos, seguido de la filtración. Si es necesario, se puede repetir el lavado con disolvente.

Los disolventes orgánicos adecuados para la purificación pueden ser carbonamidas dialquiladas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-metil-piperidona-2, N-formil-morfolina, dimetilsulfóxido, sulfolano, acetonitrilo, propionitrilo, y sus mezclas. El disolvente preferido es N-metilpirrolidona.

El lavado con disolvente se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre 30 y 50°C.

15 El material de 3-bromobenzantrona purificado obtenido se puede introducir ahora en la síntesis de la materia colorante de benzotioxanteno. Los métodos para la síntesis son conocidos por el experto, por ejemplo como se describe en el documento EP 0492232 A1, Ejemplo 15. La 3-bromobenzantrona se hace reaccionar con un 2-aminotiofenol en un disolvente orgánico aprótico polar, tal como N-metil-pirrolidona, en presencia de una base fuerte, tal como hidróxido sódico, a temperaturas elevadas, tales como entre 40 y 120°C.

20 El producto condensado obtenido se diazota de manera habitual, por ejemplo con nitrito de sodio, y después se cicla a temperaturas elevadas, por ejemplo entre 50 y 100°C, y se aísla.

La materia colorante de benzotioxanteno resultante ya no muestra efectos corrosivos, mutagénicos o de sensibilización de la piel.

25 De este modo, se tienen pruebas experimentales de que el contaminante bromado, subproducto de una impureza específica del material de partida para esta materia colorante, pero no la propia materia colorante, es responsable de la corrosión por el procesamiento y la actividad mutagénica y de sensibilización de la piel potencial.

30 El Solvent Orange 63 con la especificación de pureza mencionada anteriormente se debería de preferir para evitar la corrosión en el equipo de procesamiento, para mejorar la higiene industrial durante la manipulación y procesamiento, y por seguridad en usos finales sensibles como la coloración de bienes de consumo, envases alimentarios y juguetes.

Ejemplos:

NMP = N-metilpirrolidona; DMF = dimetilformamida

Evaluación de la pureza de la bromobenzantrona:

35 Se prepararon muestras para HPLC disolviendo 40 mg de material en 50 ml de DMF. Se inyectaron en un sistema de HPLC Agilent 1100. El efluente de la columna se monitorizó mediante un detector DAD de conjunto de diodos en línea. La separación de los diferentes productos se logró en una columna C<sub>18</sub> Hypersil (5 µ, 100 mm de longitud), mantenida a 30°C. La fase móvil consistió en una mezcla de agua:acetonitrilo (60:40 durante los primeros 10 minutos, después 30:70 durante 10 minutos, y finalmente 60:40 hasta el final del análisis), y se bombeó a un caudal de 1,0 ml/min. Los tiempos de retención fueron

40 \* benzantrona: 8,7 min.

\* 3-clorobenzantrona: 12,1 min.

\* 3-bromobenzantrona: 12,8 min.

\*3,9-dibromobenzantrona: 18,4 min.

respectivamente, según se mide en el detector de UV.

45 Muestras de material de partida:

Se usaron las siguientes muestras de 3-bromobenzantrona, el contenido de 3,9-dibromobenzantrona se determinó

por medio de HPLC en condiciones como se especifica anteriormente:

Muestra A: 0,3% en peso de 3,9-dibromobenzantrona

Muestra B: 0,5% en peso 3,9-dibromobenzantrona

Muestra C: 1,9% en peso 3,9-dibromobenzantrona (comercial, Comparativa)

5 Muestra C: 8,3% en peso 3,9-dibromobenzantrona (comercial, Comparativa).

Preparación de la Muestra A:

Se lavaron 200 g de 3-bromobenzantrona pura (= Muestra B) con 800 ml de NMP a 50°C durante 30 min., y después se filtraron y se secaron a 80°C.

Preparación de la Muestra B:

10 Se lavaron 200 g de 3-bromobenzantrona comercial (= Muestra C) con 800 ml de NMP a 50° durante 30 min., y después se filtraron y se secaron a 50°C.

Se logró un contenido de 3,9-dibromobenzantrona de 0,9% en peso. El procedimiento se repitió dos veces hasta que se obtuvo la calidad de la Muestra B.

Fabricación del colorante de benzotioxanteno:

15 Una disolución de 63,2 g de 2-aminotiofenol en 400 ml de NMP se combinó con 20,5 g de hidróxido sódico en polvo, y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a 60°C. Después, se añadió una disolución de 154,6 g de 3-bromobenzantrona (Muestras A, B, C o D anteriores) en 850 g de NMP, y la reacción de condensación se completó agitando durante dos horas a 80°C.

20 Después, se añadieron 58 g de agua y 51,75 g de nitrito de sodio, y se introdujeron 75,4 g de ácido clorhídrico al 32% (p/p) a 50°C. La mezcla se agitó durante 3 horas a 70°C para completar la ciclación, se enfrió hasta 5°C, se filtró, y la torta de la prensa se lavó con 700 g de NMP y 2 l de agua.

En el caso de las Muestras C y D, esta etapa de lavado final con NMP y agua se repitió dos veces.

Después de secar a 110°C, se obtuvieron 132 g de C. I. Solvent Orange 63.

25 Contenido de bromo orgánico (determinado experimentalmente mediante cromatografía de líquidos de iones, DIN EN ISO 10304-1):

Solvent Orange 63 procedente de la Muestra A: 0,06% de Br orgánico

Solvent Orange 63 procedente de la Muestra B: 0,1% de Br orgánico

Solvent Orange 63 procedente de la Muestra C: 0,36% de Br orgánico (Comparativo)

Solvent Orange 63 procedente de la Muestra C: 1,6% de Br orgánico (Comparativo)

30 Es evidente que la etapa de lavado final no puede reducir la cantidad de subproducto bromado.

Ensayo de corrosión:

35 Se extruyó un compuesto granular que contiene 0,5% en peso de Solvent Orange 63, preparado a partir de la Muestra A anterior y disperso en un vehículo de politereftalato de etileno, en una extrusora de un solo tornillo a 275°C durante aproximadamente 8 horas. No se observó señal de corrosión en las partes metálicas de la máquina de procesamiento.

Se extruyó un compuesto granular que contiene 0,5% en peso de Solvent Orange 63, preparado a partir de la Muestra B anterior y disperso en un vehículo de politereftalato de etileno, en una extrusora de un solo tornillo a 275°C durante aproximadamente 8 horas. No se observó señal de corrosión en las partes metálicas de la máquina de procesamiento.

40 Se extruyó un compuesto granular que contiene 0,5% en peso de Solvent Orange 63, preparado a partir de la Muestra C anterior y disperso en un vehículo de politereftalato de etileno, en una extrusora de un solo tornillo a 275°C durante aproximadamente 8 horas. Se observó un ligero efecto de corrosión en las partes metálicas de la máquina de procesamiento.

Se extruyó un compuesto granular que contiene 0,5% en peso de Solvent Orange 63, preparado a partir de la

Muestra A anterior y disperso en un vehículo de politereftalato de etileno, en una extrusora de un solo tornillo a 275°C durante aproximadamente 8 horas. Se observó una corrosión evidente en las partes metálicas de la máquina de procesamiento.

Test de Ames:

- 5 Solvent Orange 63, preparado como anteriormente, se sometió al test de Ames para determinar la mutagenicidad. Las cepas usadas están entre aquellas recomendadas por OECD 471: *Salmonella typhimurium* y *E. coli*.

10 Los lotes de Solvent Orange 63 procedentes de la Muestra A y B y C no fueron mutagénicos para la cepa TA98 de *Salmonella typhimurium* en presencia de mezcla S9, mientras que el lote con un mayor contenido de bromo orgánico (procedente de la muestra D) fue mutagénico para estas cepas con o sin activación microsómica hepática (mezcla S9).

De este modo, se tienen pruebas experimentales de que el contaminante bromado, pero no la propia materia colorante, es responsable de la actividad mutagénica potencial.

Ensayo de LLNA:

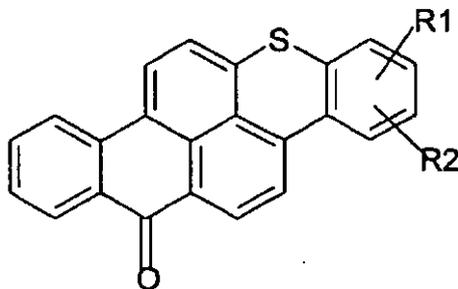
- 15 Solvent Orange 63, preparado como antes, se sometió al ensayo de LLNA para determinar la sensibilización de la piel, según la Directriz 429 de OECD, en un vehículo adecuado, por ejemplo acetona:aceite de oliva (4 + 1).

Los lotes de Solvent Orange 63 procedentes de la Muestra A y B no eran sensibilizadores de la piel, mientras que los lotes con un mayor contenido de bromo orgánico (procedentes de las muestras C y D) resultaron ser sensibilizadores de la piel.

- 20 Nuevamente se tienen pruebas experimentales de que el contaminante bromado, pero no la propia materia colorante, es responsable de la actividad sensibilizadora potencial.

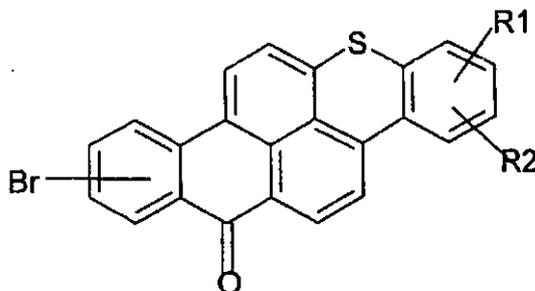
## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una composición de colorante de benzotioxanteno no corrosiva, no mutagénica y no sensibilizadora, que contiene al menos 99,0% en peso de un compuesto de fórmula (1)



(1)

5 y no más de 0,5% en peso de un compuesto de fórmula (2)



(2)

en las que

R1 y R2, independientemente entre sí, son hidrógeno, metilo, etilo, metoxi, etoxi o cloro,

10 que comprende la condensación de 2-aminotiofenol con una 3-bromobenzantrona que tiene una cantidad máxima de 0,5% en peso de una dibromobenzantrona, especialmente 3,9-dibromobenzantrona, seguido de diazotación y ciclación, en el que la 3-bromobenzantrona que tiene una cantidad máxima de 0,5% en peso de dibromobenzantrona se obtiene dispersándola y lavándola en un disolvente orgánico, seguido de filtración, y

15 en el que el disolvente orgánico es una carbonamida dialquilada, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-metil-piperidona-2, N-formil-morfolina, dimetilsulfóxido, sulfolano, acetonitrilo, propionitrilo, o una mezcla de los mismos.++