

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 NUMERO 457.091	10 A1
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION 22.3.77	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 11666/76	23.3.76	G. Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---------------------------------------------	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR ESTERES DE CATEQUINA O EPICATEQUINA"

71 SOLICITANTE (S) INVERNI DELLA BEFFA S.P.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Via Ripamonti 99, Milan, Italia

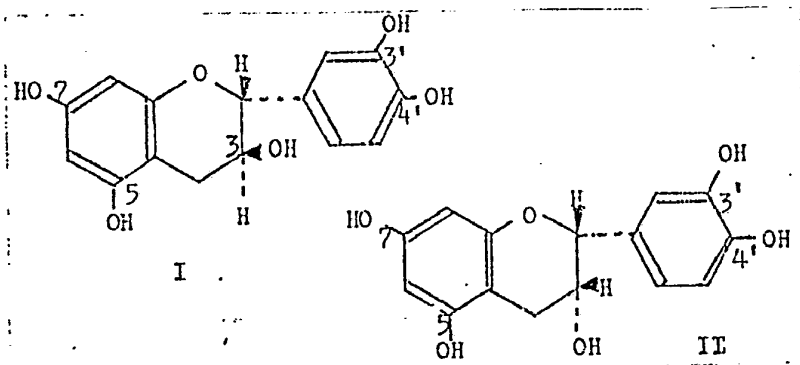
72 INVENTOR (ES) Attilio Bonati y Giuseppe Mustich

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 65.434)

1 Esta invención se refiere a sustancias poli-
fenólicas farmacológicamente activas, y a procedimientos
para su producción.

5 La catequina (I) y la epicatequina (II) son
sustancias polifenólicas que están ampliamente distribui-
das en la naturaleza.

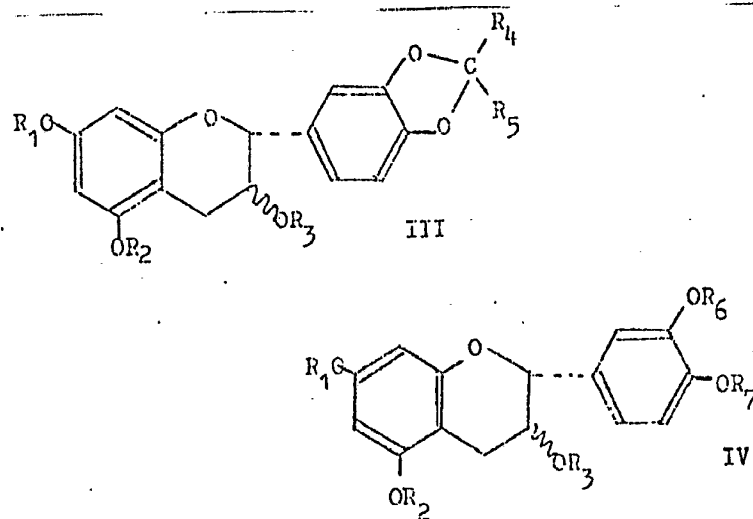


15

La solicitante ha encontrado ahora que la epi
catequina y ciertos nuevos derivados de la catequina y de
la epicatequina, poseen una notable actividad colerética,
20 hipocolesterolémica, hipolipémica y protectora hepática,
y que son de una toxicidad relativamente baja.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto de
la presente invención, se proporcionan composiciones far-
macéuticas que comprenden epicatequina y/o uno o más ceta-
25 les o ésteres de catequina o de epicatequina, farmacéuti-
camente aceptables, y un diluyente o vehículo farmacéuti-
camente aceptable.

Los ésteres y cetales de catequina y epicate
quina pueden tener las fórmulas generales III o IV



en las que, en la fórmula III, R_1 , R_2 y R_3 , representan cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno o un grupo acilo, y R_4 y R_5 representan, cada uno de ellos, un grupo alcoholo inferior (como se define en lo que sigue), y, en la fórmula IV, por lo menos uno de los R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representa un grupo acilo y cada uno de los otros representa un grupo acilo o un átomo de hidrógeno, y tales ésteres y cetales forman un aspecto adicional de la presente invención.

Se apreciará que cuando un compuesto de la fórmula III o IV es un derivado de la catequina, el grupo $-OR_3$ estará en la configuración β , y que cuando el compuesto es un derivado de la epicatequina, el grupo $-OR_3$ estará en la configuración α .

Los radicales acilo representados por R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 pueden derivar de ácidos de la fórmula $RCOOH$, en la que R es un grupo alcoholo o alcoholo sustituido, un grupo arilo o arilo sustituido, un grupo aralcoholo o aralcoholo sustituido, grupos aralqueno o aralquenos sustituidos, o un grupo heterocíclico.

1 Aunque el peso molecular máximo del ácido
RCOOH no es indebidamente crítico, generalmente el ácido
no debe contener más de 20 y, preferiblemente, no más de
15 átomos de carbono. Así, se prefiere que los grupos al-
5 cohilo sustituido o no sustituidos, representados por R,
sean grupos alcoholo inferiores, sustituidos o no sustitui-
dos, entendiéndose como tales los grupos alcoholo que con-
tienen de 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, metilo,
etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo,
10 y debiendo ser tales grupos de cadena recta, como en el
n-butilo, ramificada, como en el isopropilo, o cíclica, co-
mo en el ciclohexilo. También se prefiere que los consti-
tuyentes alcoholo y alqueno de los grupos aralcoholo y
aralqueno, sustituidos y no sustituidos, deriven de gru-
15 pos alcoholo inferior y alqueno inferior, en los que el
término "inferior" es como se ha definido anteriormente.

Los grupos arilo representados por R y también
los constituyentes arilo de los grupos aralcoholo y aral-
queno, son preferiblemente fenilo. Estos grupos arilo
20 pueden estar sustituidos ellos mismos por uno o más grupos
alcoholo, como se ha definido anteriormente.

Los grupos heterocíclicos representados por
R pueden ser, por ejemplo, grupos heterocíclicos que con-
tienen nitrógeno, tales como piridilo.

25 Ejemplos de posibles sustituyentes en el gru-
po R de los ácidos carboxílicos RCOOH, incluyen halógeno,
hidroxi, alcoxi (y, preferiblemente, grupos alcoxi infe-
rior derivados de los grupos alcoholo inferior definidos
anteriormente), e hidroxi esterificado, en particular hi-
30 droxi esterificado con un ácido $R^1\text{COOH}$, en el que R^1 es al

1 cohilo inferior como se ha definido anteriormente.

Una clase de compuestos de acuerdo con la invención, particularmente preferidos, son aquellos en los que uno o más de los radicales acilo representados por R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 , derivan de ácidos que en su forma libre o esterificada poseen actividad colerética, hipocolesterolémica o hipolipémica. Ejemplos de tales ácidos son el ácido nicotínico, el ácido cafeico, el ácido acetilferúlico y el ácido 2-(para-clorofenoxi)-2-metil-propiónico.

20 Los compuestos de las fórmulas III y IV que son ésteres, pueden ser preparados de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, por reacción de catequina, epicatequina o un cetal de catequina o epicatequina, con un agente acilante apropiado, por ejemplo, un anhídrido de ácido o un cloruro de acilo, preferiblemente en presencia de un disolvente aprótico polar, tal como, por ejemplo, piridina o dioxano. La reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente o a una temperatura superior, de acuerdo con la reactividad del agente acilante.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, los compuestos de la fórmula III pueden prepararse a partir de catequina, a partir de epicatequina o a partir de un compuesto de la fórmula IV, en la que R_6 y R_7 son hidrógeno, por reacción con una cetona, en presencia de un catalizador ácido.

25 Como se ha indicado anteriormente, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden epicatequina y/o uno o más cetales o ésteres de catequina o de epicatequina, farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención

30

1 proporciona, también, métodos para producir tales composi-
ciones que comprenden llevar los ingredientes activos an-
teriormente mencionados, a una forma adecuada para la ad-
ministración, por ejemplo, mezclándolos con un excipiente
5 farmacéuticamente aceptable.

La forma galénica particular de las composi-
ciones de la invención, depende de la vía de administra-
ción pretendida, y tales formas pueden ser amorfas o pue-
den estar en forma de unidades de dosis configuradas. Los
10 ejemplos incluyen líquidos estériles adecuados para la ad-
ministración parenteral y formas adecuadas para la adminis-
tración oral (por ejemplo, tabletas, cápsulas, confites,
soluciones o suspensiones).

Al formular composiciones de acuerdo con la
15 invención, se puede utilizar una amplia gama de excipien-
tes, cuya naturaleza depende, como es natural, del modo de
aplicación pretendido para la composición. Ejemplos inclu-
yen agentes de conservación y agentes tamponadores, espe-
santes, de suspensión, estabilizadores, humectantes, emul-
20 sificantes, colorantes y aromatizantes. Ejemplos específi-
cos de excipientes adecuados incluyen polímeros carboxivi-
nílicos, propilenglicol, alcohol etílico, agua, alcohol ce-
tílico, triglicéridos vegetales saturados, esteres de áci-
dos grasos y propilenglicol, trietanolamina, glicerina,
25 almidón, lactosa, sacarosa, sorbita de celulosa, bentoni-
ta, celulosa, metil-celulosa, carboximetil-celulosa, sul-
fato de laurilo, fosfato bicálcico, sílice en polvo, dióxido
de titanio, lecitina, carbonato magnésico, estearato
magnésico, etc.

30 El aislamiento de la epicatequina y la prepa-

1 ración de los compuestos de acuerdo con la presente inven-
ción, se describirán ahora con más detalle en los siguien-
tes ejemplos:

5 Ejemplo 1.

Aislamiento de la epicatequina.

35 kg de corteza de Aesculus hippocastanum L.
se extrajeron varias veces con 80 litros de alcohol en a-
10 gua al 50%. De los extractos hidroalcohólicos reunidos, se
eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Segui-
damente, se extrajo el concentrado repetidamente con ace-
tato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se concentra-
ron bajo presión reducida hasta un volumen de aproximada-
15 mente 20 litros. A continuación, el concentrado se vertió
en 100 litros de hexano, con vigorosa agitación mecánica.

Después de filtración y de secado, se obtu-
vieron 1,2 kg de catequinas brutas, los cuales, por cris-
talización repetida en alcohol, proporcionaron 130 g de
20 epicatequina pura.

Punto de fusión: 236 - 238°C con descomposi-
ción $[\alpha]_{\text{Hg}} = -692$ (7% en etanol).

25 Ejemplo 2.

Acetónidos de epicatequina.

6 g de epicatequina se disolvieron en 50 ml
de acetona, con agitación, a una temperatura de 0°C. A tra-
vés de la solución se hizo burbujear cloruro de hidrógeno
30 gaseoso, durante 1 minuto, y finalmente la mezcla de reac-

1 ción se vertió en 500 ml de solución al 5% de bicarbonato
sódico, y se extrajo repetidamente con 100 ml de acetato
de etilo.

5 Las fases orgánicas reunidas se concentraron
hasta 50 ml y se vertieron en 5 volúmenes de cloroformo.
Después de haber filtrado y secado el precipitado, se ob-
tuvieron 3,8 g de acetónidos en forma de polvo amorfo blan-
co. (Encontrado: C, 65,50; H, 5,32; $C_{18}H_{18}O_6$ requiere:
10 C, 65,45; H, 5,45).

Ejemplo 3.

Triacetato de acetónido de catequina

15 5 g de acetónido de catequina se disolvieron
en 25 ml de piridina y se añadieron a la solución 25 ml
de anhídrido acético, dejándose a ésta que reaccionara du-
rante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de
reacción se vertió subsiguientemente, con agitación mecá-
nica, en 500 ml de agua a 4-5°C. El precipitado obtenido
20 se filtró y se lavó con agua hasta neutralidad. Por crista-
lización en una mezcla de isopropanol y agua, se obtuvieron
5 g de triacetato de acetónido de catequina. El producto
fundía a 120-122°C. (Encontrado: C, 63,12; H, 5,30;
25 $C_{24}H_{24}O_9$ requiere: C, 63,16; H, 5,26).

Ejemplo 4.

Penta-acetato de catequina

30 La reacción se realizó de la manera descrita
en el Ejemplo 3, pero partiendo de 5 g de catequina. Se ob

1 tuvieron 5 g de pentaacetato de catequina, que fundían a 131-132°C. (Encontrado: C, 59,87; H, 4,82; $C_{25}H_{24}O_{11}$ requiere: C, 60; H, 4,8).

5 Ejemplo 5.

Pentanicotinato de epicatequina

2,5 g de epicatequina se disolvieron en 25 ml de piridina y se añadieron a la solución 25 g de anhídri
10 do nicotínico disueltos en 100 ml de piridina. La solución se calentó con agitación en un baño controlado termostáticamente a 100°C, durante 12 horas. Seguidamente, se concentró a vacío hasta sequedad la mezcla de reacción, y el residuo se purificó por medio de precipitación repetida en
15 una mezcla de acetona/hexano. Se obtuvieron 5,2 g de pentanicotinato de epicatequina. (Encontrado: C, 66,22; H, 3,48; N, 8,52; $C_{45}H_{29}N_5O_{11}$ requiere: C, 66,26; H, 3,56; N, 8,59).

20 Ejemplo 6

Pentacafeato de catequina

Se disolvieron 1,8 g de catequina en 30 ml de dioxano. Esta solución se vertió en una suspensión de
25 6 g de cloruro del ácido tionilcafeico en 20 ml de piridina. La mezcla se dejó reaccionar durante la noche a la temperatura ambiente y, seguidamente, se vertió con agitación en 500 ml de agua a 4-5°C.

30 A continuación, la totalidad del producto se extrajo repetidamente con cloroformo, y las fases orgáni-

cas combinadas se lavaron en contracorriente con agua fría hasta neutralidad. Después de evaporación hasta sequedad se obtuvieron 5 g de un producto amorfo. (Encontrado: C, 65,39; H, 3,9; $C_{60}H_{44}O_{21}$ requiere: C, 65,45; H, 4).

Ejemplo 7

Penta-acetilferulato de epicatequina

5 g de epicatequina se disolvieron en 30 ml de piridina y la solución se vertió en una suspensión constituida por 30 g del cloruro del ácido acetilferúlico en 100 ml de piridina. La mezcla se dejó reaccionar durante 48 horas a la temperatura ambiente y, seguidamente, se vertió, con agitación mecánica, en 1.000 ml de agua a 4-5°C. El producto se extrajo repetidamente con cloroformo y las fases orgánicas reunidas se lavaron en contracorriente, hasta neutralidad con agua a 4-5°C.

A continuación, el residuo se recogió con 100 ml de acetona y el filtrado se vertió con agitación en 500 ml de hexano. Después de filtrar el precipitado y de secarlo, se obtuvieron 13 g de pentaacetilferulato de epicatequina, en forma de polvo blanco amorfo. (Encontrado: C, 65,15; H, 4,69; $C_{75}H_{64}O_{26}$ requiere: C, 65,22; H, 4,64).

Ejemplo 8

Penta-2-(para-clorofenoxi)-2-metilpropionato de catequina

5,2 g de catequina se disolvieron en 30 ml de dioxano y la solución se vertió en una suspensión de 25 g

1 de cloruro del ácido 2-(para-clorofenoxi)-2-metil propióni
co en 100 ml de piridina. La mezcla se dejó reaccionar du-
rante la noche a 40°C y, seguidamente, se vertió, con agi-
tación, en 800 ml de agua a 4-5°C. A continuación se efec-
5 tuaron extracciones repetidas con cloroformo, y las fases
orgánicas se lavaron en contracorriente con agua a 4-5°C,
hasta neutralidad y, seguidamente, se concentraron hasta
sequedad. Se obtuvieron 12 g de polvo blanco amorfo.
(Encontrado: C, 69,3; H, 5,12; Cl, 3,16; C₆₅H₅₉ClO₁₆ re-
10 quiere: C, 69; H, 5,22; Cl, 3,14).

La actividad farmacológica de los compuestos
de acuerdo con la presente invención, se ilustra por los
siguientes ensayos:

15 A. Actividad colerética

La actividad colerética se determinó de acuer-
do con la técnica descrita por R. Lambert en "Surgery of
the Digestive System in the Rat", 1965. Se utilizaron ra-
tas "Sprague Dawley" de un peso medio de 230 g. Los produc-
20 tos fueron inyectados intraperitonealmente, en la dosis de
100 mg/kg, midiéndose seguidamente, de hora en hora, has-
ta 4 horas después de la administración, el volumen de la
bilis y el correspondiente residuo seco. Se encontró que
el peracetilferulato de epicatequina y de catequina aumen-
25 taban el volumen de la bilis un 38% y un 64% respectiva-
mente, y aumentaban el residuo seco de la bilis en un 35%
y un 36% respectivamente, en comparación con los valores
basales. Estos aumentos son significativos.

30 B. Actividad sobre el metabolismo de los lípi

1 dos

1. Actividad hiperlipémica a partir de aceite de oliva

5 La actividad hiperlipémica se determinó en ratas de Sprague Dawley de un peso medio de 160 g, en las cuales se había inducido hiperlipemia mediante la administración de 20 ml/kg de aceite de oliva, por vía oral, en animales que habían sido mantenidos en ayuno durante 16 ho-
10 ras. Se efectuaron dos tratamientos con los productos bajo examen (sobre grupos de 18 animales), el primero 2 horas antes de la administración de aceite de oliva, y el se-
15 gundo 2 horas después. Las dosis se administraron por vía oral y eran iguales a 100 mg/kg. Las ratas se sacrificaron 2 horas después del tratamiento final, y se determinaron los triglicéridos en el plasma, mediante el método colorimétrico de SIGMA CHEM CO. Se encontró que la epicatequina y la pernicotinilcatequina disminuían significativamente la concentración de triglicéridos en el plasma, en un 42%
20 y un 27% respectivamente, en comparación con los testigos.

2. Hiperlipemia debida al Triton

25 Se indujo hiperlipemia mediante la administración endovenosa de 225 mg/kg de Triton WR 1339 disueltos en solución fisiológica a ratas Sprague Dawley de un peso medio de 200 g, las cuales habían sido mantenidas en ayuno durante 24 horas.

30 Los productos bajo examen se inyectaron por vía intraperitoneal, en la dosis de 100 mg/kg, de los cuales se inyectaron 50 mg/kg inmediatamente después de la ad

1 ministración del Triton, y 50 mg/kg al cabo de 4 horas. Después de 4 horas adicionales, se sacrificaron los animales y se determinaron el colesterol y los triglicéridos en el plasma.

5 Se encontró que la pernicotinilcatequina y la peracetilcatequina disminuían significativamente la concentración de colesterol en un 21,1% y un 16,3% aproximadamente, y la de los triglicéridos en un 28,7% y un 23,1% respectivamente, en comparación con los testigos.

10

3. Metabolismo de los lípidos en la rata normalmente alimentada

Los ensayos se efectuaron sobre ratas Sprague Dawley de un peso medio de 200 g, que eran normales en lipemia y a las que se habían administrado los productos por vía intraperitoneal, en una única dosis de 100 mg/kg. Al
15 cabo de 2 horas se sacrificaron los animales y se determinaron los ácidos grasos libres en el plasma. Se encontró que el acetónido de catequina y la pernicotinilcatequina
20 disminuían significativamente la concentración de los ácidos grasos libres en un 25,8% y un 13,1% respectivamente, en comparación con los testigos.

25 C. Comparación de la actividad colerética e hipolipémica de los compuestos de acuerdo con la invención y de la catequina

1. Actividad colerética - Administración oral

30 Las actividades coleréticas de la catequina y de la epicatequina se determinaron de la manera descrita

1 en el párrafo A anterior, a excepción de que las sustancias
bajo ensayo se administraron por vía oral en la proporción
de 200 mg/kg.

5 De los resultados mostrados en la Tabla 1,
puede verse que la epicatequina tiene una actividad cole-
rética notablemente mayor que la catequina y, además, que
el efecto colerético es de una mayor duración.

10 2. Actividad colerética - Administración in
tra-peritoneal

Las actividades coleréticas de la catequina y
del pentacetilferulato de catequina se determinaron de la
manera descrita en el párrafo A anterior.

15 De los resultados mostrados en la Tabla 2,
puede verse que el penta-acetilferulato de catequina tie-
ne una acción colerética notable cuando se administra por
vía oral, como se determina por la medida del volumen de
bilis y de su contenido de residuo seco, tres horas des-
pués del tratamiento, mientras que la catequina exhibe un
20 efecto colerético carente de importancia estadísticamente.

3. Efecto hipolipémico - Efecto sobre la hi-
perlipemia inducida con aceite de oliva

25 La actividad hipolipémica de la catequina y
de la epicatequina se determinó de la manera descrita en
el párrafo B1 anterior.

30 Como puede verse por los resultados dados en
la Tabla 3, la epicatequina tiene un notable efecto hipo-
lipémico, mientras que la catequina no tiene un efecto hi-
polipémico significativo estadísticamente, cuando se admi-

1 nistra en condiciones similares.

D. Toxicidad

Catequina DL₅₀ más de 2000 mg/kg por vía oral

5 DL₅₀ más de 1000 mg/kg i.p.

Pentaacetilferulato

de catequina DL₅₀ más de 1000 mg/kg i.p.

10 Las siguientes formulaciones son ejemplos de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención.

1. Tabletas recubiertas con azúcar

Peracetilferulato de catequina 150 mg

15 Excipientes (fécula de maíz, lactosa, talco, estearato magnésico, alginato sódico, azúcar, goma arábiga, carbonato magnésico) cantidad suficiente 450 mg

2. Tabletas

20 Epicatequina 100 mg

Excipientes (fécula, lactosa) cantidad suficiente 400 mg

3. Cápsulas

25 Epicatequina 200 mg

Excipientes (lactosa, estearato magnésico) cantidad suficiente 250 mg

4. Cápsulas de gelatina blanda

30 Peracetilferulato de catequina 200 mg

1	Excipientes (aceite vegetal, aceites vegetales hidrogenados, cera de abejas, lecitina de soja, gelatina blanda de recubrimiento), cantidad suficiente	500 mg
5	5. <u>Jarabe</u>	
	Epicatequina	2 g
10	Excipientes (propilenglicol, polietilenglicol 400, lecitina de soja, polímero carboxi <u>v</u> inílico, trietanolamina, agua purificada) cantidad suficiente	100 g

15

20

25

30

30 25 20 15 10 5 TABLA 1 - ACTIVIDAD COLERETICA EN LA RATA DESPIERTA

Tratamiento	Volumen de bilis (ml)			Residuo seco (mg)		
	Antes del tratamiento	2 horas después del tratamiento	3 horas después del tratamiento	Antes del tratamiento	2 horas después del tratamiento	3 horas después del tratamiento
Catequina 200 mg/kg por vía oral	0,79±0,02	0,84±0,02* (+ 13)	0,81±0,03	16,0±0,60	18,2±0,37* (+ 21)	16,6±0,81
Epicatequina 200 mg/kg por vía oral	0,65±0,07	1,02±0,07* (+ 59)	0,89±0,09* (+ 39)	12,4±1,81	18,1±2,0* (+ 46)	16,5±2,13* (+ 33)

* Significativamente diferentes (P < 0,05) del valor medio antes del tratamiento de acuerdo con el ensayo "t" de Student

Las cifras entre paréntesis indican el porcentaje de aumento en comparación con el valor antes del tratamiento.

TABLA 2 - ACTIVIDAD COLERETICA EN LA RATA DESPIERTA

Tratamiento	Volumen de bilis (ml)		Residuo seco (mg)	
	Antes del tratamiento	3 horas después del tratamiento	Antes del tratamiento	3 horas después del tratamiento
Catequina 100 mg/kg i.p.	0,54±0,11	0,62±0,08 (+ 15)	8,0±1,60	10,0±4,20 (+ 25)
Pentaacetilferulato de catequina 100 mg/kg i.p.	0,53±0,06	0,88±0,05* (+ 66)	11,5±1,10	15,6±0,60* (+ 36)

*Significativamente diferente (P < 0,05) del valor medio antes del tratamiento de acuerdo con el ensayo "t" de Student.

Las cifras entre paréntesis indican el porcentaje de aumento en comparación con el valor antes del tratamiento.

TABLA 3 - EFECTO SOBRE LA HIPERLIPEMIA INDUCIDA CON ACEITE DE OLIVA

Tratamiento	Dosis mg/kg por vía oral	Nº de animales	Triglicéridos mg/100 ml
Testigos (agua)	-	18	171,5±18,6
Catequina	100	18	120,7±17,6 (- 30)
Epicatequina	100	18	98,6±12,0* (- 42)

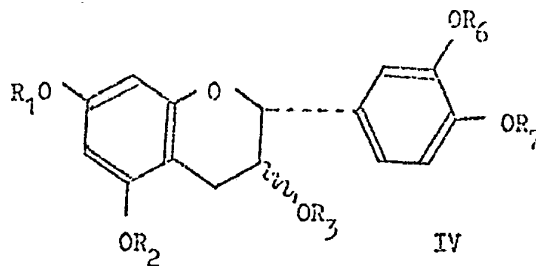
*Significativamente diferente ($P < 0,02$) del valor medio de los testigos, de acuerdo con el ensayo "t" de Student

Las cifras entre paréntesis indican el porcentaje de reducción en comparación con los testigos.

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1^a.- Un procedimiento para producir ésteres de catequina o epicatequina de la fórmula general IV



en la que por lo menos uno de entre R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 representan un grupo acilo seleccionado de entre grupos nicotinilo, cafeilo, acetilferulilo y 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropionilo, y cada uno de los demás representa un grupo acilo o un átomo de hidrógeno, y $-OR_3$ está en la configuración α o β , procedimiento que comprende esterificar catequina o epicatequina.

2^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que todos los sustituyentes R_1 a R_7 se seleccionan de entre los grupos mencionados.

3^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que todos los sustituyentes R_1 a R_7 son iguales.

1 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,
en el que en calidad de agentes acilantes se utiliza halo
genuro o anhídrido de ácido de los ácidos nicotínico,
5 caféico, acetilferúlico o 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropió
nico.

 5ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones
1ª a 4ª precedentes, en el que el halogenuro o anhídrido
de ácido es de ácido nicotínico y el compuesto que se some
te a esterificación es epicatequina.

10 6ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones
1ª a 4ª precedentes, en el que el halogenuro o anhídrido
de ácido es de ácido caféico y el compuesto que se somete
a esterificación es catequina.

15 7ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones
1ª a 4ª precedentes, en el que el halogenuro o anhídrido
de ácido es de ácido acetilferúlico y el compuesto que se
somete a esterificación es catequina.

20 8ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones
1ª a 4ª precedentes, en el que el halogenuro o anhídrido
de ácido es de ácido acetilferúlico y el compuesto que se
somete a esterificación es epicatequina.

25 9ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones
1ª a 4ª precedentes, en el que el halogenuro o anhídrido
de ácido es de ácido 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico y
el compuesto que se somete a esterificación es catequina.

 10ª.- UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR ESTERES DE
CATEQUINA O EPICATEQUINA.

30

26048



1

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

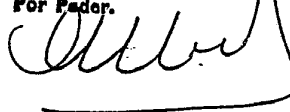
Esta Memoria consta de veintidós hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 28.ABR.1978

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder.



10

15

20

25

30