

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO <b>459076</b>	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION <b>24-5-77</b>	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
------------------------------	----------	---------

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

54 TITULO DE LA INVENCION  "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIOSMINA"
--

71 SOLICITANTE (S)  MERCK QUIMICA S.A.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  Carretera Nacional 152 KM. 19 MOLLET DEL VALLES (Barcelona)
--

72 INVENTOR (ES)  Dr. D. HANS-WALTER VORGTLANDER
--

73 TITULAR (ES)  MERCK QUIMICA S.A.
---

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

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La flavona diosmina (=5,7,3'-trihidroxi-4-metoxi-flavona-7-rutinosido) repartida en la naturaleza, pero que en su forma aislada solo se encuentra en pequeñas cantidades. Según recientes investigaciones es más fuertemente activa contra la permeabilidad capilar que otros bioflavonoides, como por ejemplo la rutina y la hesperidina. Además tiene reacciones antihemorrágicas y se utiliza con éxito en dismenorreas (ginecología).
- 5.
10. Hasta ahora se han descrito gran número de procedimientos para producir diosmina desde su fácilmente alcanzable 2,3-dihidroglicosido (=hesperidina). Estos procedimientos se basan en oxidaciones (por ejemplo con yodo) o dehidrogenaciones (por ejemplo con dióxido de selenio).
15. El yodo tiene la desventaja de que, aparte de la deseada oxidación en los átomos de carbono 2 y 3, muy a menudo pueden producirse sustituciones. Así, por ejemplo, se obtiene en la oxidación con yodo (según Proc. Indian Acad. Sci. 30, 151-162, 1949, N. Narasimhagharí y T. R. Seshadri, F.A.S.c.)
20. una diosminayodo bien cristalizada, con punto de fusión de 203°C.  $SeO_2$  tiene las conocidas desventajas, de que la diosmina se puede librar de restos de selenio solo con grandes dificultades. Además debe contarse con roturas de uniones glicósidas. El método clásico de la creación de un
25. doble enlace entre C-2 y C-3 mediante sustitución con bromo y seguidamente saponificación alcalina, generalmente conduce a bajos rendimientos. Es muy difícil la total eliminación del bromo.

El nuevo procedimiento objeto de la presente in-

vención evita estas desventajas, realizando la bromación con el estable perbromuro de 2-carboxietiltriphenilfosfonio. Este método de bromación tiene la sorprendente ventaja, de que los dos protones en posición (C-3),  $\alpha$  respecto al carbonilo, posiblemente el axial es substituido estereoespecíficamente, el cual puede conducir por saponificación a una transeeliminación con el protón terciario del C-2, liberándose un mol de HBr y creándose como consecuencia un doble enlace entre 2 y 3, resultando especialmente ventajoso para ello el uso del terbutilato de potasio. Los rendimientos son del 80%, respecto a la hesperidina, por encima de los citados generalmente. El procedimiento es técnicamente sencillo y con mejores rendimientos y, en consecuencia, resulta más económico que los descritos anteriormente.

La diosmina así obtenida está libre de hesperidina y bromo, después de una sola recristalización en dimetilsulfóxido o agua y piridina, tiene un punto de fusión de aprox. 275°C, presenta en etanol los esperados máximos en 255, 268 y 345  $\mu$ m y es también en el espectro IR idéntica a la auténtica diosmina. Por reducción con magnesio en ácido clorhídrico resulta el típico color rojo anaranjado de las flavonas.

Con el objeto de facilitar la explicación se dan a continuación algunos ejemplos ilustrativos de la invención, sin carácter limitativo de la misma.

#### Ejemplo 1.

10,0 g. de hesperidina acetilada (punto de fusión 160°C) no es necesario utilizar hesperidinaoctaacetato puro (176°C) es decir el grupo 5-OH de la hesperidina puede no

estar acetilado o, si lo está, de una manera incompleta, se disuelven en 150 ml de tetrahidrofurano calentado ligeramente y se añaden 10,0 g. de perbromuro de 2-carboxietil-trifenilfosfonio, según Tetrahedron Letters, 6,373 (1975), los cuales se han disuelto previamente en 100 ml de THF. Se agita durante 2 horas a una temperatura de aprox. 30°C. A continuación se filtra y destila el THF a presión atmosférica hasta conseguir un residuo viscoso y amarillento.

A este residuo se le añaden 150 ml. de etanol 96% y 55 ml. de NaOH 15% y 2,2 g de Terbutilato de potasio en etanol. Se obtiene una disolución rojo-anaranjada, que se calienta durante 5 minutos hasta ebullición. Seguidamente se añade el mismo volumen de agua y se acidifica con ácido sulfúrico 10% hasta ph 5-4.

La diosmina precipita en cristales amarillos en forma de estrella, los cuales se recogen al día siguiente sobre una nucha, lavándolos con agua calentada a 60-70°C. El rendimiento es de aprox. 5,3 g. sobre la hesperidina acetilada inicial, lo cual supone un rendimiento teórico del 80%.

#### Ejemplo 2

6,5 g. de hesperidina se suspenden en 150 ml de anhídrido acético, calentándose a reflujo con agitación hasta total disolución, la cual se consigue en 1-2 horas. A continuación se destila la disolución a vacío y al residuo se trata con etanol absoluto, para eliminar todo resto de anhídrido acético y agua. Se disuelve en 150 ml de THF y se sigue como en el ejemplo 1.

La invención, dentro de su esencialidad puede ser

llevada a la práctica en otras formas de realización que las citadas a título de ejemplo y a las cuales alcanzará la misma protección que para las comprendidas en la siguiente nota reivindicatoria:

5.

= . =

N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara nuevo y de propia invención comprende las siguientes reivindicaciones.

10.

1. Procedimiento para la preparación de diosmina caracterizado porque en su realización se hace reaccionar la hesperidina acetato, en un disolvente inerte preferentemente tetrahidrofurano, con perbromuro de 2-carboxietil-trifenilfosfonio para formar el compuesto intermediario

15.

3-bromohesperidinaacetato, el cual en una segunda fase, se saponifica, eliminándose al mismo tiempo HBr y precipitándose la diosmina en forma pura mediante acidificación.

20.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización y en una fase previa la hesperidina se hace reaccionar en ausencia de catalizador, como acetato de sodio, piridina o sales minerales, con anhídrido acético para convertirla en el acetato de partida que se somete al tratamiento posterior definido en la reivindicación 1.

25.

3. Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizada porque en la segunda fase del proceso definido antes, la saponificación de los grupos acétilos y la eliminación de HBr en las posiciones C-2 y C-3 se realiza preferentemente con terbutilato de potasio.

4. Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado porque la saponificación de los grupos aceto-tilo y eliminación de HBr en las posiciones C-2 y C-3 con terbutilato de potasio, se lleva a cabo independientemente de como se ha sintetizado la 3-bromohesperidinaacetato, compuesto intermediario del proceso.

5. Procedimiento para la preparación de diosmina. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

10.

Madrid, a 24 MAYO 1977

p. a.

p. p. JAIME ISERN

~~firmado: JOSE F. NIETO~~