

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.

ES

10	11	12
ES	469101	A1
FECHA DE PRESENTACION		
25 ABR. 1978		

A1

20 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO			52 FECHA			53 PAIS		
Int. Cl. C07D 311/30, C07H 19/24, A61K 31/35								
47 FECHA DE PUBLICIDAD			51 CLASIFICACION INTERNACIONAL			52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
			C07D 311/30/A61K 31/35					
54 TITULO DE LA INVENCION								
PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ETERES HIDROSOLUBLES DE HIDROXIFLAVONAS								
57 SOLICITANTE (ES)								
FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. "FAES"								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE								
LEJONA-LAMIACO.º (Vizcaya)								
58 INVENTOR (ES)								
Aurelio ORJALES VENERO, Ramón MOSQUERA PESTAÑA y Angel RUIZ NOVAL, que han cedido sus derechos a la firma solicitante.								
73 TITULAR (ES)								
FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. "FAES"								
74 REPRESENTANTE								
D. JAIME ISERN CUYÁS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.-								

## MEMORIA DESCRIPTIVA

- La formación de derivados de moléculas orgánicas -- permite a menudo modificar convenientemente diversas características físico-químicas de las mismas, adaptándolas a las necesidades que en algunos casos plantea su --
5. utilización o manejo. Aunque en determinadas ocasiones -- también se ven afectados otros parámetros íntimamente re- lacionados con la estructura química, como puede ser la actividad antimicrobiana en el caso de un antibiótico, --
10. no siempre ésto tiene lugar, permaneciendo inalterados -- en el derivado.

- La solubilidad de un compuesto es muchas veces fac- tor a tener en cuenta para su empleo en el campo terapéu- tico, ya que son numerosos los casos en que la escasa so- lubilidad de un fármaco en disolventes farmacéuticamente
15. aceptables hace imposible su administración al nivel ade- cuado.

- Los tipos de derivados que se eligen en cada caso -- dependen fundamentalmente de la estructura química del --
20. compuesto que se pretende modificar, así como de las ca- racterísticas buscadas para el derivado, las cuales no -- siempre son fáciles de alcanzar ya que, como se sabe, -- frecuentemente pequeñas modificaciones estructurales pue- den conducir a derivados cuyo comportamiento difiere --
25. grandemente en distintos órdenes de la molécula de parti- da.

Quando se trata de conseguir un derivado hidrosolu- ble es usual en la práctica acudir a la formación de una sal apropiada, siempre que el carácter ácido o básico --

del compuesto en cuestión lo permita. Esta posibilidad - no existe si el compuesto carece de dicho carácter ácido o básico; entonces se hace necesario acudir a otro tipo de derivados, que pueden variar mucho de una molécula a otra.

- 5.
- Por otra parte, la presencia de varios grupos funcionales iguales en una molécula puede plantear problemas cuando se pretende formar derivados a través de ellos, pues el entorno influye sensiblemente en su reactividad química individual, siendo predominante la interacción con los átomos más próximos, debilitándose grandemente a medida que la distancia entre átomos es mayor. La interacción más frecuente en compuestos orgánicos con grupos hidroxilo es el denominado enlace por puente de hidrógeno, mediante el cual el par electrónico libre del átomo de oxígeno es compartido en una cierta extensión por un átomo de hidrógeno. Este tipo de enlace también es posible entre átomos de dos moléculas, como sucede en el ácido acético, y se denomina enlace por puente de hidrógeno intermolecular. Este se diferencia del intramolecular, entre otras cosas, porque dicho enlace se debilita a medida que el compuesto se va llevando a un grado de dilución mayor, llegando incluso a un extremo en que prácticamente deja de existir. El enlace por puente de hidrógeno intramolecular, en cambio, no sufre esas variaciones en las condiciones señaladas, pero se puede modificar su fuerza o llegar a hacerlo desaparecer si se selecciona para el compuesto un disolvente que reúna las características necesarias para ello.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- Cuando en una molécula existen varios grupos funcionales iguales, estando algunos de ellos más ligados a su entorno que los otros, el comportamiento químico suele ser distinto en cada caso. Así, la acetilación de dihidroquercetina, en determinadas condiciones de reacción -
5. conduce a un producto identificado como tetraacetato de dihidroquercetina, permaneciendo sin acetilar el grupo - hidroxilo de la posición 5 de la molécula, lo cual se explica por la existencia de un enlace por puente de hidrógeno entre dicho grupo hidroxilo y el carbonilo de la posición 4. Otras condiciones de trabajo son necesarias para llegar al pentaacetato de dihidroquercetina, aunque - éste generalmente se obtiene acompañado del tetraderivado. Otro ejemplo lo tenemos en la preparación de ésteres nicotínicos de la hesperidina, reacción que, según las -
10. condiciones empleadas, conduce al octa-, hexa- tetra- o trinicotinato cuando se adiciona hesperidina al cloruro de nicotinoilo empleando piridina o piridina-cloroformo como disolvente.
15. Cuando se pretende preparar éteres de algunos flavonoides se manifiestan marcadamente las diferencias de -- reactividad de los distintos grupos hidroxilo, siendo necesario, de todos modos, emplear unas condiciones de trabajo críticas para poder llegar a los derivados deseados, ya que la reactividad de algunos de ellos puede resultar exaltada y con ello dar origen a otros compuestos diferentes o mezclas más o menos complejas.
20. La presente invención se relaciona con la preparación de éteres de flavonoides con grupos hidroxilo y, más con
- 25.

- cretamente, con los casos en que el flavonoide es una --  
 5,3'-dihidroxi-flavona, pudiendo existir un hidroxilo --  
 adicional en la posición 7, libre o unido a un radical --  
 orgánico. Estos derivados, desde el punto de vista farma  
 5. cológico, mantienen las características de "vitamina P"  
 de los compuestos a partir de los cuales se obtienen. En  
 esencia, el procedimiento consiste en el tratamiento de  
 los compuestos señalados con un derivado de alquilo o un  
 derivado de alquilo sustituido, en un medio preferente--  
 10. mente acuoso, siendo la temperatura y el tiempo de calen  
 tamiento factores críticos y selectivos de la naturaleza  
 química de los productos de reacción.

- Los siguientes ejemplos se ofrecen a título ilustra  
 tivo y no han de ser interpretados como limitativos de --  
 15. la presente invención, ya que son posibles muchas varian  
 tes de los mismos, sin apartarse del espíritu del alcan  
 ce de la invención.

EJEMPLO 1.-

- En un matraz de reacción de vidrio, provisto de re-  
 20. frigerante para reflujo, termómetro, camisa calefactora  
 y un sistema de agitación, se introducen 100 litros de --  
 disolución acuosa de hidróxido potásico 0,5 N y, a conti  
 nuación, agitando, 4,5 Kg. de diosmina. Cuando la disolu  
 ción se completa se añaden 2,5 litros de 2-bromo-etanol,  
 25. al ritmo necesario para que el tiempo de adición sea de  
 90 minutos. Se calienta la mezcla a reflujo durante un --  
 período de tiempo no superior a las cuatro horas y enton  
 ces se deja enfriar hasta unos 40-50°C. Se lleva a cabo  
 una destilación a presión reducida y el residuo se lava  
 30. tres veces con etanol absoluto. Los líquidos de lavado,

- se concentran a 1/3 del volumen inicial y el concentrado se deja enfriar. El sólido formado se separa por filtración con ayuda de vacío. Después de recristalizado se obtiene un compuesto con punto de fusión 159-161<sup>o</sup> C y cuyo espectro UV muestra máximos a 252 y 340nm.
- 5.

EJEMPLO 2.-

- En un matraz de fondo redondo, provisto de refrigerante, sistema de calefacción, termómetro y agitador, se introducen 6 Kg. de 3',5-7-trihidroxi-4'-metoxiflavona - disueltos en la cantidad mínima de disolución acuosa de hidróxido sódico 5N, agregando entonces 4,2 litros de --
10. 2-cloro-etanol, disueltos en 50 litros de agua, poco a poco y agitando, comenzando a calentar la mezcla de reacción, que al final de la adición debe haber alcanzado --
15. los 70<sup>o</sup>C. Se mantiene esta temperatura durante dos horas para, al cabo de este tiempo, proceder a destilar la mezcla hasta que se tenga en el matraz un jarabe espeso. Se agregan entonces 50 litros de acetona y se repite la destilación. El residuo se agita con 100 litros de acetona
20. durante dos horas, se filtra y los filtrados se concentran a sequedad a presión reducida. El producto recristalizado muestra un espectro UV con máximos a 269 y 341 nm.

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones en detalle en --
25. cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo -- que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre "Procedimiento de preparación de éteres hidroso
- 30.

lubles de hidroxiflavonas",

N O T A

5.

Hecha la descripción del presente invento lo que se declara como nuevo y de propia invención comprende las reivindicaciones siguientes:

10.

1.- Procedimiento de obtención de éteres hidrosolubles de hidroxiflavonas, caracterizado porque se hace reaccionar en un medio adecuado una hidroxiflavona con un haluro de alquilo sustituido.

15.

2.- Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado porque el medio de reacción es una disolución acuosa de un hidróxido alcalino.

20.

3.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la disolución acuosa de hidróxido alcalino tiene una normalidad comprendida entre 0,5 y 5.

25.

4.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el hidróxido alcalino es hidróxido sódico e hidróxido potásico.

5.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el haluro de alquilo sustituido es un haloalcohol.

6.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el haloalcohol es 2-cloro-etanol y 2-bromo-etanol.

7.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el tiempo de reacción está comprendido entre 1 y 8 horas.

5. 8.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción está comprendida entre 30 y 90° C.

10. 9.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la hidroxiflavona es la 5,7,3'-trihidroxi-4'-metoxiflavona.

10.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la hidroxiflavona es el 7-ramnoglucósido de la 5,7,3'-trihidroxi-4'-metoxiflavona.

15. 11.- Procedimiento de obtención de éteres hidrosolubles de hidroxiflavonas.

Según se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de 8 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 25 ABR. 1978

20. FABRICA ESPAÑOLA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS, S.A. "FAES"

p.a.

JAIMESERN

P.P.

Firmado: JOSE F. NIETO