

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 213**

51 Int. Cl.:

C07H 1/00 (2006.01)

C07H 17/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2016 PCT/EP2016/052165**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16124585**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2016 E 16702557 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3253772**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de diosmina**

30 Prioridad:

03.02.2015 EP 15153537

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.01.2021

73 Titular/es:

HEALTHTECH BIO ACTIVES, S.L.U. (100.0%)

Diagonal, 549 5

08029 Barcelona, ES

72 Inventor/es:

LÓPEZ CREMADES, FRANCISCO JAVIER

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 803 213 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).

obtener diosmina con un nivel de pureza aceptable como se requiere, por ejemplo, en la Farmacopea Europea, donde el contenido máximo de yodo permitido es de 1000 ppm(0,1 %).

En los procedimientos descritos hasta ahora, la eliminación de yodo o bromo requiere siempre condiciones básicas, ya sea por tratamiento con soluciones alcalinas hidroalcohólicas o, alternativamente, con bases orgánicas, tales como la morfolina o piridina.

Así, por ejemplo, en la solicitud de patente alemana DE2602314-A1 se describe un procedimiento para preparar diosmina donde la hesperidina se acetila primero usando anhídrido acético, para proteger los grupos hidroxilo. La hesperidina acetilada obtenida se aísla y, posteriormente, se oxida por tratamiento con bromo en un solvente tal como acetato de etilo, cloruro de etileno o ácido acético. Las etapas finales de deshidrobromación y desacetilación se realizan en una solución alcalina hidroalcohólica, concretamente mediante tratamiento con una mezcla de metanol e hidróxido de sodio acuoso. La diosmina bruta obtenida de este modo se recristaliza, por ejemplo, disolviéndola en una solución de hidróxido de sodio en una mezcla de agua/metanol/piridina, y posteriormente acidificando con ácido acético para precipitar diosmina.

En la solicitud de patente española ES440427 se describe un procedimiento donde la hesperidina se acetila también primero con anhídrido acético, usando piridina como catalizador, y posteriormente se broma con N-bromosuccinimida en ácido acético y en presencia de peróxido de bezoilo. Las etapas finales de deshidrobromación y desacetilación se realizan también mediante tratamiento con una solución alcalina hidroalcohólica, usando una mezcla de etanol e hidróxido de sodio acuoso.

Alternativamente, en la patente italiana IT1150612-B se sugiere el uso de un catalizador de transferencia de fase para lograr una deshidrobromación y desacetilación completas usando condiciones más suaves. Por lo tanto, según este procedimiento, la hesperidina acetilada se broma primero con bromo en 1,2-dicloroetano, y la siguiente etapa de deshidrobromación y desacetilación se realiza en un sistema bifásico benceno/agua o tolueno/agua usando sulfato de n-tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase.

Otros procedimientos descritos en la técnica anterior se refieren a la preparación de diosmina por halogenación/deshidrohalogenación de hesperidina no protegida, realizando la reacción en un solvente orgánico débilmente básico, preferentemente piridina, como se describe en la patente alemana DE2740950-A1.

De manera similar, en la solicitud de patente belga BE904614-A1 se describe que, como alternativa al uso de piridina como solvente, la hesperidina se puede yodar usando un solvente orgánico inerte, tal como dimetilformamida o dimetilsulfóxido, pero que contiene una cierta cantidad de base para permitir la eliminación de yodo.

En la solicitud de patente internacional WO00/11009-A2 se describe un procedimiento para obtener diosmina con bajo contenido de yodo haciendo reaccionar hesperidina con yodo en piridina que contiene cantidades catalíticas de una base mineral, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de calcio. El contenido de yodo residual puede reducirse aún mediante el tratamiento del producto final con morfolina.

Otro procedimiento para obtener flavonas tales como la diosmina se describe en la solicitud española ES 8506690 A1, donde las flavanonas se convierten en flavonas mediante el uso de yodo en una solución alcohólica salina. La posterior purificación se lleva a cabo en presencia de hidróxido de sodio.

Por lo tanto, a pesar de las diferentes alternativas propuestas hasta ahora en el estado de la técnica, la preparación de diosmina sigue siendo un desafío, especialmente para obtenerla con bajo contenido de yodo y/o bromo y mediante el uso de un procedimiento económico e industrialmente factible.

Particularmente, de una forma u otra, todos los procedimientos propuestos requieren el uso extensivo de diferentes solventes orgánicos y, por lo tanto, la diosmina obtenida contiene inevitablemente solventes orgánicos residuales, lo que no es deseable para su uso como fármaco. Además, el uso industrial de solventes orgánicos siempre es problemático, ya que implican un alto impacto ambiental y también riesgos potenciales para la salud laboral de los trabajadores, además de un aumento en el coste de fabricación.

Por lo tanto, sería deseable desarrollar un procedimiento alternativo para fabricar diosmina de alta pureza, especialmente con bajo contenido de yodo y/o bromo, y evitando el uso de solventes orgánicos.

OBJETO DE LA INVENCION

60

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de diosmina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

5 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de diosmina a partir de hesperidina que comprende las siguientes etapas:

- a) acilación de hesperidina con el anhídrido de un ácido carboxílico C₂-C₄;
- 10 b) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa a) con un halógeno seleccionado de yodo y bromo en medio acuoso;
- c) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa b) con una base inorgánica para alcanzar un valor de pH en el intervalo de 3.5-6.5;
- d) desacilación de la diosmina acilada obtenida en la etapa c) por tratamiento con una base inorgánica, en particular una solución acuosa de una base inorgánica;

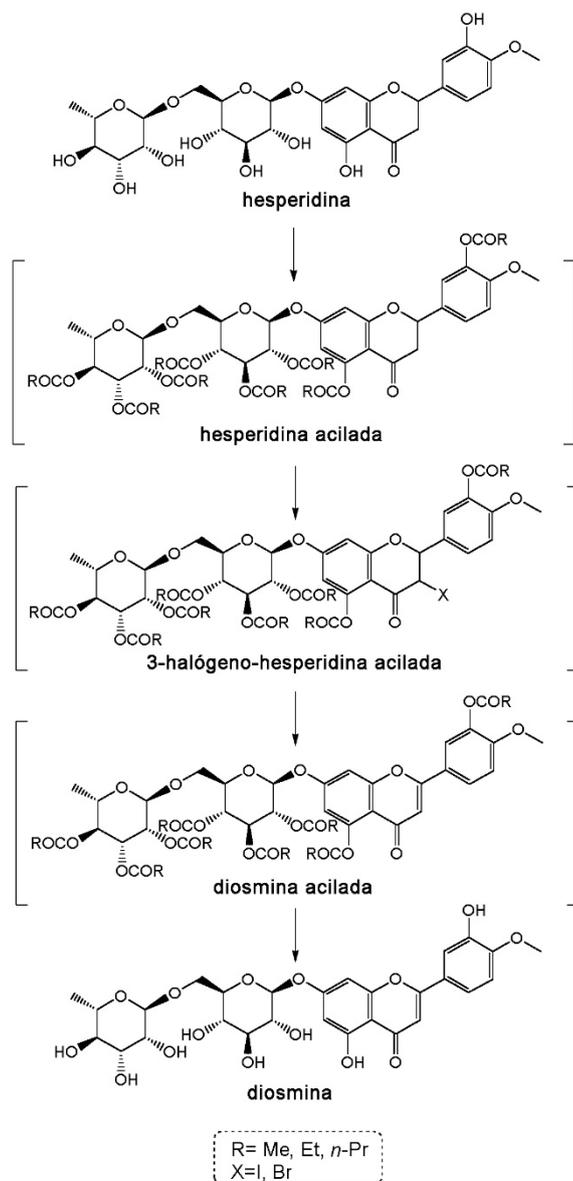
15

donde no se añade solvente orgánico durante todo el procedimiento.

Los autores de la presente invención han desarrollado un nuevo procedimiento que, sorprendentemente, permite la fabricación de diosmina de pureza mejorada, a saber, con bajo contenido de yodo y bromo sin la necesidad de usar
20 solventes orgánicos durante el procedimiento.

El procedimiento según la presente invención se refiere a la preparación de diosmina a partir de hesperidina. Hesperidina es el nombre común del producto (2S)-7-[[6-O-(6-desoxi- α -L-manopiranosil)- β -D-glucopiranosil]oxi]-5-hidroxi-2-(3-hidroxi-4-metoxifenilo)-2,3-dihidro-4H-1-benzopiran-4-ona (CAS 520-26-3). La hesperidina es un producto
25 de origen natural, obtenido de cítricos, y está disponible comercialmente en varias fuentes.

El procedimiento implica primero preparar un derivado acilado de hesperidina, que posteriormente se oxida por medio del mecanismo de halogenación/deshidrohalogenación, para obtener la diosmina acilada, que finalmente se desacila para producir diosmina. El procedimiento se representa esquemáticamente en la siguiente figura, aunque los
30 intermedios representados preferentemente no están aislados en el procedimiento:



En la etapa a) del procedimiento, la hesperidina está protegida, es decir, sus grupos hidroxilo (OH) se convierten en grupos acilo (alquilo O-CO-C₁₋₃). Con ese fin, la hesperidina reacciona con el anhídrido de un ácido carboxílico C₂-C₄ (en lo sucesivo, llamado también anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄) para obtener hesperidina acilada, y se libera el ácido carboxílico C₂-C₄ correspondiente a los medios de reacción.

El anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄ es el reactivo utilizado para acilar la hesperidina, y actúa también como el único solvente en esta etapa. Preferentemente se usa en una cantidad estequiométrica, es decir, el anhídrido de relación molar:hesperidina es de aproximadamente 8, por lo que se necesitan ocho moléculas del anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄ para acilar los ocho grupos hidroxilo presentes en cada molécula de hesperidina, por lo que prácticamente todo el anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄ utilizado se consume en esta etapa, para obtener hesperidina acilada y el ácido carboxílico C₂-C₄. Si finalmente una pequeña cantidad de anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄ permanece sin reaccionar, se hidroliza al ácido carboxílico C₂-C₄ en etapas acuosas posteriores.

Preferentemente, se usa un catalizador para la reacción de acilación de la etapa a). El catalizador se selecciona preferentemente de acetato de sodio y acetato de potasio. Más preferentemente, se usa acetato de potasio como

catalizador.

El catalizador se usa preferentemente en una relación molar comprendida entre 0,1 y 1, con respecto a la hesperidina.

- 5 El anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄ se selecciona de anhídrido acético, anhídrido propanoico, anhídrido butanoico y mezclas de los mismos. En una realización preferida de la invención, se usa anhídrido acético. Según esta realización preferida, se obtiene hesperidina acetilada y se libera ácido acético a los medios de reacción.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida preferentemente entre 90 °C y 150 °C, más
10 preferentemente comprendida entre 110 °C y 140 °C.

Se deja que la reacción continúe bajo agitación durante un tiempo comprendido preferentemente entre 0,25 h y 6 h, más preferentemente comprendido entre 0,5 h y 3 h.

- 15 A continuación, la mezcla de reacción se enfría preferentemente a una temperatura inferior a 90 °C, preferentemente comprendida entre 30 °C y 90 °C.

En la etapa b) del procedimiento, la mezcla de reacción obtenida en la etapa a), sin aislamiento de la hesperidina acilada, se trata directamente con un halógeno seleccionado entre yodo y bromo. El reactivo de halógeno se usa
20 preferentemente en un medio acuoso, en particular en agua como un solvente.

En esta etapa, la hesperidina acilada se oxida a diosmina acilada a través de un mecanismo de halogenación y deshidrohalogenación. Por lo tanto, por reacción con halógeno molecular (X₂), ya sea yodo molecular (I₂) o bromo molecular (Br₂), primero se añade un átomo de halógeno a la posición 3 de acil hesperidina y, posteriormente, se
25 forma un doble enlace liberando haluro de hidrógeno (yoduro de hidrógeno, HI o bromuro de hidrógeno, HBr), obteniendo así diosmina acilada.

Según una realización, el halógeno usado en la etapa b) se puede añadir en forma de halógeno molecular (X₂). Preferentemente, el halógeno se usa en una cantidad estequiométrica.

30 Según otra realización, se puede usar un precursor de halógeno, a saber, un haluro de metal alcalino o un haluro de metal alcalinotérreo, que se oxida en el medio de reacción mediante un oxidante, de modo que el halógeno molecular (X₂) se forme *in situ*. El precursor de halógeno se puede añadir en una cantidad estequiométrica y el oxidante se usa en una cantidad estequiométrica. El halógeno molecular se produce, a continuación, *in situ* en una cantidad
35 estequiométrica.

Según otra realización, el halógeno molecular se usa en una cantidad catalítica y un oxidante se usa en una cantidad estequiométrica. En esta realización, el haluro de hidrógeno liberado (mediante deshidrohalogenación de la 3-
40 halogenohesperidina acilada) se oxidará de nuevo a halógeno molecular y se reutilizará en la reacción.

Según otra realización, el haluro se usa en una cantidad catalítica y un oxidante se usa en una cantidad estequiométrica. En esta realización, se produce una cantidad catalítica de halógeno molecular *in situ* y el haluro de hidrógeno liberado (mediante deshidrohalogenación de la 3-halogenohesperidina acilada) se oxidará de nuevo a
45 halógeno molecular y se reutilizará en la reacción.

La expresión "cantidad catalítica" como se usa en esta invención significa 0,01 a 0,2 moles, en relación con la hesperidina acilada.

La expresión "cantidad estequiométrica" como se usa en esta invención significa 0,8 a 1,2 moles, preferentemente 0,9
50 a 1,1 moles, en relación con la hesperidina acilada.

Cuando se usa un precursor de halógeno, se selecciona preferentemente del grupo que consiste en yoduro de sodio (NaI), yoduro de potasio (KI), yoduro de calcio (CaI₂), yoduro de magnesio (MgI₂), bromuro de sodio (NaBr), bromuro de potasio (KBr), bromuro de calcio (CaBr₂), bromuro de magnesio (MgBr₂) y mezclas de los mismos; más
55 preferentemente se selecciona de yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de sodio y bromuro de potasio. El uso de un precursor de halógeno tiene la ventaja de que el haluro de hidrógeno que se libera al formar el doble enlace puede reoxidarse por el oxidante a halógeno molecular, que puede reutilizarse en la reacción.

En una realización de la invención, el halógeno usado en la etapa b) es yodo (I₂). En una realización más preferida,
60 se usa un precursor de halógeno seleccionado de yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de calcio, yoduro de

magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionado de yoduro de sodio, yoduro de potasio y mezclas de los mismos para formar el yodo *in situ*.

5 En otra realización de la invención, el halógeno usado en la etapa b) es bromo (Br_2). En una realización más preferida, se usa un precursor de halógeno seleccionado de bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromuro de calcio, bromuro de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionado de bromuro de sodio, bromuro de potasio y mezclas de los mismos para formar el bromo *in situ*.

10 El oxidante que puede usarse en la etapa b) de la invención se selecciona preferentemente del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, percarbonato de sodio, percarbonato de potasio, perborato de sodio, perborato de potasio, permanganato de sodio, permanganato de potasio, dicromato de sodio, dicromato de potasio e hidratos de los mismos. Así, por ejemplo, el percarbonato de potasio está disponible generalmente como monohidrato ($\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$); el perborato de sodio está disponible generalmente en forma hidratada, ya sea monohidrato ($\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), trihidrato ($\text{NaBO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) o tetrahidrato ($\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$); el perborato de potasio está disponible generalmente en forma de monohidrato ($2\text{KBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); el permanganato de sodio está disponible generalmente en forma hidratada, ya sea monohidrato ($\text{NaMnO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) o trihidrato ($\text{NaMnO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$); y el dicromato de sodio está disponible generalmente como dihidrato ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$); por lo que todos ellos son formas hidratadas oxidantes adecuadas para la etapa b). El percarbonato de sodio ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$), es un aducto de carbonato de sodio y peróxido de hidrógeno.

20 El oxidante se usa preferentemente en una cantidad equivalente molar 1-1,5 con respecto a la hesperidina acilada.

En una realización preferida de la invención, el oxidante de la etapa b) es peróxido de hidrógeno.

25 Cuando el oxidante es peróxido de hidrógeno, se añade preferentemente como una solución acuosa, más preferentemente que tiene una concentración en el intervalo del 3-50 %, más preferentemente en el intervalo del 4-30 %, donde los porcentajes son en peso (w/w).

30 En otra realización preferida de la invención, el oxidante de la etapa b) se selecciona de percarbonato de sodio, percarbonato de potasio, perborato de sodio, perborato de potasio e hidratos de los mismos, preferentemente seleccionado de perborato de sodio, perborato de potasio e hidratos de los mismos, más preferentemente el oxidante es perborato de sodio o hidratos de los mismos.

35 Preferentemente, se añade también un ácido mineral fuerte en la etapa b), junto con el oxidante y el halógeno. El ácido mineral fuerte se selecciona preferentemente de ácido clorhídrico, ácido nítrico o ácido sulfúrico. Se prefiere el ácido sulfúrico. El ácido mineral fuerte se usa preferentemente en una relación molar en el intervalo de 0,001-0,01 con respecto a la hesperidina acilada.

La reacción de la etapa b) se lleva a cabo preferentemente en condiciones de reflujo.

40 En la etapa c) del procedimiento, la mezcla de reacción obtenida en la etapa b) se trata con una base inorgánica para alcanzar un valor de pH en el intervalo de 3.5-6.5. La base inorgánica se puede añadir a la mezcla de reacción acuosa en forma sólida o como una solución acuosa.

45 La base inorgánica en la etapa c) se selecciona preferentemente de un hidróxido alcalino, un hidróxido alcalino-térreo, un carbonato alcalino, un carbonato alcalino-térreo, un bicarbonato alcalino y un bicarbonato alcalino-térreo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidratos de los mismos y mezclas de los mismos.

50 En una realización de la invención, la base inorgánica de la etapa c) se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y mezclas de los mismos, y más preferentemente es hidróxido de potasio.

55 En otra realización de la invención, la base inorgánica de la etapa c) se selecciona del grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidratos de los mismos y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidratos de los mismos y mezclas de los mismos, más preferentemente es carbonato de sodio o hidratos de los mismos.

60 En la etapa c), el medio fuertemente ácido de la mezcla de reacción obtenida en la etapa b) se neutraliza parcialmente,

hasta alcanzar un pH comprendido entre 3.5 y 6.5, preferentemente comprendido entre 4.0 y 6.0, y aún más preferentemente comprendido entre 4.5 y 5.5.

Este tratamiento se lleva a cabo a una temperatura preferentemente comprendida entre 90 °C y 125 °C, más preferentemente comprendida entre 100 °C y 120 °C, durante un tiempo preferentemente comprendido entre 0,5 y 10 horas, más preferentemente comprendido entre 1 y 8 horas .

Se descubrió que al usar este tratamiento con una base inorgánica después de la etapa de oxidación b), hasta alcanzar el valor de pH especificado, la diosmina acilada obtenida en esta etapa del procedimiento tenía un contenido de halógeno muy bajo, ya sea bromo o yodo, dependiendo del halógeno usado en la etapa de oxidación b), es decir, menos de 1000 ppm. De esta manera, el procedimiento de la presente invención proporciona una deshalogenación eficaz, ya sea desbromación o desyodación, de diosmina aún en condiciones ácidas.

Este hecho fue sorprendente, ya que en la técnica anterior, se describe que para lograr una deshidrohalogenación completa y para la reducción del contenido de yodo o bromo a un nivel aceptable es necesario tener condiciones básicas, ya sea por tratamiento con una solución alcalina hidroalcohólica o con solventes orgánicos básicos, tales como la morfolina o la piridina.

El procedimiento de la presente invención evita estos tratamientos alcalinos posteriores que implican el uso de solventes orgánicos.

La etapa c) del presente procedimiento, que implica el tratamiento con una base inorgánica hasta alcanzar el valor de pH especificado, se considera clave para lograr una deshalogenación completa de diosmina acilada.

De hecho, se encontró que después de la etapa b) el contenido de yodo o bromo de la diosmina acilada obtenida es aproximadamente del **5 %**, **que es inaceptablemente alto, y es el resultado de los intermedios halogenados restantes y/o subproductos halogenados.**

Sorprendentemente, después de la etapa c) la diosmina acilada tiene un contenido de yodo o bromo inferior al **0,1 %**.

El contenido de halógeno se determina mediante un ensayo de potenciometría después de la combustión de oxígeno, según los procedimientos 2.2.36 (determinación potenciométrica de la concentración iónica mediante el uso de electrodos selectivos de iones) y 2.5.10 (procedimiento del matraz de oxígeno) descrito en la Farmacopea Europea Edición 8.3.

Finalmente, en la etapa d) la diosmina acilada se desacila por tratamiento con una base inorgánica acuosa.

La base inorgánica en la etapa d) puede usarse en forma sólida o como una solución acuosa. La base inorgánica se selecciona preferentemente de un hidróxido alcalino, un hidróxido alcalino-térreo, un carbonato alcalino, un carbonato alcalino-térreo, un bicarbonato alcalino y un bicarbonato alcalino-térreo, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidratos de los mismos y mezclas de los mismos; más preferentemente seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio y mezclas de los mismos, aún más preferentemente seleccionado de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio y mezclas de los mismos, y aún más preferentemente es hidróxido de sodio.

Después de la adición de la base inorgánica en la etapa d), el pH del medio de reacción es preferentemente superior a 11, más preferentemente superior a 12 y aún más preferentemente superior a 13.

La diosmina puede aislarse posteriormente mediante la adición de un ácido mineral al medio de reacción, por lo que la diosmina se precipita y puede recuperarse por filtración. Preferentemente, el ácido mineral es ácido sulfúrico. El pH del medio de reacción después de la adición del ácido mineral está comprendido preferentemente entre 6.5 y 8.5, más preferentemente comprendido entre 7.0 y 8.0.

Todas las realizaciones particulares y opciones preferidas descritas anteriormente para cada una de las etapas a), b), c) y d) del procedimiento pueden combinarse independientemente con todas las realizaciones particulares y opciones preferidas de las otras etapas. Por lo tanto, la presente invención incluye todas las combinaciones posibles de las realizaciones particulares y las opciones preferidas descritas anteriormente para cada una de estas etapas.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de diosmina a

partir de hesperidina que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) acilación de hesperidina con un anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄, preferentemente con anhídrido acético;
 b) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa a) con peróxido de hidrógeno y un compuesto de yodo (en particular en cantidades catalíticas) seleccionado de yodo molecular (I₂), yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de calcio, yoduro de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de yoduro de sodio, yoduro de potasio y mezclas de los mismos, y más preferentemente yoduro de sodio;
 10 c) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa b) con una base inorgánica seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y mezclas de los mismos, más preferentemente hidróxido de potasio, para alcanzar un valor de pH en el intervalo de 3.5-6.5, preferentemente en el intervalo de 4.0-6.0, más preferentemente en el intervalo de 4.5-5.5;
 15 d) desacilación de la diosmina acilada obtenida en la etapa c) por tratamiento con una base inorgánica, preferentemente con una solución acuosa de una base inorgánica, seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio, preferentemente seleccionada de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio;

donde no se añade solvente orgánico durante todo el procedimiento.

- 20 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de diosmina a partir de hesperidina que comprende las siguientes etapas:

- 25 a) acilación de hesperidina con un anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄, preferentemente con anhídrido acético;
 b) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa a) con peróxido de hidrógeno y un compuesto de bromo (en particular en cantidades catalíticas) seleccionado de bromo molecular (Br₂), bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromuro de calcio, bromuro de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de bromuro de sodio, bromuro de potasio y mezclas de los mismos;
 30 c) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa b) con una base inorgánica seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y mezclas de los mismos, más preferentemente hidróxido de potasio, para alcanzar un valor de pH en el intervalo de 3.5-6.5, preferentemente en el intervalo de 4.0-6.0, más preferentemente en el intervalo de 4.5-5.5;
 35 d) desacilación de la diosmina acilada obtenida en la etapa c) por tratamiento con una base inorgánica, preferentemente una solución acuosa de una base inorgánica, seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio, preferentemente seleccionada de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio;

donde no se añade solvente orgánico durante todo el procedimiento.

- 40 En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de diosmina a partir de hesperidina que comprende las siguientes etapas:

- 45 a) acilación de hesperidina con un anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄, preferentemente con anhídrido acético;
 b) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa a) con un oxidante seleccionado de percarbonato de sodio, percarbonato de potasio, perborato de sodio, perborato de potasio e hidratos de los mismos, preferentemente seleccionado de perborato de sodio, perborato de potasio e hidratos de los mismos, más preferentemente el oxidante es perborato de sodio o hidratos del mismo, y un compuesto de yodo (en particular en cantidades catalíticas) seleccionado de yodo molecular (I₂), yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de calcio, yoduro de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de yoduro de sodio, yoduro de potasio y mezclas de los mismos, y más preferentemente yoduro de sodio;
 50 c) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa b) con una base inorgánica seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y mezclas de los mismos, más preferentemente hidróxido de potasio, para alcanzar un valor de pH en el intervalo de 3.5-6.5, preferentemente en el intervalo de 4.0-6.0, más preferentemente en el intervalo de 4.5-5.5;
 55 d) desacilación de la diosmina acilada obtenida en la etapa c) por tratamiento con una base inorgánica, preferentemente una solución acuosa de una base inorgánica, seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio, preferentemente seleccionada de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio;

60

donde no se añade solvente orgánico durante todo el procedimiento.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de diosmina a partir de hesperidina que comprende las siguientes etapas:

5

a) acilación de hesperidina con un anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄, preferentemente con anhídrido acético;

b) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa a) con un oxidante seleccionado de percarbonato de sodio, percarbonato de potasio, perborato de sodio, perborato de potasio e hidratos de los mismos, preferentemente seleccionado de perborato de sodio, perborato de potasio e hidratos de los mismos, más preferentemente el oxidante es perborato de sodio o hidratos del mismo, y un compuesto de bromo (en particular en cantidades catalíticas) seleccionado de bromo molecular (Br₂), bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromuro de calcio, bromuro de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de bromuro de sodio, bromuro de potasio y mezclas de los mismos;

c) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa b) con una base inorgánica seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y mezclas de los mismos, más preferentemente hidróxido de potasio, para alcanzar un valor de pH en el intervalo de 3.5-6.5, preferentemente en el intervalo de 4.0-6.0, más preferentemente en el intervalo de 4.5-5.5;

d) desacilación de la diosmina acilada obtenida en la etapa c) por tratamiento con una base inorgánica, preferentemente una solución acuosa de una base inorgánica, seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio, preferentemente seleccionada de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio;

donde no se añade solvente orgánico durante todo el procedimiento.

25

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de diosmina a partir de hesperidina que comprende las siguientes etapas:

a) acilación de hesperidina con un anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄, preferentemente con anhídrido acético;

b) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa a) con peróxido de hidrógeno y un compuesto de yodo (en particular en cantidades catalíticas) seleccionado de yodo molecular (I₂), yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de calcio, yoduro de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de yoduro de sodio, yoduro de potasio y mezclas de los mismos, y más preferentemente yoduro de sodio;

c) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa b) con una base inorgánica seleccionada de carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidratos de los mismos y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidratos de los mismos y mezclas de los mismos, más preferentemente con carbonato de sodio o hidratos del mismo, para alcanzar un valor de pH en el intervalo de 3.5-6.5, preferentemente en el intervalo de 4.0-6.0, más preferentemente en el intervalo de 4.5-5.5;

d) desacilación de la diosmina acilada obtenida en la etapa c) por tratamiento con una base inorgánica, preferentemente una solución acuosa de una base inorgánica, seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio, preferentemente seleccionada de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio;

45 donde no se añade solvente orgánico durante todo el procedimiento.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de diosmina a partir de hesperidina que comprende las siguientes etapas:

50 a) acilación de hesperidina con un anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄, preferentemente con anhídrido acético;

b) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa a) con peróxido de hidrógeno y un compuesto de bromo (en particular en cantidades catalíticas) seleccionado de bromo molecular (Br₂), bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromuro de calcio, bromuro de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de bromuro de sodio, bromuro de potasio y mezclas de los mismos;

55 c) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa b) con una base inorgánica seleccionada de carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidratos de los mismos y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidratos de los mismos y mezclas de los mismos, más preferentemente con carbonato de sodio o hidratos del mismo, para alcanzar un valor de pH en el intervalo de 3.5-6.5, preferentemente en el intervalo de 4.0-6.0, más preferentemente en el intervalo de 4.5-5.5;

60

d) desacilación de la diosmina acilada obtenida en la etapa c) por tratamiento con una base inorgánica, preferentemente una solución acuosa de una base inorgánica, seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio, preferentemente seleccionada de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio;

5

donde no se añade solvente orgánico durante todo el procedimiento.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de diosmina a partir de hesperidina que comprende las siguientes etapas:

10

a) acilación de hesperidina con un anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄, preferentemente con anhídrido acético;
 b) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa a) con un oxidante seleccionado de percarbonato de sodio, percarbonato de potasio, perborato de sodio, perborato de potasio e hidratos de los mismos, preferentemente seleccionado de perborato de sodio, perborato de potasio e hidratos de los mismos, más preferentemente el oxidante es perborato de sodio o hidratos del mismo, y un compuesto de yodo (en particular en cantidades catalíticas) seleccionado de yodo molecular (I₂), yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de calcio, yoduro de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de yoduro de sodio, yoduro de potasio y mezclas de los mismos, y más preferentemente yoduro de sodio;

15

20

c) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa b) con una base inorgánica seleccionada de carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidratos de los mismos y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidratos de los mismos y mezclas de los mismos, más preferentemente con carbonato de sodio o hidratos del mismo, para alcanzar un valor de pH en el intervalo de 3.5-6.5, preferentemente en el intervalo de 4.0-6.0, más preferentemente en el intervalo de 4.5-5.5;

25

d) desacilación de la diosmina acilada obtenida en la etapa c) por tratamiento con una base inorgánica, preferentemente una solución acuosa de una base inorgánica, seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio, preferentemente seleccionada de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio;

30

donde no se añade solvente orgánico durante todo el procedimiento.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de diosmina a partir de hesperidina que comprende las siguientes etapas:

35

a) acilación de hesperidina con un anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄, preferentemente con anhídrido acético;
 b) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa a) con un oxidante seleccionado de percarbonato de sodio, percarbonato de potasio, perborato de sodio, perborato de potasio e hidratos de los mismos, preferentemente seleccionado de perborato de sodio, perborato de potasio e hidratos de los mismos, más preferentemente el oxidante es perborato de sodio o hidratos del mismo, y un compuesto de bromo (en particular en cantidades catalíticas) seleccionado de bromo molecular (Br₂), bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromuro de calcio, bromuro de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de bromuro de sodio, bromuro de potasio y mezclas de los mismos;

40

45

c) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa b) con una base inorgánica seleccionada de carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidratos de los mismos y mezclas de los mismos, preferentemente seleccionados de carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidratos de los mismos y mezclas de los mismos, más preferentemente con carbonato de sodio o hidratos del mismo, para alcanzar un valor de pH en el intervalo de 3.5-6.5, preferentemente en el intervalo de 4.0-6.0, más preferentemente en el intervalo de 4.5-5.5;

50

d) desacilación de la diosmina acilada obtenida en la etapa c) por tratamiento con una base inorgánica, preferentemente una solución acuosa de una base inorgánica, seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio, preferentemente seleccionada de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio;

55

donde no se añade solvente orgánico durante todo el procedimiento.

Opcionalmente, la diosmina obtenida después de la etapa d) puede purificarse posteriormente mediante una o más cristalizaciones en medios acuosos.

Por ejemplo, la diosmina se puede recrystalizar en una solución alcalina que comprende agua/hidróxido alcalino/ácido sulfúrico, sembrando diosmina. El hidróxido alcalino es, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

60

Alternativamente, o adicionalmente, la diosmina se puede recrystalizar disolviéndola en una solución alcalina acuosa de hidróxido alcalino, y posteriormente acidificándola con ácido sulfúrico para precipitar la diosmina. El hidróxido alcalino es, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

5

El presente procedimiento es industrialmente ventajoso ya que evita el uso de solventes orgánicos en todo el procedimiento.

Evitar el uso de solventes orgánicos en plantas de fabricación química tiene varias ventajas. En primer lugar, el impacto ambiental del procedimiento se reduce al evitar la descarga de los solventes en las aguas de proceso y su emisión como compuestos orgánicos volátiles (COV). Además, reduce los riesgos laborales potenciales para los trabajadores. Y, adicionalmente, reduce considerablemente los costes de producción.

Por otro lado, el procedimiento de la presente invención proporciona, por primera vez, diosmina con un contenido de halógeno de menos de 1000 ppm y libre de solventes orgánicos residuales. El contenido de halógeno significa contenido de bromo en el caso de que se haya usado bromo en la etapa b) del procedimiento, o bien significa yodo en el caso de que se haya usado yodo en la etapa b) del procedimiento.

El único solvente orgánico utilizado en el procedimiento actual es el anhídrido de ácido carboxílico C₂-C₄ utilizado en la etapa a), que es al mismo tiempo un reactivo del procedimiento, por lo que se hidroliza completamente al ácido carboxílico C₂-C₄ correspondiente, mientras que el ácido carboxílico C₂-C₄ liberado se elimina a su vez por completo a través de las aguas de proceso en forma de sales alcalinas o alcalino-térreas formadas con las bases alcalinas o alcalino-térreas, que se utilizan en exceso en las etapas c) y d) del procedimiento.

Entonces, con el presente procedimiento, la diosmina se obtiene industrialmente libre de solventes orgánicos.

En particular, la diosmina obtenida por el presente procedimiento no contiene solventes alcohólicos (tales como butanol, propanol, etanol o metanol), solventes de amina (tales como piridina o morfina), solventes aromáticos (tales como tolueno), solventes de amida (tales como dimetilformamida), solventes orgánicos que contienen azufre (tales como dimetilsulfóxido) o solventes halogenados (tales como cloroformo, cloruro de etileno o diclorometano).

Por lo tanto, otro aspecto de la presente descripción es la diosmina obtenible por este procedimiento.

Otro aspecto de la descripción se refiere a la diosmina obtenible por este procedimiento, caracterizada porque tiene un contenido de halógeno de menos de 1000 ppm y está libre de solventes orgánicos residuales.

La presente descripción se refiere también a la diosmina obtenible por este procedimiento, caracterizado porque tiene un contenido de yodo de menos de 1000 ppm, y está libre de solventes orgánicos residuales, en el caso de que se haya usado yodo en la etapa b) del procedimiento.

Particularmente, se refiere a la diosmina obtenible por este procedimiento, caracterizada porque tiene un contenido de bromo de menos de 1000 ppm, y está libre de solventes orgánicos residuales, en el caso de que se haya usado bromo en la etapa b) del procedimiento.

El contenido de halógeno (yodo o bromo) se determina mediante un ensayo de potenciometría después de la combustión de oxígeno, según los procedimientos 2.2.36 (determinación potenciométrica de la concentración iónica mediante el uso de electrodos selectivos de iones) y 2.5.10 (procedimiento del matraz de oxígeno) descrito en la Farmacopea Europea Edición 8.3.

El siguiente ejemplo se proporciona a modo de ilustración y no debe interpretarse como limitante de la presente invención.

EJEMPLOS

55 Ejemplo 1

160 g de anhídrido acético, 3 g de acetato de potasio y 120 g de hesperidina se añaden a un reactor. A continuación, el medio de reacción se calienta a 115-120 °C, manteniendo esta temperatura durante una hora aproximadamente y, a continuación, el medio se enfría a 60-70 °C.

60

ES 2 803 213 T3

Se añade una solución de yoduro de sodio en agua (3,5 g, 24 ml) al recipiente de reacción, y se calienta a reflujo. A continuación, una solución hecha con 140 ml del 5,4 % (w/w) de peróxido de hidrógeno acuoso y 70 µL de ácido sulfúrico 7,5 N se añade al reactor, manteniendo las condiciones de reflujo. Posteriormente, el medio de reacción se refrigera a 40-50 °C. Posteriormente, se añade KOH (40 g) a la mezcla de reacción para mantener el pH en el intervalo de 3.5-5.5, la mezcla se calentó a 115-120 °C durante un mínimo de 3 horas y, a continuación, se enfrió a 30 °C.

La mezcla de reacción se añade a un recipiente que contiene una solución acuosa de NaOH (1200 ml, 2,0-2,5 M) y la mezcla se mantiene durante 90 minutos y, a continuación, se añade ácido sulfúrico hasta alcanzar un pH de 7.5. El precipitado se filtra y se lava a continuación con agua, para obtener diosmina bruta húmeda.

10 La diosmina bruta obtenida de este modo se cristaliza disolviéndola en una solución acuosa de NaOH y posteriormente acidificándola con ácido sulfúrico hasta la precipitación del producto.

15 El sólido se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtuvieron 92 g de diosmina (77 % de rendimiento). HPLC al 90 % de pureza.

20 El contenido de yodo fue de 750 ppm según lo determinado por un ensayo de potenciometría después de la combustión de oxígeno, según los procedimientos 2.2.36 (determinación potenciométrica de la concentración iónica mediante el uso de electrodos selectivos de iones) y 2.5.10 (procedimiento del matraz de oxígeno) descrito en la Farmacopea Europea Edición 8.3.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de diosmina a partir de hesperidina que comprende las siguientes etapas:
- 5 a) acilación de hesperidina con el anhídrido de un ácido carboxílico C₂-C₄;
 b) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa a) con un halógeno seleccionado de yodo y bromo, en medio acuoso;
 c) tratamiento de la mezcla obtenida en la etapa b) con una base inorgánica para alcanzar un valor de pH en el
 10 intervalo de 3.5-6.5;
 d) desacilación de la diosmina acilada obtenida en la etapa c) por tratamiento con una base inorgánica;
- donde no se añade solvente orgánico durante todo el procedimiento.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, donde en la etapa a) se usa un catalizador seleccionado de acetato de sodio y acetato de potasio.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde el anhídrido del ácido carboxílico C₂-C₄ de la
 20 etapa a) es anhídrido acético.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el halógeno usado en la etapa b) está en forma de halógeno molecular que se añade en una cantidad estequiométrica.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde en la etapa b):
 25 i) el halógeno utilizado es halógeno molecular formado *in situ* a partir de un precursor de halógeno, donde el precursor de halógeno se añade en una cantidad estequiométrica y se oxida en el medio de reacción en presencia de un oxidante en una cantidad estequiométrica;
 ii) el halógeno usado está en forma de halógeno molecular en una cantidad catalítica, y un oxidante se usa en una
 30 cantidad estequiométrica; o
 iii) el halógeno usado es halógeno molecular formado *in situ* a partir de un haluro, donde el haluro se usa en una cantidad catalítica y un oxidante se usa en una cantidad estequiométrica.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, donde el oxidante se selecciona del grupo que consiste en
 35 peróxido de hidrógeno, percarbonato de sodio, percarbonato de potasio, perborato de sodio, perborato de potasio, permanganato de sodio, permanganato de potasio, dicromato de sodio, dicromato de potasio e hidratos de los mismos.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, donde el oxidante se selecciona de percarbonato de sodio, percarbonato de potasio, perborato de sodio, perborato de potasio e hidratos de los mismos.
 40
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el halógeno es yodo molecular y se forma *in situ* a partir de un precursor de halógeno como se define en i) o de un haluro como se define en iii) de la reivindicación 5, y donde el precursor de halógeno o haluro se selecciona de yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de calcio, yoduro de magnesio y mezclas de los mismos, preferentemente el yoduro se selecciona de yoduro
 45 de sodio, yoduro de potasio y mezclas de los mismos.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el halógeno es bromo molecular y se forma *in situ* a partir de un precursor de halógeno como se define en i) o de un haluro como se define en iii) de la reivindicación 5, y donde el precursor o haluro de halógeno se selecciona de bromuro de sodio, bromuro de potasio, bromuro de calcio, bromuro de magnesio y mezclas de los mismos.
 50
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la base inorgánica de la etapa c) se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, hidratos de los mismos, y mezclas de los
 55 mismos.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, donde la base inorgánica se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y mezclas de los mismos.
- 60 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde en la etapa c) el valor de pH está

en el intervalo de 4.5-5.5.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la diosmina obtenida después de la etapa d) se recristaliza en medios acuosos.