

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 40703 B1** (51) Cl. internationale : **C07H 17/07; C07H 1/00**
(43) Date de publication : **31.07.2019**

(21) N° Dépôt : **40703**
(22) Date de Dépôt : **02.02.2016**
(30) Données de Priorité : **03.02.2015 EP 15153537.4**
(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/052165 02.02.2016**
(71) Demandeur(s) : **INTERQUIM, S.A., Joan Buscallà, 10 08173 Sant Cugat del Vallès (Barcelona) (ES)**
(72) Inventeur(s) : **LÓPEZ CREMADES ; Francisco Javier**
(74) Mandataire : **U.T.P.S.CO.LTD**

(54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE DIOSMINE**
(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation de diosmine à partir d'hespéridine. Le procédé implique l'oxydation de l'hespéridine acylée avec de l'iode ou du brome dans un milieu acide carboxylique en C

-1-

عملية تحضير الديوسمين

المخلص

يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتحضير الديوسمين من هسبريدين. وتشمل العملية أكسدة الهسبريدين المعالج بالأسيل مع اليود أو البرومين في وسط حمض الكربوكسيليك C_2 و C_4 والمعالجة اللاحقة بقاعدة غير عضوية لتحديد الوسط الحمضي جزئياً. تسمح هذه العملية بالحصول على الديوسمين بمحتوى منخفض من اليود أو البروم، وتجنب استخدام المذيبات العضوية.

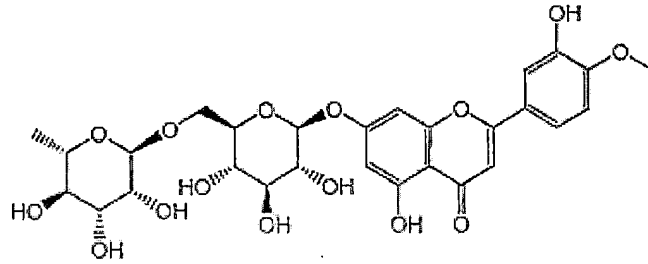
-2-

عملية تحضير الديوسمين

الوصف الكاملخلفية الإختراع:-

يتعلق الإختراع الحالي بعملية تحضير الديوسمين، والذي يعتبر مركب فلافونويد نشط دوائياً.

يتعبر الديوسمين هو الاسم الدولي الغير مسجل المخصص للمنتج 7-[[O-6]-6] ديوكسي- α -L-مانوبيرانوسيل)-D- β -جلوكوبيرانوسيل] أوكسي-5- هيدروكسي-2- (3- هيدروكسي-4- ميثوكسي فينيل) -1-4H-بنزوبيران-4-وان (CAS 4-27-520)، والذي يحتوي على التركيب الكيميائي التالي:

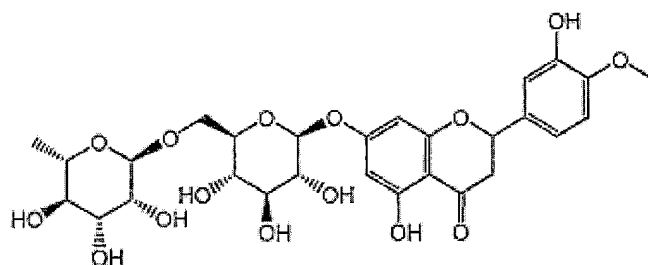


يعمل الديوسمين طبيعياً على إنتاج جليكوسيد الفلافونويد والذي يمكن الحصول عليه من مصادر نباتية مختلفة. 10

يستخدم الديوسمين في العلاج نظراً لنشاطه الدوائي مثل الفليبوتونيك وعامل حماية الأوعية الدموية، لذلك يتم الإشارة إليه، على سبيل المثال، لعلاج القصور الوريدي المزمن. ومن الناحية الصناعية، عادة ما يتم تصنيع ديوسمين بدءاً من الهسبريدين فلافونويد، المتاح على نطاق واسع عن طريق الاستخلاص الثمار الحمضية.

ومن الناحية التركيبية، يختلف الديوسمين عن الهسبريدين فقط في الرابطة المزدوجة بين ذرات الكربون 2-3 من حلقة مركزية من بينزوبيران-4-وان، لذلك هسبريدين لديه التركيب الكيميائي التالي:

-3-



ولذلك، للحصول على الديوسمين من الهسبريدين يجب أن تتأكسد هذه الرابطة الفردية إلى رابطة مزدوجة.

5 في الفن السابق، تم الكشف عن عدد من العمليات لتحويل الهسبريدين إلى ديوسمين، والذي يعبر مناسب للتطبيق صناعياً. وتعتمد معظم هذه العمليات على استخدام الهالوجينات، أي اليود أو البروم، لإجراء خطوة الأكسدة، وعادة ما تستخدم آلية الهلجنة/ إزالة الهالوجين للحصول على الرابطة المزدوجة.

في بعض الأحيان، يجب حماية مجموعات الهيدروكسيل من الهسبريدين قبل إجراء خطوة الهلجنة/ إزالة الهالوجين.

10 وتتمثل إحدى الصعوبات الرئيسية التي تواجهها هذه العمليات في احتياجها لعناية خاصة لإزالة المواد الوسيطة المعالجة بالبروم أو المعالجة بالبروم المنتجات الثانوية التي تمت معالجتها باليود أو البروم أو بالمنتجات المتكونة أثناء العملية، وذلك للحصول على الديوسمين بمستوى نقاء مقبول حسب الحاجة، على سبيل المثال في دستور الأدوية الأوروبي، حيث يكون الحد الأقصى المسموح به لمحتوى اليود هو 1000 جزء في المليون (0.1%).

15 في العمليات التي تم الكشف عنها الآن، يتطلب إزالة اليود أو البروم دائماً شروط أساسية، إما بالمعالجة مع محاليل قلوية كحولية مائية أو، بدلا من ذلك، مع قواعد عضوية، مثل مورفولين أو بيريدين.

وبالتالي، على سبيل المثال، في طلب براءة الاختراع الألمانية DE2602314-A1 يتم الكشف عن عملية لتحضير الديوسمين حيث يتم معالجة الهسبريدين بالأسيل أولاً باستخدام 20 الأسيتيك اللامائي، لحماية مجموعات الهيدروكسيل. يتم عزل الهسبريدين المعالج بالأسيل

-4-

الناتج، ويؤكسد بعد ذلك بالمعالجة مع البروم في مذيب مثل أسيتات الإيثيل، كلوريد الإيثيلين أو حمض الأسيتيك. وفي النهاية يتم إجراء خطوات نزع الهيدروبروم ونزع الأسيل في محلول قلوي كحولي مائي، أي بالمعالجة مع خليط من الميثانول وهيدروكسيد الصوديوم المائي. يتم إعادة بلورة الديوسمين الخام الناتج بالتالي، على سبيل المثال عن طريق إذابته في محلول من هيدروكسيد الصوديوم في خليط من الماء/ الميثانول/ البيريدين، وبعد ذلك 5 يحمض بحمض الأسيتيك لترسيب الديوسمين.

في طلب براءة الاختراع الإسبانية ES440427 يتم الكشف عن عملية حيث يتم أيضاً معالجة الهسبريدين بالأسيل مع الأسيتيك اللامائي، وذلك باستخدام البيريدين كمحفز، وبعد ذلك يتم معالجته بالبروم مع N- بروموسكسينيميد في حمض الأسيتيك وفي وجود بيروكسيد بيزويل. وفي النهاية يتم إجراء خطوات نزع الهيدروبروم ونزع الأسيل أيضاً بالمعالجة 10 بمحلول قلوي كحولي مائي، وذلك باستخدام خليط من الإيثانول وهيدروكسيد الصوديوم المائي.

وبدلاً من ذلك، في براءة الاختراع الإيطالية IT1150612-B يقترح استخدام عامل محفز لتحويل الطور لتحقيق إكمال نزع الهيدروبروم ونزع الأسيل باستخدام ظروف أكثر اعتدالاً. وبالتالي، وفقاً لهذه العملية، يتم معالجة الهسبييريدين المعالج بالأسيل أولاً مع البروم 15 في 1، 2-ثنائي كلورو إيثان، ويليه إجراء خطوة إزالة الهيدروبروم ونزع الأسيل في نظام ثنائي الطور البنزين/ الماء أو التولوين/ المياه باستخدام كبريتات n- رابع بيوتيل أمونيوم كعامل محفز لتحويل الطور.

العمليات الأخرى التي تم الكشف عنها في الفن السابق، تتعلق بتحضير الديوسمين 20 عن طريق الهلجنة/ إزالة الهالوجين من الهسبريدين غير المحمي، عن طريق إجراء التفاعل في مذيب عضوي ضعيف القاعدة، ويفضل البيريدين، كما هو موضح في براءة الاختراع الألمانية DE2740950-A1.

وبالمثل، في طلب براءات الاختراع البلجيكي BE904614-A1 يتم الكشف أن، كبديل لاستخدام البيريدين كمذيب، يمكن معالجة الهسبريدين باليود باستخدام مذيب عضوي

-5-

خامل، مثل ثنائي ميثيل فورماميد أو ثنائي ميثيل سلفوكسيد، ولكن يحتوي على كمية معينة من القاعدة للسماح بإزالة اليود.

5 في طلب البراءة الدولية WO00/ 11009-A2 يتم الكشف عن عملية للحصول على الديوسمين بمحتوى منخفض من اليود عن طريق تفاعل الهسبريدين مع اليود في البيريدين المحتوي على كميات حفازة من قاعدة معدنية، على سبيل المثال، هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم أو كربونات الكالسيوم. لا يزال من الممكن خفض محتوى اليود المتبقي عن طريق معالجة المنتج النهائي مع المورفولين.

10 ولذلك، على الرغم من البدائل المختلفة المقترحة حتى الآن في حالة المجال، فإن تحضير الديوسمين لا يزال صعباً، وخاصة للحصول عليه بانخفاض محتوى اليود و/ أو البروم واستخدام عملية اقتصادية وصناعية.

15 على وجه الخصوص، بطريقة أو بأخرى، تتطلب جميع الطرق المقترحة الاستخدام الواسع للمذيبات العضوية المختلفة، وبالتالي فإن الديوسمين الناتج يحتوي بشكل حتمي على بقايا من المذيبات العضوية، وهو أمر غير مرغوب فيه لاستخدامه كدواء. وعلاوة على ذلك، فإن الاستخدام الصناعي للمذيبات العضوية يكون دائماً مزعج، لأن لها تأثير بيئي عال، وكذلك المخاطر الصحية المهنية المحتملة للعمال، بالإضافة إلى الزيادة في تكلفة التصنيع.

لذلك، سيكون من المرغوب فيه تطوير طريقة بديلة لتصنيع الديوسمين عالي النقاء، وخاصة بانخفاض محتوى اليود و/ أو البروم، وتجنب استخدام المذيبات العضوية.

الوصف العام للاختراع:-

الهدف من الاختراع الحالي هو عملية لتحضير الديوسمين.
20 ويتعلق جانب ثاني من الاختراع بالحصول على الديوسمين بواسطة هذه العملية.

الوصف التفصيلي:-

في جانب أول، يتعلق الاختراع الحالي بعملية لتحضير الديوسمين من الهسبريدين تتضمن الخطوات التالية:

أ) معالجة الهسبريدين بالأسيل مع حمض كربوكسيليك لامائي C₂-C₄.

-6-

(ب) معالجة الخليط الناتج في الخطوة أ) مع هالوجين مختار من اليود والبروم في الوسط المائي.

(ج) معالجة الخليط الناتج في الخطوة ب) مع قاعدة غير عضوية للوصول إلى قيمة أس هيدروجيني في المدى 3.5-6.5؛

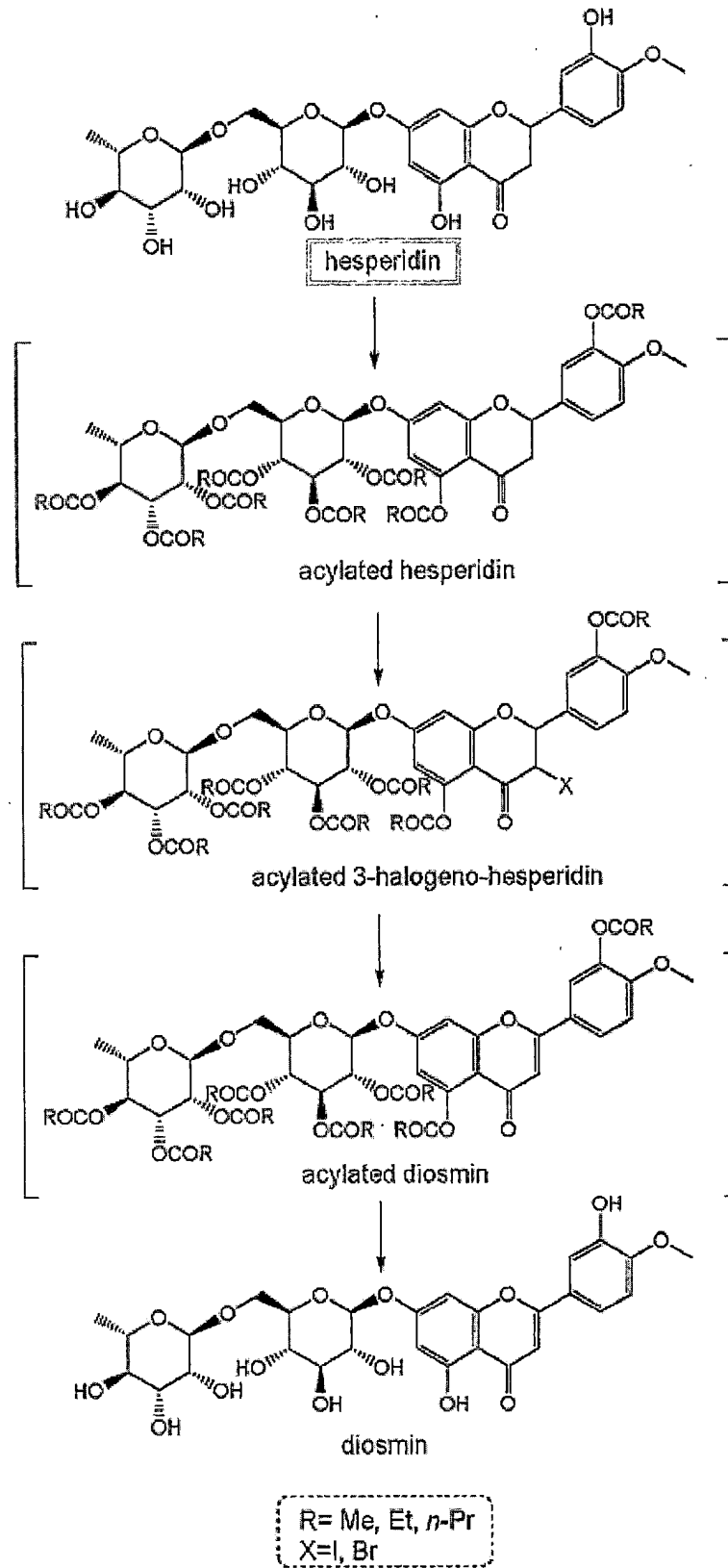
5 (د) نزع الأسيل من الديوسمين المعالج بالأسيل الناتج في الخطوة ج) بالمعالجة مع قاعدة غير عضوية، وبالأخص محلول مائي من قاعدة غير عضوية؛ حيث لا يضاف أي مذيب عضوي خلال العملية.

وقد طور مخترعوا الاختراع الحالي عملية جديدة، والمثير للدهشة، أن يسمح بتصنيع الديوسمين بنقاء محسن، أي مع انخفاض محتوى اليود والبروم دون الحاجة إلى استخدام المذيبات العضوية أثناء العملية. 10

وتتعلق العملية وفقاً للاختراع الحالي بتحضير الديوسمين من هسبريدين. ويعتبر الهسبريدين هو الاسم الشائع للمنتج (2S) -7- [O-6]- (6- ديوكسي- α -L- مانو بيررانوسيل) -D- β -جلوكوبيرانوسيل] أوكسي] -5-هيدروكسي-2- (3-هيدروكسي -4-ميثوكسي فنيل) - 2، 3-ديهيدرو-4H-1-بنزوبيران-4-وان (CAS 3-26-520). ويعتبر الهسبريدين ناتج من أصل طبيعي، وناتج الثمار الحمضية، ومتوفر تجارياً من عدة مصادر. 15

وتشمل العملية أولاً تحضير مشتق معالج بالأسيل من الهسبريدين، والذي يتأكسد بعد ذلك عن طريق آلية الهلجنة/ إزالة الهالوجين، للحصول على ديوسمين المعالج بالأسيل، والذي يتم إزالة الأسيل منه أخيراً لتجهيز الديوسمين. يتم تمثيل العملية تخطيطياً في الشكل التالي، على الرغم من أن المواد الوسيطة المبينة ليست معزولة بشكل مفضل في هذه العملية: 20

-7-



في الخطوة أ) يتم حماية عملية الهسبريدين، أي، مجموعات الهيدروكسيل منها (OH) تحول إلى مجموعات أسيل (CO-O) ألكيل (C₁₋₃). ولهذه الغاية، يتفاعل الهسبريدين مع حمض الكربوكسيليك اللامائي C₂-C₄ (يسمى أيضاً بـحمض الكربوكسيليك اللامائي C₂-C₄) للحصول على الهسبريدين المعالج بالأسيل، ويتم إطلاق حمض كربوكسيليك C₂-C₄ المقابل إلى وسط التفاعل.

يتفاعل حمض الكربوكسيليك اللامائي C₂-C₄ المستخدم لمعالجة الهسبريدين بالأسيل، ويعمل كذلك كمذيب وحيد في هذه الخطوة. ويفضل أن يتم استخدامه بكمية متكافئة، أي النسبة المولارية للهسبريدين اللامائي: تكون حوالي 8، لذلك هناك حاجة إلى ثمانية جزيئات من حمض الكربوكسيليك اللامائي C₂-C₄ لأسيلة مجموعات الهيدروكسيل الثمانية الموجودة في كل جزيء هسبريدين، لذلك يتم استهلاك كل حمض الكربوكسيليك اللامائي C₂-C₄ جوهرياً المستخدم في هذه الخطوة، للحصول على الهسبريدين المعالج بالأسيل وحمض الكربوكسيليك C₂-C₄. إذا ظلت النهاية كمية صغيرة من حمض الكربوكسيليك اللامائي C₂-C₄ غير متفاعلة، يتم تحللها إلى حمض الكربوكسيليك C₂-C₄ في المراحل المائية اللاحقة.

ويفضل أن يتم استخدام محفز لتفاعل الأسيلة من الخطوة أ). ويفضل اختيار المحفز من أسيتات الصوديوم وأسيتات البوتاسيوم. والأفضل من ذلك استخدام أسيتات البوتاسيوم كمحفز.

ويفضل استخدام المحفز في نسبة مولارية متضمنة بين 0.1 و 1، بالنسبة إلى الهسبريدين.

يتم اختيار حمض الكربوكسيليك اللامائي C₂-C₄ من حمض أسيتك لامائي، بروبانويك لامائي، بيوتانويك لامائي ومخاليط منه. وفي تجسيم مفضل للاختراع، يستخدم الاسيتيك اللامائي. وفقاً لهذا التجسيم المفضل، يتم الحصول على الهسبريدين المؤسبل، ويتم إطلاق حمض الأسيتيك إلى وسط التفاعل.

-9-

يجرى التفاعل عند درجة حرارة يفضل أن تكون بين 90°م و 150°م ، ويفضل أن تكون بين 110°م و 140°م .

يسمح للتفاعل باستمرار التقليل لمدة يفضل أن تتضمن بين 0.25 ساعة و 6 ساعات، والأفضل أن تكونت بين 0.5 ساعة و 3 ساعات.

5 بعد ذلك، يفضل تبريد خليط التفاعل إلى درجة حرارة أقل من 90°م ، ويفضل أن تكون بين 30°م و 90°م .

في الخطوة (ب) من العملية، خليط التفاعل الذي تم الحصول عليه في الخطوة (أ)، دون عزل الهسبريدين المعالج بالأسيل، يعالج مباشرة مع هالوجين مختار من اليود والبرومين. ويفضل استخدام كاشف الهالوجين في وسط مائي، وبالأخص في الماء كمذيب.

10 في هذه الخطوة، يتم أكسدة الهسبريدين المعالج بالأسيل إلى ديوسمين المعالج بالأسيل من خلال آلية الهلجنة وآلية نزع الهيدروبروم. لذلك، من خلال التفاعل مع الهالوجين الجزيئي (X_2)، يضاف أولاً إما اليود الجزيئي (I_2) أو البروم الجزيئي (Br_2)، ذرة الهالوجين إلى الموقع- 3 من أسيل هسبريدين، وبعد ذلك يتم تشكيل رابطة مزدوجة عن طريق إطلاق هاليد الهيدروجين (يوديد الهيدروجين، HI، أو بروميد الهيدروجين، HBr)، وبالتالي الحصول على ديوسمين المعالج بالأسيل. 15

ووفقاً لتجسيم واحد، يمكن إضافة الهالوجين المستخدم في الخطوة (ب) على شكل هالوجين جزيئي (X_2). ويفضل استخدام الهالوجين بكمية متكافئة.

ووفقاً لتجسيم آخر، يمكن استخدام بديل هالوجين، أي، هاليد فلز قلوي أو هاليد فلز قلوي أرضي، والذي يتأكسد في وسط التفاعل بواسطة عامل مؤكسد، بحيث يتشكل الهالوجين الجزيئي (X_2) في الموقع. يمكن إضافة بديل الهالوجين بكمية متكافئة ويتم استخدام العامل المؤكسد بكمية متكافئة. ثم يتم إنتاج الهالوجين الجزيئي في الموقع بكمية متكافئة. 20

ووفقاً لتجسيم آخر، يستخدم الهالوجين الجزيئي بكمية حفازة ويتم استخدام العامل المؤكسد بكمية متكافئة. في هذا التجسيم سيتم أكسدة هاليد الهيدروجين المتحرر (عن طريق

-10-

نزع الهالوجين المائي من 3-هالوجينوهسبريدين المعالج بالأسيل) مرة أخرى إلى الهالوجين الجزيئي وإعادة استخدامها في التفاعل.

وفقاً لتجسيم آخر، يتم استخدام الهاليد بكمية حفزية ويتم استخدام العامل المؤكسد بكمية متكافئة. في هذا التجسيم يتم إنتاج كمية حفازة من الهالوجين الجزيئي في الموقع، وسيتم أكسدة هاليد الهيدروجين المتحرر (عن طريق نزع الهالوجين المائي من 3-هالوجينوهسبريدين المعالج بالأسيل) مرة أخرى إلى الهالوجين الجزيئي وإعادة استخدامها في التفاعل.

العبارة "كمية حفزية" كما استخدمت هنا تعني 0.01 إلى 0.2 مول، بالنسبة إلى الهسبريدين المعالج بالأسيل.

10 العبارة "كمية متكافئة" كما استخدمت هنا تعني 0.8 إلى 1.2 مول، ويفضل أن تكون 0.9 إلى 1.1 مول، بالنسبة إلى الهسبريدين المعالج بالأسيل.

عندما يتم استخدام بديل الهالوجين، يفضل اختياره من المجموعة المحتوية على يوديد الصوديوم (NaI)، يوديد البوتاسيوم (KI)، يوديد الكالسيوم (CaI₂)، يوديد الماغنيسيوم (MgI₂)، بروميد الصوديوم (NaBr)، بروميد البوتاسيوم (KBr)، بروميد الكالسيوم (CaBr₂)، بروميد الماغنيسيوم (MgBr₂)، ومخاليط منها؛ يفضل أن يتم اختياره من يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم، بروميد الصوديوم وبروميد البوتاسيوم. هناك سمة لاستخدام بديل الهالوجين هي أن هاليد الهيدروجين الذي يتم إصداره عند تشكيل الرابطة المزدوجة يمكن إعادة أكسدته بواسطة العامل المؤكسد للهالوجين الجزيئي، والذي يمكن استخدامه في التفاعل.

20 في أحد تجسيمات الاختراع، يكون الهالوجين المستخدم في الخطوة (ب) هو اليود (I₂). في تجسيم أكثر تفضيلاً، يتم استخدام بديل الهالوجين المختار من يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم، يوديد الكالسيوم، يوديد الماغنيسيوم ومخاليط منها، يفضل اختياره من يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم ومخاليط منها لتشكل اليود في الموقع.

وفي تجسيم آخر من الاختراع، يكون الهالوجين المستخدم في الخطوة (ب) هو البرومين (Br₂). وفي تجسيم أكثر تفضيلاً، يتم استخدام بديل الهالوجين المختار من بروميد

-11-

الصوديوم، بروميد البوتاسيوم، بروميد الكالسيوم، بروميد الماغنيسيوم ومخاليط من ذلك، ويفضل اختياره من بروميد الصوديوم، بروميد البوتاسيوم ومخاليط من ذلك لتشكيل البروم في الموقع.

يفضل اختيار عامل الأكسدة الذي يمكن استخدامه في الخطوة ب) من الاختراع من المجموعة المحتوية على بيروكسيد الهيدروجين، بيركربونات الصوديوم، بيركربونات الصوديوم، بيربورات الصوديوم، بيربورات البوتاسيوم، برمنجنات الصوديوم، برمنجنات البوتاسيوم، ثنائي كرومات الصوديوم، ثنائي كرومات البوتاسيوم، والهيدرات منها. وبالتالي، على سبيل المثال، بيركربونات البوتاسيوم عادة ما تكون متاحة مثل مونوهيدرات (-K₂C₂O₆) (H₂O)؛ وعادة ما يتاح بيربورات الصوديوم في شكل رطب، إما المونوهيدرات (-NaBO₃) (H₂O)، ثلاثي الهيدرات (NaBO₃-3H₂O) أو رباعي الهيدرات (NaBO₃-4H₂O)؛ وعادة ما يكون بيربورات البوتاسيوم متوفر في شكل مونوهيدرات (2KBO₃-H₂O)؛ برمنجنات الصوديوم عادة ما تكون متاحة في شكل رطب، إما مونوهيدرات (NaMnO₄-H₂O) أو ثلاثي الهيدرات (NaMnO₄-3H₂O)؛ وديكرومات الصوديوم عادة ما تكون متاحة مثل ثنائي الهيدرات (Na₂Cr₂O₇-2H₂O). لذلك يكون كل منهم مناسب لأشكال العامل المؤكسد المائي من الخطوة ب). بيكربونات الصوديوم (Na₂CO₃-3/2H₂O₂)، هو أقرب من كربونات الصوديوم وبيروكسيد الهيدروجين.

يفضل استخدام عامل الأكسدة بنسبة كمية مولية مكافئة من 1-1.5 إلى الهسبيريدين المعالج بالأسيل.

في تجسيم مفضل للاختراع، يكون عامل الأكسدة من الخطوة ب) هو بيروكسيد الهيدروجين. 20

عندما يكون عامل الأكسدة هو بيروكسيد الهيدروجين، يفضل إضافته كمحلول مائي، يفضل أن يكون له تركيز في المدى من 3-50%، ويفضل أكثر في المدى من 4-30%، حيث تكون النسب المئوية بالوزن (وزن/وزن).

وفي تجسيم آخر مفضل للاختراع، يتم اختيار عامل الأكسدة من الخطوة ب) من بيركربونات الصوديوم، بيركربونات البوتاسيوم، بيربورات الصوديوم، بيربورات 25

-12-

- البوتاسيوم، وهيدراته، ويفضل اختياره من بيربورات الصوديوم، بيربورات البوتاسيوم وهيدرات منه، يفضل أن يكون عامل الأكسدة هو بيربورات الصوديوم أو هيدرات منه.
- 5 ويفضل إضافة حمض معدني قوي أيضا في الخطوة (ب)، جنبا إلى جنب مع عامل الأكسدة والهالوجين. ويفضل اختيار حمض معدني قوي من حمض الهيدروكلوريك، حمض النيتريك أو حمض الكبريتيك. ويفضل حمض الكبريتيك. ويفضل استخدام حمض معدني قوي بنسبة مولارية في نطاق 0.01-0.001 بالنسبة إلى الهسبريدين المعالج بالأسيل.
- ويفضل تفاعل الخطوة (ب) في ظروف الارتجاع.
- (في الخطوة ج) من العملية، يتم معالجة خليط التفاعل الذي تم الحصول عليه في الخطوة (ب) مع قاعدة غير عضوية للوصول إلى قيمة أس هيدروجيني في المدى من 3.5- 10 6.5. ويمكن إضافة القاعدة غير العضوية إلى خليط التفاعل المائي في شكل صلب أو كمحلول مائي.
- 15 ويفضل اختيار القاعدة غير العضوية في الخطوة (ج) من هيدروكسيد قلوي، هيدروكسيد قاعدي قلوي، كربونات قلوية، كربونات أرضية قلوية، بيكربونات قلوية وبيكربونات قاعدية قلوية يفضل اختيارها من المجموعة المحتوية على هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم، كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات الكالسيوم، كربونات الماغنيسيوم، هيدرات منها، ومخاليط منها.
- 20 في تجسيم للاختراع، يتم اختيار القاعدة غير العضوية من الخطوة (ج) من المجموعة المحتوية على هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم ومخاليط من ذلك، ويفضل اختياره من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم ومخاليط من ذلك، والأكثر تفضيلا هو هيدروكسيد البوتاسيوم.
- في تجسيم آخر للاختراع، يتم اختيار القاعدة غير العضوية للخطوة (ج) من المجموعة المحتوية على كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات الكالسيوم، كربونات الماغنيسيوم، هيدراتها، ومخاليط من ذلك، يفضل اختيارها من كربونات

-13-

الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، هيدرات منها ومخاليط من ذلك، يفضل أن تكون كربونات الصوديوم أو هيدراتها.

5 في الخطوة ج)، يتم تحييد الوسط الحمضي بقوة لخليط التفاعل الذي تم الحصول عليه في الخطوة ب) جزئياً، حتى يتراوح أس هيدروجيني بين 3.5 و 6.5، ويفضل أن يتراوح بين 4.0 و 6.0، ولا يزال الأكثر تفضيلاً أن يتراوح بين 4.5 و 5.5.

وتتم هذه المعالجة عند درجة حرارة يفضل أن تكون بين 90°م و 125°م، ويفضل أن تكون بين 100°م و 120°م، لفترة يفضل أن تكون بين 0.5 و 10 ساعات، ويفضل أن تكون بين 1 ساعة و 8 ساعات.

10 وقد وجد أن استخدام هذه المعالجة بقاعدة غير عضوية بعد خطوة الأكسدة ب)، حتى الوصول إلى قيمة الأس الهيدروجيني المحددة، فإن الديوسمين المعالج بالأسيل الناتج في هذه المرحلة من العملية يكون بحتوى هالوجين منخفض جداً، إما البروم أو اليود، اعتماداً على الهالوجين المستخدم في خطوة الأكسدة ب)، أي أقل من 1000 جزء في المليون. وبهذه الطريقة، توفر عملية الاختراع الحالي فعالية إزالة الهيدروجين، إما إزالة البروم أو إزالة الأكسجين، من ديوسمين لا يزال في الظروف الحمضية.

15 وكانت هذه الحقيقة مثيرة للدهشة، حيث أن في حالة التقنية الصناعية السابقة، يتم الكشف عن أنه لتحقيق إكمال نزع الهالوجين اللامائي ولخفض محتوى اليود أو البروم إلى مستوى مقبول فمن الضروري أن تكون الشروط الأساسية، إما بالمعالجة بمحلول قلوي كحولي مائي أو مع المذيبات القاعدية العضوية، مثل المورفولين أو البيريدين.

20 وتتجنب طريقة الاختراع الحالي هذه العلاجات القلوية اللاحقة التي تتضمن على استخدام المذيبات العضوية.

وتعتبر الخطوة ج) من العملية الحالية، متضمنة على المعالجة بقاعدة غير عضوية حتى تصل إلى قيمة الأس الهيدروجيني المحددة، وتعتبر عنصر أساسي لتحقيق الإزالة الكاملة للهالوجين من الديوسمين المؤسّل.

-14-

في الواقع، وجد أنه بعد الخطوة ب) محتوى اليود أو البروم من الديوسمين المعالج بالأسيل الناتج يكون حوالي 5%، والذي يكون عالي بشكل غير مقبول، وهو ناتج من متوسطات البقايا المهلجنة و/ أو المنتجات الثانوية المهلجنة.

والمثير للدهشة، بعد الخطوة ج) الديوسمين المعالج بالأسيل لديه محتوى اليود أو البروم أقل من 0.1%.

5 يتم تحديد محتوى الهالوجين من خلال تجربة التكافؤ بعد احتراق الأكسجين، وفقاً للطرق 2.2.36 (تحديد تكافؤ التركيز الأيوني باستخدام الأقطاب الأيونية الاختيارية) و 2.5.10 (طريقة قارورة الأكسجين) التي تم الكشف عنها في دستور الأدوية الأوروبي الطبعة 8.3.

10 وأخيراً، في الخطوة د) الديوسمين المعالج بالأسيل يتم إزالة الأسيل منه عن طريق المعالجة بقاعدة غير عضوية مائية.

ويمكن استخدام القاعدة غير العضوية في الخطوة د) في شكل صلب أو كمحلول مائي. ويفضل اختيار القاعدة غير العضوية من هيدروكسيد قلوي، هيدروكسيد ألكالين أرضي، كربونات قلوية، وكربونات ألكالين أرضية، وبيكربونات قلوية، وبيكربونات ألكالين أرضية، يفضل اختيارها من المجموعة المحتوية على هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم، كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات الكالسيوم، كربونات الماغنيسيوم، هيدرات منها، ومخاليط منها؛ يفضل اختيارها بشكل أفضل من المجموعة المحتوية على هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم ومخاليط من ذلك، ويتم اختياره بشكل مفضل أكثر من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم ومخاليط من ذلك، والأفضل من ذلك هو هيدروكسيد الصوديوم.

بعد إضافة القاعدة غير العضوية في الخطوة د)، يفضل أن يكون الأس الهيدروجيني لوسط التفاعل أكبر من 11، ويفضل أكثر من 12، والأكثر تفضيلاً أكثر من 13.

ويمكن عزل الديوسمين بعد ذلك بإضافة حمض معدني إلى وسط التفاعل، لذلك يتم ترسيب الديوسمين ويمكن استرجاعه عن طريق الترشيح. يفضل أن يكون الحمض المعدني

-15-

هو حمض الكبريتيك. يفضل أن يكون الأس الهيدروجيني لوسط التفاعل بعد إضافة الحمض المعدني بين 6.5 و 8.5، ويفضل أن يكون بين 7.0 و 8.0.

ويمكن دمج جميع التجسيمات المحددة والخيارات المفضلة المبينة أعلاه لكل خطوة من الخطوات (أ، ب، ج، و د) من العملية بشكل مستقل مع جميع التجسيمات المحددة والخيارات المفضلة للخطوات الأخرى. ولذلك، يتضمن الاختراع الحالي جميع التركيبات الممكنة للتجسيمات المحددة والخيارات المفضلة الموضحة أعلاه لكل خطوة من تلك الخطوات.

في تجسيم مفضل، يتعلق الاختراع الحالي بعملية تحضير الديوسمين من الهسبيريدين تتضمن الخطوات التالية:

10 (أ) معالجة الهسبيريدين بالأسيل مع حمض الكربوكسيليك اللامائي C_2-C_4 ، ويفضل مع الأسيتيك اللامائي؛

15 (ب) معالجة الخليط الناتج في الخطوة (أ) مع بيروكسيد الهيدروجين ومركب يود (وخاصة بكميات حفازة) مختارة من اليود الجزيئي (I_2)، يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم، يوديد الكالسيوم، يوديد الماغنيسيوم ومخاليط منها، ويفضل اختيارها من يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم ومخاليط منها، ويفضل أكثر يوديد الصوديوم.

20 (ج) معالجة الخليط الناتج في الخطوة (ب) مع قاعدة غير عضوية مختارة من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم ومخاليط من ذلك، ويفضل اختياره من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم ومخاليط من ذلك، ويفضل هيدروكسيد البوتاسيوم للوصول إلى قيمة أس هيدروجيني في المدى 3.5-6.5، ويفضل أن تكون في المدى 4.0-6، ويفضل أن تكون في المدى 4.5-5.5؛

(د) نزع الأسيل من الديوسمين المعالج بالأسيل الناتج في الخطوة (ج) بالمعالجة مع قاعدة غير عضوية، ويفضل أن يكون مع محلول مائي من قاعدة غير عضوية، مختارة من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم وهيدروكسيد الماغنيسيوم، ويفضل اختياره من هيدروكسيد الصوديوم وهيدروكسيد البوتاسيوم؛

25 حيث لا يضاف أي مذيب عضوي خلال العملية.

- وفي تجسيم آخر مفضل، يتعلق الاختراع الحالي بعملية تحضير ديوسمين من الهسبريدين تشتمل على الخطوات التالية: أ) أسيلة الهسبريدين مع حمض كربوكسيليك لامائي C₂-C₄، ويفضل أن يكون الأسيتيك اللامائي؛
- 5 (ب) معالجة الخليط الناتج في الخطوة أ) مع بيروكسيد الهيدروجين ومركب البروم (وخاصة بكمية حفزية) المختارة من البروم الجزيئي (Br₂)، بروميد الصوديوم، بروميد البوتاسيوم، بروميد الكالسيوم، بروميد الماغنيسيوم ومخاليط من ذلك، ويفضل أن يختار من بروميد الصوديوم، بروميد البوتاسيوم ومخاليط منها؛
- 10 (ج) معالجة الخليط الناتج في الخطوة ب) مع قاعدة غير عضوية مختارة من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم ومخاليط من ذلك، ويفضل اختياره من هيدروكسيد الصوديوم وهيدروكسيد البوتاسيوم ومخاليط من ذلك، ويفضل هيدروكسيد البوتاسيوم للوصول إلى قيمة أس هيدروجيني في المدى 3.5-6.5، ويفضل أن تكون في المدى 4.0-6، ويفضل أن تكون في المدى 4.5-5.5؛
- 15 (د) نزع الأسيل من الديوسمين المعالج بالأسيل الناتج في الخطوة ج) بالمعالجة مع قاعدة غير عضوية، ويفضل أن يكون محلول مائي من قاعدة غير عضوية، مختارة من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم، ويفضل اختيارها من هيدروكسيد الصوديوم وهيدروكسيد البوتاسيوم؛
- حيث لا يضاف أي مذيب عضوي خلال العملية.
- وفي تجسيم آخر مفضل، يتعلق الاختراع الحالي بعملية تحضير الديوسمين من الهسبريدين المشتمل على الخطوات التالية: أ) أسيلة الهسبريدين مع حمض كربوكسيليك لامائي C₂-C₄، ويفضل أن يكون الأسيتيك اللامائي؛
- 20 (ب) معالجة الخليط الناتج في الخطوة أ) مع عامل أكسدة مختار من بيركربونات الصوديوم، بيركربونات البوتاسيوم، بيربورات الصوديوم، بيربورات البوتاسيوم، وهيدرات منه، ويفضل أن يتم اختياره من بيربورات الصوديوم، بيربورات البوتاسيوم وهيدرات منه، والأكثر تفضيلاً هو أكسدة بيربورات الصوديوم أو هيدرات منه، ومركب اليود (وبالأخص بكمية حفزية) المختارة من اليود الجزيئي (I₂)، يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم، يوديد
- 25

-17-

- الكالسيوم، يوديد الماغنيسيوم ومخاليط منها، ويفضل المختار من يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم ومخاليط منها، والأكثر تفضيلاً يوديد الصوديوم؛
- (ج) معالجة الخليط الناتج في الخطوة (ب) مع قاعدة غير عضوية مختارة من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم ومخاليط من ذلك، ويفضل اختياره من هيدروكسيد الصوديوم وهيدروكسيد البوتاسيوم ومخاليط من ذلك، ويفضل هيدروكسيد البوتاسيوم للوصول إلى قيمة أس هيدروجيني في المدى 3.5-6.5، ويفضل أن تكون في المدى 4.0-6، ويفضل أن تكون في المدى 4.5-5.5؛
- (د) نزع الأسيل من الديوسمين المعالج بالأسيل الناتج في الخطوة (ج) بالمعالجة مع قاعدة غير عضوية، ويفضل أن يكون محلول مائي من قاعدة غير عضوية، مختارة من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم، ويفضل اختيارها من هيدروكسيد الصوديوم وهيدروكسيد البوتاسيوم؛
- حيث لا يضاف أي مذيب عضوي خلال العملية.
- وفي تجسيم آخر مفضل، يتعلق الاختراع الحالي بعملية تحضير الديوسمين من الهسبريدين المشتتم على الخطوات التالية: (أ) أسيلة الهسبريدين مع حمض كربوكسيليك لامائي C_2-C_4 ، ويفضل أن يكون الأسيتيك اللامائي؛
- (ب) معالجة الخليط الناتج في الخطوة (أ) مع عامل أكسدة مختار من بيركربونات الصوديوم، بيركربونات البوتاسيوم، بيربورات الصوديوم، بيربورات البوتاسيوم، وهيدرات منه، ويفضل أن يتم اختياره من بيربورات الصوديوم، بيربورات البوتاسيوم وهيدرات منه، والأكثر تفضيلاً أن يكون عامل الأكسدة هو بيربورات الصوديوم أو هيدرات منه، ومركب بروميد (بالأخص بكميات حفزية) برومين جزيئي (Br_2)، بروميد الصوديوم، بروميد البوتاسيوم، بروميد الكالسيوم، بروميد الماغنيسيوم، ومخاليط من ذلك، ويفضل اختياره من بروميد الصوديوم، بروميد البوتاسيوم ومخاليط من ذلك؛
- (ج) معالجة الخليط الناتج في الخطوة (ب) مع قاعدة غير عضوية مختارة من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم ومخاليط من ذلك، ويفضل اختياره من هيدروكسيد الصوديوم وهيدروكسيد البوتاسيوم ومخاليط من

- ذلك، ويفضل هيدروكسيد البوتاسيوم للوصول إلى قيمة أس هيدروجيني في المدى 3.5-6.5، ويفضل أن تكون في المدى 4.0-6، ويفضل أن تكون في المدى 4.5-5.5؛
- (د) نزع الأسيل من الديوسمين المعالج بالأسيل الناتج في الخطوة ج) بالمعالجة مع قاعدة غير عضوية، ويفضل أن يكون محلول مائي من قاعدة غير عضوية، مختارة من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم، ويفضل اختيارها من هيدروكسيد الصوديوم وهيدروكسيد البوتاسيوم؛
- 5 حيث لا يضاف أي مذيب عضوي خلال العملية.
- في تجسيم مفضل، يتعلق الاختراع الحالي بعملية تحضير الديوسمين من هسبيردين تتضمن الخطوات التالية:
- 10 (أ) معالجة الهسبيردين بالأسيل مع حمض الكربوكسيليك اللامائي C_2-C_4 ، ويفضل مع الأسيتيك اللامائي؛
- (ب) معالجة الخليط الناتج في الخطوة أ) مع بيروكسيد الهيدروجين ومركب اليود (وخاصة بكمية حفزية) المختارة من اليود الجزيئي (I_2)، يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم، يوديد الكالسيوم، يوديد الماغنيسيوم ومخاليط منها، يفضل اختيارها من يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم ومخاليط منها، ويفضل أكثر يوديد الصوديوم.
- 15 (ج) معالجة الخليط الناتج في الخطوة ب) مع قاعدة غير عضوية مختارة من كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات الكالسيوم، كربونات الماغنيسيوم، هيدرات منها ومخاليط من ذلك ويفضل اختيارها من كربونات الصوديوم وكربونات البوتاسيوم، هيدرات منها ومخاليط من ذلك، والأكثر تفضيلاً مع كربونات الصوديوم أو هيدرات منه، للوصول إلى قيمة أس هيدروجيني في المدى 3.5-6.5، ويفضل في المدى 4.0-6.0، ويفضل أن يكون ذلك في المدى 4.5-5.5؛
- (د) نزع الأسيل من الديوسمين المعالج بالأسيل الناتج في الخطوة ج) بالمعالجة مع قاعدة غير عضوية، ويفضل أن يكون محلول مائي من قاعدة غير عضوية، مختارة من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم، ويفضل اختيارها من هيدروكسيد الصوديوم وهيدروكسيد البوتاسيوم.
- 25

- حيث لا يضاف أي مذيب عضوي خلال العملية.
- وفي تجسيم آخر مفضل، يتعلق الاختراع الحالي بعملية تحضير الديوسمين من الهسبريدين المشتمل على الخطوات التالية: أ) أسيلة الهسبريدين مع حمض الكربوكسيليك اللامائي C₂-C₄، ويفضل مع الأسيتيك اللامائي؛
- 5 (ب) معالجة الخليط الناتج في الخطوة أ) مع بيروكسيد الهيدروجين ومركب البروم (وخاصة بكمية حفزية) المختارة من البروم الجزيئي (Br₂) وبروميد الصوديوم وبروميد البوتاسيوم وبروميد الكالسيوم وبروميد الماغنيسيوم ومخاليط من ذلك، من بروميد الصوديوم، بروميد البوتاسيوم ومخاليط منها؛
- 10 (ج) معالجة الخليط الناتج في الخطوة ب) مع قاعدة غير عضوية مختارة من كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات الكالسيوم، كربونات الماغنيسيوم، هيدرات منها ومخاليط من ذلك ويفضل اختيارها من كربونات الصوديوم وكربونات البوتاسيوم، هيدرات منها ومخاليط من ذلك، والأكثر تفضيلاً مع كربونات الصوديوم أو هيدرات منه، للوصول إلى قيمة أس هيدروجيني في المدى 3.5-6.5، ويفضل في المدى 4.0-6.0، ويفضل أن يكون ذلك في المدى 4.5-5.5؛
- 15 (د) نزع الأسيل من الديوسمين المعالج بالأسيل الناتج في الخطوة ج) بالمعالجة مع قاعدة غير عضوية، ويفضل أن يكون محلول مائي من قاعدة غير عضوية، مختارة من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم، ويفضل اختيارها من هيدروكسيد الصوديوم وهيدروكسيد البوتاسيوم؛
- حيث لا يضاف أي مذيب عضوي خلال العملية.
- 20 وفي تجسيم آخر مفضل، يتعلق الاختراع الحالي بعملية تحضير الديوسمين من الهسبريدين المشتمل على الخطوات التالية: أ) أسيلة الهسبريدين مع حمض الكربوكسيليك اللامائي C₂-C₄، ويفضل مع الأسيتيك اللامائي؛
- (ب) معالجة الخليط الناتج في الخطوة أ) مع عامل أكسدة مختار من بيركربونات الصوديوم، بيركربونات البوتاسيوم، بيربورات الصوديوم، بيربورات البوتاسيوم، وهيدرات منه، ويفضل أن يتم اختياره من بيربورات الصوديوم، بيربورات البوتاسيوم وهيدرات منه،
- 25

- والأكثر تفضيلاً أن يكون عامل الأكسدة هو بيربورات الصوديوم أو هيدرات منها، ومركب يود (وخاصة بكميات حفزية) المختارة من اليود الجزيئي (I_2)، يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم، يوديد الكالسيوم، يوديد الماغنيسيوم ومخاليط منها، ويفضل اختيارها من يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم ومخاليط منها، ويفضل أكثر يوديد الصوديوم.
- 5 (ج) معالجة الخليط الناتج في الخطوة (ب) مع قاعدة غير عضوية مختارة من كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات الكالسيوم، كربونات الماغنيسيوم، هيدرات منها ومخاليط من ذلك ويفضل اختيارها من كربونات الصوديوم وكربونات البوتاسيوم، هيدرات منها ومخاليط من ذلك، والأكثر تفضيلاً مع كربونات الصوديوم أو هيدرات منه، للوصول إلى قيمة أس هيدروجيني في المدى 3.5-6.5، ويفضل في المدى 4.0-6.0، ويفضل أن يكون ذلك في المدى 4.5-5.5؛ 10
- (د) نزع الأسيل من الديوسمين المعالج بالأسيل الناتج في الخطوة (ج) بالمعالجة مع قاعدة غير عضوية، ويفضل أن يكون محلول مائي من قاعدة غير عضوية، مختارة من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم، ويفضل اختيارها من هيدروكسيد الصوديوم وهيدروكسيد البوتاسيوم؛
- 15 حيث لا يضاف أي مذيب عضوي خلال العملية.
- وفي تجسيم آخر مفضل، يتعلق الاختراع الحالي بعملية تحضير الديوسمين من الهسبريدين المشتتم على الخطوات التالية: (أ) أسيلة الهسبريدين مع حمض الكربوكسيليك اللامائي C_2-C_4 ، ويفضل مع الأسيتيك اللامائي؛
- (ب) معالجة الخليط الناتج في الخطوة (أ) مع عامل أكسدة مختار من بيركربونات الصوديوم، بيركربونات البوتاسيوم، بيربورات الصوديوم، بيربورات البوتاسيوم، وهيدرات منه، ويفضل أن يتم اختياره من بيربورات الصوديوم، بيربورات البوتاسيوم وهيدرات منه، والأكثر تفضيلاً أن يكون عامل الأكسدة هو بيربورات الصوديوم أو هيدرات منه، ومركب بروميد (بالأخص بكميات حفزية) برومين جزيئي (Br_2)، بروميد الصوديوم، بروميد البوتاسيوم، بروميد الكالسيوم، بروميد الماغنيسيوم، ومخاليط من ذلك، ويفضل اختياره من بروميد الصوديوم، بروميد البوتاسيوم ومخاليط من ذلك؛ 20
- 25 بروميد الصوديوم، بروميد البوتاسيوم ومخاليط من ذلك؛

5 (ج) معالجة الخليط الناتج في الخطوة (ب) مع قاعدة غير عضوية مختارة من كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات الكالسيوم، كربونات الماغنيسيوم، هيدرات منها ومخاليط من ذلك ويفضل اختيارها من كربونات الصوديوم وكربونات البوتاسيوم، هيدرات منها ومخاليط من ذلك، والأكثر تفضيلاً مع كربونات الصوديوم أو هيدرات منه، للوصول إلى قيمة أس هيدروجيني في المدى 3.5-6.5، ويفضل في المدى 4.0-6.0، ويفضل أن يكون ذلك في المدى 4.5-5.5؛

10 (د) نزع الأسيل من الديوسمين المعالج بالأسيل الناتج في الخطوة (ج) بالمعالجة مع قاعدة غير عضوية، ويفضل أن يكون محلول مائي من قاعدة غير عضوية، مختارة من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم، ويفضل اختيارها من هيدروكسيد الصوديوم وهيدروكسيد البوتاسيوم؛
حيث لا يضاف أي مذيب عضوي خلال العملية.

واختيارياً، الديوسمين الناتج بعد الخطوة (د) يمكن تنقيته بعد ذلك بواسطة واحد أو أكثر من عمليات التبلور في وسط مائي.

15 على سبيل المثال، يمكن إعادة بلورة الديوسمين في محلول قلوي يتضمن ماء/ هيدروكسيد قلوي/ حمض كبريتيك، عن طريق إعداد الديوسمين. ويكون الهيدروكسيد القلوي على سبيل المثال هيدروكسيد الصوديوم أو هيدروكسيد البوتاسيوم.

وبدلاً من ذلك، أو بالإضافة إلى ذلك، يمكن إعادة بلورة الديوسمين عن طريق الإذابة في محلول هيدروكسيد ألكالين قلوي مائي، وبعد ذلك التحميص بحمض الكبريتيك لترسيب الديوسمين. يكون الهيدروكسيد القلوي على سبيل المثال هيدروكسيد الصوديوم أو هيدروكسيد البوتاسيوم.

20 وتعتبر الطريقة الحالية مفيدة صناعياً حيث تتجنب استخدام المذيبات العضوية في جميع مراحل العملية.

تجنب استخدام المذيبات العضوية في محطات تصنيع الكيماويات لها العديد من المزايا. أولاً، يتم تقليل الأثر البيئي للعملية عن طريق تجنب تصريف المذيبات في مياه

- العملية وانبعثاتها كمركبات عضوية متطايرة (VOCs). وأيضاً، تقلل من المخاطر المهنية المحتملة للعمال. وعلاوة على ذلك، فإنها تقلل بشكل كبير من تكاليف الإنتاج.
- من ناحية أخرى، فإن عملية الاختراع الحالي توفر، لأول مرة، الديوسمين بمحتوى هالوجين أقل من 1000 جزء في المليون وخالي من المذيبات العضوية المتبقية. ويعني
- 5 محتوى الهالوجين محتوى البرومين في حالة استخدام البروم في الخطوة (ب) من العملية، أو يعني اليود في حالة استخدام اليود في الخطوة (ب) من العملية.
- المذيب العضوي الوحيد المستخدم في الطريقة الحالية هو حمض الكربوكسيليك اللامائي C₂-C₄ المستخدم في الخطوة (أ)، ويكون في الوقت نفسه مفاعل للعملية، لذلك يتم تحلله تماماً إلى حمض الكربوكسيليك C₂-C₄ المقابل، في حين أن حمض الكربوكسيليك C₂-C₄ الذي تم إطلاقه قد تم إزالته تماماً من خلال مياه العملية على شكل أملاح ألكالين أرضية أو قلووية مكونة مع قواعد قلووية أو ألكالين أرضية، والتي تستخدم أكثر في الخطوتين (ج) و (د) من العملية.
- 10 لذلك، مع الطريقة الحالية، يتم الحصول على الديوسمين الصناعي الخالي من المذيبات العضوية.
- على وجه الخصوص، فإن الديوسمين الناتج بواسطة الطريقة الحالية خالي من المذيبات الكحولية (مثل البيوتانول، البروبانول، الإيثانول أو الميثانول)، ومذيبات الأمين (مثل البيريدين أو المورفولين)، والمذيبات العطرية (مثل التولوين)، ومذيبات الأמיד (مثل ثنائي ميثيل فورماميد)، والمذيبات العضوية المحتوية على الكبريت (مثل ثنائي ميثيل سلفوكسيد)، أو المذيبات المهلجنة (مثل الكلوروفورم، كلوريد الإيثيلين أو ثنائي كلورو ميثان).
- 15 20 ولذلك فإن جانب آخر من الاختراع الحالي هو الديوسمين يمكن الحصول عليه من خلال هذه العملية.
- في تجسيم مفضل، يتعلق هذا الجانب من الاختراع بالديوسمين الذي يمكن الحصول عليه من خلال هذه العملية، حيث يتميز بأنه يحتوي على محتوى هالوجين أقل من 1000 جزء في المليون، وخالي من المذيبات العضوية المتبقية.
- 25

- وفي تجسيم معين، يتعلق هذا بالديوسمين الذي يمكن الحصول عليه من خلال هذه العملية، حيث يتميز بأنه يحتوي على محتوى يود أقل من 1000 جزء في المليون، وخالي من المذيبات العضوية المتبقية، في حالة استخدام اليود في الخطوة (ب) من العملية.
- وفي تجسيم آخر خاص، يتعلق بالديوسمين الذي يمكن الحصول عليه من خلال هذه العملية، ويتميز بأنه يحتوي على محتوى بروم أقل من 1000 جزء في المليون، وخالي من المذيبات العضوية المتبقية، في حالة استخدام البروم في الخطوة (ب) من العملية.
- 5 يتم تحديد محتوى الهالوجين (اليود أو البروم) من خلال تجربة التكافؤ بعد احتراق الأكسجين، وفقاً للطرق 2.2.36 (تحديد تكافؤ التركيز الأيوني باستخدام الأقطاب الأيونية الاختيارية) و 2.5.10 (طريقة قارورة الأكسجين) التي تم الكشف عنها في دستور الأدوية الأوروبية الطبعة 8.3.
- 10 ويقدم المثال التالي على سبيل التوضيح ولا ينبغي أن يفسر على أنه يقيد من الاختراع الحالي.
- الأمثلة
- مثال 1
- 15 يتم إضافة 160 جرام من الأسيتيك اللامائي، 3 جرام من أسيتات البوتاسيوم و 120 جرام من الهسبريدين إلى مفاعل. ثم يتم تسخين وسط التفاعل إلى 115-120°م، مع الحفاظ على درجة الحرارة هذه لمدة ساعة تقريبا، ثم يتم تبريد الوسط إلى 60-70°م.
- يضاف محلول يوديد الصوديوم في الماء (3.5 جم، 24 مل) إلى وعاء التفاعل، ويتم تسخينه إلى الإرتجاع. بعد ذلك، يتم إضافة محلول مصنع مع 140 مل من 5.4% (وزن/ وزن) بيروكسيد الهيدروجين المائي و 70 ميكرو لتر من حمض الكبريتيك 7.5 عياري إلى المفاعل، والحفاظ على ظروف الإرتجاع. بعد ذلك، يتم تبريد وسط التفاعل إلى 40-50°م. وبعد ذلك، يضاف KOH (40 جم) إلى خليط التفاعل للحفاظ على الأس الهيدروجيني في المدى 3.5-5.5، ويسخن الخليط إلى 115-120°م لمدة 3 ساعات على الأقل، ثم يبرد إلى 30°م.
- 20

-24-

يتم إضافة خليط التفاعل إلى وعاء يحتوي على محلول هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) المائي (1200 مل، 2.0-2.5 مولار) ويتم الاحتفاظ بالخليط لمدة 90 دقيقة، ثم يضاف حمض الكبريتيك حتى يصل إلى أس هيدروجيني 7.5. ثم يتم ترشيح الراسب ويغسل بالماء، للحصول على ديوسمين خام رطب.

5 يتم بلورة الديوسمين الخام الناتج بالإذابة في محلول هيدروكسيد الصوديوم المائي، وبعد ذلك التحميض بحمض الكبريتيك حتى ترسيب المنتج.

يتم ترشيح المواد الصلبة، وغسلها بالماء وتجفف. يتم الحصول على 92 جرام من الديوسمين (77% ناتج). بنقاء 90% HPLC.

10 وكان محتوى اليود 750 جزء في المليون كما هو محدد بواسطة تجربة التكافؤ بعد احتراق الأكسجين، وفقاً للطرق 2.2.36 (تحديد تكافؤ التركيز الأيوني باستخدام الأقطاب الأيونية الاختيارية) و 2.5.10 (طريقة قارورة الأكسجين) التي تم الكشف عنها في دستور الأدوية الأوروبي الطبعة 8.3.

عناصر الحماية

1. عملية لتحضير الديوسمين من الهسبيريديين تتضمن الخطوات التالية:
 (أ) معالجة الهسبيريديين بالأسيل مع حمض كربوكسيليك لامائي C₂-C₄؛
 (ب) معالجة الخليط الناتج في الخطوة (أ) مع هالوجين مختار من اليود والبروم، في وسط مائي؛ 5
- (ج) معالجة الخليط الناتج في الخطوة (ب) مع قاعدة غير عضوية للوصول إلى قيمة أس هيدروجيني في المدى 3.5-6.5؛
 (د) نزع الأسيل من الديوسمين المعالج بالأسيل الناتج في الخطوة (ج) بالمعالجة مع قاعدة غير عضوية؛
- 10 حيث لا يضاف أي مذيب عضوي خلال العملية.
2. العملية وفقاً للعنصر 1، حيث في الخطوة (أ) يستخدم عامل حفاز مختار من أسيتات الصوديوم وأسيتات البوتاسيوم.
3. العملية وفقاً للعناصر 1 أو 2، حيث حمض الكربوكسيليك اللامائي C₂-C₄ من الخطوة (أ) هو أسيتيك لامائي.
- 15 4. العملية وفقاً لأي من العناصر من 1 إلى 3، حيث يتم إجراء الخطوة (ب) بواسطة
 (أ) استخدام الهالوجين بكمية متكافئة، أو
 (ب) استخدام هاليد بكمية متكافئة وعامل أكسدة بكمية متكافئة، أو
 (ج) استخدام الهالوجين بكمية حفزية وعامل أكسدة بكمية متكافئة.
5. العملية وفقاً لأي من العناصر من 1 إلى 3، حيث يتم إجراء الخطوة (ب) باستخدام هاليد بكمية حفزية وعامل أكسدة بكمية متكافئة. 20

6. عملية وفقاً للعنصر 4 أو 5، حيث يتم اختيار عامل الأكسدة من المجموعة المتضمنة على بيروكسيد الهيدروجين، بيركربونات الصوديوم، بيركربونات البوتاسيوم، بيربورات الصوديوم، بيربورات البوتاسيوم، برمنجنات الصوديوم، برمنجنات البوتاسيوم، ثنائي كرومات الصوديوم، ثنائي كرومات البوتاسيوم، وهيدرات من ذلك.
- 5 7. عملية وفقاً للعنصر 6، حيث عامل الأكسدة هو بيروكسيد الهيدروجين.
8. عملية وفقاً للعنصر 6، حيث يتم اختيار عامل الأكسدة من بيركربونات الصوديوم، بيركربونات البوتاسيوم، بيربورات الصوديوم، بيربورات البوتاسيوم وهيدرات منه.
9. عملية وفقاً لأي من العناصر 4 إلى 8، حيث يتم اختيار اليوديد من يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم، يوديد الكالسيوم، يوديد الماغنيسيوم ومخاليط منها.
- 10 10. عملية وفقاً للعنصر 9، حيث يتم اختيار اليوديد من يوديد الصوديوم، يوديد البوتاسيوم ومخاليط منها.
11. العملية وفقاً لأي من العناصر 4 إلى 8، حيث يتم اختيار البروميد من بروميد الصوديوم، بروميد البوتاسيوم، بروميد الكالسيوم، بروميد الماغنيسيوم، وخليط منها.
12. العملية وفقاً لأي من العناصر من 1 إلى 11، حيث يتم اختيار القاعدة غير العضوية من الخطوة ج) من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم، هيدروكسيد الكالسيوم، هيدروكسيد الماغنيسيوم، كربونات الصوديوم، كربونات البوتاسيوم، كربونات الكالسيوم، كربونات الماغنيسيوم، ومخاليط منها.
13. العملية وفقاً للعنصر 12، حيث يتم اختيار القاعدة غير العضوية من هيدروكسيد الصوديوم، هيدروكسيد البوتاسيوم ومخاليط منها.

-27-

14. العملية وفقاً لأي من العناصر من 1 إلى 13، حيث في الخطوة ج) تكون قيمة الأس الهيدروجيني في حدود 4.5-5.5.

15. عملية وفقاً لأي من العناصر من 1 إلى 14، حيث الديوسمين الناتج بعد الخطوة د) يتم بلورته في وسط مائي.

5 16. الديوسمين الناتج من خلال العملية في أي من العناصر 1 إلى 15.

17. الديوسمين وفقاً للعنصر 16، والذي لديه محتوى هالوجين أقل من 1000 جزء في المليون، وخالي من المذيبات العضوية المتبقية.



RAPPORT DE RECHERCHE DEFINITIF AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE

Établi conformément à l'article 43.2 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13

Renseignements relatifs à la demande	
N° de la demande : 40703	Date de dépôt : 02/02/2016
	Date d'entrée en phase nationale : 20/07/2017
Déposant : INTERQUIM, S.A.	Date de priorité: 03/02/2015
Intitulé de l'invention : PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE DIOSMINE	
Classement de l'objet de la demande :	
CIB : C 07H 17/07, C 07H 1/00	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité	
Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité	
<input type="checkbox"/> Cadre 3 : Remarques de clarté <input type="checkbox"/> Cadre 4 : Observations à propos de revendications modifiées qui s'étendent au-delà du contenu de la demande telle qu'initialement déposée <input type="checkbox"/> Cadre 5 : Défaut d'unité d'invention <input type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications exclues de la brevetabilité <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle	
Examineur: S.BENCHEKROUN	Date d'établissement du rapport : 16/05/2019
Téléphone: (+212) 5 22 58 64 14	

Partie 1 : Considérations générales**Cadre 1 : base du présent rapport**

Les pièces suivantes servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Demande telle qu'initialement déposée
- Demande modifiée suite à la notification du rapport de recherche préliminaire :
- Revendications
1-17
- Observations à l'appui des revendications maintenues
- Observations des tiers suite à la publication de la demande
- Réponses du déposant aux observations des tiers
- Nouveaux documents constituant des antériorités :
- Suite à la recherche complémentaire (Couvrant les documents de l'état de la technique qui n'étaient pas disponibles à la date de la recherche préliminaire)
 - Suite à la recherche additionnelle (couvrant les éléments n'ayant pas fait l'objet de la recherche préliminaire)
- Observations à l'encontre de la décision de rejet

Partie 2 : Opinion sur la brevetabilité**Cadre 7 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle**

Nouveauté	Revendications 1-17 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive	Revendications 1-17 Revendications aucune	Oui Non
Application Industrielle	Revendications 1-17 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants:

D1 : DE 27 40 950 A1

1. Nouveauté

Aucun des documents ci-dessus ne divulgue l'ensemble des caractéristiques techniques des revendications 1-17 d'où l'objet desdites revendications est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

2. Activité inventive

Le document D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1 décrit un procédé de préparation des flavones par déshydrogénation par dissolution du flavanone dans un solvant basique ou un mélange de solvant basique.

Par conséquent l'objet de la revendication 1 diffère de D1 par l'absence de solvant organique.

Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut donc être considéré comme la fourniture d'un procédé alternatif pour la préparation de la diosmine à partir de l'hespéridine.

La solution proposée dans la présente demande n'est pas évidente pour l'homme de métier, aucun document de l'art antérieur ne suggère d'introduire de telles modifications structurales sur les composés de l'art antérieur afin de résoudre le problème posé tout en gardant la même activité pharmacologique.

Par conséquent, l'objet des revendications 1-17 implique une activité inventive conformément à l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13

3. Application industrielle

L'objet de la présente invention est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.