

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 60255 B1** (51) Cl. internationale : **C07H 17/07; C07H 1/00**

(43) Date de publication :  
**29.03.2024**

---

(21) N° Dépôt :  
**60255**

(22) Date de Dépôt :  
**08.07.2021**

(30) Données de Priorité :  
**09.07.2020 EP 20315345**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2021/068970 08.07.2021**

(71) Demandeur(s) :  
**Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex (FR)**

(72) Inventeur(s) :  
**SCHIAVI, Bruno ; MOUCHET, Patrick ; BESCOND, Philippe**

(74) Mandataire :  
**TOUNINA CONSTLING**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :21740069.6

---

(54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE LA DIOSMINE**

(57) Abrégé : Procédé de préparation de la diosmine.

**REVENDICATIONS**

1. Procédé de préparation de la diosmine par
  - a) acétylation de l'hésperidine,
  - b) oxydation de l'hésperidine acétylée en diosmine acétylée par un donneur d'iode, à une température de 90 à 120°C,
  - 5 c) chauffage de la diosmine acétylée, en autoclave à une pression de 5 à 8 bars, au reflux d'un alcool, en présence d'une base choisie parmi l'acétate de sodium ou de potassium, l'hydroxyde de sodium, de potassium ou de lithium, le carbonate de potassium, le méthanolate de sodium ou l'éthanolate de sodium, seule ou en mélange avec une autre de ces bases, puis
  - 10 d) déprotection de la diosmine acétylée en diosmine par chauffage en présence d'une base choisie parmi l'hydroxyde de sodium, de potassium ou de lithium, le carbonate de potassium, le méthanolate de sodium ou l'éthanolate de sodium, seule ou en mélange avec de l'acétate de sodium ou de potassium,
  - e) purification par traitement base/acide.
- 15 2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel la diosmine obtenue contient d'autres flavonoïdes.
3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, dans lequel la diosmine obtenue  
20 contient moins de 0,6% de 6-iododiosmine et moins de 3,0% d'isorhoifoline.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la quantité d'anhydride acétique est entre 8 et 10 équivalents molaires par rapport à l'hésperidine engagée.  
25
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel la réaction d'acétylation (a) est réalisée à une température entre 40°C et 135°C.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel le donneur d'iode est  
30 choisi parmi NaI/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, KI/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, TBAI/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et NaI/I<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.
7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le donneur d'iode est NaI en quantité de 0,05 à 0,2 équivalent molaire par rapport à l'hésperidine engagée.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel la quantité d'eau oxygénée est de 1,0 à 1,2 équivalent molaire par rapport à l'hespéridine engagée.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel la diosmine acétylée  
5 obtenue à l'issue de l'étape d'oxydation (b) est isolée par précipitation dans l'eau avant d'être engagée dans l'étape c).
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel la base utilisée pour l'étape c) est l'hydroxyde de sodium ou de potassium en solution aqueuse, l'acétate de sodium ou de potassium en solution aqueuse, ou un mélange d'hydroxyde de sodium ou de potassium et d'acétate de sodium ou de potassium en solution aqueuse.  
10
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel l'alcool utilisé pour l'étape c) est le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol.  
15
12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel la quantité de base utilisée dans l'étape (c) est entre 0,5 et 2,5 équivalent molaire par rapport à l'hespéridine engagée.
- 20 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans lequel la quantité de base ajoutée dans l'étape de désacétylation (d) est entre 2 et 4,5 équivalents molaires par rapport à l'hespéridine engagée.