



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0108005
 (43) 공개일자 2017년09월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 17/07 (2006.01) *C07H 1/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07H 17/07 (2013.01)
C07H 1/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7020436
- (22) 출원일자(국제) 2016년02월02일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년07월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/052165
- (87) 국제공개번호 WO 2016/124585
 국제공개일자 2016년08월11일
- (30) 우선권주장
 15153537.4 2015년02월03일
 유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인
인터퀴림, 에스.에이.
 스페인 바르셀로나 08173 산 쿠갓 델 발레스 10
 후안 부스칼라
- (72) 발명자
로페즈 크레마데스 프란치스코 하비에르
 스페인 30588 베니엘 - 무르시아 콘트라 데 제네
 따 143-145
- (74) 대리인
특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 **디오스민의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 C₂-C₄ 카복실산 매질 중에서 아실화된 헤스페리딘의 요오드 또는 브로민을 이용한 산화 및 산성 매질을 부분적으로 중화시키기 위한 무기 염기를 이용한 후속의 처리를 포함한다. 상기 방법은 유기 용매의 사용을 피하면서 낮은 요오드 또는 브로민 함량을 지닌 디오스민을 얻는 것을 가능하게 한다.

명세서

청구범위

청구항 1

헤스페리딘(hesperidin)으로부터 디오스민(diosmin)의 제조 방법으로서,

- a) 헤스페리딘을 C₂-C₄ 카복실산의 무수물로 아실화하는 단계;
 - b) 단계 a)에서 얻어진 혼합물을, 수성 매질 중에서, 요오드 및 브로민으로부터 얻어진 할로젠으로 처리하는 단계;
 - c) 3.5 내지 6.5 범위의 pH값에 도달하도록 단계 b)에서 얻어진 혼합물을 무기 염기로 처리하는 단계;
 - d) 단계 c)에서 얻어진 아실화된 디오스민을 무기 염기에 의한 처리에 의해 탈아실화하는 단계를 포함하되,
- 상기 방법 전체를 통해서 유기 용매가 첨가되지 않는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 a)에서 아세트산나트륨 및 아세트산칼륨으로부터 선택된 촉매가 이용되는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 a)의 상기 C₂-C₄ 카복실산의 상기 무수물은 아세트산 무수물인, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 b)는,

- a) 화학량론적 양의 상기 할로젠을 이용해서, 또는
- b) 화학량론적 양의 할로겐화물 및 화학량론적 양의 산화제를 이용해서, 또는
- c) 촉매량의 상기 할로젠 및 화학량론적 양의 산화제를 이용해서

수행되는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 b)는 촉매량의 할로겐화물 및 화학량론적 양의 산화제를 이용해서 수행되는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 산화제는 과산화수소, 과탄산나트륨, 과탄산칼륨, 과붕산나트륨, 과붕산칼륨, 과망간산나트륨, 과망간산칼륨, 중크롬산나트륨, 중크롬산칼륨, 및 이들의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 산화제는 과산화수소인, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 산화제는 과탄산나트륨, 과탄산칼륨, 과붕산나트륨, 과붕산칼륨 및 이들의 수화물로부터 선택되는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 9

제4항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 요오드화물은 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 요오드화칼슘, 요오드화마그네슘 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 요오드화물은 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 11

제4항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 브로민화물은 브로민화나트륨, 브로민화칼륨, 브로민화칼슘, 브로민화마그네슘, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 c)의 상기 무기 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 이들의 수화물, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 무기 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택되는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 c)에서 상기 pH값은 4.5 내지 5.5의 범위인, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 d) 후에 얻어진 상기 디오스민은 수성 매질 중에서 재결정화되는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 방법에 의해 얻어질 수 있는 디오스민.

청구항 17

제16항에 있어서, 1000 ppm 미만의 할로겐 함량을 지니고, 그리고 잔류 유기 용매가 없는, 디오스민.

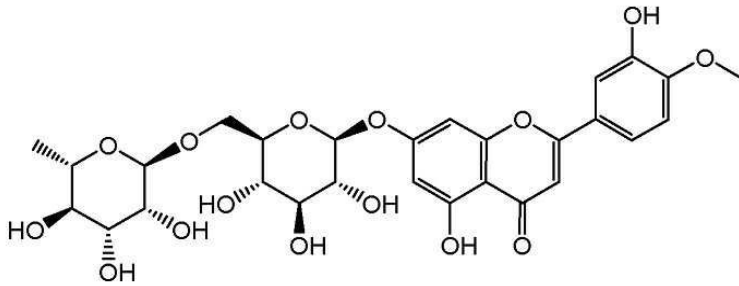
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 생리학적으로 활성인 플라보노이드인 디오스민(diosmin)의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 디오스민은, 이하의 화학 구조식을 가진, 생성물 7-[[6-O-(6-테옥시- α -L-만노피라실)- β -D-글루코피라노실]옥시-5-하이드록시-2-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-4H-1-벤조피란-4-온(CAS 520-27-4)에 배정된 국제 일반명이다:



[0003]

[0004]

[0005]

[0006]

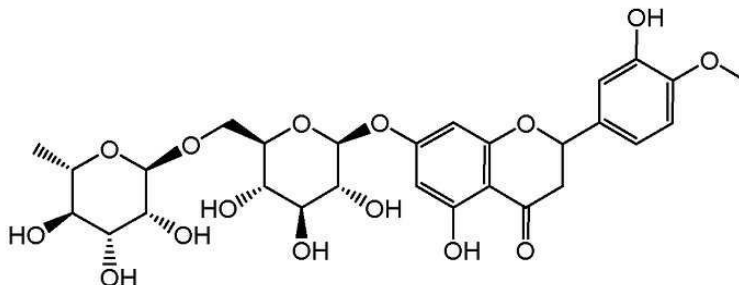
[0007]

디오스민은 각종 식물 공급원으로부터 얻어질 수 있는 천연형 플라보노이드 글리코사이드이다.

디오스민은 혈관보호(phlebotonic) 또는 혈관보호제(vascular protecting agent)로서 그의 약리학적 활성으로 인해 요법에 이용되므로, 예를 들어, 만성 정맥 부전의 치료를 위하여 지시된다.

산업적으로, 디오스민은 통상 감귤류로부터의 추출에 의해 광범위하게 입수 가능한 플라보노이드 헤스페리딘(hesperidin)으로부터 출발하여 제조된다.

구조적으로, 디오스민은 벤조피란-4-온 중심 고리의 탄소 원자 2 내지 3 사이의 이중 결합이 헤스페리딘과는 상이하하며, 이에 따라 헤스페리딘은 하기 화학 구조를 갖는다:



[0008]

[0009]

[0010]

[0011]

[0012]

[0013]

[0014]

[0015]

[0016]

따라서, 헤스페리딘으로부터 디오스민을 얻기 위하여, 이 단일 결합은 이중 결합으로 산화되어야 한다.

종래 기술에서, 산업적으로 수행되기에 적합한, 헤스페리딘을 디오스민으로 전환시키는 많은 공정이 개시되어 있었다. 이들 공정의 대부분은, 전형적으로 이중 결합을 얻기 위해 할로젠화/탈할로젠화수소화 기전을 이용해서, 산화 단계를 수행하기 위하여, 할로젠, 즉, 요오드 또는 브로민의 사용에 기초하고 있다.

경우에 따라, 헤스페리딘의 하이드록실기는 할로젠화/탈할로젠화수소화 단계를 수행하기 전에 보호되어야 한다.

이러한 공정에서 직면하는 주된 난점들 중 하나는, 예를 들어, 최대 허용된 요오드 함량이 1000 ppm(0.1%)인 경우, 유럽 약전에서 필요에 따라 허용 가능한 순도 수준으로 디오스민을 얻기 위하여, 이 공정 동안 형성된 요오드화된 또는 브로민화된 중간체 또는 부산물을 제거해야만 한다는 점이다.

지금까지 개시된 공정에서, 요오드 또는 브로민의 제거는 항상 하이드로알코올성 알칼리성 용액을 이용한, 또는 대안적으로 유기 염기, 예컨대, 몰폴린 또는 피리딘을 이용한 처리에 의해 염기성 조건을 필요로 한다.

그러므로, 예를 들어, 독일 특허 출원 DE2602314-A1에서, 하이드록실기를 보호하기 위하여 헤스페리딘 아세트산 무수물을 이용해서 먼저 아세틸화되는 디오스민을 제조하기 위한 방법이 개시되어 있다. 얻어진 아세틸화된 헤스페리딘은 단리되고, 이어서 에틸 아세테이트, 염화에틸렌 또는 아세트산과 같은 용매 중에서 브로민에 의한 처리에 의해 산화된다. 최종 탈브로민화수소화 및 탈아세틸화 단계는 하이드로알코올성 알칼리성 용액 중에서, 즉, 메탄올과 수성 수산화나트륨의 혼합물에 의한 처리에 의해 수행된다. 이와 같이 해서 얻어진 조질의 디오스민은, 예를 들어, 물/메탄올/피리딘의 혼합물 중 수산화나트륨의 용액 중에서 용해시킴으로써 재결정화되고, 이어서 아세트산으로 산성화되어 디오스민을 석출시킨다.

스페인 특허 출원 ES440427에서, 헤스페리딘이 먼저 피리딘을 촉매로서 이용해서 아세트산 무수물에 의해 아세틸화되고, 이어서 아세트산 중에서 그리고 벤조일 퍼옥사이드 중에서 N-브로모숙신이미드로 브로민화되는 방법이 개시되어 있다. 최종 탈브로민화수소화 및 탈아세틸화 단계는 또한 에탄올과 수성 수산화나트륨의 혼합물을 이용해서 하이드로알코올성 알칼리성 용액에 의한 처리에 의해 수행된다.

대안적으로, 이탈리아 특허 IT1150612-B에서, 더 순한 조건을 이용해서 완전한 탈브로민화수소화 및 탈아세틸화

를 달성하기 위하여 상 이동 촉매의 사용을 시사한다. 따라서, 이 방법에 따르면, 아세틸화된 헤스페리딘을 먼저 1,2-다이클로로에탄 중 브로민으로 브로민화되고, 후속의 탈브로민화수소화 및 탈아세틸화 단계가 *m*-테트라부틸암모늄 설페이트를 상 이동 촉매로서 이용해서 이상계(biphasic system)인 벤젠/물 또는 톨루엔/물 중에서 수행된다.

- [0017] 종래 기술에 개시된 기타 방법은, 독일 특허 DE2740950-A1에 기재된 바와 같이, 약염기성 유기 용매, 바람직하게는 피리딘 중에서 반응을 수행함으로써, 비보호된 헤스페리딘의 할로젠화/탈할로젠화수소화에 의한 디오스민의 제조에 관한 것이다.
- [0018] 마찬가지로, 벨기에 특허 출원 BE904614-A1에서는, 용매로서 피리딘의 사용에 대한 대안으로서, 헤스페리딘을 일정량의 염기를 함유하지만 불활성 유기 용매, 예컨대, 다이메틸폼아마이드 또는 다이메틸설폭사이드를 이용해서 요오드화시켜서 요오드의 제거를 가능하게 하는 것이 개시되어 있다.
- [0019] 국제 특허 출원 공개 W000/11009-A2에서, 촉매량의 무기 염기, 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 탄산칼슘을 함유하는 피리딘 중에서 헤스페리딘을 요오드와 반응시킴으로써 낮은 요오드 함량을 지닌 디오스민을 얻는 방법을 개시하고 있다. 잔류 요오드의 함량은 여전히 포물린을 지닌 최종 생성물의 처리에 의해 낮아질 수 있다.
- [0020] 따라서, 당업계의 현황에서 지금까지 제안된 상이한 대안예에도 불구하고, 디오스민의 제조는, 특히 경제적이면서 산업적으로 실현 가능한 공정을 이용해서 그리고 낮은 요오드 및/또는 브로민 함량을 가진 것을 얻기 위하여 여전히 난제이다.
- [0021] 특히, 하나의 방식 또는 다른 방식에서, 모든 제안된 방법은 상이한 유기 용매의 광범위한 사용을 필요로 하고, 따라서 얻어진 디오스민은, 약물로서의 이의 사용을 위하여 바람직하지 않은 잔류 유기 용매를 필연적으로 함유한다. 게다가, 유기 용매의 산업적 이용은 항상 문제인데, 그 이유는 이것이 높은 환경적 영향 및 제조 비용의 증가와는 별개로 작업자에 대한 잠재적인 작업 건강 위험 또한 포함한다.
- [0022] 그래서, 유기 용매의 사용을 회피하면서 고순도의, 특히 낮은 요오드 및/또는 브로민 함량을 지닌 디오스민을 제조하는 대안적인 방법을 개발하는 것이 요망된다.

발명의 내용

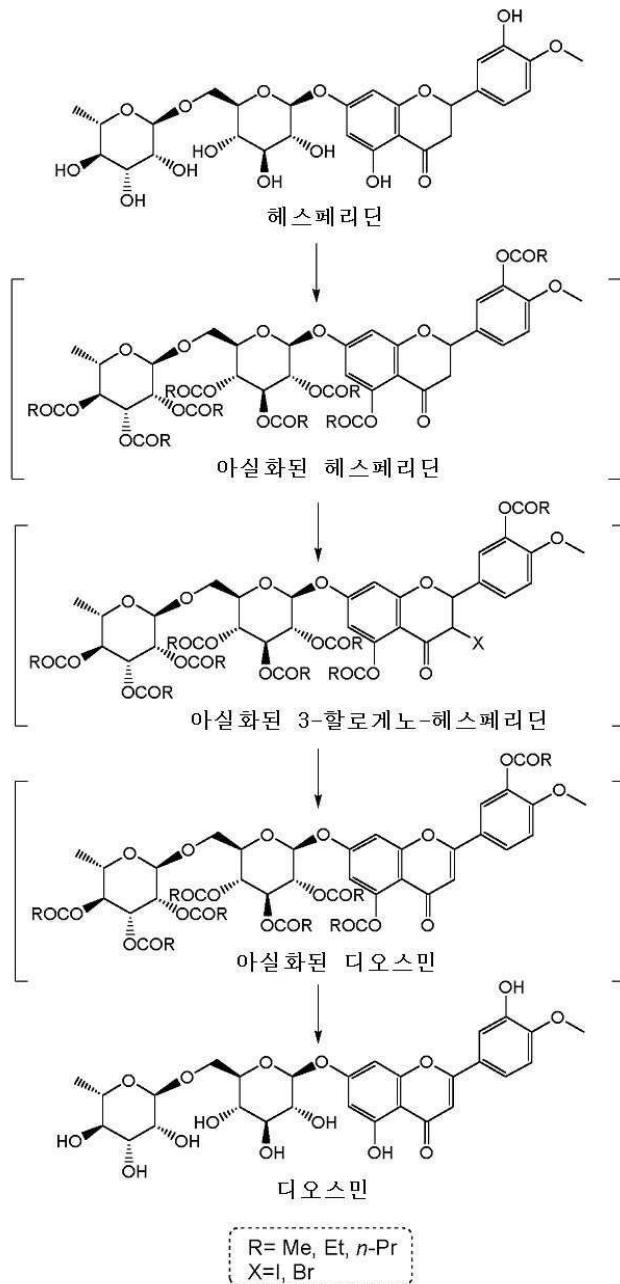
- [0023] 본 발명의 목적은 디오스민의 제조 방법이다.
- [0024] 본 발명의 제2 양상은 이러한 방법에 의해 얻어질 수 있는 디오스민에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 제1 양상에 있어서, 본 발명은, 이하의 단계를 포함하는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0026] a) 헤스페리딘을 C₂-C₄ 카복실산의 무수물로 아실화하는 단계;
- [0027] b) 단계 a)에서 얻어진 혼합물을, 수성 매질 중에서, 요오드 및 브로민으로부터 얻어진 할로젠으로 처리하는 단계;
- [0028] c) 3.5 내지 6.5 범위의 pH값에 도달하도록 단계 b)에서 얻어진 혼합물을 무기 염기로 처리하는 단계;
- [0029] d) 단계 c)에서 얻어진 아실화된 디오스민을 무기 염기, 특히 무기 염기의 수용액에 의한 처리에 의해 탈아실화하는 단계;
- [0030] 여기서 상기 방법 전체를 통해서 유기 용매는 첨가되지 않는다.
- [0031] 본 발명의 발명자들은, 놀랍게도, 당해 방법 동안 유기 용매를 사용할 필요 없이 개선된 순도의, 즉, 낮은 요오드 및 브로민 함량을 지닌 디오스민의 제조를 가능하게 하는 신규한 방법을 개발하였다.
- [0032] 본 발명에 따른 방법은 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조에 관한 것이다. 헤스페리딘은 생성물 (2S)-7-[[6-O-(6-테옥시- α -L-만노피라실)- β -D-글루코피라노실]옥시]-5-하이드록시-2-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2,3-다이하이드로-4H-1-벤조피란-4-온(CAS 520-26-3)의 일반명이다. 헤스페리딘은 감귤류로부터 얻어진 천연 기원의 생성물이고, 수개의 공급처로부터 상업적으로 입수 가능하다.

[0033]

상기 방법은 우선 헤스페리딘의 아실화된 유도체를 제조하고, 이어서 할로젠화/탈할로젠화수소화 기전에 의해서 산화되어 아실화된 디오스민을 얻고, 이는 최종적으로 탈아실화되어 디오스민을 제공하는 것을 포함한다. 상기 방법은 이하의 도면에 개략적으로 나타나 있지만, 도시된 중간체는 바람직하게는 이 방법에서 단리되지 않는다:



[0034]

[0035]

이 방법의 단계 a)에서 헤스페리딘은 보호되며, 즉, 이의 하이드록실기(OH)가 아실기(O-CO-C₁₋₃알킬)로 전환된다. 그 목적을 달성하기 위하여, 헤스페리딘은 C₂-C₄ 카복실산의 무수물(이하에서 C₂-C₄ 카복실산 무수물이라고도 지칭됨)과 반응하여 아실화된 헤스페리딘을 얻고, 대응하는 C₂-C₄ 카복실산이 반응 매질로 유리된다.

[0036]

C₂-C₄ 카복실산 무수물은 헤스페리딘을 아실화하는데 사용되는 반응물이고, 이것은 또한 이 단계에서 단지 용매로서 사용된다. 바람직하게는 이것은 화학량론적 양으로 사용되며, 즉, 무수물:헤스페리딘의 몰비가 약 8이므로, 8개 분자의 C₂-C₄ 카복실산 무수물은 각각의 헤스페리딘 분자에 존재하는 8개의 하이드록실기를 아실화하기 위하여 필요하므로, 실질적으로 모든 사용된 C₂-C₄ 카복실산 무수물이 이 단계에서 소비되어, 아실화된 헤스페리딘 및 C₂-C₄ 카복실산을 얻는다. 궁극적으로 적은 양의 C₂-C₄ 카복실산 무수물이 반응하지 않은 채 남아 있게 되어, 수성의 후속의 단계에서 C₂-C₄ 카복실산으로 가수분해된다.

- [0037] 바람직하게는, 촉매는 단계 a)의 아실화 반응을 위하여 이용된다. 촉매는 바람직하게는 아세트산나트륨 및 아세트산칼륨으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 아세트산칼륨은 촉매로서 이용된다.
- [0038] 촉매는 바람직하게는 헤스페리딘에 비해서 0.1 내지 1을 포함하는 몰비로 사용된다.
- [0039] C₂-C₄ 카복실산 무수물은 아세트산 무수물, 프로판산 무수물, 부탄산 무수물 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 본 발명의 바람직한 실시형태에 있어서, 아세트산 무수물이 이용된다. 이 바람직한 실시형태에 따르면, 아세틸화된 헤스페리딘이 얻어지고, 아세트산은 반응 매질로 유리된다.
- [0040] 반응은 바람직하게는 90°C 내지 150°C를 포함하는, 더욱 바람직하게는 110°C 내지 140°C를 포함하는 온도에서 수행된다.
- [0041] 반응은 바람직하게는 0.25시간 내지 6시간을 포함하는, 더욱 바람직하게는 0.5시간 내지 3시간을 포함하는 시간 동안 교반 하에 진행되도록 허용된다.
- [0042] 다음에, 반응 혼합물은 바람직하게는 90°C 아래, 바람직하게는 30°C 내지 90°C를 포함하는 온도로 냉각된다.
- [0043] 이 방법의 단계 b)에서, 단계 a)에서의 얻어진 반응 혼합물은, 아실화된 헤스페리딘의 단리 없이, 요오드 및 브로민으로부터 선택된 할로겐으로 직접 처리된다. 할로겐 시약은 바람직하게는 용매로서 수성 매질 중에서, 특히 수중에서 사용된다.
- [0044] 이 단계에서, 아실화된 헤스페리딘은 할로겐화 및 탈할로겐화수소화 기전을 통해서 아실화된 디오스민으로 산화된다. 따라서, 분자 할로겐(X₂), 분자 요오드(I₂) 또는 분자 브로민(Br₂)과의 반응에 의해, 할로겐 원자가 먼저 아실 헤스페리딘의 3-위치에 첨가되고, 이어서 이중 결합이 할로겐화수소(요오드화수소 HI, 또는 브로민화수소 HBr)를 유리시킴으로써 형성되고, 이에 따라서 아실화된 디오스민을 얻는다.
- [0045] 일 실시형태에 따르면, 단계 b)에서 사용된 할로겐이 분자 할로겐(X₂)의 형태로 첨가될 수 있다. 바람직하게는, 할로겐은 화학량론적 양으로 사용된다.
- [0046] 다른 실시형태에 따르면, 산화제에 의해 반응 매질 중에서 산화되는, 할로겐 전구체, 즉, 알칼리 금속 할로겐화물 또는 알칼리 토금속 할로겐화물은 분자 할로겐(X₂)이 동소에서 (*in situ*) 형성되도록 사용될 수 있다. 할로겐 전구체는 화학량론적 양으로 첨가될 수 있고 산화제는 화학량론적 양으로 사용된다. 분자 할로겐은 이어서 동소에서 화학량론적 양으로 생성된다.
- [0047] 다른 실시형태에 따르면, 분자 할로겐은 촉매량으로 사용되고 산화제는 화학량론적 양으로 사용된다. 본 실시형태에 있어서, (아실화된 3-할로게노헤스페리딘의 탈할로겐화수소화를 통해) 유리된 할로겐화수소는 분자 할로겐으로 재차 산화되어 반응에서 재사용될 것이다.
- [0048] 다른 실시형태에 따르면, 할로겐화물은 촉매량으로 사용되고 산화제는 화학량론적 양으로 사용된다. 본 실시형태에 있어서, 촉매량의 분자 할로겐이 동소에서 생성되고, (아실화된 3-할로게노헤스페리딘의 탈할로겐화수소화를 통해서) 유리된 할로겐화수소는 분자 할로겐으로 재차 산화되어 반응에서 재사용될 것이다.
- [0049] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 표현 "촉매량"은 아실화된 헤스페리딘에 대해서 0.01 내지 0.2몰을 의미한다.
- [0050] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 표현 "화학량론적 양"은 아실화된 헤스페리딘에 대해서 0.8 내지 1.2몰, 바람직하게는 0.9 내지 1.1몰을 의미한다.
- [0051] 할로겐 전구체가 사용될 경우, 바람직하게는 요오드화나트륨(NaI), 요오드화칼륨(KI), 요오드화칼슘(CaI₂), 요오드화마그네슘(MgI₂), 브로민화나트륨(NaBr), 브로민화칼륨(KBr), 브로민화칼슘(CaBr₂), 브로민화마그네슘(MgBr₂), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 브로민화나트륨 및 브로민화칼륨으로부터 선택된다. 할로겐 전구체의 사용은, 이중 결합을 형성할 경우 유리되는 할로겐화수소가 산화제에 의해 재산화되어 반응에서 재사용될 수 있는 분자 할로겐으로 될 수 있다는 이점을 지닌다.
- [0052] 본 발명의 실시형태에 있어서, 단계 b)에서 사용되는 할로겐은 요오드(I₂)이다. 더욱 바람직한 실시형태에 있어서, 할로겐 전구체는, 요오드를 동소에서 형성하기 위하여, 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 요오드화칼슘, 요오

드화마그네슘 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택되어 이용된다.

- [0053] 본 발명의 다른 실시형태에서, 단계 b)에서 사용되는 할로젠은 브로민(Br₂)이다. 더욱 바람직한 실시형태에 있어서, 할로젠 전구체는, 브로민을 동소에서 형성하기 위하여, 브로민화나트륨, 브로민화칼륨, 브로민화칼슘, 브로민화마그네슘, 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 브로민화나트륨, 브로민화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택되어 이용된다.
- [0054] 본 발명의 단계 b)에서 사용될 수 있는 산화제는 바람직하게는 과산화수소, 과탄산나트륨, 과탄산칼륨, 과붕산나트륨, 과붕산칼륨, 과망간산나트륨, 과망간산칼륨, 중크롬산나트륨, 중크롬산칼륨, 및 이들의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 따라서, 예를 들어, 과탄산칼륨은 통상 1수화물(K₂C₂O₆·H₂O)로서 입수 가능하고; 과붕산나트륨은 통상 수화물 형태, 1수화물(NaBO₃·H₂O), 3수화물(NaBO₃·3H₂O) 또는 4수화물(NaBO₃·4H₂O)로 입수 가능하며; 과붕산칼륨은 통상 1수화물 형태(2KBO₃·H₂O)로 입수 가능하고; 과망간산나트륨은 통상 수화된 형태, 1수화물(NaMnO₄·H₂O) 또는 3수화물(NaMnO₄·3H₂O)로 입수 가능하며; 그리고 중크롬산나트륨은 통상 2수화물(Na₂Cr₂O₇·2H₂O)로 입수 가능하므로; 이들 모두는 단계 b)를 위하여 적절한 산화제 수화된 형태이다. 과탄산나트륨(Na₂CO₃·3/2H₂O₂)은 탄산나트륨과 과산화수소의 부가물이다.
- [0055] 산화제는 바람직하게는 아실화된 헤스페리딘에 대해서 1 내지 1.5 몰당량으로 사용된다.
- [0056] 본 발명의 바람직한 실시형태에 있어서, 단계 b)의 산화제는 과산화수소이다.
- [0057] 산화제가 과산화수소인 경우, 바람직하게는 수용액으로서, 더욱 바람직하게는 3 내지 50% 범위, 더욱 바람직하게는 4 내지 30% 범위의 온도를 가진 수용액으로서 첨가되되, 여기서 퍼센트는 중량에 의한 것(w/w)이다.
- [0058] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 단계 b)의 산화제는 과탄산나트륨, 과탄산칼륨, 과붕산나트륨, 과붕산칼륨, 및 이들의 수화물로부터 선택되고, 바람직하게는 과붕산나트륨, 과붕산칼륨 및 이들의 수화물로부터 선택되며, 더욱 바람직하게는 산화제는 과붕산나트륨 또는 이들의 수화물이다.
- [0059] 바람직하게는, 강한 무기산이 또한 산화제 및 할로젠과 함께 단계 b)에서 첨가된다. 강한 무기산은 바람직하게는 염산, 질산 또는 황산으로부터 선택된다. 황산이 바람직하다. 강한 무기산은 바람직하게는 아실화된 헤스페리딘에 비해서 0.001 내지 0.01 범위의 몰비로 사용된다.
- [0060] 단계 b)의 반응은 바람직하게는 환류 조건에서 수행된다.
- [0061] 본 발명의 단계 c)에서, 단계 b)에서 얻어진 반응 혼합물을 무기 염기로 처리하여 3.5 내지 6.5 범위의 pH값에 도달시킨다. 무기 염기를 고체 형태로 또는 수용액으로서 수성 반응 혼합물에 첨가할 수 있다.
- [0062] 단계 c)에서의 무기 염기는 바람직하게는 알칼리 수산화물, 알칼리 토류 수산화물, 알칼리 탄산염, 알칼리 토류 탄산염, 알칼리 중탄산염 및 알칼리 토류 중탄산염으로부터 선택되고, 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 이들의 수화물, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0063] 본 발명의 실시형태에 있어서, 단계 c)의 무기 염기는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택되며, 더욱 바람직하게는 수산화칼륨이다.
- [0064] 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 단계 c)의 무기 염기는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 이들의 수화물, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 이들의 수화물 및 이들의 혼합물로부터 선택되며, 더욱 바람직하게는 탄산나트륨 또는 이들의 수화물이다.
- [0065] 단계 c)에서, 단계 b)에서 얻어진 반응 혼합물의 강산성 매질은, 3.5 내지 6.5를 포함하는, 바람직하게는 4.0 내지 6.0을 포함하는, 더욱더 바람직하게는 4.5 내지 5.5를 포함하는 pH에 도달할 때까지, 부분적으로 중화된다.
- [0066] 이 처리는 90℃ 내지 125℃를 포함하는, 더욱 바람직하게는 100℃ 내지 120℃를 포함하는 온도에서, 바람직하게는 0.5 내지 10시간을 포함하는, 더욱 바람직하게는 1 내지 8시간을 포함하는 일정 시간 동안 수행된다.
- [0067] 특정 pH값에 도달할 때까지, 산화 단계 b) 후의 무기 염기에 의한 이 처리를 이용함으로써, 이 방법의 이 단계

에서 얻어진 아실화된 디오스민이 산화 단계 b)에서 사용된 할로겐에 따라서 브로민 또는 요오드인 매우 낮은 할로겐 함량, 즉, 1000 ppm 미만을 지닌 것으로 판명되었다. 이와 같이 해서, 본 발명의 방법은 여전히 산성 조건에서 디오스민의 효과적인 탈할로겐화, 예컨대, 탈브로민화 또는 탈요오드화를 제공한다.

- [0068] 이 사실은, 종래 기술에서, 완전한 탈할로겐화수소화를 달성하도록 그리고 요오드 또는 브로민 함량을 허용 가능한 수준까지 저감시키기 위하여, 하이드로알코올성 알칼리성 용액에 의한 또는 유기 염기성 용매, 예컨대, 물, 폴린 또는 피리딘에 의한 처리에 의해 염기성 조건을 가질 필요가 있는 것을 개시하고 있기 때문에 놀라운 것이었다.
- [0069] 본 발명의 방법은 유기 용매의 사용을 포함하는 이들 후속의 알칼리성 처리를 회피한다.
- [0070] 특정 pH 값에 도달할 때까지 무기 염기에 의한 처리를 포함하는 본 발명의 단계 c)는, 아실화된 디오스민의 완전한 탈할로겐화를 달성하는 비결인 것으로 여겨진다.
- [0071] 실제로, 단계 b) 후에, 얻어진 아실화된 디오스민의 요오드 또는 브로민 함량은 약 5%이며, 이것은 받아들이기 어려울 정도로 높으며, 남아있는 할로겐화된 중간체 및/또는 할로겐화된 부산물의 결과인 것으로 판명되었다.
- [0072] 놀랍게도, 단계 c) 후에 아실화된 디오스민은 0.1% 미만의 요오드 또는 브로민 함량을 지닌다.
- [0073] 할로겐 함량은 유럽 약전 제 8.3판에 개시된 방법 2.2.36(이온-선택적 전극을 이용한 이온 농도의 전위차측정 결정법) 및 2.5.10(산소-플라스크 방법)에 따라서, 산소 연소 후에 전위차측정 검정에 의해 결정된다.
- [0074] 마지막으로, 단계 d)에서 아실화된 디오스민은 수성 무기 염기에 의한 처리에 의해 탈아실화된다.
- [0075] 단계 d)에서의 무기 염기는 고체 형태로 또는 수용액으로서 이용될 수 있다. 무기 염기는 바람직하게는 알칼리 수산화물, 알칼리 토류 수산화물, 알칼리 탄산염, 알칼리 토류 탄산염, 알칼리 중탄산염, 알칼리 토류 중탄산염으로부터 선택되고, 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 이들의 수화물, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되며; 더욱 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 더욱더 바람직하게는 수산화나트륨 및 수산화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택되며, 더욱더 바람직하게는 수산화나트륨이다.
- [0076] 단계 d)에서 무기 염기의 첨가 후, 반응 매질의 pH는 바람직하게는 11 초과, 더욱 바람직하게는 12 초과, 더욱더 바람직하게는 13 초과이다.
- [0077] 디오스민은 후속적으로 무기산을 반응 매질에 첨가함으로써 단리될 수 있으므로, 디오스민은 석출되어 여과에 의해 회수될 수 있다. 무기산은 바람직하게는 황산이다. 무기산의 첨가 후의 반응 매질의 pH는 바람직하게는 6.5 내지 8.5를 포함하고, 더욱 바람직하게는 7.0 내지 8.0을 포함한다.
- [0078] 상기 방법의 단계 a), b), c) 및 d)의 각각에 대해서 위에서 개시된 모든 특정 실시형태 및 바람직한 선택지는 다른 단계의 모든 특정 실시형태 및 바람직한 선택지와 독립적으로 조합될 수 있다. 따라서, 본 발명은 이들 단계의 각각에 대해서 위에서 기재된 특정 실시형태 및 바람직한 선택지의 모든 가능한 조합을 포함한다.
- [0079] 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은, 이하의 단계들을 포함하는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0080] a) 헤스페리딘을 C₂-C₄ 카복실산 무수물로, 바람직하게는 아세트산 무수물로 아실화하는 단계;
- [0081] b) 단계 a)에서 얻어진 혼합물을, 분자 요오드(I₂), 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 요오드화칼슘, 요오드화마그네슘 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 더욱 바람직하게는 요오드화나트륨인 요오드 화합물(특히 촉매량으로) 및 과산화수소로 처리하는 단계;
- [0082] c) 3.5 내지 6.5 범위, 바람직하게는 4.0 내지 6.0 범위, 더욱 바람직하게는 4.5 내지 5.5 범위의 pH값에 도달하도록, 단계 b)에서 얻어진 혼합물을, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 더욱 바람직하게는 수산화칼륨인 무기 염기로 처리하는 단계;
- [0083] d) 단계 c)에서 얻어진 아실화된 디오스민을 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 및 수산화마그네슘으로부터 선택된, 바람직하게는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된 무기 염기로, 바람직하게는 무기 염기의 수

용액에 의한 처리에 의해 탈아실화하는 단계;

- [0084] 여기서 상기 방법 전체를 통해서 유기 용매는 첨가되지 않는다.
- [0085] 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은, 이하의 단계들을 포함하는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0086] a) 헤스페리딘을 C₂-C₄ 카복실산 무수물로, 바람직하게는 아세트산 무수물로 아실화하는 단계;
- [0087] b) 단계 a)에서 얻어진 혼합물을, 분자 브로민(Br₂), 브로민화나트륨, 브로민화칼륨, 브로민화갈륨, 브로민화마그네슘, 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 브로민화나트륨, 브로민화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택된 브로민 화합물(특히 촉매량으로) 및 과산화수소로 처리하는 단계;
- [0088] c) 3.5 내지 6.5 범위, 바람직하게는 4.0 내지 6.0 범위, 더욱 바람직하게는 4.5 내지 5.5 범위의 pH값에 도달하도록, 단계 b)에서 얻어진 혼합물을, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화갈륨, 수산화마그네슘 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 더욱 바람직하게는 수산화칼륨인 무기 염기로 처리하는 단계;
- [0089] d) 단계 c)에서 얻어진 아실화된 디오스민을, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화갈륨 및 수산화마그네슘으로부터 선택된, 바람직하게는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된 무기 염기, 바람직하게는 무기 염기의 수용액에 의한 처리에 의해 탈아세틸화하는 단계;
- [0090] 여기서 상기 방법 전체를 통해서 유기 용매는 첨가되지 않는다.
- [0091] 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은, 이하의 단계들을 포함하는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0092] a) 헤스페리딘을 C₂-C₄ 카복실산 무수물로, 바람직하게는 아세트산 무수물로 아실화하는 단계;
- [0093] b) 단계 a)에서 얻어진 혼합물을, 과탄산나트륨, 과탄산칼륨, 과붕산나트륨, 과붕산칼륨, 및 이들의 수화물로부터 선택된, 바람직하게는 과붕산나트륨, 과붕산칼륨 및 이들의 수화물로부터 선택된 산화제(더욱 바람직하게는 산화제는 과붕산나트륨 또는 이들의 수화물임), 및 분자 요오드(I₂), 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 요오드화갈륨, 요오드화마그네슘 및 이들의 혼합물, 바람직하게는 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 더욱 바람직하게는 요오드화나트륨인 요오드 화합물(특히 촉매량으로)로 처리하는 단계;
- [0094] c) 3.5 내지 6.5 범위, 바람직하게는 4.0 내지 6.0 범위, 더욱 바람직하게는 4.5 내지 5.5 범위의 pH값에 도달하도록, 단계 b)에서 얻어진 혼합물을, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화갈륨, 수산화마그네슘 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 더욱 바람직하게는 수산화칼륨인 무기 염기로 처리하는 단계;
- [0095] d) 단계 c)에서 얻어진 아실화된 디오스민을, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화갈륨 및 수산화마그네슘으로부터 선택된, 바람직하게는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된 무기 염기, 바람직하게는 무기 염기의 수용액에 의한 처리에 의해 탈아세틸화하는 단계;
- [0096] 여기서 상기 방법 전체를 통해서 유기 용매는 첨가되지 않는다.
- [0097] 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은, 이하의 단계들을 포함하는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0098] a) 헤스페리딘을 C₂-C₄ 카복실산 무수물로, 바람직하게는 아세트산 무수물로 아실화하는 단계;
- [0099] b) 단계 a)에서 얻어진 혼합물을, 과탄산나트륨, 과탄산칼륨, 과붕산나트륨, 과붕산칼륨, 및 이들의 수화물로부터 선택된, 바람직하게는 과붕산나트륨, 과붕산칼륨 및 이들의 수화물로부터 선택된 산화제(더욱 바람직하게는 산화제는 과붕산나트륨 또는 이들의 수화물임) 및 분자 브로민(Br₂), 브로민화나트륨, 브로민화칼륨, 브로민화갈륨, 브로민화마그네슘, 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 브로민화나트륨, 브로민화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택된 브로민 화합물(특히 촉매량으로)로 처리하는 단계;
- [0100] c) 3.5 내지 6.5 범위, 바람직하게는 4.0 내지 6.0 범위, 더욱 바람직하게는 4.5 내지 5.5 범위의 pH값에 도달하도록, 단계 b)에서 얻어진 혼합물을, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화갈륨, 수산화마그네슘 및 이들의 혼합

물로부터 선택된, 바람직하게는 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 더욱 바람직하게는 수산화칼륨인 무기 염기로 처리하는 단계;

- [0101] d) 단계 c)에서 얻어진 아실화된 디오스민을, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 및 수산화마그네슘으로부터 선택된, 바람직하게는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된 무기 염기, 바람직하게는 무기 염기의 수용액에 의한 처리에 의해 탈아세틸화하는 단계;
- [0102] 여기서 상기 방법 전체를 통해서 유기 용매는 첨가되지 않는다.
- [0103] 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은, 이하의 단계들을 포함하는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0104] a) 헤스페리딘을 C₂-C₄ 카복실산 무수물로, 바람직하게는 아세트산 무수물로 아실화하는 단계;
- [0105] b) 단계 a)에서 얻어진 혼합물을, 분자 요오드(I₂), 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 요오드화칼슘, 요오드화마그네슘 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 더욱 바람직하게는 요오드화나트륨인 요오드 화합물(특히 촉매량으로) 및 과산화수소로 처리하는 단계;
- [0106] c) 3.5 내지 6.5 범위, 바람직하게는 4.0 내지 6.0 범위, 더욱 바람직하게는 4.5 내지 5.5 범위의 pH값에 도달하도록, 단계 b)에서 얻어진 혼합물을, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 이들의 수화물 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 이들의 수화물 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 더욱 바람직하게는 탄산나트륨 또는 이들의 수화물인 무기 염기로 처리하는 단계;
- [0107] d) 단계 c)에서 얻어진 아실화된 디오스민을, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 및 수산화마그네슘으로부터 선택된, 바람직하게는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된 무기 염기, 바람직하게는 무기 염기의 수용액에 의한 처리에 의해 탈아세틸화하는 단계;
- [0108] 여기서 상기 방법 전체를 통해서 유기 용매는 첨가되지 않는다.
- [0109] 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은, 이하의 단계들을 포함하는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0110] a) 헤스페리딘을 C₂-C₄ 카복실산 무수물로, 바람직하게는 아세트산 무수물로 아실화하는 단계;
- [0111] b) 단계 a)에서 얻어진 혼합물을, 분자 브로민(Br₂), 브로민화나트륨, 브로민화칼륨, 브로민화칼슘, 브로민화마그네슘, 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 브로민화나트륨, 브로민화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택된 브로민 화합물(특히 촉매량으로) 및 과산화수소로 처리하는 단계;
- [0112] c) 3.5 내지 6.5 범위, 바람직하게는 4.0 내지 6.0 범위, 더욱 바람직하게는 4.5 내지 5.5 범위의 pH값에 도달하도록, 단계 b)에서 얻어진 혼합물을, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 이들의 수화물 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 이들의 수화물 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 더욱 바람직하게는 탄산나트륨 또는 이들의 수화물인 무기 염기로 처리하는 단계;
- [0113] d) 단계 c)에서 얻어진 아실화된 디오스민을, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 및 수산화마그네슘으로부터 선택된, 바람직하게는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된 무기 염기, 바람직하게는 무기 염기의 수용액에 의한 처리에 의해 탈아세틸화하는 단계;
- [0114] 여기서 상기 방법 전체를 통해서 유기 용매는 첨가되지 않는다.
- [0115] 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은, 이하의 단계들을 포함하는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0116] a) 헤스페리딘을 C₂-C₄ 카복실산 무수물로, 바람직하게는 아세트산 무수물로 아실화하는 단계;
- [0117] b) 단계 a)에서 얻어진 혼합물을, 과탄산나트륨, 과탄산칼륨, 과붕산나트륨, 과붕산칼륨, 및 이들의 수화물로부터 선택된, 바람직하게는 과붕산나트륨, 과붕산칼륨 및 이들의 수화물로부터 선택된 산화제(더욱 바람직하게는 산화제는 과붕산나트륨 또는 이들의 수화물임), 및 분자 요오드(I₂), 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 요오드화칼슘, 요오드화마그네슘 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 더욱 바람직하게는 요오드화나트륨인, 요오드 화합물(특히 촉매량으로)로 처리하는 단계;

- [0118] c) 3.5 내지 6.5 범위, 바람직하게는 4.0 내지 6.0 범위, 더욱 바람직하게는 4.5 내지 5.5 범위의 pH값에 도달하도록, 단계 b)에서 얻어진 혼합물을, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 이들의 수화물 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 이들의 수화물 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 더욱 바람직하게는 탄산나트륨 또는 이들의 수화물인 무기 염기로 처리하는 단계;
- [0119] d) 단계 c)에서 얻어진 아실화된 디오스민을, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 및 수산화마그네슘으로부터 선택된, 바람직하게는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된 무기 염기, 바람직하게는 무기 염기의 수용액에 의한 처리에 의해 탈아세틸화하는 단계;
- [0120] 여기서 상기 방법 전체를 통해서 유기 용매는 첨가되지 않는다.
- [0121] 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은, 이하의 단계들을 포함하는, 헤스페리딘으로부터 디오스민의 제조 방법에 관한 것이다:
- [0122] a) 헤스페리딘을 C₂-C₄ 카복실산 무수물로, 바람직하게는 아세트산 무수물로 아실화하는 단계;
- [0123] b) 단계 a)에서 얻어진 혼합물을, 과탄산나트륨, 과탄산칼륨, 과붕산나트륨, 과붕산칼륨, 및 이들의 수화물, 바람직하게는 과붕산나트륨, 과붕산칼륨 및 이들의 수화물로부터 선택된 산화제(더욱 바람직하게는 산화제는 과붕산나트륨 또는 이들의 수화물임), 및 분자 브로민(Br₂), 브로민화나트륨, 브로민화칼륨, 브로민화칼슘, 브로민화마그네슘, 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 브로민화나트륨, 브로민화칼륨 및 이들의 혼합물로부터 선택된 브로민 화합물(특히 촉매량으로)로 처리하는 단계;
- [0124] c) 3.5 내지 6.5 범위, 바람직하게는 4.0 내지 6.0 범위, 더욱 바람직하게는 4.5 내지 5.5 범위의 pH값에 도달하도록, 단계 b)에서 얻어진 혼합물을, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 이들의 수화물 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 바람직하게는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 이들의 수화물 및 이들의 혼합물로부터 선택된, 더욱 바람직하게는 탄산나트륨 또는 이들의 수화물인 무기 염기로 처리하는 단계;
- [0125] d) 단계 c)에서 얻어진 아실화된 디오스민을, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 및 수산화마그네슘으로부터 선택된, 바람직하게는 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로부터 선택된 무기 염기, 바람직하게는 무기 염기의 수용액에 의한 처리에 의해 탈아세틸화하는 단계;
- [0126] 여기서 상기 방법 전체를 통해서 유기 용매는 첨가되지 않는다.
- [0127] 임의로, 단계 d) 후에 얻어진 디오스민은 후속적으로 수성 매질 중에서 1회 이상의 결정화에 의해 정제될 수 있다.
- [0128] 예를 들어, 디오스민은, 디오스민을 과중함으로써, 물/알칼리 수산화물/황산을 포함하는 알칼리 용액 중에서 재결정화될 수 있다. 알칼리 수산화물은 예를 들어 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이다.
- [0129] 대안적으로, 또는 부가적으로, 디오스민은 수성 알칼리 수산화물 알칼리 용액 중에 용해시키고, 후속적으로 황산으로 산성화시켜서 디오스민을 침전시킴으로서 재결정화될 수 있다. 알칼리 수산화물은 예를 들어 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이다.
- [0130] 본 방법은 본 방법 전체를 통해서 유기 용매의 사용을 회피하므로 산업적으로 유리하다.
- [0131] 화학 제조 공장에서 유기 용매의 사용을 회피하는 것은 몇 가지 이점을 지닌다. 첫 번째로, 이 방법의 환경적 영향이 공정수 내로의 용매의 배출 및 휘발성 유기 화합물(VOC)로서의 그들의 방출물을 회피함으로써 저감된다. 또한, 작업자에 대한 잠재적인 작업 위험을 저감시킨다. 게다가 제조 비용을 상당히 저감시킨다.
- [0132] 한편, 본 발명의 본 방법은, 처음으로, 1000 ppm 미만의 할로젠 함량을 지니고 잔류 유기 용매가 없는 디오스민을 제공한다. 할로젠 함량은, 브로민이 본 방법의 단계 b)에서 사용된 경우에는 브로민 함량을 의미하거나, 또는 요오드가 본 방법의 단계 b)에서 사용된 경우에는 요오드 함량을 의미한다.
- [0133] 현행 방법에서 사용된 유일한 유기 용매는, 동시에 이 방법의 반응물인, 단계 a)에서 사용된 C₂-C₄ 카복실산 무수물이므로, 대응하는 C₂-C₄ 카복실산으로 완전히 가수분해되는 한편, 유리된 C₂-C₄ 카복실산은 이어서, 본 방법의 단계 c) 및 d)에서 과잉으로 사용된, 알칼리 또는 알칼리 토류 염기와 함께 형성된 알칼리 또는 알칼리 토류 염의 형태로 공정수를 통해서 완전히 제거된다.
- [0134] 그래서 본 방법에 의하면, 디오스민은 유기 용매가 없이 산업적으로 얻어진다.

- [0135] 특히, 본 방법에 의해 얻어진 디오스민에는 알코올 용매(예컨대, 부탄올, 프로판올, 에탄올 또는 메탄올), 아민 용매(예컨대, 피리딘 또는 몰폴린), 방향족 용매(예컨대, 톨루엔), 아마이드 용매(예컨대, 다이메틸폼아마이드), 황-함유 유기 용매(예컨대, 다이메틸 설펝사이드), 또는 할로겐화 용매(예컨대, 클로로폼, 염화에틸렌 또는 다이클로로메탄)가 없다.
- [0136] 따라서, 본 발명의 다른 양상은 이 방법에 의해 얻어질 수 있는 디오스민이다.
- [0137] 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명의 이 양상은, 1000 ppm 미만의 할로겐 함량을 지니고 잔류 유기 용매가 없는 것을 특징으로 하는, 이 방법에 의해 얻어질 수 있는 디오스민에 관한 것이다.
- [0138] 특정 실시형태에 있어서, 이것은, 요오드가 이 방법의 단계 b)에서 사용된 경우에, 1000 ppm 미만의 요오드 함량을 지니고 잔류 유기 용매가 없는 것을 특징으로 하는, 이 방법에 의해 얻어질 수 있는 디오스민에 관한 것이다.
- [0139] 다른 특정 실시형태에 있어서, 이것은, 브로민이 이 방법의 단계 b)에서 사용된 경우에, 1000 ppm 미만의 브로민 함량을 지니고 잔류 유기 용매가 없는 것을 특징으로 하는, 이 방법에 의해 얻어질 수 있는 디오스민에 관한 것이다.
- [0140] 할로겐(요오드 또는 브로민) 함량은 유럽 약전 제 8.3판에 개시된 방법 2.2.36(이온-선택적 전극을 이용한 이온 농도의 전위차측정 결정법) 및 2.5.10(산소-플라스크 방법)에 따라서 산소 연소 후의 전위차측정 검정에 의해 결정된다.
- [0141] 이하의 실시예는 예시로서 제공된 것이며 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0142] **실시예**
- [0143] 실시예 1
- [0144] 160g의 아세트산 무수물, 3g의 아세트산칼륨 및 120g의 헤스페리딘을 반응기에 첨가한다. 이어서 반응 매질을 115 내지 120℃로 가열하고, 이 온도를 대략 1시간 동안 유지시키고, 상기 매질을 이어서 60 내지 70℃로 냉각시킨다.
- [0145] 수중 요오드화나트륨 용액(3.5g, 24ml)을 반응 용기에 첨가하고, 가열 환류시킨다. 이어서, 140ml의 5.4%(w/w) 수성 과산화수소 및 70 μ l의 황산 7.5N로 이루어진 용액을, 환류 조건을 유지하고 있는 이 반응기에 첨가한다. 그 후, 반응 매질을 40 내지 50℃로 냉장시킨다. 이어서, KOH(40g)를 이 반응 혼합물에 첨가하여 3.5 내지 5.5 범위의 pH를 유지시키고, 이 혼합물을 최소 3시간 동안 115 내지 120℃로 가열시키고, 이어서 30℃로 냉각시킨다.
- [0146] 반응 혼합물을, 수성 NaOH 용액(1200ml, 2.0 내지 2.5M)을 함유하는 용기에 첨가하고, 이 혼합물을 90분 동안 유지시키고, 이어서 pH가 7.5에 도달할 때까지 황산을 첨가한다. 석출물을 이어서 여과시키고 물로 세척하여, 젖은 조질의 디오스민을 얻는다.
- [0147] 이와 같이 해서 얻어진 조질의 디오스민을 수성 NaOH 용액에 용해시킴으로써 결정화시키고, 이어서 황산 생성물이 석출될 때까지 산성화시킨다.
- [0148] 고체를 여과시키고 물로 세척하고 건조시킨다. 92g의 디오스민이 얻어졌다(수율 77%). 순도 90% HPLC.
- [0149] 요오드 함량은, 유럽 약전 제 8.3판에 개시된 방법 2.2.36(이온-선택적 전극을 이용한 이온 농도의 전위차측정 결정법) 및 2.5.10(산소-플라스크 방법)에 따라서 산소 연소 후에 전위차측정 검정에 의해 결정된 바 750 ppm이었다.