

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N



228608

por "PERFECCIONAMIENTOS EN, O RELATIVOS A, METODOS PARA ELABORAR PRODUCTOS FARMACEUTICOS DE TIPO ALCALOIDE OBTENIDOS DESDE PLANTAS DEL GENERO VOACANGA", a favor de las firmas luxemburguesas SORELUX S.A. y OLETTA S.A., ambas domiciliadas en LUXEMBURGO (Granducado de Luxemburgo), "Boulevard Royal 45^a" y "2 bis Boulevard Royal", respectivamente.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a perfeccionamientos en, o relativos a, métodos para elaborar productos farmacéuticos de tipo alcaloide obtenidos desde plantas del género Voacanga.

5. Los productos farmacéuticos de que trata esta invención tienen una acción cardiotónica y/o hipertenso-ra y/o analgésica y/o antirreumática, y su obtención desde dicho género de plantas se consigue principalmente desde las especies Africana, Obtusa, Factida Globosa, Scheinfurthii, Tonarii y Chalotiana.
- 10.

- Según una característica de esta invención, dichos alcaloides se obtienen sometiendo la citada planta a un tratamiento en un medio alcalino seguido de extracción con un disolvente orgánico y separando el disolvente por medio de algún ácido concentrado.
- 15.

Todavía de acuerdo con esta invención, el tratamien-



228608

to alcalino es ejecutado mediante amoniaco, magnesia, cal, alcohol acético, alcohol amoniacal, etc.

El disolvente orgánico usado para la antedicha extracción puede ser éter, benzol, un cloruro derivado, etc.

5.

La extracción del disolvente es ejecutada por medio de ácido sulfúrico concentrado, ácido acético, etc.

El alcaloide así obtenido está en una solución desde la cual son extraídos por precipitación mediante un álcali tal como amoniaco, carbonato de sodio, o similares.

10.

En la práctica, pueden ser usados diferentes métodos para la preparación de estos productos, de acuerdo con la invención.

15.

Dos métodos convenientes serán dados a continuación a título de ejemplos no limitativos:

1º.- La Voacanga Africana u Obtusa es impregnada con un álcali tal como amoniaco, cal, magnesia, o similar. La solución es tratada con éter, benzol, cloruros o derivados similares. Estos productos dan lugar a la extracción de los alcaloides contenidos en dicha planta.

20.

La solución se seguidamente tratada por un ácido concentrado, tal como ácido sulfúrico, ácido acético o similar. Los alcaloides son por ello precipitados por un álcali tal como amoniaco, carbonato de sodio, etc. La operación es realizada en un medio alcalino cuyo pH es a lo menos de 6 y, preferiblemente de 8.

25.

2º.- La Voacanga Africana u Obtusa es extraída por una mezcla alcohol-amoniaco o alcohol-acético. La so-

30.



223608

lución es destilada eventualmente al vacío. Los residuos de la destilación son disueltos en éter o similar. La solución es tratada después como se indicó en el ejemplo anterior nº 1º.

5. Pueden ser obtenidos cinco alcaloides cristalinos en forma pura y se ha observado que tienen características físicas y farmacodinámicas definidas, poseyendo una acción cardiotónica igual a la del digitoxin, suavemente hipertensora y teniendo una toxicidad (340 a 350 mg./kg.) mucho menor que la de la digitalina (2,5 mg./kg.) aunque sin embargo el total de extractos de alcaloides de variedades Voacanga son muy tóxicos (3,8 mg./kg.) y son hipotensores.

10. Esta fuerte actividad cardiotónica y esta baja toxicidad están ausentes en otras conocidas sustancias cardiotónicas definidas al presente tales como digitalina, estrofantina, escillarenosida y otros extractos de planta cardiotónicos.

15. El primero de estos alcaloides, que llamaremos aquí "Alcaloide A", corresponde substancialmente a la fórmula $C_{22}H_{28}O_3N_2$ y tiene como resultado de su análisis un 71,6% de carbono, 7,7% de oxígeno, y 7,3% de nitrógeno. Existe en forma de cristales blancos muy soluble en cloroformo, benzol y acetona, poco soluble en metanol, etanol y soluciones diluidas de ácidos orgánicos e inorgánicos, y de muy baja solubilidad en éter de petróleo, siendo insoluble en agua. El espectro ultra-violeta del alcaloide A tiene dos máximos en 225 y 238 μ , y un mínimo en 256 μ , mientras que su espectro infra-rojo (en un cristal de bromuro de potasio) muestra bandas en
- 20.
- 25.
- 30.

228608



2.95, 3.43, 5.87, 6.27, 6.73, 6.89, 7.01, 7.23, 12.04, y 12.31 u. Los cristales de alcaloide A funden a 136-137°C. (corregido en capilaridad).

- El segundo alcaloide, al que llamaremos aquí "Alcaloide B", corresponde aproximadamente a la fórmula $C_{45}H_{56}O_6N_4$ y tiene en su análisis alrededor de 73,4% de carbono, 7,5% de hidrógeno, 7,8% de nitrógeno y 12,2% de grupos metoxi. Existe en forma de pequeños cristales blancos, muy soluble en cloroformo, benzol y acetona, ligeramente soluble en metanol, etanol y soluciones diluidas de ácidos orgánicos e inorgánicos, muy poco soluble en éter de petróleo e insoluble en agua. El espectro ultra-violeta del alcaloide B tiene dos máximos en 225 y 295 μ y un mínimo en 256 μ , mientras que su espectro infra-rojo (en un cristal de bromuro de potasio) muestra bandas en 2.95, 3.44, 5.80, 6.85, 7.23 y 13,6 u. Los cristales del alcaloide B funden a 222-223°C. (corregido en capilaridad).

- El tercer alcaloide, al que llamaremos aquí "Alcaloide C", corresponde substancialmente a la fórmula $C_{20}H_{26}O_3N_2$ y substancialmente al análisis de 71.0% de carbono, 7,0% de hidrógeno, 7,7% de nitrógeno y 9,3% de grupos metoxi. Existe en la forma de cristales blancos solubles en cloroformo, y en tetracloruro de carbono y casi insolubles en acetona, metanol, benzol y éter de petróleo. El espectro ultra-violeta del alcaloide C tiene máximos en 220, 266, 301 y 325 μ , mientras que su espectro infra-rojo (en un cristal de bromuro de potasio) muestra bandas en 5.95, 6.22, y 13 a 14 u. Los cristales de alcaloide C funden a 283°C. (corregido en



19 MAR

228608

capilaridad).

Es de notar que las características antes indicadas para los alcaloides son las que el solicitante ha sido capaz de obtener con los alcaloides mas puros que

- 5. pudo preparar. Evidentemente estas características pueden variar de acuerdo con la pureza de la muestra particular del alcaloide preparado.

Se ha encontrado también que otros dos nuevos alcaloides de la Voacanga pueden ser separados por procedimientos cromatográficos desde la lejía madre de cristalización. Por ejemplo, con respecto a la extracción de los primeros alcaloides, se obtienen respectivamente los que llamaremos aquí "Alcaloide D" y "Alcaloide E", que tienen las características siguientes:

- 15. Alcaloide D.- fórmula (substancialmente) $C_{45}H_{54}O_8N_4$, punto de fusión alrededor de los $285^{\circ}C.$, espectro ultravioleta, mínimo 256 mu, máximos 225 y 285 mu.

- 20. Alcaloide E.- fórmula (substancialmente) $C_{44}H_{52}O_6N_4$, punto de fusión alrededor de los $245^{\circ}C.$, espectro ultravioleta, mínimo 256 mu, máximos 225 y 285 mu.

Sus propiedades medicinales son comparables a las de los tres alcaloides primeramente mencionados.

- 25. Los productos finales pueden ser obtenidos en forma de soluciones, gránulos, polvo, etc. Es recomendable utilizar estos alcaloides en forma de sulfatos o de clorhidratos, u otras sales adecuadas.

- 30. Experimentos hechos con conejos han demostrado que la dosis mortal de sulfato de estos alcaloides estaba situada alrededor de los 340 mg./kg. Desde luego es muy interesante observar que este efecto tóxico es mucho

228608^{19M}



menor que el de la digitalina (2,5 mg./kg.).

Al mismo tiempo ha demostrado la experiencia que el efecto cardiotónico de los nuevos productos era, aproximadamente, el mismo que en el caso de la digitalina.

5. Estas circunstancias permiten administrar a los pacientes dosis mas grandes de los nuevos productos y obtener mejores y mas rápidos resultados.

La presente invención también trata de la preparación de nuevas sustancias que tienen acción cardiotónica y que consisten en sales de los antedichos alcaloides, principalmente la adición o sustitución de sales con ácidos, tales como hidroalidas (como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido hidriódico), ácidos oxihalogénicos (como ácidos clórico y perclórico),
10. y otros ácidos minerales, como ácidos sulfúrico y fosfórico, y también ácidos carboxílicos orgánicos, como fórmico, acético, propiónico, butírico, benzóico, y otros ácidos monocarboxílicos alifáticos o cíclicos, saturados o no saturados ácidos policarboxílicos, como ácidos tartárico, oxálico, láctico, cítrico, ascórbico y
15. salicílico, y finalmente ácidos orgánicos sulfónicos, como metil sulfónico, p-tolueno sulfónico y canfosulfónico.

La presente invención provee preparaciones farmacéuticas conteniendo, a lo menos, uno de los alcaloides
25. A, B, C, D, E, y/o, a lo menos, una sal de estos alcaloides, en forma de soluciones inyectables, soluciones para administración por via bucal, gránulos, supositorios, en polvo, y formas análogas.

30. Una ventajosa preparación farmacéutica consiste



228608

en una solución inyectable de alcaloide B, o de una sal del mismo tal como el sulfato, en agua destilada o suero fisiológico, por ejemplo a razón de alrededor de 1 mg. de sal por 1 cc. de disolvente.

5. Otra ventajosa preparación farmacéutica consiste en una solución, administrable por vía bucal en gotas, del alcaloide B, o de una sal del mismo, tal como el sulfato, en agua destilada o suero fisiológico, por ejemplo a razón de 1 a 5 mgs. de sal para 100 gotas de disolvente.
10. Finalmente, otra ventajosa preparación farmacéutica consiste en gránulos conteniendo uno de los alcaloides A, B, y C, o una de sus sales, con un excipiente de tipo conocido, tal como lactosa o goma arábiga.
15. Es asimismo de notar que todos los alcaloides así como sus sales pueden ser utilizados como intermediarios para la preparación de otros valiosos productos.
La invención provee un método para preparar los diferentes alcaloides y sus sales partiendo de variedades o especies de plantas del género Voacanga.
20. De acuerdo con la invención, una planta del género Voacanga, particularmente las raíces o la corteza del tronco finamente molidas, es sometida a la acción de un disolvente seleccionado de la clase que comprende, de una parte, disolventes orgánicos débilmente polares o no-polares no mezclables con agua y, de otra parte, disolventes orgánicos polares y/o agua, siendo estos últimos disolventes, si se desea, agregados por un fuerte ácido orgánico o inorgánico, sometiendo la solución obtenida, después de haber sido concentrada, si se desea,
- 25.
- 30.



19 MA

228608

- a una extracción, a lo menos, mediante un disolvente orgánico polar y/o agua, con adición, si se desea, de un fuerte ácido orgánico o inorgánico, en el caso de que la planta haya sido originariamente tratada
5. con un disolvente débil polar o no-polar, o con un disolvente orgánico débil polar o no-polar, en el caso de que la planta haya sido originariamente tratada con un disolvente orgánico polar o agua, con adición, si se desea, de un fuerte ácido orgánico o inorgánico
10. y, a lo menos, es finalmente separado un alcaloide desde los extractos, si se desea después de la concentración de estos extractos.

- Como disolventes polares o no-polares débiles, ligera o nulamente miscibles con agua, pueden ser usados,
15. de acuerdo con la invención, éteres tales como éteres dietil e isopropil, hidrocarburos halogenados tales como dicloroetano, cloroformo, cloruro de metileno y dicloroetileno, hidrocarburos tales como benzol y tolueno, o ésteres tales como acetato metil o etil. En lugar de
20. usar uno de estos disolventes solo es posible, desde luego, usar una mezcla de varios de ellos.

Como disolventes polares pueden ser usados, de acuerdo con la invención, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol.

25. Como antes se indicó, es ventajoso agregar, a lo menos, un ácido fuerte orgánico o inorgánico a los disolventes polares o al agua usada para filtrar las plantas del género Voacanga, o para la extracción de los licores filtrados. Entre estos ácidos pueden ser mencionados
30. los ácidos hidrocórico, sulfúrico, fosfórico,

220608

19M



acético, fórmico, propiónico, láctico, tartárico y cítrico. En lugar de un ácido es posible usar una sal ácida de un ácido polibásico tal como fosfato monosódico o sulfato monosódico.

5. La concentración del ácido orgánico o inorgánico en el disolvente polar o en el agua es ordinariamente de alrededor de un 2 a un 5% en volumen.

10. Ventajosamente, de acuerdo con la presente invención, una planta del género Voacanga, particularmente sus raíces y corteza del tronco finamente molidas, es tratada por medio de una solución acuosa o alcohólica de un reactivo alcalino, antes de ser sometida a la acción de un disolvente orgánico.

15. En virtud de este tratamiento preliminar, la producción de alcaloides, especialmente de los A, B y C, resulta mejorada.

20. Como reactivos alcalinos que pueden ser usados en solución acuosa o alcohólica para el tratamiento previo de raíces o corteza de tronco de plantas del género Voacanga pueden mencionarse amoniaco, cal, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y sosa.

25. Un particular modo u operación para obtener un extracto conteniendo los antedichos alcaloides consiste en tratar una planta del género Voacanga, después del tratamiento preliminar si se desea, con una solución alcohólica o acuosa o suspensión de un reactivo alcalino, con una solución alcohólica o acuosa de fuerte ácido orgánico o inorgánico o una sal ácida de un ácido polibásico.

30. La solución ácida obtenida es entonces concentrada bajo presión ordinaria, o reducida, a un bajo volumen,

228608^{19M}



o es diluida y después extraída por medio de un disolvente débil polar o no-polar de poca o nula miscibilidad con agua y alcohol.

5. El rendimiento de esta última extracción puede ser aumentado haciendo alcalino el medio acuoso o alcohólico con reactivos alcalinos tales como amoniaco, cal, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio o sosa.

10. El extracto así obtenido en el disolvente débil polar o no-polar es entonces lavado hasta neutralización con agua y es evaporado hasta sequedad bajo presión reducida.

Así es obtenido un producto inicial que ya posee una intensa acción cardiotónica.

15. Un segundo método operativo particular para la extracción de los principales cardiotónicos de variedades del género *Voacanga* consiste en extraer la planta finamente molida, tratada previamente si se desea con una suspensión acuosa o alcohólica o solución de bases tales como cal, amoniaco, sosa y carbonato de sodio,
20. por medio de un débil disolvente polar o no-polar de poca o nula miscibilidad con agua, tal como hidrocarburos volátiles alifáticos y cíclicos (benzol, tolueno, éter de petróleo), hidrocarburos halogenados (dicloroetano, cloroformo, cloruro de metileno, tricloroetileno),
25. ésteres (etil e isopropil), ésteres (acetatos y propionatos metil y etil), y mezclas de estos disolventes antes indicados.

30. La solución obtenida es concentrada bajo vacío o a presión ordinaria, o puede ser ulteriormente tratada sin concentración.



228608

La solución, concentrada o no, es entonces extraída por medio de una solución acuosa, alcohólica o acuosa-alcohólica de un ácido orgánico o inorgánico y esta solución es tratada después por la serie de operaciones descritas en el primer método operatorio.

5.

Los extractos concentrados así obtenidos exhiben fuerte acción cardiotónica pero también una medianamente alta toxicidad (3,8 mg./kg.); es posible aislar desde ellos a lo menos tres alcaloides definidos y cristalizados teniendo una acción cardiotónica tan poderosa como la de la digitalina pero teniendo solamente una toxicidad muy baja (340 a 350 mg./kg.).

10.

De acuerdo con otra característica de la invención, los diferentes alcaloides son separados desde los mencionados extractos concentrados usando agentes de adsorción tales como cambiadores ion o por operación cromatográfica.

15.

Como cambiadores ion pueden ser particularmente usados cambiadores del amino-fenol, ácido amino-sulfónico, ácido carboxílico y sales tipo amoniaco cuaternarias.

20.

Cuando la separación de los alcaloides A, B y C es efectuada por cromatografía, los extractos concentrados, disueltos en un disolvente orgánico, tal como benzol, ciclohexano, tolueno, tetracloruro de carbono, tricloroetileno, cloroformo, diclorometano, éter etil o acetato etil, son fijados en un agente de adsorción tal como una alúmina, sílice, silicatos, almidón, talco, carbonato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, óxido de magnesio o carbón activo y son entonces levigados por

25.

30.

medio de un agente de levigación tal como benzol o mez-



228608

olias benzol-acetona, mezclas de benzol y acetato etil, mezclas de benzol y éter diisopropil o mezclas de benzol y metanol.

5. El fraccionamiento cromatográfico hace posible la separación de los antes mencionados alcaloides, que pueden ser cristalizados desde un alcohol tal como metanol o etanol. Estos alcaloides pueden ser obtenidos en forma substancialmente pura por recristalización desde un disolvente tal como metanol o etanol, si se desea, en una mezcla con benzol, acetona o cloroformo.
10. De acuerdo con otra característica de la invención puede ser preparadas sales de los alcaloides, especialmente de A, B y C, por la acción de un ácido de estos alcaloides, si se desea en presencia de un agente diluidor tal como agua, benzol, metanol o etanol, solos o en mezcla. Estas sales pueden ser también obtenidas por doble descomposición por ejemplo por agitación de una solución de una sal soluble de uno de estos alcaloides con un ácido que cause precipitación de una sal del alcaloide menos soluble que la sal inicial.
15. Así, una solución acuosa del sulfato de uno de los alcaloides A, B y C puede ser agitada con ácido hidróclórico que causa precipitación del hidrócloruro que es menos soluble que el sulfato.
20. La actividad farmacológica del alcaloide aislado es enteramente comparable a la digitalina.
25. En dosis comparables, los alcaloides A, B y C dan lugar a la misma amplitud en la contracción de la aurícula del conejo aislada y la duración de estas contracciones es enteramente del mismo orden de longitud. Como
- 30.



228608

- la digitalina, los alcaloides aislados son suaves hipertensores por contracción de los vasos periféricos. Como con la digitalina, hay una acción sinérgica con iones de calcio y, en pequeñas dosis, no hay acción en la producción coronaria.
5. Además de su baja toxicidad, muy inferior a la de los cardiotónicos conocidos, los alcaloides aislados tienen la ventaja sobre la digitalina de ser solo ligeramente fijados por la fibra cardíaca y en consecuencia solo dan lugar a pequeña extensión de efectos acumulativos; en dosis de 300 a 400 veces mayores no se produce efecto alguno de vómito en los pichones.
10. En todo lo que concierne a las sales de los alcaloides A, B y C, tales como el sulfato y el hidrocloruro, tienen la ventaja sobre la digitalina y otros cardiotónicos heteróxidos, de ser solubles en agua y permitir la preparación de soluciones acuosas inyectables o administrables por vía bucal, mientras que la digitalina y otros cardiotónicos deben ser disueltos en disolventes tales como glicerina, o alcohol, que son irritantes.
15. Las características del procedimiento, según la invención, serán mas clara y completamente expuestas en los siguientes ejemplos, que no tienen carácter limitativo.
20. EJEMPLO 1º.- 1000 gramos de raíces finamente molidas de Voacanga Obtusa son filtradas con 5000 cc. de una solución de ácido sulfúrico al 2%.
25. La solución es neutralizada a un pH de 8.5 por sosa cáustica y entonces extraída una vez con 1000 cc. y después tres veces con 500 cc. de benzol. Las soluciones
- 30.

19 MAY.



228608

son combinadas y lavadas con agua a neutralización. Entonces son secadas con sulfato de sodio puro. Después de haber evaporado el benzol bajo vacío se obtiene una masa de polvo pardo claro.

5. Esta masa es disuelta en 500 cc. de benzol puro y cromatografiada en 1500 gramos de alúmina neutra. Después de adsorción es levigada con benzol y se obtiene en la parte superior una substancia ligeramente coloreada que cristaliza directamente desde metanol y que puede ser purificada por recristalización desde metanol. Esta sustancia es alcaloide A y funde alrededor de los 130°.

10. Cuando se continúa la levigación usando benzol conteniendo un 2%, y después un 5%, de isopropileter, es separada de la misma manera una mayor cantidad de un sólido blanco que cristaliza directamente desde metanol. Dos recristalizaciones desde una mezcla de acetona y metanol dan un producto que funde alrededor de los 220° y que es el alcaloide B.

15. Continuando la cromatografía usando benzol conteniendo 10%, y después 20%, de éter isopropil, se separa de la misma manera el tercer alcaloide C, recristalizable desde una mezcla cloroformo-acetona, fundiendo alrededor de los 280°.

20. El rendimiento de alcaloides así obtenidos y sus respectivas proporciones son muy variables de acuerdo con el origen, edad, estación, en que las plantas son cogidas, etc.

25. EJEMPLO 2°.- 1000 gramos de corteza de tronco de Voacanga Africana son filtrados por medio de 6000 cc.

19 MAY



228608

- de una solución de un 5% de ácido propiónico en etanol. El extracto es evaporado a 60-70° bajo vacío hasta un volumen de 750 cc. Se agregan 750 cc. de agua y se trae el pH a 8.5 por adición de amoníaco.
5. Entonces es realizada la extracción, una vez con 500 cc. y tres veces con 200 cc. de cloroformo. Las soluciones de cloroformo son combinadas y lavadas con agua hasta neutralización. Entonces son secadas con carbonato de sodio seco y destiladas bajo vacío hasta sequedad. Son entonces separados los alcaloides por cromatografía de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 1°.
10. EJEMPLO 3°.- 1000 gramos de raíces molidas de Voacanga Africana son filtradas con 10000 cc. de metanol. Después de la evaporación del metanol se obtiene un polvo pardo que es primeramente lavado con agua de suerte de eliminar sustancias solubles. Entonces es disuelto el residuo en 500 cc. de solución acuosa de ácido acético al 10% y se filtra la solución.
15. El filtrado es hecho alcalino, extraído con benzol o cloroformo, secado, y es separado el alcaloide siguiendo el procedimiento descrito en los Ejemplos 1° y 2°.
20. EJEMPLO 4°.- 1000 gramos de corteza de tronco de Voacanga Obtusa son remojados con 1000 cc. de amoníaco al 2% y permitidos mantenerse así durante 12 horas. Entonces es filtrada la masa con 6000 cc. de metanol conteniendo 5% de ácido acético. El curso del tratamiento subsiguiente es el mismo que el del Ejemplo 2°.
25. EJEMPLO 5°.- 1000 gramos de corteza de tronco de
- 30.



- Voacanga Obtusa son remojados con 1000 cc. de amoniac al 2% durante 12 horas y extraídos después en un aparato Soxhlet con 5000 cc. de éter etil. Después de haber secado la solución éter con sulfato de sodio anhidro y filtrada la solución se realiza la evaporación a volumen de 1000 cc. y esta solución es entonces extraída cuatro veces con porciones de agua de 375 cc. conteniendo un 5% de ácido tartárico. El extracto es traído a un pH de 8.5 por medio de carbonato de sodio. Entonces se efectúa la extracción con cuatro porciones de 300 cc. de cloroformo siendo después lavada con agua, secada en carbonato de sodio anhidro y evaporada seguidamente bajo vacío.

- El total de alcaloides secados bajo vacío en protóxido fosforoso es entonces cromatografiado de la manera descrita en el Ejemplo 1º.

- EJEMPLO 6º. - 1000 gramos de corteza de tronco de Voacanga Africana pulverizada son remojados con 1000 cc. de solución de carbonato de sodio al 1% durante 12 horas. El polvo es entonces secado a peso constante bajo vacío con 5000 cc. de cloroformo. El extracto líquido es evaporado a sequedad bajo vacío y el polvo obtenido es primeramente lavado con agua y después extraído tres veces con 700 cc. de solución de ácido acético al 5%. Después de filtración del residuo de la solución ácida esta es hecha alcalina combinándolas (las de las tres extracciones) mediante sosa a un pH de 8.5, después de lo cual son extraídas con benzol y se completa el procedimiento de acuerdo con la técnica indicada en el Ejemplo 1º.

228608



EJEMPLO 7º.- 1000 gramos de raíces de Voacanga molidas son remojadas en un colador con 4000 cc. de etanol conteniendo un 5% de ácido acético y dejada en contacto durante 24 horas. El alcohol acético es entonces permitido correr gota a gota a razón de 3000 cc. por hora. Cuando la filtración ha sido completada la planta es de nuevo contactada con 4000 cc. de alcohol conteniendo 5% de ácido acético, durante 24 horas después de lo cual es efectuada de nuevo una similar filtración. Se estruja la planta a librarla de alcohol y todos los líquidos se combinan; entonces se evaporan bajo vacío y se continúa el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2º.

EJEMPLO 8º.- El procedimiento es conducido de la misma manera que en el Ejemplo 7º excepto que en lugar de dejar la planta en contacto con el disolvente durante 24 horas en frío, la planta es vigorosamente agitada durante 5 horas a una temperatura de 50º con etanol conteniendo 5% de ácido acético. Después de esto se continúa el procedimiento como en Ejemplo 7º.

EJEMPLO 9º.- 1 gramo del alcaloide B, obtenido de acuerdo con uno u otro de los Ejemplos precedentes, es disuelto en 5 cc. de acetona. A esta solución se le agregan 5 cc. de ácido sulfúrico. El sulfato de alcaloide B precipita y es filtrado fuera y lavado con agua. Después de recristalización desde agua se obtienen cristales blancos que son medianamente solubles en agua. Estos cristales se descomponen sin fundirse a una temperatura mayor que 300º C.

EJEMPLO 10º.- 1 gramo de sulfato de alcaloide B, preparado como se describió en el Ejemplo 9º, es disuelto

19M



228608

en 100 cc. de agua caliente. Se añaden 10 cc. de ácido hidrocblórico normal; el hidrocbloruro del alcaloide B precipita. Es filtrado fuera, lavado con agua y finalmente recristalizado desde agua.

5. EJEMPLO 11^o.— Una solución inyectable es preparada disolviendo 1 mg. del sulfato de alcaloide B en 1 cc. de agua destilada o suero fisiológico. La solución obtenida es puesta en ampollas.

10. Como un ulterior desarrollo de esta invención debe ser observado que algunas sales particulares de los antedichos alcaloides han aparecido como teniendo propiedades muy importantes. A este respecto las sales canfosulfónica y canfocarbónica deben ser particularmente citadas. Además, es posible usar cualquier combinación o mezola que se desee de estas sales o sales de una mezola de los antes mencionados alcaloides. Describiremos ahora algunos ejemplos.

15. 1^o.— Elaboración de canfosulfonatos.— El procedimiento que vamos a describir ahora puede ser usado para uno de los antedichos alcaloides o para una mezola de los mismos.

20. Ejemplo a). Son preparadas soluciones, de una parte, de ácido canfosulfónico en metanol o etanol y, de otra parte, de alcaloides A y B en éter sulfúrico, éter isopropil, etil-acetato o cualquier otro disolvente adecuado. La concentración de la solución canfosulfónica puede ser de un 10%, mientras que la concentración de la otra solución es mas bien indiferente. Las dos soluciones son mezoladas juntas, en cualquier proporción que se desee, en un baño de agua de suerte de
- 25.
- 30.



228608 19 MAY. 19

- llegar finalmente a una solución efectiva y completa. Cuando esta fase se ha realizado se añade un disolvente tal como éter por ejemplo y esta adición a la solución provoca el comienzo de una precipitación o cristalización. Esta última fase es continuada en una habitación a temperatura glacial. Los cristales obtenidos son recristalizados por etanol, metanol o agua destilada hasta obtener un producto puro.
5. Ejemplo b). Este ejemplo difiere del anterior en que se usa una sal de los alcaloides A o B de un ácido débil tal como por ejemplo formiato o acetato. En este ejemplo el canfosulfonato deseado es obtenido por la doble reacción entre el ácido canfosulfónico y la sal del alcaloide. El ulterior curso de la operación es idéntico al del anterior ejemplo a).
10. Ejemplo c). En este ejemplo se usa una sal canfosulfónica en lugar de un ácido canfosulfónico. El curso de la operación es idéntico al del ejemplo b).
15. Ejemplo d). Se usa una sal del alcaloide actuando sobre una sal del ácido canfosulfónico.
20. 2º.- Elaboración de canfocarbonatos.-
- Ejemplo e). Se preparan soluciones conteniendo, de una parte, canfocarbonato de sodio, bario u otro alcalino y, de otra parte, los alcaloides deseados, por ejemplo en forma de sales de un ácido fuerte tal como por ejemplo ácidos sulfónico o clórico. Ambas soluciones son mezcladas juntas para eliminación del precipitado mineral, formado por ejemplo por sulfato de bario, y se le agrega un disolvente tal como por ejemplo acetona o éter. La mezcla es colocada en una habitación a tempe-
- 25.
- 30.



228608 1946

ratura glacial hasta que se formen cristales que son secados y recristalizados en el disolvente.

5. Ejemplo f). En lugar de usar los alcaloides en forma de sal, como en el ejemplo e), se usa el correspondiente alcaloide básico puro.

10. Ejemplo g). Se prepara una mezcla de una solución en éter del alcaloide requerido con una solución de sodio combinado con alcanfor y sometida a la acción del ácido carbónico gaseoso. Este método requiere varias recristalizaciones con objeto de eliminar el naciente combinado/sodio que se forma simultáneamente.

Ejemplo h). Se usa ácido canfo carbónico puro actuando sobre alcaloides básicos puros.

15. Ejemplo i). Este caso difiere del ejemplo h) en que se usa una sal del alcaloide adecuado en lugar de usar este último en estado de pureza.

20. En todos los casos antes mencionados se puede usar una mezcla, en cualquier proporción que se desee, de los citados alcaloides, o en su forma pura o en forma de sales.

La invención no está desde luego limitada a los métodos antes mencionados y pueden hacerse en **alios** muchas modificaciones, así como en las proporciones, sin salirse del espíritu de esta invención.

25. Es de advertir que la invención trata también de la elaboración de un producto resultante de una asociación de los diferentes alcaloides antes mencionados o de sus sales y especialmente del alcaloide B, con un vasodilatador de coronaria. Como vaso-dilatador se puede usar 30. una sustancia llamada "Heptaminol" u otra sustancia a-

19M

228608



decuada. Así la acción del alcaloide puede ser aumentada hasta un 400 a un 500%.

5. Las propiedades diuréticas y antirreumáticas muy particularmente interesantes pueden ser obtenidas por el uso de sales de dichos alcaloides obtenidas desde el ácido salicílico. Tales productos pueden ser usados en forma de solución y con la ayuda de un atomizador del tipo conocido en el comercio como "Aerosol".

10. Las diferentes preparaciones farmacéuticas pueden ser también obtenidas en forma de soluciones retardadas con ayuda de microcristales suspendidos.

15. Otro objeto de esta invención es producir alcaloides totales de esta clase que están libres de cualquier agente tóxico. A este respecto concierne a la invención un método perfeccionado de eliminación de tales agentes consistente en usar el bien conocido proceso cromatográfico, pero usando alúmina como soporte.

20. Este método comprende además fijar los alcaloides disueltos por ejemplo en benzol en la columna cromatográfica y levigar con benzol. Las primeras porciones o fracciones ya contienen la mayor parte de los agentes tóxicos. Se continúa la levigación con mezclas conteniendo por ejemplo benzol-acetona, acetona, acetona-metanol. Los últimos agentes tóxicos se recogen en las porciones extremas. Las sales de estos alcaloides totales tienen una alta acción cardiotónica. Su toxicidad es de alrededor de 100 mg./kg.

25. Pueden ser preparadas cualesquiera sal que se desee con estos alcaloides, tales como sulfatos, canfosulfonatos, canfo carbonatos, salicilatos, etc. Aun otro

30.

19

228608



- objeto de la invención es proveer medios para proteger los antedichos alcaloides, o sus derivados, de oxidación. A este respecto puede usarse por ejemplo una adición en solución de agua de agentes de reducción
5. tales como formaldehído de sodio, sulfoxalato o hidrosulfito de sodio, etc. Preferiblemente la dilución de estos agentes será de 1/1000.
- Es evidente que si estos alcaloides son usados en su forma pura, o en forma no tóxica, como una base o
10. como una sal, o aun en adecuada asociación con alguna otra sustancia, tal como por ejemplo un vaso-dilatador, etc., siempre será posible conferir al producto farmacéutico final cualquier forma que se desee; hacer un líquido en ampollas, con o sin efecto retardado, un líquido para cuenta-gotas, supositorios, tabletas, gránulos, etc.
- 15.



N O T A 228608

Hecha la descripción del presente invento se hace constar, que esta solicitud se acoge a los beneficios de prioridad de las solicitudes de patente inglesas N^o 15.002 de 2 de Junio de 1955, N^o 13.993 de 30 de Junio de 1955, N^o 200 de 3 de Enero de 1956, N^o 3637 de 6 de Febrero de 1956 y N^o 3638 de 6 de Febrero de 1956, y que se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

10. 1a.- Perfeccionamientos en, o relativos a, métodos para elaborar productos farmacéuticos de tipo alcaloide obtenidos desde plantas del género Voacanga, valiéndose de procedimiento químico, caracterizados por consistir el método en someter la citada planta del género Voacanga a un tratamiento en un medio alcalino, seguido por extracción mediante un disolvente orgánico y por una separación del disolvente por medio de algún ácido concentrado, siendo designados los alcaloides de referencia con las denominaciones de alcaloide A, B, C, D y E.

20. 2a.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 1a, caracterizados porque el tratamiento alcalino es ejecutado mediante amoníaco, magnesia, cal, alcohol acético, alcohol amoniacal o similares.

25. 3a.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 1a, caracterizados porque el disolvente orgánico empleado para la antedicha extracción puede ser éter, benzol, un cloruro derivado o similares.

4a.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 1a,

19 MAY



228608

caracterizados porque la extracción o el disolvente es ejecutada por medio de ácido sulfúrico concentrado, ácido acético o similares.

b. 5ª.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 1ª, caracterizados porque dicha solución final es sometida a la acción de un álcali tal como amoniaco, carbonato de sodio o similares, precipitando los alcaloides.

10. 6ª.- Perfeccionamientos, según una de las reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizados porque el tratamiento comprende la fase de separación por el método cromatográfico de los diferentes alcaloides contenidos en el producto resultante.

15. 7ª.- Perfeccionamientos, según una de las reivindicaciones 1ª a 6ª, caracterizados porque se obtiene un primer alcaloide bajo la acción de alúmina neutra, mientras que es obtenido un segundo alcaloide bajo la acción de una mezcla de benzol y acetona.

20. 8ª.- Perfeccionamientos, según una de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizados porque el tratamiento comprende sucesivamente una impregnación de la planta con un álcali (amoniaco, cal, o similar), un tratamiento por éter, benzol o similar, adición de ácido concentrado (ácido sulfúrico, ácido acético o similar), la precipitación de los alcaloides por un álcali y una separación de los distintos alcaloides.

25. 9ª.- Perfeccionamientos, según una de las reivindicaciones 1ª a 7ª, caracterizados por comprender sucesivamente el método, un tratamiento de la planta por una mezcla alcohol-amoniaco o alcohol-acético, una des-

30.



19M

228608

tilación de la solución, disolución de los residuos en éter o similar, una adición de ácido concentrado, una precipitación de los alcaloides por un ácido y separación de los dos distintos alcaloides.

5. 10^a.- Perfeccionamientos, según una de las reivindicaciones 1^a a 7^a, caracterizados porque la planta del género *Voacanga*, particularmente las raíces finamente molidas o la corteza del tronco de tal planta, son sometidas a la acción de un disolvente seleccionado desde una clase que comprende, de una parte, disolventes orgánicos débilmente polares o no-polares no mezolables con agua y, de otra parte, disolventes orgánicos polares y/o agua, siendo añadido un fuerte ácido orgánico o inorgánico, si se desea, a estos últimos disolventes, sometiendo el licor obtenido después de haber sido concentrado, si se desea, a una extracción, a lo menos, con la ayuda de un disolvente orgánico polar y/o agua, con adición, si se desea, de un fuerte ácido orgánico o inorgánico en el caso de que la planta haya sido originariamente tratada con un disolvente débilmente polar o no-polar, o con un disolvente débilmente polar o no-polar en el caso de que la planta haya sido originariamente tratada con un disolvente orgánico polar o agua, con un fuerte ácido orgánico o inorgánico, si se desea, y separándose finalmente a lo menos un alcaloide desde los extractos concentrados si se desea.

10. 11^a.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 10^a, caracterizados porque en el método dicha planta es tratada con un medio acuoso o alcohólico conteniendo

19 MAY.



228608

do un agente alcalino, antes de someter la planta a la acción extractora de un disolvente orgánico.

5. 12ª.- Perfeccionamientos, según las reivindicaciones 10ª u 11ª, caracterizados porque dicha planta, si se desea después del tratamiento preliminar con un medio acuoso o alcohólico conteniendo un agente alcalino, es tratada con una solución acuosa o alcohólica de un ácido orgánico o inorgánico o una sal ácida de un ácido polibásico, siendo extraídos los principios cardiotónicos contenidos en la solución ácida obtenida, si se desea después de haber concentrado la solución, por medio de un disolvente orgánico débilmente polar o no--polar ligeramente mezclable o no-miscible con alcohol, siendo concentrado el extracto obtenido
10. y separando desde el mismo a lo menos un alcaloide.
- 15.

20. 13ª.- Perfeccionamientos, según las reivindicaciones 10ª u 11ª, caracterizados porque la planta, si se desea después del tratamiento preliminar con un medio acuoso o alcohólico conteniendo un agente alcalino, es tratada con un disolvente orgánico débilmente polar o no-polar ligeramente mezclable o no-mezclable con agua y alcohol, siendo extraída la solución obtenida, si se desea después de haber sido concentrada, con una solución acuosa y/o alcohólica de un ácido orgánico o
25. inorgánico o una sal ácida de un ácido polibásico, siendo concentrado el extracto obtenido y separado desde el mismo a lo menos un alcaloide.

30. 14ª.- Perfeccionamientos, según alguna de las reivindicaciones 10ª a 13ª, caracterizados porque el disolvente orgánico débilmente polar o no-polar ligeramente



228608

19 MAR

- mezolable o no-mezolable con agua, es seleccionado desde el grupo que comprende éteres, tales como éteres di-etil e isopropil, hidrocarburos, tales como benzol y tolueno, hidrocarburos halogenados, tales como dicloro-etano, cloroformo, cloruro de metileno y tricloroetile-no, y ésteres, tales como acetatos metil y etil, y mez-clas de estos disolventes.
- 5.
- 15^a.- Perfeccionamientos, según alguna de las rei-vindicaciones 10^a a 13^a, caracterizados porque el disol-vente polar es un alcohol tal como metanol y/o etanol.
- 10.
- 16^a.- Perfeccionamientos, según alguna de las rei-vindicaciones 10^a a 13^a, caracterizados porque el ácido que se añade, si se desea, al disolvente polar o al agua, es seleccionado desde el grupo que comprende ácidos fuertes orgánicos e inorgánicos, tales como ácidos hidroc্লórico, sulfúrico, fosfórico, acético, fórmico, propiónico, láctico, tartárico, cítrico u otros á-cidos similares.
- 15.
- 17^a.- Perfeccionamientos, según alguna de las rei-vindicaciones 10^a a 13^a, caracterizados porque el agente alcalino usado en medio acuoso o alcohólico para el tra-tamiento preliminar de la planta es seleccionado desde el grupo que comprende amoniaco, cal, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y sosa.
- 20.
- 18^a.- Perfeccionamientos, según alguna de las rei-vindicaciones 10^a a 17^a, caracterizados porque es sepa-rado a lo menos un alcaloide desde los antes mencionados extractos por medio de agentes de adsorción, tales como cambiadores de ión, o por cromatografía.
- 25.
- 19^a.- Perfeccionamientos, según alguna de las rei-vindicaciones 10^a a 18^a, caracterizados porque los
- 30.



19M

22868

alcaloides separados son purificados por recristalización.

5. 20ª.- Perfeccionamientos, según alguna de las reivindicaciones 1ª a 19ª, caracterizados porque el alcaloide, o alcaloides, es, o son, agitados con un ácido terapéuticamente aceptable, si se desea en presencia de un agente de dilución.

10. 21ª.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 20ª, caracterizados porque una solución de una sal soluble de, a lo menos, uno de los alcaloides es agitada con un ácido que causa la precipitación de una sal del alcaloide menos soluble que la sal inicial.

15. 22ª.- Perfeccionamientos, según alguna de las reivindicaciones 1ª a 21ª, caracterizados porque el método comprende la fase de preparar una solución que contiene el alcaloide, o alcaloides, deseados y/o sus respectivas sales y la preparación de una solución separada del canfórico adecuado (canfosulfónico o canfocarbónico), la fase de mezclar juntas estas soluciones con objeto de obtener una sola solución completa, la fase de precipitación de cristales de la sal, o sales, de los respectivos alcaloides mediante éter, acetona o similares actuando en una habitación glacial y la fase ulterior de recristalización de los mismos en etanol, metanol, agua destilada o similar.

20. 23ª.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 22ª, caracterizados porque los alcaloides son usados en estado puro o en forma de sales tales como cloruros, sulfatos, formiatos, acetatos, salicilatos, canfosulfonatos, canfocarbonatos o similares.

30.

228608

19 MAY



5. 24^a.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 22^a, con arreglo a los cuales la solución canfórica contiene, o ácidos canfosulfónico o canfo carbónico puros, o una sal alcalina de los mismos tal como una sal de sodio, bario o similar.
10. 25^a.- Perfeccionamientos, según una de las reivindicaciones 23^a o 24^a, caracterizados porque dichas dos soluciones son mezcladas en un baño de agua con objeto de favorecer la formación de una solución completa.
15. 26^a.- Perfeccionamientos, según las reivindicaciones 23^a a 25^a, caracterizados porque el respectivo alcaloide, o alcaloides, y/o sus sales, es, o son, disueltos en éter sulfúrico, éter isopropil, etilacetato o similares.
20. 27^a.- Perfeccionamientos, según las reivindicaciones 23^a a 26^a, caracterizados porque la solución del canfórico (canfosulfónico o canfo carbónico) sal o ácido, es ejecutada en metanol, etanol o similar, a una concentración de, a lo menos, un 10% aproximadamente.
25. 28^a.- Perfeccionamientos, según alguna de las reivindicaciones 23^a a 27^a, caracterizados porque para la preparación de un canfosulfonato se usa ácido canfosulfónico actuando sobre un alcaloide, o alcaloides, puro o sobre sus respectivas sales.
30. 29^a.- Perfeccionamientos, según alguna de las reivindicaciones 23^a a 27^a, caracterizados porque en el caso de la preparación de canfo carbonatos es usada una solución de canfo carbonato de sodio para mezclarla

228608

19 MA



con la solución que contiene la sal del alcaloide, o alcaloides.

5. 30^a.- Perfeccionamientos, según alguna de las reivindicaciones 23^a a 27^a, caracterizados para la preparación de caniocarbonatos se usa sodio conteniendo alcanfor disuelto en éter.

10. 31^a.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 30^a, caracterizados porque el carbonato se forma por introducción directa de ácido carbónico gaseoso.

32^a.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 30^a, caracterizados porque la fase de recristalización es repetida varias veces con objeto de eliminar sodio naciente.

15. 33^a.- Perfeccionamientos, según alguna de las reivindicaciones 22^a a 31^a, caracterizados porque los alcaloides y/o sus sales son usados simultáneamente.

20. 34^a.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 1^a, caracterizados porque el método abarca el filtrado de raíces de Voacanga finamente molidas con una solución de ácido sulfúrico, neutralizando dicha solución hasta alrededor de un pH de 6.5 mediante sosa cáustica y extrayéndola con benzol, combinando y lavando la solución a neutralización, secándola por medio de sulfato de sodio, evaporando el benzol, disolviendo la masa obtenida en benzol puro, cromatografiándola en alúmina neutra, levigando con benzol y cristalizando y recristalizando desde metanol una sustancia que es el primer alcaloide A reivindicado antes.

30. 35^a.- Perfeccionamientos, según la reivindicación



228608

ción 34ª, caracterizados porque continuando la levigación con benzol conteniendo isopropileter y cristalizando desde metanol se obtiene otra sustancia que es el segundo alcaloide B.

5. 36ª.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 35ª, caracterizados porque continuando la levigación con benzol conteniendo isopropileter y cristalizando desde una mezcla de cloroformo y acetona se obtiene todavía otra sustancia que es el alcaloide C.
10. 37ª.- Perfeccionamientos, según la reivindicación 36ª, caracterizados porque en el método se trata por cromatografía la lejía madre obtenida después de la separación de los alcaloides A, B C, antedichos, con objeto de separar los también reivindicados alcaloides D y E.
15. 38ª.- Perfeccionamientos, según alguna de las reivindicaciones 1ª a 37ª, caracterizados por el empleo de microcristales para obtener un efecto retardado.
20. 39ª.- Perfeccionamientos, según alguna de las reivindicaciones 1ª a 38ª, caracterizados porque los alcaloides son desintoxicados por procedimientos cromatográficos con ayuda de un soporte de la clase alúmina y mediante levigación con sustancias como benzol, acetona, benzol-acetona, acetona-metanol o similares.
25. 40ª.- Perfeccionamientos en, o relativos a, métodos para elaborar productos farmacéuticos de tipo alcaloide obtenidos desde plantas del género Voacanga.

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

Madrid, a 19 de mayo de 1956.

SORELUX S.A. y OIETTA S.A.

p. a.

JAIME ISERN MIRALLES

P.P.