



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	454.286		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			16-12-76		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		P 25 57 784.8	22-12-75		Rep.Federal Alemana

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			AG1K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA SUSTANCIA FARMACOLOGICA MENTE ACTIVA QUE TIENE UN PUNTO DE FUSION DE 230 - 232°C Y LA FORMULA EMPIRICA $C_{22}H_{34}O_7$ ".

71	SOLICITANTE (ES)
	HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	(HOE 75/F 342)
6230 Frankfurt/Main 80, Rep.Federal Alemana	

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Sujata Vasudev Bhat, Dr. Noel John de Souza, Dr. Horst Dornauer, Prof. Bani Kanta Bhattacharya y Dr. Alihusein Nomanbha Dohadwalla.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DCN OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 64.038)

1 La presente invención se refiere a una sus-
tancia farmacológicamente activa, que se aísla de plantas
que pertenecen a la familia de las labiadas, a un procedi-
miento para el aislamiento de esta sustancia a partir del
5 material de las plantas, y a preparados terapéuticos que
contienen esta sustancia activa.

La familia de las labiadas contiene 180 es-
pecies, con 3.500 plantas diferentes. Entre ellas hay que
mencionar en especial Plectranthus, Coleus, Anisochilus,
10 Lavandula y Leonitis. Alrededor 30 especies de Plectranthus
se encuentran en India, de las cuales se presentan más fre-
cuentemente P. macranthus, P. mollis, P. stocksii, P. coetsu
y P. incanus. Hay alrededor de 9 especies de Coleus en In-
dia, que son designadas como C. amboinicus, C. forskohlii,
15 C. malabralicus, C. parviflorus, C. spicatus, C. rotundifo-
lius, C. scutellarioides, C. blumei y C. lacinatus. En el
grupo Anisochilus, de las 13 plantas sobre cuya existencia
en India se informó, se presentan más frecuentemente A. car-
nosus y A. verticillatus. Entre las especies Lavandula son
20 especialmente interesantes L. bipinatta, L. officinalis,
L. gibsoni y L. burmanni. De las dos especies Leonotis,
la más conocida es Leonotis nepetaefolia.

La presente invención se refiere a un proce-
dimiento para el aislamiento de una sustancia farmacológi-
camente activa a partir de las plantas antes mencionadas,
25

1 que pertenecen a la familia de las labiadas. Es preferido
un procedimiento para el aislamiento de una sustancia far-
macológicamente activa a partir de *Coleus forskohlii*, una
planta que pertenece a la familia de las labiadas.

5 El *Coleus forskohlii* es un arbusto indio,
que pertenece a la familia de las labiadas, y que es equi-
parable con el *Coleus barbatulus* (Benth.). Estas plantas
crecen en diversas regiones de la India, y se pueden hallar
por lo general en las regiones subtropicales del Himalaya,
10 así como en la península Deccan, en Gujarat, en Bihar y en
la India meridional. Asimismo las plantas son cultivadas
en diferentes lugares de la India, principalmente en Bom-
bay, en Gujarat y en Saurashtra. Las particularidades
morfológicas y la difusión del *Coleus forskohlii* han sido
15 ya descritas (véase *The Wealth of India*, Volumen II, C.S.
I.R., India, 1950, página 308).

De *Coleus forskohlii* se aisló una sustancia
farmacológicamente activa, que tiene esencialmente un efec-
to hipotensor e inótrofo positivo. De preferencia se uti-
lizan las raíces de *Coleus forskohlii* para la extracción
20 de la sustancia farmacológicamente activa.

Objeto de la presente invención es un pro-
cedimiento para el aislamiento de una sustancia farmacoló-
gicamente activa a partir de la planta *Coleus forskohlii*,
25 que está caracterizado porque el material de las plantas,

1 molido y secado, se extrae con un hidrocarburo y después
con disolventes, tales como por ejemplo hidrocarburos aro-
máticos, hidrocarburos halogenados aromáticos y alifáticos,
éteres dialcohil-éteres, dialcohil-cetonas, alcanoles, áci-
5 dos carboxílicos y sus ésteres, o disolventes que disuel-
ven la sustancia farmacológicamente activa deseada, por
ejemplo, dimetilformamida y dimetilsulfóxido, porque el
extracto se concentra por evaporación, o bien se trata el
residuo con un alcohol y la sustancia sólida se separa por
10 filtración de la solución alcohólica, o bien el residuo se
reparte entre dos disolventes no miscibles, siendo la sus-
tancia farmacológicamente activa soluble sólo en un disol-
vente, la solución alcohólica o la solución que contiene
la sustancia deseada se concentra por evaporación, el resi-
15 duo obtenido es sometido a una cromatografía de columna,
y el residuo, obtenido por concentración por evaporación
de las fracciones que contienen la sustancia, es recrís-
talizado.

Son preferidos dos modos de procedimiento.
20 Según la primera, se extraen *Coleus forskohlii* con un hi-
drocarburo con 5 a 10 átomos de carbono, y luego con un
hidrocarburo halogenado con 1 a 3 átomos de carbono y
hasta 6 átomos de halógeno, se concentra por evaporación
el extracto preparado con el hidrocarburo halogenado para
25 obtener un residuo, se extrae el residuo con un alcohol con

1 l a 6 átomos de carbono, se concentra por evaporación el ex-
 tracto alcohólico para obtener un residuo, y el residuo así
 obtenido se somete a una cromatografía en columna, se con-
 centra por evaporación las fracciones eluidas, que contie-
 5 nen el producto, para obtener un residuo, y el residuo se re-
 cristaliza para obtener la sustancia farmacológicamente ac-
 tiva según la invención.

En particular, el primer modo de procedimien-
 to según la invención consiste en una extracción de las
 10 raíces secas de la planta *Coleus forskohlii* con un hidro-
 carburo halogenado alifático con 1 a 3 átomos de carbono y
 hasta 6 átomos de halógeno, de preferencia átomos de cloro,
 concentración por evaporación del extracto para obtener un
 residuo, tratamiento del residuo con un alcohol inferior con
 15 1 a 6 átomos de carbono, separación por filtración del re-
 siduo insoluble en el alcohol, concentración por evaporación
 del producto filtrado alcohólico para obtener un residuo,
 cromatografía en columna del residuo, de preferencia sobre
 gel de sílice u óxido de aluminio, utilizándose como elu-
 20 yente los disolventes orgánicos habituales con polaridad
 creciente, que son conocidos por el especialista en la ma-
 teria, concentración por evaporación de las fracciones que
 contienen el producto deseado, y recristalización del resi-
 duo.

25 Según el segundo modo de procedimiento, Co-

1 leus forskohlii se extrae con un hidrocarburo con 5 a 10
átomos de carbono y luego con un alcohol con 1 a 6 átomos
de carbono, el extracto alcohólico se concentra por evapo-
5 ración para obtener un residuo, el residuo se reparte en-
tre dos disolventes no miscibles, siendo la sustancia far-
macológicamente activa soluble sólo en un disolvente, la
solución se concentra por evaporación para obtener un re-
siduo, y el residuo así obtenido es sometido a una cromatografía en columna, las fracciones eluidas que contienen
10 el producto son concentradas por evaporación para obtener
un residuo, y el residuo se recristaliza para obtener la
sustancia farmacológicamente activa según la invención.

En particular, el segundo modo de procedi-
miento según la invención consiste en una extracción de
15 las raíces secas de la planta Coleus forskohlii con un
alcohol con 1 a 6 átomos de carbono, de preferencia meta-
nol o etanol, concentración por evaporación del extracto
para obtener un residuo, reparto del residuo entre dos di-
solventes no miscibles, de los cuales sólo uno disuelve la
20 sustancia deseada, de preferencia cloroformo-agua o ben-
ceno-agua, concentración por evaporación de la capa de di-
solvente orgánico para obtener un residuo, cromatografía
en columna del residuo, de preferencia sobre gel de síli-
ce u óxido de aluminio, utilizándose como eluyente los di-
25 solventes orgánicos habituales con polaridad creciente, que

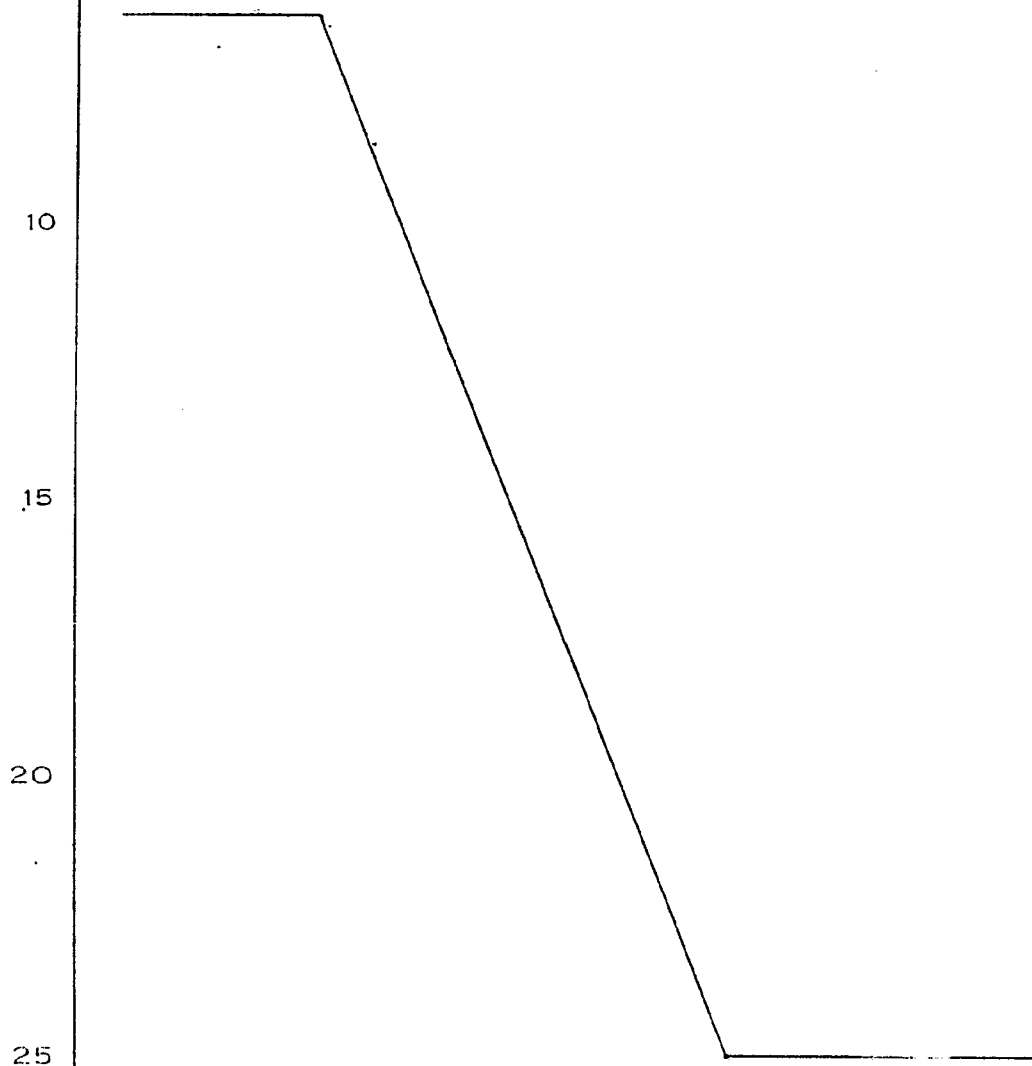
1 son conocidos por el especialista en la materia, concentración por evaporación de las fracciones que contienen el producto deseado, y recristalización del residuo.

5 En ambos modos de procedimiento es conveniente utilizar las raíces secas y molidas de *Coleus forskohlii*, y someterlas a una extracción previa con un hidrocarburo, para eliminar la mayor parte de las grasas y ceras vegetales presentes. Se utilizan ventajosamente hidrocarburos que tienen 5 a 10 átomos de carbono, de preferencia éter de petróleo, pentano o hexano, en la proporción de 1 : 2
10 a 1 : 10 partes en peso de material de las plantas a disolvente.

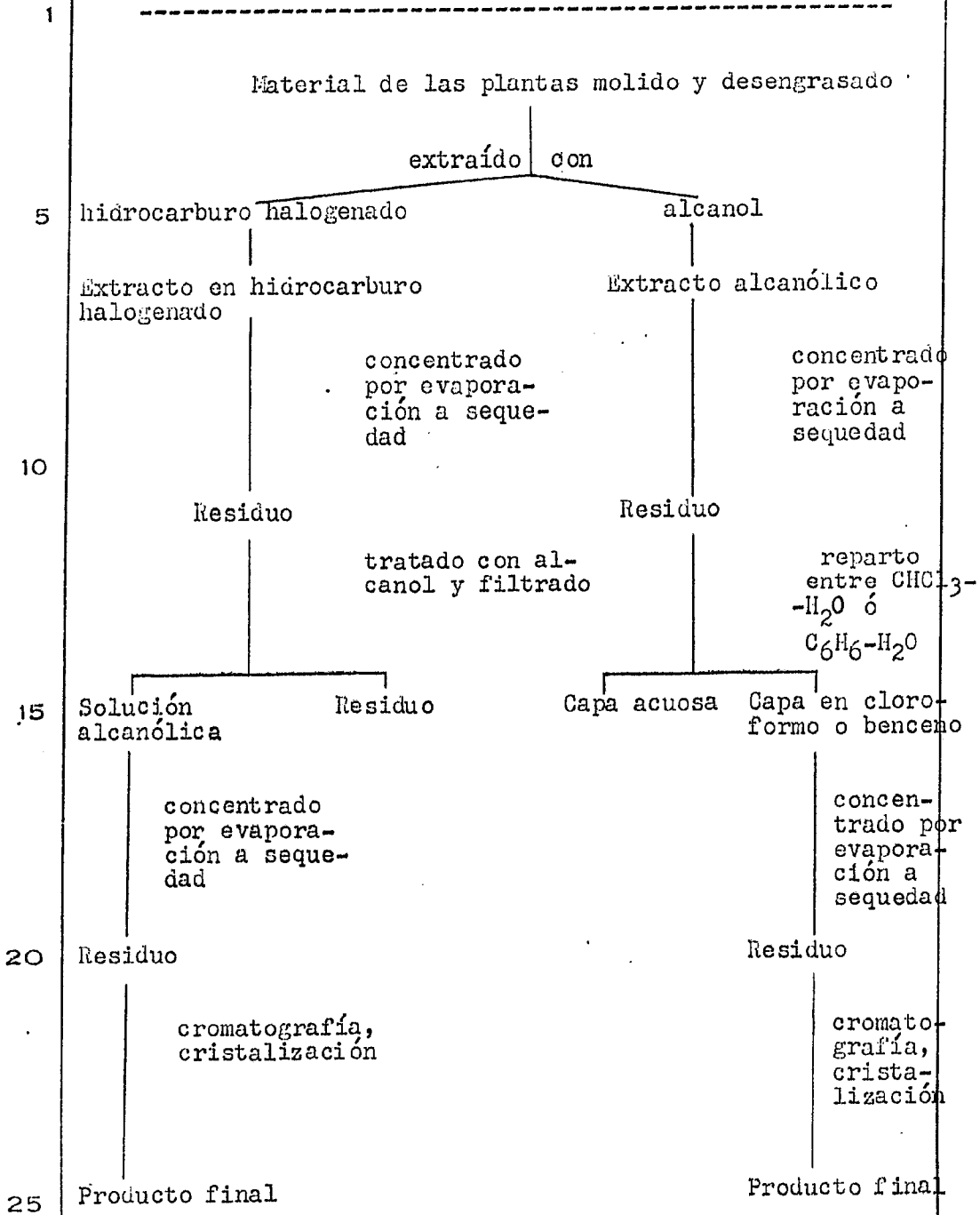
15 Para la extracción de la sustancia activa a partir de *Coleus forskohlii* se utilizan hidrocarburos halogenados alifáticos con 1 a 3 átomos de carbono y hasta 6 átomos de halógeno, de preferencia hasta 6 átomos de cloro, o alcoholes con 1-6 átomos de carbono. De estos agentes de extracción se utilizan preferentemente alcanos clorados, en especial cloruro de metileno y cloroformo, o
20 alcoholes inferiores, en especial metanol y etanol. Estos agentes de extracción se utilizan de preferencia en una proporción de 1 : 2 a 1 : 10 partes en peso de material de las plantas de agente de extracción.

25 El extracto a partir del hidrocarburo halogenado o del alcohol es concentrado por evaporación a presión

1 reducida, por ejemplo en vacío, y proporciona entonces un
residuo. Según cómo se haya obtenido el residuo, éste
es transformado luego de modo diferente, como se describe
en los dos párrafos siguientes y en el siguiente esquema
de flujo.



Esquema de flujo para el procedimiento de aislamiento



1 El residuo a partir del hidrocarburo haloge-
nado se extrae con un alcohol con 1 a 6 átomos de carbono,
de preferencia con metanol, hasta que se haya eliminado
5 por completo todo el material soluble en alcohol. El
alcohol se utiliza preferentemente en una proporción de
1 : 10 a 1 : 40 partes en peso de residuo a alcohol.
Luego los extractos alcohólicos son reunidos y filtrados.

10 Según el segundo modo de procedimiento, el
residuo del extracto alcohólico se reparte entre dos di-
solventes no miscibles, de los que sólo uno disuelve la
sustancia farmacológicamente activa, de preferencia cloro-
formo-agua (1: 1) o benceno-agua (1 : 1). Se separa la
capa en disolvente orgánico.

15 La solución alcohólica resultante del primer
modo del procedimiento, o la capa en disolvente orgánico
del segundo modo de procedimiento, son concentradas por
evaporación a sequedad bajo presión reducida, de preferen-
cia en vacío, y el residuo es sometido a una cromatografía
20 en columna, de preferencia sobre una columna de gel de sí-
lice o de óxido de aluminio, utilizándose como eluyente
disolventes orgánicos o mezclas de los mismos con polari-
dad creciente, como son conocidos para los expertos. Los
disolventes orgánicos preferentemente utilizados, que son
usados como eluyente para la cromatografía en columna, son:
25 éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C), mezclas de

1 éter petróleo-benceno, benceno, mezclas de benceno-acetato
de etilo o de benceno-cloroformo, acetato de etilo o clo-
roformo, mezclas de acetato de etilo-metanol o de cloro-
5 formo-metanol, y metanol. Las fracciones eluidas con
benceno-acetato de etilo o benceno-cloroformo, que con-
tienen el compuesto deseado, como se comprueba por cro-
matografía en capa delgada, se reúnen, se concentran por
evaporación a sequedad bajo presión reducida, de preferen-
cia en vacío, y el residuo se recristaliza en un disolven-
10 te orgánico, de preferencia en acetato de etilo/éter de
petróleo (punto de ebullición 60-80°C), y proporciona en-
tonces un producto cristalino, incoloro, con un punto de
fusión de 230 - 232°C, que representa la sustancia farma-
cológicamente activa de la presente invención.

15 La fórmula empírica de la sustancia activa
es $C_{22}H_{34}O_7$, y fue determinada por el peso molecular de
410 unidades de masa, determinado por espectrografía de
masas, así como por los datos de análisis elemental,
C = 64-65% y H = 8-8,5%. $C_{22}H_{34}O_7$ da C = 64,37% y
20 H = 8,35%.

El espectro ultravioleta muestra una absor-
ción a λ max. 208-210 (ϵ max. 900-1200) y 305 - 310
nm (ϵ max. 45-55).

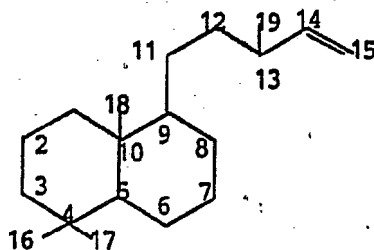
25 El espectro infrarrojo así como el espectro
de resonancia magnética nuclear están representados en

1 las Figuras 1 y 2. La rotación óptica es

$$\left[\alpha \right]_D^{25} = -20 \text{ a } -30^{\circ}\text{C} \text{ (c = 1,7 en CHCl}_3\text{)}.$$

5 La sustancia activa es soluble en disolventes orgánicos, tales como por ejemplo metanol, etanol, propanol, acetona, cloroformo, cloruro de metileno, acetato de etilo, benceno y éter.

10 La sustancia activa tiene las propiedades físicas y químicas que presentan habitualmente los terpenoides. Se obtuvieron diferentes derivados cristalinos de esta sustancia, por ejemplo (a) un derivado dihidrogenado, p.f. 245-248°C, (b) un acetato, p.f. 199-205°C, y (c) un éter metílico, p.f. 174-176°C. Los valores del análisis espectral y del análisis químico muestran que la
15 sustancia activa es un diterpenoide, que tiene un esqueleto hidrocarbonado de labd-14-eno.



25 que lleva grupos funcionales que contienen oxígeno, que están sustituidos de modo que la sustancia activa muestra los siguiente elementos estructurales: (a) dos grupos hi

1 droxilo secundarios, (b) un grupo hidroxilo terciario, (c) un grupo óxido, (d) un grupo acetoxi, y (e) un grupo ceto.

La nueva sutancia activa según la invención tiene un efecto hipotensor muy bueno. Además tiene un efecto vasodilatador sobre los vasos periféricos, así como un buen efecto calmante sobre el sistema nervioso central.

A causa de su efecto hipotensor, la nueva sustancia activa es adecuada para el tratamiento de enfermedades cardíacas y circulatorias, tales como por ejemplo hipertonia esencial y maligna, insuficiencia cardiaca, angina pectoral, y alteraciones de la circulación periférica. La sustancia activa puede ser utilizada en la terapia en combinación con otras sustancias farmacológicamente activas, por ejemplo con diuréticos, antiarrítmicos, bloqueadores β , tranquilizantes, agentes vasodilatadores cardiacos, hipolipidémicos, etc.

La sustancia activa según la invención puede ser administrada por vía peroral o intravenosa. Según la gravedad de la enfermedad y el peso del paciente, la dosis diaria puede estar entre 25 y 1000 mg.

Para la administración por vía peroral entran en consideración en especial tabletas o grageas, que contienen la sustancia activa en una cantidad de 25-1000 mg, así como las sustancias auxiliares y excipientes habituales,

1 tales como por ejemplo talco, almidón, lactosa, etc. Para
administración por vía intravenosa entran en consideración
soluciones o suspensiones de la sustancia activa en un
aceite vegetal farmacéuticamente compatible, tal como
5 por ejemplo aceite de cacahuete o de sésamo, así como
soluciones alcohólicas de la sustancia activa en, por
ejemplo, etanol, propanodiol o glicerina, o en mezclas
de los disolventes antes mencionados.

Los siguientes ejemplos describen la extrac-
10 ción de la nueva sustancia activa a partir de *Coleus
forskohlii*. Sin embargo, las posibilidades de extracción
no están limitadas a estos ejemplos.

Ejemplo 1

15 Raíces secas y molidas de *Coleus forskohlii*
(12 kg) se extrajeron dos veces cada vez con 15 litros de
éter de petróleo (p. eb. 60-80°C). Luego las raíces se
extrajeron varias veces cada vez con 15 litros de cloruro
de metileno, hasta que habían sido completamente extraídas.
20 Se utilizaron en total 60 litros de cloruro de metileno. Los
extractos en cloruro de metileno se reunieron, después se
filtraron y se concentraron por evaporación a presión re-
ducida. El residuo (aproximadamente 200 g), fue extraído
dos veces cada vez con 3 litros de metanol. Los extractos
25 metanólicos reunidos se filtraron, y el producto filtrado

1 metanólico fue concentrado por evaporación a presión re-
ducida. El residuo (aproximadamente 130 g) fue cromato-
grafiado sobre una columna de gel de sílice, utilizándose
5 como eluyente los disolventes siguientes: éter de petró-
leo (p. eb. 60-80°C), mezclas de éter de petróleo-benceno,
benceno, mezclas de benceno-acetato de etilo, acetato de
etilo, mezclas de acetato de etilo y metanol, así como
metanol. Las fracciones eluidas con benceno-acetato de
10 etilo, que contenían el compuesto según la invención, como
se comprobó por cromatografía en capa delgada y/o por
ensayo de la actividad farmacológica, se reunieron y se
concentraron por evaporación a sequedad bajo presión re-
ducida. El residuo se recrystalizó en una mezcla de ace-
tato de etilo y éter de petróleo (p. eb. 60-80°C) y pro-
15 porcionó entonces cristales incoloros en una cantidad de
8,6 g; estos cristales tienen las propiedades antes men-
cionadas.

Ejemplo 2

20 Raíces secas y molidas de *Coleus forskohlii*
(12 kg) se extrajeron dos veces con 15 litros de éter de
petróleo (p. eb. 60-80°C). Después las raíces fueron
extraídas repetidamente con 25 litros de metanol, hasta
que habían sido completamente extraídas. En total se uti-
25 lizaron 100 litros de metanol. Los extractos en metanol

1 reunidos se filtraron y se concentraron por evaporación en
vacío. El residuo (aproximadamente 650 g) se repartió
entre, cada vez, 2 litros de cloroformo y 2 litros de
agua, y se separó la capa en cloroformo. La capa acuosa
5 fue extraída repetidamente con 2 litros de cloroformo.
Los extractos en cloroformo reunidos se filtraron, se se-
caron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evapo-
ración en vacío. El residuo (aproximadamente 300 g) se
cromatografió sobre una columna de gel de sílice o de óxi-
do de aluminio y se trató como en el ejemplo 1. Se obtu-
10 vieron cristales incoloros (9,0 g) con las propiedades ya
mencionadas.

Ejemplo 3

15 15 kg de plantas enteras, secadas y molidas,
de *Coleus forskohlii* fueron tratadas según el procedimien-
to de los ejemplos 1 y 2, y dieron 8,5 g de sustancia ac-
tiva; esta sustancia activa tenía las propiedades ya des-
critas.

Ejemplo 4

20 12 kg de raíces secas y molidas de *Coleus*
forskohlii fueron extraídas como se ha descrito en el
primer párrafo del ejemplo 1. El residuo (aproximadamente
130 g) fue cromatografiado sobre óxido de aluminio, utili-
zándose como eluyente los siguientes disolventes: éter de
25

1 petróleo (p. eb. 60 - 80°C), mezclas de éter de petróleo y
benceno, benceno, mezclas de benceno y cloroformo, cloroformo,
5 mezclas de cloroformo y metanol, así como metanol. Las
fracciones correspondientes fueron concentradas por evapo-
ración a sequedad bajo presión reducida, y después de re-
cristalización del residuo en una mezcla de acetato de
10 etilo y éter de petróleo (p. eb. 60 - 80°C) dieron 8,1 g de
sustancia activa. Esta sustancia activa tenía las propie-
dades ya descritas anteriormente.

10 La figura 1 representa el espectro de resonancia
magnética nuclear de la sustancia activa.

 La figura 2 representa el espectro infrarrojo
de la sustancia activa.

15

- REIVINDICACIONES -

20

 Los puntos de invención propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-
25 tente de Invención, en España, por VEINTE años, son los que

1 se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1ª.- Procedimiento para la obtención de una sustancia farmacológicamente activa que tiene un punto de fusión de 230 - 232°C y la fórmula empírica $C_{22}H_{34}O_7$, caracterizado porque el material de las plantas, eventualmente extraído previamente con un hidrocarburo para la eliminación de las sustancias acompañantes, procedente de una planta de la familia de las labidas, se extrae con un hidrocarburo halogenado o con un alcohol y se purifica de manera conocida.

10

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se extrae con un hidrocarburo halogenado, el residuo del extracto se trata con un alcohol, se activa a partir de la solución alcohólica.

15

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se extrae con un alcohol, el residuo del extracto se reparte entre dos disolventes no miscibles entre sí, y la sustancia activa se aísla de la fase que la contiene.

20

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 2ª y 3ª, caracterizado porque el aislamiento se realiza por concentración por evaporación de la solución, y cromatografía y cristalización del residuo.

25

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 2ª y 3ª, caracterizado porque se aísla la sustancia activa concentrando por evaporación las soluciones obtenidas, sometiendo al residuo a una cromatografía de columna, concentrando por evaporación las fracciones eluías que contienen el producto y recristalizando el residuo para obtener la sustancia activa.

30

1 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se utiliza un hidrocarburo halogenado con 1 a 3 átomos de carbono y hasta 6 átomos de halógeno.

5 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque se utiliza un alcohol con 1 a 6 átomos de carbono.

8ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque los dos disolventes no miscibles entre sí son cloroformo y agua, o benceno y agua.

10 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza material vegetal de la planta *Coleus forskohlii*.

15 10ª.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA SUSTANCIA FARMACOLOGICAMENTE ACTIVA QUE TIENE UN PUNTO DE FUSION DE 230 - 232°C Y LA FORMULA EMPIRICA $C_{22}H_{34}O_7$.

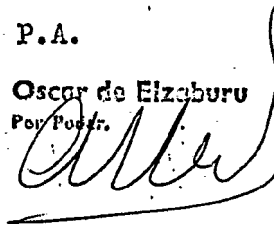
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y con los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de DIECINUEVE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14. OCT. 1977

P.A.

Oscar de Eizaburu
Por Poder.



25

30

07107

VAL

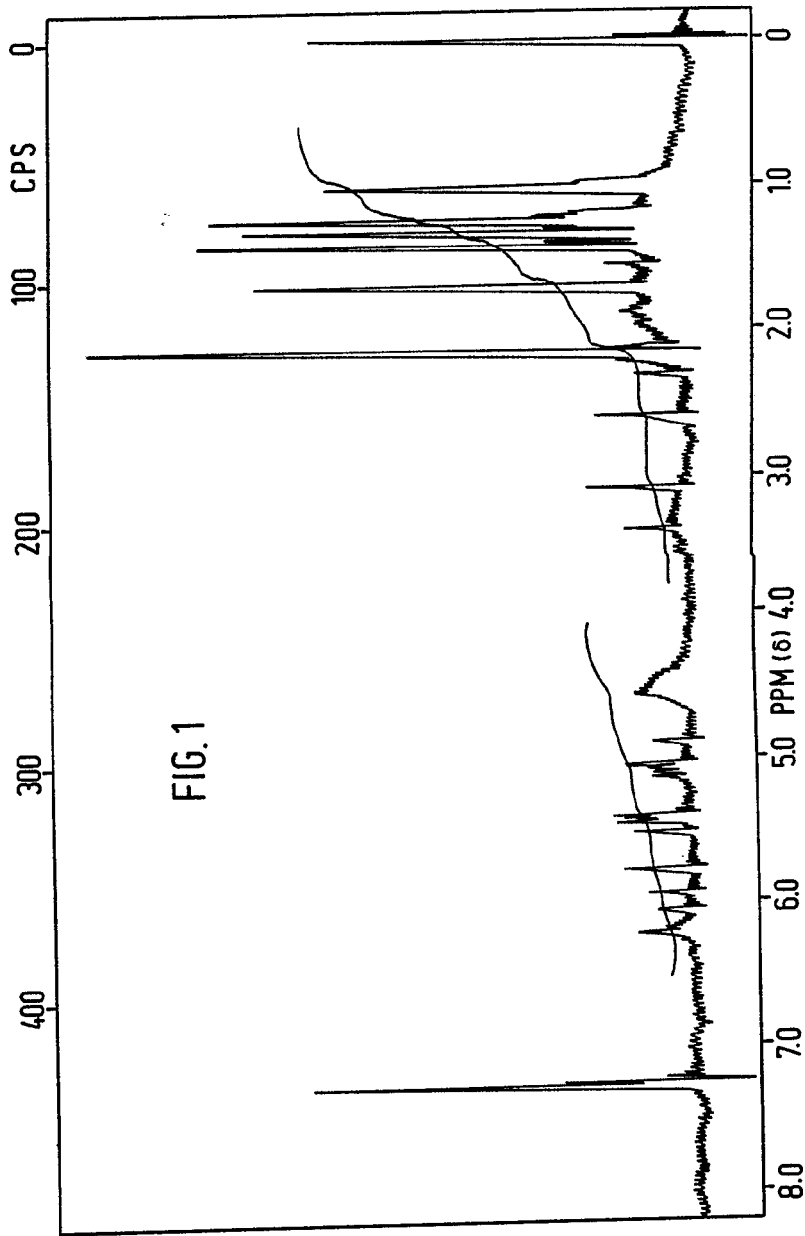
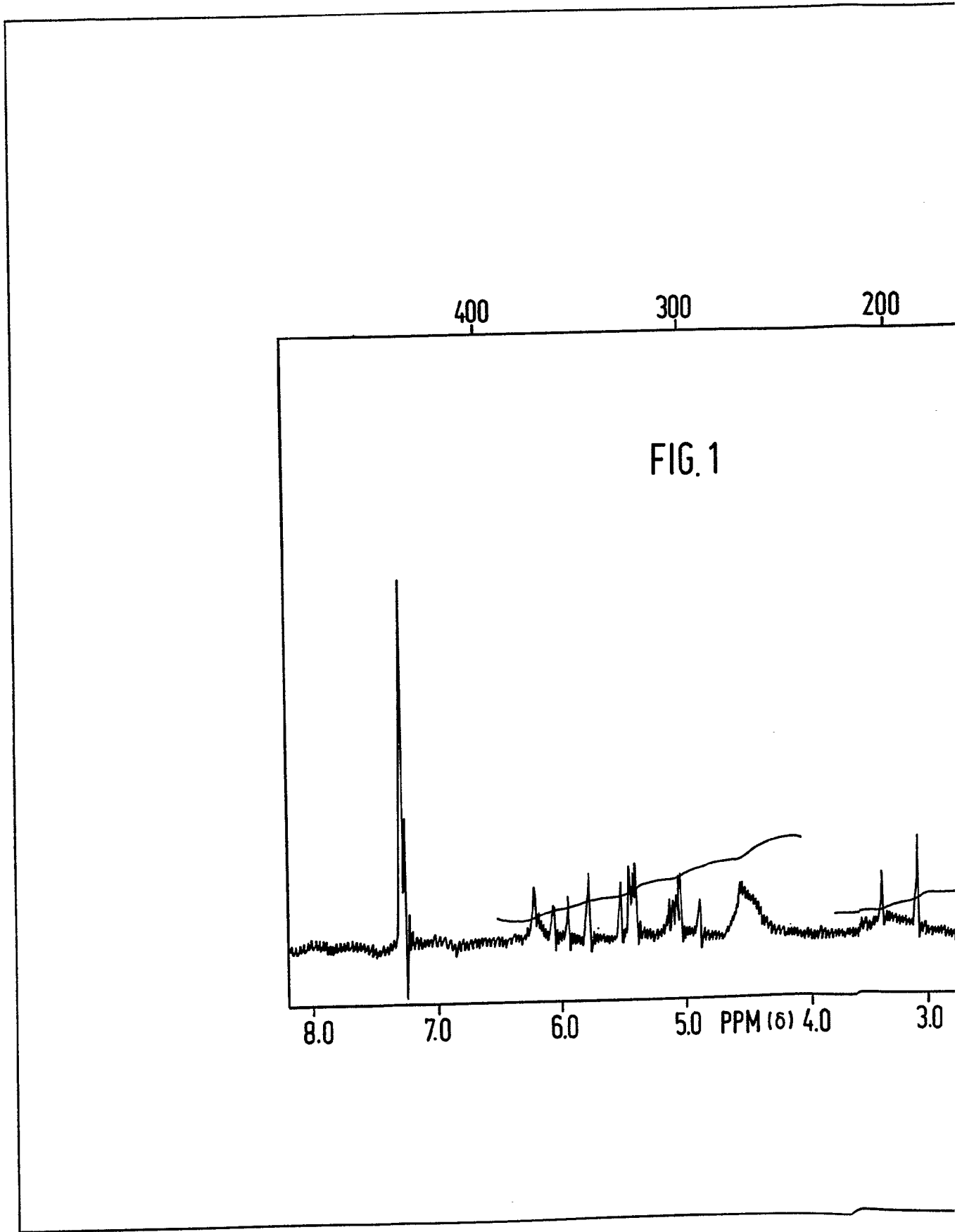
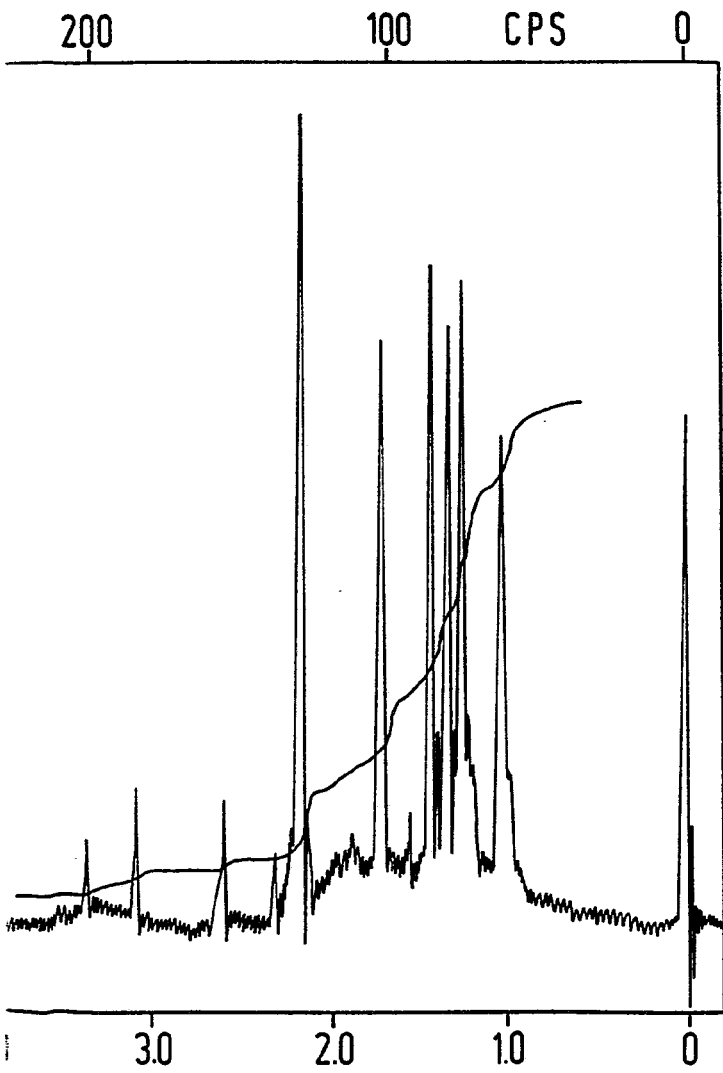


FIG. 1

Oscar de la Hoz
Per Teodoro

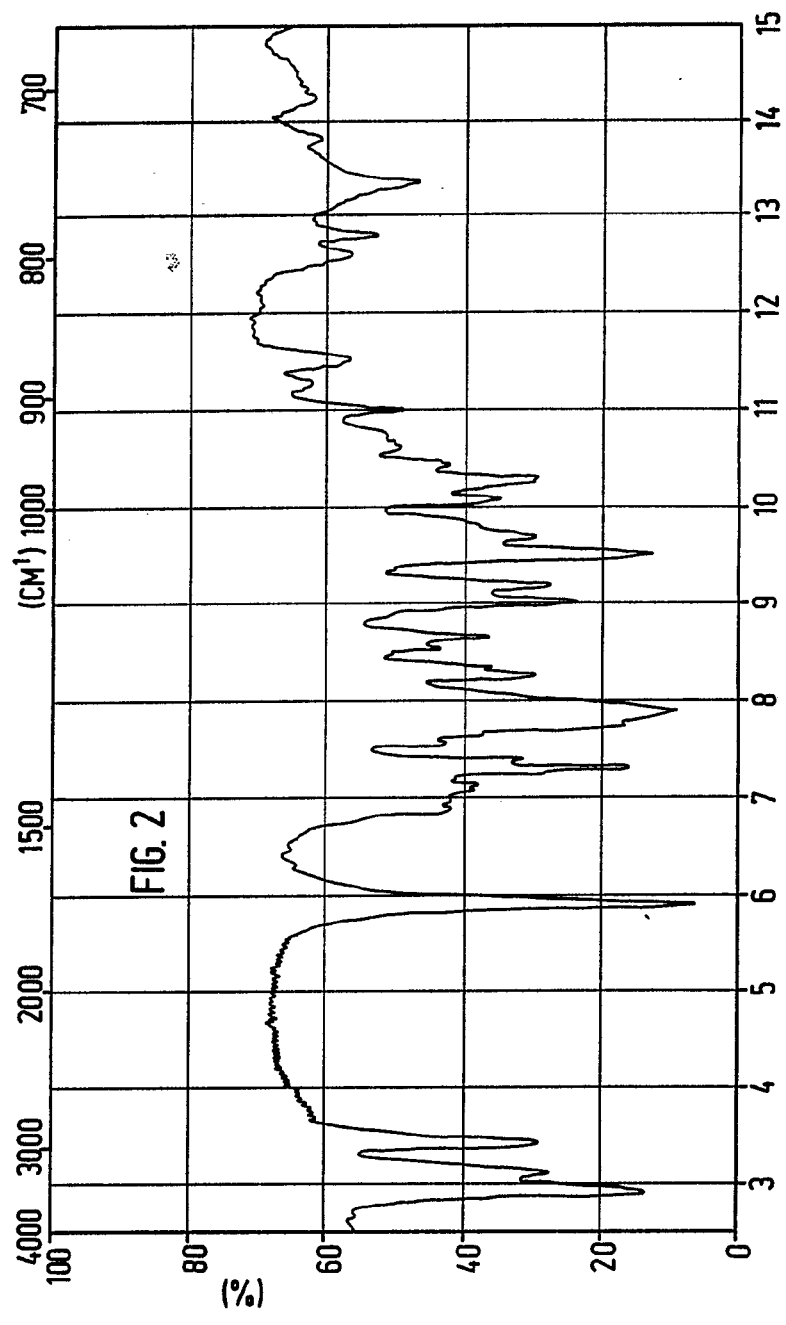




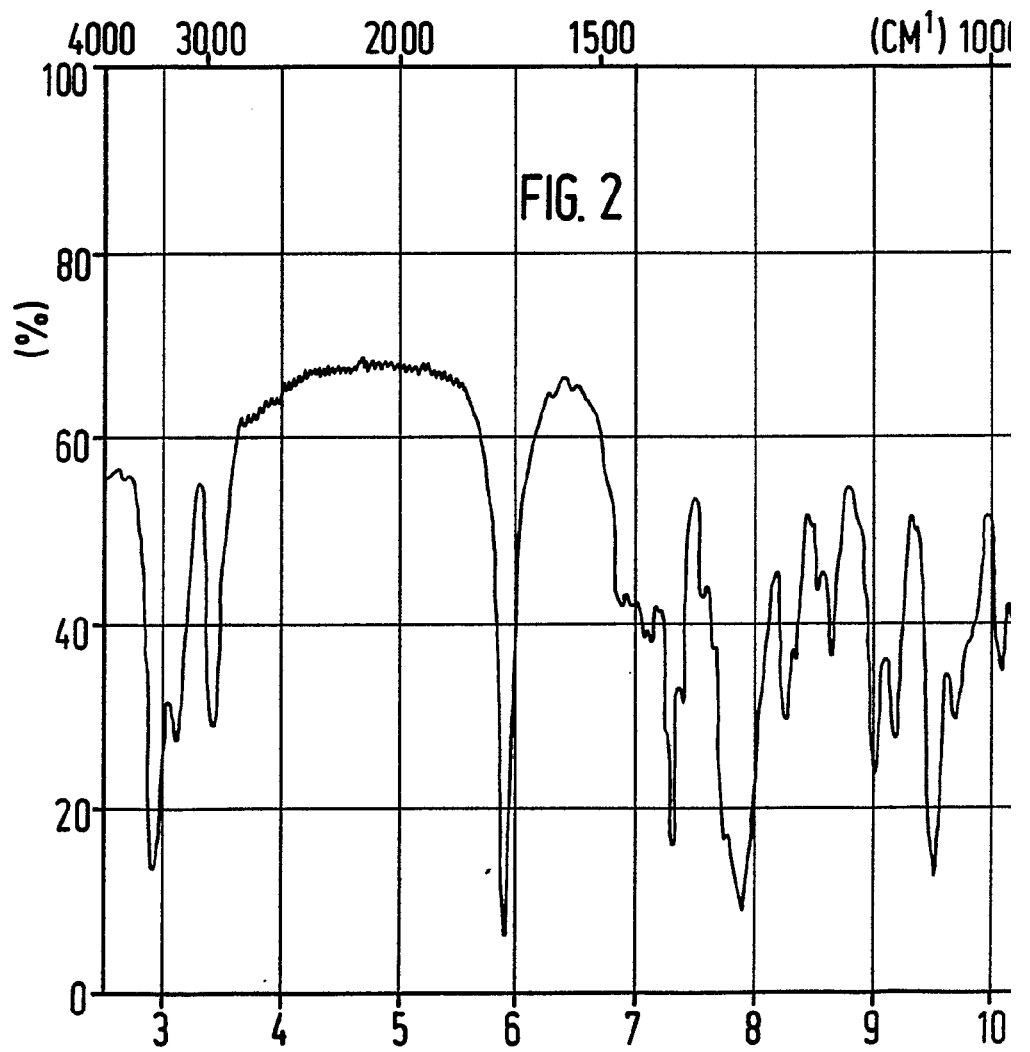
Oscar de Ezaguru
Por Poder.

1211
34612

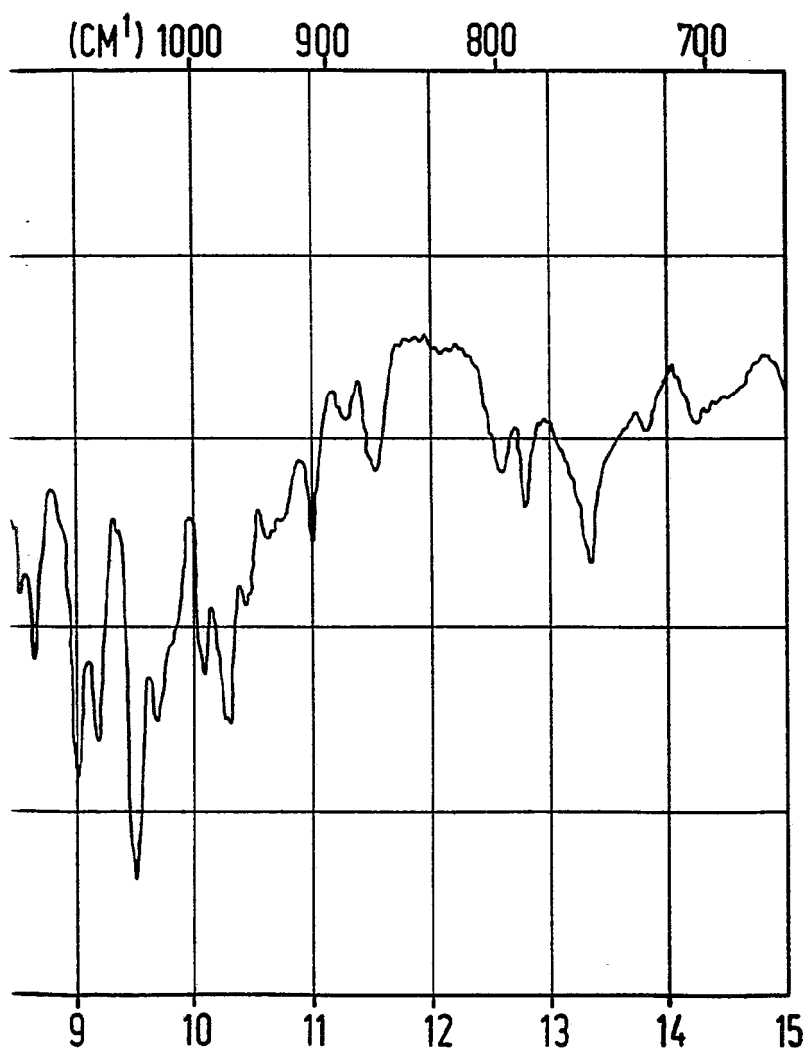
100% TRANSMITTANCE AT



Ospaldy Elizabeth
Porceda



II/II
11/03/18



Oscar de Elzaburu
Por [Signature]