



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 56771

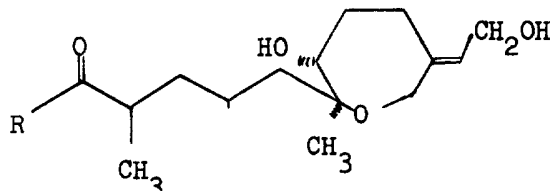
C (45) Patentti myönnetty 10.04.1980
Patent meddelat

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁸ A 61 K 35/28 C 07 G 17/00
C 07 D 313/04

(21) Patentihakemus — Patentansökn. 751085
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 10.04.75
(23) Alkupaivä — Giltighetsdag 10.04.75
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 07.08.76
(44) Nähtävöksiannon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 31.12.79
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 06.02.75
USA(US) 547415 Toteennäytetty-Styrkt

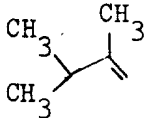
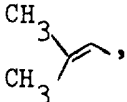
- (71) Ortho Pharmaceutical Corporation, Raritan, New Jersey, USA(US)
(72) Jose Luis Mateos, Mexico City, Luis Noriega, Mexico City, Mexico(MX),
Richard Huettemann, Hazlet, New Jersey, Ramesh Kanojia, Somerville,
New Jersey, Michael Wachter, Somerville, New Jersey, USA(US)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä Zoapatle-kasvin, kuten Montanoa tomentosa tai Montanoa
fluoribunda-kasvin lehdistä saadun, kohdun tyhjentäviä yhdisteitä
sisältävän kasviuutteen puhdistamiseksi - Förfarande för rening av
ett växtextrakt av löv från Zoapatle-växten, såsom Montanoa tomentosa
eller Montanoa fluoribunda-växten, innehållande livmodertömmande
föreningar

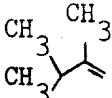
Keksinnön kohteena on menetelmä Zoapatle-kasvin, kuten Montanoa tomentosa-
tai Montanoa floribunda-kasvin lehdistä saadun, kohdun tyhjentäviä yhdisteitä
sisältävän orgaanisen kasviuutteen puhdistamiseksi, joilla yhdisteillä on kaava



I

56771

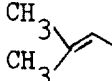
jossa R merkitsee ryhmää  tai ,

jolloin R:n merkitessä ryhmää  yhdisteellä on seuraavat fysikaaliset tunnus-

arvot:

IR (laimentamaton): 2,90, 5,96 ja 6,21 μm ;

$\text{NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ δ : 6,11, 5,48, 4,25, 4,13, 3,56, 2,11, 2,08, 1,48, 1,13 ja 1,01 miljoonasosaa,

ja jolloin R:n merkitessä ryhmää  yhdisteellä on seuraavat fysikaaliset tunnusarvot:

IR (laimentamaton): 2,91 ja 5,88 μm ;

$\text{NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ δ : 5,41, 4,26, 4,15, 3,58, 3,18, 2,18, 1,76, 1,67, 1,15 ja 1,04 miljoonasosaa,

jolloin joko käsitellään mainittua kasvimateriaalia vedellä noin 100°C:ssa ennen sen uuttamista orgaanisella liuottimella, edullisesti etyyliasetaatilla, jota seuraa uutteen jatkopuhdistus edullisesti bentseenillä ja heksaanilla, tai mainittu orgaaninen kasviuute pestään vedellä huoneen lämpötilassa.

Zoapatle-kasvi (tai oikeammin kasvit) on pensas, joka on korkeudeltaan n. 2 m ja joka kasvaa villinä Meksikossa. Kasvitieteellisesti se Cervantes'in mukaan tunnetaan nimellä *Montanoa tomentosa*, se kuuluu Compositae-heimoon *Heliantheae*-ryhmään; toinen laji (tai muunnos) on *Montanoa floribunda*. Kasvia on kuvattu yksityiskohtaisesti teoksessa *Las Plantas Medicinales de Mexico*, kolmas painos, Ediciones Botas (1944). Kasvia on käytetty vuosisatoja "teen" muodossa tai muiden raakojen vesipitoisten valmisteiden muodossa etupäässä synnytyksen aikaansaamiseen tai kuukautisten aiheuttamiseen ihmisillä. Sen käyttö on kuvattu kirjallisuudessa, mutta tarkkoja kemiallisia ja farmakologisia tutkimuksia ei ole suoritettu. Se vähäinen määrä perustavaa laatua olevaa työtä, joka on tehty, on johtopäätöksiltään ristiriitaista.

Zoapatle-kasvia on kansan keskuudessa käytetty tyypillisesti katkeranmakuisena "teenä", joka on valmistettu kasvin lehdistä keittämällä niitä vedessä siten kuin kuumaa juomaa valmistetaan.

Meksikossa naiset, joiden kuukautisjakso on jäänyt pois ja jotka oletettavasti ovat raskaana, juovat tätä teetä; myöskin monet varmuudella raskaana olevat naiset juovat tätä teetä päättääkseen ei-toivotun raskauden. "Tee" sisältää todennäköisesti moninaisten aineiden seoksen, joista monet voivat olla haitallisia ja halutun vaikutuksen kannalta tarpeettomia. Luonnon kasviaineet sisältävät tunnetusti yleensä erittäin monia eri aineita. Ne sisältävät yleensä monia yhdisteitä,

joilla on samanlaiset kemialliset ja fysikaaliset ominaisuudet, sekä myös yhdisteitä, joilla on täysin erilaiset ominaisuudet, ja yleensä eri yhdisteiden erottaminen ja tunnistaminen on vaikeata. Ennen tätä keksintöä ei menetelmää vaikuttavien aineiden eristämiseksi ja puhdistamiseksi Zoapatle-kasvista ole kuvattu.

Kohdun tyhjentävällä aineella tarkoitetaan ainetta, joka saa lämminveristen eläinten kohdun supistumaan, jolloin kohdun sisältö tulee ulos. Tällaisia aineita käytetään yleensä kuukautisten aikaansaamiseen, rakkulamaisen rypälealkion ulosajamiseen, sikiön ulosajamiseen tai resorboimiseen, keskenmenon tai viivästyneen synnytyksen aikaansaamiseen ja tilanteissa, joissa kohdun sisältö, kuten sikiö tai istukka, tulisi poistaa.

Kohdun tyhjentävien aineiden läsnäolo raakauutteessa määritetään menetelmällä, joita käytetään naaraseläinten kohdun supistumisen ja tiineyden keskeyttämisen havaitsemiseen. Raakauutteella suoritetuilla kokeilla on havaittu kohdun supistumisia käytettäessä n. 150-500 mg/kg uutetta. Tiineyden keskeytyminen mar-suilla on havaittu raakauutteen annoksilla 300-500 mg/kg.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään lähtöaineena raakaa Zoapatle-kasviuutetta, jonka puhdistaminen suoritetaan siten, että

a) mainittu vedellä esikäsitelty tai pesty kasviuute liuotetaan veden kanssa sekoittumattomaan orgaaniseen liuottimeen, edullisesti dietyylieetteriin, huoneen lämpötilassa,

b) saatua liuosta käsitellään huoneen lämpötilassa heikon emäksen, kuten natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, ja orgaaninen faasi erotetaan, jolloin edullisesti ennen orgaanisen faasin erottamista lisätään vedetöntä natriumsulfaattia,

c) saatu orgaaninen faasi kromatografoidaan huoneen lämpötilassa adsorboivaa ainetta, kuten piihappogeeliä, sisältävällä pylväällä, jolloin kohdun tyhjentävä aines adsorboituu pylvääseen,

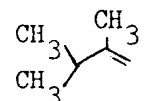
d) pylväs eluoidaan polaarisen ja ei-polaarisen liuottimen seoksella, edullisesti isopropanolin ja kloroformin seoksella, huoneen lämpötilassa,

e) kohdun tyhjentävää ainetta sisältävät fraktiot yhdistetään, liuotin haihdutetaan pois ja haihdutusjäännös liuotetaan veden kanssa sekoittumattomaan orgaaniseen liuottimeen, kuten bentseeniin,

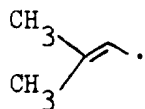
f) liuos kromatografoidaan orgaanista polymeerigeeliä, kuten vinyyliasettaattisekapolymeeriä, sisältävällä pylväällä huoneen lämpötilassa,

g) pylväs eluoidaan ei-polaarisella liuottimella, kuten bentseenillä, huoneen lämpötilassa, ja kerätään kohdun tyhjentäviä yhdisteitä sisältävät fraktiot, ja

h) kohdun tyhjentävät yhdisteet otetaan talteen, jolloin toisesta fraktiosta saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R merkitsee ryhmää



ja toisesta fraktiosta saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R merkitsee ryhmää



Kerätyt fraktiot haihdutetaan kuiviin huoneen lämpötilassa n. 40°C:ssa.

Kerättyjen fraktioiden koostumusta tarkkaillaan käyttäen ohutlevykromatografiaa tai kaasukromatografiaa. Vaihtoehtoisesti raakauutteen liuos voidaan kromatografoida suoraan poistamatta liuotinta. Liuos voidaan väkevöidä ennen kromatografomisvaihetta käsittelyn helpottamiseksi.

Raakauute sisältää ainakin kolme pääkomponenttia, kuten kaasukromatografia osoittaa. Keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan puhtaana kaksi kemiallisesti erilaista kohdun tyhjentävää yhdistettä, kuten kaasukromatografisesti ja NMR- ja IR-spektreillä on osoitettu. Eristettyjen aineiden kohdun tyhjentävät ominaisuudet määritetään mittaamalla kohdun supistuksien määrä ja aste, jossa tiineys keskeytyy naaraseläimellä. Jos halutaan, voidaan vähäisiä epäpuhtauksia poistaa puhdistetuista yhdisteistä käyttäen edelleen kromatografiaa adsorptioaineilla kuten esimerkiksi piihapolla tai Florisililla. Pylväs eluoidaan orgaanisella liuottimella tai liuotinseoksella, kloroformi-isopropanolin ollessa edullinen liuotinseos, ja koottujen jakeiden koostumusta seurataan käyttäen ohutlevykromatografiaa.

Puhdistetut kohdun tyhjentävät yhdisteet ovat vaikuttavia annostettuna 1,0 mg - n. 100 mg/kg. Kulloinkin käytettävä tarkka annos riippuu eläinlajista, jolle yhdistettä annetaan. Yhdiste voidaan antaa valmisteina, jotka on valmistettu hyväksyttävän farmaseuttisen käytännön mukaisesti. Sopivia valmisteita ovat liuokset, suspensiot ja kiinteät annosmuodot.

Esimerkki

10 kg Zoapatle-kasvin lehtiä ja 113 litraa vettä pannaan 378 litran höyryvaipalla varustettuun ruostumattomaan terässäiliöön. Seosta kuumennetaan 98-100°C:ssa 2,5 tuntia jaksottain sekoittaen. Kuuma seos suodatetaan metallilankaverkon läpi, jolloin saadaan n. 95 litraa kirkasta, tummaa uutetta. Kiinteä jäännös säiliössä pestään 15 litralla kuumaa vettä, suodatetaan ja suodos yhdistetään edellä saatuun uutteeseen. Yhdistetyt vesiuutteet uutetaan 113 litralla etyyliasetaattia. Seosta sekoitetaan voimakkaasti, ja sen annetaan erottua. Pinnalla oleva vaahtokerros juoksetetaan pois emulsion hajottamiseksi, ja etyyliasetaattia erotetaan niin paljon kuin mahdollista. Seokseen lisätään vielä 76 litraa etyyliasetaattia, ja edellä esitetty prosessi toistetaan. Yhdistetyt etyyliasetaattiuutteet haihdutetaan 50°C:ssa tyhjössä. Jäännös uutetaan kolmella annoksella kuumaa (75-80°) bentseeniä (yhteensä 10 l). Bentseniuutteet haihdutetaan 50°C:ssa tyhjössä, ja jäännöstä keitetään palautusjäähdyttäen kolme kertaa yhteensä 8 litran kanssa heksaania. Heksaanilla pesty jäännös liuotetaan 2 litraan asetonia, liuokseen lisätään 10 g aktiivihiihtä (Nuchar[®]), ja seosta sekoitetaan yksi tunti huoneen lämpötilassa. Hiili poistetaan suodattamalla, ja suodos tislataan 30°C:ssa tyhjössä, jolloin saadaan 69 g raakauutetta.

Edellä mainitulla tavalla valmistettu raakauute (50 g) liuotetaan eetteriin (5 l), liuos suodatetaan ja pestään kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (500 ml). Eetteri kuivataan vedettömällä natriumsulfaattilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan vaaleankeltainen öljy (44,6 g). Tämä öljy liuotetaan sitten kloroformiin (400 ml) ja liuos lisätään pylvääseen (10 x 120 cm), joka on täytetty 2,5 kg:lla neutraalia piihappoa kloroformissa. Pylväs eluoidaan kloroformilla, kloroformi-isopropanoli-seoksilla ja kerätään 100 jaetta. Jakeet haihdutetaan kuiviin tyhjössä alle 40°C:n lämpötilassa. Pylväs eluoidaan seuraavasti:

Jae	Tilavuus/jae (ml)	Eluoimisine
1-7	650	CHCl ₃
3-20	500	isopropanoli:CHCl ₃ (1:41,7)
31-60	500	isopropanoli:CHCl ₃ (1:33,3)
61-105	500	isopropanoli:CHCl ₃ (1:28,6)
106-110	500	isopropanoli:CHCl ₃ (1:25)

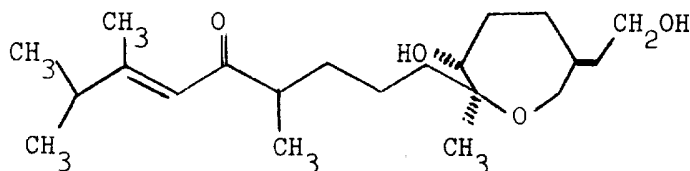
Jakeiden koostumusta tarkkaillaan ohutkerroskromatografialla [piihappogee-
li, isopropanoli-kloroformi (1:12,5)] ja ohjelmoidulla kaasukromatografialla
(150-250°C) [3 % OV17 metyylisilikoni-fenyyilisilikoni(1:1)-pylväs]. Jakeet n:o
78-84 yhdistetään, ja liuotin poistetaan tyhjössä, jolloin saadaan öljymäinen
jäännös (5,1 g), joka sisältää ainakin 3 pääkomponenttia, mikä osoitetaan käyt-
tään kaasukromatografiaa.

Osa jäännöksestä (3,2 g) liuotetaan sitten bentseeniin (50 ml), ja liuos
lisätään pylvääseen (10 x 89 cm), joka on täytetty 2 kg:lla OR-PVA Merck-O-geeli
2 000 (vinyylisetaattisekapolymeeri, joka turpoaa orgaanisissa liuottimissa,
tuottaa E.M. Merck, Inc.) bentseenissä. Pylväs eluoidaan bentseenillä ja yhteensä
47 jaetta kerätään. Ohutkerroskromatografiaa ja kaasukromatografiaa käytetään
jakeiden koostumuksen tarkkailemiseen.

Jae	Tilavuus/jae (ml)
1-7	1 000
8-45	300
46-47	1 000

Jakeet 23-33 sisältävät 1,73 g (54 %) käytetystä aineesta.

A) Jakeet 24-25 haihdutetaan, jolloin saadaan öljymäinen yhdiste (0,251 g),
jonka kaava on



ja fysikaaliset tunnusarvot

IR (laimentamaton) μ : 2,90, 5,96 ja 6,21

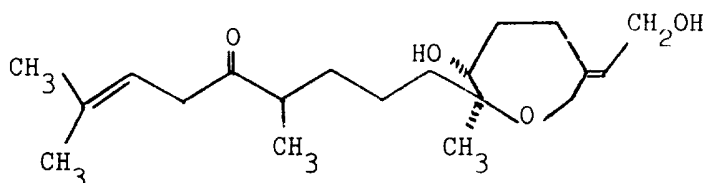
NMR^{CDCl₃}_{TMS} δ : 6,11 (leveä s, 1, $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}=\text{C}$); 5,48 (m, 1, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$); 4,19 (d, 2, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$); 4,13 (s, 2, $\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}$); 3,56 [leveä t, 1, $-\text{CH}(\text{OH})$]; 2,10 (d, 3, $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\text{C}}=\text{C}$); 1,13 (s, 3, $\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}_3$); 1,07 [ä, 6, $\text{C}=\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]

Massaspektri [m/e]: 334 [$M-18$], 225, 140, 111, 95, 81, 69

UV: λ_{max} (etanoli): ~ 239 nm $E = 8\,500$

Kemiallinen ionisoituminen: $M^+ + H = 353$; molekyyliaino = 352.

B) Jae 31 haihdutetaan, jolloin saadaan öljymäinen yhdiste (0,326 g),
jonka kaava on



ja fysikaaliset tunnusarvot

IR (laimentamaton) μ : 2,91 ja 5,88

¹H NMR (CDCl₃) δ : 5,41 (m, 2, $\text{>C=CH-CH}_2\text{OH}$ ja $\text{>C=CH-CH}_2\text{-C(=O)-}$); 4,20 (d, 2, $\text{C=CH-CH}_2\text{OH}$); 4,15 (s, 2, $\text{C-O-CH}_2\text{-C(=O)-}$); 3,58 (leveä t, 1, >CH(OH)-); 3,18 (d, 2, $\text{C=CH-CH}_2\text{-C(=O)-}$); 1,71 (d, 6, $\text{C=C-(CH}_3\text{)}_2$); 1,15 (s, 3, $\text{C-O-C(CH}_3\text{)-}$)

Massaspektri m/e : 320 $[M-18]$, 251, 233, 221, 171, 143, 141, 137, 125, 113, 97, 95, 81, 69

Kemiallinen ionisoituminen: $M^+ + H = 339$; molekyylipaino = 338.

Seuraavaa yleistä menetelmää käytetään kohdun supistumisen havaitsemiseksi.

Menettelytapa I

Kehittyneitä naaraspuolisia Uuden Seelannin kaniineja nukutetaan natriumpentobarbitaalilla ja niiltä poistetaan munasarjat. Viikon toipumisajan jälkeen kaniineja käsitellään 5 μg :lla/päivä ihonalaisesti 17 β -estradiolia kuutena peräkkäisenä päivänä, mitä seuraa käsittely 1,0 mg:lla/päivä ihonalaisesti progesteronia seitsemänä peräkkäisenä päivänä. Kaniinien kohtu ja munajohtimet läpihuuhdellaan 72 tuntia viimeisen progesteroni-annoksen jälkeen muunnetun Heilman'in & al menetelmän mukaisesti (Fertil. Steril. 23:221-229). Munajohdin ja kohtu huuhdellaan nopeudella 53 $\mu\text{l/min}$. Kohtu huuhdellaan putkella, joka ulottuu 1,0 cm kohdun aukkoon munajohtimen päästä. Kohtu sidotaan kohdun ja munajohtimen liittymäkohdassa. Toinen kanyyli sijoitetaan 1,0 cm kohdun sisään emättimeen tehdyn pienen aukon kautta huuhtelunesteen kokoamiseksi. Testattavaa ainetta annetaan laskimonsisäisesti kaulalaskimon kautta kantajassa, joka sisältää polyetyleeniglykoli 200:aa, polyetyleeniglykoli 400:aa, etanolia ja fosfaatti-puskuria. Kanyyli kytketään P23-Dc Stathan-muuttimeen, joka puolestaan on kytketty Grass Model 5-polygrafin ja kohdun supistuma mitataan.

Jakeesta 31 saatava yhdiste annettuna laskimonsisäisesti on vaikuttava aikaansaaden kohdun supistuksia ja munajohtimen tyhjenemisen 72 tuntia progesteronilla käsitellyillä kaniineilla annoksilla 1,0-4,0 mg/kg. Jakeista 24-25 saatu yhdiste on tehokas annettuna annoksin 25-40 mg/kg.

Seuraavaa yleistä menettelytapaa käytetään tiineyden keskeytymisen havaitsemiseen munasolun kiinnittymisen tapahduttua.

Menettelytapa II

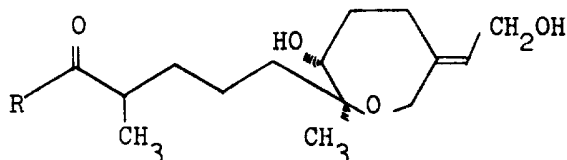
Kehittyneitä Hartley-kantaa olevia naaraspuolisia marsuja astutetaan jatkuvasti (yksiavioisesti) koiraille, kunnes ontelossa havaitaan emätintulppa. Tätä aikaa pidetään ensimmäisenä tiineyspäivänä. 5-6 naaraan ryhmille annetaan testiaineita vatsaontelon sisäisesti menettelytavassa I kuvatussa kantajassa tiineyden 22. päivänä. Marsut lopetetaan tiineyden 25-45. päivänä ja tutkitaan resorption tai keskenmenon todistamiseksi.

Jakeesta 31 saatu aine osoittautui annoksella 25-85 mg/kg annettuna vatsaontelon sisäisesti tehokkaaksi keskeyttämään tiineys.

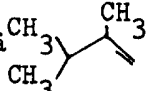
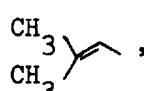
56771

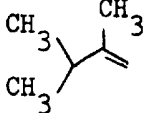
Patenttivaatimus:

Menetelmä Zoapatle-kasvin, kuten Montanoa tomentosa- tai Montanoa floribunda-kasvin lehdistä saadun, kohdun tyhjentäviä yhdisteitä sisältävän orgaanisen kasviuutteen puhdistamiseksi, joilla yhdisteillä on kaava



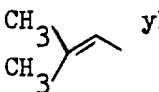
I

jossa R merkitsee ryhmää  tai .

jolloin R:n merkityksessä ryhmää  yhdisteellä on seuraavat fysikaaliset tunnusarvot:

IR (laimentamaton): 2,90, 5,96 ja 6,21 μm ;

NMR^{CDCl₃}_{TMS} δ : 6,11, 5,48, 4,25, 4,13, 3,56, 2,11, 2,08, 1,48, 1,13 ja 1,01 miljoonasosaa,

ja jolloin R:n merkityksessä ryhmää  yhdisteellä on seuraavat fysikaaliset tunnusarvot:

IR (laimentamaton): 2,91 ja 5,88 μm ;

NMR^{CDCl₃}_{TMS} δ : 5,41, 4,26, 4,15, 3,58, 3,18, 2,18, 1,76, 1,67, 1,15 ja 1,04 miljoonasosaa,

jolloin joko käsitellään mainittua kasvimateriaalia vedellä noin 100°C:ssa ennen sen uuttamista orgaanisella liuottimella, edullisesti etyyliasetaatilla, jota seuraa uutteen jatkopuhdistus edullisesti bentseenillä ja heksaanilla, tai mainittu orgaaninen kasviuute pestään vedellä huoneen lämpötilassa, t u n n e t t u siitä, että

a) mainittu vedellä esikäsitelty tai pesty orgaaninen kasviuute liuotetaan veden kanssa sekoittumattomaan orgaaniseen liuottimeen, edullisesti dietyyli-etteriin, huoneen lämpötilassa,

b) saatua liuosta käsitellään huoneen lämpötilassa heikon emäksen, kuten natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, ja orgaaninen faasi erotetaan, jolloin edullisesti ennen orgaanisen faasin erottamista lisätään vedetöntä natriumsulfaattia,

c) saatu orgaaninen faasi kromatografoidaan huoneen lämpötilassa adsorboivaa ainetta, kuten piihappogeeliä, sisältävällä pylväällä, jolloin kohdun tyhjentävä aine adsorboituu pylvääseen,

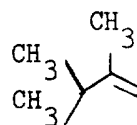
d) pylväs eluoidaan polaarisen ja ei-polaarisen liuottimen seoksella, edullisesti isopropanolin ja kloroformin seoksella, huoneen lämpötilassa,

e) kohdun tyhjentävää ainetta sisältävät fraktiot yhdistetään, liuotin haihdutetaan pois, ja haihdutusjäännös liuotetaan veden kanssa sekoittumattomaan orgaaniseen liuottimeen, kuten bentseeniin,

f) liuos kromatografoidaan orgaanista polymeerigeeliä, kuten vinyyliseptaattisekapolymeeriä, sisältävällä pylväällä huoneen lämpötilassa,

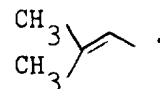
g) pylväs eluoidaan ei-polaarisella liuottimella, kuten bentseenillä, huoneen lämpötilassa, ja kerätään kohdun tyhjentäviä yhdisteitä sisältävät fraktiot, ja

h) kohdun tyhjentävät yhdisteet otetaan talteen, jolloin toisesta fraktiosta saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R merkitsee ryhmää



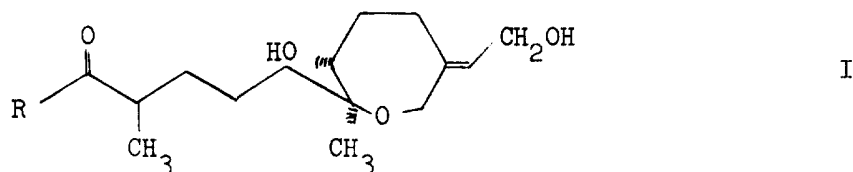
ja toisesta

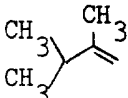
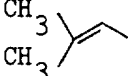
fraktiosta saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R merkitsee ryhmää

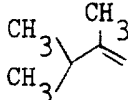


Patentkrav:

Förfarande för rening av ett organiskt växtextrakt av löv från Zoapatle-växten, såsom *Montanoa tomentosa* eller *Montanoa floribunda*-växten, innehållande livmodertömmande föreningar med formeln

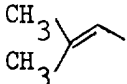


där R betecknar gruppen  eller ,

varvid när R betecknar gruppen  föreningen har följande fysikaliska kännetecken:

IR (outspädd): 2,90, 5,96 och 6,21 μm ;

$\text{NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ δ : 6,11, 5,48, 4,25, 4,13, 3,56, 2,11, 2,08, 1,48, 1,13 och 1,01 miljontedelar,

och varvid när R betecknar gruppen  föreningen har följande fysikaliska kännetecken:

IR (outspädd): 2,91 och 5,88 μm ;

$\text{NMR}_{\text{TMS}}^{\text{CDCl}_3}$ δ : 5,41, 4,26, 4,15, 3,58, 3,18, 2,18, 1,76, 1,67, 1,15 och 1,04 miljontedelar,

varvid man antingen behandlar det nämnda växtmaterialet med vatten vid ca 100°C innan det extraheras med ett organiskt lösningsmedel, lämpligen etylacetat, varpå följer vidarerening av extraktet med lämpligen bensen eller hexan, eller det nämnda organiska växtextraktet tvättas med vatten vid rumstemperatur, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) det nämnda med vatten förbehandlade eller tvättade organiska växtextraktet upplöses i ett med vatten icke-blandbart organiskt lösningsmedel, lämpligen i dietyleter, vid rumstemperatur,

b) den erhållna lösningen behandlas vid rumstemperatur med en vattenlösning av en svag bas, såsom natriumvätekarbonat, och den organiska fasen separeras, varvid man fördelaktigt tillsätter vattenfritt natriumsulfat före separeringen av den organiska fasen,

c) den erhållna organiska fasen kromatograferas vid rumstemperatur på en kolonn innehållande ett adsorberande medel, såsom kiselsyregel, varvid det liv-

moderntömmande ämnet adsorberas i kolonnen,

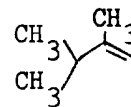
d) kolonnen elueras med en blandning av ett polärt och ett opolärt lösningsmedel, lämpligen med en blandning av isopropanol och kloroform vid rumstemperatur,

e) de livmodertömmande ämne innehållande fraktionerna förenas, lösningsmedlet avdunstar, och indunstningsresten löses i ett icke-vattenblandbart organiskt lösningsmedel, såsom bensen,

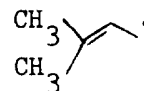
f) lösningen kromatograferas med en kolonn innehållande en organisk polymer, såsom en vinylacetatpolymer, vid rumstemperatur,

g) kolonnen elueras med ett opolärt lösningsmedel, såsom bensen vid rumstemperatur, och de livmodertömmande föreningar innehållande fraktionerna förenas, och

h) de livmoderntömmande föreningarna tillvaratages, varvid ur en fraktion erhålles föreningen med formeln I, där R betecknar gruppen



andra fraktionen erhålles föreningen med formeln I, där R betecknar gruppen



Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 639 589 (A 61 k 27/00).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer: J. Pharm. Sci. 64 (1975) 535-598, 717-754. Lloydia 29 (1966) no 3, 252. Science 1954, Vol. 119, 629.