

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

196378

(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 20 07 77
(21) (PV 4844-77)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 21 07 76
(RI-593) Maďarská lidová republika
(40) Zveřejněno 29 06 79
(45) Vydáno 15 03 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/96

(72)
Autor vynálezu

CLAUDER OTTÓ dr., KIRÁLY ÁRPÁD,
KÜKÖSI JÓZSEF dr., KÁRPÁTI EGON dr. a
SZPORNY LÁSZLÓ dr., BUDAPEŠT (MLR)

(73)
Majitel patentu

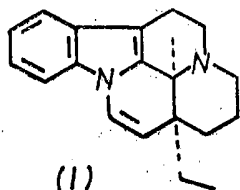
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR R. T., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby vinkameninu

1

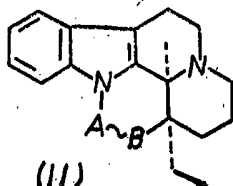
Předmětem vynálezu je způsob výroby nového alkaloidu typu vinkaminu a jeho soli.

Bylo zjištěno, že mezi produkty odbourávání alkaloidu vinkaminu jsou další, v literatuře dosud nepopsané nové sloučeniny, mající cenné fyziologické vlastnosti. Takovým terapeuticky účinným produktem je alkaloid vinkamenin vzorce I,



který se v přírodě nevyskytuje a je optickým antipodem alkaloidu eburnameninu, vyskytujícího se v přírodě.

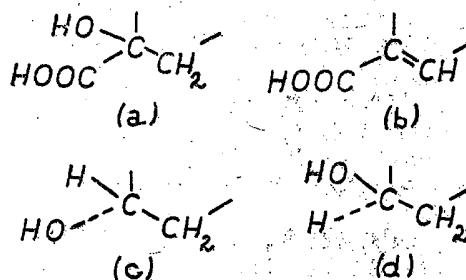
Nový alkaloid vinkamenin vzorce I a jeho adiční soli s kyselinou, kvartérní soli a molekulární sloučeniny se vyrábějí způsobem podle vynálezu tak, že se sloučenina obecného vzorce II,



2

kde

A~B znamená skupinu vzorce (a), (b), (c) nebo (d),



podrobí tepelnému zpracování a získaný vinkamenin se popřípadě převede v adiční sůl s kyselinou nebo v kvartérní sůl, popřípadě v molekulární sloučeninu, nebo se vinkamenin uvolní ze své soli, popřípadě se převede v jinou sůl.

Výchozí látky, použité při způsobu podle vynálezu, se mohou připravit takto:

Sloučenina obecného vzorce II, v níž A~B znamená skupinu vzorce (a), tj. kyselina vinkameninová, se získá z vinkaminu jednoduchým zmýdlením (viz německý uveřejňovací spis DOS 22 53 750, rakouský patentový spis 322 118).

Sloučeninu obecného vzorce II, v níž A~B

znamená skupinu vzorce (b), tedy kyselinu apovinkaminovou, je možno připravit z apovinkaminu zmýdlením (viz německý patentový spis 1 958 514 a rakouský patentový spis 291 446). Sloučeniny obecného vzorce II, kde A~B znamená jednu ze skupin (c) a (d), tedy vinkanol, popřípadě epivinkanol, je možno získat z vinkaminu redukcí lithi-umaluminiumhydridem (viz německý patentový spis 1 795 146 a rakouský patentový spis 279 060).

Způsob podle vynálezu k výrobě vinkameninu se provádí například tak, že se kyselina vinkaminová [obecného vzorce II, kde A~B znamená skupinu (a)] zahřívá po dobu 0,5 až 4 hodin při teplotě v rozmezí 150 až 300 °C. Během tohoto tepelného zpracování se kyselina vinkaminová dehydratuje a dekarboxyluje; obě tyto reakce mohou probíhat současně nebo po sobě a tím se kyselina vinkaminová převede ve vinkamenin.

Tato reakce se výhodně provádí v atmosféře inertního plynu, například dusíku. Získaný reakční produkt se pak zpracuje známým způsobem; tak se rozpustí například v organickém rozpouštědle nemísícím se s vodou, například v etheru nebo uhlovodíku, a vzniklý organický roztok se promyje vodným zásaditým roztokem k odstranění nezreagované kyseliny vinkaminové. Pak se organická fáze vysuší a odpaří; vinkamenin zbývá jako olejovitý produkt. Vinkamenin, takto získaný v téměř kvantitativním výtěžku, je tak čistý, že prakticky není třeba dalšího čištění.

Při jiné obměně způsobu podle vynálezu se tepelnému zpracování v trvání 0,5 až 4 hodiny při teplotě v rozmezí 200 až 300 °C podrobí kyselina apovinkaminová [obecného vzorce II, kde A~B znamená skupinu (b)]. V tomto případě se kyselina apovinkaminová dekarboxyluje a tím převede ve vinkamenin.

I v tomto případě je výhodné provádět zahřívání v atmosféře inertního plynu, účelně dusíku; další zpracování reakčního produktu se může provádět výše popsaným způsobem.

Při další obměně způsobu podle vynálezu se jako výchozí látky použije vinkanolu nebo epivinkanolu [sloučenina obecného vzorce II, kde A~B znamená skupinu (c) nebo (d)] nebo směsi těchto sloučenin. Zahřívání se provádí výhodně při teplotě v rozmezí 170 až 300 °C po dobu asi 0,5 až 4 hodin. Během tohoto tepelného zpracování, prováděného účelně v atmosféře inertního plynu, například dusíku, se vinkanol a/nebo epivinkanol dehydratuje a tím převede ve vinkamenin.

Pro zpracování reakčního produktu se na získanou surovinu taveninu reakčního produktu působí inertním organickým rozpouštědlem; ze vzniklého roztoku vykrystaluje čistý vinkamenin. Jako rozpouštědla se účelně použije organických kapalin typu etheru,

například diethyletheru, nebo halogenovaných uhlovodíků, například chloroformu nebo dichlormethanu.

Jako výchozí látky při tomto způsobu je možno použít místo čistého vinkanolu i surového vinkanolu, obsahujícího epivinkanol, poněvadž při tepelném zpracování přejde ve vinkamenin i epivinkanol.

Dehydrataci vinkanolu a/nebo epivinkanolu je možno s výhodou provádět i v přítomnosti dehydratačního katalyzátoru. Jako takového katalyzátoru je účelně možno použít kysličníku hlinitého, kterého se s výhodou použije ve velkém nadbytku, asi v dvojnásobném až šestnásobném množství (vztaheno na hmotnost výchozí látky), poněvadž přítomný kysličník hlinitý jednak adsorbuje vedlejší produkt znečišťující vzniklý vinkamenin, jednak je v přítomnosti kysličníku hlinitého možno provést dehydrataci při teplotě asi o 40 až 80 °C nižší. Po skončení reakce se vzniklý vinkamin oddělí od kysličníku hlinitého extrakcí inertním organickým rozpouštědlem.

Při jiném provedení této reakce se vinkanol, popřípadě epivinkanol zahřívá k varu pod zpětným chladičem v trojnásobném až dvanásobném množství anhydridu kyseliny octové po dobu několika hodin, s výhodou po dobu 0,5 až 3 hodin. Tím je možno dehydrataci provést při ještě nižší teplotě.

Ke zpracování reakční směsi se v tomto případě část anhydridu kyseliny octové, použité jako rozpouštědla, odpaří, zbývající roztok se vlije do ledové vody, vzniklá směs se slabě zalkalizuje zředěným roztokem zásady, například zředěným louhem sodným, a pak se dokonale vyextrahuje inertním organickým rozpouštědlem nemísícím se s vodou, například halogenovaným uhlovodíkem, účelně dichlormethanem nebo chloroformem.

Místo anhydridu kyseliny octové lze při výše popsaném provádění dehydratace vinkanolu a/nebo epivinkanolu použít jako rozpouštědla i 80% kyseliny mravenčí. Reakční směs se zpracuje stejně jako při dehydrataci prováděné anhydridem kyseliny octové. Olejovitý produkt získaný po odpaření rozpouštědla obsahuje kromě vyráběného vinkameninu i některé znečišťující vedlejší produkty; proto se surový olejovitý produkt rozpustí v inertním organickém rozpouštědle, výhodně v některém etheru, například diethyletheru, filtrací zbaví nerozpustných podílů a čistý vinkamenin se izoluje odpařením filtrátu.

Vinkamenin, získaný v podobě oleje, se může reakcí s různými kyselinami převést v příslušné adiční soli s kyselinami, což jsou většinou dobře identifikovatelné krystalické látky. Tímto způsobem je možno připravit adiční soli s kyselinami, například s halogenovodíkovými kyselinami, výhodně s kyselinou chlorovodíkovou, s jednosytnými nebo vícesytnými karboxylovými kyselinami,

například s kyselinou vinnou, dále s kyselinou pikrovou. Reakce k vytvoření soli se provádí v rozpouštědle, s výhodou v alifatickém alkoholu, například v ethanolu.

Vinkamenin je rovněž možno převést v kvartérní soli. Za tím účelem se vinkamenin nechá reagovat v inertním organickém rozpouštědle, s výhodou v alifatickém ketonu, například v acetonu, s alkylhalogenidem, například mehyljodidem. Kvartérní soli vinkameninu jsou většinou dobře krystalizovatelné sloučeniny. Z vinkameninu je možno za použití vhodných sloučenin známým způsobem připravit i molekulární sloučeniny; obzvláště dobře se k tomu hodí kyselina pikrolonová.

Vinkamenin a jeho soli, vyrobené způsobem podle vynálezu, mají cenné farmakologické vlastnosti.

Hemodynamický účinek hydrochloridu vinkameninu byl zkoušen na 8 narkotizovaných psech. Zvířata byla narkotizována 30

mg/kg intravenózně aplikovaného. Pento-barbitálu; účinná látka pak byla aplikována rovněž intravenózně v dávkách 1 mg/kg.

Byly zjišťovány tyto parametry:

tepenný tlak (MABP),

počet tepů (HR),

průtok krkavicí — arteria carotis interna (CBF),

odpor proti průtoku v arteria carotis interna (CVR),

průtok stehenní tepnou — arteria femoralis (FBF),

odpor proti průtoku v arteria femoralis (FVR).

Hodnoty výše uvedených parametrů byly měřeny před aplikací účinné látky (výchozí hodnota), jakož i 3, 5, 10 a 15 minut po ní; změny hodnot byly vyjádřeny v procentech. V níže uvedené tabulce jsou uvedeny průměrné hodnoty osmi pokusů a odchylky, a to v procentech, vztaženo na výchozí hodnotu.

Minuty po aplikaci	3	5	10	15
MABP	+ 1,3 ± 2,5	+ 2,4 ± 3,1	+ 5,8 ± 6,1	+ 2,9 ± 2,1
HR	- 8,9 ± 4,3	- 8,8 ± 4,4	- 9,0 ± 3,8	- 6,5 ± 3,1
CBF	+ 0,3 ± 3,7	- 1,7 ± 3,0	- 4,8 ± 1,7	- 4,8 ± 2,5
CVR	+ 0,7 ± 3,5	+ 3,1 ± 3,5	+ 4,7 ± 1,7	+ 6,2 ± 3,0
FBF	+ 21,4 ± 10,0	+ 18,6 ± 9,4	+ 16,4 ± 8,5	+ 15,3 ± 6,9
FVR	- 13,0 ± 7,1	- 12,9 ± 6,2	- 7,9 ± 6,3	- 10,7 ± 5,1

Z výsledků uvedených v tabulce vysvítá, že hydrochlorid vinkameninu snižuje počet tepů a má přibližně 15 až 21% vasodilatorní účinek na oblast femorálních cév.

Účinná dávka těchto sloučenin je při intravenózní nebo orální aplikaci v rozmezí 1 až 5 mg/kg. Tato dávka je vypočtena pro 1 den a lze ji podat najednou nebo v několika stejných dílech dávkách během dne. Nejvhodnější dávka se v jednotlivých případech určí podle stavu pacienta a zkušenosti lékaře.

Vinkamenin a jeho soli, vyrobené způsobem podle vynálezu, se mohou jakožto účinné látky zpracovat smísením s obvyklými tuhými nebo kapalnými farmaceutickými nosiči a/nebo ostatními farmaceutickými pomocnými látkami na léčebné prostředky, vhodné pro parenterální nebo enterální použití. Jako nosičů je možno použít například vody, želatiny, laktózy, škrobu, pektinu, stearátu hořečnatého, kyseliny stearové, mastku, rostlinných olejů, jako je například arašídový olej, olivový olej atd., tragantu, polyethylenglykolů, vazelíny atd. Farmaceutické prostředky se mohou připravit v obvyklých formách, například jako tablety, dražé, tobolky, pilulky, čípky atd., nebo v kapalně formě, jako olejové nebo vodné suspenze, emulze, sirupy, měkké želatinové tobolky, injekční vodné nebo olejové roztoky atd. Tyto prostředky mohou rovněž obsahovat různé farmaceutické pomocné látky, například konzervační látky, stabilizátory, aromatické přísady atd., a popřípadě i další

známé terapeuticky účinné sloučeniny. Prostředky podle vynálezu se vhodně vyrábějí v dávkovacích jednotkách účelně přizpůsobených zamýšlenému terapeutickému použití. Tyto prostředky se mohou vyrábět obvyklými metodami, například mletím, prosíváním, mísením, granulováním, lisováním, popřípadě rozpouštěním, a mohou se popřípadě podrobit dalším postupům, obvyklým ve farmaceutickém průmyslu, například sterilování.

Jako další známé terapeuticky účinné sloučeniny, které je možno kombinovat se sloučeninami vyrobenými způsobem podle vynálezu, přicházejí v úvahu například theofyllin, feňylbarbiturát, kyselina acetylsalicylová, dále vitamíny, například vitamín E nebo P, jimiž je možno dosáhnout výrazného synergického účinku, jakož i vitamín C (kyselina askorbová) a jeho soli a komplexní deriváty, které například při orální aplikaci urychlují resorpci vinkameninu a tím umožňují dosažení rychlejšího účinku. Vinkameninu je možno jako účinné látky použít i v podobě pamoátu, čímž se dosáhne trvalejšího účinku; použitím dioktysulfosukcinátové nebo laurylsulfátové soli je u orálně aplikovatelných prostředků možno paralyzovat hořkou chuť účinné látky. Prostředky mohou dále obsahovat určité anorganické soli, například monoamoniumfosfát nebo monoalkalifosfát, které při orální aplikaci příznivě ovlivňují vznik stabilních roztoků. Popřípadě je možno účinné látky

použít v podobě alkylsulfonátu nebo 2-ketoglutarátu.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn dále uvedenými příklady, které však jeho rozsah nikterak neomezuji.

Příklad 1

3,4 g (0,01 molu) kyseliny vinkaminové se zahřeje v sulfurační baňce v atmosféře dusíku na olejové nebo kovové lázni na teplotu tání (260 °C) a vzniklá tavenina se udržuje na teplotě v rozmezí 240 až 260 °C po 1 až 2 hodiny. Kyselina vinkaminová, zahřívá na teplotu tání, uvolňuje ihned kysličník uhličitý, udržuje se však na uvedené teplotě 240 až 260 °C po delší dobu, aby reakce proběhla úplně. Tvorba vinkameninu, tedy převedení kyseliny vinkaminové ve vinkamenin, se sleduje chromatograficky na tenké desce silikagelu (promývací soustava — směs 100 dílů chloroformu a 14 dílů methanolu). Reakci je možno považovat za skončenou, zmizí-li z chromatogramu skvrna charakteristická pro kyselinu vinkaminovou. Zbytek taveniny se pak rozpustí v rozpouštědle nemísícím se s vodou, například v etheru, benzenu nebo dichlorethanu, a organický roztok se dvakrát promyje vždy 10 ml N vodného louhu sodného, načež se jednou protřepe 10 ml destilované vody k odstranění popřípadě zbylé nezreagované kyseliny vinkaminové. Vodné fáze se pak spojí a protřepou s polovičním objemovým množstvím organického, s vodou se nemísícího rozpouštědla. Oddělená organická fáze se spojí s průvodním organickým roztokem, vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku.

Jako zbytek se získá 2,70 g vinkameninu (téměř kvantitativní výtěžek) v podobě bledě žlutého oleje. Tento olejovitý produkt je možno předestilovat pouze za vysokého vakua při velmi vysoké teplotě. Teplota varu za tlaku $1,33 \cdot 10^{-2}$ Pa: 208 až 210 °C, $[\alpha]_D^{20} = 180^\circ$ ($c = 1\%$ v chloroformu).

Pikrát vinkameninu je dobře krystalizovatelná sloučenina o teplotě tání v rozmezí 170 až 172 °C.

Molekulární sloučenina s kyselinou pikrolonovou táje při vysoké teplotě v rozmezí 218 až 220 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{22}N_2$:

vypočteno

82,37 % C, 7,83 % H, 10,07 % N,

nalezeno

82,02 % C, 7,80 % H, 9,95 % N.

Příklad 2

Postupuje se podle příkladu 1, jen se tavenina výchozí látky zahřívá při teplotě 240 až 260 °C po dobu tří hodin. Tím se zís-

ká 2,50 g vinkameninu (90 % teorie) v podobě oleje, jehož zbarvení je poněkud tmavší než zbarvení produktu z příkladu 1.

Příklad 3

Na olejové nebo kovové lázni se v sulfurační baňce v atmosféře dusíku zahřeje 3,24 gramu (0,01 molu) kyseliny apovinkaminové na teplotu tání a vzniklá tavenina se zahřívá při teplotě 250 až 260 °C po dobu 1 až 2 hodin. Tak se tavenina rozpustí v rozpouštědle nemísícím se s vodou, například v etheru, benzenu nebo dichlorethanu, a organický roztok se dvakrát protřepe vždy 10 ml N vodného louhu sodného a pak jednou 10 ml destilované vody k odstranění případného zbytku nezreagované kyseliny apovinkaminové. Vodné fáze se spojí a protřepou polovičním objemovým množstvím organického, s vodou se nemísícího rozpouštědla. Oddělená organická fáze se spojí s původním organickým roztokem, vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku.

Jako zbytek se získá 2,10 kg vinkameninu (76 % teorie) v podobě bledě žlutého oleje. Pikrát tohoto produktu táje při 172 °Celsia.

Příklad 4

Postupuje se podle příkladu 3, jenom se tavenina výchozí látky zahřívá po 3 hodiny při teplotě 250 až 260 °C. Získají se 2,00 g vinkameninu.

Příklad 5

1,48 g (0,005 molu) vinkanolu se zahřívá při teplotě v rozmezí 220 až 250 °C jednu hodinu v atmosféře dusíku. Získaná tavenina se pak rozpustí v etheru a vzniklý roztok se zpracuje postupem popsáním v příkladu 1. Získá se 1,98 g vinkameninu (93 % teorie) v podobě světle žlutého oleje. Pikrát tohoto produktu má identické vlastnosti s pikrátem připraveným podle příkladu 1.

Příklad 6

Postupuje se podle příkladu 5, jen se zahřívání provádí po dobu tří hodin. Získá se 1,25 g olejovitého vinkameninu (91 procent teorie).

Příklad 7

1,48 g (0,005 molu) surového vinkanolu se zahřívá jednu hodinu v atmosféře dusíku při teplotě v rozmezí 220 až 250 °C. Vzniklá tavenina se pak rozpustí v chloroformu a roztok se zpracuje postupem popsáním v příkladu 1. Získá se 1,20 g vinkameninu (87 % teorie) v podobě světle žlutého oleje. Pikrát tohoto produktu má identické

vlastností s pikrátem připraveným podle příkladu 1.

Příklad 8

Postupuje se jako v příkladu 7, jen se tavěnina výchozí látky zahřívá po tři hodiny při teplotě v rozmezí 250 až 260 °C. Získá se 1,25 g vinkameninu (91 % teorie).

Příklad 9

Postupuje se jako v příkladu 5, jen se místo etheru jako rozpouštědla použije dichlorethanu. Získá se 1,25 g olejovitého vinkameninu (91 % teorie).

Příklad 10

1,48 g (0,005 molu) vinkanolu se smísí s trojnásobným množstvím, tedy s 4,50 g kysličníku hlinitého, a směs se zahřívá jednu hodinu při teplotě v rozmezí 186 až 200 °C. Po ochlazení se reakční produkt extrahuje benzenem, organický roztok se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha. Získá se 1,20 g vinkameninu v podobě světle žlutého oleje. Filtrát tohoto produktu má identické vlastnosti s filtrátem připraveným podle příkladu 1.

Příklad 11

Postupuje se jako v příkladu 10, jen se místo 4,5 g přidá 7,5 g kysličníku hlinitého k 1,48 g vinkanolu, použitému jako výchozí látka. Výtěžek je 1,10 g. Jakost je stejná jako v příkladu 10.

Příklad 12

1,48 g (0,005 molu) vinkanolu se zahřívá k varu jednu hodinu pod zpětným chladičem v 7,5 ml anhydridu kyseliny octové. Nadbytek rozpouštědla se pak zčásti odpaří a zbylý roztok se vlije do ledové vody. Přidáním 20% louhu sodného se pak upraví pH vodné směsi na 8 až 9 a takto získaný alkalický roztok se čtyřikrát protřepe stejnými díly dichlormethanu. Spojené dichlormethanové extrakty se pak protřepáním s malým množstvím vody zbaví zbytků sodného louhu, vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Jako zbytek se získá 1,26 g surového vinkameninu (92 % teorie) v podobě oleje. Pikrát tohoto produktu taje při teplotě v rozmezí 170 až 172 °C.

Příklad 13

Postupuje se jako v příkladu 12, jen se použije 14,8 g anhydridu kyseliny octové a reakční směs se místo dichlormethanem protřepe chloroformem. Získá se 1,20 g olejovitého produktu.

Příklad 14

1,47 g (0,005 molu) vinkanolu se rozpustí v 8 g 80% kyselině mravenčí a vzniklý roztok se zahřívá jednu hodinu pod zpětným chladičem. Nadbytek kyseliny se pak oddestiluje za sníženého tlaku a zbytek se vlije do ledové vody. Reakční směs se dále zpracuje postupem popsaným v příkladu 12. Získá se 1,25 g olejovitého produktu. Tento produkt není jednotným vinkameninem, nýbrž obsahuje i určité množství vinkanu. Rozpustí-li se tento olej v dvojnásobném hmotnostním množství acetonu a ponechá-li se roztok v chladničce, vyloučí se převážné množství vinkaminu z roztoku v krystalické formě.

Příklad 15

1,47 g (0,005 molu) vinkanolu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po 8 hodin v 80 ml 80% kyseliny mravenčí. Pak se reakční směs zpracuje postupem popsaným v příkladu 14. Získá se 1,20 g surového olejovitého produktu, který je možno přechistit popsaným způsobem.

Příklad 16

2,78 g (0,01 molu) vinkameninu se rozpustí v 9 ml bezvodého ethanolu a k roztoku se přidá 1 ml ethanolickeho, 36,5% roztoku kyseliny chlorovodíkové. Hydrochlorid vinkameninu se vyloučí přikapáním asi pětinašobného množství etheru. Nejprve se hydrochlorid vylučuje v podobě oleje, stáním v chladničce však vykristaluje.

Tím se získá 2,70 g hydrochloridu vinkameninu o teplotě tání 246 až 247 °C, $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ ($c = 1\%$, v chloroformu).

Analýza pro $C_{19}H_{22}N_2 \cdot HCl$ (molekulární hmota 316,83):

vypočteno

72,02 % C, 7,94 % H, 9,83 % N, 11,5 % Cl,

nalezeno

72,15 % C, 7,98 % H, 9,10 % N, 10,7 % Cl.

Příklad 17

1,39 g (0,005 molu) vinkameninu se rozpustí v 8 ml ethanolu a k roztoku se přidá roztok 0,375 g kyseliny α -vinné ve 2 ml ethanolu. Z roztoku se v olejovité podobě vyloučí vlnan vinkameninu. Tento olejovitý produkt je dobře rozpustný ve vodě.

Příklad 18

0,277 g (0,001 molu) vinkameninu se rozpustí v 1,0 ml acetonu a při teplotě místnosti se přidá 0,5 ml (1,15 g, 0,008 molu) methyljodidu. Po krátkém stání se na povrchu čirého roztoku nahromadí olejovitě

kapky; po krátkém míchání počne produkt krystalovat. Směs se ponechá jeden den stát v chladničce, za kteroužto dobu je krystalizace skončena. Krystalický produkt se odfiltruje, promyje malým množstvím acetonu a vysuší; tím se získá 0,42 g vinkameninium-methyljodidu (71 % teorie) o teplotě tání 275 °C.

Po překrystalování z ethanolu produkt jeví optickou otáčivost $[\alpha]_D^{20} = -155^\circ$ ($c = 1$ %, v chloroformu).

Analýza: pro $C_{19}H_{22}N_2 \cdot CH_3I$ (molekulová hmot. 420):

vypočteno 57,38 % C, 5,80 % H,
nalezeno 57,20 % C, 5,73 % H;

Příklad 19

Tablety obsahující hydrochlorid vinkameninu

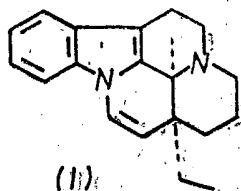
Použijí se tyto látky v uvedených množstvích:

hydrochlorid vinkameninu	5 g
stearát hořečnatý	3 g
mastek	5 g
bramborový škrob	40 g
mléčný cukr	95 g

Účinná látka se promísí se 3/4 množství bramborového škrobu a s mléčným cukrem. Homogenní směs se prohněte s vodným roztokem želatiny, načež se granuluje a suší. Suchý granulát se promísí s mastkem, zbylou 1/4 množství bramborového škrobu a stearátem hořečnatým a ze získané směsi se vylisuje 1000 tablet, každá o hmotnosti 150 mg. Tablety se mohou k usnadnění dávkování opatřit dělicím vrypem.

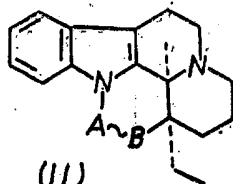
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby vinkameninu, vzorce I,



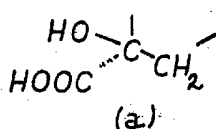
(I)

jakož i jeho adičních solí s kyselinami, kvartérních solí a molekulárních sloučenin, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,

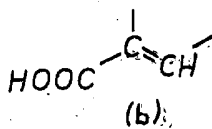


(II)

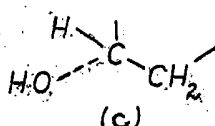
kde A~B znamená jednu ze skupin vzorce (a), (b), (c) nebo (d),



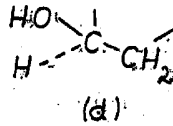
(a)



(b)



(c)



(d)

podrobí tepelnému zpracování a získaný vinkamenin se, popřípadě, převede v adiční solí s kyselinou nebo v kvartérní solí, popří-

padě v molekulární sloučeninu, nebo se vinkamenin uvolní ze své soli, popřípadě se převede v jinou solí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije kyseliny vinkaminové.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije kyseliny apovinkaminové.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije vinkanolu nebo epivinkanolu.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se tepelné zpracování provádí při teplotě v rozmezí 80 až 300 °C po dobu až 4 hodin.

6. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se tepelné zpracování provádí při teplotě v rozmezí 100 až 260 °C po dobu 1 až 3 hodin.

7. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se tepelné zpracování provádí v inertní atmosféře.

8. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se tepelné zpracování provádí v přítomnosti dehydratačního katalyzátoru.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se jako dehydratačního katalyzátoru použije kysličníku hlinitého.

10. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se tepelné zpracování provádí v dehydratačně působícím rozpouštědle.

11. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědla použije anhydridu kyseliny octové.

13. Způsob podle bodu 10, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědla použije 75 až 85% kyseliny mravenčí.