

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Patent nr. 124255

Int. Cl. C 07 d 49/32 Kl. 12p-9

Patentsøknad nr.	667/69	Inngitt	19.2.1969
Løpedag	-		
Søknaden alment tilgjengelig fra			22.8.1969
Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt			27.3.1972
Patent meddelt	13.7.1972		
Prioritet begjært fra:	21.2.1968 Ungarn,		
	nr. CI-782		

Chinoin Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyára RT,
Tó utca 1-5, Budapest IV, Ungarn.

Oppfinnere: János Császár, Egressy u. 13, Budapest XIV,
László Nizsalovszky, Pozsa György ut 19, Budapest XIV og
László Tardos, Egri József utca 34, Budapest XI, Ungarn.

Fullmektig: Siv.ing. Erling Quande.

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av en
ny terapeutisk aktiv forbindelse.

Det er kjent at kloralhydrat (trikloracetaldehyd-dihydrat) har en søvngivende virkning. På grunn av dens lukt og smak såvel som de mavebesværigheter som opptrer som bivirkning, har denne forbindelse i flere decennier ikke vært anvendt i farmasien. Molekylforbindelser av kloralhydrat er blitt foreslått som sove-middel, f.eks. betain-, fenozon-, og acetylglycinamid-derivatet (U.S. patent 3.028.420 og DAS 1.242.624).

Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er fremstillingen av den nye kjemiske molekulforbindelse av 5,5-dimetylhydantoin og kloralhydrat.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles den nye molekylforbindelse ved omsetning av 5,5-dimetylhydantoin med kloral-

124255

hydrat.

Den nye molekylforbindelse er et hypnoticum, som oppviser et bredere terapeutisk indikasjonsområde enn de tidligere beskrevne kloralderivater. Det kan administreres peroralt over en lang tidsperiode.

Ved gjennomførelse av foreliggende fremgangsmåte omsettes med fordel 1 mol 5,5-dimethylhydantoin med 2 - 2,5 mol kloralhydrat.

Reaksjonen utføres med fordel i en vandig suspensjon av dimethylhydantoin ved værelsetemperatur.

Produktet isoleres i ren tilstand fra reaksjonsblandingen ved avkjøling og krystallisasjon.

Den nye molekylforbindelse smelter ved 75 - 78°C, molvekt 293,5. Oppløselighet i vann 1 g/5 ml (18°C).

Den nye molekylforbindelse kan opparbeides ved kjente metoder fra den farmasøytiske industri i form av tabletter, dragéer, enterosolvente dragéer, kapsler, perlekapsler, oppløsninger, pulverblandinger, respektive sterile injeksjonsoppløsninger for umiddelbare medisinske anvendelser, eventuelt etter tilsetning av kjente tilsetningsmidler. Den daglige dose for voksne utgjør 500 mg. Som beroligende middel anbefales mindre (200 - 250 mg) doser. De viktigste farmakologiske data for 5,5-dimethylhydantoin-kloralhydrat er som følger:

Akutt toksisitet: LD₅₀ = i.v. 1060 mg/kg, p.o. 2100 mg/kg. Kronisk toksisitet: Etter 3 måneders administrasjon av 300 mg/kg doser ble der hos rotter ikke iaktatt noen forskjell sammenlignet med kontrolldyrene. Der ble ikke fastslått noen hemning av bloddannelsen eller noen leverbeskadigelse.

Innsøvningsvirkning: De effektive doser er som følger:

ED ₅₀ (mg/kg)	Administrasjon	Dyreart
555	p.o.	Mus
480	p.o.	Rotte
520	i.m.	Mus
570	i.m.	Rotte

Kumulasjonsforsøk: Det ble fastslått at innsovningsvirkningen av forbindelsen ikke kumulerer.

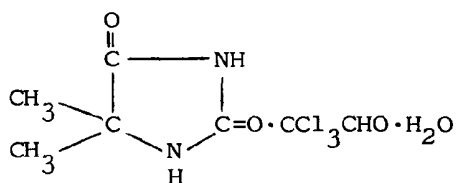
Den terapeutiske indeks for forbindelsen utgjør på grunnlag av forsøkene på mus $ED_{50}/LD_{50} = 0,2$.

Eksempel

I 1 liter vann ble der utrørt 320 g (2,50 mol) pulverformig 5,5-dimethylhydantoin, og en oppløsning av 950 g (6,42 mol) friskt destillert kloral i 625 ml vann ble tilsatt dråpevis under omrøring. Derpå ble reaksjonsblandingen omrørt i 1 time ved 20 - 25°C, avkjølt til mellom 0°C og -3°C og omrørt i 3 timer ved denne temperatur. De utskilte krystaller ble avsuget, vasket med 50 ml benzen og tørret under 20°C eller i vakuum til et vanninnhold på 6,5 - 8,5%. Man fikk 550 g 5,5-dimethylhydantoin-kloralhydrat. (Utbytte, beregnet på dimethylhydantoin, 75%). Renhet: (acidimetrisk på kloralinnhold) 92,0 - 98,0%. Smeltepunkt: 73 - 78°C.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte ved fremstilling av en ny terapeutisk aktiv forbindelse av formelen:



k a r a k t e r i s e r t v e d at 5,5-dimethylhydantoin omsettes med kloralhydrat.

Anførte publikasjoner:

Tysk utl. skrift nr. 1.190.467