

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 122702

Int. Cl. C 07 c 101/18 Kl. 12q-6/01

Patentsøknad nr. 171.163 Inngitt 27.XII 1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 2.VIII 1971

Prioritet begjært fra: 28.XII 1966 USA,
nr. 605.156

Bristol-Myers Company (a Corporation of Delaware),
Thompson Road, East Syracuse, N.Y., USA.

Oppfinnere: Edmund Stanley Granatek,
3085 Cold Springs
og
Alphonse Peter Granatek,
8323 Oswego Road, N.Y., USA.

Fullmektig: Siv.ing. Per Onsager.

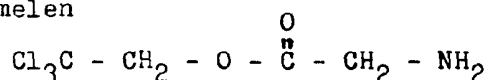
Fremgangsmåte til fremstilling av trikloretylglycinat
med sedativ, hypnotisk og anestetisk virkning.

Den foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte til fremstilling av trikloretylglycinat med sedativ, hypnotisk og anestetisk virkning.

I litteraturen er det omtalt at trikloretanol har hypnotisk aktivitet på marsvin. Forbindelsen eller dens estre med n-valerian- og isovalerian-syre, som likeledes er kjente, har aldri i praksis vunnet utbredelse som sedativ-hypnotika, dels på grunn av vanskeligheter med å sammensette et almindelig preparat og dels på grunn av dårlig oppløselighet i vann. På grunn av disse vanskeligheter er man isteden gått over til å anvende kloralhydrat, som på den annen side er beheftet med meget skarp lukt og smak. Der har vært gjort iherdige anstrengelser for å sammensette kloralhydrat til et velsmakende produkt, men hittil er det ikke lyktes.

Den foreliggende oppfinnelse beror på den erkjennelse at den hittil ukjente ester av trikloretanol med aminosyren glycin er vannoppløselig og smaksfri, samtidig som den med hensyn til sedativ, hypnotisk og anestetisk virkning i fullt omfang kan erstatte kloralhydrat og derfor kan finne terapeutisk anvendelse, hvor man hittil har anvendt kloralhydrat.

Ved den foreliggende fremgangsmåte fremstilles trikloretylglycinat med formelen



samt ikke toksiske, farmasøytisk anvendelige salter herav.

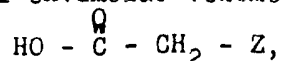
De ikke-toksiske salter av denne art innbefatter hydroklorider, hydrobromider, hydrojodider, lavere alkylsulfater, lavere alkyl- og arylsulfater, fosfater, sulfater, maleater, fumarater, succinater, tartrater, citrater og andre almindelig anvendte forbindelser av tilsvarende art.

Disse salter har forskjellige særlige fordeler som öket, resp. nedsatt oppløselighet, lett krystallisasjonsevne, tiltalende smak o.s.v. Disse egenskaper understötter alle den fysiologiske hovedvirkning av den frie base, som er uavhengig av valget av syre ved fremstilling av saltet.

Den terapeutiske anvendelighet av de omhandlede forbindelser består i deres sedative og hypnotiske virkning, og når de anvendes **parenteralt** i tilstrekkelig stor dose, er forbindelsene også anvendelige som anestetica. De ved fremgangsmåten fremstilte forbindelser, i særdeleshet 2,2,2-trikloretylglycinat-hydroklorid, har vist seg å være like virkningsfulle som kloralhydrat når det gjelder å frembringe sedativ virkning når forbindelsen inngis i molart ekvivalent dosebasis til hunder og mus.

Fremgangsmåten ifölge oppfinnelsen er karakterisert ved at 2,2,2-trikloretanol

omsettes med ca. 1 ekvimolar vektmenge av en syre med formelen



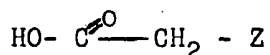
hvor Z betegner en aminogruppe, klor, brom eller jod, eller et reaktivt funksjonelt derivat av denne syre, hvorefter, når Z betegner klor, brom eller jod, det erholdte mellomprodukt omsettes med flytende ammoniakk eller konsentrert NH_4OH , og det erholdte trikloretylglycinat om ön-

sket overføres til et ikke-toksisk, farmasøytisk anvendelig salt.

De nevnte reaktive funksjonelle syrederivater er velkjente for fagfolk og omfatter de tilsvarende karboksylsyre- (lavere) estere, karboksylsyreklorider, -bromider og -jodider, samt de tilsvarende syreanhydrider, inklusive blandede anhydrider, og særlig slike blandede anhydrider som fremstilles ut fra sterkere syrer, som lavere alifatiske monoestere av karbonsyre, av alkyl- og arylsulfonsyrer og svakere syrer som difenyleddiksyre. Videre kan der benyttes et syreazid eller en aktiv ester eller tioester (f.eks. med p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, tiofenol, tioeddiksyre), eller den frie syre kan selv forbindes med trihalogenetanol etter at den frie syre først er omsatt med N,N'-dimetylchlorformiminiumklorid (jfr. britisk patentskrift nr. 1.008,170 og en artikkel av Novak og Weichert i *Experientia* XXI/6, side 360, 1965) eller ved anvendelse av enzymer eller en N, N'-karbonyldiimidazol eller en N, N'-karbonylditrianol (jfr. sydafrikansk patentskrift nr. 63/2684) av et karbodiimidreagens, særlig N, N'-dicykloheksylkarbodiimid, N, N'-diisopropylkarbodiimid eller N-cykloheksyl-N'-(2-morfolinetyl)-karbodiimid (jfr. en artikkel av Sheehan og Hesse, *J.Amer.Chem.Soc.*, 77, 1067, 1955) eller av et alkynylaminreagens (jfr. R. Buijle og H.G.Viehe i *Angew. Chem. Internasjonal utgave* 3, 582, 1964) eller av et keteniminreagens (jfr. C.L.Stevens og M.E. Monk i *J.Amer.Chem.Soc.*, 80, 4065, 1958) eller av et isoksazoliumsaltreagens (jfr. R.B. Woodward, R.A. Olofson og H. Mayer i *J.Amer. Chem. Soc.* 89, 1010 1961).

Enda et anvendelig derivat av en syre med den ovennevnte formel er et tilsvarende azolid, d.v.s. et amid av en tilsvarende syre hvis amidnitrogenatomen er en del av en kvasiaromatisk femleddet ring inneholdende minst 2 nitrogenatomer, d.v.s. imidazol, pyrazol, triazol, benzimidazol, benzoetiazol og disses substituerte derivater. Som eksempel på den generelle metode til fremstilling av et azolid kan nevnes omsetning mellom N,N'-karbonyldiimidazol og en karboksylsyre i ekvimolære mengder ved værelsetemperatur i tetrahydrofuran, kloroform, dimetylformamid eller et tilsvarende inaktivt oppløsningsmiddel for fremstilling av karboksylsyre-imidazolid i praktisk talt kvantitativt utbytte under frigjørelse av karbondioksyd og ett mol imidazol.

Når der til reaksjonen anvendes en syre med den nevnte formel



hvor Z har den anførte betydning, eller en tilsvarende lavere alkyl ester, foregår reaksjon fortrinnsvis i nærvær av en syrekatalysator. Omsetningen kan foregå ved anvendelse av en sterk syre som såvel katalysator som oppløsningsmiddel, d.v.s. konsentrert svovelsyre, polyfosforsyre o.s.v.

Omsetningen utføres i almindelighet ved en temperatur mellom ca. -20° og 100°C og som regel i nærvær av et inaktivt oppløsningsmiddel.

Når omsetningen er tilendebragt, kan produktet isoleres ved nøytralisasjon av eventuelt forekommende syrer ved tilsetning av en base, f.eks. NaHCO_3 , Na_2CO_3 , NaOH etc. med påfølgende ekstraksjon med et med vann blandbart oppløsningsmiddel.

De forbindelser som fremstilles ved den foreliggende fremgangsmåte, kan forarbeides til en hvilken som helst kjent farmasøytisk form for oral, paranteral eller rectal inngivelse.

Den nedenstående utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen foretrekkes.

Ekvimolare mengder av 2,2,2-triklorethanol og glycin settes langsomt til konsentrert svovelsyre ved ca. $0 - 10^{\circ}\text{C}$ under rask omrøring. Blandingen henstår til oppvarming til værelsestemperatur og omrøres inntil oppløsning, hvorefter oppløsningen oppbevares som sådan ved en temperatur mellom 20°C og ca. 60°C .

Den konsentrerte sure oppløsning helles forsiktig på knust is fortynnet med vann og avkjølet på saltisbad. Krystallene oppsamles, anbringes i vann og nøytraliseres til en pH-verdi på 7 med pulverisert NaHCO_3 . Den vanlige blanding ekstraheres med eter, og eterekstrakten utvaskes med vann og tørkes over Na_2SO_4 .

Gassformet hydrogenklorid føres gjennom eterekstrakten, hvorved der fremkommer fine hvite krystaller, som omhyggelig vaskes ut med eter og tørkes i vakuum for dannelse av 2,2,2-trikloretylglycinat-hydroklorid med smeltepunkt $210 - 212^{\circ}\text{C}$. Det kjernemagnetiske resonansspektrum og det infrarøde spektrum svarer til produktets struktur.

Eksempel 1.

2,2,2-trikloretylglycinat-hydroklorid.

50 g triklorethanol sattes langsomt til 75 ml hurtig omrørt konsentrert svovelsyre, som på forhånd var avkjølet til $0 - 10^{\circ}\text{C}$, og som ble holdt på denne temperatur ved hjelp av et isbad. 12,5 g glycin tilsattes under omrøring, hvorefter isbadet ble fjernet, så blandingens temperatur kunne stige til værelsestemperatur.

Efter at materialet var oppløst, hensto oppløsningen ved værelsestemperatur i 4 dager og utkrystalliserte seg i løpet av dette tidsrum delvis til en lett brunlig oppslemning. Efter henstand i ytterligere 2 dager ble oppslemningen blandet med is i tilstrekkelig

mengde til at den ble fortynnet til 300 ml. Blandingen ble avkjølt på issaltbad og de faste stoffer oppsamlet ved filtrering. De faste stoffer ble igjen oppslemmet i friskt vann og behandlet med pulverisert NaHCO_3 til der ble oppnådd en pH-verdi av ca. 7,0. Ved denne pH-verdi fremkom der en klar oppløsning, som ble ekstrahert med flere porsjoner etyleter. Ekstrakten ble tørket over Na_2SO_4 , filtret og mettet med tørt hydrogenklorid i gassformet tilstand for fremstilling av et fint hvitt bunnfall, som ble oppsamlet, utvasket med kald tørr eter og derefter tørket i vakuum for dannelselse av det ønskede 2,2,2-trikloretylglycinat-hydroklorid med smeltepunkt $210 - 212^\circ\text{C}$. Det infrarøde og det kjernemagnetiske resonansspektrum svarte til strukturen av det ønskede produkt.

Eksempel 2.

2,2,2-trikloretylglycinat-hydroklorid.

10 g 2,2,2-trikloreteanol sattes til 15 ml konsentrert svovelsyre ved $0 - 10^\circ\text{C}$ under kraftig omrøring, hvorpå der ble tilsatt 2,5 g glycin. Blandingen hensto for gradvis oppvarmning til værelses-temperatur og hensto derefter i 6 dager ved 56°C .

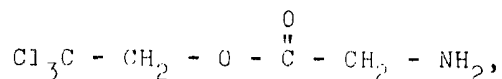
Efter avkjøling til 0°C ble blandingen helt på knust is. Den fremkomne oppløsning (80 ml) avsatte seg i form av en olje, som størknet ved avkjøling på issaltbad. Den størknede olje ble oppsamlet, oppslemmet i vann og nøytralisert til en pH-verdi av 7 med natriumbikarbonat i pulverform. Den fremkomne olje ble ekstrahert fra vannet med etyleter og eterekstrakten tørket over Na_2SO_4 , filtrert og behandlet med en strøm av gassformet tørt hydrogenklorid inntil metning. Det fremkomne hvite bunnfall ble oppsamlet, omhyggelig utvasket med tørr eter og tørket i vakuum for fremstilling av det ønskede 2,2,2-trikloretylglycinat-hydroklorid.

122702

6

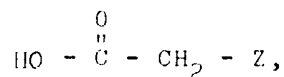
P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåte til fremstilling av trikløretylglycinat med sedativ, hypnotisk og anestetisk virkning og med formelen



samt ikke-toksiske, farmasøytisk anvendelige salter derav, k a r a k - t e r i s e r t ved at 2,2,2-trikløretanol

omsettes med ca. 1 ekvimolar vektmengde av en syre med formelen



hvor Z betegner en aminogruppe, klor, brom eller jod, eller et reaktivt, funksjonelt derivat av denne syre, hvorefter, når Z betegner klor, brom eller jod, det erholdte mellomprodukt omsettes med flytende ammoniakk eller konsentrert NH_4OH , og det erholdte trikløretylglycinat om ønsket overføres til et ikke-toksisk, farmasøytisk anvendelig salt.

Anførte publikasjoner:

Fransk patent nr. 3049 M

U.S.patent nr. 1.427.506 (206-482)

Chem. Abstr. Vol. 56 10.506 g (1962)

Chem. Abstr. Vol. 57 15.466 g (1962)