



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 65072

- C (45) Patentti myönnetty 12.05.1984
Patent meddelat
(51) Kv. Ik.³/Int. Cl.³ C 08 B 11/00, 31/00,
37/04, A 61 K 31/72
(21) Patentihakemus — Patentansöknin 792063
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 29.06.79
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag 29.06.79
(41) Tulut julkaisuksi — Blivit offentlig 12.01.80
(44) Nähtävölkäipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.11.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 11.07.78
Englanti-England(GB) 29451/78

- (71) Macarthys Pharmaceuticals Limited, Frankland Moore House,
185-7 High Road, Chadwell Heath, Romford, Essex RM6 6NR,
Englanti-England(GB)
(72) David Edwin Simpkins, Benfleet, Essex,
John Beverly Owen Taylor, Gidea Park, Essex, Englanti-England(GB)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä hypnootteina käyttökelpoisten kloraalijohdannaisten
valmistamiseksi - Förfarande för framställning av kloralderivat
användbara såsom hypnotica

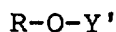
Keksinnön kohteena on menetelmä kloraalijohdannaisten valmistamiseksi.

Kloraalihydraattia ja sen johdannaisia on useita vuosia käytetty kliinisesti unilääkkeinä. Käytännössä näillä yhdisteillä on kuitenkin monia haittapuolia, jotka ovat estäneet niiden laajemman käytön. Tavallisesti ne ovat erittäin pahan makuisia aineita, joiden makua on vaikea peittää. Tavallinen muoto eli kloraalihydraatti on myös haihtuva, kiteinen aine, josta puhtaana on vaikea valmistaa kiinteää seos. Niinpä lääkettä on usein annettu nestemuodossa epämiellyttävästä mausta huolimatta. Tähän saakka on tarjolla ollut eräitä kiinteitä annosmuotoja, jolloin on kemiallisesti yhdistetty tai kompleksoitu kloraalia tai kloraalihydraattia sekä muita aineita kiinteäksi, vähemmän haihtuvaksi aineeksi. Myös tällai-

Anhydroglukoosi- tai uronihapposubstituenttina voi olla yksi tai useampi seuraavista: hydroksipropyylimetyyliselluloosa, hydroksipropyyliselluloosa, hydroksimetyyliselluloosa, hydroksietyylietyyliselluloosa, etyyliiselluloosa ja sen esterit, metyyliiselluloosapropyleeniglykolieetteri, hydroksietyyliiselluloosa, selluloosa, metyyliiselluloosa, metyylietyyliiselluloosa, natriumkarboksimetyyliiselluloosa, selluloosaglykolihappo, hapetettu

selluloosa, selluloosa-asettaatti, natriumkarboksimeetoksyylihydroksimeetyyliiselluloosa, hydroksialkyylitärkkelykset, algiinihappo ja sen suolat ja esterit, dekstriini, natriumkarboksimeetyyli-tärkkelys, sellobioosi ja natriumselluloosaasulfaatti.

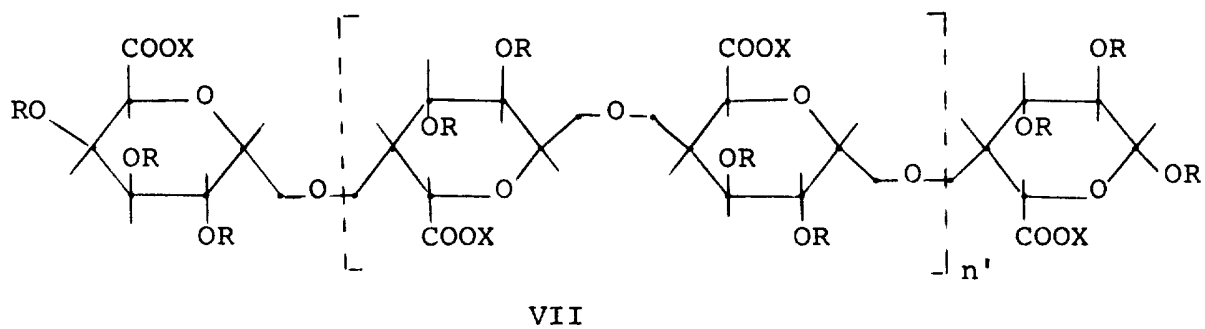
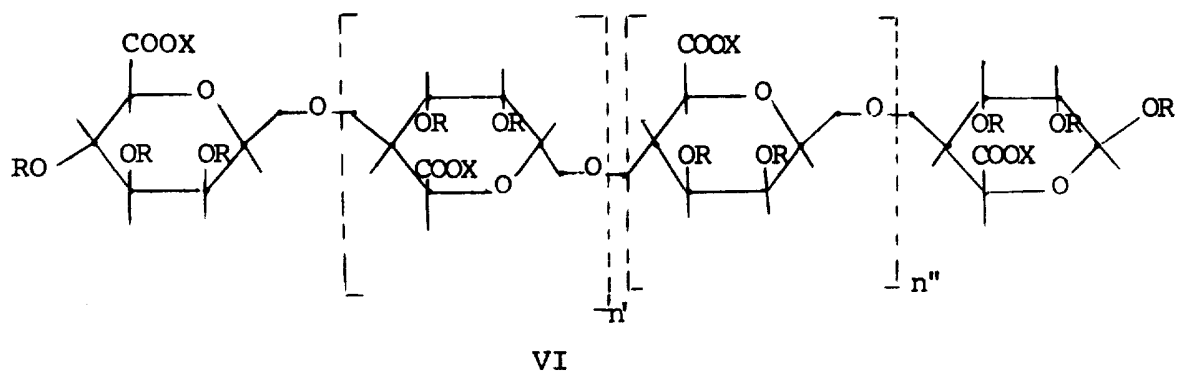
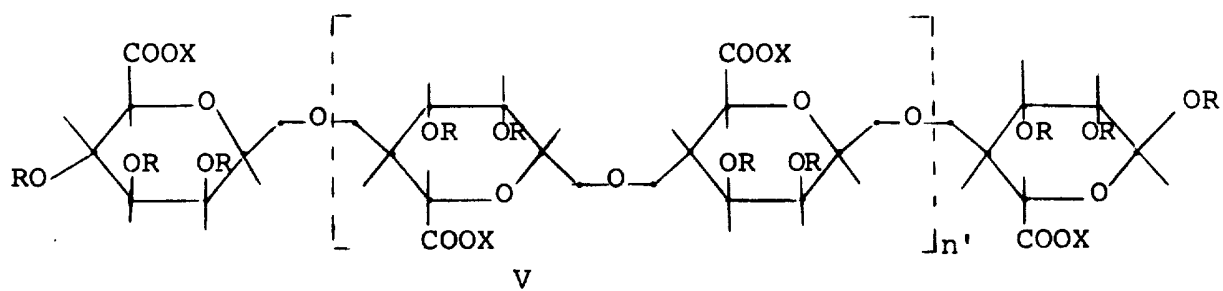
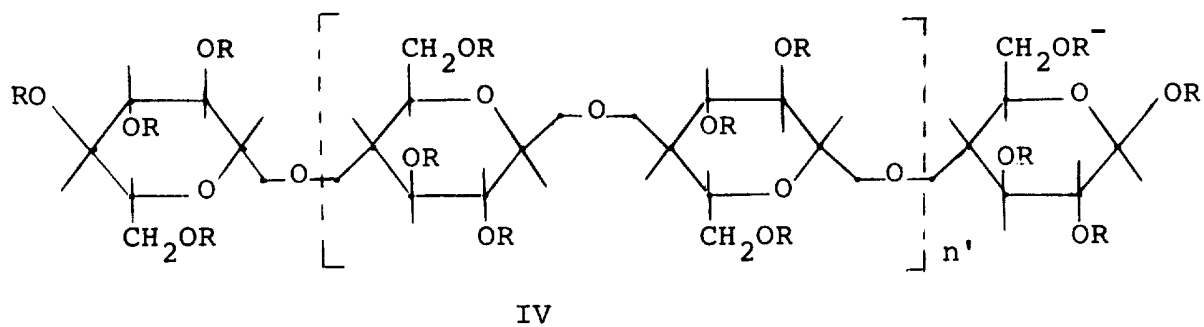
Keksinnölle on tunnusomaista, että kloraali tai kloraali-alkoholaatti saatetaan reagoimaan anhydroglukoosin ja/tai uronihapon kanssa, jonka kaava on



jossa Y' ja R tarkoittavat samaa kuin edellä.

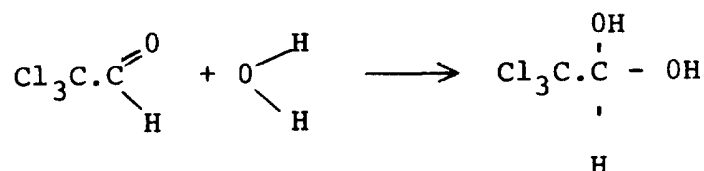
Reaktio suoritetaan edullisesti inertin liuottimen läsnäollessa. Inertti liuotin on tyypillisesti hiilitetrakloridi, kloroformi tai dimetyylisulfoksidi. Reaktion päätyttyä reaktiotuote voidaan konsentroida ja tuote eristää suodattamalla. Reaktiotuotetta voidaan edelleen puhdistaa pesemällä liuottimella tai tuotteen ollessa liukoinen kiteyttämällä uudelleen fraktioiden. Uudesta tuotteesta valmistetaan hoitokoostumus, joka sisältää hoidollisesti tehokkaan määrän keksinnön johdannaista ja farmaseuttisesti hyväksyttävää apuainetta. Tämä voi olla kiintoaine ja koostumus voi olla tablettien, kapselien, rakeiden tai pastillien muodossa. Vaihtoehtoisesti apuaine voi olla neste, jolloin johdannainen voi olla suspension muodossa. Uudesta yhdisteestä valmistettua koostumusta voidaan antaa yksikköannosmuodossa, jolloin jokainen annos sisältää 50-1000 mg johdannaista. Yksikköannoksena voi olla pastilli tai tabletti tai vaihtoehtoisesti määrätty määrä nestettä tai suspensiota.

Anhydroglukoosin tai modifioitun anhydroglukoosin yksiköt tai uronihappojen ketjut ovat yleensä polysakkaridijohdannaisia, joiden kaavat ovat IV-VII.



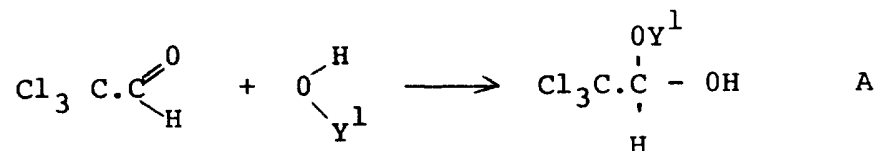
jossa R voi olla $-H$, $-COCH_2OH$, $-\overline{(CH_2)_n}^0\overline{X}$ (jossa n on 2-5 ja x on 1-7), $-CH_2OSO_2X^1$ tai $-CH_2COOX^1$ (jossa X^1 on ammoniumioni tai myrkyttömän metallikationin yksiarvoinen ekvivalentti), $-(CH_2)_n^H$ (jossa n on 1-7), x on 1-12 ja $-OH$ -ryhmä(-ryhmät) on substituutilla liittynyt johonkin tai kaikkiin hiiliatomeihin ja X on ammoniumioni tai myrkyttömän metallikationin yksiarvoinen ekvivalentti (esim. maa-alkalimetalli), $-CH_3$, $-(CH_2)_nCH_3$ (n on 1-5), $-(CH_2)_n(OH)_xY$ (jossa Y on $-H$ tai $-CH_3$, n on 1-7, x on 1-12 ja $-OH$ -ryhmä(-ryhmät) liittyy johonkin tai kaikkiin hiiliatomeihin substituotilla $-H$) tai $NH^+(R^1)_3$ (jossa R^1 on $-CH_3$, $(CH_2)_nCH_3$ tai $(CH_2)_nCH_2OH$, jolloin R^1 -ryhmät voivat kaikki olla samoja tai edellisiä sekaisin, kun n on 1-5).

Edellä määriteltyjen erilaisten ryhmien seos voi liittyä anhydroglukoosi-, modifioitu anhydroglukoosi- tai uronihapposubstituenttiin mutta käytännön syistä anhydroglukoosi- tai uronihapposubstituentti-ryhmään on liitettävä yksi tai useampi $-OH$ -ryhmä. On huomattava, että edellä esitettyjen kaavojen III-VII ei välttämättä tarvitse rajoittaa hydroksyyli-ryhmän tai glykosidisen sidoksen rakenteeseen, vaan ne on esitetty vain esimerkin vuoksi. Kloraalin reagoidessa yllä mainittujen yhdisteiden kanssa se yhdistyy samalla tavoin kuin reagoidessaan veden kanssa kloraalihydraatiksi (VIII).



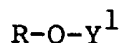
VIII

Erona on, että se reagoi yhdisteiden $-OH$ -ryhmien kanssa, joiden yhdisteiden yleiset kaavat ovat III-VII.

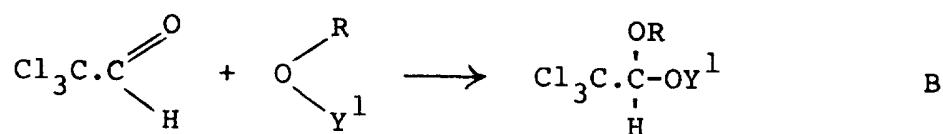


jossa Y^1 on kaavojen III-VII mukainen anhydroglukoosi-, modifioitu anhydroglukoosi- tai uronihappoyhdiste.

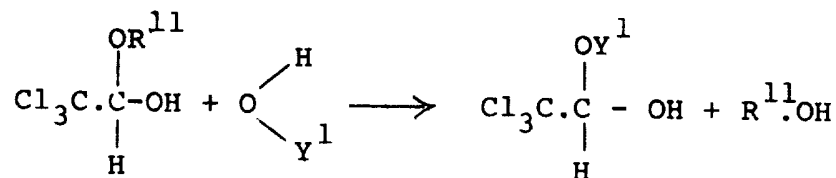
Kloraali voi myös reagoida kohdassa III-VII kuvattujen määrätyn tyyppisten yhdisteiden kanssa, jotka ovat tyyppiä



(jossa R ja Y^1 merkitsevät samaa kuin edellä.

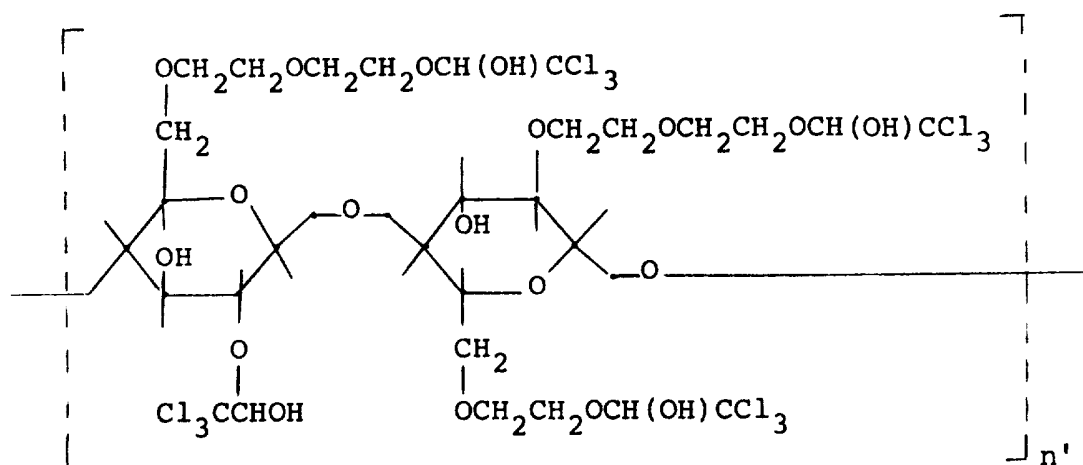
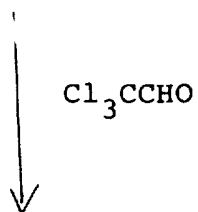
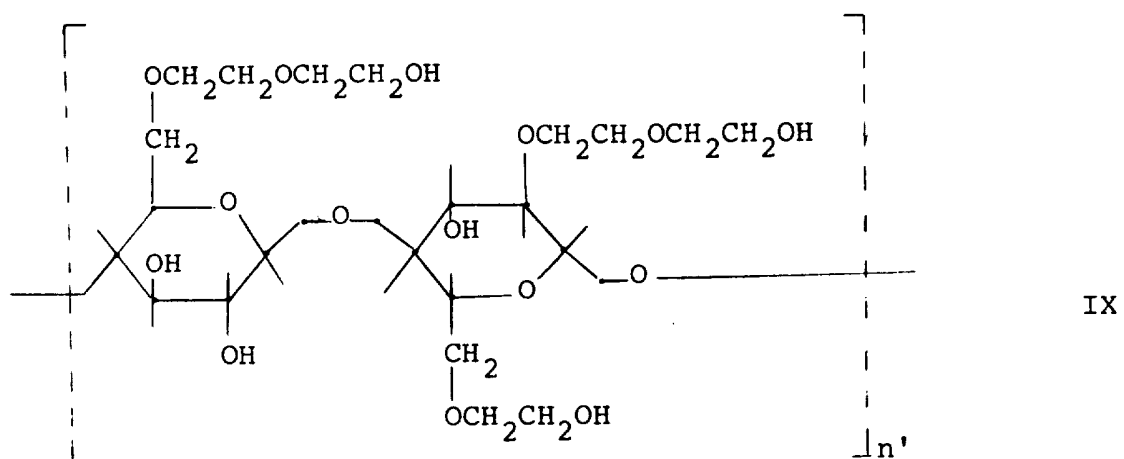


Kloraalialkoholaatit voivat myös reagoida joko A- tai B-tyyppisessä reaktiossa

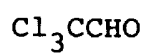
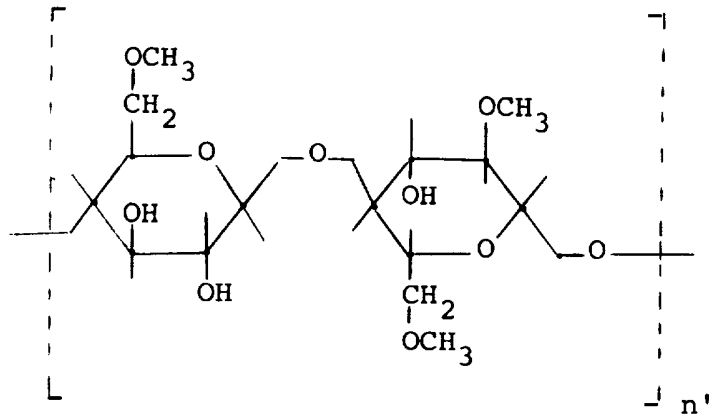


jossa Y^1 merkitsee samaa kuin edellä ja R^{11} on $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$ (n on 0-5).

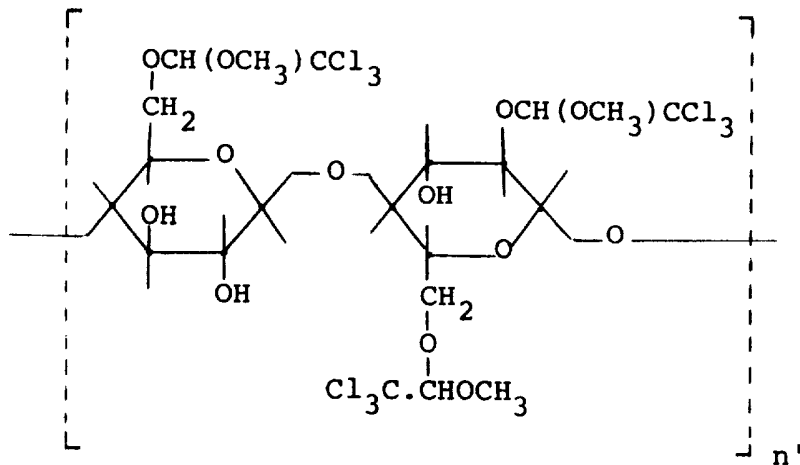
Esimerkki reaktiosta A on kloraalin ja hydroksietyyli-selluloosan IX reaktio.



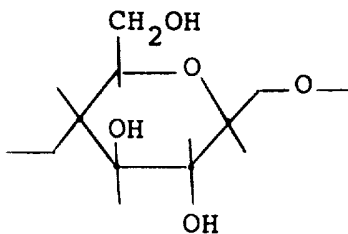
Esimerkki reaktiosta B on kloraalin ja metyyliiselluloosan
X reaktio.



X



On huomattava, että itse anhydroglukoosiyksikössä on kolme reaktiokykistä hydroksyyliiryhmää.



Reaktiossa tapahtuvien substituutioiden lukumäärä tunnetaan substituutioasteena. On huomattava, että kloraali reagoi myös modifioidun anhydroglukoosiyksikön sivuketjun hydroksyyli ryhmien kanssa. Käytännössä kloraali näyttää reagoivan kuvatus tyyppisten hydroksyyli ryhmien kanssa, jos molempia on läsnä, ja tässä selitysosassa kuvatut yhdisteet eivät rajoitu kloraalin reaktioiden lukumäärään tai hydroksyyli ryhmien tyyppiin, jonka kanssa reaktio tapahtuu yllä kuvatulla tavalla.

Koska kloraali näyttää ensisijaisesti reagoivan modifioidun anhydroglukoosin sivuketjuhydroksyyli ryhmien kanssa, kloraalin määrä, joka reagoi keksinnön mukaisesti uusiksi yhdisteiksi, riippuu reagoivan modifioidun anhydroglukoosiyksikön substituutioasteesta. Tämä määräytyy hydroksyyli ryhmien määrästä, jotka alkujaan on substituoitu anhydroglukoosiyksikössä, jolloin muodostuu modifioitu anhydroglukoosiyksikkö. Alkuperäisen anhydroglukoosiyksikön maksimisubstituutioaste on 3, mutta se voi olla mikä tahansa luku tähän arvoon saakka. Pitkäketjuisissa rakenteissa ketjun anhydroglukoosiyksikköjen substituoitujen hydroksyyli ryhmien määrä voi vaihdella ja siten keskimääräisen substituutioasteen ei tarvitse olla kokonaisluku. Kaupallisesti on saatavissa esim. hydroksietyyli selluloosa, jonka substituutioaste on 1,8, 2,5 tai muu. Kloraalin ja kuvattujen yhdisteiden reaktio voidaan suorittaa suspensioimalla tai liuottamalla hiilihydraatti- tai polysakkaridijohdannainen sopivaan vedetömään, inerttiin (kloraalin, hiilihydraatin tai polysakkaridijohdannaisen kanssa) liuottimeen. Lisätään riittävästi vedetöntä kloraalia reagoimaan tarvittavan hydroksyyli ryhmämäärän kanssa. Reaktioseosta sekoitetaan pystyjähdyttämällä ja haluttaessa tai tarvittaessa kuumentamalla. Näin muodostunut johdannainen eristetään suodattamalla, jos se on liukenematon, tai haihduttamalla kuiviin. Voidaan pestä reaktiossa käytetyllä liuottimella tai muulla sopivalla liuottimella, minkä jälkeen kuivataan. Sopivia liuottimia ovat kloroformi, hiilitetrakloridi, dimetyylisulfoksidi. Vedettömän kloraalin voidaan ensin antaa reagoida sopivan alkoholin kanssa kloraalialkoholaatiksi, jota sitten käytetään uusien yhdisteiden valmistamiseksi.

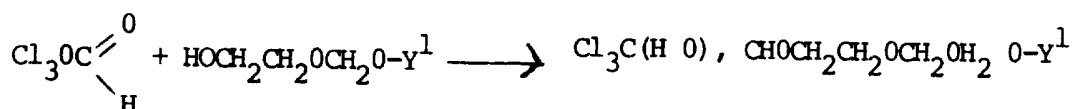
Keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat osoittautuneet hydrolysoituviksi helposti vesisuspensiossa kloraaliksi. Erityisesti hydroksietyyli selluloosiksi.

luloosajohdannaisen on havaittu halutulla tavalla antavan unta eläimille ja ihmiselle ilman ei-toivottuja sivuvaikutuksia. Annettaessa ihmiselle voidaan keksinnön mukaisesti valmistetuista johdannaisista valmistaa tabletteja tai kapseleita lisäämällä tarvittavia sideaineita, hajotusaineita, liukastusaineita ja juoksevuusaineita. Tällaisiin komponentteihin kuuluvat tärkkelykset, hartsit, talkki, stearaatit, silikaatit ja muut, jotka ovat alalla tunnettuja ja farmaseuttisesti hyväksyttäviä.

Seuraavassa kuvataan esimerkin vuoksi menetelmiä keksinnön toteuttamiseksi.

Esimerkki 1

Kuumennettiin pystyjäähdyttäen 5 g hydroksietyyliselluloosaa ja 5 g kloraalihydraattia 25 ml:ssa hiilitetrakloridia 10 minuuttia. Seos haihdutettiin puoleentilavuuteen ja suodatettiin. Jäännöstä pestiin dietyylieetterillä ja kuivattiin vakuuissa ja huoneenlämpötilassa. Tuotteen kloraalipitoisuus oli 46,5 % kloraalihydraatiksi laskettuna. Tässä tapauksessa kloraali reagoi ensisijaisesti sivuketjun hydroksietyylin kanssa.



jossa Y^1 merkitsee kuten yllä. Anhydroglukoosimolekyylin rengashiili-atomien hydroksyyli-ryhmät voivat myös jossain määrin reagoida samalla tavoin.

Vertailuesimerkki

Brittiläisen patenttijulkaisun n:o 1 046 612 mukaan.

Sekoitettiin 20 osaa dekstraania, keskimääräinen molekyylinpaine 9400, valmistaja Sigma London Chemical Company ja 100 osaa vedetöntä kloraalia, valmistaja Hopkins and Williams ja seosta kuumennettiin sekoittaen neljä tuntia 80°C :ssa ja tunti 90°C :ssa. Kuuma suspensio kaadettiin hitaasti ja sekoittaen 375 osaan bensiiniä (kiehumpiste $100-120^\circ\text{C}$) ja sekoitusta jatkettiin tuotteen kiinteytymiseen saakka. Sitten kiintotuotetta pestiin bensiinillä ja petrolieetterillä (kiehumpiste $40-60^\circ\text{C}$ ja) kuivattiin. Kuivattu kiintotuote oli vaalean ruskea ja sitä kuivattiin edelleen huoneenlämpötilassa vakuu-eksikkattorissa.

Tällä tavoin saatu yhdiste tai kompleksi analysoitiin tämän tyyppiselle yhdisteelle tavanomaisen menetelmän avulla, so. hydrolysoimalla natriumhydroksidilla. Tulosten mukaan tuotteessa oli 6,1 % kloraalihydraattia.

Valmistettiin kuvatulla tavalla yhdisteen tai kompleksin toinen näyte ja lisättiin vielä 100 osaa bensiiniä (kiehumispiste 100-120°C) reaktioseokseen, joka sisälsi dekstraania ja kloraania samassa suhteessa kuin yllä. Tämän reaktion tuote oli vaaleamman ruskea kuin tuote a) ja analyysin mukaan muodostuneessa yhdisteessä oli 6,5 % kloraalihydraattia. A:n mukaan valmistettu näyte analysoitiin Pirra'n ja Schiff'in menetelmän mukaan, jolla määritetään orgaanisen aineen kloori. Tulosten mukaan yhdisteessä tai kompleksissa oli 4,1 % klooria, joka vastasi 6,4 % kloraalihydraattia.

Kohdan A tuotetta tutkittiin myös infrapunaspektroskooppisesti ja näin saatua spektriä verrattiin alkuperäisen dekstraanin näytteestä saatuun spektriin. Oheisessa piirustuksessa verrataan saatuja spektrejä. Havaitaan, että kompleksin ja dekstraanin spektrit vastaavat hyvin läheisesti toisiaan. Jos mukana olisi ollut huomattava määrä kloraalihydraattia kokonaiskuva olisi ollut huomattavasti erilainen erityisesti mahdollisen kloorihuipun suhteen kohdassa 800 nm. Koska eroja ei ole havaittavissa kloraalin ja dekstraanin yhdistyminen on minimaalista.

Esimerkki 2

Sekoitettiin 20 g hydroksipropyylimetyyliselluloosaa ja 20 ml vedetöntä kloraalia 100 ml:ssa hiilitetrakloridia. Seosta kuumennettiin ja sekoitettiin vesihöyryhauteella tunti, jäähdytettiin, suodatettiin ja jäännös kuivattiin vakuuissa 40°C:ssa. Tuotteen kloraalipitoisuus oli 23,5 % kloraalihydraatiksi laskettuna.

Esimerkki 3

Suoritettiin esimerkin 2 synteesi käyttäen metyylietyyliselluloosaa hydroksipropyylimetyyliselluloosan asemasta. Tuote sisälsi 13,6 % kloraalia kloraalihydraatiksi laskettuna. Tämä on esimerkki yllä kuvatusta B-tyyppisestä reaktiosta.

Esimerkki 4

Synteesi toistettiin käyttäen selluloosaa kuumentaen pystyjäähdyttää kaksi tuntia ennen jäähdyttämistä, suodattamista ja kuivattamista. Muodostui tuote, joka sisälsi 4,58 % kloraalia kloraalihydraatiksi laskettuna.

Esimerkki 5

Suspendoitiin 20 g algiinihapon propyleeniglykoliesteriä 50 ml:aan hiilitetrakloridia ja lisättiin 20 g vedetöntä kloraalia. Seosta sekoitettiin vesihauteella 30 minuuttia, jäädytettiin, suodatettiin ja pestiin hiilitetrakloridilla 45°C:ssa. Saatiin tuote, joka sisälsi 45 % kloraalia kloraalihydraatiksi laskettuna. Tämä on esimerkki yllä kuvattujen VI tyyppisten yhdisteiden reaktiosta.

Esimerkki 6

Annettiin reagoida 3,2 g metanolia ja 14,7 g vedetöntä kloraalia kloraalimetanolaatiksi. Tämä tuote liuotettiin 100 ml:aan hiilitetrakloridia ja lisättiin 15 g hydroksietyyliselluloosaa. Seosta kuumennettiin pystyjäädyttään 15 minuuttia ja sitten liuotin haihdutettiin puoleent ilavuuteen. Seos suodatettiin, jäännöstä pestiin perusteellisesti dietyylieetterillä ja kuivattiin vakuumissa ja huoneenlämpötilassa. Tuotteen kloraalipitoisuus oli 47,1 % kloraalihydraatiksi laskettuna. Tämä on esimerkki kloraalialkoholaatin reaktiosta keksinnön yhdisteiden muodostamiseksi.

Esimerkki 7

Kloraali-hydroksietyyliselluloosajohdannaista	700 mg	tablettia
Etyyliselluloosaa	50 mg	kohti
Algiinihappoa	15 mg	"

Rakeistetaan ja puristetaan tableteiksi.

Esimerkki 8

Kloraali-hydroksietyyliselluloosajohdannaista	700 mg	tablettia
		kohti
Polyvinyyliasetaattia	50 mg	"
Maissitärkkelystä	70 mg	"

Rakeistetaan ja puristetaan tableteiksi.

Esimerkki 9

Kloraali-hydroksietyyliselluloosajohdannaista	350 mg
Hehkutettua piidioksidia	4 mg
Talkkia	4 mg
Laktoosia	22 mg

Lisätään koviin gelatiinikapseleihin.

Esimerkki 10

Yhdisteet voidaan suspendoida sopiviin maustettuihin, vedettömiin nesteisiin annettaviksi lapsille ja imettäväsille. Esim.

Hienoksi jauhettua kloraali-hydroksietyyli selluloosajohdannaista	200 mg
Anisöljyä	0,0025 ml
Sakkariinia	2 mg
Fraktioitua kookosöljyä	ad 5,0 ml
Viiden ml:n annos yllä olevaa seosta.	

Esimerkki 11

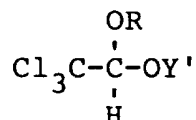
Yhdisteet voidaan formuloida maustetuiksi pastillirakeiksi seoksena farmaseuttisesti hyväksyttävien apuaineiden kanssa. Esim.

Kloraali-hydroksietyyli-selluloosajohdannaista	350 mg
Di-pac'ia (tavaramerkki tabletoimissokeri- seokselle)	745 mg
Appelsiini-jauhemakuainetta	2 mg
Viinihappoa	3 mg

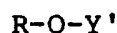
Yllä olevaa seosta 1100 mg annos tai puristettuna pastilliksi.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä hypnootteina käyttökelpoisten kloraalijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on peitetty maku ja joiden kaava on



jossa Y' on polysakkaridi, joka koostuu ketjusta, joka käsittää anhydroglukoosiyksiköitä tai modifioituja anhydroglukoosi- tai uronihappoyksiköitä, joissa substituentteina on sivuketjuja, jotka erottavat kloraaliosan polysakkaridiosasta vähintään kahden atomin välimatkan päähän, jotka atomit ovat hiili ja happi, ja R on -COCH₂OH. -(CH₂)_nO_xH, jossa n on 2-5 ja x on 1-7, -CH₂OSO₂X' tai -CH₂COOX', jossa X' on NH₄ tai maa-alkalimetallikationi, -(CCH₂)_nH, -(CH₂)_n(OH)_xY, joissa Y on -H tai -CH₃, n' on 1-7 ja x' on 1-12 ja OH-ryhmät ovat liittyneet hiiliatomeihin, t u n n e t t u siitä, että kloraali tai kloraalialkoholaatti saatetaan reagoimaan anhydroglukoosin ja/tai uronihapon kanssa, jonka kaava on



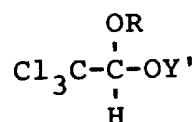
jossa Y' ja R tarkoittavat samaa kuin edellä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että anhydroglukoosi on modifioitu ja kloraali on sidottu vapaiden hydroksiryhmien välityksellä substituoituun anhydroglukoosiin tai uronihappoon.

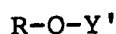
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että substituoitu anhydroglukoosi tai uronihappo on yksi tai useampi seuraavista: hydroksi-propyyli-metyyliselluloosa, hydroksi-propyyli-selluloosa, hydroksi-etyyli-metyyliselluloosa, hydroksi-etyyli-etyyli-selluloosa. hydroksi-etyyli-selluloosa, natriumkarboksime-toksi-hydroksime-tyyli-selluloosa, hydroksialkyyli-tärkkelys, alginihappo-estteri.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av kloralderivat, vilka är användbara såsom hypnotica och vilka har en dold smak och vilka har formeln



vari Y' är en polysackarid bestående av en kedja, vilken omfattar anhydroglukosenheter eller modifierade anhydroglukos- eller uronsyraenheter, vilka har såsom substituent sidokedjor, vilka skiljer kloraldelen från polysackariddelen på ett avstånd av minst två atomer, vilka är kol och syre, och R är $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}_x\text{H}$, vari n är 2-5 och x är 1-7, $-\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{X}'$ eller $-\text{CH}_2\text{COOX}'$, vari X' är NH_4 eller en katjon av en alkalisk jordartsmetall, $-(\text{CCH}_2)_n\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n$, $(\text{OH})_x\text{Y}$, vari Y är $-\text{H}$ eller $-\text{CH}_3$, n' är 1-7 och x' är 1-12 och OH-grupperna är bundna vid kolatomer, k ä n n e t e c k n a t därav, att kloral eller ett kloralalkoholat omsätts med anhydroglukos och/eller med en uronsyra med formeln



vari Y' och R har ovan angiven betydelse.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att anhydroglukosen är modifierad och kloralen är bunden vid den substituerade anhydroglukosen eller uronsyran via fria hydroxigrupper.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att den substituerade anhydroglukosen eller uronsyran utgörs av en eller flera av följande: hydroxipropylmetylcellulosa, hydroxipropylcellulosa, hydroxietylmetylcellulosa, hydroxietyletylcellulosa, hydroxietylcellulosa, natriumkarboximetoxihydroximetylcellulosa, hydroxialkylstärkelse, alginsyra-ester.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 753 976 (C 08 b 19/06),
3 615 649 (A 23 k 1/16).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer:

Chemical Abstracts vol 72 (1970) 56858q

" " vol 78 (1973) 73823r