
Octrooiraad



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8201439**

⑲ NL

⑤④ **Verbinding met perifere vasodilator activiteit, geschikt als huidprikkelend middel, werkwijze ter bereiding ervan en farmaceutische samenstellingen, die deze verbinding bevatten.**

⑤① Int.Cl.: C07D 213/80, A61K 31/455.

⑦① Aanvrager: Lab. Farmaco Biologico Crosara S.p.A. te Rome.

⑦④ Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

②① Aanvraag Nr. 8201439.

②② Ingediend 5 april 1982.

③② Voorrang vanaf 15 april 1981.

③③ Land van voorrang: Italië (IT).

③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 2119981 .

⑥② - -

④③ Ter inzage gelegd 1 november 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Verbinding met perifere vasodilator activiteit, geschikt als huidprikkelend middel, werkwijze ter bereiding ervan en farmaceutische samenstellingen, die deze verbinding bevatten.

- 5 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een verbinding met perifere vasodilator activiteit. Meer in het bijzonder heeft de onderhavige uitvinding betrekking op een nicotinezuurester met perifere vasodilator activiteit, die als huidprikkelend middel geschikt is.
- 10 Het gebruik van nicotinezuuresters als huidprikkelende middelen is sinds enige jaren tot algemene praktijk gekomen (zie Piantanida, Z.Physiol.Chem) 244, (1936) 56, Amerikaans octrooischrift 2.498.152 (1949); Backer, Br.J.Derm., 81, (1969) 60; Fountain, Br.J.Derm.81, (1969) 202; Dixon, Henderson Prescribers' J.13, (1973) 41.

Deze esters van nicotinezuur worden in het algemeen gebruikt bij concentraties van 1% tot 5%, in crèmes, en zalven voor verlichting van pijn bij spierreumatiek, spit, febsositis en dergelijke.

- 20 Gevonden werd nu, dat cycloheptylnicotinaat met de formule van het formuleblad, bruto formule $C_{13}H_{17}NO_2$, molecuulgewicht 219,29, een perifere vasodilatatie werking heeft en geschikt is als huidprikkelend middel.

- De verbinding van de onderhavige uitvinding wordt op geschikte wijze bereid door reactie van nicotinylnicotinechloride
25 hydrochloride met cyclopentanol in een geschikt watervrij organisch oplosmiddel, zoals bijvoorbeeld benzeen toluen, DMF, DMSO, pyridine bij aanwezigheid van een base, die in staat is de twee moleculen zoutzuur te neutraliseren, die
30 tijdens de condensatie reactie vrijkomen.

De volgende voorbeelden dienen om de onderhavige uitvinding beter toe te lichten.

Voorbeeld I.

- Aan een oplossing van 11,42 g (0,1 mol) cycloheptanol
35 in 200 ml water vrije benzeen worden 22,2 g (0,22 mol) triethylamine en vervolgens onder krachtig roeren en goed afzuigen 17,8 g (0,1 mol) nicotinylnicotinechloride hydrochloride in kleine hoeveelheden toegevoegd, waarbij zodanig tewerk wordt gegaan, dat de temperatuur niet boven 35°C komt.

Aan het einde van de toevoeging wordt het mengsel één uur onder terugvloeiing verhit, krijgt daarna de gelegenheid af te koelen, waarna de reactie wordt overgebracht naar een scheitrechter en enkele malen met water gewassen wordt om chloriden te doen verdwijnen, waarna gewassen wordt met een 5% 's oplossing van natriumwaterstofcarbonaat in water en daarna opnieuw met water tot neutraal.

De waterhoudende wasvloeistoffen worden verwijderd, het achterblijvende mengsel wordt boven watervrij natriumsulfaat gedroogd en de benzeenfase wordt verdampt, waarbij vrijwel quantitatief het cycloheptylnicotinaat met een goede zuiverheidsgraad verkregen wordt.

Een zeer zuiver produkt kan verkregen worden door de stof onder verminderde druk te rectificeren, welke stof in de vorm is van een enigzins strogeel gekleurde olie met een kookpunt van $170^{\circ}\text{C}/0,13\text{ kPa}$.

Voorbeeld II.

Een krachtig geroerde oplossing van 11,42 g (0,1 mol) cycloheptanol in 120 ml watervrije zuivere pyridine wordt met 17,8 (0,1 mol) nicotinylochloride gemengd, waarbij onder afzuiging tewerk wordt gegaan en de toevoeging van nicotinylochloride zodanig wordt geregeld dat de temperatuur niet boven 50°C komt. Aan het einde van de toevoeging wordt de reactiemassa 2 uren op dezelfde temperatuur gehouden. Vervolgens wordt deze gekoeld en in één liter bevroren water onder krachtig roeren gegoten.

De reactiemassa wordt enige tijd bewaard en vervolgens wordt de olie-achtige fase, die afgescheiden is, met diethylether geëxtraheerd. De water bevattende fase wordt verwijderd, de etherfase wordt afgescheiden, het oplosmiddel wordt verdampt en onder dezelfde omstandigheden zoals in voorbeeld I gegeven gedestilleerd, waarbij cycloheptylnicotinaat verkregen wordt met soortgelijke zuiverheidseigenschappen.

35	<u>Elementaire analyse</u>	C	H	N	O
	Berekend	71,20	7,81	6,39	14,59
	Gevonden	71,0	7,83	6,41	-
	<u>Farmacologisch activiteit</u>				
	<u>1. Acute toxiciteit</u>				

Deze wordt bij muizen door orale toediening onderzocht door middel van een maagproef bij toenemende doseringen van de verbinding van de onderhavige uitvinding na vooraf oplossingen van bekende concentraties te hebben bereid.

5 De LD₅₀ blijkt groter dan 3000 mg/kg te zijn.

2. Periferale vasodilatatie activiteit.

De verbinding van de onderhavige uitvinding wordt op periferale vasodilatatie activiteit onderzocht, door toepassing op het konijne-oor en daarna de intensiteit en
10 de duur van de vasodilatatie door middel van bekende proeven te meten.

Het cycloheptylnicotinaat heeft een effect van gelijke intensiteit, maar duurt ongeveer 50% langer dan de intensiteit, die veroorzaakt wordt door dezelfde hoeveelheid
15 cyclohexylnicotinaat, dat ter vergelijking wordt gebruikt.

Een verder oogmerk van de onderhavige uitvinding zijn de farmaceutische samenstellingen, die tezamen met geschikte, niet toxische, farmacologische inerte dragers, de verbinding van de onderhavige uitvinding in een voldoende
20 hoeveelheid bevatten om de symptomen van topicale ontstekingsomstandigheden te verlichten.

Volgens de onderhavige uitvinding kan het cycloheptylnicotinaat volgens de uitvinding in de vorm van een pommade, zalf, pasta of crème worden toegediend.

25 Deze farmaceutische vormen bevatten zoals bekend tezamen met de farmacologisch actieve stof, gebruikelijke dragers zoals bijvoorbeeld dierlijke of plantaardige vetten, wassen, paraffinen, zetmeelprodukten, tragacanthgom, cellulosederivaten, polyethyleenglycolen, polysiloxanen,
30 bentoniet, kiezelzuur, talk en zinkoxide of mengsels daarvan.

Voorbeelden van farmaceutische samenstellingen.

A) pommade van normaal type.

35 cycloheptylnicotinaat 1 g
carbowax 2000 20 g

B) pommade van het sterke type.

cycloheptylnicotinaat 1 g
carbowasmengsel 20 g

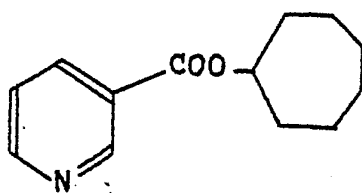
C O N C L U S I E S

1. Verbinding met perifere vasodilatatie activiteit met de formule van het formuleblad.

5 2. Werkwijze ter bereiding van de verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men nicotinylochloride hydrochloride met cyclopentanol omzet in een geschikt organisch oplosmiddel bij aanwezigheid van een base.

10 3. Farmaceutische samenstelling, in het bijzonder voor de behandeling van topicale ontstekingsomstandigheden, met het kenmerk, dat de samenstelling een voldoende hoeveelheid van de verbinding volgens conclusie 1 voor het verzachten van de symptomen van topicale ontstekingsomstandigheden bij de mens tezamen met geschikte niet toxische, farmacologisch inerte dragers bevat, geschikt
15 voor de bereiding van pommades, zalven, pasta's of crèmes.

=====



8201439