



267152

267152

PATENTE
DE
INVENCIÓN

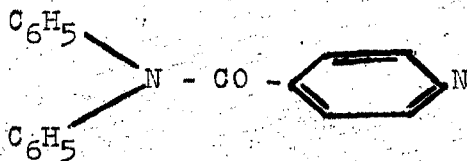
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA N,N-DIFENIL-
-ISONICOTINAMIDA", a favor de la firma italiana SOCIETA
FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en Largo Guido Donegani
1-2, MILAN (Italia).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un nuevo producto
químico dotado de actividad sobre el sistema nervioso
central y a un procedimiento para su preparación. Más
particularmente, se refiere a la N,N-difenilisonicoti-
namida de la fórmula estructural siguiente:

5.



267152



que puede emplearse terapéuticamente como tranquilizador.

En el curso de 10 años, desde que se introdujeron en terapéutica la clorpromazina, la reserpina y el mepro-

5. bamato, se han abierto un nuevo campo de agentes terapéuticos, llamados tranquilizadores o psicomiméticos y

actúan sobre el sistema nervioso central y en consecuencia se ha creado en los laboratorios una ciencia experimental casi nueva, la psicofarmacología. Sin embargo,

el proceso de selección llevado a cabo para la mayor

10. parte de las drogas en uso se ha vuelto difícil en este caso por la rápida introducción en el mercado farmacéutico de varias sustancias de acción tranquilizante.

En efecto, algunas estadísticas señalan los daños ocasionados por los tranquilizadores si se administran

15. en grandes dosis y por tiempo prolongado (alteraciones del sistema digestivo y de la eficiencia muscular,

diversas manifestaciones cutáneas) y los efectos colaterales que a veces irrogan (perturbaciones del sistema

vascular en general, fiebre, perturbaciones del sistema

20. nervioso con signos de excitación, etc.).

Ahora se ha descubierto que la N,N-difenil-isonicotinamida, en comparación con todas las otras

drogas empleadas en terapéutica con acción tranquilizante, tienen la sorprendente característica de carecer

25. de acción sobre el sistema nervioso vegetativo, de carecer de acción relajadora de la musculatura por

bloqueo de las interneuronas de la médula espinal y de carecer de acción hipnótica. Además, la N,N-difenil-

30. -isonicotinamida presenta una acción tranquilizante superior a la de muchos tranquilizadores que ya se usan

267152



en terapéutica, muestra poca toxicidad aguda y no causa efectos tóxicos de ninguna clase incluso después de administración prolongada.

5. El producto de este invento, tanto como base libre en forma sólida o en suspensión que como salificado en solución acuosa con ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido tartárico, etc., es sumamente útil en terapéutica para el tratamiento de la ansiedad neurótica y del insomnio que se presenta a menudo en las formas de ansiedad y en las agitaciones psíquicas del paciente normal.

10. La estructura química de la N,N-difenil-isonicotinamida difiere completamente de la de otros tranquilizadores conocidos (derivados fenotiazínicos, Rauwolfia y derivados, derivados de propandiol, derivados de difenilmetano, etil-crotonil-urea, metatiazanonas, dicetodietilmetilpiperidina, etilfenilglutarimida, etc.), y las propiedades farmacológicas de los productos químicamente análogos no hacían presentir esa actividad.

15. La N,N-difenil-isonicotinamida se prepara, con gran rendimiento, haciendo reaccionar clorhidrato bruto de cloruro de ácido isonicotínico (de preferencia preparado por cloración del ácido isonicotínico con cloruro de tionilo) con difenilamina disuelta en un disolvente orgánico inerte, tal como el dioxano, en presencia o no de aminas terciarias tales como la piridina.

20. La reacción se desarrolla también a temperatura

30.



7152

4

- fría, pero es mejor proceder a 80°-100° durante algún tiempo (de preferencia durante 1 hora). El clorhidrato de N,N-difenil-isonicotinamida formado por esa condensación, se aísla eliminando el disolvente; luego se le disuelve en agua y se le trata con álcali, tal
5. como carbonato, bicarbonato o hidróxido de sodio o de potasio, de preferencia hasta reacción alcalina. La N,N-difenil-isonicotinamida que se precipita del medio acuoso, se separa y se purifica. El método de purificación preferido consiste en disolver la base libre
10. bruta en agua acidulada caliente, en decolorar luego con carbón y por último enfriar y neutralizar con un álcali.
- La N,N-difenil-isonicotinamida puede ser
15. transformada en las soluciones acuosas de sus sales, tales como el clorhidrato, el sulfato, el fosfato, el tartrato o el citrato, por disolución de la base libre en las soluciones acuosas de los ácidos correspondientes.
20. La N,N-difenil-isonicotinamida es un polvo microcristalino blanco, estable tanto frente a la acción del calor como a la de la luz; se administra de preferencia por vía oral, en forma de píldoras, pastillas, cápsulas, suspensiones u otras formas apropiadas particularmente para la administración, oral con una cantidad
25. importante de excipiente farmacéutico o diluyente sólido o líquido. Tales excipientes o diluentes farmacéuticos pueden ser almidón, lactosa, talco, estearato de magnesio, pectinas, gelatinas, etc. El porcentaje de ingrediente
30. activo puede variar según la forma farmacéutica particular; en general, las composiciones farmacéuticas más convenientes

267152



tes contienen de 0,5 a 80% de N,N-difenil-isonicotinamida. Las composiciones farmacéuticas que contienen N,N-difenil-isonicotinamida en mezcla con uno o más productos terapéuticamente activos, se incluyen también en este invento.

5. Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar el invento sin limitarlo en ningún aspecto.

E J E M P L O 1.

N,N-difenil-isonicotinamida

10. El clorhidrato bruto de cloruro de ácido isonicotínico (que se obtiene por cloración de 50 g de ácido isonicotínico con 180 cc de SOCl_2 en reflujo durante 1 hora aproximadamente y evaporación consecutiva del exceso de SOCl_2) se disuelve en 180 cc de dioxano y 60 cc de piridina anhidra. A la solución anterior
15. se añaden 60 g de difenilamina disueltos en 90 cc de dioxano y se calienta en baño de agua durante 1 hora. Se elimina el disolvente en vacío y se amasa el residuo con solución acuosa al 10% de Na_2CO_3 hasta reacción alcalina (unos 650 cc). El producto, de color blan-
20. cusco, se filtra, se lava con agua y se seca. Rendimiento: 90 g de N,N-difenil-isonicotinamida bruta, que funde a 162-165°C. El producto bruto anterior se disuelve en 4 litros de agua caliente y se añade HCl concentrado hasta disolución completa (unos 80-85 cc).
25. Luego se hierve la solución con carbón decolorante, se filtra a temperatura caliente, se enfría y se neutraliza con una solución acuosa al 10% de Na_2CO_3 .
30. El producto, de color blanco, se filtra, se lava con agua y se seca. Se obtienen 80 g de N,N-difenil-isonicotinamida pura, que funde a 164-166°C.



267152

EJEMPLO 2.

Farmacología de la N,N-difenil-isonicotinamida

5. La N,N-difenil-isonicotinamida se ha administrado por vía oral, intravenosa o intraperitoneal en forma de suspensión en una solución al 5% de goma arábiga. La dosis tranquilizante de N,N-difenil-isonicotinamida se ha determinado en el ratón según Ensayo Beeman (Physiol, Zool, 20, 1947, pág. 273) y en la rata el Ensayo Jacobsen (Acta Pharm. Toxicol. 11, 1955, pág. 135).
10. La "dosis tranquilizante para el ratón" (o sea la cantidad de droga, expresada en mg/kg, capaz de abolir las actitudes evidentes de hostilidad violenta mostradas por un animal colocado en la misma sala con otro, en el 50% de las parejas de ratones machos adultos tratados) es de 75 mg/kg (vía intraperitoneal).
15. La "dosis tranquilizadora para la rata" (o sea la dosis de droga, expresada en mg/kg, capaz de abolir los signos evidentes de agitación violenta y tensión en los intervalos entre un estímulo doloroso y el siguiente, en el 50% de las ratas tratadas) es igual a 180 mg/kg (vía intraperitoneal).
20. La actividad tranquilizadora de la N,N-difenil-isonicotinamida, comparada con la de algunos tranquilizantes que se hallan en el mercado, es igual a unas 8 veces la de la mefesina y del mismo orden que la del meprobamato; en comparación con el meprobamato, la N,N-difenil-isonicotinamida no presenta ninguna propiedad de relajación muscular.
25. La N,N-difenil-isonicotinamida despliega una buena acción potenciadora de la narcosis barbitúrica.
- 30.



26715

En efecto, la "dosis potenciadora en el ratón" (o sea la cantidad de droga, expresada en mg/kg, que cuando se inyecta 30 minutos antes de una dosis -un poco inferior a la dosis activa mínima- de sal sódica del ácido

5. 5-etil-5-(1-metil-butil)-tiobarbitúrico logra causar la desaparición de los reflejos estabilizadores en el 50% de los ratones tratados) es igual a 20 mg/kg (vía intraperitoneal).

10. La dosis hipotermizante (o sea la cantidad de droga, expresada en mg/kg, capaz de producir en los ratones o en las ratas un descenso de la temperatura rectal de 1 grado Celsius cuando se mantienen animales a temperatura ambiente de 22°C) es igual a 45 mg/kg (ratón) y a 50 mg/kg (rata). Este efecto hipotermizante dura unos 90 minutos. La relación entre la dosis hipotermizante administrada por vía oral y la administrada por vía intraperitoneal es de 8.

15. La dosis letal (o sea la cantidad de droga, expresada en mg/kg, que en administración intraperitoneal es capaz de matar en 48 horas el 50% de los animales tratados) equivale a 600 mg/kg en el ratón y a más de 1000 mg/kg en la rata.

20. Las dosis de 400 mg/kg en el ratón y de 900 mg/kg en la rata no causan abolición de los reflejos estabilizadores.

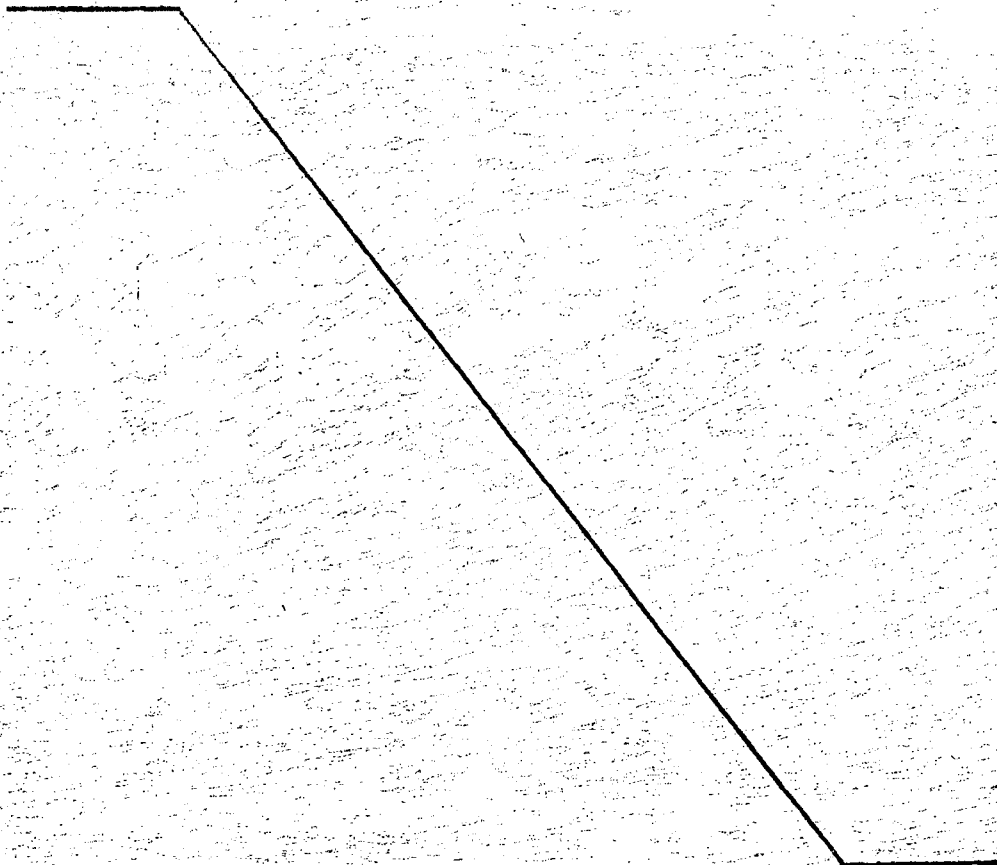
25. La N,N-difenil-isonicotinamida, administrada oralmente en perros, a dosis de 100 mg/kg diarios durante 30 días, no causa alteraciones en la crisis hemática ni en las funciones hepáticas y renales.

267152



5. La N,N-difenil-isonicotinamida, administrada tanto intravenosa como intraperitonealmente a dosis de 100 mg/kg en perros bajo narcosis por ácidos 5,5-dialilbarbitúrico, no modifica la presión sanguínea arterial, el ritmo y la amplitud de la respiración ni las respuestas vasculares a la adrenalina, la acetilcolina y la histamina.

10. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, realizarse con los medios y aparatos más convenientes, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.





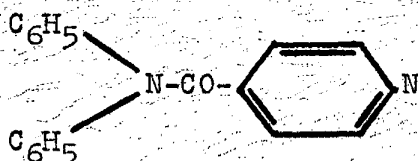
267152

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente italiana Nº 8021/60 del 5 de mayo de 1.960.

5. 1. Procedimiento para la preparación de la N,N-difenil-isonicotinamida, caracterizado por el hecho de condensarse el clorhidrato de cloruro de ácido isonicotínico con difenilamina en un disolvente inerte orgánico tal como el dioxano, en presencia o no de aminas terciarias, tales como la piridina, de preferencia a 80-100°C, y aislarse la N,N-difenil-isonicotinamida, en forma conocida, de la mezcla reaccional.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el resultado del mismo es la N,N-difenil-isonicotinamida de la fórmula estructural siguiente:



15. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, en el cual se prepara una composición farmacéutica en forma de pastilla, píldora, cápsula, suspensión u otra forma particularmente apta para la administración oral, útil para la terapéutica de los casos de ansiedad y tensión
20. y carente de efectos colaterales y/o manifestaciones tóxicas, caracterizada por el hecho de contener como ingrediente activo

267152^{a4}



la N,N-difenil-isonicotinamida en cantidad significativa, variable de 0,05 a 5%, con un excipiente de diluyente sólido.

4. Procedimiento para la preparación de la N,N-difenil-isonicotinamida.

5.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diez páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 4 de mayo de 1.961.

p. a.

10.

JAI ME ISE RN MITALLES
P. P.

R/pp.
tr:sb.