



ESPAÑA

19	ES	21	458604	20	AT
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			9-5-77		

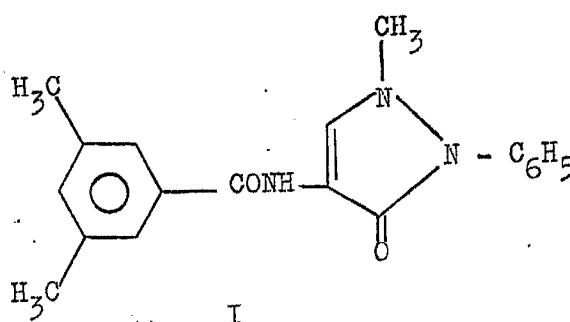
PATENTE DE INVENCION

P.- 65.477

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "UN METODO PARA PREPARAR 4-(3,5-DIMETILBENZOLIL)-AMINO-2,3-DI METIL-1-FENIL-3-PIRAZOLIN-5-ONA".		
71 SOLICITANTE (S) LABORATORIOS MADE, S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Avenida de Burgos, Km. 5,850, Madrid. 34. España.		
72 INVENTOR (ES) CRISTOBAL MARTINEZ ROLDAN, MIGUEL FERNANDEZ BRAÑA, JOSE MARIA CASTELLANO BERLANGA y FERNANDO RABADAN PEINADO.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

LFG

1 El presente invento tiene por objeto la producción industrial del compuesto 4-(3,5-dimetilbenzoil)-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolín-5-ona que posee propiedades analgésicas y que tiene la fórmula



que presentan un marcado interés farmacológico.

El método de síntesis de este compuesto está fundamentado en la reacción de un derivado activado del ácido 3,5-dimetilbenzoico, como los haluros o anhídridos del mismo con la 4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolín-5-ona, en el seno de un disolvente apropiado, que puede ser una base orgánica terciaria como captador de ácidos. El producto de reacción se vuelca sobre agua acidulada, se extrae con un disolvente y se seca. Por destilación del disolvente se llega a un sólido que se cristaliza y purifica mediante un disolvente adecuado, de la forma habitual.

A continuación se indica un ejemplo no limitativo del alcance del presente invento.

25

Ejemplo

A 10,3 g (0,05 moles) de 4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolín-5-ona disueltos en 50 ml de piridina anhidra, se le agregan, poco a poco y con agitación 8,4 g

30

1 (0,05 moles) de Cloruro de 3,5-dimetilbenzoilo. El sólido
 pastoso formado en la reacción, una vez frío, se trata con
 agua acidulada con ClH y se extrae con eter. La fase etérea
 se lava con agua y se seca con sulfato magnésico anhidro.
 5 Una vez filtrado el desecante, se evapora a vacío el eter
 y el residuo se cristaliza en ciclohexano. Se obtienen
 14,2 g (85%) de la 4-(3,5-dimetilbenzoil)-amino-2,3-dimetil-
 -1-fenil-3-pirazolín-5-ona de PF = 213-214°C (sin corregir).

10 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DEL PRODUCTO DEL INVENTO

El producto del invento ha sido comparado con la
 4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolín-5-ona, también co-
 nocida como 4-aminoantipirina, dotado de propiedades anal-
 15 gésicas.

A - TOXICIDAD AGUDA.- Realizada en ratones, según la téc-
 nica de Litchfield-Wilcoxon, administrado los productos a
 volúmen constante. Los resultados están en la tabla I.

20 TABLA I

Productos	Vía de Administra- ción	DL (mg/Kg) 50
I	Oral	> 2000
I	Intraperitoneal	1217,7
4-aminoantipirina	Oral	1297,5
4-aminoantipirina	Intraperitoneal	1299,5

B - ACTIVIDAD ANALGESICA .- Se ha probado la actividad analgésica según la técnica del Wrighting test, administrando los productos por vía oral o intraperitoneal a 50 mg/Kg. Los tiempos de actuación de los fármacos han sido 60 y 30 minutos para cada técnica, respectivamente. Los resultados están en la Tabla II.

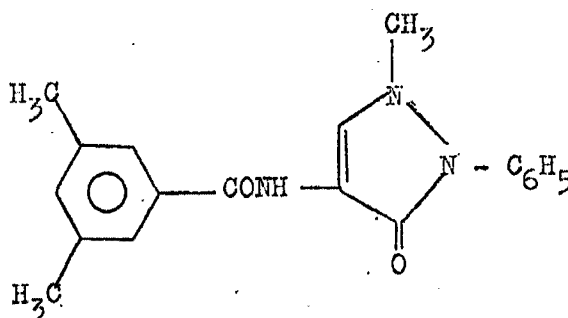
TABLA II

Productos	Vía	Nº de retorcimientos - \pm S.E.M. x	Significación Diferen. Controles 4-aminoanti- pirina		% Activi- dad
Control	---	42,5 \pm 3,106	---	---	---
I	Oral	34,89 \pm 2,563	N.S.	p < 0.0005	17,9%
I	i.p.	16,89 \pm 1,961	P < 0.00005	N.S.	60,2%
4-amino antipi- rina	oral	15,55 \pm 1,780	P < 0.00005	---	63,4%
4-amino antipi- rina	i.p.	12 \pm 1,972	P < 0.00005	---	71,8%

REIVINDICACIONES

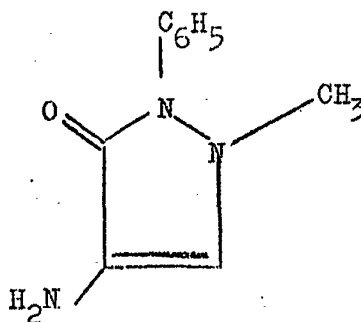
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un método para preparar 4-(3,5-dimetilbenzoil)-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolín-5-ona de fórmula



I

caracterizado por hacer reaccionar un derivado activado del ácido 3,5-dimetilbenzoico, como los haluros o anhídridos del mismo, con la 4-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolín-5-ona, de la fórmula



en el seno de un disolvente apropiado, que puede ser una base orgánica terciaria como captador de ácidos, seguido de tratamiento con agua acidulada y extracción con un disolvente idóneo, que por secado y evaporación del disolven

ME

1 te deja un residuo que cristaliza en el seno de un disolvente adecuado.

5 2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el derivado activado del ácido es el Cloruro.

3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el disolvente que se utiliza para la reacción es la piridina.

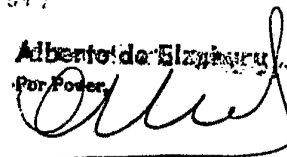
10 4ª.- Un método para preparar 4-(3,5-dimetilbenzoil)-amino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

15 Madrid, 07 MAY 1977

P.A. Alberto de Elzaburu
Por Poder



20

25

CR. 

30