

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

2 472 565

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 80 23843**

(54) N-[isopropyl-4 méthyl-2 phényl-1 pyrazolone-5 yl-3) méthyl] acétoxy-2 benzamide, procédé pour le préparer, et médicaments qui le contiennent.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 231/26; A 61 K 31/625.

(22) Date de dépôt..... 7 novembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 9 novembre 1979, n° 144325/79.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 27 du 3-7-1981.

(71) Déposant : Société dite : TOHO PHARMACEUTICAL CO., LTD, société de droits japonais, résidant au Japon.

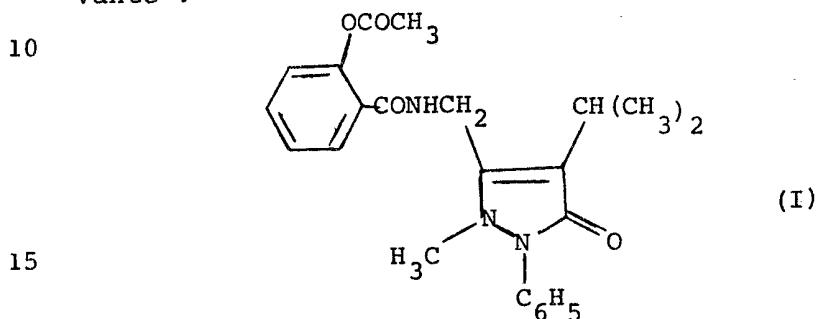
(72) Invention de : Shinichiro Aonuma.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Armengaud Jeune, Casanova, Akerman, Lepeudry,
23, bd de Strasbourg, 75010 Paris.

La présente invention concerne l'aspirine-isopropylantipyrine, c'est-à-dire le N-(propyl-3'a phénazonyl) acétoxy-2 benzamide, composé qui n'a encore jamais été décrit dans la littérature. Elle concerne également un procédé pour le préparer et son utilisation comme analgésique, antipyrrétique et anti-inflammatoire.

L'invention concerne plus précisément l'aspirine-isopropylantipyrine répondant à la formule suivante :



un procédé pour préparer le composé de formule (I) et son utilisation à des fins médicinales.

20 L'aspirine, ou acide acétylsalicylique,
est largement utilisé comme agent antipyrrétique, analgésique
et anti-inflammatoire relativement sûr. Elle a toutefois
l'inconvénient d'exercer une action ulcérogène sur l'estomac et, à cause de cela, d'entraîner des nausées, une
25 perte de l'appétit et parfois même des troubles gastriques, tels que l'ulcère peptique, des hémorragies stomacales etc... . C'est surtout lorsque l'aspirine est administrée à des doses élevées, par exemple pour le traitement de maladies rhumatismales, qu'il faut prendre
30 des précautions contre les troubles gastriques imputables à l'ingestion d'aspirine. En outre l'aspirine est hygroscopique et non seulement elle est décomposée par l'humidité mais encore, lorsqu'elle est mélangée avec d'autres médicaments, par exemple d'autres préparations
35 antipyrrétiques et analgésiques, elle s'humecte et se colore parfois.

Le présent inventeur avait déjà trouvé que la toxicité de l'isopropylantipyrine, substance antipyrétique et analgésique du type de la pyrazolone, pouvait être abaissée et sa stabilité être augmentée sans diminution de son activité antipyrétique et de son activité analgésique par introduction d'un substituant sur le radical méthyle occupant la position 3 de l'isopropylantipyrine.

Les recherches ultérieures du présent inventeur l'ont amené à découvrir qu'en introduisant un radical acétylsalicylamide dans le radical méthyle en position 3 on obtient un composé nouveau dont il n'est pas fait mention dans la littérature, et que ce composé peut être synthétisé avec un bon rendement par un procédé simple.

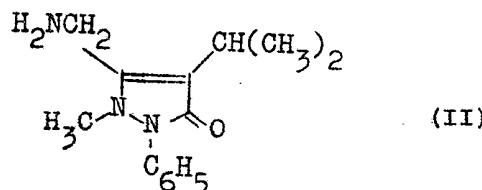
Il a également trouvé que ce nouveau composé, qui peut être représenté par la formule (I) (voir ci-dessus), non seulement à des effets analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires supérieurs mais encore présente à un bien moindre degré les activités générales de troubles gastriques dont fait preuve l'aspirine et les effets secondaires des antipyrétiques et analgésiques du type de la pyrazolone. En outre il n'est pas hygroscopique. Il s'agit donc d'un composé hors de pair, qui a une bonne stabilité.

La présente invention a donc pour objet un composé répondant à la formule (I) (voir ci-dessus), un procédé pour le préparer ainsi qu'un médicament qui en renferme.

La description qui suit fera mieux comprendre l'objet et les avantages de la présente invention.

On peut préparer l'aspirine-isopropylantipyrine de formule (I) qui fait l'objet de l'invention en faisant réagir la phényl-1 méthyl-2 aminométhyl-3 isopropyl-4 pyrazolone de formule

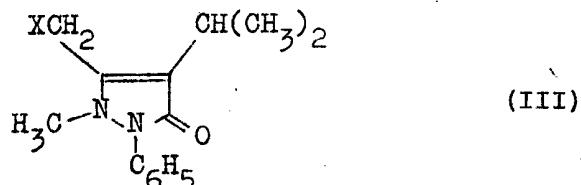
3



soit avec l'acide acétylsalicylique soit avec un dérivé réactif de cet acide.

Le composé de formule (II) peut être obtenu par réaction d'un composé répondant à la formule

10



15

dans laquelle X représente un halogène, avec l'hexaméthylène-tétramine, puis hydrolyse du produit et réaction du produit d'hydrolyse avec l'ammoniac. L'halogène X présent dans la formule (III) est par exemple Cl, Br ou I.

20

La réaction entre le composé de formule (III) et l'hexaméthylène-tétramine peut être effectuée dans un solvant, de préférence inerte, par exemple dans le chloroforme, à température élevée, de préférence à la température du reflux. Il convient de choisir judicieusement le rapport molaire des partenaires réactionnels. Par exemple, l'hexaméthylène-tétramine peut être utilisée en une quantité d'environ 1,0 à 1,2 mole par mole du composé III.

25

Après avoir fait réagir l'hexaméthylène-tétramine avec le composé de formule (III) de la manière décrite ci-dessus on hydrolyse le produit réactionnel. Pour cela on a de préférence recours à la technique de l'hydrolyse acide. Les acides qui peuvent être utilisés sont notamment des acides minéraux, tels que l'acide chlorhydrique. L'hydrolyse peut être effectuée dans un milieu aqueux, à une température comprise par exemple

entre environ 10 et 25°C.

La réaction entre le produit ainsi obtenu et l'ammoniac peut être effectuée en présence d'un solvant inerte approprié, tel que le chloroforme, par insufflation 5 d'ammoniac gazeux dans le mélange réactionnel. La réaction peut être effectuée à une température comprise par exemple entre environ 0 et 20°C. On choisira comme il convient la quantité et le débit de l'ammoniac gazeux insufflé. On en utilisera par exemple une quantité suffisante pour former, par enlèvement de XH entre 10 X et l'ammoniac, un radical H_2N-H_2C- à la place du radical $X-H_2C-$ du composé de formule (III). On peut faire réagir le composé de formule (II) ainsi obtenu, directement, avec l'acide acétylsalicylique ou avec un dérivé 15 réactif de cet acide, mais il est préférable de le purifier avant de le soumettre à cette réaction. La purification peut être effectuée par les moyens que l'on veut, par exemple par chromatographie.

On peut également, pour préparer le composé 20 de formule (II), faire réagir un composé de formule (III) directement avec l'ammoniac. Cette réaction d'amination peut être effectuée par exemple à l'aide d'un alcool saturé d'ammoniac gazeux. L'éthanol et le méthanol sont des exemples d'alcools utilisables dans ce mode de préparation. En pratique on pourra par exemple saturer l'éthanol 25 d'ammoniac gazeux, ajouter l'isopropyl-antipyrine-Br de formule (III) et agiter le mélange à la température ambiante pendant 2 heures.

Pour préparer l'aspirine-isopropyl-30 antipyrine de formule (I) qui fait l'objet de la présente invention on peut faire réagir le composé de formule (II), obtenu comme il vient d'être dit, avec l'acide acétylsalicylique ou avec un dérivé réactif de cet acide. Comme dérivés réactifs de l'acide acétylsalicylique on mentionnera par exemple les halogénures de cet acide, tels que le 35 chlorure et le bromure ; l'anhydride de l'acide ; et les

esters, tels que les esters dérivant d'alcools inférieurs (par exemple l'ester p-nitrophénylique ou l'ester N-phthalimidique).

La réaction peut être effectuée dans
5 un solvant inerte approprié, par exemple dans le chloroforme. Elle est de préférence exécutée en présence
d'un carbodiimide, tel que le dicyclohexyl-carbodiimide,
selon la méthode qui est connue en soi dans la synthèse
des peptides. On choisira convenablement le rapport moléculaire des partenaires réactionnels. Par exemple, l'acide acétylsalicylique, ou son dérivé réactif, pourra être utilisée en une quantité d'environ 1,0 à 1,2 mole par mole du composé de formule (II). L'aspirine-isopropyl-antipyrine de formule (I) ainsi obtenue peut être purifiée par exemple par chromatographie.

Le nouveau composé de formule (I), dont la préparation vient d'être décrite, a des effets analgésiques, antipyrrétiques et anti-inflammatoires supérieurs, et en outre il n'a pas, si ce n'est à un degré bien moindre, l'activité ulcérogène sur la muqueuse gastrique et l'hygroscopicité dont fait preuve l'aspirine. De plus, ses effets secondaires sont atténués par rapport à ceux que l'on observe avec les dérivés de la pyrazolone ayant une activité antipyrrétique et analgésique. Il est donc clair que l'aspirine-isopropyl-antipyrine de formule (I) est une substance extrêmement intéressante en tant qu'analgésique, antipyrrétique et anti-inflammatoire.

La présente invention a donc également pour objet un médicament renfermant, en des quantités efficaces du point de vue pharmaceutique, l'aspirine-isopropylantipyrine de formule (I) et un excipient ou diluant acceptable du point de vue pharmaceutique.

On pourra utiliser les excipients et diluants liquides ou solides les plus divers. On citera par exemple, comme excipients ou diluants solides, le

le lactose, l'amidon, le dérivé sodique de la carboxyméthylcellulose (CMC), le stéarate de magnésium et le glucose, et, comme excipients ou diluants liquides, le propylène-glycol, le mucilage d'acacia, la CMC sodique en solution et l'éthanol. On peut également ajouter divers autres adjuvants auxquels on a ordinairement recours dans les médicaments.

La composition pharmaceutique de la présente invention peut être présentée sous diverses formes pour l'administration orale, telles que poudres, granulés, pilules, tablettes, pilules enrobées de sucre, capsules, solutions et suspensions, et sous des formes pour l'administration extrabuccale, telles que des préparations injectables et des suppositoires.

On choisira convenablement la quantité de l'ingrédient actif de formule (I) dans le médicament de l'invention. Par exemple on en utilisera une quantité d'environ 10 à 100 % en poids, de préférence d'environ 20 99 % en poids par rapport au poids du médicament. L'ingrédient actif de formule (I) peut également être administré seul au lieu de l'être sous la forme d'une composition.

Le médicament de l'invention peut contenir diverses autres substances médicamenteuses, telles que des substances antipyrrétiques-analgésiques (amino-pyrine, antipyrine) et du bicarbonate d'ammonium. Le composé de formule (I) conforme à l'invention a l'avantage de ne pas entraîner de troubles lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres substances médicamenteuses, étant donné que, par lui-même, il n'est pas hygroscopique et qu'il est stable.

Une méthode de traitement de patients nécessitant un traitement analgésique, antipyrrétique ou anti-inflammatoire consiste à administrer à ces patients l'aspirine-isopropylantipyrine de formule (I) conforme à l'invention.

Selon cette méthode, on peut administrer la composition pharmaceutique, sous une forme telle que décrite ci-dessus, ou le composé de formule (I) lui-même, en une dose d'environ 0,02 à 0,08 g par kg de poids corporel et par jour. Le médicament de l'invention peut être administré par différentes voies. C'est ainsi qu'il peut être présenté sous une forme administrable par la voie orale, sous une forme injectable ou sous une forme administrable par la voie parentérale (suppositoires par exemple).

On va maintenant décrire les essais portant sur les effets analgésiques, antipyrrétiques et anti-inflammatoires ainsi que sur la toxicité aiguë, effectués avec le composé de formule (I), c'est-à-dire l'aspirine-isopropylantipyrine (AIA), et, à titre de comparaison, sur l'aspirine elle-même, et on indiquera les résultats de ces essais.

(1) Activité analgésique :

On compte le nombre de contorsions que font des souris auxquelles on a administré une solution d'acide acétique par la voie intraperitoneale, et on calcule le taux d'inhibition par rapport au lot d'animaux témoin. Les composés à étudier sont administrés aux souris 30 minutes avant la solution d'acide acétique. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 1 (vide infra). On y voit que le composé de l'invention fait preuve d'une activité analgésique comparable à celle de l'aspirine.

On détermine en outre le temps de prolongation du seuil douloureux sur la queue de la souris, conformément à la méthode de D'Amour-Smith (J. Pharmacol. Exp. Ther. 72, 74 (1941)). Après avoir injecté à la souris, en sous-cutanée, le composé à essayer on expose la queue de la souris à la chaleur et on détermine le temps de prolongation du seuil douloureux. Les résultats obtenus sont représentés par des courbes sur la figure 1 du dessin annexé.

La courbe A correspond au lot témoin ; la courbe B_1 au lot qui a reçu 100 mg/kg d'AIA ; la courbe B_2 au lot qui a reçu 200 mg/kg d'AIA ; et la courbe C au lot qui a reçu 200 mg/kg d'aspirine. On observe une plus forte activité analgésique sur le lot auquel on a administré 200 mg/kg d'AIA que sur le lot auquel on a administré 200 mg/kg d'aspirine.

T A B L E A U 1
Activité analgésique

10

	Composé	Dose (mg/kg)	Nombre de contorsions	Inhibition (%)
	Témoin	0	32,2 \pm 3,7	-
15	AIA	50	22,1 \pm 3,3	31,4
		100	18,3 \pm 1,7	43,2
20	aspirine	50	17,2 \pm 4,0	46,6
		100	15,3 \pm 2,4	52,5

20 (2) Activité ulcérogène sur la muqueuse gastrique.

Juste après avoir ligaturé le pylore de rats à jeun on administre à ces animaux les composés à essayer, par la voie orale. Sept jours plus tard on procède à l'ablation des estomacs et on mesure les longueurs des lésions dans la portion glandulaire. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2A (vide infra).

Par ailleurs, juste après leur avoir administré un adjuvant, on administre aux rats pendant 30 21 jours, par la voie orale, 200 mg/kg du composé à essayer. Le 21ème jour on enlève l'estomac et on mesure les longueurs des lésions dans la portion glandulaire. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2B (vide infra).

T A B L E A U 2A

Activité ulcérogène sur la muqueuse gastrique
(rats dont le pylore a été ligaturé).

	Composé	Dose (mg/kg)	Longueur de la lésion stomacale (cm)
	AIA	100	0,11±0,09
10	aspirine	100	4,13±1,24

T A B L E A U 2B

Activité ulcérogène sur le muqueuse gastrique
(rats auxquels on a administré un adjuvant)

	Composé	Dose (mg/kg)	Longueur de la lésion stomacale (cm)
	témoin	0	0,05±0,048
15	AIA	200	0,04±0,031
20	aspirine	200	3,29±1,37*

*P < 0,05.

Ainsi que le montrent les résultats contenus dans les tableaux 2A et 2B précédents, les dommages causés à l'estomac par le composé de l'invention sont faibles ou inexistant. On peut ainsi voir que l'activité ulcérogène de l'aspirine sur l'estomac a pratiquement disparu.

(3) Activité anti-inflammatoire

On administre à des rats, par la voie sous-cutanée, les composés à essayer, et, 30 minutes plus tard, on leurs injecte en sous-cutanée, dans la pulpe du pied, une solution de carraghénine. On mesure le volume de la patte de derrière à des intervalles de temps déterminés après l'administration de la carraghénine et on calcule l'augmentation de volume subie par la patte. Cette augmen-

tation est nommée "taux d'enflure" et est exprimée en %.

Les résultats obtenus sont représentés sur la figure 2 :

la courbe A correspond au lot témoin, la courbe B₁ au

lot auquel on a administré 100 mg/kg d'AIA, la courbe B₂

5 au lot auquel on a administré 50 mg/kg d'AIA, la cour-

be C₁ au lot auquel on a administré 100 mg/kg

(0,56 millimole) d'aspirine et la courbe C₂ au

lot auquel on a administré 50 mg/kg d'aspirine.

Par ailleurs on administre un adjuvant,

10 par la voie sous-cutanée, dans la pulpe du pied de la patte arrière gauche seulement, et on administre quotidiennement pendant 21 jours 200 mg/kg par jour du composé à essayer. On mesure chaque jour le taux d'enflure des deux pattes arrières : la valeur obtenue est nommée :

15 "taux d'enflure" et est exprimée en %. Les résultats sont représentés sur la figure 3. Les diverses courbes correspondent aux cas suivants :

D₁ : pattes arrières gauches du lot témoin (adjuvant administré)

20 D₂ : pattes arrières droites du lot témoin (adjuvant non administré)

E₁ : pattes arrières gauches du lot ayant reçu l'AIA

25 E₂ : pattes arrières droites du lot ayant reçu l'AIA

F₁ : pattes arrières gauches du lot ayant reçu l'aspirine et

F₂ : pattes arrières droites du lot ayant reçu l'aspirine.

30 Ces résultats montrent que le composé de l'invention s'oppose à la formation de l'oedème par la carraghénine et qu'il a, sur l'arthrite provoquée par l'adjuvant, une action inhibitrice comparable à celle de l'aspirine.

(4) Activité antipyrétique.

Comme matière pyrogène on injecte aux rats, en intraveineuse, une suspension stérilisée d'*Escherichia coli* (1 oeillet de platine/2 ml de soluté physiologique, 5 0,5 ml /100 g) et, 2 heures plus tard, on injecte le composé à essayer en sous-cutanée. On prend la température des animaux toutes les heures avant et après l'injection du composé mis à l'épreuve.

Dans cet essai le composé de l'invention 10 déploie une activité antipyrétique lorsqu'il est administré, en sous-cutanée, à la dose de 100 mg/kg.

(5) Autres activités.

A une concentration de 100 µg/ml, le composé de l'invention inhibe la contraction induite, sur le 15 tractus intestinal excisé du rat, par l'histamine, l'acétylcholine et le chlorure de baryum.

(6) Toxicité aiguë.

Pour déterminer la toxicité aiguë de l'AIA 20 on se sert de souris mâles (ddy ; poids corporel : de 18 à 25 g) et on mesure la dose qui tue 50 % de la population animale (DL 50). Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 3. On y voit que la toxicité de l'AIA est extrêmement faible en comparaison de celle de l'aspirine.

T A B L E A U 3

Toxicité aiguë

Composé	DL ₅₀ (g/kg)		
	Voie orale	Voie sous-cutanée	Voie intrapéritonéale
AIA	>5,0	>5,0	3,67±0,07
aspirine	11,6±0,07	1,02±0,11	0,76±0,09

EXEMPLE 1 :

Préparation du composé.

(a) On ajoute 180 ml de chloroforme à 30,9 g (0,1 mole) de méthyl-2 bromométhyl-3 phényl-1 isopropyl-4 pyrazolone (III) et 14,7 g (0,105 mole) d'hexaméthylène-tétramine, et on chauffe le mélange à reflux pendant 2,5 heures. On chasse ensuite le chloroforme par distillation sous pression réduite, après quoi on ajoute 600 ml d'un mélange à parties égales d'éthanol et d'acide chlorhydrique et on agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 36 heures. L'hydrolyse terminée, on chasse le solvant par distillation sous pression réduite. On ajoute ensuite 500 ml de chloroforme et on insuffle de l'ammoniac gazeux dans le mélange.

On élimine par filtration le précipité de chlorure d'ammonium qui s'est formé. Après avoir concentré le filtrat sous pression réduite on ajoute du chloroforme et on répète cinq fois l'opération de concentration sous pression réduite afin d'éliminer l'ammoniac restant.

Ayant dissous le concentré obtenu dans 100 ml de chloroforme on verse la solution sur une colonne garnie de 1,4 litre de gel de silice (WAKOGEL C-200) et on élue par étapes avec du chloroforme et du méthanol. Plus précisément on fait usage successivement des éluants suivants:

chloroforme, chloroforme/méthanol (100:1), chloroforme/méthanol (50:1) et chloroforme/méthanol (20:1). On analyse ensuite les éluats par chromatographie sur couche mince Wakogel B-5, solvant de développement : chloroforme/méthanol (9:1) ; réactif coloré : vapeur d'iode, ninhydrine.

On recueille les fractions présentant seulement la tache à $R_f = 0,35$ et on les concentre sous pression réduite : on obtient ainsi 19,6 g de méthyl-2 aminométhyl-3 phényl-1 isopropyl-4 pyrazolone (II) sous la forme d'un produit huileux. Le rendement est de 80 %.

(b) On dissout 30,9 g de méthyl-2 bromométhyl-3 phényl-1 isopropyl-4 pyrazolone (III) dans 2000 ml

d'éthanol saturé d'ammoniac gazeux et on agite la solution à la température ambiante pendant 2 heures. Après avoir chassé le solvant par distillation sous pression réduite on sépare le mélange réactionnel et on purifie 5 par chromatographie sur une colonne de gel de silice en opérant comme sous (a) (cf. supra) : on obtient ainsi 9,8 g (rendement : 40 %) de méthyl-2 aminométhyl-3 phényl-1 isopropyl-4 pyrazolone (II).

(c) On dissout 14,4 g (0,08 mole) dans 400 ml de chloroforme, puis on refroidit la solution à 0°C. Cela fait, on ajoute à la solution 18,2 g (0,088 mole) de dicyclohexyl-carbodiimide et on agite ensuite le mélange pendant 30 minutes, après quoi on ajoute 19,6 g (0,08 mole) de méthyl-2 aminométhyl-3 phényl-1 isopropyl-4 pyrazolone (II) obtenue comme décrit ci-dessus sous (a) ou sous (b). On agite ensuite le mélange à la température ambiante pendant 24 heures. On élimine par filtration le précipité de dicyclohexylurée formé et on chasse le solvant par distillation 20 sous pression réduite.

On dissout le résidu dans 150 ml de chloroforme et on verse la solution obtenue sur une colonne garnie de 1,8 litre de gel de silice (WAKOGEL G-200) : on élue par étapes comme décrit ci-dessus au paragraphe 25 (a), en utilisant du chloroforme et du méthanol. On analyse les éluats par chromatographie sur couche mince /dans les mêmes conditions que sous (a) sauf qu'on utilise, comme réactif coloré, de la vapeur d'iode et de l'acide sulfurique/. On recueille les fractions présentant seulement la tache à $R_f = 0,52$ et on les concentre sous pression réduite. On purifie le concentré par cristallisation dans l'acétate d'éthyle et l'on obtient ainsi 25,4 g (rendement : 80 %) de N-(propyl-3a' phénazonyl) acétoxy-2 benzamide (I).

35 Ce produit se présente sous la forme de cristaux blancs bouillant à 140 - 141°C. Il est très

soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétone, moyennement soluble dans le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'eau. Dans la chromatographie sur couche mince (WAKOGEL B-5 ; réactif coloré : vapeur d'iode, acide sulfurique) il a une valeur Rf de 0,52 lorsqu'on utilise comme solvant de développement un mélange de chloroforme et de méthanol 9:1, et une valeur Rf de 0,23 lorsqu'on utilise l'éther comme solvant de développement.

10 Analyse élémentaire :

C	H	N
---	---	---

Calculé (%) pour
 $C_{23}H_{25}N_3O_4$: 67,81 6,14 10,32

Trouvé (%) : 68,82 6,07 10,29.

15 EXEMPLE 2 :

Formulations pharmaceutiques.

Comprimés :

Voici la composition d'un comprimé pesant 500 mg :

20	AIA	250,0 mg
	Amidon de maïs (excipient)*	120,0 mg
	Lactose (excipient)*	122,5 mg
	Hydroxypropyl-cellulose (liant)*	5,0 mg
25	Talc (lubrifiant)*	1,5 mg
	Stéarate de magnésium (lubrifiant)*	1,0 mg
	Total	500,0 mg

30 * Pharmacopée japonaise.

Granulés :

Les ingrédients suivants sont contenus, en les quantités indiquées, dans chaque gramme des granulés :

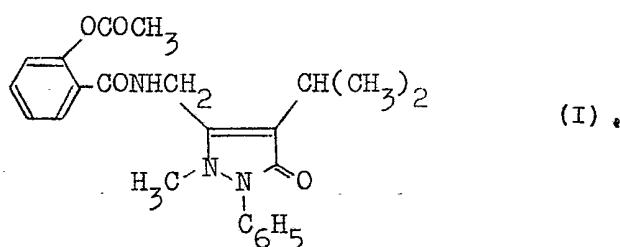
	AIA	500,0 mg
	Lactose (excipient)	250,0 mg
	Amidon de maïs (excipient)	200,0 mg
5	Cellulose cristallisée (broyeur à couronnes dentées)	30,0 mg
	Hydroxypropyl-cellulose (liant)	20,0 mg
10	Total	1000,0 mg.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Dérivé de l'aspirine et de l'antipyrine, en
l'espèce l'aspirine-isopropylantipyrine de formule

5

10

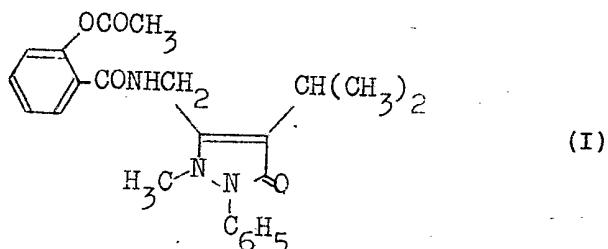


15

2.- Procédé de préparation de l'aspirine-
isopropylantipyrine de formule

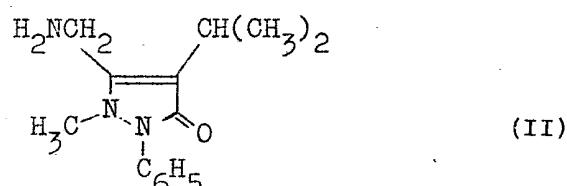
15

20



25

30



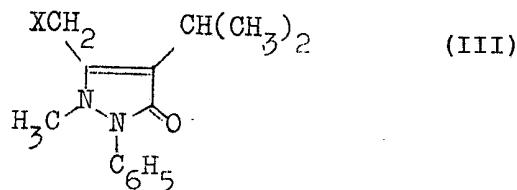
procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir la phényl-1
méthyl-2 aminométhyl-3 isopropyl-4 pyrazolone de formule

avec l'acide acétylsalicylique et/ou un dérivé réactif
de cet acide.

17

3.-Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce qu'on part d'un composé de formule (III) que l'on a obtenu en faisant réagir un composé répondant à la formule

5



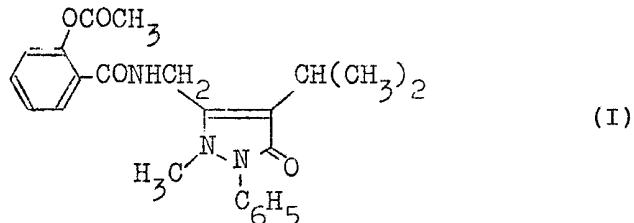
10

dans laquelle X représente un atome d'halogène, avec l'hexaméthylène-tétramine, puis en hydrolysant le produit de réaction et en faisant ensuite réagir le produit obtenu avec l'ammoniac.

15

4.- Médicament caractérisé en ce qu'il contient une quantité efficace du point de vue pharmaceutique d'aspirine-isopropylantipyrine de formule

10



25

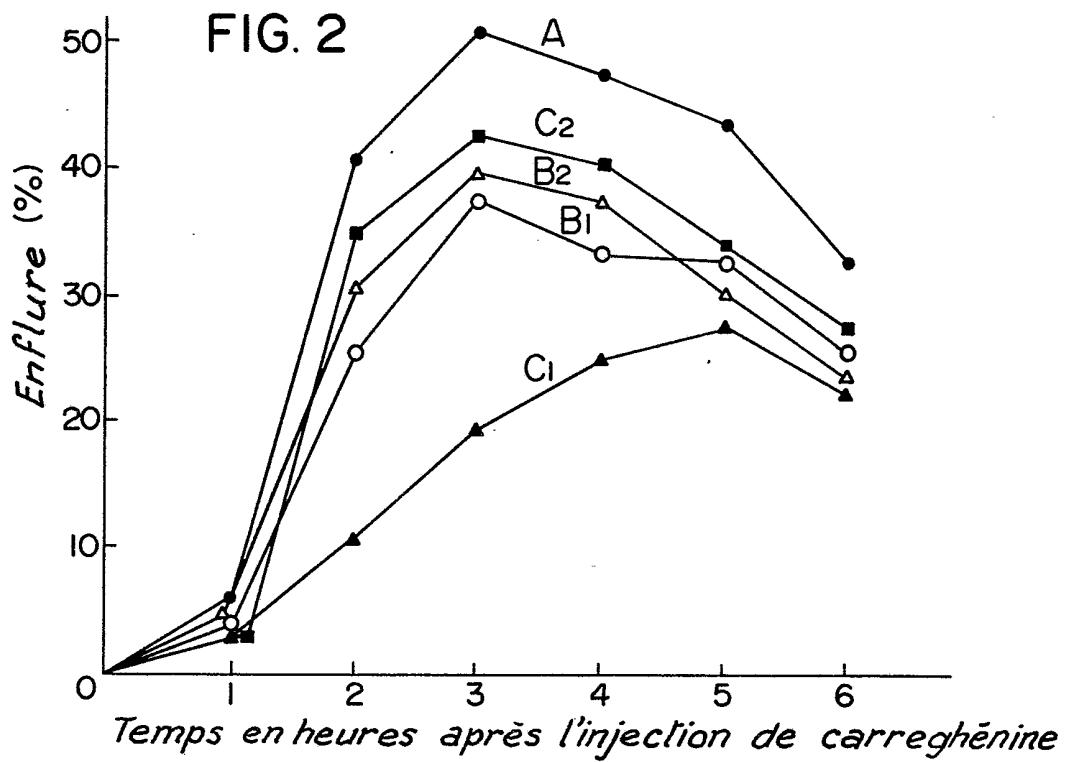
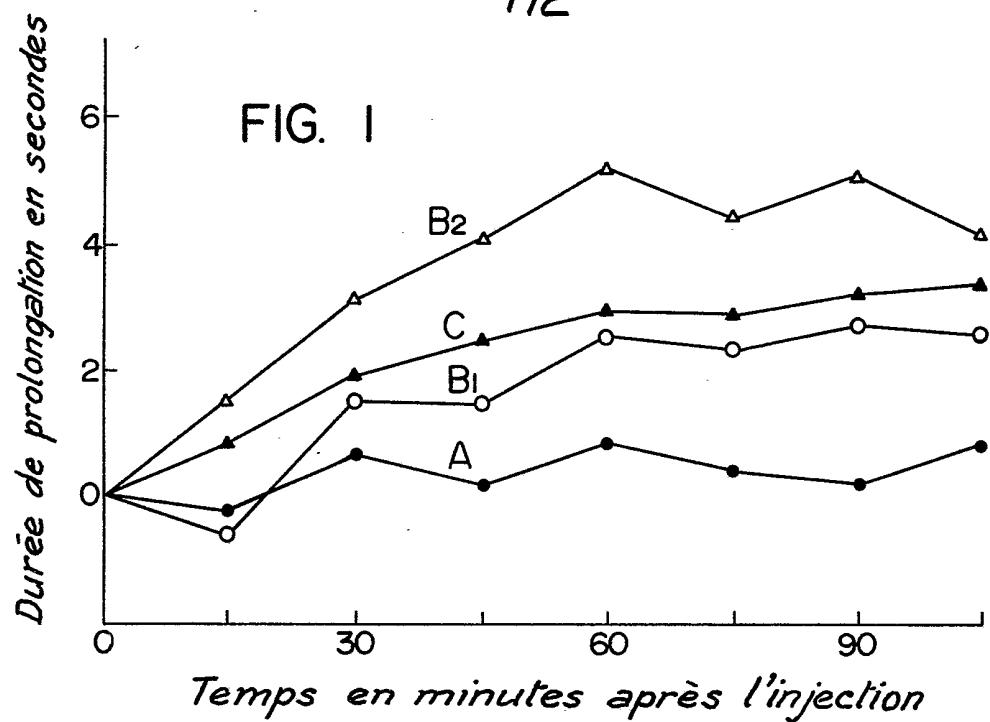
et un excipient ou diluant acceptable du point de vue pharmaceutique.

5.- Médicament selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il s'agit d'une formulation analgésique, antipyrrétique ou anti-inflammatoire.

30

6.- Médicament selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il contient le composé de formule (I) en une quantité d'environ 10 à 100 % en poids par rapport au poids de la formulation.

112



2/2

FIG. 3

