



= 2 =

en la que

- R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico, alquenílico o alquinílico inferior,
5. R_2 significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoxi inferior o un átomo de halógeno y
- R_3 y R_4 significan, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos alquílicos inferiores y
- R_5 significa un grupo alquílico inferior,
- no se habían descrito hasta el presente.

10. Como ahora se ha hallado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica, antipirética y antiflogística con índice terapéutico favorable. Estas propiedades los caracterizan como materias activas para aliviar y eliminar dolores de enfermedades reumáticas y de otras enfermedades inflamatorias. La administración puede efectuarse oral,
15. rectal o parentéricamente.

- En los compuestos de la fórmula general I y en las materias de partida correspondientes citadas más abajo,
20. R_1 es como grupo alquílico inferior, por ejemplo el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, n-pentílico, isopentílico, neopentílico, n-hexílico o isohexílico, como grupo alquenílico inferior, por ejemplo, el grupo alílico, 2-metilalílico o propílico, y como grupo alquenílico inferior, por



= 4 =

- riante de la esterificación el ácido carboxílico de la fórmula I se transforma primero en un derivado funcional apto para reacción, que por último se hace reaccionar, eventualmente en presencia de un agente ligador de ácido, con un
5. alcohol inferior. Por ejemplo se obtiene mediante calentamiento del ácido carboxílico con cloruro de tionilo en presencia de un agente ligador de ácido, como por ejemplo piridina o con cloruro oxalílico, el cloruro de ácido carboxílico correspondiente, que la reaccionar con un alcohol inferior produce el
 10. éster alquílico inferior correspondiente. Según otra variante de la esterificación se transforma primero el ácido carboxílico en una sal metálica, en especial en una sal de metal alcalino, de plata o de plomo y ésta se hace reaccionar con un éster apto para reacción de un alcohol inferior, por ejemplo con un
 15. haluro alquílico inferior, éster alquílico de ácido p-toluen-sulfónico inferior o sulfato dimetílico. Eventualmente la reacción se realiza en un disolvente orgánico, como por ejemplo benceno, tolueno, éter, tetrahidrofurano o dioxano y se completa mediante calentamiento.
 20. Los compuestos de la fórmula general I, en la que R_1 es un grupo alquílico, alquénico o alquínico inferior, se obtienen en el procedimiento según la invención como racematos de las formas ópticamente activas (+) y (-), a menos que no se utilicen materias de partida ópticamente activas en el
 25. procedimiento apropiado para esto. Los racematos se desdoblan



en forma de por sí conocida en los enantiómeros ópticamente
activos.

- Los nuevos compuestos de la fórmula general I, así como las sales de los ácidos carboxílicos libres que caen bajo esta fórmula se administran como se cita más adelante, peroral, rectal o parentéricamente. Las dosis diarias se encuentran entre 50 y 3000 mg para pacientes adultos. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen como materia activa, de
5. preferencia de 10 a 500 mg de un compuesto de la fórmula general I o de una sal de un ácido libre que cae bajo esta fórmula con una base orgánica o inorgánica tolerable farmacéuticamente. De los compuestos de la fórmula general I, en los que R_1 es diferente de hidrógeno, y de las sales correspondientes pueden utilizarse no solo los racematos sino también un enantiómero ópticamente activo, como materia de partida.
- 10.
- 15.

- En formas unitarias de dosis para la utilización peroral se encuentra el contenido de materia activa de preferencia entre el 10% y el 90%. Para la preparación de tales formas unitarias de dosis se combina la materia activa, por ejemplo, con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita; almidones, como almidón de patata, almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria
- 20.
25. o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina



- eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener,
5. por ejemplo, todavía goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis diferentes de materia activa. Como otras
 10. formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas de gelatina, así como cápsulas blandas, cerradas, de gelatina y un ablandador, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico, y eventualmente
 15. estabilizadores, como metabisulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) o ácido ascórbico. En cápsulas blandas, la materia activa se disuelve o suspende de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde pueden adicionarse asimismo estabilizadores.
 20. Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo sifositorios, que constan de una combinación de una materia activa con una masa de base para supositorios a partir de triglicéridos naturales o sintéticos (por ejemplo manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores apropiados, y las
 - 25.



- cápsulas rectales de gelfina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles. Las soluciones de ampollas para la administración parentérica, en particular intramuscular o intravenosa contienen, por ejemplo, un compuesto de la fórmula general I en una concentración de preferencia de 0,5 a 5% como dispersión ya acuosa con ayuda de disolventes y/o emulgentes usuales así como de estabilizadores, o una solución acuosa de una sal acuosoluble tolerablemente farmacéuticamente de un ácido libre que cae bajo la fórmula general I.
- 5.
- 10.

Como otras formas de aplicación paréntérica pueden entrar en consideración por ejemplo con los agentes auxiliares usuales, lociones, tinturas y pomadas elaboradas para la aplicación percutánea.

- 15.
- Los ejemplos siguientes aclaran con detalle la preparación de los compuestos de la fórmula general I, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.



EJEMPLO 1

- 11,5 gramos (0,050 mol) de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico se hierven a reflujo durante 4 horas en una solución de 2 cc de ácido sulfúrico concentrado en 65 cc de metanol. Luego la mezcla reaccional se enfría a 0° y se vierte sobre agua helada. El éster metílico del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico bruto, precipitado en forma de cristales se filtra, se lava con solución de carbonato sódico enfriado con hielo y luego con agua y se seca a temperatura ambiente bajo vacío. Tras recristalización en metanol funde a 56-58°.
- 5.
- 10.

- En forma análoga se obtiene bajo utilización de la misma dosis de etanol en lugar del metanol, el éster etílico ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-butírico bruto, que se purifica mediante destilación al alto vacío. Punto de ebullición 118-123°/0,1 Torr, n_D^{25} 1,5502, punto de fusión 29-31°.
- 15.

- Si se trata asimismo en forma análoga 10,1 gramos (0,05 mol) de ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético con 65 cc de metanol y 2 cc de ácido sulfúrico concentrado, se obtiene el éster metílico del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético de punto de ebullición 120-126°/0,1 Torr, n_D^{25} 1,5770, punto de fusión 43-44°.
- 20.

- El tratamiento análogo de 10,1 gramos de ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético con 65 cc de etanol y 2 cc de ácido sulfúrico concentrado se produce el éster etílico del ácido
- 25.



[p-(1-pirril)-fenil]-acético de punto de ebullición 129-131°/
0,2 Torr, n_D^{25} 1,5529, punto de fusión 55-56°.

- Asimismo en forma análoga se obtiene bajo utilización de 10,8 gramos (0,05 mol) de ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-
5. propiónico, 65 cc de metanol y 2 cc de ácido sulfúrico concentrado, el éster metílico del ácido 2-[p-(1-pirril)-fenil]-propiónico de punto de ebullición 123°/0,008 Torr, n_D^{25} 1,5680, punto de fusión 40-41°.

EJEMPLO 2

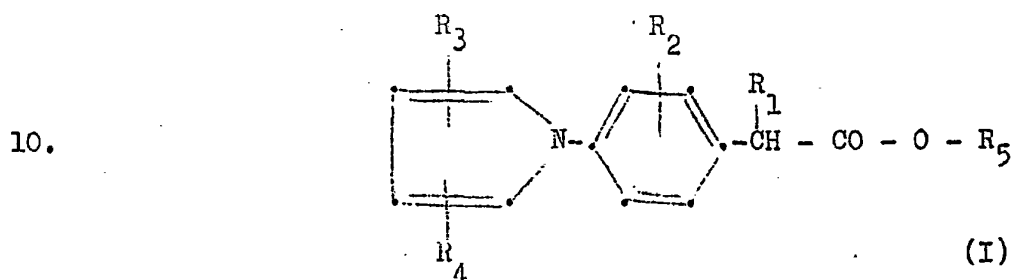
10. 31,8 gramos de ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético se disuelven en 200 cc de metanol exento de agua y se hierve a reflujo durante 4 horas con 6 cc de ácido sulfúrico concentrado. El disolvente se destila en vacío a 40° de temperatura de baño a lo sumo. El residuo se fija en aproximadamente
15. 200 cc de cloruro metilénico y se regula alcalinamente bajo refrigeración de hielo con lejía de sosa 5n. La fase orgánica se separa, se lava con agua y se seca sobre sulfato magnésico deshidratado. El aceite que permanece tras la evaporación del disolvente se destila al alto vacío. La fracción
20. solidifica en frío a 126-138°/0,3 Torr. Mediante recristalización en tetracloruro de carbono-ligroina se obtiene el éster metílico del ácido [p-(1-pirril)-fenil]-acético como cristales incoloros de punto de fusión 43-44°.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 11178/67 del 7.8.67.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres fenilacéticos substituidos que corresponden a la fórmula general I,

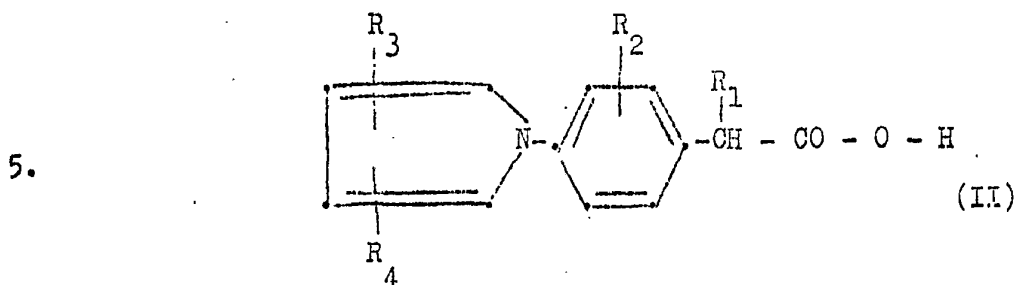


en la que

15. R_1 significa hidrógeno o un grupo alquílico, alquenílico o alquinílico inferior,
- R_2 significa hidrógeno, un grupo alquílico o alcoxi inferior o un átomo de halógeno y
20. R_3 y R_4 significan, independientemente entre sí, hidrógeno o grupos alquílicos inferiores y
- R_5 significa un grupo alquílico inferior,



caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



se hace reaccionar bajo condiciones de esterificación, transformándose en un éster alquílico inferior.

10. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos ésteres fenilacéticos sustituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 11 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 6 de Agosto de 1968

p.a.

JAMES LOREN
E. E.
Escribo R. E. ...