



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

19 ES 11
21
22

NUMERO	478.556/8
FECHA DE PRESENTACION	12-3-79

10 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
886.337	13-3-78	Estados Unidos
972.201	28-12-78	Estados Unidos
10.259	8-2-79	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D207/36; A61K31/40	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROL

71 SOLICITANTE (S)

E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

WILMINGTON, DELAWARE, ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES)

Saul Carl Cherkofsky, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

OF.

CADUCADO

1

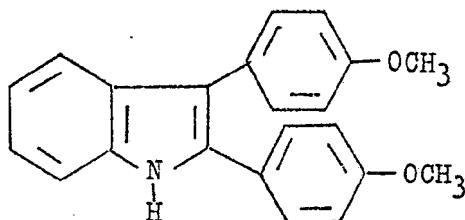
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a pirroles anti-inflamato-
rios.

5

J. Szmuszkovicz y colaboradores, J. Med. Chem., 9 (4),
527-36 (1966) describen la síntesis y la actividad bioló-
gica de un agente anti-inflamatorio clínicamente probado,
de fórmula:

10



15

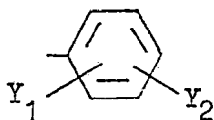
Yoshida y colaboradores, patente estadounidense núm.
3.709.906, describen derivados de 2-alkuil-4,5-difenilpirrol
que son útiles como agentes anti-inflamatorios.

20

Existe una necesidad continua de agentes anti-inflama-
torios seguros y eficaces. La inflamación es un proceso pa-
tológico caracterizado por rojez, fiebre, hinchazón y dolor.
La artritis, en sus diversas formas, es la más prevalente,
crónica y grave de las enfermedades inflamatorias. Las he-
ridas traumáticas y las infecciones también producen infla-
maciones y frecuentemente se utilizan drogas anti-inflama-
torias en su tratamiento. La utilidad de la mayoría de los
anti-inflamatorios comerciales es limitada debido a su toxi

25

1 3-piridil-N-óxido o



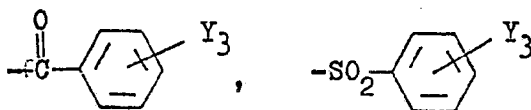
5 Y₁ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, F, Cl, Br, H o (R₅)₂N,
donde R₅ es metilo o etilo;

Y₂ es H, F o Cl;

R₄ es H o alquilo C₁-C₃;

10 R₆ es H, alquilo C₁-C₄, alilo, -CH₂CH₂N(R₇)₂, $\begin{matrix} \text{CHOR}_9 \\ | \\ \text{R}_8 \end{matrix}$

2-tetrahidropiraniilo, 2-tetrahidrofuranilo, $\begin{matrix} -\text{CR}_{10} \\ || \\ \text{O} \end{matrix}$,



15 $\begin{matrix} \text{X} \\ || \\ -\text{CN}(\text{R}_{11})_2 \end{matrix}$, alquilsulfonilo C₁-C₄ o $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{COR}_{10} \end{matrix}$;

R₇ es H, metilo o etilo;

R₈ es H o metilo;

R₉ es alquilo C₁-C₃, bencilo, -CH₂CH₂OCH₃ o $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{CR}_{10} \end{matrix}$;

20 R₁₀ es alquilo C₁-C₄ o bencilo;

R₁₁ es metilo o etilo;

X es O o S;

Y₃ es H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o nitro y:
n es 0, 1 o 2;

25 con la condición de que, cuando Y₁ e Y₂ son ambos H, R₁ es
CF₃;

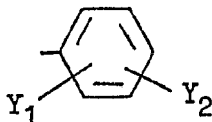
1 o sus sales de adición farmacéuticamente adecuadas, donde
por lo menos uno de los radicales R_2 o R_3 es 3-pirídilo, Y_1
es $(R_5)_2N$ o R_6 es $-CH_2CH_2N(R_7)_2$.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

5 Compuestos preferidos

Los compuestos preferidos por su grado de actividad,
seguridad y/o facilidad de síntesis son aquéllos donde,
independientemente:

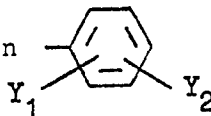
- a) R_1 es metilo o trifluormetilo;
- 10 b) R_1 es metilo y n es 2;
- c) R_1 es trifluormetilo y n es 0;
- d) R_2 y R_3 , independientemente, son



- y preferiblemente Y_1 es F, Cl, metoxi y todavía mejor F
e Y_2 es H;
- e) R_2 es 3-pirídilo;
- f) R_4 es H;
- 20 g) R_6 es H o
- h) n es 0 o 1 y preferiblemente, por facilidad de síntesis, n es 0.

Son compuestos preferidos aquéllos donde:

- R_1 es metilo o trifluormetilo;
- 25 R_2 y R_3 son



1 e Y_1 es F, Cl o metoxi y preferiblemente F;

Y_2 es H;

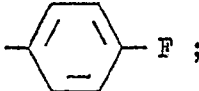
R_4 es H;

R_6 es H y

5 n es 0 o 1 y preferiblemente, por facilidad de síntesis,
n es 0.

Dos ejemplos de compuestos preferidos por su actividad
son aquéllos donde

R_1 es CF_3 ;

10 R_2 y R_3 son ambos  ;

R_4 es H;

R_6 es H y

n es 0 o 1.

Otro ejemplo de compuesto preferido es aquél donde:

15 R_1 es CF_3 ;

R_2 es 3-piridilo;

R_3 es C_6H_5 ;

R_4 es H;

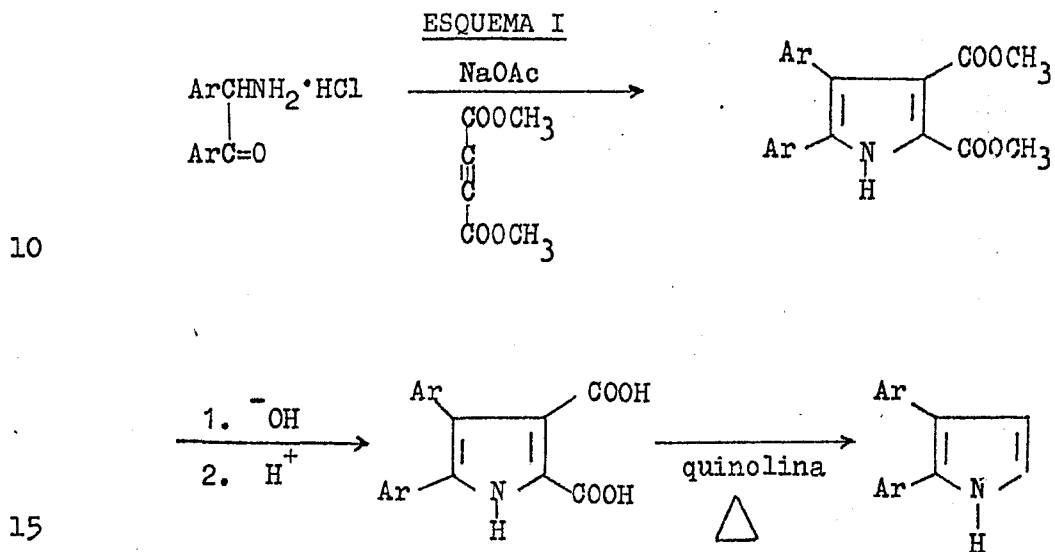
R_6 es H y

20 n es 0.

Síntesis

Los compuestos de esta invención pueden prepararse a
partir de 2,3-diarilpirroles. Un método de preparación de
los 2,3-diarilpirroles implica la reacción de las α -amino-
25 desoxibenzoínas sustituidas con diésteres acetilénicos, segui

1 da de hidrólisis y descarboxilación de acuerdo con el
procedimiento utilizado por J. Szmuszkovicz y colaborado-
res, J. Med. Chem., 9, 527 (1966) y patente estadounidense
3.462.451 para la síntesis del 2,3-bis(4-metoxifenil)pi-
5 rrol (Esquema I).

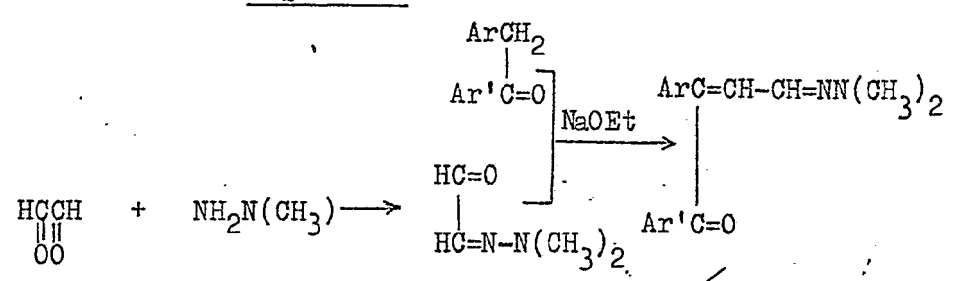


20 Otro método de preparación de los 2,3-diarilpirroles
es una modificación del procedimiento de T. Severin y H.
Poehlmann, Chem. Ber., 110, 491 (1977), que describe la pre-
paración de monoarilpirroles. Empleando desoxibenzofinas sus-
tituidas, se obtienen los 2,3-diarilpirroles deseados (Es-
25 quema II).

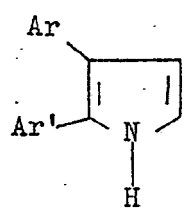
1

ESQUEMA II

5



10

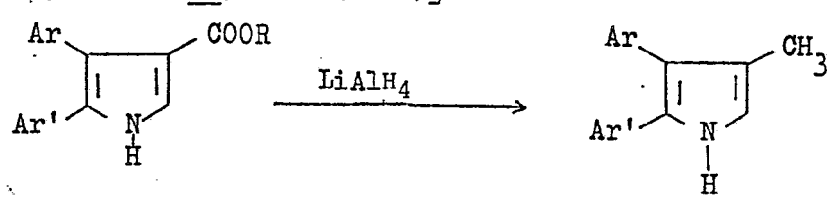


$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$

15

La preparación de los 4,5-diaril-3-alkilpirroles puede realizarse por varios métodos. En primer lugar, los ésteres 4,5-diaril-pirrol-3-carboxílicos, preparados, por ejemplo, por el método de A.M. van Leusen y colaboradores, Tet. Letters, 5337 (1972), pueden ser reducidos a 4,5-diaril-3-metilpirroles con hidruro de litio y aluminio [siguiendo el procedimiento general de R.L. Hinman y S. Theodoropulos, J.Org.Chem., 28, 3052 (1963)].

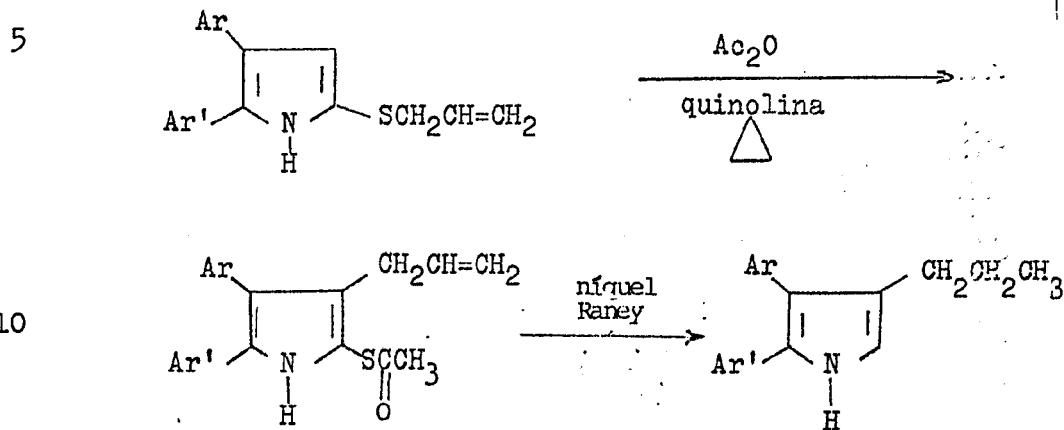
20



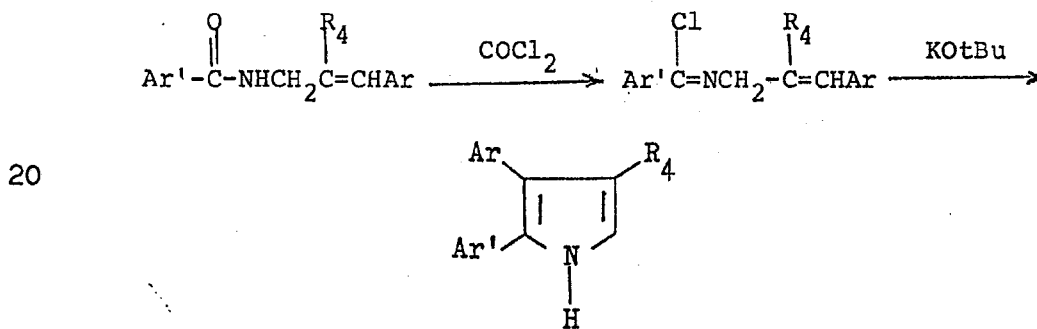
25

En segundo lugar, los 4,5-diaril-3-propilpirroles pueden prepararse por transposición tío de Claisen de los 2-

1 aliltiopirroles, seguido de reducción con níquel Raney
 [procedimiento general de K. Teo y colaboradores, Can. J. Chem.,
 56, 221 (1978)].

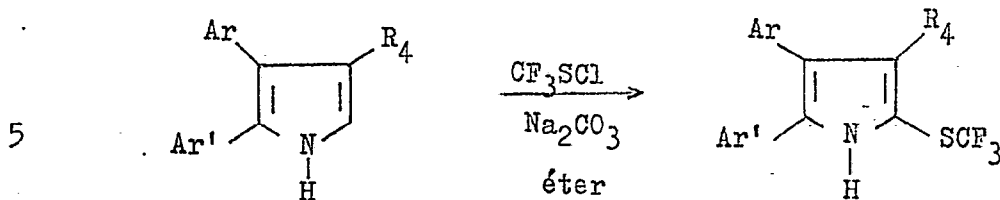


15 En tercer lugar, los 4,5-diaril-3-alkilpirroles pueden prepararse por el procedimiento general de N. Engel y W. Steglich, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 17, 676 (1978), a partir de N-alilcarboxamidas.

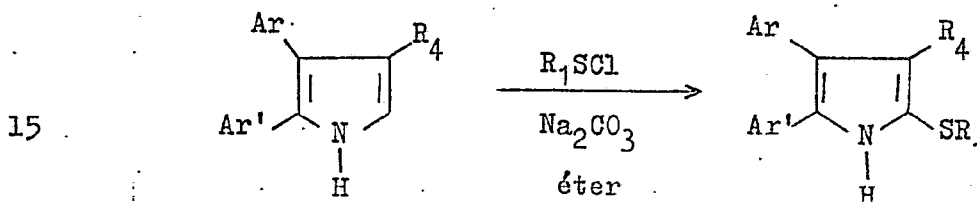


25 La introducción de la función alquiltio se realiza por diversos métodos. En primer lugar, el cloruro de trifluorometanosulfenilo reacciona directa y casi cuantitativamente con

1 los diarilpirroles para dar compuestos sustituidos con el grupo 2-trifluormetiltiltio.



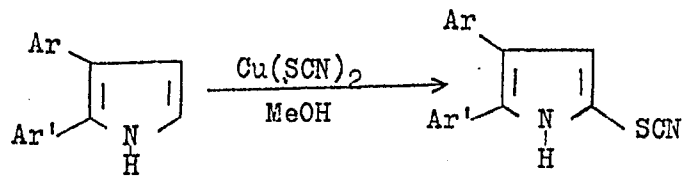
En segundo lugar, también pueden prepararse directamente otros alquiltiopirroles por reacción de un cloruro de alcanosulfenilo (como cloruro de metanosulfenilo) con un 2,3-diarilpirrol en un disolvente orgánico inerte, como tetrahidrofurano, éter dietílico o dioxano, a temperaturas de -80°C a 25°C.



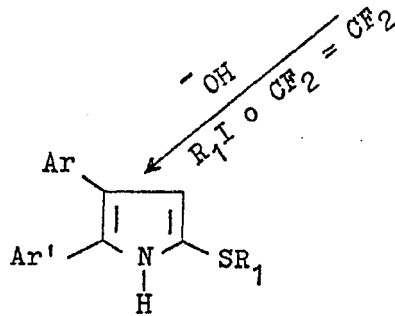
En tercer lugar, también se realiza la introducción de otros grupos alquiltio en un proceso en dos etapas que implica la sustitución con tiocianato cúprico, tiocianógeno o similares, para formar el derivado 2-tiocianato y después la hidrólisis en presencia de un haluro de alquilo, v.g. yoduro de metilo, o de una olefina fluorada, v.g. tetrafluor etileno.

25

1



5

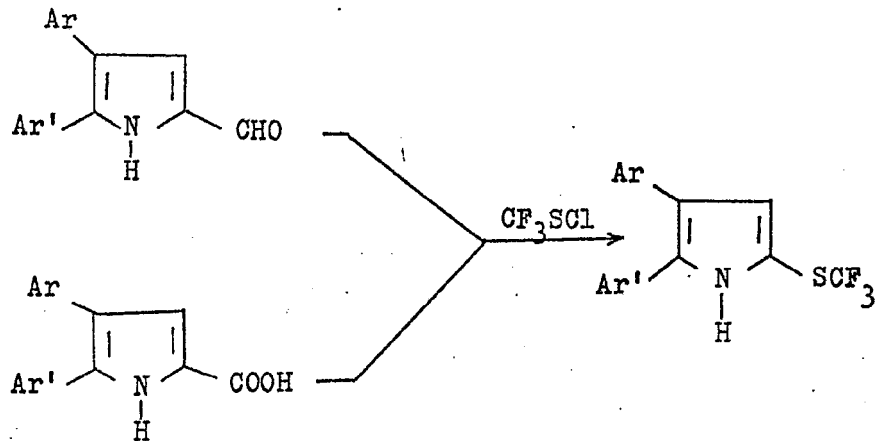


10

En cuarto lugar, el cloruro de trifluorometanosulfenilo reacciona con los 4,5-diarilpirrol-2-carboxaldehidos y los ácidos 4,5-diarilpirrol-2-carboxílicos para formar directamente los 4,5-diaril-2-(trifluorometiltio)pirroles (con pérdida simultánea de monóxido de carbono y dióxido de carbono, respectivamente).

15

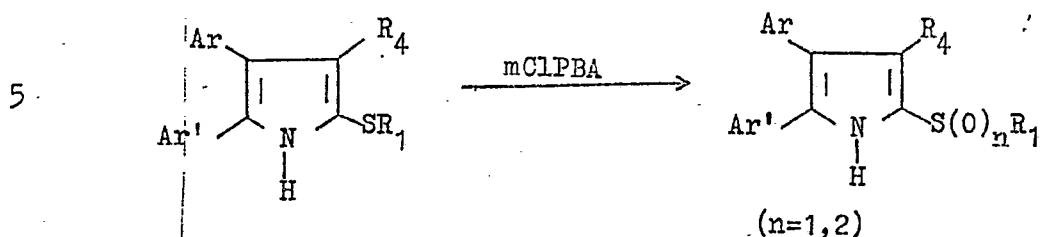
20



25

La oxidación de los compuestos 2-alquiltio con agen-

1 tes oxidantes adecuados, como ácido m-cloroperoxibenzoico
5 (mCLPBA) produce los correspondientes sulfóxidos y sulfonas.



10 El sustituyente R_6 distinto de hidrógeno de fórmula I
puede ser introducido por alquilación, acilación o sulfoni-
lación directas de los compuestos de fórmula I donde R_6 es
H. Esta reacción puede llevarse a cabo en ausencia o pre-
sencia de una base, como carbonato potásico, piridina, tri-
etilamina, ter-butóxido potásico, metil-litio, dimesil-sodio
o similares. La reacción puede llevarse a cabo con los com-
15 puestos puros, empleando el reactivo sin disolvente, o en
presencia de un disolvente inerte entre los que se encuen-
tran, aunque sin limitarse a ellos, la dimetilformamida,
glima, tetrahidrofurano, piridina y cloruro de metileno.
La temperatura de la reacción puede estar comprendida entre
20 -78°C y el punto de ebullición del disolvente o reactivo,
si se utiliza un exceso de este último como disolvente. Son
ejemplos de agentes alquilantes, acilantes y sulfonilantes
que pueden emplearse los haluros de alilo; los haluros de
alquilo como yoduro de metilo; cloruro de dimetilaminoetilo;
25 los haluros de alcoximetilo como cloruro de benciloximetilo;

1 haluros de aciloximetilo como pivalato de clorometilo; dihi-
dropirano; etil-vinil-éter; 2-clorotetrahidrofurano; cloroform-
miatos de alquilo como cloroformiato de etilo; cloruros de
dialquilcarbamoílo como cloruro de dietilcarbamoílo; cloru-
5 ro de dialquiltiocarbamoílo como cloruro de dietilcarbamoílo;
anhídridos alcanóicos y haluros de alcanóilo, como anhídrido
acético; haluros de aroílo como cloruro de benzóilo, haluros
de alcanosulfonilo como cloruro de metanosulfonilo; haluros
de arilsulfonilo como cloruro de bencenosulfonilo.

10 La preparación de sales farmacéuticamente adecuadas de
los compuestos de fórmula I puede realizarse por las técni-
cas conocidas para la formación de sales.

La preparación de estos compuestos es ilustrada mediante
los siguientes ejemplos. Todas las partes se dan en peso y
15 todas las temperaturas en grados centígrados salvo indicación
en contrario.

PREPARACION 1

2,3-Difenilpirrol (Método A)

A. 4,5-Difenilpirrol-2,3-dicarboxilato de dimetilo

20 En un matraz RB de tres bocas y 2 litros de capacidad,
provisto de agitador mecánico y refrigerante, se introducen
76,7 g (0,31 moles) de hidrocloreuro de desilamina [Pschorr
y colaboradores, Chem.Ber., 35, 2740 (1902)], 750 ml de me-
tanol, 88 g (0,62 moles) de acetilendicarboxilato de dimetilo
25 (recién destilado) y 61 g (0,75 moles) de acetato sódico anhi

1 dro. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Des-
pués se agregan otros 44 g (0,31 moles) de acetilendicarboxi-
lato de dimetilo y se continúa calentando durante otras 2 ho-
5 ras. Mientras la mezcla de reacción se encuentra todavía a
reflujo, se agrega gota a gota ácido clorhídrico concentra-
do (alrededor de 60 ml hasta pH aproximadamente 2). La mez-
cla se calienta a reflujo durante otra hora y después se vier-
te en 2 litros de agua que contiene 200 ml de una solución
de bicarbonato sódico al 10 %. Se agrega con agitación más
10 bicarbonato sódico hasta que la solución es neutra. La goma
sólida que precipita se recoge y se lava con agua. Trituran-
do esta goma con unos 500 ml de etanol acuoso al 50 %, se
obtiene un sólido pulverulento pardo que se recristaliza en
etanol acuoso al 85 % aproximadamente, para dar 65,5 g (63 %)
15 de cristales blancos, p.f. 191-192° [Bibl. p.f. 185-7°;
J.B. Hendrickson y colaboradores, J.Am.Chem.Soc., 86, 107
(1964)].

B. Acido 4,5-difenilpirrol-2,3-dicarboxílico

20 A una mezcla de 57,5 g (0,172 moles) de 4,5-difenilpi-
rrol-2,3-dicarboxilato de dimetilo en 350 ml de metanol se
agrega una solución de 71 g (1,78 moles) de hidróxido só-
dico en 350 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo du-
rante 2 horas y después se enfría en un baño de hielo. Se
25 recogen los cristales blancos insolubles y se lavan con me-
tanol frío para dar la sal bis-sódica del producto. El sólido

1 todavía húmedo se disuelve en 1 litro de agua fría y se aci-
dula con ácido clorhídrico concentrado. El producto preci-
pitado se recoge por filtración, se lava con agua que con-
tiene ácido clorhídrico al 1 % aproximadamente, después se
5 seca el aire y finalmente se seca en estufa de vacío a
100° para dar 50,0 g (95 %) de un sólido blanco, p.f. 216-
218° (descomposición que depende de la velocidad de calefac-
ción).

C. 2,3-Difenilpirrol (Método A)

10 Una mezcla de 20 g (0,065 moles) de ácido 4,5-difenil-
pirrol-2,3-dicarboxílico en 80 ml de quinolina se calienta
a reflujo en un baño de aceite (temperatura del baño: 230°
aproximadamente) hasta que cesa el desprendimiento de gas
(alrededor de media hora). Se enfría la mezcla de reacción
15 y la mayor parte de la quinolina se separa por destilación
(p.f. 58° a 0,2 mm). El residuo parcialmente cristalino se
cromatografía en 300 g de Silic ARCC-7, eluyendo con tolueno,
para dar 12 g (85 %) de 2,3-difenilpirrol ligeramente rosa-
do que puede ser purificado por recristalización en etanol/
20 agua o por sublimación (alrededor de 125° a 0,2 mm) para
dar un sólido blanco, p.f. 132-3°.

Análisis para $C_{16}H_{13}N$:

Calculado : C, 87,64; H, 5,98; N, 6,39

Encontrado: C, 87,99; H, 5,86; N, 6,50.

25

1

PREPARACION 2

2,3-Difenilpirrol (Método B)

A. Mono(dimetilhidrazona) de glioxal

5

Se prepara por el procedimiento de T. Severin y H. Poehlmann, Chem.Ber., 110, 491 (1977) para dar 36,1 g (80%) de un líquido amarillo pálido, p.e. 109° (22 mm); Bibl. p.e. 90° (16 mm).

B. 4-Dimetilhidrazono-1,2-difenil-2-buten-1-ona

10

A una mezcla de 19,6 g (0,1 moles) de desoxibenzoína y 10 g (0,1 moles) de mono(dimetilhidrazona) de glioxal en 100 ml de etanol se agrega gota a gota una solución de etóxido sódico, preparada disolviendo 2,3 g (0,1 moles) de sodio metálico en 100 ml de etanol. La mezcla se calienta a reflujo durante media hora. La cromatografía en capa fina (tolueno/acetato de etilo 90:10) muestra una pequeña cantidad de la desoxibenzoína de partida, de manera que se agregan 2,0 g (0,02 moles) adicionales de mono(dimetilhidrazona) de glioxal. Se continúa calentando durante otras 2 horas. Esta vez la cromatografía en capa fina no muestra material de partida sino dos manchas amarillas limpias de producto, próximas entre sí (isómeros). La mezcla se vierte en 1 litro de agua de hielo y después se extrae con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan y concentran en un evaporador rotatorio para dar 28,7 g (100 %) de un

15

20

25

aceite amarillo. El espectro de RMN muestra la presencia de

1 dos productos principales que contienen un grupo $N(CH_3)_2$
(isómeros del producto). El aceite crudo cristaliza en
isopropanol dando 13,4 g (48 %) de un isómero puro del
producto, en forma de cristales de color amarillo pálido,
5 p.f. 131-2°.

Análisis para $C_{18}H_{18}N_2O$:

Calculado : C, 77,67; H, 6,52; N, 10,06

Encontrado: C, 77,44; H, 6,46; N, 10,17.

C. 2,3-Difenilpirrol (Método B)

10 Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de
3,1 g (0,011 moles) de 4-dimetilhidrazono-1,2-difenil-2-
buten-1-ona, 11,2 g (0,064 moles) de hidrosulfito sódico
en 75 ml de etanol y 37,5 ml de agua. La mezcla se enfría
y se vierte en 300 ml de agua de hielo. El producto cris-
15 talino blanco se recoge, se lava con agua y se seca al aire
para dar 1,9 g (79 %), p.f. 130-1°, idéntico al producto
obtenido por descarboxilación, Método A.

PREPARACION 3

4,5-Difenil-3-metilpirrol

20 A. 4,5-Difenilpirrol-3-carboxilato de etilo

Se prepara por un procedimiento similar al utilizado
por A.M. van Leusen y colaboradores, Tet.Letters, 5337
(1972) para la preparación del éster metílico. El éster
etílico se obtiene en forma de sólido blanco, p.f. 207-
25 208,5° (metilciclohexano/tolueno).

1

Análisis para $C_{19}H_{17}NO_2$:

Calculado : C, 78,33; H, 5,88; N, 4,81

Encontrado: C, 77,92, H, 5,87, N, 4,60,
77,90 5,88 4,62.

5

B. 4,5-Difenil-3-metilpirrol

10

A una suspensión agitada de 0,76 g (20 milimoles) de hidruro de litio y aluminio en 25 ml de tetrahidrofurano se agrega gota a gota una solución de 0,58 g (2 milimoles) de 4,5-difenilpirrol-3-carboxilato de etilo en 5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriar, se añaden gota a gota 0,8 ml de agua, 2,4 ml de una solución de hidróxido sódico al 15 % y 0,8 ml de agua. El sólido se separa por filtración y el filtrado se concentra por evaporación rotatoria. El residuo cristalino se purifica por cromatografía en 50 g de Silic ARCC-7, eluyendo con hexano/tolueno (90:10) para dar 0,25 g del producto, p.f. 163-4°.

15

Análisis para $C_{17}H_{15}N$:

Calculado : C, 87,51; H, 6,48; N, 6,00

20

Encontrado: C, 87,77; H, 6,60; N, 5,89.

PREPARACION 4

4,5-Bis(4-clorofenil)-3-propilpirrol

25

A. 2-Acetil-3-allyl-4,5-bis(4-clorofenil)pirrol

Una solución de 3,6 g (0,01 moles) de 2-allyl-4,5-bis(4-clorofenil)pirrol en 20 ml de anhídrido acético se

1 agrega gota a gota a 20 ml de quinolina previamente calen-
tada a 170°. La mezcla se mantiene a 170° durante 45 mi-
nutos más y después se enfría. La mayor parte del ácido
5 acético, del anhídrido acético y de la quinolina se sepa-
ran por destilación a presión reducida. El residuo se cro-
matografía en 125 g de Silic AR CC-7, eluyendo con tolueno,
para dar, después de recrystalizar en hexano-metilciclohe-
xano, 2,7 g de un producto blanco, p.f. 131-2°.

Análisis para $C_{21}H_{17}Cl_2NOS$:

10 Calculado : C, 62,69; H, 4,26; N, 3,48

Encontrado: C, 62,48; H, 4,47; N, 3,57.

B. 4,5-Bis(4-clorofenil)-3-propilpirrol

Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante 2 horas,
una mezcla de 5 g de níquel Raney, 0,8 g (2 milimoles) de
15 2-acetiltio-3-alil-4,5-bis(4-clorofenil)pirrol y 50 ml de
acetona. La mezcla se diluye con etanol y el catalizador
se separa por filtración. El filtrado se concentra por eva-
poración rotatoria. El residuo se purifica por cromatogra-
fía en 50 g de Silic AR CC-7, eluyendo con hexano/tolueno
20 (90:10), para dar 0,15 g de cristales blancos, p.f. 90-93°.

Espectro de masas para $C_{19}H_{17}NCl_2$:

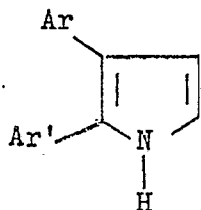
Calculado : 329,0738.

Encontrado: 329,0759.

25 Otros 2,3-diarilpirroles preparados por estos proce-
dimientos son los indicados en la Tabla I.

TABLA I

2,3-Diarilpirroles



	Preparación	Ar	Ar'	P.f.
1	5	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	aceite
5	6	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	119,5-120,5
10	7	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	124-7°
	8	4-FC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	118-118,5°
	9	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	102-4°
	10	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	116-118°
15	11	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	117-118°
	12	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	105-110°
	13	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	137-8°
	14	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	124-6°
	15	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	128-9°
20	16	3-FC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	90-90,5°
	17	C ₆ H ₅	3,4-di-ClC ₆ H ₃	112-113°
	18	2-FC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	131-132,5°
	19	C ₆ H ₅	3-piridilo	190-192°
25	20	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2-tienilo	65,66,5°

EJEMPLO 1

4,5-Difenil-2-(trifluormetiltio)pirrol

En un material de vidrio secado a la llama, bajo nitrógeno, y provisto de un refrigerante de hielo seco, se introducen 11 g (0,05 moles) de 2,3-difenilpirrol, 6,4 g (0,06 moles) de carbonato sódico anhidro y 200 ml de éter. La mezcla se enfría a -30° y se agregan 7,6 g (0,055 moles) de cloruro de trifluormetanosulfenilo en forma gaseosa, procedente de un separador tarado. La mezcla de reacción se agita a -30° durante media hora y después se deja calentar a la temperatura ambiente durante 2 horas. Las sales inorgánicas se separan por filtración y el filtrado etéreo se concentra. El residuo se cromatografía en 300 g de Silic AR CC-7, eluyendo con hexano que contiene 5-10 % de tolueno. Se obtiene el producto en forma de sólido blanco, 15,4 g (96 %), p.f. $58-9^{\circ}$.

Análisis para $C_{17}H_{12}F_3NS$:

Calculado : C, 63,94; H, 3,79; N, 4,39

Encontrado: C, 63,66; H, 3,87; N, 4,34.

EJEMPLO 2

4,5-Bis(4-metoxifenil)-2-(trifluormetiltio)pirrol

Método A

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, por reacción de 2,3-bis(4-metoxifenil)pirrol con cloruro de trifluormetanosulfenilo se obtiene 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(tri-

1 fluormetiltio)pirrol en forma de sólido blanco, p.f.
114-115°.

Análisis para $C_{19}H_{16}F_3NO_2S$:

Calculado : C, 60,14; H, 4,25; N, 3,69

5 Encontrado: C, 60,24, H, 4,29, N, 3,67,
60,32 4,20 3,71.

Método B

(a) 4,5-Bis(4-metoxifenil)pirrol-2-carboxaldehído

10 A 25 ml de dimetilformamida a 0° se agregan gota a
gota agitando 30 g de oxiclóruo de fósforo. La mezcla se
agita durante 15 minutos a la temperatura ambiente y des-
pués se agrega una solución de 5,6 g (0,02 moles) de 2,3-
bis(4-metoxifenil)pirrol en 40 ml de dimetilformamida,
enfriando en un baño de hielo. Después la mezcla se calien-
15 ta a 70-80° durante una hora y a continuación se enfría.
Se agrega hidróxido sódico acuoso (50 %) hasta que la mez-
cla es básica. Después la mezcla de reacción se calienta
de nuevo a 70° durante 15 minutos. La mezcla de reacción
enfriada se vierte en agua de hielo. El producto precipita-
20 do se recoge y purifica por cromatografía en 600 g de Silic
AR CC-7 (eluyendo con tolueno que contiene 1-2 % de acetato
de etilo) para dar 3,4 g (55 %) del producto, p.f. 165-6°
(metilciclohexano/tolueno).

Análisis para $C_{19}H_{17}NO_3$:

25 Calculado : C, 74,25; H, 5,58; N, 4,56

Encontrado: C, 74,46; H, 5,43; N, 4,44.

1 (b) 4,5-Bis(4-metoxifenil)-2-(trifluormetiltio)pirrol

A una mezcla agitada de 1,5 g (5 milimoles) de 4,5-bis(4-metoxifenil)pirrol-2-carboxaldehído y 1,3 g de carbonato sódico en 10 ml de éter/10 ml de tetrahidrofurano a
5 -78°, se agregan 0,8 g de cloruro de trifluormetanosulfenilo. La mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente con un refrigerante de hielo seco conectado para evitar que escape el cloruro de trifluormetanosulfenilo. Se agrega un exceso de cloruro de trifluormetanosulfenilo y la mezcla se agita durante la noche a la temperatura ambiente. Se
10 filtra la mezcla y el filtrado se concentra por evaporación rotatoria. El residuo se purifica por cromatografía en 300 g de Silic AR CC-7, eluyendo con tolueno, para dar 0,75 g (39 %) de un producto idéntico al obtenido por el Método A.

15 Método C

(a) 4,5-Bis(4-metoxifenil)-2-(trifluoracetil)pirrol

A una solución agitada de 2,5 g de anhídrido trifluoroacético en 30 ml de éter a 0° se agrega gota a gota una solución de 2,8 g (0,01 moles) de 2,3-bis(4-metoxifenil)pirrol y 1,5 g de dimetilanilina en 20 ml de éter. La mezcla
20 se agita durante una hora a 0°, después se diluye con más éter y se lava con agua, ácido clorhídrico 1N y de nuevo agua. La capa orgánica se seca y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en Silic AR CC-7 (300 g, eluido con tolueno), seguido de recristalización en metil-
25

1 ciclohexano para dar 2,2 g (59 %) de cristales de color
amarillo pálido, p.f. 185-186,5°.

Análisis para $C_{20}H_{16}F_3NO_3$:

Calculado : C, 64,00; H, 4,30; N, 3,73

5 Encontrado: C, 64,35, H, 4,41, N, 3,61,
64,03 4,22 3,70.

(b) Acido 4,5-bis(4-metoxifenil)pirrol-2-carboxílico

10 A una solución a reflujo de 1,9 g (5 milimoles) de
4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(trifluoracetil)pirrol en 20 ml de
etanol se agrega una solución de 2 g de hidróxido sódico
en 20 ml de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante
3,5 horas y después se enfría y se diluye con agua. La so-
lución acuosa se extrae con cloruro de metileno. La capa acuosa
da solamente 0,1 g del producto ácido por acidulación con
15 ácido clorhídrico. La solución en cloruro de metileno de la
sal sódica del ácido se acidula sacudiéndola con ácido clor-
hídrico 1N. Después la capa de cloruro de metileno se seca
y se concentra para dar otros 1,1 g de producto ácido. Los
productos combinados se recrystalizan en etanol/agua para
20 dar 1,2 g (75 %) de producto blanco, p.f. 204-5°.

Análisis para $C_{19}H_{17}NO_4$:

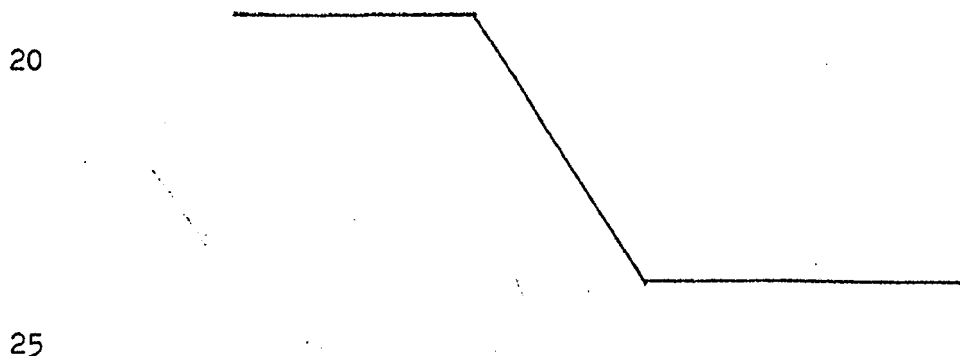
Calculado : C, 70,58; H, 5,30; N, 4,33

Encontrado: C, 70,38; H, 5,35; N, 4,44.

1 (c) 4,5-Bis(4-metoxifenil)-2-(trifluorometiltio)pirrol

5 A una solución de 0,3 g (1 milimol) de ácido 4,5-bis-(4-metoxifenil)pirrol-2-carboxílico en 5 ml de éter/5 ml de tetrahidrofurano a -78° se agregan 0,3 g de cloruro de trifluorometanosulfenilo gaseoso. Al cabo de 15 minutos, la cromatografía en capa fina señala que no hay indicios de reacción, de manera que se agrega un gran exceso de cloruro de trifluorometanosulfenilo y la mezcla se deja calentar lentamente durante la noche hasta la temperatura ambiente, con un refrigerante de hielo seco conectado durante las primeras 10 pocas horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en 100 g de Silic AR CC-7 para dar, después de recristalizar en hexano, 0,15 g (40 %) de 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(trifluorometiltio)pirrol, idéntico al material obtenido por el Método A. 15

Otros 4,5-diaril-2-(trifluorometiltio)pirroles preparados por los procedimientos de los Ejemplos 1 y 2A, se encuentran en la Tabla II.

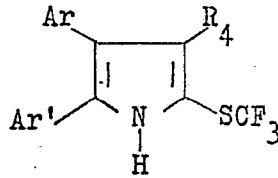


1

TABLA II

4,5-Diaril-2-(trifluormetiltio)pirroles

5



10

15

20

25

Ej.	Ar	Ar'	R ₄	P. f.
3	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	106-107,5°
4	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	H	95-96,5°
5	4-FC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	H	83-84°
6	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	103-4°
7	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	H	90-91°
8	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	122-3°
9	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	115-116,5°
10	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	78-9°
11	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	H	98-9°
12	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	79-80°
13	3-FC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	H	74-5°
14	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂ CH ₂	99-100°
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	79-81°
16	C ₆ H ₅	3,4-di-ClC ₆ H ₃	H	82-82,5°
16a	C ₆ H ₅	3-piridilo	H	196-197°
16b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2-tienilo	H	73-74°

PREPARACION 21

4,5-Difenil-2-(tiocianato)pirrol

1 A una mezcla de 11 g (0,05 moles) de 2,3-difenilpirrol en
150 ml de metanol, a la temperatura ambiente, se agregan poco
5 a poco 18 g (aproximadamente 0,1 moles) de tiocianato cúprico.
Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 horas,
la cromatografía en capa fina indica que queda aproximadamen-
te un 50 % de material de partida (no se observa ningún cambio
a partir de las 2 horas) de manera que se agregan otros 18 g
10 (0,1 moles) de tiocianato cúprico. Al cabo de otra hora, la
cromatografía en capa fina indica que no hay material de par-
tida. La materia inorgánica se separa por filtración y el fil-
trado metanólico se concentra. Este residuo se recoge en clo-
ruro de metileno, se lava con agua y después se seca y concen-
15 tra. El residuo se cromatografía en 300 g de Silic AR CC-7,
eluyendo con tolueno para dar 11,3 g (82 %) de producto, p.f.
139-140° (metilciclohexano).

Análisis para $C_{17}H_{12}N_2S$:

Calculado : C, 73,89; H, 4,38; N, 10,14

20 Encontrado: C, 73,90; H, 4,49; N, 10,31

Otros 4,5-diaril-2-(tiocianato)pirroles preparados de
esta forma son los de la Tabla III.

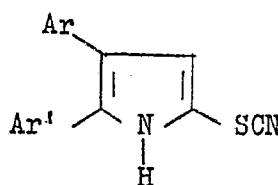


1

TABLA III

4,5-Diaril-2-(tiocianato)pirroles

5



10

15

<u>Prepara</u> <u>ción</u>	<u>Ar</u>	<u>Ar'</u>	<u>P. f.</u>
22	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	aceite
23	4-FC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	129-131°
24	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	168-9°
25	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	164-165,5°
26	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	150-1°
27	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	174-5°
28	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	148-9°
29	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	173-4°
30	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	175-6°
31	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	162-162,5°
32	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	161-2°

20

EJEMPLO 17

4,5-Difenil-2-(metiltio)pirrol

25

A una mezcla de 1,4 g (0,005 moles) de 2,3-difenil-5-tiocianatopirrol y 0,85 g (0,006 moles) de yoduro de metilo en 10 ml de metanol se agrega gota a gota a 0° una solución de 0,8 g (aproximadamente 0,012 moles, 85 %) de hidróxido potásico en 5 ml de agua más 5 ml de metanol. La mezcla se deja

1 calentar a la temperatura ambiente, después se vierte en
100 ml de agua de hielo y se neutraliza con ácido clorhí-
drico. La mezcla acuosa se extrae con cloruro de metileno
y los extractos se secan y concentran. El residuo se cromatografía en 50 g de Sílic AR CC-7, eluyendo con tolueno para dar 1,2 g (90 %) de un aceite amarillo.

EJEMPLO 18

4,5-Bis(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)pirrol

Una mezcla de 3,1 g (0,01 moles) de 4,5-bis(4-fluorfenil)-
2-(tiocianato)pirrol, 10 ml de agua y 100 ml de metanol se
introduce en una vasija a presión y se congela en hielo se-
co. Después se agregan 2,0 g de hidróxido potásico. La vasi-
ja a presión se evacua y se purga con nitrógeno. Después se
agregan 2,5 g de tetrafluoretileno y la vasija se cierra
herméticamente. La mezcla se deja calentar a la temperatu-
ra ambiente y se sacude durante la noche. Se evacua la va-
sija a presión y su contenido se enjuaga con metanol. La
mezcla se diluye con agua y solución saturada de cloruro
sódico y después se extrae con cloruro de metileno. Las ca-
pas orgánicas se combinan, se secan y concentran por evapo-
ración rotatoria. El residuo se cromatografía en 300 g de
Sílic AR CC-7 eluyendo con mezclas de hexano y tolueno para
dar, después de recrystalizar en hexano o etanol/agua, 1,8 g
de producto, p.f. 70,5-71°.

25 Análisis para $C_{18}H_{11}F_6NS$:

1

Calculado : C, 55,82; H, 2,86; N, 3,62

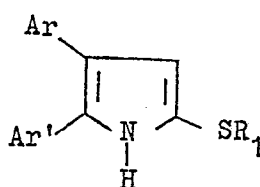
Encontrado: C, 55,78; H, 3,08; N, 3,48.

Otros 4,5-diaril-2-(alquiltio)pirroles preparados de esta forma son los indicados en la Tabla IV.

5

TABLA IV

4,5-Diaril-2-(alquiltio)pirroles



10

Ej.	Ar	Ar'	R ₁	P. f.
19	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	164-5°
20	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	82-3°
21	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	139-141°
22	4-FC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CH ₃	119,5-120,5°
23	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CHF ₂ CF ₂	aceite
24	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	88-88,5°
25	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	aceite
26	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	112-112,5°
27	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	102-102,5°
28	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	103-5°
29	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	149-151°
30	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	97-8°
31	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	124-124,5°
32	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	117-118°
33	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ =CHCH ₂	aceite

15

20

25

1

EJEMPLOS 34-35

4,5-Difenil-2-(trifluormetil-sulfonil y sulfinil)pirrol

5

10

15

20

25

A una solución de 9,6 g (0,03 moles) de 4,5-difenil-2-(trifluormetiltio)pirrol en 100 ml de cloruro de metileno, a la temperatura ambiente, se agrega gota a gota una solución de 12 g (aproximadamente 0,06 moles, alrededor del 85 %) de ácido m-cloroperoxibenzoico en 150 ml de cloruro de metileno. Al cabo de 2 horas, la cromatografía en capa fina (tolueno/acetato de etilo 90:10) muestra trazas de sulfuro y cantidades mayores de sulfóxido y sulfona. Como el ensayo con almidón-yoduro potásico es negativo, se agrega 1 g más (aproximadamente 0,005 moles) de perácido y se continúa agitando durante otras 2 horas (ensayo de yoduro potásico-almidón negativo, cromatografía en capa fina: no queda sulfuro). La mezcla se lava dos veces con bicarbonato sódico al 10 % y una vez con agua y después se seca y concentra. El residuo se cromatografía en 1 kg aproximadamente de Silic AR CC-7. Eluyendo con tolueno se obtienen 2,2 g (22 %) de la sulfona, p.f. 159-160° (metilciclohexano), Ejemplo 34.

Análisis para $C_{17}H_{12}F_3NO_2S$:

Calculado : C, 58,12; H, 3,44; N, 3,99

Encontrado: C, 58,25; H, 3,60; N, 4,39.

Eluyendo con tolueno/acetato de etilo (95:5) se obtienen 0,9 g (9 %) del sulfóxido, p.f. 125-6° (etanol/agua), Ejemplo 35.

1

Análisis para $C_{17}H_{12}F_3NOS$:

Calculado : C, 60,89; H, 3,61; N, 4,18

Encontrado: C, 60,99, H, 3,45, N, 3,94,
61,37 4,12 4,00.

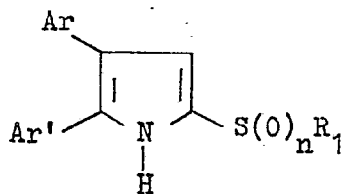
5

Otros 4,5-diaril-2-(alquilsulfinil y sulfonil)pirro-
les preparados de esta forma son los indicados en la Ta-
bla V.

TABLA V

4,5-Diaril-2-(alquilsulfonil o sulfinil)pirroles

10



15

Ej.	Ar	Ar'	R ₁	n	P. f.	
36	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CF ₃	2	203-204,5°	
37	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	2	142-142,5°	
38	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	2	136-136,5°	
39	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CF ₃	2	154-5°	
40	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CF ₃	1	128-9°	
20	41	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CF ₃	2	133-5°
42	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CF ₃	1	176-176,5°	
43	4-FC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CF ₃	2	131-2°	
44	4-FC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CF ₃	1	166-9°	
45	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	2	186-8°	
25	46	4-FC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CH ₃	2	149-150°

1

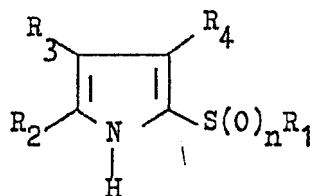
TABLA V (continuación)

Ej.	Ar	Ar'	R ₁	n	P.f.
	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	2	185-6°
5	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	2	185-185,5°
	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	2	212-212,5°
	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	2	188-9°
	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	2	182-3°
	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	2	211-212°
10	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	2	183-183,5°
	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	2	198-9°
	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	2	212-213°

La Tabla VI ilustra otros compuestos que pueden prepararse por los procedimientos anteriormente descritos.

15

TABLA VI



20

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	n
-CH ₂ CH=CH ₂	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	0
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	2
-CHF ₂	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	0
-CF ₂ CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	0
-CF ₃	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	2

25

1

TABLA VI (continuación)

	R_1	R_2	R_3	R_4	n
	-CH ₃	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	2
	-CF ₃	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	0
5	-CF ₃	C ₆ H ₅	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	0
	-CF ₃	2-FC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	H	0
	-CF ₃	C ₆ H ₅	3,4-di-ClC ₆ H ₃	H	2
	-CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄	H	0
	-CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	H	0
10	-CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	0
	-CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄	H	0
	-CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄	H	0
	-CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂ CH ₂	0
	-CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-(C ₂ H ₅) ₂ NC ₆ H ₄	H	0
15	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	0

EJEMPLO 56

1-Acetil-4,5-bis(4-fluorfenil)-2-(trifluormetiltio)pirrol

Una mezcla de 1,8 g de 4,5-bis(4-fluorfenil)-2-(trifluormetiltio)pirrol y 25 ml de anhídrido acético se calienta a reflujo, agitando bajo nitrógeno, durante 2 días y después se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en Silic AR CC-7 (eluyendo con hexano y después con hexano/tolueno) para dar 400 mg de un producto sólido incoloro. Por recristalización en etanol/agua se obtiene una muestra analítica, p.f. 75-76°C.

20

25

1 Análisis para $C_{19}H_{12}F_5NOS$:

Calculado : C, 57,43; H, 3,04; N, 3,52

Encontrado: C, 57,05; H, 3,15; N, 3,51

EJEMPLO 57

5 1-Metil-4,5-bis(4-fluorfenil)-2-(trifluormetiltio)pirrol

Se hacen reaccionar 0,45 g de una dispersión de hidruro
sódico (9 milimoles) con 30 ml de dimetilsulfóxido, en atmós-
fera de nitrógeno y agitando. Cuando cesa el desprendimiento
de gas, se agrega gota a gota, a la temperatura ambiente,
10 una solución de 2,13 g (6 milimoles) de 4,5-bis(4-fluorfenil)-
2-(trifluormetiltio)pirrol en 6 ml de dimetilsulfóxido. Des-
pués de agitar a la temperatura ambiente durante 15 minutos,
se agregan 2,1 g (15 milimoles) de yoduro de metilo y la mez-
cla de reacción se agita durante 30 minutos. Después la mez-
15 cla de reacción se vierte en agua y el producto se extrae con
éter. Los extractos etéreos combinados se lavan tres veces con
agua y, después de secar, se evaporan para dar 2,3 g de cris-
tales.

Los cristales anteriores se combinan con 700 mg del
20 producto de una operación previa y se purifican por cromato-
grafía en Silic AR CC-7 (eluyendo con hexano) para dar 2,4 g
del producto, p.f. 76-77°C (etanol/agua).

Análisis para $C_{18}H_{12}F_2NS$:

Calculado : C, 58,53; H, 3,27; N, 3,79

25 Encontrado: C, 58,76; H, 3,48; N, 3,77.

1

EJEMPLO 58

1-Etoxicarbonil-4,5-bis(4-fluorfenil)-2-(trifluormetiltio)-
pirrol

5 Una mezcla de 700 mg (2 milimoles) de 4,5-bis(4-fluor-
fenil)-2-(trifluormetiltio)pirrol y 330 mg. (3 milimoles) de
ter-butóxido potásico en 20 ml de tolueno se calienta a re-
flujo con agitación y después se enfría a la temperatura
ambiente bajo nitrógeno. Después se agrega gota a gota una
10 solución de 700 mg (6 milimoles) de cloroformiato de etilo
en 15 ml de tolueno y la mezcla de reacción se agita a la
temperatura ambiente durante varias horas. La mezcla se vier-
te en una solución acuosa de bicarbonato sódico y el produc-
to se extrae con cloruro de metileno. Las capas orgánicas
combinadas se secan y concentran para dar 800 mg de un aceite
15 viscoso. El aceite se purifica por cromatografía en Silic AR
CC-7 (eluido con hexano y después con mezclas de hexano/to-
lueno), seguido de recristalización en etanol/agua para dar
400 mg de producto como cristales incoloros, p.f. 54-54,5°C.

20 Análisis para $C_{20}H_{14}F_5NO_2S$:

Calculado : C, 56,21; H, 3,30; N, 3,28

Encontrado: C, 56,46; H, 3,43; N, 3,16

EJEMPLO 59

1-Benzoil-4,5-bis(4-fluorfenil)-2-(trifluormetiltio)pirrol

25 Una mezcla de 2,1 g (6 milimoles) de 4,5-bis-(4-fluor-
fenil)-2-(trifluormetiltio)pirrol y 1,3 g (12 milimoles) de

1 ter-butóxido potásico en 60 ml de tolueno se calienta a
reflujo con agitación y después se enfría a la temperatura
ambiente bajo nitrógeno. Después se agrega una solución de
5 1,7 g de cloruro de benzoflo en 15 ml de tolueno y la mezcla
de reacción se agita durante la noche a la temperatura ambien
te. La mezcla se diluye con cloruro de metileno que se lava
con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 %, se
seca y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en
10 gel de sílice Fisher de 100-200 mallas (eluido con hexano
y después con mezclas de hexano/tolueno), seguido de recris-
talización en etanol/agua para dar 1,8 g de cristales inco-
loros, p.f. 105,5-106°C.

Análisis para $C_{24}H_{14}F_5NOS$:

Calculado : C, 62,74; H, 3,07; N, 3,05

15 Encontrado: C, 62,83; H, 3,22; N, 2,90.

EJEMPLO 60

1-Bencenosulfonil-4,5-bis(4-fluorfenil)-2-(trifluormetiltio)-
pirrol

20 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 58,
se hacen reaccionar 700 mg (2 milimoles) de 4,5-bis(4-fluor-
fenil)-2-(trifluormetiltio)pirrol con 530 mg (3 milimoles)
de cloruro de bencenosulfonilo. El producto de reacción cru-
do se purifica por cromatografía en gel de sílice Fisher de
100-200 mallas (eluido con hexano y después con mezclas de
25 hexano/tolueno), seguido de recristalización en hexano para

1 dar 250 mg de cristales incoloros, p.f. 133-133,5°C.

Análisis para $C_{23}H_{14}F_5NO_2S_2$:

Calculado : C, 55,75; H, 2,85; N, 2,83

Encontrado: C, 55,46; H, 2,88; N, 2,98.

5 La Tabla VIA ilustra otros compuestos que pueden ser preparados por los procedimientos anteriormente descritos.

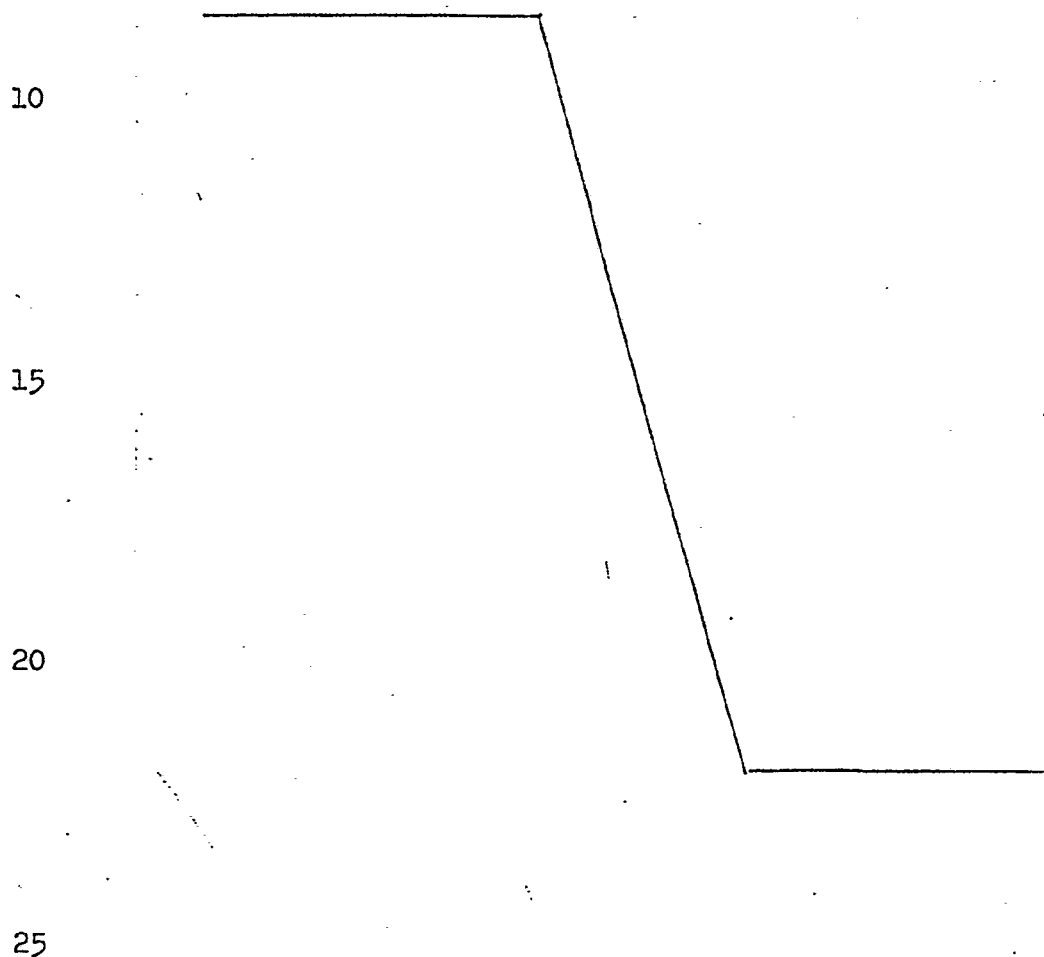
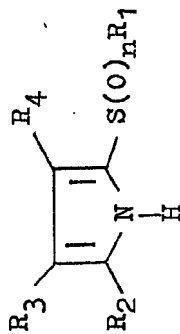


TABLA VIA



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	n
CH ₂ CH=CH ₂	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	0
(CH ₂) ₃ CH ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	1
CHF ₂	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	H	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	2
CH ₃	4-FC ₆ H ₄	3,4-di-ClC ₆ H ₃	H	ØCH ₂ OCH ₂	0
CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	H	CH ₃ OCH ₂	0
CF ₃	3-piridilo	4-FC ₆ H ₄	H	CH ₃ CH ₂ OCH CH ₃	0
CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃ (CH ₂)	n-C ₃ H ₇ OCH ₂	2
CF ₃	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	CH ₂ OCCH ₂ O	0
CH ₂ CF ₃	2-tienilo	4-CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₄	H	CH ₂ OCC(CH ₃) ₃ O	0

TABLA VIA (continuación)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	n
CH ₂ CH ₃	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	2-tetrahidropirranilo	0
CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ C ₆ H ₄	3-CH ₃ C ₆ H ₄	H	2-tetrahidrofurilo	2
(CH ₂) ₂ CH ₃	3-piridil-N-óxido	2-FC ₆ H ₄	CH ₃	COCH_3 \parallel O	1
CF ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	$\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ \parallel O	1
CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	H	$\text{COCH}_2\phi$ \parallel O	1
(CH ₂) ₂ CH ₂ F	3,4-di-ClC ₆ H ₃	4-FC ₆ H ₄	H	CCH_3 \parallel O	1
CF ₃	4-FC ₆ H ₄	3-BrC ₆ H ₄	H	$\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ \parallel O	2
CF ₃	4-FC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	H	$\text{C}-\text{CH}_2\phi$ \parallel O	0
CH ₂ CF ₃	4-FC ₆ H ₄	2-CH ₃ OC ₆ H ₄	Cl ₃	C ₆ H ₅ CO	0
CF ₃	3-piridilo	4-FC ₆ H ₄	H	4-FC ₆ H ₄ CO	0

TABLA VIA (continuación)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	n
CH ₃	4-FC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	H	3-CH ₃ C ₆ H ₄ CO	0
CF ₃	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ CO	2
CH ₂ CH ₃	4-FC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CO	1
CH ₂ CF ₃	4-FC ₆ H ₄	3,4-di-ClC ₆ H ₃	H	C ₆ H ₅ SO ₂	0
CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	4-ClC ₆ H ₄ SO ₂	0
CH ₃	2-tienilo	4-F-3-CH ₃ OC ₆ H ₃	H	2-CH ₃ CH ₂ C ₆ H ₄ SO ₂	2
CF ₃	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	3-CH ₃ (CH ₂) ₂ OC ₆ H ₄ SO ₂	0
CF ₃	3-piridil-N-óxido	3-FC ₆ H ₄	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄ SO ₂	1
CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	H	CH ₃ SO ₂	2
CH ₂ CH=CH ₂	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ SO ₂	0
CH ₃	2-BrC ₆ H ₄	2-BrC ₆ H ₄	CH ₃	CN(CH ₃) ₂	2
CH ₂ F	4-FC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	H	n-C ₄ H ₉ SO ₂ -	0
CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	CN(CH ₂ CH ₃) ₂	1
CF ₃	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	CH ₃	2
CF ₃	3,4-di-FC ₆ H ₃	4-FC ₆ H ₄	H	COCH ₃	0

TABLA VIA (continuación)

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	n
(CH ₂) ₃ CH ₂ F	4-CH ₃ (CH ₂) ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ (CH ₂) ₃ OC ₆ H ₄	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	0
CF ₃	4-FC ₆ H ₄	3-Cl-4FC ₆ H ₃	H	CH ₂ OCCH ₃ O	1
CH ₃	3-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	ØCH ₂ CO	0
CF ₃	2-BrC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ CO	0
CF ₃	4-CH ₃ CH ₂ OC ₆ H ₄	2-CH ₃ C ₆ H ₄	H	4-Cl-C ₆ H ₄ CO	1
CH ₂ CH=CH ₂	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	H	4-FC ₆ H ₄ SO ₂	0

1 Formas de dosificación

5 Los agentes antiartríticos y agentes analgésicos de esta invención pueden ser administrados para tratar la artritis o aliviar el dolor por cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el centro de acción del agente en el cuerpo del mamífero. Pueden ser administrados por cualquier medio convencional adecuado para los productos farmacéuticos; como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Pueden ser 10 administrados solos pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado teniendo en cuenta la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual.

15 Naturalmente, la dosis administrada variará con los factores conocidos tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; edad, estado de salud y peso del paciente; naturaleza y gravedad de los síntomas, tipo de tratamiento simultáneo, frecuencia del tratamiento y efecto deseado. Habitualmente una dosis diaria de ingrediente activo puede ser alrededor 20 de 0,05 a 40 mg por kg de peso corporal. Normalmente se obtienen los resultados deseados con 0,1 a 20 mg y preferiblemente con 0,2 a 10 mg por kg al día, administrados en dosis fraccionadas dos a cuatro veces al día o en forma de liberación prolongada.

25 Las composiciones adecuadas para la administración

1. interna contienen alrededor de 5 a 500 mg de ingrediente activo por unidad. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo se encuentra normalmente en una proporción del 0,5 al 95 % en peso aproximadamente, calculada sobre el peso total de la composición.

5 El ingrediente activo puede ser administrado por vía oral en formas de dosificación sólidas, como cápsulas, tabletas y polvos o en forma de dosificación líquida, como elixires, jarabes y suspensiones; también puede ser administrado parenteralmente, en formas de dosificación líquidas estériles.

10 Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y vehículos pulverizados, como lactosa, sacarosa, manitol, almidón, derivados de celulosa, estearato magnésico, ácido esteárico y similares. Pueden emplearse diluyentes análogos para preparar comprimidos. Pueden manufacturarse tabletas y cápsulas como productos de liberación prolongada para liberar continuamente la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y protegerlos de la atmósfera o pueden ser recubiertos entéricamente para su desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

15 20 25 Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden contener agentes colorantes y aromatizantes

1 para aumentar la aceptación por parte del paciente.

En general, son vehículos adecuados para las soluciones parenterales el agua, un aceite adecuado, la solución salina, la dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucaradas similares y los glicoles como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua de ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias reguladoras del pH. Los agentes antioxidantes como el bisulfito sódico, el sulfito sódico o el ácido ascórbico, solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se utilizan el ácido cítrico y sus sales y el etilendiaminotetraacetato sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener preservativos, como cloruro de benzalconio, metilparaben, propilparaben y clorobutanol.

Los vehículos farmacéuticos adecuados están descritos en la obra Remington's Pharmaceutical Sciences, E.W. Martin, libro de referencia en este campo.

Las composiciones farmacéuticas útiles para la administración de los compuestos de esta invención pueden ser ilustradas como sigue:

Cápsulas

Se prepara un gran número de cápsulas unitarias llenando unas cápsulas corrientes de gelatina dura de dos pie-

1 zas con 50 mg cada una de ingrediente activo pulverizado, 110 mg de lactosa, 32 mg de talco y 8 mg de estearato magnésico.

Cápsulas

5 Se prepara una mezcla de ingrediente activo en aceite de soja y se inyecta mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 50 mg de ingrediente activo. Las cápsulas se lavan con éter de petróleo y se secan.

10

Tabletas

15 Se prepara un gran número de tabletas por procedimientos convencionales, de manera que la dosis unitaria contiene 50 mg de ingrediente activo, 7 mg de etilcelulosa, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 7 mg de estearato magnésico, 11 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón de maíz y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos apropiados para mejorar el sabor o retrasar la absorción.

Utilidad farmacéutica

20

Un procedimiento para detectar y comparar la actividad anti-inflamatoria de los compuestos de esta serie y de drogas patrón, para el que existe una buena correlación con la eficacia en el hombre, es el ensayo de la artritis en ratas, inducida por un coadyuvante.

25

Un procedimiento para detectar y comparar la acti-

1 vidad analgésica de los compuestos de esta serie y de drogas patrón, para el cual existe una buena correlación con la eficacia en el hombre, es el ensayo de las contorsiones producidas por la fenilquinona.

5 Los procedimientos de ensayo empleados para determinar la actividad anti-inflamatoria y analgésica son descritos a continuación junto con los datos experimentales incluidos en las Tablas VII y VIII.

Artritis inducida por coadyuvante y establecida en ratas

10 Unas ratas macho de la variedad Charles River Lewis (130-150 g) se inyectan subcutáneamente en la zona plantar de la pata trasera derecha con 0,1 ml de coadyuvante (Mycobacterium butyricum liofilizado Difco, matado por la acción del calor, suspendido en aceite mineral a razón de
15 5 mg/ml). Se inyectan 20 ratas no artríticas de control con aceite mineral. Los animales se mantienen durante 2 semanas para permitir que se desarrolle la artritis. Se miden los volúmenes de las patas (pata trasera izquierda sin inyectar) y las ratas a las que se ha inyectado el coadyuvante
20 se separan y distribuyen en grupos de tratamiento de 10 ratas de igual gravedad de la enfermedad. Los controles no artríticos se distribuyen en dos grupos de 10. Las ratas reciben dosis orales del compuesto o de PVA-goma arábica (alcohol polivinílico 1 %, goma arábica, U.S.P. 5 %, metilparaben, 0,5 %) (10 ml/kg) mediante purga, ese día y duran-
25

1 te los 6 días siguientes. Un día después de la última dosis, se miden los volúmenes de las patas (pata trasera izquierda sin inyectar), empleando un aparato diferencial volumétrico Ugo Basile, modelo 7101.

5
$$\frac{\text{Volumen medio de la pata del control artrítico (ml)} - \text{Volumen medio de la pata del grupo del tratamiento (ml)}}{\text{Volumen medio de la pata del control artrítico (ml)} - \text{Volumen medio de la pata del control no artrítico (ml)}} \times 100 =$$

% de reducción respecto al volumen medio de la pata de control.

10 Las líneas de regresión dosis-respuesta del porcentaje de reducción son representadas en papel semilogarítmico mediante ajuste visual y la $DE_{50\%}$ de reducción con respecto al volumen de la pata de control se determina por inspección.

Ensayo de las contorsiones inducidas por fenilquinona

15 Se emplea el ensayo de las contorsiones inducidas por fenilquinona, según el método modificado de Siegmund y colaboradores, Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 95, 729 (1957). Un compuesto de ensayo suspendido en metilcelulosa al 1 % se administra por vía oral a ratones blancos hembra en ayunas
20 (17-21 horas), empleando de 5 a 20 animales, mediante un ensayo doble ciego. Se inyecta intraperitonealmente fenilquinona acuosa (0,01 % de fenil-p-benzoquinona), 24 minutos más tarde, empleando 0,20 ml por ratón. Comenzando 30
25 minutos después de la administración oral del compuesto de ensayo, se observan los ratones durante 10 minutos para

1 determinar si se produce un síndrome característico de
estiramiento o contorsión que es indicador del dolor indu-
cido por la fenilquinona. La dosis analgésica efectiva
para el 50 % de los ratones (DE_{50}) se calcula por el método
5 promedio móvil de Thompson, W.R., Bact.Rev. 11, 115-145
(1947).

10

15

20

25

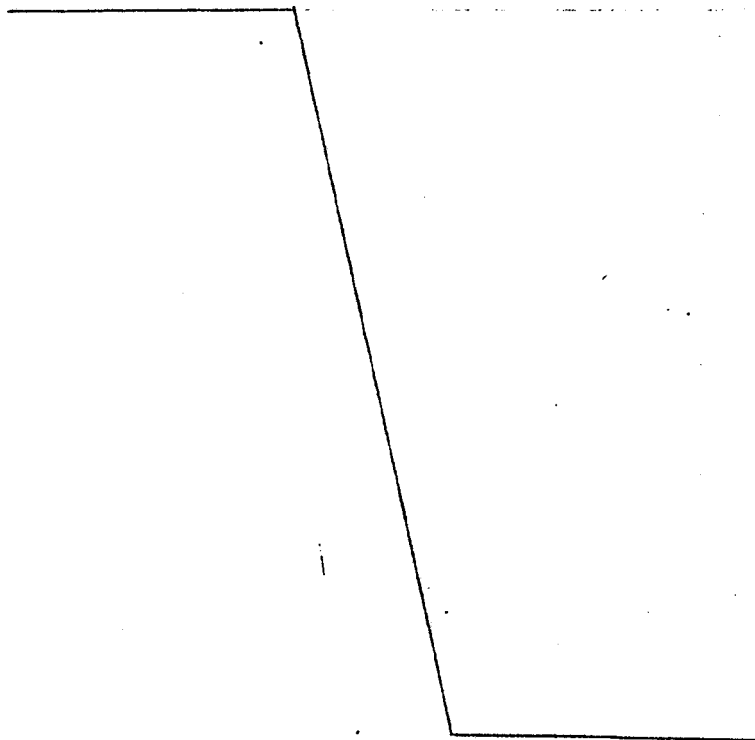
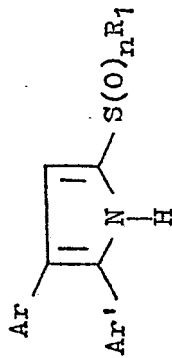


TABLA VII

Actividad biológica



Ej.	Ar	Ar'	R ₁	n	Artritis con coadyuvante ¹ , DE ₅₀ (mg/kg)	Analgesia, DE ₅₀ (mg/kg)
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CF ₃	0	(36 %/25)	>135
2	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CF ₃	0	1,7	30
3	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CF ₃	0	1,5	>135
4	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CF ₃	0	2,8	>130
5	4-FC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CF ₃	0	(19 %/27)	>130
6	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CF ₃	0	2,0	>108
7	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CF ₃	0	1,1	>108
8	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CF ₃	0	30	26
9	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CF ₃	0	6,0	>108

TABLA VII (continuación)

Ej.	Ar	Ar'	R ₁	n	Artritis con coadyuvante DE ₅₀ (mg/kg)	Analgesia, DE ₅₀ (mg/kg)
10	4-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CF ₃	0	(22 %/27)	>108
11	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CF ₃	0	25	>108
12	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CF ₃	0	25	<108
13	3-FC ₆ H ₄	3-FC ₆ H ₄	CF ₃	0	(33 %/27)	>108
16	C ₆ H ₅	3,4-di-ClC ₆ H ₃	CF ₃	0	2,5	>108
18	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CHF ₂ CF ₂	0	4,0	>108
19	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	0	5,0	>130
21	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	0	10	>108
23	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CHF ₂ CF ₂	0	(36 %/9)	>108
24	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	0	(19 %/27)	>108
26	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	0	20	>108
27	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	0	25	>108
28	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	0	37	78
29	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	0	23	63
31	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	0	(22 %/45)	>108

TABLA VII (continuación)

Ej.	Ar	Ar'	R ₁	n	Artritis con coadyuvante DE ₅₀ (mg/kg)	Analgesia, DE ₅₀ (mg/kg)
32	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	0	50	>135
34	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CF ₃	2	(46 %/25)	15
35	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CF ₃	1	(31. %/25)	30
36	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CF ₃	2	(36 %/9)	78
37	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	2	1,0	16
38	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	2	9	19
39	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CF ₃	2	1,4	>135
40	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CF ₃	1	1,0	>135
41	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CF ₃	2	1,7	>130
42	4-Cl-C ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CF ₃	1	2,7	>135
43	4-FC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CF ₃	2	16	>130
44	4-FC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CF ₃	1	(14 %/9)	>130
45	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	2	1,5	>108
46	4-FC ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄	CH ₃	2	(34 %/25)	>108

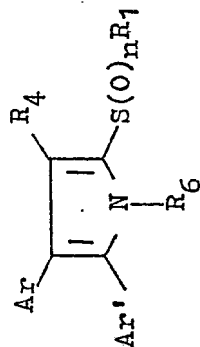
TABLA VII (continuación)

Ej.	Ar	Ar'	R ₁	n	Artritis con coadyuvante ¹ DE ₅₀ (mg/kg)	Analgesia, DE ₅₀ (mg/kg)
47	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	2	(25 %/27)	>108
48	4-ClC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃ CH ₂	2	(23 %/27)	>108
49	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	2	27	>135
50	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	2	50	38
51	4-FC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	2	(34 %/27)	18
52	4-ClC ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	2	13	38
54	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	2	(23 %/27)	>108
55	4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	2	90	<108

¹ Los valores entre paréntesis representan el porcentaje de reducción del volumen de la pata a la dosis indicada.

TABLA VIII

Actividad biológica



Ej.	Ar	Ar'	R ₁	n	R ₄	R ₆	Artritis con coadyuvante DE ₅₀	Analgesia, DE ₅₀
16a	C ₆ H ₅	3-piridilo	CF ₃	0	H	H	1,4	>108
16b	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	2-tienilo	CF ₃	0	H	H	~100	78
57	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CF ₃	0	H	CH ₃	78 % (5,0)	-
56	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CF ₃	0	H	C(O)CH ₃	63 % (1,0)	-
59	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CF ₃	0	H	C(O)C ₆ H ₅	(58 %/1,0)	-
60	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CF ₃	0	H	SO ₂ C ₆ H ₅	(37 %/9,0)	-
58	4-FC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	CF ₃	0	H	COOC ₂ H ₅	-	-
15	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CF ₃	0	CH ₃	H	7,5	>108

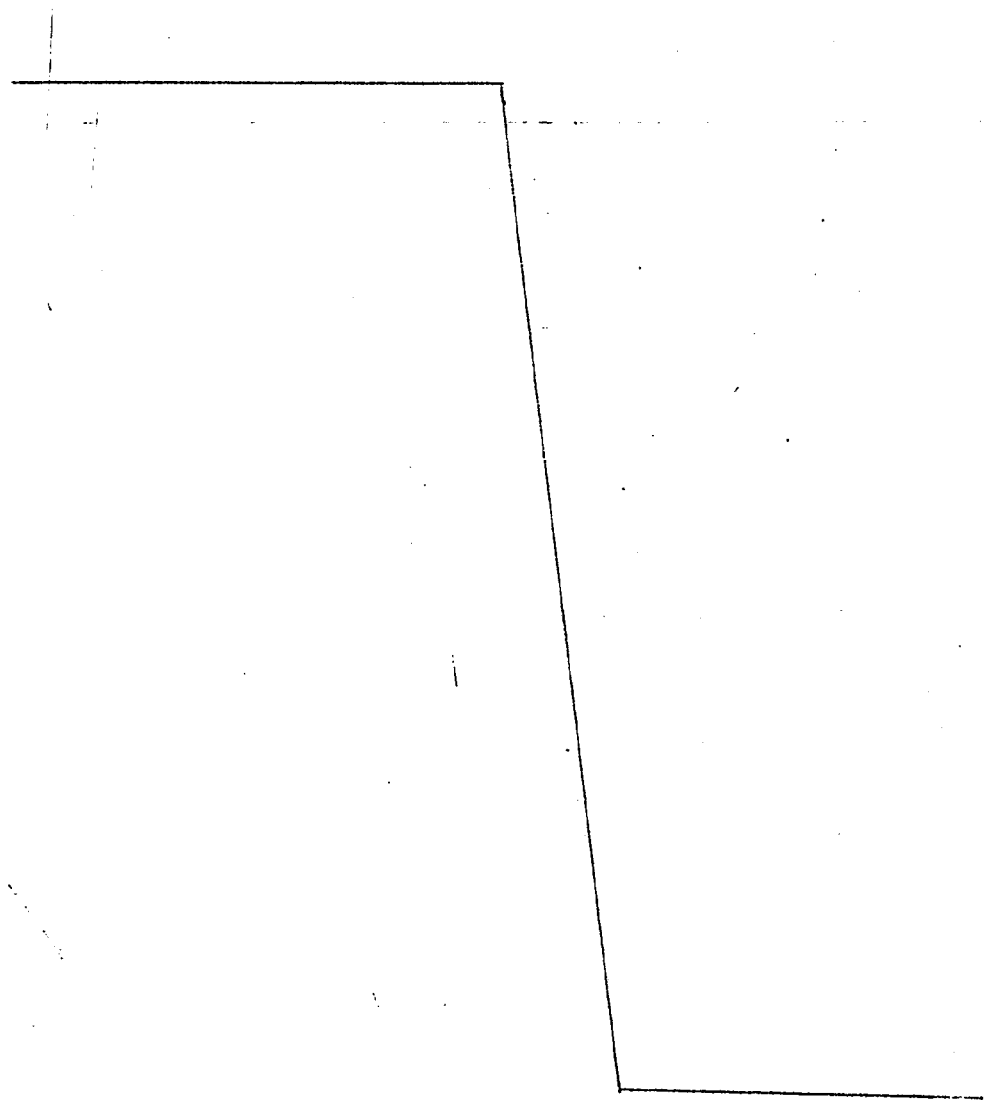
1 "Constituído esencialmente por" tiene su significado
habitual: es decir, que todos los materiales y condiciones
establecidos son muy importantes en la práctica de la in-
vención pero que no están excluídos los materiales y condi-
5 ciones no indicados siempre que no impidan que se realicen
los beneficios de la invención.

10

15

20

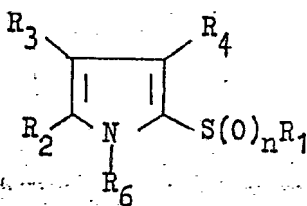
25



1 En resumen la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de derivados
de pirrol de fórmula:

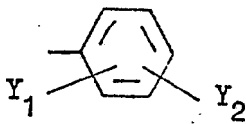


10 donde

R₁ es alquilo C₁-C₄, mono- o poli-fluoralquilo C₁-C₄
o alilo;

R₂ y R₃, independientemente son 2-tienilo, 3-piridilo,
3-piridil-N-óxido o

15



Y₁ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, F, Cl, Br, H o
(R₅)₂N, donde R₅ es metilo o etilo;

20

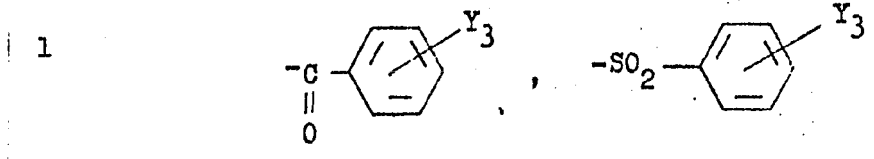
Y₂ es H, F o Cl;

R₄ es H o alquilo C₁-C₃;

R₆ es H, alquilo C₁-C₄, alilo, -CH₂CH₂N(R₇)₂, -CHOR₉,
R₈

25

2-tetrahidropirranilo, 2-tetrahidrofuranilo, -CR₁₀
O



5

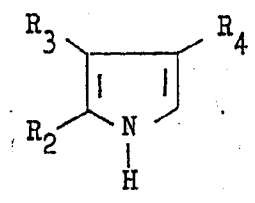
$\text{-CH(R}_{11}\text{)}_2$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o -COR_{10}
 R_7 es H, metilo o etilo;
 R_8 es H o metilo;
 R_9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, bencilo, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o -CR_{10} ;
 R_{10} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o bencilo;
 R_{11} es metilo o etilo;
 X es O o S;
 Y_3 es H, F, Cl, Br, Alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ o nitro y
 n es 0, 1 o 2;

15

con la condición de que, cuando Y_1 e Y_2 son ambos H, R_1 es CF_3 ; o sus sales de adición farmacéuticamente aceptables donde por lo menos uno de los radicales R_2 o R_3 es 3-piridilo, Y_1 es $(\text{R}_5)_2\text{N}$ o R_6 es $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_7)_2$, cuyo procedimiento comprende:

20

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



25

donde R_2 , R_3 y R_4 son los definidos anteriormente, con un cloruro de sulfenilo, R_1SCl , donde R_1 es el definido ante-

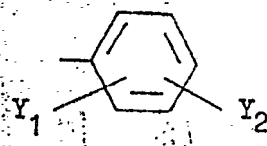
- 1 riormente;
- b) opcionalmente hacer reaccionar el producto de la etapa
a) con un agente oxidante adecuado;
- c) opcionalmente, alquilar, acilar o sulfonilar el produc
5 to de a) o b) y
- d) opcionalmente, convertir el producto de a), b), o c)
en una sal farmacéuticamente adecuada.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
 R_1 es metilo o trifluormetilo.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde
 R_1 es metilo y n es 2.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde
 R_1 es trifluormetilo y n es 0.

15 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
 R_2 y R_3 son independientemente



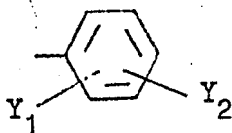
20 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde
 Y_1 es F, Cl o metoxi.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6, donde
 Y_1 es F.


25 8. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde
 Y_2 es H.

- 1 9. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
R₂ es 3-piridilo.
10. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
R₆ es H.
- 5 11. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
n es 0 o 1.
12. Un procedimiento según la reivindicación 1.1, donde
n es 0.
13. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde
- 10 R₁ es metilo o trifluormetilo;
R₄ es H;
R₆ es H;
n es 0 o 1;
Y₁ es F, Cl o metoxi y
- 15 Y₂ es H.
14. Un procedimiento según la reivindicación 13, donde
Y₁ es F.
15. Un procedimiento según la reivindicación 13, donde
n es 0.
- 20 16. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
R₄ es H.
17. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde
R₂ y R₃ son independientemente

25



1 18. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde
R₂ es 3-piridilo.

5 19. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
R₁ es CF₃;
R₂ y R₃ son ambos 
R₄ es H;
R₆ es H y
n es 0 o 1.

10 20. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
R₁ es CF₃;
R₂ es 3-piridilo;
R₃ es C₆H₅;
R₄ es H;
R₆ es H y
15 n es 0.

21. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROL.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de sesenta páginas
mecanografiadas.

Madrid, 12 de Marzo de 1.979
BERNARDO UNGRIA

B.P.



25