

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

MINE



ESPAÑA

(14) ES

(11)

NUMERO

484.196

(10) A1

(21)

(22)

FECHA DE PRESENTACION

14 septiembre 1979

### PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
886.337	13-3-1978	U.S.A.
972.201	28-12-78	"
10,259	8-2-1.979	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D207/00//A6/K31/40	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 478-556 del 12-3-79
--------------------------	---	---

(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 19898 ESTADOS UNIDOS

(72) INVENTOR (ES)  
Saul Carl Cherkofsky, de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE  
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

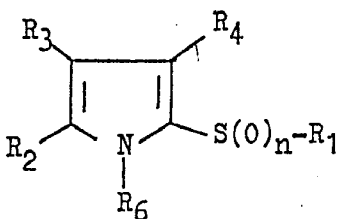


1 cidad y a sus efectos secundarios adversos. Muchos produ-  
cen irritación gástrica y otros efectos, como cambios en  
las células de la sangre y en el sistema nervioso central.  
Los esteroides adreno-corticales producen irritación gástri-  
ca y suprimen la función adrenal normal.

5 Además de sus propiedades anti-inflamatorias, los com-  
puestos de esta invención han presentado actividad analgés-  
ica en un procedimiento de ensayo. Esta propiedad adicio-  
nal es conveniente en el tratamiento de la artritis o enfer-  
medades similares; sin embargo, los compuestos que presentan  
esta propiedad pueden emplearse exclusivamente para aliviar  
el dolor.

#### 10 COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I),  
a composiciones farmacéuticas que los contienen y a métodos  
de uso de estos compuestos para tratar la artritis o aliviar  
el dolor en los mamíferos.



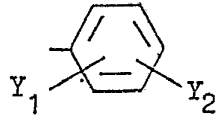
(I)

donde

R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, mono- o poli-fluoralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o  
alilo;

25 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente 2-tienilo, 3-piridilo,

1 3-piridil-N-óxido.o



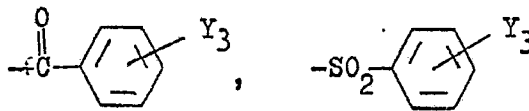
5 Y<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, F, Cl, Br, H<sub>2</sub>O (R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N, donde R<sub>5</sub> es metilo o etilo;

Y<sub>2</sub> es H, F o Cl;

R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

10 R<sub>6</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, CHOR<sub>9</sub>,  
|  
R<sub>8</sub>

2-tetrahidropiraniilo, 2-tetrahidrofuranilo, -CR<sub>10</sub>,



15 -CN(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o -COR<sub>10</sub>;

R<sub>7</sub> es H, metilo o etilo;

R<sub>8</sub> es H o metilo;

R<sub>9</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o -CR<sub>10</sub>;

20 R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o bencilo;

R<sub>11</sub> es metilo o etilo;

X es O o S;

Y<sub>3</sub> es H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o nitro y n es 0, 1 o 2;

25 con la condición de que, cuando Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> son ambos H, R<sub>1</sub> es CF<sub>3</sub>;

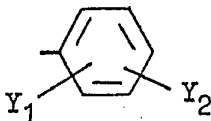
1 o sus sales de adición farmacéuticamente adecuadas, donde por lo menos uno de los radicales  $R_2$  o  $R_3$  es 3-piridilo,  $Y_1$  es  $(R_5)_2N$  o  $R_6$  es  $-CH_2CH_2N(R_7)_2$ .

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

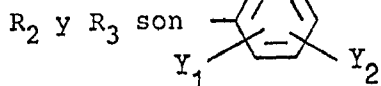


y preferiblemente  $Y_1$  es F, Cl, metoxi y todavía mejor F e  $Y_2$  es H;

- e)  $R_2$  es 3-piridilo;
- 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:

25  $R_1$  es metilo o trifluormetilo;



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

$Y_2$  es H;

$R_4$  es H;

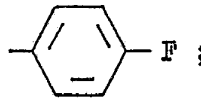
$R_6$  es H y

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;

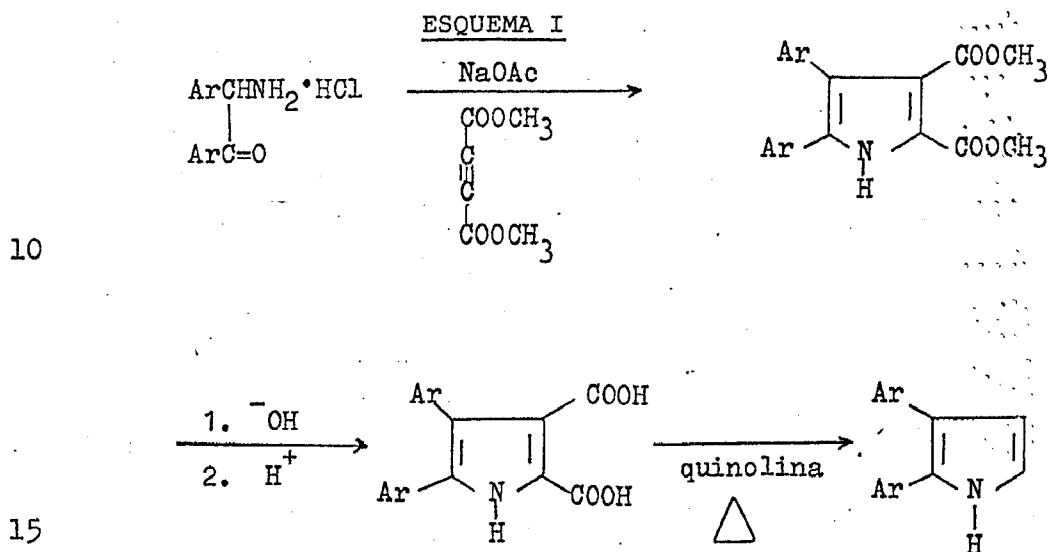
$R_6$  es H y

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  $\alpha$ -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).



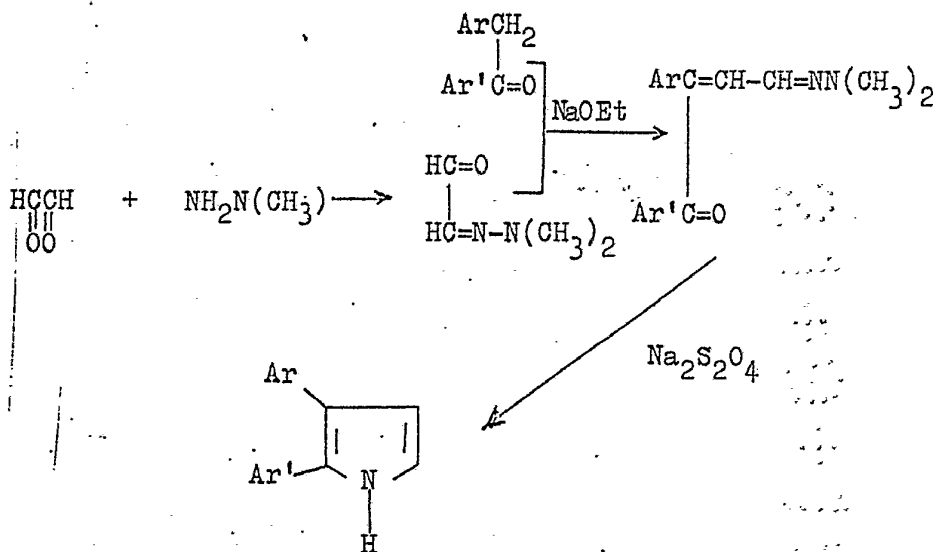
20 Otro método de preparación de los 2,3-diarilpirroles  
es una modificación del procedimiento de T. Severin y H.  
Poehlmann, Chem. Ber., 110, 491 (1977), que describe la pre-  
paración de monoarilpirroles. Empleando desoxibenzofinas sus-  
tituídas, se obtienen los 2,3-diarilpirroles deseados (Es-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

25

1

ESQUEMA II

5

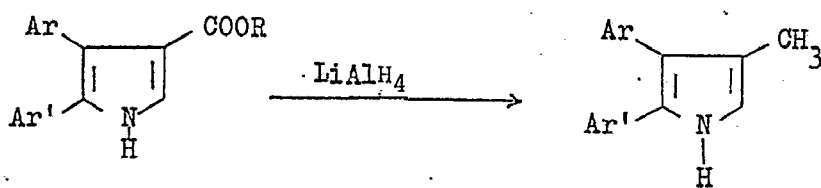


10

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. Theodoropoulos, J.Org.Chem., 28, 3052 (1963)].

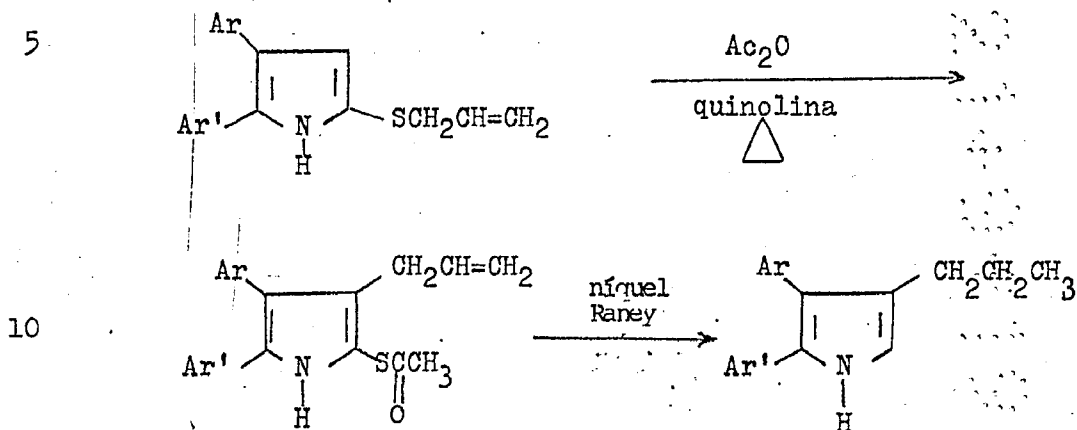
20



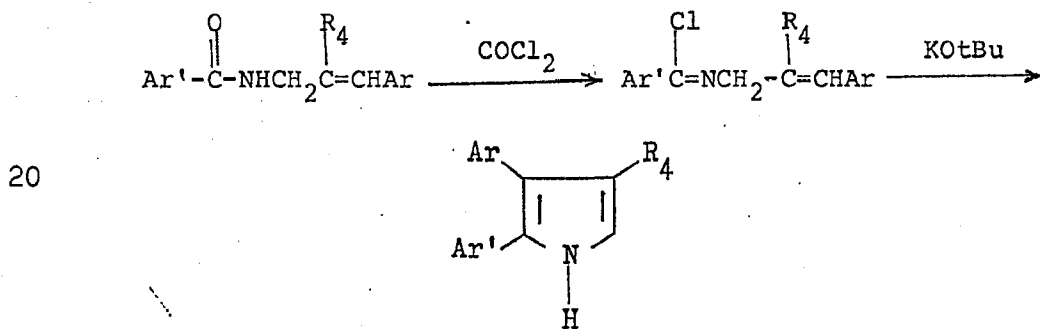
25

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)].

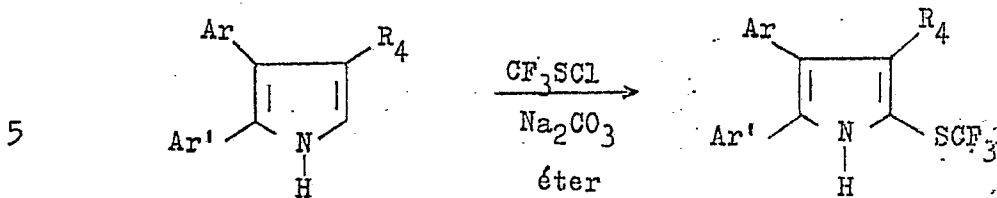


15 En tercer lugar, los 4,5-diaril-3-alkilpirroles pue-  
den prepararse por el procedimiento general de N. Engel y  
W. Steglich, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 17, 676 (1978), a par-  
tir de N-alilcarboxamidas.

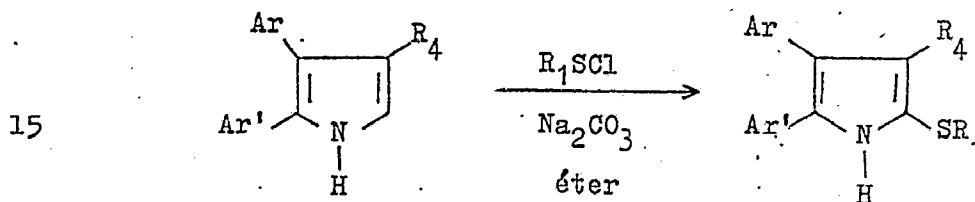


25 La introducción de la función alquiltio se realiza por  
diversos métodos. En primer lugar, el cloruro de trifluorme-  
tanosulfenilo reacciona directa y casi cuantitativamente con

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



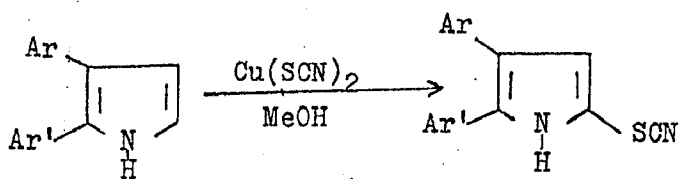
En segundo lugar, también pueden prepararse directamente otros alquiltiopirroles por reacción de un cloruro de alcanosulfenilo (como cloruro de metanosulfenilo) con un 2,3-diarilpirrol en un disolvente orgánico inerte, como tetrahidrofurano, éter dietílico o dioxano, a temperaturas de -80°C a 25°C.



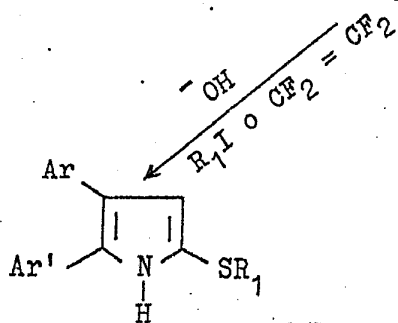
En tercer lugar, también se realiza la introducción de otros grupos alquiltio en un proceso en dos etapas que implica la sustitución con tiocianato cúprico, tiocianógeno o similares, para formar el derivado 2-tiocianato y después la hidrólisis en presencia de un haluro de alquilo, v.g. yoduro de metilo,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

25

1



5

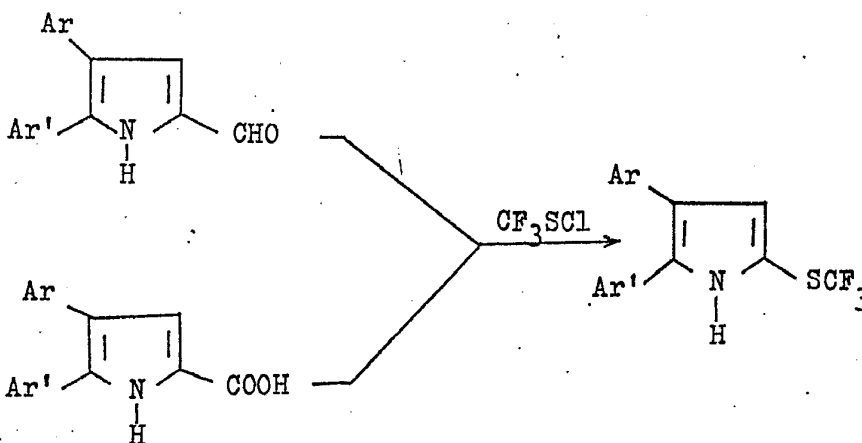


10

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

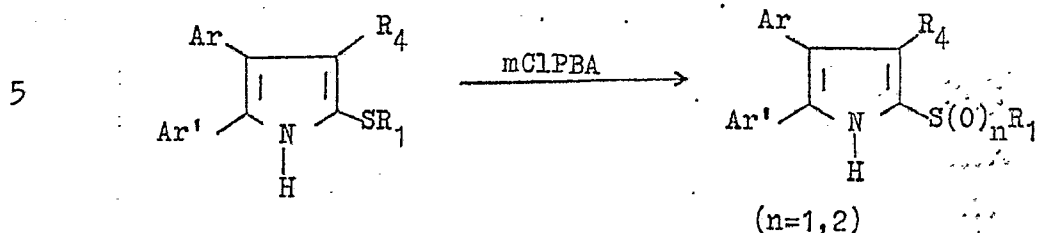
20



25

La oxidación de los compuestos 2-alciltio 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-  
15 etilamina, ter-butóxido potásico, metil-litio, dimesil-sodio  
o similares. La reacción puede llevarse a cabo con los com-  
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 alcóximetilo 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  
dialquilcarbamoilo como cloruro de dietilcarbamoilo; cloru-  
5 ro de dialquiltiocarbamoilo como cloruro de dietilcarbamoilo;  
anhídridos alcanóicos y haluros de alcanóilo, como anhídrido  
acético; haluros de aroilo 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 hidrocioruro 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.

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

15

20

25

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 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-alil-4,5-bis(4-clorofenil)pirrol

Una solución de 3,6 g (0,01 moles) de 2-aliltio-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  
acético, del anhídrido acético y de la quinolina se sepa-  
5        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

15        Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante 2 horas,  
una mezcla de 5 g de níquel Raney, 0,8 g (2 milimoles) de  
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°.

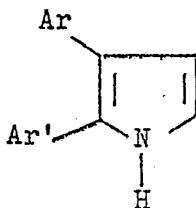
Espectro de masas para  $C_{19}H_{17}NCl_2$ :

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



1  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25

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

EJEMPLO 1

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

1 En un material de vidrio secado a la llama, bajo nitró-  
geno, y provisto de un refrigerante de hielo seco, se in-  
5 troducen 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  $-30^{\circ}$  y se agregan 7,6 g (0,055 moles)  
de cloruro de trifluorometanosulfenilo en forma gaseosa,  
procedente de un separador tarado. La mezcla de reacción  
10 se agita a  $-30^{\circ}$  durante media hora y después se deja calen-  
tar 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 tolu-  
15 no. 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-(trifluorometiltio)pirrol

Método A

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, por reacción  
de 2,3-bis(4-metoxifenil)pirrol con cloruro de trifluor-  
metanosulfenilo 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-carboxaldehido

10 A 25 ml de dimetilformamida a 0° se agregan gota a  
gota agitando 30 g de oxiclورو 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

5 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 -78°, se agregan 0,8 g de cloruro de trifluorometanosulfenilo. La mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente con un refrigerante de hielo seco conectado para evitar que escape el cloruro de trifluorometanosulfenilo. Se agrega un exceso de cloruro de trifluorometanosulfenilo y la mezcla se agita durante la noche a la temperatura ambiente. Se 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.

10

15 Método C

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

20 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 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

A una solución a reflujo de 1,9 g (5 milimoles) de  
4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(trifluoracetil)pirrol en 20 ml de  
10 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 acu-  
osa 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  
20 productos combinados se recrystalizan en etanol/agua para  
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.

25

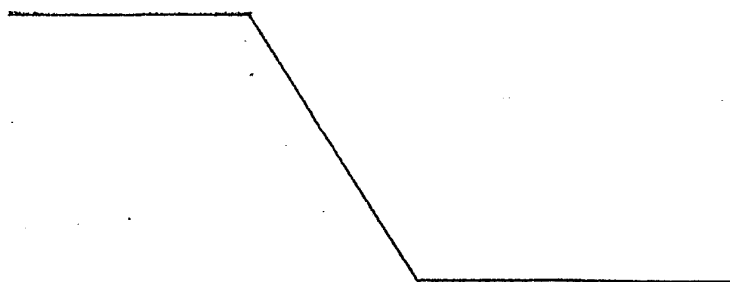
1 (c) 4,5-Bis(4-metoxifenil)-2-(trifluormetiltio)pirrol

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 trifluormetanosulfenilo 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 trifluormetanosulfenilo 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 recrystalizar en hexano, 0,15 g (40 %) de 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(trifluormetiltio)pirrol, idéntico al material obtenido por el Método A. 15

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

20

25

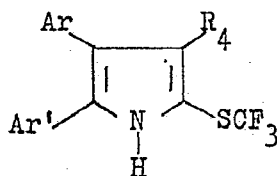


1

TABLA II

4,5-Diaril-2-(trifluorometiltio)pirróles

5



10

15

20

25

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

PREPARACION 21

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

1  
5  
10  
15  
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 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 aproximadamente 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 (0,1 moles) de tiocianato cúprico. Al cabo de otra hora, la cromatografía en capa fina indica que no hay material de partida. La materia inorgánica se separa por filtración y el filtrado metanólico se concentra. Este residuo se recoge en cloruro de metileno, se lava con agua y después se seca y concentra. 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

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

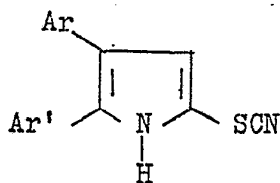
Otros 4,5-diaril-2-(tiocianato)pirroles preparados de esta forma son los de la Tabla III.



25

TABLA III

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



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

EJEMPLO 17

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

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  
2           100 ml de agua de hielo y se neutraliza con ácido clorhí-  
3           drico. La mezcla acuosa se extrae con cloruro de metileno  
4           y los extractos se secan y concentran. El residuo se cromatografía en 50 g de Silic 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-tetrafluoretio)pirrol

10           Una mezcla de 3,1 g (0,01 moles) de 4,5-bis(4-fluorfenil)-  
11           2-(tiocianato)pirrol, 10 ml de agua y 100 ml de metanol se  
12           introduce en una vasija a presión y se congela en hielo se-  
13           co. Después se agregan 2,0 g de hidróxido potásico. La vasi-  
14           ja a presión se evacua y se purga con nitrógeno. Después se  
15           agregan 2,5 g de tetrafluoretileno y la vasija se cierra  
16           herméticamente. La mezcla se deja calentar a la temperatu-  
17           ra ambiente y se sacude durante la noche. Se evacua la va-  
18           sija a presión y su contenido se enjuaga con metanol. La  
19           mezcla se diluye con agua y solución saturada de cloruro  
20           sódico y después se extrae con cloruro de metileno. Las ca-  
21           pas orgánicas se combinan, se secan y concentran por evapo-  
22           ración rotatoria. El residuo se cromatografía en 300 g de  
23           Silic AR CC-7 eluyendo con mezclas de hexano y tolueno para  
24           dar, después de recrystalizar en hexano o etanol/agua, 1,8 g  
25           de producto, p.f. 70,5-71°.

          Análisis para  $C_{18}H_{11}F_6NS$ :

1

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

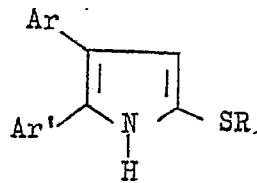
Encontrado: C, 55,78; H, 3,08; N, 3,48.

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

15

20

25

1

EJEMPLOS 34-35

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

5 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.

15

20

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.

25

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.

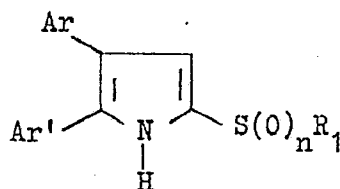
5

Otros 4,5-diaril-2-(alquilsulfinil y sulfonil)pirrololes preparados de esta forma son los indicados en la Tabla V.

TABLA V

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

10



15

20

25

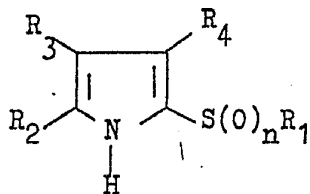
Ej.	Ar	Ar'	R <sub>1</sub>	n	P. f.
36	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CF <sub>3</sub>	2	203-204,5°
37	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2	142-142,5°
38	4-CH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

TABLA V (continuación)

Ej.	Ar	Ar'	R <sub>1</sub>	n	P.f.	
47	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2	185-6°	
5	48	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	2	185-185,5°
49	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2	212-212,5°	
50	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2	188-9°	
51	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2	182-3°	
52	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2	211-212°	
10	53	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2	183-183,5°
54	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2	198-9°	
55	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2	212-213°	

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

TABLA VI



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n	
-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0	
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2	
-CHF <sub>2</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0	
-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0	
25	-CF <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2

1

TABLA VI (continuación)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	n
	-CH <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2
	-CF <sub>3</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0
5	-CF <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0
	-CF <sub>3</sub>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0
	-CF <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3,4-di-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	2
	-CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0
	-CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0
10	-CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	0
	-CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0
	-CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0
	-CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0
	-CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0
15	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	0

EJEMPLO 56

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

20

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.

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-(trifluorometiltio)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-(trifluorometiltio)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-fluorfenil)-2-(trifluormetiltio)pirrol y 330 mg (3 milimoles) de ter-butóxido potásico en 20 ml de tolueno se calienta a reflujo con agitación y después se enfría a la temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después se agrega gota a gota una 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 vierte en una solución acuosa de bicarbonato sódico y el producto se extrae con cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas se secan y concentran para dar 800 mg de un aceite viscoso. El aceite se purifica por cromatografía en Silic AR CC-7 (eluido con hexano y después con mezclas de hexano/tolueno), seguido de recristalización en etanol/agua para dar 400 mg de producto como cristales incoloros, p.f. 54-54,5°C.

10

15

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-fluorfenil)-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.

10

15

20

25

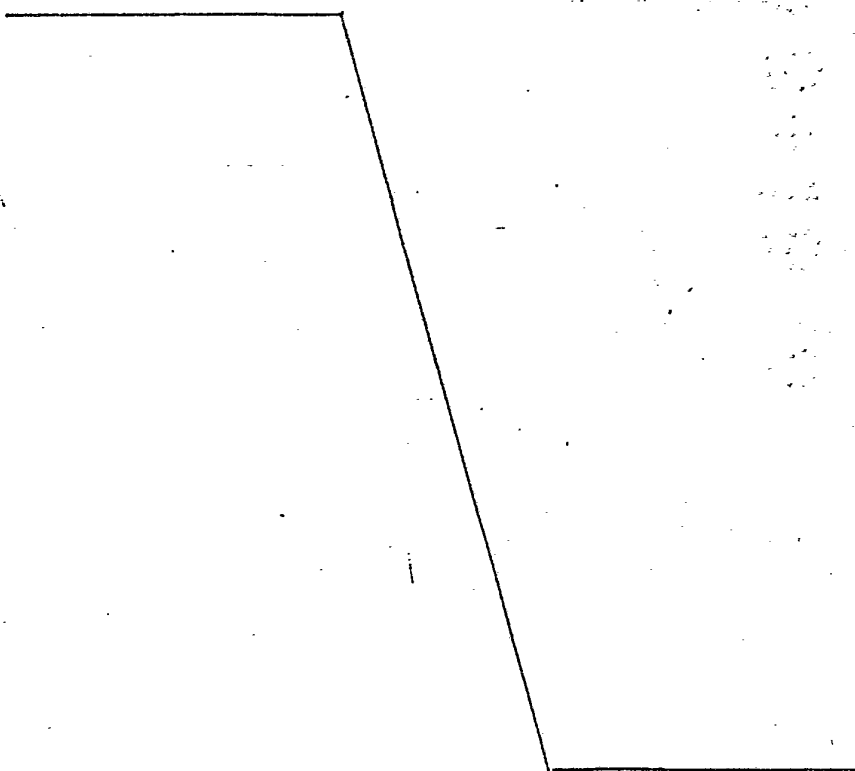
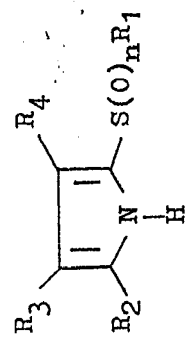


TABLA VIA



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

TABLA VIA (continuación)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>	n
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-tetrahidropiraniolo	0
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2-tetrahidrofurilo	2
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3-piridil-N-óxido	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>    O	1
CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>    O	1
CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	COCH <sub>2</sub> ∅    O	1
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	3,4-di-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CCH <sub>3</sub>    O	1
CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>    O	2
CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C-CH <sub>2</sub> ∅    O	0
CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CO	0
CF <sub>3</sub>	3-piridilo	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO	0

TABLA VIA (continuación)

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

TABLA VIA (continuación)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub>	n
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> F	4-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0
CF <sub>3</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-Cl-4FC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OCC(=O)CH <sub>3</sub>	1
CH <sub>3</sub>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	∅CH <sub>2</sub> CO	0
CF <sub>3</sub>	2-BFC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO	0
CF <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO	1
CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub>	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 administrados solos pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado teniendo en cuenta la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica habitual.

10        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 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 pro-  
porción del 0,5 al 95 % en peso aproximadamente, calculada  
5 sobre el peso total de la composición.

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 admi-  
10 nistrado parenteralmente, en formas de dosificación líquidas  
estériles.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente  
activo y vehículos pulverizados, como lactosa, sacarosa,  
manitol, almidón, derivados de celulosa, estearato magné-  
15 sico, ácido esteárico y similares. Pueden emplearse dilu-  
yentes análogos para preparar comprimidos. Pueden manufac-  
turarse tabletas y cápsulas como productos de liberación  
prolongada para liberar continuamente la medicación duran-  
te un periodo de horas. Los comprimidos pueden recubrirse  
20 con azúcar o con una película para enmascarar cualquier sa-  
bor desagradable y protegerlos de la atmósfera o pueden ser  
recubiertos entéricamente para su desintegración selectiva  
en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquidas para administra-  
25 ción oral pueden contener agentes colorantes y aromatizantes

1 para aumentar la aceptación por parte del paciente.

En general, son vehículos adecuados para las solu-  
ciones parenterales el agua, un aceite adecuado, la solu-  
ción salina, la dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones  
5 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 adecua-  
dos y, si es necesario, sustancias reguladoras del pH. Los  
10 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 cítri-  
co y sus sales y el etilendiaminotetraacetato sódico. Además,  
15 las soluciones parenterales pueden contener preservativos,  
como cloruro de benzalconio, metilparaben, propilparaben  
y clorobutanol.

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

20 Las composiciones farmacéuticas útiles para la ad-  
ministración de los compuestos de esta invención pueden ser  
ilustradas como sigue:

#### Cápsulas

25 Se prepara un gran número de cápsulas unitarias lle-  
nando unas cápsulas corrientes de gelatina dura de dos pié-

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

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 dro-  
gas 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 determi-  
nar la actividad anti-inflamatoria y analgésica son descri-  
tos a continuación junto con los datos experimentales inclui-  
dos 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 se-  
manas para permitir que se desarrolle la artritis. Se miden  
los volúmenes de las patas (pata trasera izquierda sin inyec-  
tar) y las ratas a las que se ha inyectado el coadyuvante  
20           se separan y distribuyen en grupos de tratamiento de 10 ra-  
tas 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  
25           (alcohol polivinílico 1 %, goma arábica, U.S.P. 5 %, metil-  
paraben, 0,5 %) (10 ml/kg) mediante purga, ese día y duran-

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 porcen-  
taje de reducción son representadas en papel semilogarítmi-  
co mediante ajuste visual y la  $DE_{50\%}$  de reducción con res-  
pecto 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 fenil-  
quinona acuosa (0,01 % de fenil-p-benzoquinona), 24 minu-  
tos más tarde, empleando 0,20 ml por ratón. Comenzando 30  
minutos después de la administración oral del compuesto  
25 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<sub>50</sub>) se calcula por el método  
5        promedio móvil de Thompson, W.R., Bact.Rev. 11, 115-145  
(1947).

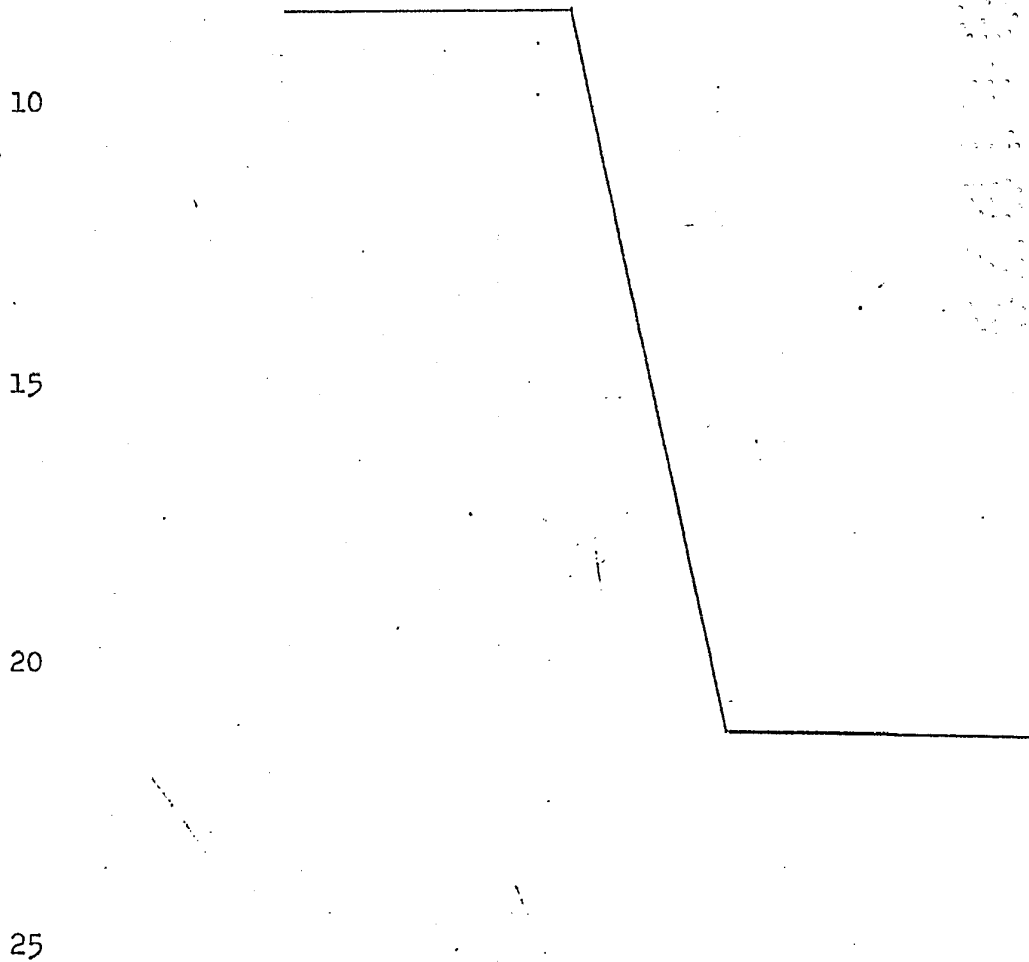
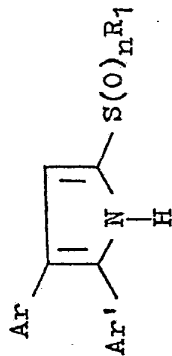


TABLA VII

Actividad biológica



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

TABLA VII (continuación)

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

1  
51  
1

TABLA VII (continuación)

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

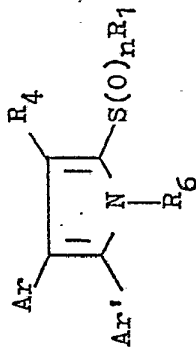
TABLA VII (continuación)

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

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

1 "Constituido esencialmente por" tiene su signifi-  
cado habitual es decir, que todos los materiales y condi-  
ciones establecidos son muy importantes en la práctica de  
la invención pero que no están excluidos los materiales y  
5 condiciones no indicados siempre que no impidan que se rea-  
licen los beneficios de la invención.

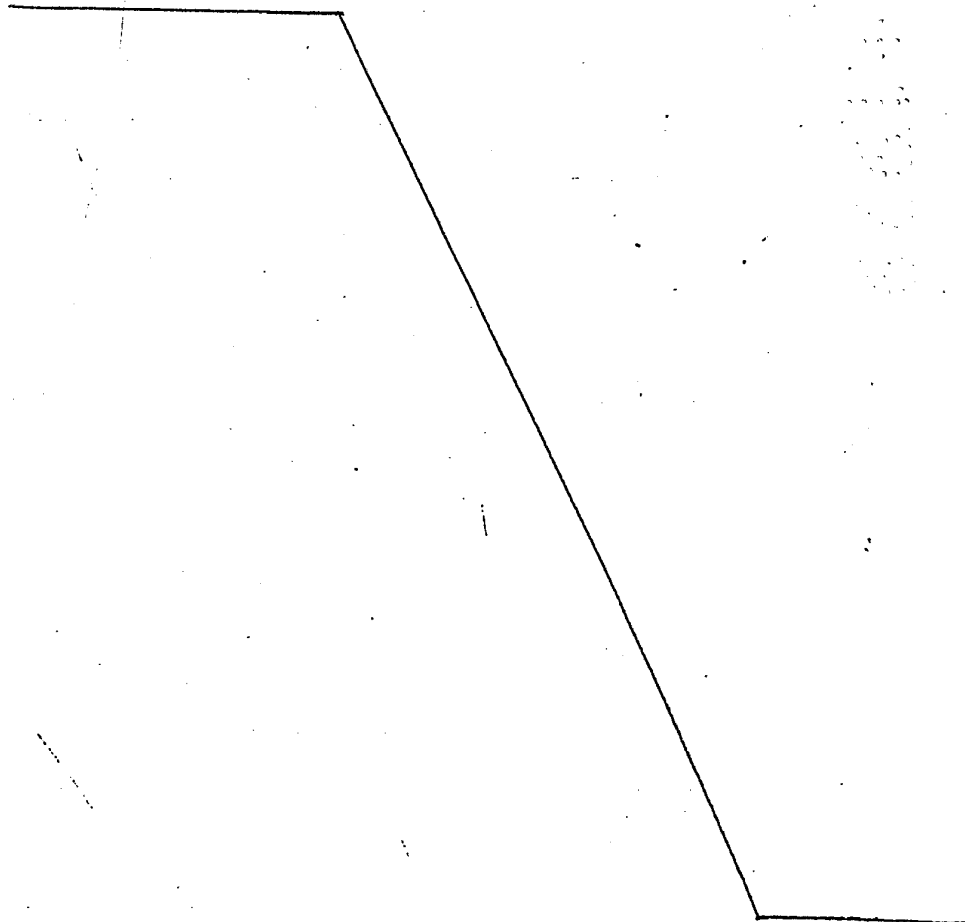
En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

10

15

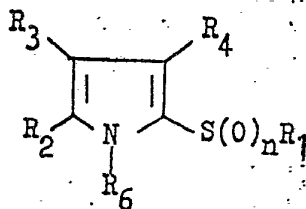
20

25



REIVINDICACIONES

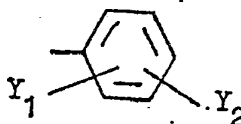
1. Un procedimiento para la preparación de derivados de pirrol de fórmula:



donde

R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, mono- o poli-fluoralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alilo;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, independientemente son 2-tienilo, 3-piridilo, 3-piridil-N-óxido o



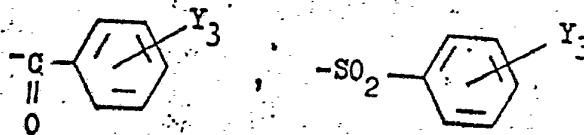
Y<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, F, Cl, Br, H o (R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N, donde R<sub>5</sub> es metilo o etilo;

Y<sub>2</sub> es H, F o Cl;

R<sub>4</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, -CHOR<sub>9</sub>,  
R<sub>8</sub>

2-tetrahidropirranilo, 2-tetrahidrofuranilo, -CR<sub>10</sub>  
O



1  $\overset{\text{X}}{\parallel}$   
-CN(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o  $\overset{\text{O}}{\parallel}$ COR<sub>10</sub>;

R<sub>7</sub> es H, metilo o etilo;

R<sub>8</sub> es H o metilo;

5 R<sub>9</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o  $\overset{\text{O}}{\parallel}$ CR<sub>10</sub>;

R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o bencilo;

R<sub>11</sub> es metilo o etilo;

X es O o S;

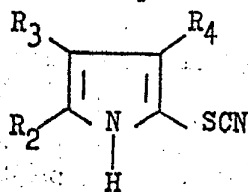
Y<sub>3</sub> es H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o nitro y

10 n es 0, 1 o 2;

con la condición de que, cuando Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> son ambos H, R<sub>1</sub> es CF<sub>3</sub>; o sus sales de adición farmacéuticamente aceptables donde por lo menos uno de los radicales R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es 3-piridilo, Y<sub>1</sub> es (R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>N o R<sub>6</sub> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, cuyo procedimiento comprende:

15

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



20

donde R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son los definidos anteriormente con un compuesto seleccionado del grupo formado por un haluro de alquilo, R<sub>1</sub>X, o una olefina fluorada donde R<sub>1</sub> es el definido anteriormente, en presencia de una base inorgánica adecuada;

b) opcionalmente hacer reaccionar el producto de la etapa a)

25

con un agente oxidante adecuado;

- 1 c) opcionalmente, alquilar, acilar o sulfonilar el producto  
a) o b) y  
d) opcionalmente, convertir el producto de a), b) y c) en una  
sal farmacéuticamente adecuada.

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

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, don  
de  $R_1$  es metilo y n es 2.

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

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

15



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

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

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

9. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde  $R_2$  es 3-piridilo.

25

10. Un procedimiento según la reivindicación 1,

1 donde  $R_6$  es H.

11. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde  $n$  es 0 o 1.

12. Un procedimiento según la reivindicación 11,  
5 donde  $n$  es 0.

13. Un procedimiento según la reivindicación 5,  
donde  $R_1$  es metilo o trifluormetilo;

$R_4$  es H;

$R_6$  es H;

10  $n$  es 0 o 1;

$Y_1$  es F, Cl o metoxi y

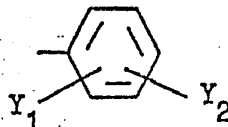
$Y_2$  es H.

14. Un procedimiento según la reivindicación 13,  
donde  $Y_1$  es F.

15 15. Un procedimiento según la reivindicación 13,  
donde  $n$  es 0.

16. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde  $R_4$  es H.

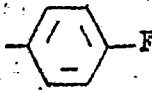
20 17. Un procedimiento según la reivindicación 10,  
donde  $R_2$  y  $R_3$  son independientemente



25 18. Un procedimiento según la reivindicación 10,  
donde  $R_2$  es 3-piridilo.

1 19. Un procedimiento según la reivindicación 1,

donde  $R_1$  es  $CF_3$ ;

$R_2$  y  $R_3$  son ambos 

$R_4$  es H;

5  $R_6$  es H y

n es 0 o 1.

20. Un procedimiento según la reivindicación 1,

donde  $R_1$  es  $CF_3$ ;

$R_2$  es 3-piridilo;

10  $R_3$  es  $C_6H_5$ ;

$R_4$  es H;

$R_6$  es H y

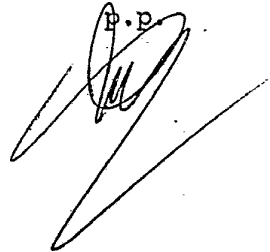
n es 0.

15 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.

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

20

Madrid, 14 de Septiembre de 1.979  
BERNARDO UNGRIA

P.P.  


25