

437.424

P.- 60.205

Case 5/633
Rehecha I

Int. Cl. ² 207C//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

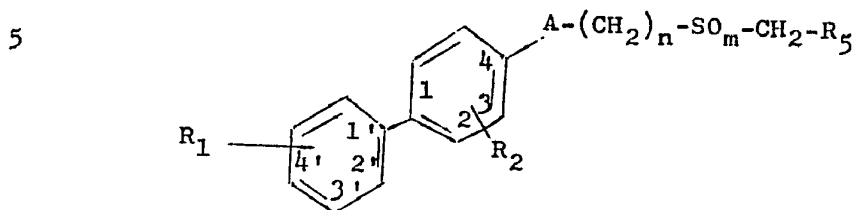
A nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRANKTER HAFTUNG

entidad alemana

establecida en 7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DE BIFENILILO"

Objeto de la presente solicitud son nuevos derivados de bifenilo de la fórmula general I



(I)

10 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, flúor o bromo, un grupo metilo, metoxi, nitro, ciano o también un átomo de cloro, caso de que no representen simultáneamente A el grupo metileno, R_2 un átomo de hidrógeno, 15 R_5 el grupo carboxilo, m el número 2 y n el número 0; R_2 significa un átomo de hidrógeno o flúor o también un grupo metiltio, caso de que $m = 1$;

20 R_5 significa un grupo metilo, hidroximetilo o carboxilo, un radical carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido con un grupo metoxi, o bien un radical carbalqueniloxi de 3 a 7 átomos de carbono, un radical carbaralcoholoxi de 8 a 13 átomos de carbono, un grupo fenoxycarbonilo o piridilmetoxicarbonilo, un grupo carbamido eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales alcoholo inferiores de 1 a 3 átomos de carbono o con un grupo fenilo,

25

o bien un grupo morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, (1-óxidotiomorfolino)-carbonilo o (1,1-dioxidotiomorfolino)-carbonilo, o también un átomo de hidrógeno, caso de que no signifiquen simultáneamente R_1 y R_2 sendos átomos de hidrógeno, A el grupo metileno, n el número 0 y m el número 2. A significa un grupo metileno eventualmente sustituido con 1 o 2 radicales alcoholo inferiores de 1 a 3 átomos de carbono o con un grupo hidroximetilo, o bien un grupo hidroximetileno o carbonilo; n significa los números 0, 1, 2 ó 3; y m significa los números 1 ó 2; sus diastereoisómeros, antípodas ópticamente activos y sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que R_5 signifique el grupo carboxilo, así como un procedimiento para su preparación.

Para los significados mencionados con ocasión de la definición del radical R_5 entran en consideración especialmente los de los radicales carbometoxi, carboetoxi, carbo-(2-metoxi)-etoxi, carbopropoxi, carboisopropoxi, carbobutoxi, carboisobutoxi, carbopentiloxi, carboisooamiloxi, carbohexiloxi, carbobenciloxi, aliloxicarbonilo, crotiloxicarbonilo, carbamido, carbometilamido, carbodimetilamido, carboisopropilamido o carbofenilamido.

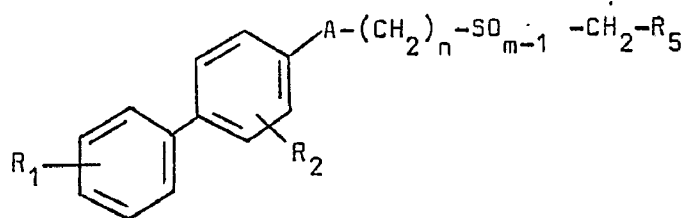
Los compuestos de la fórmula general I anterior, sus diastereoisómeros, antípodas ópticamente ac-

tivos y sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que R_5 signifique el grupo carboxilo, poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente efectos antitrombóticos y un efecto reductor sobre el nivel de colessterina y de triglicéridos.

Los compuestos de la fórmula I anterior pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Oxidación de un tioéster de la fórmula general II,

15



(II)

en la que R_1 , R_2 , R_5 , A, m y n son como se han definido al comienzo.

La oxidación se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente, por ejemplo en agua, agua/piridina, acetona ácido acético glacial, ácido sulfúrico diluido o ácido trifluoroacético y, dependiendo del agente oxi-

dante que se utilice, se lleva a cabo convenientemente a temperaturas entre -80°C y 100°C .

5 Para la preparación de compuestos de la fórmula general I en la que m representa el número 1, la oxidación se lleva a cabo convenientemente con un equivalente del agente oxidante utilizado, por ejemplo con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial a 0 hasta 20°C o en acetona a 0 hasta 60°C , con un perácido tal como ácido perfómico en ácido acético glacial o ácido trifluoroacético a 0 hasta 50°C , con metaperyodato de sodio en metanol acuoso o etanol acuoso a 15 hasta 25°C , con hipoclorito de ter-butilo en metanol a -80 hasta -30°C , con dicloruro de yodobenceno en piridina acuosa a 0 hasta 5°C , con ácido nítrico en ácido acético glacial a 0 hasta 20°C , con ácido crómico en ácido acético glacial o en acetona a 0 hasta 20°C y con cloruro de sulfurilo en cloruro de metileno a -70°C , el complejo de tioéter y cloro obtenido en tal caso es hidrolizado convenientemente con etanol acuoso.

20 Para la preparación de compuestos de la fórmula general I, en la que m representa el número 2, la oxidación se lleva a cabo convenientemente con uno o bien con dos equivalentes del agente oxidante utilizado, por ejemplo con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial a 20 hasta 100°C o en acetona a 0 hasta

25

60°C, con un perácido tal como ácido perfórmico o ácido meta-cloroperbenzoico en ácido acético glacial, ácido trifluoroacético o cloroformo a temperaturas entre 0 y 50°C, con ácido nítrico en ácido acético glacial a 0 hasta 20°C, con ácido crómico o con permanganato de potasio en ácido acético glacial, agua/ácido sulfúrico o en acetona a 0 hasta 20°C. Si por consiguiente, en un compuesto de la fórmula general II, m significa el número 1, la reacción se lleva a cabo preferiblemente con 2 equivalentes del agente oxidante correspondiente y de modo enteramente correspondiente con un equivalente del mismo, caso de que m signifique el número 2.

Un compuesto de la fórmula general I, obtenido de acuerdo con el procedimiento, se puede desdoblar en sus antípodas ópticamente activos, en caso deseado, con métodos usuales, por ejemplo por medio de cromatografía en presencia de un material de soporte ópticamente activo o por medio de cristalización fraccionada de sus sales con bases ópticamente activas; y/o un compuesto obtenido de la fórmula general I, en la que R_5 representa un radical éster, puede ser transformado mediante hidrólisis en el correspondiente ácido carboxílico.

Además, un compuesto obtenido de la fórmula general I, en la que R_5 representa un grupo carboxilo, puede ser transformado en caso deseado a continuación en

sus sales fisiológicamente compatibles con una base orgánica o inorgánica. Para ello entran en consideración, por ejemplo, en calidad de bases hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o ciclohexilamina.

5 Los compuestos de las fórmulas generales II hasta VI utilizados como sustancias de partida se obtienen de acuerdo con procedimientos conocidos de la bibliografía; éstos son descritos en los Ejemplos A hasta N.

10 Tal como ya se ha mencionado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I, sus diastereoisómeros, antípodas ópticamente activos y sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas, caso de que R_5 represente el grupo carboxilo, tienen varias propiedades farmacológicas, especialmente efectos
15 antitrombóticos, un efecto de disminución sobre los niveles de colesteroína y triglicéridos, y un efecto prolongador sobre el tiempo de hemorragia.

20 Por ejemplo, se investigaron en cuanto a sus efectos biológicos los siguientes compuestos:

A = Ester metílico de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético de punto de fusión 78-80°C;

B = Ester metílico de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético de punto de fusión 92-94°C;

25 C = Ester isoamílico de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-

- etilsulfinil]-acético;
- D = Ester metílico de ácido α,α -dimetil-(2'-flúor-4-bifenilil)-metilsulfinil acético;
- 5 E = Ester metílico de ácido [3-(4-bifenilil)-butil-(1)-sulfinil]-acético;
- F = Ester metílico de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético dextrógiro;
- G = Ester metílico de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético levógiro;
- 10 H = Metilamida de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético;
- I = Piperidida de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético;
- J = (1-óxidotiомorfólida) de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético;
- 15 K = Metil-[1-(4'-flúor-4-bifenilil)-1-hidroxietyl]-sulfoxido;
- L = Ester metílico de ácido [2-(4-bifenilil)-2-oxoethylsulfinil]-acético;
- 20 M = Ester metílico de ácido [2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoethylsulfinil]-acético;
- N = Acido [2-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoethylsulfinil]-acético;
- 25 O = Ester metílico de ácido [1-(3'-cloro-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético;

- P = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2'-nitro-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético;
- Q = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2,2'-difluor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético;
- 5 R = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2-fluor-4'-bromo-4-bife
nilil)-etilsulfinil]-acético;
- S = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2'-fluor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético;
- T = Ester isoamílico de ácido $\angle 1$ -(2'-fluor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético; y
- 10 U = $\angle 1$ -(2'-fluor-4-bifenilil)-etil]-metilsulfona, en com
paración con
- V = Acido (4'-cloro-4-bifenilil-metilsulfinil)-acético
(véase Ejemplo 21 de la memoria de publicación holan
15 desa 67.08766).

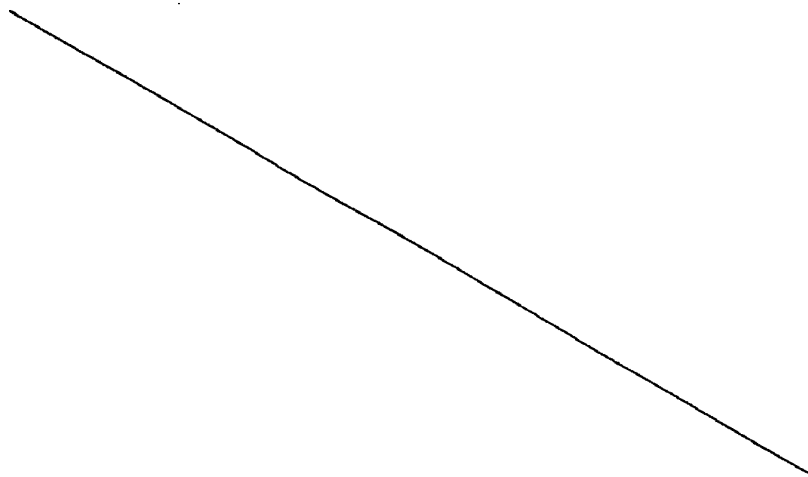
1.- Determinación de la aglomeración de trombo
citos de acuerdo con Born y Cross (J. Physiol. 170, 397
(1964)):

20 La aglomeración de trombocitos fue medida en
el plasma rico en plaquetas de personas de ensayo sanas.
En este caso se midió fotométricamente y se registró el
transcurso de la disminución de la densidad óptica tras
la adición de colágeno usual en el comercio de la firma
Hormonchemie, München, que contiene 1 mg de fibrillas
25 de colágeno por ml. A partir del ángulo de inclinación

de la curva de densidades se obtuvo una conclusión acerca de la velocidad de aglomeración (V_{max}). El punto de la curva en el que se presentaba la máxima permeabilidad a la luz sirvió para el cálculo de la "densidad óptica" (D.O.). Las dosis de colágeno se escogieron lo más pequeñas que fueron posible, pero de modo que resultase una aglomeración irreversible. Para la provocación de una aglomeración máxima se añadieron aproximadamente 0,01 ml de la solución de colágeno a 1 ml de plasma rico en plaquetas.

Los valores numéricos en la Tabla significan % de retardo de la velocidad de aglomeración (V_{max}) y % de variación de la densidad óptica (D.O.) en comparación con el grupo testigo sin adición de sustancia.

La siguiente Tabla contiene los valores encontrados:



Compuesto Inhibición en % después de administración
de 10^{-4} moles/litro

	Vmax	D.O.
A	32	45
B	72	81
C	67	82
D	37	48
E	92	95
F	20	19
G	13	27
H	8	13
I	85	90
J	16	31
K	59	73
L	22	47
M	97	95
N	-	-
O	66	76
P	61	74
Q	48	54
R	46	64
S	45	66
T	76	83
U	87	90
V	6	11

2.- Determinación de la prolongación del tiempo de hemorragia.

5 Para la determinación del tiempo de hemorragia, las sustancias a investigar fueron administradas a ratones despiertos en una dosis de 10 mg/kg por vía oral. Después de 1 hora o de 3 horas se cortan aproximadamente 0,5 mm de la punta de la cola de cada animal y la sangre que sale es empapada cuidadosamente en un papel de filtro a intervalos de 30 segundos. El número de las gotas de sangre obtenidas de este modo proporciona una medida del tiempo de hemorragia (5 animales por ensayo). Los siguientes datos numéricos significan porcentaje de pro-
10 longación con respecto a testigos.

15

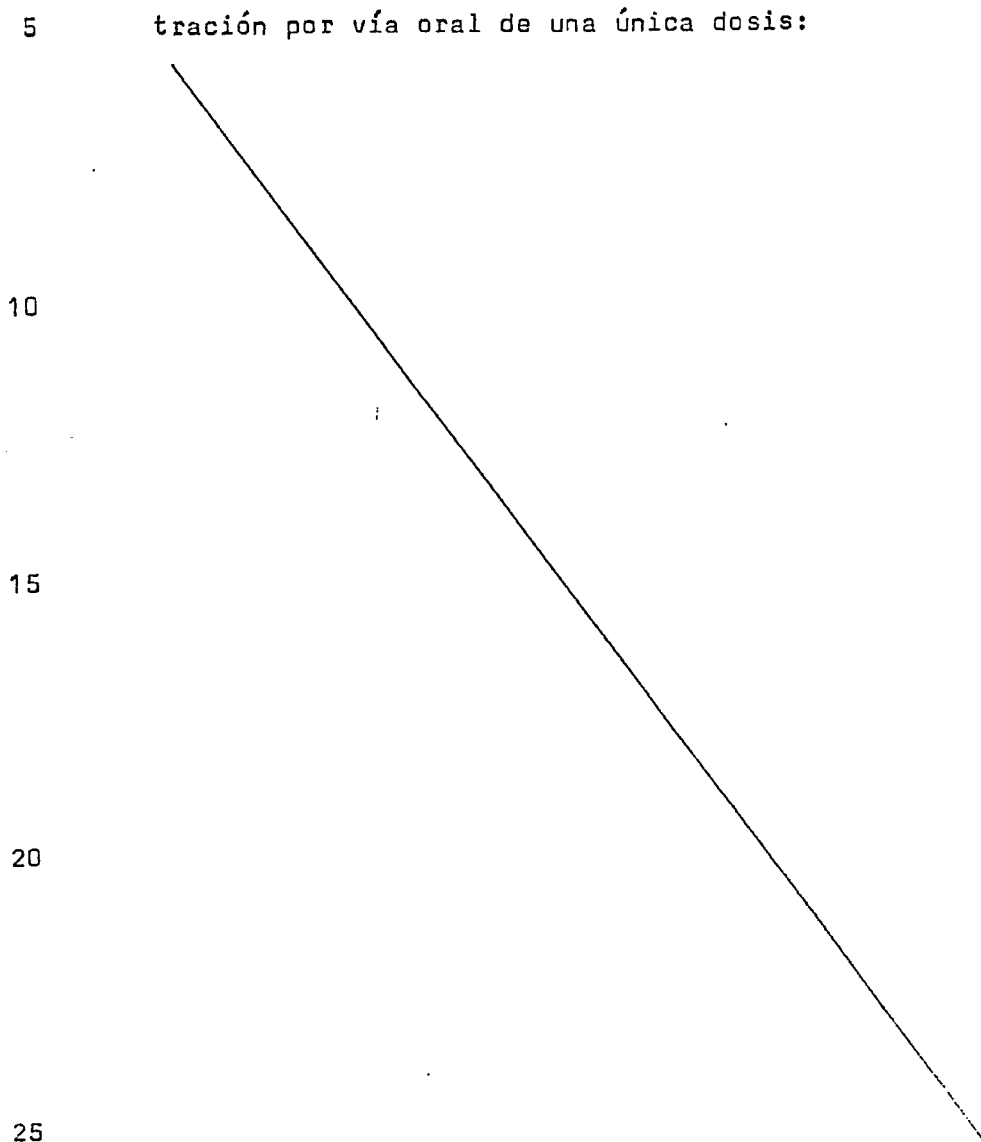
20

25

Sustancia	Prolongación del tiempo de hemorragia en	
	% después de:	
	1 hora	3 horas
A	136	66
B	142	56
C	112	49
D	71	-
E	188	85
F	117	-
G	129	-
H	64	-
I	122	-
J	149	-
K	68	30
L	120	78
M	90	39
N	98	37
O	12	-
P	15	-
Q	73	-
R	50	-
S	83	27
T	51	-
U	56	-
V	3	-

3.- Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de las sustancias a investigar fue determinada a título orientativo en ratones blancos (tiempo de observación: 14 días) después de administración por vía oral de una única dosis:



Sustancia	Toxicidad aguda
A	> 2 000 mg/kg (murieron 1 de 10 animales)
B	> 500 mg/kg (murieron 2 de 5 animales)
C	> 250 mg/kg (murieron 1 de 5 animales)
D	> 250 mg/kg (murieron 2 de 5 animales)
E	> 250 mg/kg (murieron 0 de 5 animales)
F	-
G	-
H	> 250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
I	> 250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
J	> 250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
K	-
L	-
M	-
N	-
O	> 250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
P	> 250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
Q	> 250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
R	-
S	> 250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
T	> 250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
U	> 250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
V	> 250 mg/kg p.o. (murieron 3 de 10 animales)

Los compuestos de la fórmula general I y sus sales pueden ser incorporados también, en combinación con otras sustancias activas, en las formas de preparados farmacéuticos usuales, tales como grageas, tabletas, supositorios, suspensiones o soluciones. La dosis individual para adultos es de 5 a 100 mg, preferiblemente de 10 a 50 mg, y la dosis diaria es de 100 a 200 mg.

Los siguientes Ejemplos deben explicar el invento con mayor detalle:

Observaciones previas:

1). En la cromatografía en capa delgada se utilizaron los siguientes soportes:

1 $\hat{=}$ Polygram^R SIL G/UV²⁵⁴ de la firma Macherey, Nagel & Co.

2 $\hat{=}$ Placas terminadas de gel de sílice de la firma Merck: 60 F - 254

2). Se utilizaron los siguientes disolventes:

Tetrahidrofurano secado sobre hidróxido de potasio, o bien dimetilsulfóxido secado sobre tamiz molecular (4 VA)

3). En la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice de la firma ICN-Woelm, Eschwege, con un tamaño de granos de 0,063 a 0,2 mm.

Ejemplo A

Acido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltilio $\overline{7}$ -acético

5 6,35 g (0,055 moles) de ácido mercaptoacético
al 80% son mezclados en 70 ml de metanol con 6,2 g
(0,11 moles) de hidróxido de potasio, disueltos en 6,2
ml de agua. A la solución de la sal dipotásica se agre-
gan 11,7 g (0,05 moles) de 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-
-cloroetano, se lava posteriormente con 20 ml de meta-
nol y se agita durante 18 horas a la temperatura ambien-
te. A continuación se concentra, el residuo se digiere
10 con acetona y la sal potásica precipitada se filtra con
succión. Por disolución en agua y acidificación se ob-
tiene el ácido libre.

Punto de fusión: 128-130°C (en tolueno).

Rendimiento: 55% de la teoría.

15

Ejemplo B

Ester metílico de ácido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-propiltio $\overline{7}$ -acético

20 101,5 g (0,905 moles) de ter.-butilato de po-
tasio, suspendidos en 500 ml de dimetilformamida, son
mezclados con agitación y enfriamiento, excluyendo el
aire, con 96,0 g (0,905 moles) de éster metílico de
ácido tioglicólico. A la solución de la sal potásica se
añaden 205,9 g (0,822 moles) de 1-cloro-1-(2'-flúor-4-
25 -bifenilil)-propano (preparado por reducción de 2'-

-flúor-4-bifenilil-etilcetona con borohidruro de sodio y subsiguiente reacción del 1-hidroxi-1-(2'-flúor-4-bifenilil)-propano obtenido con cloruro de hidrógeno en benceno) y se agita ulteriormente durante 4 horas a la temperatura ambiente. Para el tratamiento se mezcla con 2 litros de agua y el producto de reacción es aislado por extracción con acetato de etilo, lavado, secado y concentración por evaporación.

5
Rendimiento: 254 g (97% de la teoría), aceite, valor RF: 0,5 (en ciclohexano-acetato de etilo = 9:1 sobre placas Polygram de gel de sílice).

Análogamente, se prepararon:

Ester metílico de ácido (4-bifenililmetiltio)-acético, aceite, valor RF : 0,6 (en ciclohexano-acetato de etilo = 4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)

15 Ester metílico de ácido $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-etiltio $\overline{7}$ -acético, aceite, valor RF : 0,5 (en ciclohexano-acetato de etilo = 4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)

Ester metílico de ácido $\overline{1}$ -(4-bifenilil)-etiltio $\overline{7}$ -acético, aceite, valor RF : 0,6 (en ciclohexano-acetato de etilo = 4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)

20 Ester metílico de ácido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltio $\overline{7}$ -acético, aceite, valor RF : 0,6 (en ciclohexano-acetato de etilo = 4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)

- Ester metílico de ácido $\angle 2$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-propil-
tio \angle -acético,
aceite, valor RF : 0,6 (en ciclohexano-acetato de etilo =
4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)
- 5 Ester metílico de ácido $\angle 4$ -(4-bifenilil)-butiltio \angle -acé-
tico,
aceite, valor RF = 0,5 (en ciclohexano-acetato de etilo =
4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)
- 10 Ester metílico de ácido $\angle 4$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-butil-
tio \angle -acético,
aceite, valor RF : 0,7 (en ciclohexano-acetato de etilo =
4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)
- Ester metílico de ácido $\angle 3$ -(4-bifenilil)-butiltio \angle -acé-
tico,
15 aceite, valor RF : 0,5 (en ciclohexano-acetato de etilo =
4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)
- Ester metílico de ácido $\angle 3$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-butil-
tio \angle -acético,
aceite, valor RF : 0,5 (en ciclohexano-acetato de etilo =
20 4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)
- $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etil-tio \angle -metiléter,
aceite, valor RF : 0,4 (en ciclohexano-tolueno - 9:1 so-
bre placas Polygram de gel de sílice)
- $C_{15}H_{15}FS$ (246,36)
25 Calc.: C 73,13 H 6,14 S 13,02
Enc.: 73,20 6,15 12,90

Ejemplo C

Acido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-propiltio $\overline{7}$ -acético

220 g del éster metílico obtenido de acuerdo con el Ejemplo B son saponificados por puesta en ebullición durante una hora con 58,2 g de hidróxido de potasio en 900 ml de etanol. A continuación se diluye con 1800 ml de agua, se extraen con éter los componentes neutros y se precipita el ácido libre a partir de la fase alcalina. Por extracción con éter, lavado, secado y concentración por evaporación se aísla el producto de reacción.

Rendimiento: 130 g (62% de la teoría),
aceite, valor RF : 0,7 (en ciclohexano-acetato de etilo = 1:1 sobre placas Polygram de gel de sílice).

Análogamente se prepararon:

Acido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltio $\overline{7}$ -acético,
punto de fusión: 125-127°C (en benceno-ciclohexano = 2:1).

Acido $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-propiltio $\overline{7}$ -acético,
aceite, valor RF : 0,35 (en benceno/acetato de etilo/metanol = 8/4/2 sobre placas terminadas de gel de sílice Marck 60 F 254).

Ejemplo D

Acido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltio $\overline{7}$ -acético

50 g (0,23 moles) de 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-

5 -1-hidroxietano (preparado a partir de 2'-flúor-4-bi-
fenilil-metil-cetona por reducción con borohidruro de
sodio en metanol, punto de fusión: 88°C) son disueltos
en 500 ml de benceno, mezclados con 32,2 g (0,276 moles)
de ácido mercaptoacético al 80% y con 1 g de ácido para-
toluenosulfónico y son calentados a ebullición durante
1 hora en el aparato separador de agua. Se extraen del
circuito 20,5 ml con agua. Después del enfriamiento, la
solución en benceno es lavada con agua, secada y concen-
10 trada por evaporación. El residuo cristalino proporci-
ona, tras la recristalización en benceno-ciclohexano =
2:1, 38,0 g (61,5% de la teoría) de punto de fusión
125-127°C.

Análogamente, se prepararon:
15 ácido α,α -dimetil-(2'-flúor-4-bifenilil)-metiltio-
-acético,
punto de fusión: 100-101°C (en ciclohexano) y, por sub-
siguiente esterificación, éster metílico de ácido α,α -di-
metil-(2'-flúor-4-bifenilil)-metiltio-
20 aceite, valor RF : 0,4 (en ciclohexano-acetato de etilo
= 9:1 sobre placas Polygram de gel de sílice).

Ejemplo E

Acido α -(2'-cloro-4-bifenilil)-etiltio-acético

25 1. Ester metílico de ácido α -(2'-cloro-4-bife-

nilil)-etiltilio]-acético.

294 g (1,17 moles) de 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-
-1-cloroetano y 149,2 g (1,4 moles) de éster metílico
de ácido tioglicólico son disueltos en 1 litro de dimetil
5 sulfóxido y, con vigorosa agitación y enfriamiento con
hielo/agua, se mezclan en porciones con 194,3 g (1,4 moles)
de carbonato de potasio. Después de la adición se
agita durante 4 horas más y luego se mezcla con 3 litros
de agua. El producto de reacción es extraído con tolueno.
10 Después de lavar con agua y secar sobre sulfato de
magnesio se elimina el disolvente en vacío.

Rendimiento: 359,0 g (95,5% de la teoría).

Valor RF : 0,6 sobre soporte 1 con ciclohexano/acetato
de etilo = 4:1

15 2. Acido [1-(2'-cloro-4-bifenilil)-etiltilio]-acético

359 g del éster precedentemente obtenido son
puestos en ebullición durante 1 hora con 94,2 g (1,68
moles) de hidróxido de potasio en 1200 ml de etanol. A
continuación se concentra por evaporación en vacío. El
20 residuo cristalino es recogido en agua y es extraído
con éter para la eliminación de porciones neutras. Por
acidificación se obtiene el ácido libre en forma de
aceite que cristaliza lentamente.

Rendimiento: 215,0 g (62,5% de la teoría).

25 Punto de fusión: 114-119°C (en tolueno).

De manera análoga se preparó:

Acido \int 1-(2-flúor-4-bifenilil)-etiltilio \int -acético.

Punto de fusión: 146-149°C (en tolueno)

5

Ejemplo F

Amida de ácido \int 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-etiltilio \int -acético
tico

63,0 g (0,205 moles) de ácido \int 1-(2'-cloro-4-bifenilil)etiltilio \int -acético son disueltos en 630 ml de tetrahidrofurano anhidro y mezclados con 33,3 g (0,246 moles) de carbonildiimidazol. Después de agitar durante 1/2 horas, se introducen, con ligero enfriamiento, amoníaco anhidro hasta la saturación en 300 ml de la solución de la imidazolida (correspondientes a 0,0683 moles). Se continúa agitando durante 2,5 horas más y luego la carga se concentra por evaporación en vacío. El residuo es repartido entre agua y acetato de etilo y es lavado varias veces con ácido clorhídrico diluido. La fase orgánica es secada y concentrada por evaporación. Rendimiento: 100% de la teoría, aceite de valor RF : 0,2 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 1/1.

15

20

25

De manera análoga, se prepararon:

Piperidida de ácido \int 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-etiltilio \int -acético,

aceite, valor RF : 0,6 sobre soporte 1 con ciclohexano-

-acetato de etilo = 1/1.

Morfolida de ácido 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-etilio-7-
-acético,

aceite, valor RF : 0,4 sobre soporte 1 con ciclohexano-
-acetato de etilo = 1/1.

Ejemplo G

Amida de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilio-7-acé-
tico

- 10 a) 199,8 g (0,69 moles) de ácido 1-(2'-flúor-4-
-bifenilil)-etilio-7-acético (punto de fusión: 127-129°C)
son mezclados con 250 ml de cloruro de tionilo y puestos
en ebullición durante una hora, pasando el ácido a diso-
lución. Al separar el cloruro de tionilo en exceso por
15 destilación en vacío se obtiene el cloruro de ácido en
forma de aceite.
- b) 30,9 g del cloruro de ácido son disueltos en
50 ml de acetona y, enfriando con hielo y agitando, son
vertidos sobre 38,5 ml de amoníaco concentrado. Después
20 de terminada la adición se continúa agitando durante 30
minutos, luego se concentra por evaporación y el resi-
duo se reparte entre ácido clorhídrico diluido y éter.
La solución en éter es lavada, secada y concentrada por
evaporación y el residuo oleoso (25,4 g) es cromatogra-
25 fiado sobre 2.000 g de gel de sílice con ciclohexano-

-acetato de etilo = 1/1. Las fracciones con un valor RF de 0,2 (sobre soporte 1) son reunidas, concentradas por evaporación y recristalizadas en ciclohexano-tolueno = 2/1.

5 Rendimiento: 8,7 g (30,1% de la teoría).
Punto de fusión: 77-79°C.

De manera análoga se preparan:

Metilamida de ácido $\angle\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltilio $\overline{7}$ -acético,

10 punto de fusión: 94-96°C (en ciclohexano-tolueno = 2/1).

Dimetilamida de ácido $\angle\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltilio $\overline{7}$ -acético,

aceite, valor RF : 0,3 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 1/1.

15 Piperidida de ácido $\angle\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltilio $\overline{7}$ -acético,

aceite, valor RF : 0,5 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 1/1.

20 Morfolida de ácido $\angle\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltilio $\overline{7}$ -acético,

aceite, valor RF : 0,4 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 1/1.

Tiomorfolida de ácido $\angle\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltilio $\overline{7}$ -acético,

25 aceite, valor RF = 0,45 sobre soporte 1 con ciclohexano-

-acetato de etilo = 1/1.

Ejemplo H

Etil- $\overline{2}$ '-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetil $\overline{7}$ -sulfuro

5 20 g (68,2 milimoles) de bromometil-(2'-flúor-
-4-bifenilil)-cetona (punto de fusión: 73-75°C) y 4,66 g
(75 milimoles) de etanotiol, disueltos en 120 ml de clo-
roformo, son mezclados con enfriamiento a 0-5°C con 7,6
g (75 milimoles) de trietilamina, y son agitados durante
10 1 hora a la temperatura ambiente. Para el tratamiento se
lava con agua, se seca, se concentra por evaporación y
el residuo se reocrystaliza en etanol. Rendimiento: 87%
de la teoría, punto de fusión: 64 a 67°C.

De manera análoga se obtienen:

15 2-hidroxietyl- $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-oxoetil $\overline{7}$ -sulfuro,
punto de fusión: 67-69°C (en isopropanol).
2-hidroxietyl- $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetil $\overline{7}$ -sulfu
ro,
punto de fusión: 48-50°C (en benceno-ciclohexano = 1/1.
20 Ester metílico de ácido $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-oxoetil $\overline{7}$ -
acético,
punto de fusión: 86-87°C (en metanol).
Ester etílico de ácido $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-oxoetil $\overline{7}$ -
-acético,
25 punto de fusión: 60°C (en n-butanol).

Ester metílico de ácido $\underline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxo
etil-tio $\overline{7}$ -acético,
punto de fusión: 80-82°C (en n-propanol).

5 Ejemplo I

Acido $\underline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetiltio $\overline{7}$ -acético

Una solución de 0,1 moles de ácido tioglicólico y 0,1 moles de lejía de sosa en 20 ml de agua se aña
de con vigorosa agitación a una solución de 0,1 moles
10 de bromometil-(2'-flúor-4-bifenilil)-cetona en 150 ml
de acetona. Después de que está terminada la reacción
exotérmica, se diluye con agua, se acidifica y el pro-
ducto de reacción, tras el secado, se recristaliza en
acetato de etilo.

15 Rendimiento: 86% de la teoría, punto de fusión: 149 -
151°C.

De manera análoga, se obtiene ácido $\underline{2}$ -(4'-
-flúor-4-bifenilil)-2-oxo-etiltio $\overline{7}$ -acético, punto de
fusión: 142-144°C (en benceno).

20

Ejemplo J

2-hidroxietyl- $\underline{2}$ -(4-bifenilil)-2-hidroxietyl $\overline{7}$ -sulfuro

8,0 g de 2-hidroxietyl- $\underline{2}$ -(4-bifenilil)-2-oxo
25 etyl $\overline{7}$ -sulfuro son reducidos a la temperatura ambiente
en 100 ml de metanol con 560 mg de borohidruro de sodio

en 5 ml de agua. El producto de reacción se precipita con agua y se le aísla, por extracción con acetato de etilo, en forma de aceite que solidifica lentamente en forma cristalina.

5 Rendimiento: 8 g (100% de la teoría),
valor RF : 0,4 sobre placas Polygram de gel de sílice de la firma Macherey y Nagel con benceno-acetato de etilo = 1/1 como agente eluyente.

De manera análoga se obtiene:

10 2-hidroxietil- $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-hidroxietil $\overline{7}$ -
-sulfuro,

aceite, valor RF : 0,3 sobre placas Polygram de gel de sílice de la firma Macherey y Nagel con benceno-acetato de etilo = 1/1 como agente eluyente.

15

Ejemplo K

Isopropilamida de ácido $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-oxoetil $\overline{7}$ -
-acético

20 6 g de cloruro de ácido $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-
-oxoetil $\overline{7}$ -acético, preparado a partir del correspon-
diente ácido con cloruro de tionilo, son mezclados en
50 ml de dioxano con 2,6 g de isopropilamina. Después
de reposar durante la noche, el producto de reacción es
precipitado con agua, filtrado con succión, secado y re-
25 cristalizado en benceno-ciclohexano = 1/1.

Punto de fusión: 120-121°C.

De manera análoga se obtienen:

- Amida de ácido $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-oxoetiltio $\overline{7}$ -acético,
punto de fusión: 172-174°C (en n-butanol).
- 5 Tiomorfolida de ácido $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-oxoetiltio $\overline{7}$ -
-acético,
punto de fusión: 116-118°C (en benceno-ciclohexano = 1/1).
- Anilida de ácido $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-oxoetiltio $\overline{7}$ -acético,
punto de fusión: 123-125°C (en benceno-ciclohexano = 1/1).
- 10 Isopropilamida de ácido $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxo-
etiltio $\overline{7}$ -acético,
punto de fusión: 91-93°C (en benceno/ciclohexano = 1/1).
- Tiomorfolida de ácido $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxo-
-etiltio $\overline{7}$ -acético,
- 15 punto de fusión: 122-124°C (en ciclohexano/benceno =
1/1).

Ejemplo L

20 Ester metílico de ácido $\overline{1}$ -(4'-metoxi-4-bifenilil)-etil-
tio $\overline{7}$ -acético

Se reduce (4'-metoxi-4-bifenilil)-metil-cetona
(W.S. Johnson y otros, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1648
(1946)) con borohidruro de sodio para formar 1-(4'-meto
xi-4-bifenilil)-etanol (punto de fusión: 120-122°C, en
25 ciclohexano) y el carbinol es transformado con cloruro

de hidrógeno en 1-(4'-metoxi-4-bifenilil)-1-cloro-etano de punto de fusión 122-124°C (en ciclohexano).

5 5,2 g de 1-(4'-metoxi-4-bifenilil)-1-cloro-etano (0,021 moles) son mezclados en 21 ml de dimetil sulfóxido anhidro con 2,7 g (0,026 moles) de éster metílico de ácido tioglicólico y luego con 3,5 g (0,026 moles) de carbonato de potasio anhidro. Se agita durante 45 minutos a la temperatura ambiente. El producto de reacción es precipitado con agua, filtrado con succión, lavado y secado.

10

Rendimiento: 6,8 g (100% de la teoría).

Punto de fusión: 59-61°C.

Una muestra es recristalizada en ciclohexano:

$C_{18}H_{20}O_3S$ (316,43)

15

Calc.: C 68,33 H 6,37 S 10,13

Enc. : 68,00 6,52 10,27

De manera análoga, se obtienen:

Ester metílico de ácido (2'-flúor-4-bifenilil)-metil-tio-acético

20

Aceite, valor RF : 0,5 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 4/1, rendimiento: 80% de la teoría.

A partir de éste, por hidrólisis, se obtiene:

Acido (2'-flúor-4-bifenilil)-metil-tioacético

Punto de fusión: 94°C, sinterización a 75-78°C;

25

Ester metílico de ácido /1-(4'-flúor-4-bifenilil)-etil-tio/7-

-acético

Aceite, valor RF : 0,6 sobre soporte 1, con éter de petróleo - acetato de etilo = 3/1, rendimiento: 99% de la teoría.

5

Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(4'-cloro-4-bifenilil)-etil-
tio7-acético

Aceite, valor RF : 0,5 sobre soporte 1 con ciclohexano-
-acetato de etilo = 4/1, rendimiento: 95% de la teoría.

A partir de éste, por hidrólisis, se obtiene:

10

Acido $\angle 1$ -(4'-cloro-4-bifenilil)-etiltio7-acético

Punto de fusión: 130°C (en tolueno),
rendimiento: 78% de la teoría.

Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(4'-bromo-4-bifenilil)-etil-
tio7-acético.

15

Rendimiento: 79% de la teoría, punto de fusión: 46-49°C
(en isopropanol).

Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(4'-metil-4-bifenilil)-etil-
tio7-acético

20

Aceite, valor RF : 0,8 sobre soporte 1 con éter de petró-
leo-acetato de etilo = 7/3.

A partir de éste, por hidrólisis, se obtiene:

Acido $\angle 1$ -(4'-metil-4-bifenilil)-etiltio7-acético.

Material cristalino de valor RF : 0,4 sobre soporte 1
con éter de petróleo-acetato de etilo = 7/3.

25

Rendimiento: 41% de la teoría.

- Ester metílico de ácido $\overline{1}$ -(4'-metilmercapto-4-bifenilil)-etil-tio $\overline{7}$ -acético
 Rendimiento: 83,4% de la teoría; punto de fusión: 74-76°C (en etanol).
- 5 Ester metílico de ácido $\overline{1}$ -(2'-nitro-4-bifenilil)-etil-tio $\overline{7}$ -acético
 Aceite, valor RF : 0,45 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 4/1. Rendimiento: 87% de la teoría.
- 10 Ester metílico de ácido $\overline{1}$ -(3'-cloro-4-bifenilil)-etil-tio $\overline{7}$ -acético
 Aceite, valor RF : 0,55 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 4/1. Rendimiento: 93% de la teoría.
- 15 Ester metílico de ácido $\overline{1}$ -(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-etil-tio $\overline{7}$ -acético.
 Aceite, valor RF : 0,4 sobre soporte 1 con éter de petróleo-acetato de etilo = 7/3. Rendimiento: 76% de la teoría.
- 20 Ester metílico de ácido $\overline{1}$ -(2,2'-difluor-4-bifenilil)-etil-tio $\overline{7}$ -acético
 Aceite, valor RF : 0,5 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 4/1. Rendimiento: 94% de la teoría.
- 25 Ester metílico de ácido $\overline{1}$ -(2-flúor-4'-bromo-4-bifenilil)-etil-tio $\overline{7}$ -acético
 Aceite, valor RF : 0,6 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 4/1. Rendimiento: 95% de la teoría.

Ejemplo M

Ester metílico de ácido [1-(2'-ciano-4-bifenilil)-etil-
tio]-acético.

5 a) Ester metílico de ácido [1-(2'-amino-4-
-bifenilil)-etiltio]-acético

22,0 g (0,066 moles) de éster metílico de áci
do [1-(2'-nitro-4-bifenilil)-etiltio]-acético son hidro
genados en 220 ml de etanol en presencia de 10 g de ní
quel Raney a la temperatura ambiente, bajo una presión
de hidrógeno de 5 atmósferas. Después de haberse efec
tuado la absorción de hidrógeno, se separa del cataliza
dor por filtración con succión y se concentra el produ
to filtrado por evaporación. El residuo es un aceite,
valor RF : 0,3 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato
de etilo = 4/1.

15 Rendimiento: 18,2 g (91% de la teoría).

b) Ester metílico de ácido [1-(2'-ciano-4-bifenilil)-
etiltio]-acético

18,2 g (0,0605 moles) del éster precedente
20 son mezclados en 20 ml de tetrahidrofurano con 15,3 ml
de ácido clorhídrico y 30 ml de agua y son diazotados
a 0 hasta 5°C con 4,4 g (0,0635 moles) de nitrito de so
dio en 10 ml de agua.

La solución de sal de diazonio se vierte en
25 una solución caliente a 60°C de $K_2[Cu(CN)_3]$ (preparada

a partir de 18 g de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 5,1 g de NaHSO_3 , 5,1 g de KCN y disolución del precipitado de CuCN en 9,4 g de KCN en 25 ml de agua). Con desprendimiento de nitrógeno se separa el producto de reacción en forma de aceite de color pardo. Se calienta a reflujo durante breve tiempo, se enfría y se extrae con acetato de etilo. El residuo de concentración por evaporación del extracto (15,2 g) es cromatografiado sobre 900 g de gel de sílice con ciclohexano-acetato de etilo 4/1. Las fracciones con valor RF 0,45 sobre soporte 2 con ciclohexano-acetato de etilo = 4/1 son reunidas y concentradas por evaporación. Rendimiento: 7,0 g de aceite (37% de la teoría). Espectro de IR (en cloruro de metileno): CN a 2.210 cm^{-1} , éster-CO a 1.730 cm^{-1} . Espectro de UV (en etanol): máximos a 260 y 290 nm ($\log \epsilon = 4,1$ ó $3,8$).

Ejemplo N

Ester metílico de ácido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-hidroxi-etil-tio-7-acético.

(2'-flúor-4-bifenilil)-bromometil-cetona (preparada por bromación de (2'-flúor-4-bifenilil)-metilcetona, punto de fusión: $73-75^\circ\text{C}$) es transformada, en dimetilformamida con acetato de potasio, en (2'-flúor-4-bifenilil)-acetoxi-metil-cetona (punto de fusión: $94-$

96°C). Con borohidruro de sodio en metanol-agua, resulta a partir de esto (2'-flúor-4-bifenilil)-etano-diol (punto de fusión: 135-137°C, en etanol). Por reacción ulterior con cloruro de hidrógeno anhidro en tolueno se obtiene 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-cloro-2-hidroxietano, que es purificado por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Aceite, valor RF : 0,2 sobre soporte 2 con ciclohexano-acetato de etilo = 4/1. 20 g del compuesto precedente son hechos reaccionar en 70 ml de dimetilsulfóxido con 8,75 g de éster metílico de ácido tioglicólico y 11,5 g de carbonato de potasio.

A partir del producto de reacción obtenido (aceite, valor RF : 0,4 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 2/1) se obtiene, por hidrólisis, ácido $\left[1-(2'-\text{flúor-4-bifenilil})-2\text{-hidroxi-etiltio}\right]$ -acético de punto de fusión 115-117°C (en ciclohexano-acetato de etilo = 1/2).

Ejemplo 1

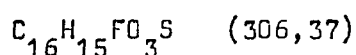
20 Acido $\left[1-(2'-\text{flúor-4-bifenilil})\text{-etilsulfinil}\right]$ -acético

a) Isómero difícilmente soluble

1.477 g (5,1 moles) de ácido $\left[1-(2'-\text{flúor-4-bifenilil})\text{-etiltio}\right]$ -acético, suspendidos en 5,1 litros de ácido acético glacial son mezclados con vigorosa agitación a 15°C en el espacio de 30 minutos con 495 g

(5,35 moles) de perhidrol al 36,8%. A continuación se deja subir la temperatura a 20°C. En el transcurso de la reacción el material de partida pasa casi totalmente a disolución. Después de algún tiempo se separa el producto de reacción por cristalización. Se deja reposar durante la noche y se filtra con succión. Tras lavar con ácido acético glacial y con éter de petróleo el producto es secado a 40°C. Rendimiento: 994 g (73,6% de la teoría).

Punto de fusión: 164-165°C (con descomposición).



Calc.: C 62,73; H 4,94; S 10,47

Enc.: 62,90; 5,03; 10,70

Espectro de RMN (en deutero-dimetilsulfóxido):

CH₃: Doblete a 1,7 ppm

CH: Cuartete a 4,38 ppm ($J_{H, CH_3} = 7\text{Hz}$)

CH₂: Doble doblete a 3,65 ppm; ($\delta \gamma =$ aproximadamente 18 Hz; $J = 14\text{ Hz}$)

b) Isómero fácilmente soluble

El producto filtrado disuelto en ácido acético del producto difícilmente soluble es mezclado con 5,1 litros de agua. El producto separado por cristalización es filtrado con succión y secado. 80 g de los 446 g obtenidos son recristalizados tres veces en acetato de etilo.

De este modo se obtienen 29 g de punto de fusión 149-

150°C (con descomposición).

$C_{16}H_{15}FO_3S$ (306,37)

Calc.: C 62,73 H 4,94 S 10,47

Enc. : 63,00 5,06 10,60

5 Espectro de RMN (en deutero-dimetilsulfóxido):

CH_3 : doblete a 1,7 ppm,

CH : cuartete a 4,25 ppm ($J_{H, CH_3} = 7\text{Hz}$)

CH_2 : doble doblete a 3,48 ppm; ($\delta \gamma =$ aproximadamente
36 Hz; $J = 15\text{ Hz}$)

10

Ejemplo 2

Ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-acético,
isómero difícilmente soluble:

Desdoblamiento en los antípodas ópticos

15

53,5 g (0,175 moles) de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-
-bifenilil)-etilsulfinil-acético de punto de fusión
164-165°C (con descomposición), disueltos en 400 ml de
cloroformo/etanol = 3/1, son mezclados con una solución
de 51,5 g (0,175 moles) de cinconidina ($[\alpha]_D^{20} = 178^\circ$)
20 en 400 ml de cloroformo/etanol = 3/1. La solución trans-
parente de la sal es concentrada por evaporación y el re-
siduo espumoso es disuelto en caliente en 500 ml de ben-
ceno. Al reposar durante la noche se separa por cristali-
zación el ácido levógiro en forma de sal de cinconidina.
25 Esta sal es filtrada con succión (0,72 g de punto de fu-

sión 140-144°C) y es recristalizada en 4 litros de ciclohexano/etanol = 8/1.

Se obtienen 40,5 g (77% de la teoría) de sal de cinconidina de punto de fusión 146-148°C (con descomposición).

5 Por acidificación y recristalización en isopropanol se obtiene el ácido levógiro.

Rendimiento: 16,6 g (62% de la teoría).

Punto de fusión: 168-170°C.

$[\alpha]_D^{20} = -131,5^\circ$ (c = 0,5, en metanol).

10 A partir del producto filtrado disuelto en benceno del precipitado de sal de cinconidina se obtienen, por acidificación y recristalización en isopropanol, 12,9 g de ácido dextrógiro de punto de fusión 165-167°C,

$[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ (c = 0,5, metanol).

15

Ejemplo 3

Acido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-propilsulfinil-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-propiltio-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

20

Rendimiento: 55,4% de la teoría.

Punto de fusión: 136-137°C (en acetato de etilo).

$C_{17}H_{17}FO_3S$ (320,39)

Calc.: C 63,73 H 5,35 S 10,01

25

Enc. : 63,90 5,52 10,05

Ejemplo 4

Acido [2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propilsulfinil]-acético

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de ácido [2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propiltio]-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.
5 Rendimiento: 20,2% de la teoría.

Punto de fusión 156-158°C (con descomposición) (en n-propanol).

$C_{17}H_{17}FO_3S$ (320,38)

10 Calc.: C 63,73 H 5,35 S 10,01

Enc. : 63,90 5,44 9,96

Espectro de RMN (en deuterodimetilsulfóxido y deuterocloroformo)

15 CH_3 : Doblete a 1,45 ppm (J = 6 Hz),

CH + CH_2 a 3,25 ppm,

CH_2 : doble doblete a 3,78 ppm (J = 15 Hz).

Ejemplo 5

20 Ester metílico de ácido (4-bifenilil-metilsulfinil)-acético

12,8 g (0,047 moles) de éster metílico de ácido (4-bifenilil-metiltio)-acético, disueltos en 60 ml de ácido acético glacial, se mezclan gota a gota, a 10-15°C en el transcurso de 30 minutos, con 0,05 ml de peróxido de hidrógeno en forma de perhidrol al 30%. Se
25

deja reposar durante la noche a la temperatura ambiente, se precipita con agua el producto de reacción y después del secado se le purifica por cromatografía en columna sobre 800 g de gel de sílice (Merck, tamaño de granos: 0,05 - 0,2 mm) con acetato de etilo en calidad de agente eluyente.

Rendimiento: 11,2 g (83% de la teoría).

Punto de fusión: 151-152°C (en benceno)

$C_{16}H_{16}O_3S$ (288,37)

10 Calc.: C 66,64 H 5,59 S 11,12

Enc. : 66,90 5,79 11,38

Espectro de RMN (en deuterocloroformo)

CH₂ : doble doblete a 3,6 ppm (J = 14 Hz)

CH₂ : doble doblete a 4,2 ppm (J = 14 Hz)

15

Ejemplo 6

Ester metílico de ácido 2-(4-bifenilil)-etilsulfonil-acético

20 Preparado análogamente al Ejemplo 5 a partir de éster metílico de ácido 2-(4-bifenilil)-etiltio-acético y perhidrol en ácido acético glacial. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con benceno-acetato de etilo-metanol = 8:4:1.

Rendimiento: 43,3% de la teoría.

25 Punto de fusión: 85-86°C (en benceno/ciclohexano = 1/1).

$C_{17}H_{18}O_3S$ (302,40)
Calc.: C 67,52 H 6,00 S 10,60
Enc. : 67,80 6,03 10,50

5

Ejemplo 7

Ester metílico de ácido $\underline{\text{1-(4-bifenilil)-etil}}\underline{\text{sulfinil}}\underline{\text{-acético}}$

Preparado análogamente al Ejemplo 5 a partir de éster metílico de ácido $\underline{\text{1-(4-bifenilil)-etil}}\underline{\text{tio}}\underline{\text{-acético}}$ y perhidrol en ácido acético glacial.

10

Rendimiento: 31% de la teoría.

Punto de fusión: 86-87°C (en benceno-ciclohexano = 1/3).

$C_{17}H_{18}O_3S$ (302,40)

Calc.: C 67,52 H 6,00 S 10,60

15

Enc. : 67,60 5,97 10,63

Espectro de RMN (en deuterocloroformo)

CH₃ : doblete a 1,75 ppm (J = 7 Hz)

CH : cuartete a 4,2 ppm (J = 7 Hz)

CH₂ : doble doblete a 3,45 ppm (J = 14 Hz).

20

Ejemplo 8

Ester metílico de ácido $\underline{\text{1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil}}\underline{\text{sulfinil}}\underline{\text{-acético}}$

Preparado de modo análogo al Ejemplo 5 a partir de éster metílico de ácido $\underline{\text{1-(2'-flúor-4-bifenilil)-}}$

25

5 -etiltilio]-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial. La separación de los dos ésteres diastereoisómeros se efectúa por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Merck, tamaño de granos: 0,05 a 0,2 mm) con una proporción de sustancia/gel de sílice = 1/60, agente eluyente: ciclohexano-acetato de etilo 1/4.

10 Rendimiento: 12% de la teoría, de éster metílico de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético de punto de fusión 92-94°C.

 Rendimiento: 14% de la teoría, éster metílico de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético de punto de fusión 77-78°C.

15 Ejemplo 9

 Ester metílico de ácido α,α -dimetil-(2'-flúor-4-bifenilil)-metilsulfinil-acético

20 Preparado de modo análogo al Ejemplo 5 a partir de éster metílico de ácido α,α -dimetil-(2'-flúor-4-bifenilil)-metiltioacético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

 Rendimiento: 66% de la teoría.

 Aceite, valor RF : 0,3 (en benceno-acetato de etilo = 2/1 sobre placas Polygram de gel de sílice.

25 $C_{18}H_{19}FO_3S$ (334,42)

Calc.: C 64,65 H 5,73 S 9,59
Enc. : 64,70 5,97 9,80

Ejemplo 10

5 Ester metílico de ácido $\underline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-propil-sulfinil-7-acético

Preparado de modo análogo al Ejemplo 5 a partir de éster metílico de ácido $\underline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-propiltio-7-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con benceno/acetato de etilo 1:1.

Rendimiento: 94,6% de la teoría.

15 Aceite, valor RF : 0,4 + 0,5 con benceno/acetato de etilo = 1/1 gel de sílice Polygram) (mancha doble).

$C_{18}H_{19}FO_3S$ (334,42)

Calc.: C 64,65 H 5,73 S 9,59
Enc. : 65,00 5,88 9,35

20 Ejemplo 11

Ester metílico de ácido $\underline{4}$ -(4-bifenilil)-butilsulfinil-7-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 5 a partir de éster metílico de ácido $\underline{4}$ -(4-bifenilil)-butiltio-7-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético

glacial.

Rendimiento: 72% de la teoría.

Punto de fusión: 77-78°C (en benceno-ciclohexano = 1/2).

$C_{19}H_{22}O_3S$ (330,45)

5 Calc.: C 69,06 H 6,71 S 9,70

Enc. : 69,10 6,75 9,85

Ejemplo 12

10 Ester metílico de ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-butil
sulfinil-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 5 a partir de éster metílico de ácido 4-(2'-flúor-4-bifenilil)-butil-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

15 Rendimiento: 91% de la teoría.

Aceite, valor RF : 0,32 (en benceno/acetato de etilo = 2/1 sobre placas Polygram de gel de sílice).

$C_{19}H_{21}FO_3S$ (348,44)

20 Calc.: C 65,50 H 6,07 S 9,20

Enc. : 65,30 6,17 9,30

Ejemplo 13

25 Ester metílico de ácido 3-(4-bifenilil)-butilsulfinil-acético.

Preparado análogamente al Ejemplo 5 a partir

de éster metílico de ácido $\overline{3}$ -(4-bifenilil)-butiltio $\overline{7}$ -
-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético
glacial.

Rendimiento: 97% de la teoría.

5 Aceite, valor RF : 0,32 (acetato de etilo sobre placas
Polygram de gel de sílice).

$C_{19}H_{22}O_3S$ (330,45)

Calc.: C 69,06 H 6,71 S 9,70

Enc. : 69,00 6,92 9,40

10

Ejemplo 14

Ester metílico de ácido $\overline{3}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-butil
sulfinil $\overline{7}$ -acético

15 Preparado de modo análogo al Ejemplo 5 a par-
tir de éster metílico de ácido $\overline{3}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-butiltio $\overline{7}$ -acético por oxidación con perhidrol en ácido
acético glacial.

Rendimiento: 93% de la teoría.

20 Aceite, valor RF : 0,42 (en benceno/acetato de etilo =
2/1).

$C_{19}H_{21}FO_3S$ (348,44)

Calc.: C 65,50 H 6,07 S 9,20

Enc. : 65,20 6,17 9,07

25

Ejemplo 15

1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil/metilsulfóxido

Preparado análogamente al Ejemplo 5 a partir de 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltio/metiléter con oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

5 Rendimiento: 95% de la teoría.

Aceite: valor RF : 0,6 (en benceno-acetato de etilo-metanol = 8/4/2 sobre placas Polygram de gel de sílice).

C₁₅H₁₅FOS (262,35)

Calc.: C 68,68 H 5,76 S 12,22

10 Enc. : 68,80 5,88 11,95

Ejemplo 16

Acido 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-etilsulfinil/acético

15 50 g (0,163 moles) de ácido 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-etiltio/acético son suspendidos en 163 ml de ácido acético glacial y a 10°C, con vigorosa agitación, son mezclados gota a gota con 16,0 g (0,171 moles) de perhidrol al 33,3%. Una vez terminada la adición, se deja reposar la carga durante la noche a la temperatura ambiente, pasando a disolución el compuesto de partida.

20 A continuación se mezcla con 500 ml de agua, el producto de reacción se extrae por agitación con acetato de etilo y el disolvente se elimina en vacío.

Rendimiento: 45,1 g (85% de la teoría).

25 Punto de fusión: 144-147°C (en acetato de etilo).

$C_{16}H_{15}ClO_3S$ (322,82)

Calc.: C 59,53 H 4,68 Cl 10,98 S 9,93

Enc. : 59,50 4,89 10,98 9,76

CH_3 : doblete a 1,8 ppm.

5 CH : cuartete a 4,25 ppm ($J_{H,CH_3} = 7$ Hz)

CH_2 : doblete a 3,5 ppm.

Ejemplo 17

Acido Δ^1 -(2-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-acético

10 Preparado análogamente al Ejemplo 16 a partir de ácido Δ^1 -(2-flúor-4-bifenilil)-etiltio-acético por oxidación con peróxido de hidrógeno en ácido acético glacial. Separación de los dos diastereoisómeros basándose en su diferente solubilidad en ácido acético glacial.

15

Isómero difícilmente soluble:

Rendimiento: 59, % de la teoría.

20 Punto de fusión: 161-163°C (con descomposición) (en ácido acético glacial).

$C_{16}H_{15}FO_3S$ (306,37)

Calc.: C 62,73 H 4,94 S 10,47

Enc. : 63,00 5,07 10,71

Espectro RMN (en $CDCl_3-CD_3OD$)

25 CH_3 : doblete a 1,8 ppm ($J = 7$ Hz)

CH : cuartete a 4,3 ppm (J = 7 Hz)

CH₂ : doblete débilmente disociado a 3,55 ppm.

Isómero fácilmente soluble:

5 Rendimiento: 16% de la teoría.

Punto de fusión: 151-153°C (con descomposición) (en acetato de etilo).

C₁₆H₁₅FO₃S (306,37)

Calc.: C 62,73 H 4,94 S 10,47

10 Enc. : 62,40 4,94 10,35

Espectro RMN (en CDCl₃ - CD₃OD)

CH₃ : doblete a 1,8 ppm (J = 7 Hz);

CH : cuartete a 4,15 ppm (J = 7 Hz)

CH₂ : doblete a 3,5 ppm (J = 8 Hz)

15

Ejemplo 18

Amida de ácido 7-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil-sulfonil-acético

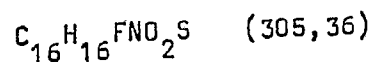
20 8,7 g (30 milimoles) de amida de ácido 7-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil-sulfonil-acético son mezclados en 30 ml de ácido acético glacial, gota a gota, con 2,4 g (31,5 milimoles) de perhidrol. Después de 1 1/4 horas se mezcla con agua, el precipitado cristalino se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Desdoblamiento
25 de los dos diastereoisómeros por cristalización fracciona

da en tolueno.

a) Isómero difícilmente soluble:

Punto de fusión: 177-179°C (con descomposición).

5 Rendimiento: 59% de la teoría.



Calc.: C 62,93 H 5,28 N 4,59 S 10,50

Enc. : 62,80 5,35 4,60 10,72

Espectro de RMN (en $CDCl_3 - CD_3OD$)

10 CH_3 : doblete a 1,75 ppm (J = 7 Hz)

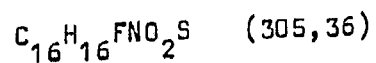
CH : cuartete a 4,25 ppm (J = 7 Hz)

CH_2 : doble doblete a 3,4 ppm (J = 14 Hz).

b) Isómero fácilmente soluble.

15 Punto de fusión: 131-133°C.

Rendimiento: 14,8 % de la teoría.



Calc.: C 62,93 H 5,28 N 4,59 S 10,50

Enc. : 63,00 5,32 4,63 10,50

20 Espectro RMN (en $CDCl_3 - CD_3OD$)

CH_3 : doblete a 1,75 ppm (J = 7 Hz)

CH : cuartete a 4,15 ppm

CH_2 : singulete a 3,3 ppm

25

Ejemplo 19

Metilamida de ácido Δ 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil-sulfinil-acético

Preparado de modo análogo al Ejemplo 18 a partir de metilamida de ácido Δ 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil-tio-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial. Desdoblamiento de los diastereoisómeros por cristalización fraccionada en tolueno y por cromatografía en columna sobre gel de sílice con tolueno-acetato de etilo-metanol = 8/4/1.

a) Isómero difícilmente soluble

Punto de fusión: 136-139°C (en tolueno-ciclohexano).

Rendimiento: 61% de la teoría.

15

$C_{17}H_{18}FNO_2S$ (319,41)

Calc.: C 63,93 H 5,68 N 4,39 S 10,04

Enc. : 64,00 5,72 4,27 10,15

Espectro de RMN (en $CDCl_3$)

CH_2 : doble doblete a 3,25 ppm ($\delta \nu = 36$ Hz, $J = 14$ Hz).

20

b) Isómero fácilmente soluble

Punto de fusión: 126-136°C,

Rendimiento: 30% de la teoría.

$C_{17}H_{18}FNO_2S$ (319,41)

Calc.: C 63,93 H 5,68 N 4,39 S 10,04

25

Enc. : 64,00 5,71 4,59 10,07

Espectro de RMN (en CDCl_3)

CH_2 : doble doblete a 3,25 ppm ($\delta \gamma' = 7 \text{ Hz}$, $J = 3 \text{ Hz}$).

Ejemplo 20

5 Dimetilamida de ácido $\angle\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulf
finil $\overline{7}$ -acético, isómero difícilmente soluble.

Preparada análogamente al Ejemplo 18 a partir
de dimetilamida de ácido $\angle\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etil-
tio $\overline{7}$ -acético por oxidación con perhidrol en ácido acéti-
co glacial.

10

Rendimiento: 57% de la teoría.

Punto de fusión: 131-133°C (en tolueno)

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2\text{S}$ (333,42)

Calc.: C 64,84 H 6,05 N 4,20 S 9,62

15

Enc. : 65,05 6,36 4,13 9,62

Espectro RMN (en CDCl_3)

CH_2 : doble doblete a 3,63 ppm ($\delta \gamma' = 32 \text{ Hz}$, $J = 14 \text{ Hz}$).

Ejemplo 21

20 Piperidida de ácido $\angle\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulf
nil $\overline{7}$ -acético, mezcla de los diastereoisómeros

Preparada de manera análoga al Ejemplo 18 a
partir de piperidida de ácido $\angle\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etiltio $\overline{7}$ -acético por oxidación con perhidrol en ácido
acético glacial. Purificación por cromatografía en colum

25

na sobre gel de sílice con tolueno-acetato de etilo-me
tanol = 8/4/1.

Rendimiento: 99% de la teoría.

5 Aceite, valor RF : 0,2 y 0,3 sobre soporte 1 con tolu
no-acetato de etilo-metanol = 8/4/1.

$C_{20}H_{24}FNO_2S$ (373,49)

Calc.: N 3,75 S 8,58

Enc. : 3,32 8,35

10 Ejemplo 22

Morfolida de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil
finil-7-acético, mezcla de los diastereoisómeros.

Preparada de manera análoga al Ejemplo 18 a
partir de morfolida de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-
15 -etil-7-acético por oxidación con perhidrol en ácido
acético glacial. Purificación por filtración sobre gel
de sílice.

Rendimiento: 94% de la teoría.

20 Aceite, valor RF : 0,3 y 0,4 sobre soporte 1 con tolu
no-acetato de etilo-metanol = 8/4/1.

$C_{20}H_{22}FNO_3S$ (375,47)

Calc.: N 3,73 S 8,54

Enc. : 3,57 8,38

25 Ejemplo 23

(1-óxido-tiomorfolida) de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil-sulfínil-7-acético

Preparada de manera análoga al Ejemplo 18 a partir de tiomorfolida de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil-tio-7-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

Rendimiento: 51,4% de la teoría.

Punto de fusión: 183-185°C (en etanol).

$C_{20}H_{22}FNO_3S_2$ (407,54)

10 Calc.: C 58,94 H 5,44 N 3,44 S 15,74

Enc. : 59,10 5,46 3,39 15,65

Ejemplo 24

15 Amida de ácido 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-etil-sulfínil-7-acético.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 18 a partir de amida de ácido 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-etil-tio-7-acético por oxidación por perhidrol en ácido acético glacial.

20 Rendimiento: 60% de la teoría

Punto de fusión: 190°C (con descomposición) (en n-propanol).

$C_{16}H_{16}ClNO_2S$ (321,84)

25 Calc.: C 59,71 H 5,01 N 4,35 Cl 11,02 S 9,96

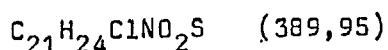
Enc. : 59,50 5,02 4,28 11,08 10,05

Ejemplo 25

Piperidida de ácido Δ^1 -(2'-cloro-4-bifenilil)-etil-sulfonil-acético, mezcla de los diastereoisómeros.

Preparada de modo análogo al Ejemplo 18 a partir de piperidida de ácido Δ^1 -(2'-cloro-4-bifenilil)-etil-sulfonil-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial. Purificación por filtración sobre gel de sílice.

Rendimiento: 96% de la teoría.
aceite, valor RF : 0,3 y 0,4 sobre soporte 1 con tolueno-acetato de etilo-metanol = 8/4/1.



Calc.: C 64,68 H 6,20 N 3,59 Cl 9,09 S 8,22

Enc. : 65,70 6,39 3,44 8,87 8,30

15

Ejemplo 26

Morfolida de ácido Δ^1 -(2'-cloro-4-bifenilil)-etil-sulfonil-acético, mezcla de los diastereoisómeros

Preparada análogamente al Ejemplo 18 a partir de morfolida de ácido Δ^1 -(2'-cloro-4-bifenilil)-etil-sulfonil-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial. Purificación por filtración sobre gel de sílice.

Rendimiento: 87% de la teoría.
Aceite, valor RF : 0,3 y 0,35 sobre soporte 1 con tolueno

no-acetato de etilo-metanol = 8/4/1.

$C_{20}H_{22}ClNO_3S$ (391,93)

Calc.: C 61,29 H 5,66 N 3,57 Cl 9,05 S 8,18

Enc. : 61,60 5,86 3,44 9,00 8,42

5

Ejemplo 27

Oxidación de ácido Δ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltilio-
-acético para formar ácido Δ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil-acético

10 Porciones cada una de 1,45 g (5 milimoles) de ácido
 Δ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltilio-acético, son dispues-
tas previamente en la cantidad de disolvente que se in-
dica en la siguiente tabla y son mezcladas con el agen-
te oxidante. Después de la reacción se diluye con agua
15 para efectuar el tratamiento y, caso de que se hubiera
utilizado un disolvente alcalino, se acidifica. La mez-
cla de los diastereoisómeros es filtrada con succión y
secada.

20 La determinación de la proporción de los dos diastereo-
isómeros en el producto se efectuó después de desdobra-
miento por cromatografía en capa delgada de sus ésteres
metílicos, por evaluación de las intensidades de las
manchas delante de la lámpara de UV.

25 La esterificación se efectuó en dimetilsulfóxido con yo-
duro de metilo en presencia de carbonato de potasio. En

este caso significan:

A = Ester metílico de ácido $\left[\overline{1}-(2'\text{-flúor-4-bifenilil})\text{-} \right. \left. \text{-etilsulfinil} \right]$ -acético de punto de fusión 78-80°C y

B = Ester metílico de ácido $\left[\overline{1}-(2'\text{-flúor-4-bifenilil})\text{-} \right. \left. \text{-etilsulfinil} \right]$ -acético de punto de fusión 92-94°C.

5

10

15

20

25

Disolvente	Agente oxidante	Duración de la reacción	Temperatura de la reacción	Rendimiento de mezcla de ácidos diastereo-isomeros	Proporción porcentual A/B
25 ml de piridina al 80%	2,0 g de dicloruro de yodobenceno	45 minutos	0° -10°C	100%	50 : 50
30 ml de metanol	1,6 g (7,5 milimoles) de NaJO ₄ en 10 ml de agua	2 horas	25°C	90%	70 : 30
0,56 g de Na ₂ CO ₃ en 30 ml de agua	0,49 g (5,25 milimoles) de H ₂ O ₂ al 36,3%	2 horas	25°C	100%	70 : 30
0,725 g de K ₂ CO ₃ en 30 ml de agua	0,49 g (5,25 milimoles) de H ₂ O ₂ al 36,3%	2 horas	25°C	100%	70 : 30
0,41 g de NaOH en 30 ml de agua	0,49 g (5,25 milimoles) de H ₂ O ₂ al 36,3%	2 horas	25°C	100%	60 : 40
0,41 g de NaOH en 30 ml de agua	0,49 g (5,25 milimoles) de H ₂ O ₂ al 36,3%	2 horas	50°C	100%	60 : 40
15 ml de ácido fórmico	0,49 g (5,25 milimoles) de H ₂ O ₂ al 36,3%	2 horas	15°C	90%	70 : 30
15 ml de ácido acético glacial y 1,5 ml de H ₂ SO ₄ concentrado	0,49 g (5,25 milimoles) de H ₂ O ₂ al 36,3%	20 minutos	15°C	90%	70 : 30

Ejemplo 28

Etil- $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetil $\overline{7}$ -sulfóxido

A una suspensión de 16,3 g (59,5 milimoles) de etil- $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetil $\overline{7}$ -sulfuro en 170 ml de ácido acético glacial se añaden gota a gota con agitación a 15°C 12,8 ml de perhidrol al 30%. Resulta una solución transparente. Se sigue agitando durante una hora más a la temperatura ambiente. El producto de reacción es precipitado con agua y es recristalizado en isopropanol.

Rendimiento: 11,6 g (67% de la teoría).

Punto de fusión: 91-93°C.

$C_{16}H_{15}FO_2S$ (290,34)

Calc.: C 66,19 H 5,20 S 11,04

Enc. : 66,10 5,23 11,24

Ejemplo 29

2-hidroxietyl- $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-oxoetil $\overline{7}$ -sulfóxido

Preparado análogamente al Ejemplo 28 a partir de 2-hidroxietyl- $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-oxoetil $\overline{7}$ -sulfuro por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

Rendimiento: 80% de la teoría.

Punto de fusión: 165-167°C (en isopropanol).

$C_{16}H_{16}O_3S$ (288,37)

Calc.: C 66,64 H 5,59 S 11,12

Enc. : 66,90 5,66 11,38

Ejemplo 30

2-hidroxietil- $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetil $\overline{7}$ -
-sulfóxido

5 Preparado análogamente al Ejemplo 28 a partir
de 2-hidroxietil- $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetil $\overline{7}$ -
-sulfuro por oxidación con perhidrol en ácido acético
glacial. Purificación por cromatografía en columna so-
bre gel de sílice con cloroformo-metanol = 10/1.
Rendimiento: 26% de la teoría, punto de fusión: 130-
10 133°C (en isopropanol).

$C_{16}H_{15}FO_3S$ (306,37)

Calc.: C 62,73 H 4,94 S 10,47

Enc. : 62,90 5,04 10,70

15 Ejemplo 31

2-hidroxietil- $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-hidroxietil $\overline{7}$ -sulfóxido

Preparado análogamente al Ejemplo 28 a partir
de 2-hidroxietil- $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-hidroxietil $\overline{7}$ -sulfu-
ro por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.
20 Rendimiento de mezcla de diastereoisómeros: 81% de la
teoría,
Punto de fusión: 153-162°C (en n-propanol).

$C_{16}H_{18}O_3S$ (290,39)

Calc.: C 66,18 H 6,25 S 11,04

25 Enc. : 66,40 6,24 10,90

Ejemplo 32

2-hidroxi-etil- $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-hidroxi-etil $\overline{7}$ -
-sulfóxido

5 Preparado de modo análogo al Ejemplo 28 a par
tir de 2-hidroxi-etil- $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-hidroxi-
etil $\overline{7}$ -sulfuro por oxidación con perhidrol en ácido acé-
tico glacial.

Rendimiento de mezcla de diastereoisómeros: 75% de la
teoría,

10 Punto de fusión: 97-106°C (en benceno)

$C_{16}H_{17}FO_3S$ (308,38)

Calc.: C 62,32 H 5,56 S 10,40

Enc. : 62,45 5,65 10,70

15 Ejemplo 33

Ester metílico de ácido $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-oxoetil sul-
finil $\overline{7}$ -acético

20 Preparado análogamente al Ejemplo 28 a partir
de éster metílico de ácido $\overline{2}$ -(4-bifenilil)-2-oxoetil
tig $\overline{7}$ -acético por oxidación con perhidrol en ácido acéti-
co glacial.

Rendimiento: 86% de la teoría,

Punto de fusión: 160-163°C (en cloroformo)

$C_{17}H_{16}O_4S$ (316,38)

Calc.: C 64,54 H 5,10 S 9,90

25 Enc. : 64,30 5,05 9,96

Ejemplo 34

Ester etílico de ácido 2-(4-bifenilil)-2-oxoetilsulfinil-acético

5 Preparado de modo análogo al Ejemplo 28 a partir de éster etílico de ácido 2-(4-bifenilil)-2-oxoetiltio-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

Rendimiento: 84% de la teoría.

Punto de fusión: 116-118°C (en isopropanol).

10 $C_{18}H_{18}O_4S$ (330,41)
Calc.: C 65,44 H 5,49 S 9,71
Enc. : 65,50 5,57 9,87

Ejemplo 35

15 Ester metílico de ácido 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetilsulfinil-acético

20 Preparado de modo análogo al Ejemplo 28 a partir de éster metílico de ácido 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetiltio-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

Rendimiento: 93% de la teoría,

Punto de fusión: 143-145°C (en etanol).

25 $C_{17}H_{15}FO_4S$ (334,38)
Calc. : C 61,06 H 4,52 S 9,59
Enc. : 61,30 4,58 9,87

Ejemplo 36

Acido 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetilsulfinil-acético

5 21 g (69 milimoles) de ácido 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetiltio-acético es llevado a disolución mediante 7,3 g (69 milimoles) de carbonato de sodio en 150 ml de agua a 50°C y a esta temperatura es mezclado gota a gota con 11 ml de perhidrol al 30%. Después de una hora se acidifica con ácido clorhídrico, el producto de reacción se filtra con succión, se lava, se seca y se recristaliza en etanol. Rendimiento: 10,8 g (49% de la teoría), punto de fusión: 154-156°C.

10 $C_{16}H_{13}FO_4S$ (320,35)
Calc.: C 60,00 H 4,09 S 10,01
15 Enc. : 60,00 4,06 10,05

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio 137-139°C (en metiletilcetona).

Ejemplo 37

20 Acido 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetilsulfinil-acético

25 Preparado de modo análogo al Ejemplo 36 a partir de ácido 2-(4'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetiltio-acético por oxidación con perhidrol en presencia de carbonato de sodio en agua.

Punto de fusión: 144-145°C (con descomposición).

Punto de fusión de la sal de ciclohexilamonio: 151-152°C (con descomposición) (en isopropanol),

Rendimiento: 35% de la teoría.

5

$C_{22}H_{26}FNO_4S$ (419,52)

Calc.: C 62,99 H 6,25 N 3,34 S 7,64

Enc. : 62,70 6,20 3,31 7,58

Ejemplo 38

10

Isopropilamida de ácido 2-(4-bifenilil)-2-oxoetilsulfinil-acético

15

Una suspensión de 2,0 g (6,1 milimoles) de isopropilamida de ácido 2-(4-bifenilil)-2-oxoetilsulfinil-acético en 20 ml de ácido acético glacial es mezclada con 1,3 ml de perhidrol al 30% y es agitada a la temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción es precipitado con agua y recristalizado en acetato de etilo después del secado.

Rendimiento: 71,4% de la teoría,

20

Punto de fusión: 138-139°C.

Ejemplo 39

Amida de ácido 2-(4-bifenilil)-2-oxoetilsulfinil-acético

25

Preparada de modo análogo al Ejemplo 38 a par

tir de amida de ácido 2-(4-bifenilil)-2-oxoetil7-
-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético
glacial.

Rendimiento: 75% de la teoría,

5 Punto de fusión: 190°C (con descomposición) (en n-butanol).

$C_{16}H_{15}NO_3S$ (301,35)

Calc.: C 63,77 H 5,01 N 4,64 S 10,64

Enc. : 63,50 5,00 4,52 10,72

10

Ejemplo 40

(1-óxidotiormorfolida) de ácido 2-(4-bifenilil)-2-oxo
etilsulfinil7-acético

15 Preparada de modo análogo al Ejemplo 38 a
partir de tiormorfolida de ácido 2-(4-bifenilil)-2-oxo
etiltio7-acético por oxidación con perhidrol en ácido
acético glacial.

Rendimiento: 82% de la teoría,

20 Punto de fusión: 181-183°C (con descomposición) (en
n-butanol).

$C_{20}H_{21}NO_4S_2$ (403,49)

Calc.: C 59,53 H 5,24 N 3,47 S 15,89

Enc. : 59,50 5,29 3,38 15,63

25

Ejemplo 41

Anilida de ácido 2-(4-bifenilil)-2-oxoetilsulfinil7-
-acético

5 Preparada análogamente al Ejemplo 38 a partir de anilida de ácido 2-(4-bifenilil)-2-oxoetiltio7-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

Rendimiento: 32% de la teoría, punto de fusión: 210-212°C (en ácido acético glacial),

10 $C_{22}H_{19}NO_3S$ (377,44)
Calc.: C 70,01 H 5,07 N 3,71 S 8,49
Enc. : 69,80 5,01 3,73 8,65

Ejemplo 42

15 Isopropilamida de ácido 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetilsulfinil7-acético

Preparada análogamente al Ejemplo 38 a partir de isopropilamida de ácido 2-(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetiltio7-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

20 Rendimiento: 80% de la teoría.
Punto de fusión: 160-161°C (en n-butanol).

$C_{19}H_{20}FNO_3S$ (361,40)
Calc.: C 63,14 H 5,57 N 3,87 S 8,87
Enc. : 62,90 5,55 3,87 8,95

25

Ejemplo 43

(1-óxidotiomorfolida) de ácido $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-2-oxoetilsulfinil7-acético

5 Preparada de modo análogo al Ejemplo 38 a partir de tiomorfolida de ácido $\overline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-2-oxoetiltio7-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

Rendimiento: 68% de la teoría;

Punto de fusión: 161-162°C (en n-butanol)

10 $C_{20}H_{20}FNO_4S_2$ (421,47)
Calc.: C 56,99 H 4,78 N 3,32 S 15,22
Enc. : 56,90 4,74 3,29 15,32

Ejemplo 44

15 Ester metílico de ácido: $\overline{1}$ -(3'-cloro-4-bifenilil)-etil-
sulfinil7-acético

5,0 g (15,5 milimoles) de éster metílico de ácido $\overline{1}$ -(3'-cloro-4-bifenilil)-etiltio7-acético son mezclados en 20 ml de ácido acético glacial, gota a gota, con 1,4 ml de perhidrol al 36,4%. Después de una hora la carga es concentrada en vacío, diluída con agua y extraída con acetato de etilo. Tras lavar, secar y concentrar por evaporación quedan 5,2 g de residuo oleoso, que es filtrado sobre una columna de 500 g de gel de sílice con
25 ciclohexano-acetato de etilo = 1/4. Tras concentrar por

evaporación el eluato, quedan 5,0 g (96% de la teoría) en forma de aceite con valores RF : 0,4 y 0,55 (mezcla de diastereoisómeros) sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 1/4.

5 Espectro de RMN (en CDCl_3) : señales de CH_2 :

a) como doble doblete a 3,46 Hz;

b) como singulete a 3,34 Hz.

En isopropanol cristaliza a partir de ello un diastereoisómero, que en el espectro de RMN (en CDCl_3) muestra el grupo CH_2 como doble doblete a 3,46 ppm ($J = 14$ Hz).

Rendimiento: 51,5% de la teoría,

Punto de fusión: 85-87°C.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClO}_3\text{S}$ (336,79)

15 Calc.: C 60,63 H 5,09 Cl 10,53 S 9,35

Enc. : 60,70 5,02 10,52 9,52

Ejemplo 45

Acido (2'-flúor-4-bifenililmetil)-sulfinil-acético

20 Preparado análogamente al Ejemplo 44 a partir de ácido (2'-flúor-4-bifenililmetil)-tioacético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial. Rendimiento: 88% de la teoría.

Punto de fusión: 140-141°C (en ácido acético glacial).

25 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FO}_3\text{S}$ (292,34)

Calc.: C 61,63 H 4,49 S 10,97
Enc. : 61,90 4,49 10,57

Ejemplo 46

5 Ester metílico de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-
hidroxi-etilsulfinil-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 44 a partir
de éster metílico de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-
hidroxi-etiltio Δ^1 -acético por oxidación con perhidrol en
10 ácido acético glacial.

Rendimiento: 85% de la teoría.

Producto cristalizado oleoso (mezcla de diastereoisóme-
ros) con valores RF de 0,3 a 0,4 sobre soporte 1 con ci-
clohexano-acetato de etilo 1/4.

15 Uno de los dos diastereoisómeros tiene un punto de fu-
sión de 123 a 125°C (en benceno). En el espectro de RMN
(en CDCl_3) el grupo CH_2 aparece como singulete a 3,4
ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FO}_4\text{S}$ (336,39)

20 Calc.: C 60,70 H 5,09 S 9,53
Enc. : 60,60 5,11 9,66

Ejemplo 47

25 Ester metílico de ácido Δ^1 -(4-flúor-4-bifenilil)-etil-
sulfinil-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 44 a partir de éster metílico de ácido $\overline{1}$ -(4'-flúor-4-bifenilil)-etiltilio-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

5 Rendimiento: 70% de la teoría.

Punto de fusión: 82-84°C (en isopropanol).

Espectro de RMN (en CDCl_3) : las señales de CH_2 de la mezcla de diastereoisómeros aparecen .

a) como doble doblete a 3,5 ppm;

10 b) como singulete a 3,33 ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FO}_3\text{S}$ (320,36)

Calc.: C 63,73 H 5,34 S 10,01

Enc. : 64,00 5,34 9,70

15 Ejemplo 48

Acido $\overline{1}$ -(4'-cloro-4-bifenilil)-etilsulfinil-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 44 a partir de ácido $\overline{1}$ -(4'-cloro-4-bifenilil)-etiltilio-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial. Rendimiento: 96% de la teoría; punto de fusión de la mezcla de diastereoisómeros: 162-163°C con descomposición (en ácido acético glacial/agua = 15/35).

20

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{S}$ (322,82)

Calc.: C 59,53 H 4,68 Cl 10,98 S 9,93

25

Enc. : 59,40 4,76 11,02 9,89

Ejemplo 49

Ester metílico de ácido Δ^1 -(4'-bromo-4-bifenilil)-etil
sulfinil-acético

5 Preparado análogamente al Ejemplo 44 a partir
de éster metílico de ácido Δ^1 -(4'-bromo-4-bifenilil)-
-etiltio-acético por oxidación con perhidrol en ácido
acético glacial.

Punto de fusión de la mezcla de diastereoisómeros: 119-
125°C (en isopropanol).

10 Rendimiento: 63% de la teoría.

Espectro de RMN (en CDCl_3) : señales de CH_2

a) como doble doblete a 3,5 ppm

b) como singulete a 3,33 ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrO}_3\text{S}$ (381,31)

15 Calc.: C 53,55 H 4,49 Br 20,96 S 8,41

Enc.: 53,81 4,48 21,40 8,38

Ejemplo 50

20 Ester metílico de ácido Δ^1 -(4'-metoxi-4-bifenilil)-etil
sulfinil-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 44 a partir
de éster metílico de ácido Δ^1 -(4'-metoxi-4-bifenilil)-
-etiltio-acético por oxidación con perhidrol en ácido
acético glacial.

25 Rendimiento: 53% de la teoría.

Punto de fusión: 143-145°C (en acetato de etilo-ciclohexano = 1/1).

Espectro de RMN (en CDCl_3) : grupo CH_2 como doble doblete a 3,45 ppm.

5 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$ (332,43)
Calc.: C 65,04 H 6,06 S 9,65
Enc. : 64,90 6,20 9,94

Ejemplo 51

10 Ácido Δ^1 -(4'-metil-4-bifenilil)-etilsulfinil-acético

Preparado de modo análogo al Ejemplo 44 a partir de ácido Δ^1 -(4'-metil-4-bifenilil)-etiltio-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial. Punto de fusión del isómero difícilmente soluble en ácido acético glacial: 163-165°C (con descomposición).
15 Rendimiento: 43,5% de la teoría.

Ejemplo 52

20 Ester metílico de ácido Δ^1 -(4'-metilmercapto-4-bifenilil)-etilsulfinil-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 44 a partir de éster metílico de ácido Δ^1 -(4'-metilmercapto-4-bifenilil)-etiltio-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial. Purificación por cromatografía en
25 columna sobre gel de sílice con ciclohexano-acetato de

etilo = 4/1.

La mezcla de diastereoisómeros es un aceite con un valor RF de 0,3 a 0,4 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 4/1.

5 Rendimiento: 67% de la teoría.

Espectro de RMN (en CDCl_3) : señales de CH_2

a) como doblete a 3,5 ppm y

b) como singulete a 3,35 ppm.

10 Ejemplo 53

Ester metílico de ácido Δ^1 -(2'-nitro-4-bifenilil)-etil sulfínil-acético

15 Preparado análogamente al Ejemplo 44 a partir de éster metílico de ácido Δ^1 -(2'-nitro-4-bifenilil)-etil sulfínil-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

20 La mezcla de diastereoisómeros es un aceite con los valores RF : 0,4 y 0,5 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 1/4. A partir de isopropanol se puede obtener en forma cristalina uno de los dos isómeros con un rendimiento de 44%.

Punto de fusión: 116-117°C.

Espectro de RMN (en CDCl_3) : grupo CH_2 como doble doblete a 3,55 ppm ($J = 15 \text{ Hz}$).

25 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (347,40)

Calc.: C 58,78 H 4,93 N 4,03 S 9,23
Enc. : 58,50 4,88 4,15 9,12

Ejemplo 54

5 Ester metílico de ácido Δ^1 -(2',4'-dicloro-4-bifenilil)-
etilsulfinil]-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 44 a partir
de éster metílico de ácido Δ^1 -(2',4'-dicloro-4-bifenil
il)-etiltio]-acético por oxidación con perhidrol en áci
10 do acético glacial.

La mezcla de diastereoisómeros funde desde 98 a 102°C.
Rendimiento: 26% de la teoría.

Espectro de RMN (en CDCl_3) : señales de CH_2

a) como doble dublete a 3,5 ppm ($J = 15 \text{ Hz}$) y
15 b) como singulete a 3,33 ppm.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$ (371,28)

Calc.: C 54,99 H 4,34 Cl 19,10 S 8,64
Enc. : 54,90 4,51 18,98 8,44

20 Ejemplo 55

Ester metílico de ácido Δ^1 -(2,2'-difluór-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético

Preparado de modo análogo al Ejemplo 44 a
partir de éster metílico de ácido Δ^1 -(2,2'-difluór-4-
25 -bifenilil)-etiltio]-acético por oxidación con perhi-

drol en ácido acético glacial.

La mezcla de diastereoisómeros es un aceite con los valores RF 0,4 y 0,5 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo 1/4.

5 Rendimiento: 87,5% de la teoría.

Espectro de RMN (en CDCl_3) : señales de CH_2

a) como doble dublete a 3,55 ppm ($J = 15 \text{ Hz}$ $\delta \gamma = 32 \text{ Hz}$) y

b) como singulete a 3,35 ppm.

10 Por cromatografía en columna sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice con ciclohexano-acetato de etilo = 1/4 se puede aislar uno de los isómeros en forma de aceite con la señal de CH_2 a 3,55 ppm ($J = 15 \text{ Hz}$).

15 Rendimiento: 10,7% de la teoría.

Valor RF = 0,4 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 1/4.

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3\text{S}$ (338,38)

Calc.: C 60,34 H 4,77 S 9,48

20 Enc. : 60,50 5,01 9,21

Ejemplo 56

Ester metílico de ácido 1-(2-flúor-4'-bromo-4-bifenilil)-7-etilsulfinil-acético

25 Preparado análogamente al Ejemplo 44 a partir

de éster metílico de ácido 1-(2-flúor-4'-bromo-4-bifenilil)-etil7-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial.

Rendimiento de mezcla de diastereoisómeros: 71% de la teoría.

5 Aceite con valor RF : 0,4 a 0,6. Espectro RMN (en CDCl_3) señales de CH_2 ,

a) como doble doblete a 3,55 ppm. ($J = 15 \text{ Hz}$, $\delta\gamma = 32 \text{ Hz}$) y

10 b) como singulete a 3,35 ppm.

Por cromatografía en columna sobre una cantidad 50 veces mayor de gel de sílice con ciclohexano-acetato de etilo = 1:2 se separa a partir de ello uno de los isómeros en forma de aceite con la señal de CH_2 a 3,55 ppm. y el valor RF 0,4.

15 Rendimiento: 11% de la teoría, con valor RF 0,4 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 1/4.

Ejemplo 57

20 Ester metílico de ácido 1-(2'-ciano-4-bifenilil)-etil7-sulfinil7-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 44 a partir de éster metílico de ácido 1-(2'-ciano-4-bifenilil)-etil7-acético por oxidación con perhidrol en ácido acético glacial. Purificación por cromatografía en co-

25

lumna sobre gel de sílice con ciclohexano-acetato de etilo 1/4.

La mezcla de diastereoisómeros es un aceite con los valores RF 0,3 y 0,4 sobre soporte 2 con ciclohexano-acetato de etilo = 1/4.

$C_{18}H_{17}NO_3S$ (327,41)

Calc.: C 66,03 H 5,23 N 4,28 S 9,79

Enc. : 66,00 5,75 3,63 9,20

Espectro de RMN (en $CDCl_3$) : señales de CH_2

10 a) como doble doblete a 3,55 ppm ($J = 15$ Hz) y

b) como singulete a 3,38 ppm.

Espectro IR (en CH_2Cl_2) : CN a 2210 cm^{-1} , éster-CO a 1730 cm^{-1} .

15 Ejemplo 58

Ácido $\int 1-(2'-\text{flúor-4-bifenilil})-\text{etilsulfonil} \int$ -acético

170 g (0,556 moles) de una mezcla de diastereoisómeros de ácido $\int 1-(2'-\text{flúor-4-bifenilil})-\text{etilsulfonil} \int$ -acético son disueltos en 1,7 litros de acetona y mezclados con una solución de 19,9 g (0,195 moles) de ácido sulfúrico concentrado en 70 ml de agua. Con vigorosa agitación se agregan en porciones 67,2 g (0,425 moles) de permanganato de potasio y se mantiene la temperatura a 20-25°C. Se sigue agitando durante 1 hora más, se separa del dióxido de manganeso por filtración con

20

25

5 succión, se lava posteriormente con acetona y se concentra en vacío el producto filtrado. El contenido del matraz es diluido con 4 litros de hielo/agua. El producto de reacción que solidifica en forma cristalina es filtrado con succión, lavado, secado y recristalizado en tolueno.

Rendimiento: 158,2 g (88,5% de la teoría),

Punto de fusión: 144-146°C.

10 $C_{16}H_{15}FO_4S$ (322,37)
Calc.: C 59,61 H 4,69 S 9,95
Enc. : 59,60 4,73 10,10

Ejemplo 59

1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil-7-metilsulfona

15 Preparada análogamente al Ejemplo 58 a partir de 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil-7-metilsulfóxido por oxidación con permanganato de potasio.

Rendimiento: 82% de la teoría.

Punto de fusión: 130-132°C (en etanol).

20 $C_{15}H_{15}FO_2S$ (278,35)
Calc.: C 64,73 H 5,43 S 11,52
Enc. : 65,00 5,59 11,40

Ejemplo 60

25 Piperidida de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfo-

nil7-acético

A una solución de 5,0 g (13,4 milimoles) de piperidida de ácido $\angle 1-(2'-\text{flúor}-4\text{-bifenilil})\text{-etil}\text{sulfinil7-acético}$ en 30 ml de ácido acético glacial se
5 añade, en porciones, una suspensión de 2,1 g (13,4 milimoles) de permanganato de potasio en 15 ml de agua. En este caso se mantiene la temperatura en 15-20°C. Se continúa agitando durante 1 hora más a la temperatura ambiente, se diluye con agua, se reduce el dióxido de manganeso con hidrógenosulfito de sodio y el producto de
10 reacción se extrae con acetato de etilo. Tras lavar, se car y concentrar por evaporación la solución en acetato de etilo, se recristaliza el residuo en isopropanol.

Rendimiento: 65% de la teoría.

15 Punto de fusión: 126°C.

$C_{21}H_{24}FNO_3$ (389,5)

Calc.: C 64,76 H 6,21 N 3,60 S 8,23

Enc. : 64,50 6,21 3,74 8,44

Ejemplo 61

20 Amida de ácido $\angle 1-(2'\text{-cloro}-4\text{-bifenilil})\text{-etil}\text{sulfonil7-acético}$

Preparada análogamente al Ejemplo 60 a partir de amida de ácido $\angle 1-(2'\text{-cloro}-4\text{-bifenilil})\text{-etil}\text{sulfinil7-acético}$ por oxidación con permanganato de potasio
25 en ácido acético glacial.

Rendimiento: 88% de la teoría.

Punto de fusión: 173°C (con descomposición) (en isopropanol).

$C_{16}H_{16}ClNO_3S$ (337,84)

5 Calc.: C 56,89 H 4,77 N 4,15 Cl 10,49 S 9,49
Enc. : 57,00 4,78 4,18 10,55 9,62

Ejemplo 62

10 Piperidida de ácido Δ^1 -(2'-cloro-4-bifenilil)-etil sulfonil-acético

Preparada análogamente al Ejemplo 60 a partir de piperidida de ácido Δ^1 -(2'-cloro-4-bifenilil)-etil sulfonil-acético por oxidación con permanganato de potasio en ácido acético glacial.

15 Rendimiento: 96% de la teoría.

Aceite, valor RF : 0,7 sobre soporte 1 con tolueno-acetato de etilo-metanol = 8/4/1.

$C_{21}H_{24}ClNO_3S$ (405,95)

20 Calc.: C 62,13 H 5,96 N 3,45 Cl 8,73 S 7,90
Enc. : 61,90 6,11 3,59 8,50 7,62

Ejemplo 63

25 Morfolida de ácido Δ^1 -(2'-cloro-4-bifenilil)-etil sulfonil-acético

Preparada análogamente al Ejemplo 60 a partir

de morfólida de ácido $\underline{1}$ -(2'-cloro-4-bifenilil)-etilsulfinil-acético por oxidación con permanganato de potasio en ácido acético glacial.

5 Aceite, valor RF : 0,5 sobre soporte 1 con tolueno-acetato de etilo-metanol = 8/4/1.

$C_{20}H_{22}ClNO_4S$ (407,93)

Calc.: C 58,89 H 5,44 N 3,43 Cl 8,69 S 7,86

Enc. : 58,80 5,35 3,23 8,50 7,76

10 Ejemplo 64

Ester metílico de ácido $\underline{1}$ -(2'-flúor-4'-bromo-4-bifenilil)-etilsulfonil-acético

15 Preparado análogamente al Ejemplo 60 a partir de éster metílico de ácido $\underline{1}$ -(2'-flúor-4'-bromo-4-bifenilil)-etilsulfonil-acético por oxidación con permanganato de potasio en ácido acético glacial.

Rendimiento: 95% de la teoría.

Aceite, valor RF : 0,6 sobre soporte 1 con ciclohexano-acetato de etilo = 1/1.

20

Ejemplo 65

Ester metílico de ácido $\underline{1}$ -(2,2'-diflúor-4-bifenilil)-etilsulfonil-acético

25 Preparado análogamente al Ejemplo 60 a partir de éster metílico de ácido $\underline{1}$ -(2,2'-diflúor-4-bifenilil)-

-etilsulfinil]-acético por oxidación con permanganato de potasio en ácido acético glacial.

Rendimiento: 97% de la teoría.

5 Aceite, valor RF : 0,6 sobre soporte 1 con ciclohexano-
-acetato de etilo = 1/1.

$C_{17}H_{16}F_2O_4S$ (354,38)

Calc.: C 57,62 H 4,55

Enc. : 57,80 5,02

10 Ejemplo 66

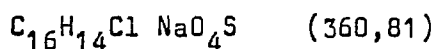
Acido [1-(3'-cloro-4-bifenilil)-etilsulfonil]-acético

12,0 g (37,2 milimoles) de éster metílico de ácido [1-(3'-cloro-4-bifenilil)-etil]acético son oxidados en ácido acético glacial con una suspensión de 15 11,8 g (74,4 milimoles) de permanganato de potasio en 40 ml de agua. Se destruye con hidrógenosulfito de sodio el dióxido de manganeso, se diluye con agua y se extrae por agitación con acetato de etilo. Tras concentrar por evaporación la fase orgánica, el éster (13,0 g) es 20 hidrolizado con 2,5 g de hidróxido de sodio en 100 ml de metanol por puesta en ebullición durante 5 minutos. Se añaden 10 ml de agua y se deja cristalizar la sal sódica.

Rendimiento: 8,5 g (63% de la teoría).

25 Punto de fusión: 196°C (con descomposición); sinteriza-

ción a 85°C.



Calc.: C 53,26 H 3,91 Cl 9,83 S 8,89

Enc. : 53,20 4,06 9,72 8,74

5

Ejemplo 67

Acido [1-(4-bifenilil)-etilsulfonil]-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 66 a partir de ácido [1-(4-bifenilil)-etiltio]-acético por oxidación con permanganato de potasio.

10

Rendimiento: 88% de la teoría.

Punto de fusión: 134-135°C. (en ácido acético glacial-agua = 15/35).



15

Calc.: C 63,14 H 5,00 S 10,53

Enc. : 64,00 5,49 10,07

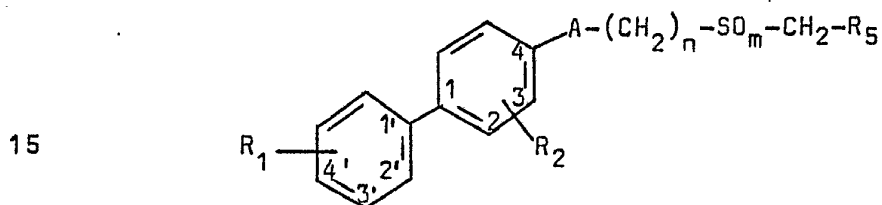
La presente solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana, con fecha 20 de Mayo de 1.974, bajo el Número P 24 24 475.5, 11 de Enero de 1.975, Número P 25 00 944.3, 30 de Enero de 1.975, Número P 25 03 770.1 y 26 de Febrero de 1.975, Número P 25 08 243.3 y Número P 25 08 244.4, se acogen a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

REIVINDICACIONES

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

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenililo de la fórmula general I,



(I)

20 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, flúor o bromo, un grupo metilo, metoxi, nitro, ciano o también un átomo de cloro, caso de que no representen simultáneamente A el grupo metileno, R_2 un átomo de hidrógeno, R_5 el grupo carboxilo, m el número 2 y n el número 0 o también un grupo metiltio, caso de que m represente el

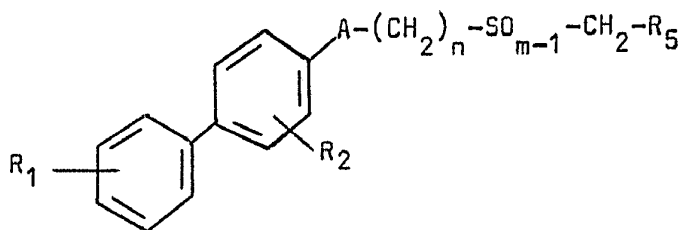
25 número 1, R_2 significa un átomo de hidrógeno o flúor;

R_5 significa un grupo metilo, hidroximetilo o carboxilo, un radical carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono eventualmente sustituido con un grupo metoxi, o bien un grupo carbalqueniloxi de 3 a 7 átomos de carbono, un radical carbalcoxi de 8 a 13 átomos de carbono, un grupo fenoxicarbonilo o piridilmetoxicarbonilo, un grupo carbamido eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales alcoholo inferiores de 1 a 3 átomos de carbono o con un grupo fenilo, o bien un grupo morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, (1-óxidotiomorfolino)-carbonilo o (1,1-dióxido-tiomorfolino)-carbonilo, o también un átomo de hidrógeno, caso de que no signifiquen simultáneamente R_1 y R_2 sendos átomos de hidrógeno, A el grupo metileno, n el número 0 y m el número 2; A significa un grupo metileno eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales alcoholo inferiores de 1 a 3 átomos de carbono o con un grupo hidroximetilo, o bien un grupo hidroximetileno o carbonilo; n significa los números 0, 1, 2 ó 3; y m significa los números 1 ó 2, así como sus diastereoisómeros, antípodas ópticamente activos y sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas o inorgánicas, caso de que R_2 signifique el grupo carboxilo, caracterizado porque se oxida un tioéter de la fórmula general II,

25

25-7-76

5



(II)

10

15

20

en la que R_1 , R_2 , R_5 , A , m y n son como se han definido al comienzo; y un compuesto de la fórmula general I, obtenido de acuerdo con el procedimiento se desdobra en caso deseado a continuación en sus antípodas ópticamente activos, y/o un compuesto obtenido de la fórmula general I, en la que R_5 representa un radical éster se transforma, mediante hidrólisis en el ácido carboxílico correspondiente, y/o un compuesto obtenido de la fórmula I, en la que R_5 representa el grupo carboxilo, se transforma en una sal fisiológicamente compatible con una base orgánica o inorgánica.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente.

25

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª y 2ª, caracterizado porque para la preparación de un

compuesto de la fórmula general I, en la que m signifi-
ca el número 1, la oxidación se lleva a cabo con un
equivalente del agente oxidante correspondiente y a tem-
peraturas entre -80 y +60°C.

5 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones
1ª y 2ª, caracterizado porque para la preparación de un
compuesto de la fórmula general I, en la que m represen-
ta el número 2, la oxidación se lleva a cabo con uno o
con dos equivalentes del correspondiente agente oxidan-
te y a temperaturas entre -80 y +100°C.

10 5ª.- Procedimiento para la preparación de nue-
vos derivados de bifenililo.

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

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

Madrid, 7 OCT. 1975
P.A.

20 Alberto de Elzaburu
Por Poder
Alta

25