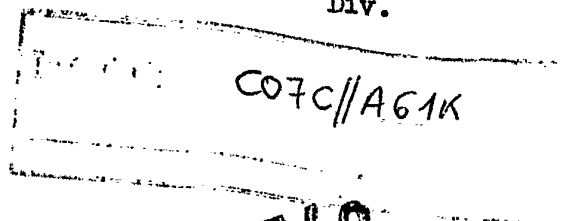


27 OCT. 1975

P.- 60.995

Case 5/633 I
Dr. Fl./Kp
Div.



441548

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

a nombre de DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG

entidad alemana

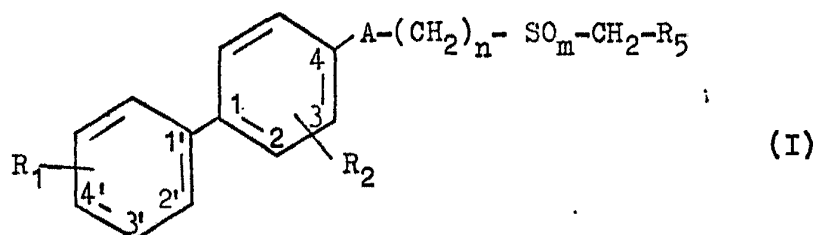
establecida en 7950 Biberach/Riss, República Federal
Alemana

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

23.9.75

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

5



10

en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, flúor o bromo, un grupo metilo, metoxi, metiltio, nitro, ciano o un átomo de cloro;

R_2 significa un átomo de hidrógeno o flúor;

15

R_5 significa 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 fenoxicarbonilo o piridilmetoxicarbonilo, un grupo carbamido eventualmente sustituido con 1 ó 2 radicales alcohol 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-dioxidotiomorfolino)-carbonilo;

20

25

A significa un grupo metileno eventualmente sustituido

23.9.75

con 1 ó 2 radicales alcohilo 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

5 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.

10 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, carboisomiloxi, carbohexiloxi, carbobenciloxi, aliloxicarbonilo, crotiloxicarbonilo, carbamido, carbometilamido, carbodimetilamido, carboisopropilamido o carbofenilamido.

15

Los compuestos de la fórmula general I anterior, sus diastereoisómeros, antípodas ópticamente activos 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 colesteroína y de triglicéridos.

20

25

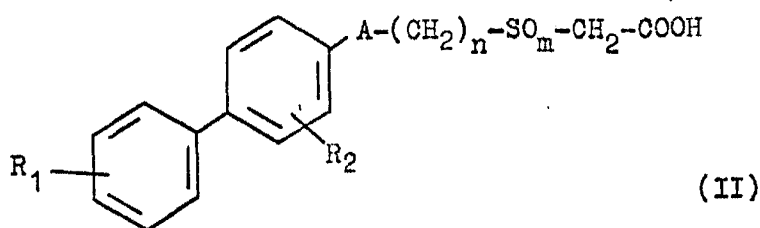
23.9.75

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

Reacción de un compuesto de la fórmula general
5 II,

5

10



en la que R_1 , R_2 , A, n y m son como se han definido al comienzo, o sus halogenuros o anhídridos, con un compuesto de la fórmula general III,

15



en la que R_5' significa un radical alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono eventualmente sustituido con un grupo metoxi, un grupo alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo aralcoholo de 7 a 12 átomos de carbono, un grupo amino eventualmente sustituido con uno o dos radicales alcoholo inferiores de 1 a 3 átomos de carbono o con un grupo fenilo, o bien un grupo fenilo, piridil

25

23.9.75

metilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, 1-óxido tiomorfolino o 1,1-dióxidotiomorfolino y X significa un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, bromo o yodo, un radical de ácido sulfónico o de ácido fosfórico, un grupo diazo o también un átomo de hidrógeno, caso de que R'₅ represente un grupo amino.

La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente tal como éter, cloroformo, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametiltriámina de ácido fosfórico o en un exceso del compuesto de la fórmula general III utilizado, eventualmente en presencia de un agente activador de ácidos y/o substractor de agua y eventualmente en presencia de una base, convenientemente a temperaturas entre -20 y 150°C.

Con un carbinol adecuado, tal como por ejemplo metanol, etanol, propanol, alcohol isoamílico, n-hexanol, 2-metoxietanol, alcohol alílico, fenol o alcohol bencílico, la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un ácido tal como ácido sulfúrico, ácido para-toluenosulfónico o cloruro de hidrógeno, de un agente activador de ácidos tal como oxiclорuro de fósforo, cloruro de tionilo o ácido clorosulfónico, de un agente substractor de agua tal como ciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol o 2,2-dime

toxipropano, o con un correspondiente éster de ácido clorofórmico eventualmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio o trietilamina, preferiblemente a temperaturas entre 20 y 100°C.

5 Con un correspondiente sulfato, tal como sulfato de dimetilo, un correspondiente fosfato, tal como fosfato de trietilo o un correspondiente halogenuro tal como yoduro de metilo, yoduro de etilo o bromuro de alilo, la reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente aprótico dipolar, en presencia de una base tal como carbonato de potasio, hidróxido de calcio o hidróxido de sodio, preferiblemente a 10 temperaturas entre 20 y 80°C. No obstante, la reacción puede llevarse a cabo también como reacción de dos fases catalizada por transferencia de fases, por ejemplo 15 entre cloroformo y agua, en presencia de sales de amonio cuaternario tales como yoduro de tetrabutilamonio.

 Con una amina adecuada tal como amoníaco, metilamina, dimetilamina, morfolina, piperidina, tio 20 morfolina o 1-óxidotiomorfolina, la reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un agente substractor de agua tal como ciclohexilcarbodiimida o carbonildiimidazol, preferiblemente en un disolvente tal como dioxano o tetrahidrofurano y a temperaturas entre 25 10 y 50°C.

23.9.75

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 R₅ 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 R₅ 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.

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 J (véase también la solicitud española Nº 437.424).

Tal como ya se ha mencionado al comienzo, los nuevos compuestos de la fórmula general I, sus diaste

23.9.75

reoisómeros antípodos ópticamente activos y sales fisiológicamente compatibles con bases orgánicas e inorgánicas, caso de que R₅ represente el grupo carboxilo, tienen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente efectos antitrombóticos, un efecto de disminución sobre los niveles de colessterina y triglicéridos, y un efecto prolongador sobre el tiempo de hemorragia.

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

- 10 A = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil $\angle 7$ -acético de punto de fusión 78-80°C;
B = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil $\angle 7$ -acético de punto de fusión 92-94°C;
C = Ester isoamílico de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
15 -etilsulfinil $\angle 7$ -acético;
D = Ester metílico de ácido α, α -dimetil-(2'-flúor-4-
-bifenilil)-metilsulfinil-acético;
E = Ester metílico de ácido $\angle 3$ -(4-bifenilil)-butil-(1)-
-sulfinil $\angle 7$ -acético;
20 F = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil $\angle 7$ -acético dextrógiro;
G = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil $\angle 7$ -acético levógiro;
H = Metilamida de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etil
25 sulfinil $\angle 7$ -acético;

- I = Piperidida de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etil sulfínil-7-acético;
- J = (1-óxidotiomorfolida) de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfínil-7-acético;
- 5 K = Ester metílico de ácido $\angle 2$ -(4-bifenilil)-2-oxoetilsulfínil-7-acético;
- L = Ester metílico de ácido $\angle 2$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-2-oxoetilsulfínil-7-acético;
- M = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(3'-cloro-4-bifenilil)-etilsulfínil-7-acético;
- 10 N = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2'-nitro-4-bifenilil)-etilsulfínil-7-acético;
- O = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2,2'-diflúor-4-bifenilil)-etilsulfínil-7-acético;
- 15 P = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2-flúor-4'-bromo-4-bifenilil)-etilsulfínil-7-acético;
- Q = Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfonil-7-acético;
- R = Ester isoamílico de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfonil-7-acético; y
- 20 S = Acido (4'-cloro-4-bifenilil-metilsulfonil)-acético (véase Ejemplo 21 de la memoria de publicación holandesa 67.08766).

1.- Determinación de la aglomeración de trombocitos de acuerdo con Born y Cross (J. Physiol. 170,

25
23.9.75

397 (1964)):

5 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 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.

10 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.

15 La siguiente Tabla contiene los valores encontrados:

20

23.9.75

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	22	47
L	97	95
M	66	76
N	61	74
O	48	54
P	46	64
Q	45	66
R	76	83
S	6	11

23.9.75

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). 10 Los siguientes datos numéricos significan porcentaje de prolongación con respecto a testigos.

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	120	78
L	90	39
M	12	-
N	15	-
O	73	-
P	50	-
Q	83	27
R	51	-
S	3	-

23.9.75

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:

5

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 (murió 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	>250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
N	>250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
O	>250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
P	-
Q	>250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
R	>250 mg/kg p.o. (murieron 0 de 5 animales)
S	>250 mg/kg p.o. (murieron 3 de 10 animales)

10

15

20

25

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 [^] = Polygram^R SIL G/UV²⁵⁴ de la firma Macherey, Nagel & Co.

2 [^] = 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 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilo-7-acético

23.9.75

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 agregan 11,7 g (0,05 moles) de 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-1-cloroetano, se lava posteriormente con 20 ml de metanol y se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. A continuación se concentra, el residuo se digiere con acetona y la sal potásica precipitada se filtra con succión. Por disolución en agua y acidificación se obtiene el ácido libre.

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

Rendimiento: 55% de la teoría.

Ejemplo B.

15 Ester metílico de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-propano-1-ácético

101,5 g (0,905 moles) de ter.-butilato de potasio, 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-bifenilil)-propano (preparado por reducción de 2'-flúor-4-bifenilil-etilcetona con borohidruro de sodio y subsecuente 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.

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).

10 Análogamente, se prepararon:

Ester metílico de ácido (4-bifenilimetiltio)-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 \int_2 -(4-bifenilil)-etil \int_7 -acético,

aceite, valor RF: 0,5 (en ciclohexano-acetato de etilo = 4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)

20 Ester metílico de ácido \int_1 -(4-bifenilil)-etil \int_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 \int_1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-etil \int_7 -acético,

25 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)-
 -propiltio \angle -acético,
 aceite, valor RF: 0,6 (en ciclohexano-acetato de etilo
 5 4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)
 Ester metílico de ácido $\angle 4$ -(4-bifenilil)-butiltio \angle -acé
 tico,
 aceite, valor RF = 0,5 (en ciclohexano-acetato de eti-
 lo = 4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)
 10 Ester metílico de ácido $\angle 4$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-bu
 tiltio \angle -acético,
 aceite, valor RF : 0,7 (en ciclohexano-acetato de eti-
 lo = 4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)
 Ester metílico de ácido $\angle 3$ -(4-bifenilil)-butiltio)-acé-
 15 tico,
 aceite, valor RF : 0,5 (en ciclohexano-acetato de eti-
 lo = 4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)
 Ester metílico de ácido $\angle 3$ -2'-flúor-4-bifenilil)-bu
 tiltio \angle -acético,
 20 aceite, valor RF : 0,5 (en ciclohexano-acetato de eti-
 lo = 4:1 sobre placas Polygram de gel de sílice)
 $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltio \angle -metiléter,
 aceite, valor RF : 0,4 (en ciclohexano-tolueno = 9:1
 sobre placas Polygram de gel de sílice)
 25 C₁₅H₁₅PS (246,36)

Calc.: C 73,13 H 6,14 S 13,02

Enc. : 73,20 6,15 12,90

Ejemplo C.

Acido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-propiltio]7-acético

5 220 g del éster metílico obtenido de acuer-
do 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
10 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 ais-
la el producto de reacción.

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

Análogamente se prepararon:

Acido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltio]7-acético,
punto de fusión: 125-127°C (en benceno-ciclohexano =
20 2:1).

Acido [2-(2'-flúor-4-bifenilil)-propiltio]7-acético,
aceite, valor RF: 0,35 (en benceno/acetato de etilo/meta
25 nol = 8/4/2 sobre placas terminadas de gel de sílice
Merck 60 F 254).

Ejemplo D.

25

23.9.75

Acido α -(2'-flúor-4-bifenilil)-etiltilio- γ -acético

5 50 g (0,23 moles) de 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-
-1-hidroxi-etano (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-to-
luensulfónico y son calentados a ebullición durante 1
hora en el aparato separador de agua. Se extraen del cir-
10 cuito 20,5 ml con agua. Después del enfriamiento la so-
lución en benceno es lavada con agua, secada y concen-
trada por evaporación. El residuo cristalino proporcio-
na, tras la recristalización en benceno-ciclohexano = 2:1,
38,0 g (61,5 % de la teoría) de punto de fusión 125-127°C.

15 Análogamente, se prepararon:
ácido α,α -dimetil-(2'-flúor-4-bifenilil)-metiltilio- γ -acé-
tico,
punto de fusión: 100-101°C (en ciclohexano)

Ejemplo E.

20 Acido α -(2'-cloro-4-bifenilil)-etiltilio- γ -acético

1. Éster metílico de ácido α -(2'-cloro-4-bife-
nilil)-etiltilio- γ -acético.

25 294 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 dimetilsul

5 fóxido 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. 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).

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

 2. Acido 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-etiltilio7-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.

15 A continuación se concentra por evaporación en vacío. El 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.

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

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

 De manera análoga se preparó:

Acido 1-(2-flúor-4-bifenilil)-etiltilio7-acético.

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

23.9.75

Ejemplo F.

Acido $\angle 2$ -(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 añade con vigorosa agitación a una solución de 0,1 moles 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 producto de reacción, tras el secado, se recristaliza en acetato de etilo

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

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

Ejemplo G.

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

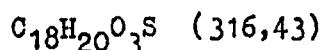
Se reduce (4'-metoxi-4-bifenilil)-metil-cetona (W.S. Johnson y otros, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1648 (1946)) con borohidruro de sodio para formar 1-(4'-metoxi-4-bifenilil)-etanol (punto de fusión: 120-122°C, en ciclohexano) y el carbinol es transformado con cloruro de hidrógeno en 1-(4'-metoxi-4-bifenilil)-1-cloro-etano de punto de fusión 122-124°C (en ciclohexano).

5,2 g de 1-(4'-metoxi-4-bifenilil)-1-cloro-etano (0,021 moles) son mezclados en 21 ml de dimetilsulfóxido 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.

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

10 Punto de fusión: 59-61°C.

Una muestra es recristalizada en ciclohexano:



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

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

15 De manera análoga, se obtienen:

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

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

20 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.;

Ester metílico de ácido 1-(4'-cloro-4-bifenilil)-etil-tioacético

25 Aceite, valor RF : 0,5 sobre soporte 1 con ciclohexano-

23.9.75

-acetato de etilo = 4/1, rendimiento: 95% de la teoría.

A partir de éste, por hidrólisis, se obtiene:

Acido $\angle 1-(4'-\text{cloro-4-bifenilil})-\text{etiltio} 7-\text{acético}$.

5 Punto de fusión: 130°C (en tolueno)

rendimiento: 78% de la teoría.

Ester metílico de ácido $\angle 1-(4'-\text{metil-4-bifenilil})-\text{etiltio} 7-\text{acético}$.

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

A partir de éste, por hidrólisis, se obtiene:

Acido $\angle 1-(4'-\text{metil-4-bifenilil})-\text{etiltio} 7-\text{acético}$.

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

Rendimiento: 41% de la teoría.

Ejemplo H.

Acido $\angle 1-(2'-\text{cloro-4-bifenilil})-\text{etilsulfinil} 7-\text{acético}$.

20 50 g (0,163 moles) de ácido $\angle 1-(2'-\text{cloro-4-bifenilil})-\text{etiltio} 7-\text{acético}$ 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 par-

23.9.75

tida. 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.

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

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

Ejemplo I.

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

10 170 g (0,556 moles) de una mezcla de diastereoisómeros de ácido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfonil $\overline{7}$ -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
15 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
20 filtración con 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.

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

23.9.75

- 25 -

Punto de fusión: 144-146°C.

$C_{16}H_{15}FO_4S$ (322,37)

Calc.: C 59,61 H 4,69 S 9,95

Enc.: 59,60 4,73 10,10

5

Ejemplo J.

Ácido Δ^1 -(3'-cloro-4-bifenilil)-etilsulfonil-acético.

12,0 g (37,2 milimoles de éster metílico de ácido Δ^1 -(3'-cloro-4-bifenilil)-etiltio-acético son oxidados en ácido acético glacial con una suspensión de 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 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.

15

20

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

punto de fusión: 196°C (con descomposición); sinterización a 85°C.

$C_{16}H_{14}ClNaO_4S$ (360,81)

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

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

25

23.9.75

Ejemplo 1.

Ester metílico de ácido $\angle 1-(2'-\text{flúor}-4\text{-bifenilil})-$
 $-etilsulfinil\angle$ -acético

5 800 g (2,61 moles) del ácido $\angle 1-(2'-\text{flúor}-$
 $-bifenilil)-etilsulfinil\angle$ -acético difícilmente soluble,
de punto de fusión 164-165°C, se suspenden en 4 litros
de benceno y 125,5 g (3,92 moles de metanol y se mez-
cla, agitando y enfriando a 20-25°C, con una solución
10 de 648 g (3,14 moles) de dicitclohexilcarbodiimida en
650 ml de benceno. El ácido pasa a disolución y preci-
pita dicitclohexilurea. Se deja reposar durante la noche
a la temperatura ambiente, se descompone carbodiimida
en exceso por adición de ácido acético glacial, luego
se añaden 2 litros de agua, se separa de la dicitclohe-
15 xilurea por filtración con succión, en el producto fil-
trado se separa la fase orgánica, y después del secado
se la concentra por evaporación en vacío. El aceite ob-
tenido (969 g) es recristalizado en 2,9 litros de iso-
propanol.

20 Rendimiento: 736 g (88% de la teoría).
Punto de fusión: 75-77°C.
Después de nueva recristalización en benceno/ciclohexano =
1/3, el compuesto tiene un punto de fusión de 78-80°C.
 $C_{17}H_{17}FO_3S$ (320,36)

25

23.9.75

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

Enc.: 63,90 5,43 10,21

Espectro de RMN (en deuterocloroformo)

CH₃ : doblete a 1,75 ppm (J = 7,2 Hz)

5 CH : cuartete a 4,22 ppm (J_{H, CH₃} = 7,2 Hz)

CH₂ : doble doblete a 3,48 ppm δ' , δ'' = aproximadamente
16 Hz (J = 14 Hz).

Ejemplo 2.

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

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de ácido $\underline{\underline{1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-7-acé-}}$
tico de punto de fusión 149-150°C con metanol y dicitclo
hexilcarbodiimida en benceno.

15 Rendimiento: 67,4% de la teoría.

Punto de fusión: 192-194°C (en ciclohexano/benceno = 3/1).

C₁₇H₁₇FO₃S (320,36)

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

Enc.: 63,90 5,39 10,28

20 Espectro de RMN (en deuterocloroformo)

CH₃ : doblete de 1,8 ppm (J = 7,2 Hz)

CH = cuartete a 4,1 ppm (J_{H, CH₃} = 7,2 Hz)

CH₂ : singulete a 3,31 ppm.

Ejemplo 3.

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

23.9.75

sulfinil-7-acético levógiro.

5 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-7-acético levógiro ($[\alpha]_D^{20} = -131,5^\circ$) con metanol y dicitclohexilcarbodiimida en benceno. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con benceno-acetato de etilo = 1:1.

Rendimiento: 87,5% de la teoría.

$[\alpha]_D^{20} = -179,5^\circ$ (c = 0,5, en metanol).

10 Punto de fusión: 52-54°C (en ciclohexano-benceno = 3:1).

Ejemplo 4.

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

15 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-7-acético dextrógiro ($[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$) con metanol y dicitclohexilcarbodiimida en benceno. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con benceno/acetato de etilo = 1:1.

20 Rendimiento: 87,5 % de la teoría, aceite,

$[\alpha]_D^{20} = +112,0^\circ$ (c = 0,5, en metanol).

Valor RF : 0,3 (placas Polygram de gel de sílice Merck con benceno/acetato de etilo = 1/1).

Punto de fusión: 50-52°C (en ciclohexano-benceno = 4/1).

Ejemplo 5.

Ester isopropílico de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético

5 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético de punto de fusión 164-165°C con isopropanol y díciclohexilcarbodiimida en benceno.

Rendimiento: 91% de la teoría,

punto de fusión: 114-119°C (en ciclohexano)

10 $C_{19}H_{21}FO_3S$ (348,44)

Calc.: C 65,50 H 6,08 S 9,20

Enc.: 65,70 6,39 9,00

Efecto de RMN (en deuterocloroformo)

CH₃ : doblete a 1,75 ppm (J = 7 Hz)

15 CH : cuartete a 4,2 ppm (J_{H,CH₃} = 7 Hz)

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

Ejemplo 6.

Ester n-butílico de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético.

20 Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético de punto de fusión 164-165°C con n-butanol y díciclohexilcarbodiimida en benceno. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con ciclohexano-acetato de etilo 1:1.

23.9.75

Rendimiento: 80% de la teoría,
punto de fusión: 74 - 75°C (en ciclohexano).

$C_{20}H_{23}FO_3S$ (362,46)

Calc.: C 66,28 H 6,40 S 8,84

5 Enc.: 66,50 6,51 8,82

Espectro de RMN (en deuterocloroformo)

CH_3 : doblete a 1,77 ppm ($J = 7$ Hz)

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

CH_2 : doble doblete a 3,48 ppm ($J = 14$ Hz).

10 Ejemplo 7.

Ester isobutílico de ácido $\angle 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-$
 $-etilsulfinil \angle -acético$

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de ácido $\angle 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil \angle -acético$ de punto de fusión 164-165°C con isobutanol y dicitolohexilcarbodiimida en benceno. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con ciclohexano-acetato de etilo = 1:1.

15

Rendimiento: 77% de la teoría,

20 punto de fusión: 81-83°C (en ciclohexano).

$C_{20}H_{23}FO_3S$ (362,46)

Calc.: C 66,28 H 6,40 S 8,84

Enc.: 66,20 6,47 8,54

Espectro de RMN (en deuterocloroformo)

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

23.9.75

CH : cuartete a 4,22 ppm (J = 7 Hz)

CH₂ : doble dublete a 3,48 ppm (J = 14 Hz).

Ejemplo 8.

5 Ester isoamílico de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 1 a partir de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético de punto de fusión 164-165°C con alcohol isoamílico y dicitclohexilcarbodiimida en benceno.

10 Rendimiento: 80,5% de la teoría

Punto de fusión: 74-76°C (en éter de petróleo).

C₂₁H₂₅FO₃S (376,49)

Calc.: C 67,00 H 6,69 S 8,52

Enc.: 67,30 6,86 8,71

15

Ejemplo 9.

Ester n-hexílico de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético.

Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético de punto de fusión 164-165°C con n-hexanol y dicitclohexilcarbodiimida en benceno. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con ciclohexano/acetato de etilo = 1/1.

20

Rendimiento: 58% de la teoría.

25

Aceite, valor RF : 0,5 (ciclohexano/acetato de etilo =

23.9.75

1/1 sobre placas terminadas de gel de sílice Merck 60 F-254).

Punto de fusión 51-53°C (en éter de petróleo).

$C_{22}H_{27}FO_3S$ (390,52)

5
Calc.: C 67,66 H 6,97 S 8,21
Enc.: 67,70 7,17 8,32

Ejemplo 10.

Ester bencílico de ácido $\underline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil-7-acético.

10
Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de ácido $\underline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-7-acético de punto de fusión: 164-165°C con alcohol bencílico y dicitclohexilcarbodiimida en benceno.

Rendimiento: 85% de la teoría.

15
Punto de fusión 123-125°C (en ciclohexano-benceno).

$C_{23}H_{21}FO_3S$ (396,48)

Calc.: C 69,67 H 5,34 S 8,09
Enc.: 69,90 5,75 8,05

Ejemplo 11.

20
Ester metílico de ácido $\underline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-propilsulfinil-7-acético

25
Preparado de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de ácido $\underline{2}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-propilsulfinil-7-acético de punto de fusión 156-158°C con metanol y dicitclohexilcarbodiimida en benceno. Purificación por cromatografía.

tografía en columna sobre gel de sílice con tolueno-
acetato de etilo = 1:2.

Rendimiento: 31,7 % de la teoría.

Punto de fusión: 127-129°C (en n-butanol).

5

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

Calc.: C 64,65 H 5,73 S 9,59

Enc.: 64,90 5,84 9,71

Ejemplo 12.

10

Ester metílico de ácido $\angle 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-$
 $-etilsulfinil \angle -acético.$

15

10 g (0,033 moles) de ácido $\angle 1-(2'-flúor-$
 $-4-bifenilil)-etilsulfinil \angle -acético$ de punto de fu-
sión 164-165°C son suspendidos en 100 ml de metanol
y, enfriando a 10°C, son mezclados gota a gota con
3 ml de oxícloruro de fósforo. Se deja reposar la car-
ga durante dos horas a la temperatura ambiente y la
reacción se completa por calentamiento a 35°C durante
una hora. Para el tratamiento, el producto de reac-
ción es precipitado con agua y extraído con benceno.

20

El extracto se cromatografía, tras la concentración
por evaporación, sobre gel de sílice (Merck, tamaño
de granos: 0,05 a 0,2 mm) con benceno-ciclohexano =
1:1; las fracciones con un valor R_F de 0,4 son reuni-
das, son concentradas por evaporación, y el residuo
(6,0 g) es cristalizado en ciclohexano-benceno = 3:1.

25

23.9.75

Rendimiento: 4,4 g (41,5 % de la teoría).

Punto de fusión 78-79°C.

En el caso de utilizarse la cantidad adecuada de cloruro de tionilo y con un tratamiento análogo, el éster se obtiene con un rendimiento de 63%.

5

Ejemplo 13.

Ester etílico de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil
sulfinil]-acético.

Preparado de modo análogo al Ejemplo 12 a partir de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético de punto de fusión 164-165°C con etanol en presencia de oxiclорuro de fósforo. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con benceno-ciclohexano = 1:1.

10

15

Rendimiento: 28,2 % de la teoría.

Punto de fusión: 84-85°C (en ciclohexano).

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

Calc.: C 64,65 H 5,73 S 9,59

Enc.: 64,60 5,30 9,38

20

Ejemplo 14.

Ester n-propílico de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético.

Preparado de modo análogo al Ejemplo 12 a partir de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético de punto de fusión 164-165°C con n-propanol en

25

23.9.75

presencia de cloruro de tionilo. Purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, con benceno-ciclohexano = 1:1.

Rendimiento: 15,5% de la teoría,

5

Punto de fusión: 55-57°C (en ciclohexano-benceno = 5:1).

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

Calc.: C 65,50 H 6,08

Enc.: 65,30 6,30

10

Ejemplo 15.

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

15

3 g (10 milimoles) de ácido $\underline{\text{1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil)-acético}}$ de punto de fusión 164-165°C son disueltos en 15 ml de dimetilsulfóxido, son mezclados con 2 g de carbonato de potasio y 1,5 ml de yoduro de metilo y son agitados durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación se diluye con agua, se mezcla con ácido clorhídrico y el producto de reacción se extrae con acetato de etilo. Tras lavar, secar y concentrar por evaporación, el residuo es recristalizado en isopropanol (10 ml).

20

Rendimiento: 1,4 g (44% de la teoría).

Punto de fusión: 79°C.

25

23.9.75

Ejemplo 16.

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

5 306 mg (1 milimol) de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-
-4-bifenilil)-etilsulfinil $\angle 7$ -acético son llevados a
disolución con 0,15 ml de trietilamina en 2 ml de clo-
roformo, y son mezclados a la temperatura ambiente con
0,15 ml de éster metílico de ácido clorofórmico.

10 Después de 30 minutos se lava con agua, se
seca, se concentra por evaporación y el residuo se re-
cristaliza en 1 ml de isopropanol.

Rendimiento: 200 mg (62,5% de la teoría).

Punto de fusión: 75-78°C.

Ejemplo 17.

15 Ester metílico de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etil
sulfinil $\angle 7$ -acético.

20 1,5 g (50 milimoles) de ácido $\angle 1$ -(2'-flúor-
-bifenilil)-etilsulfinil $\angle 7$ -acético de punto de fusión:
164-165°C son disueltos en 3 ml de metanol y 1,2 ml
de 2,2-dimetoxipropano, son mezclados con 100 mg de
ácido para-toluenosulfónico y son dejados reposar a
la temperatura ambiente durante 12 días. La carga es
mezclada con agua y el éster es extraído por agitación
25 y el secado, es concentrada por evaporación y el resi-

5 duo es cromatografiado sobre 75 g de gel de sílice
(Merck, tamaño de granos 0,05 a 0,2 mm) con ciclo
hexano-acetato de etilo = 1:4. Las fracciones de és-
ter reunidas son concentradas por evaporación y re-
cristalizadas en 3 ml de isopropanol.
Rendimiento: 800 mg (50% de la teoría).
Punto de fusión: 77-79°C.

Ejemplo 18.

10 Ester n-butílico de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil]-acético.

15 1,5 g (5 milimoles) de ácido [1-(2'-flúor-
-4-bifenilil)-etilsulfinil]-acético de punto de fusión
164-165°C son agitados durante 60 horas con 1,05 g de
carbonato de potasio y 0,9 ml de bromuro de n-butilo en
15 ml de dimetilsulfóxido. A continuación se diluye con
agua y el producto de reacción se extrae con tolueno.
Tras lavar, secar y concentrar por evaporación, el re-
siduo (1,7 g) es recristalizado en ciclohexano.
Rendimiento: 1,2 g (67% de la teoría)
20 Punto de fusión: 72-74°C.

Ejemplo 19.

Ester n-butílico de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-
etilsulfinil]-acético.

25 Preparado análogamente al Ejemplo 18 a par-
tir de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil]-

23.9.75

-acético de punto de fusión 164-165°C y fosfato de tri-n-butilo en presencia de óxido de calcio en dimetilsulfóxido.

Rendimiento: 58% de la teoría.

5 Punto de fusión: 71-73°C.

Ejemplo 20.

Ester metílico de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil sulfínil-acético.

10 Una solución de 320 mg (7,6 milimoles) de diazometano (preparada a partir de 2,14 g de para-tolueno sulfonil-metil-nitrosoamida en 30 ml de éter y 0,4 g de hidróxido de potasio en 10 ml de etanol al 96% y subsiguiente destilación) se añade con agitación a una suspensión de 2,3 g (7,5 milimoles) de ácido 1-(2'-flúor-4-bi-
15 fenilil)-etilsulfínil-acético (punto de fusión: 164-165°C) en 20 ml de éter. Con desprendimiento de nitrógeno el ácido pasa a disolución.

20 Tras haberse terminado la reacción se concentra por evaporación y el residuo se recristaliza en benceno-ciclohexano (1:5).

Rendimiento: 2,0 g (83,5% de la teoría).

Punto de fusión: 75-77°C.

Ejemplo 21.

25 Ester etílico de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfínil-acético.

23.9.75

Preparado análogamente al Ejemplo 20 a partir de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil7-acético de punto de fusión 164-165°C y diazoetano en éter.

5 Rendimiento: 78% de la teoría
Punto de fusión: 82-84°C.

Ejemplo 22.

Ester metílico de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil
sulfinil7-acético.

10 A una solución de 730 mg (13 milimoles) de hidróxido de potasio en 20 ml de agua se añaden 1,1 g (3 milimoles) de yoduro de tetrabutilamonio y 3,06 g (10 milimoles) de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil7-sulfinil7-acético (punto de fusión: 164-165°C), luego se
15 agregan 20 ml de cloroformo y 2 ml de yoduro de metilo y se agita durante 10 horas a la temperatura ambiente. Para el tratamiento se separa la fase orgánica de la fase acuosa que ahora se ha vuelto neutra, se la lava con ácido clorhídrico diluído y con agua, se la seca y se
20 la concentra por evaporación. El residuo (3,6 g) es cromatografiado sobre 100 g de gel de sílice (Merck, tamaño de granos 0,05 a 0,2 mm) con ciclohexano-acetato de etilo = 1:4. Tras concentrar por evaporación las fracciones con RF : 0,4 y tras recristalizar en isopropanol
25 se obtienen 1,7 g (53% de la teoría) de punto de fusión

23.9.75

75-77°C.

Ejemplo 23.

Ester metílico de ácido \angle 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfinil7-acético

5

Preparado análogamente al Ejemplo 18 a partir de ácido \angle 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil7-acético de punto de fusión 164-165°C y sulfato de dimetilo en presencia de carbonato de potasio en acetona.

10

Rendimiento: 68% de la teoría.

Punto de fusión: 75-77°C.

Ejemplo 24.

Ester metílico de ácido \angle 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-
-etilsulfinil7-acético.

15

19,9 g (0,059 moles) de ácido \angle 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-etilsulfinil7-acético y 12,5 g (0,088 moles) de yoduro de metilo, disueltos en 120 ml de dimetilsulfóxido anhidro, son mezclados con 12,2 g (0,088 moles) de carbonato de potasio anhidro y son agitados a la temperatura ambiente durante 19 horas. El producto de reacción es precipitado con agua y extraído con acetato de etilo (23,1 g). Para la purificación, el producto bruto obtenido es cromatografiado sobre 1.200 g de gel de sílice con ciclohexano-acetato de etilo = 1/1. Las fracciones con un valor RF de 0,23

20

25

23.9.75

(sobre soporte 2) son reunidos y concentrados por evaporación.

Rendimiento: 6,2 g (31,2 % de la teoría)

Aceite, valor RF : 0,23 sobre soporte 1 con ciclohexano-
-acetato de etilo = 1/1.

$C_{17}H_{17}ClO_3S$ (336,85)

Calc.: C 60,62 H 5,09 Cl 10,53 S 9,52

Enc.: 60,90 5,66 9,68 8,54

Ejemplo 25.

Ester etílico de ácido 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-etil
sulfinil-acético.

Preparado análogamente al Ejemplo 24 a partir de ácido 1-(2'-cloro-4-bifenilil)-etilsulfinil-acético y yoduro de etilo en dimetilsulfóxido en presencia de carbonato de potasio.

Separación de los dos diastereoisómeros por cromatografía en columna sobre gel de sílice con ciclohexano-acetato de etilo = 1/1.

Diastereoisómero 1:

Aceite, valor RF : 0,4 sobre soporte 2 con ciclohexano-
-acetato de etilo=1/1, rendimiento 11% de la teoría.

$C_{18}H_{19}ClO_3S$ (350,86)

Calc.: C 61,62 H 5,46 Cl 10,12 S 9,14

Enc.: 61,90 5,79 9,14 8,31

Espectro RMN (en $CDCl_3$)

23.9.75

CH₂ : singulete a 3,3 ppm.

Diastereoisómero 2:

Cristales, punto de fusión: 81-82°C (en ciclohexano);

Rendimiento: 62,8 % de la teoría;

5 Valor RF : 0,3 sobre soporte 2 con ciclohexano-acetato de etilo = 1/1.

C₁₈H₁₉ ClO₃S (350,86)

Calc.: C 61,62 H 5,46 Cl 10,12 S 9,14

Enc.: 61,50 5,45 10,05 8,94

10 Espectro RMN (en CDCl₃)

CH₃ : doblete a 1,8 ppm (J = 7 Hz)

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

CH₂ : doble doblete a 3,5 ppm (J = 14 Hz).

Ejemplo 26.

15 Ester metílico de ácido Δ^1 -(2-flúor-4-bifenilil)-etil sulfínil Δ^7 -acético.

1,53 g (5 milimoles) de ácido Δ^1 -(2-flúor-4-bifenilil)-etilsulfínil Δ^7 -acético de punto de fusión 161-163°C, disueltos en 15 ml de benceno, son mezclados con 0,24 g (7,5 milimoles) de metanol y luego con 1,25 g (6 milimoles) de dicitclohexil-carbodiimida en 5 ml de benceno. Después de agitar durante una hora se filtra con succión de la dicitclohexilurea y el producto filtrado, tras concentrar por evaporación, es cromatografiado sobre 300 g de gel de sílice con ciclohexano-acetato de etilo = 1/4.

20

25

23.9.75

Rendimiento: 1,4 g (87,6 % de la teoría),

Aceite, valor RF : 0,5 sobre soporte 1 con ciclohexano/
acetato de etilo = 1/4

$C_{17}H_{17}FO_3S$ (320,36)

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

Enc.: 63,70 5,58 10,25

Espectro RMN ($CDCl_3$)

CH_2 : doblete a 3,5 ppm.

Ejemplo 27.

10 Ester metílico de ácido Δ^1 -(2-flúor-4-bifenilil)-etil
sulfinil-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 26 a partir de ácido Δ^1 -(2-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-acético de punto de fusión 151-153°C.

15 Punto de fusión: 88-92°C (en ciclohexano-benceno = 4/1).

Rendimiento: 44% de la teoría.

$C_{17}H_{17}FO_3S$ (320,36)

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

Enc.: 63,80 5,72 9,84

Ejemplo 28.

Ester crotilico de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-etil
sulfinil-acético.

25 Preparado análogamente al Ejemplo 24 a partir de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-acético

de punto de fusión 164-165°C y cloruro crotilico en dimetilsulfóxido en presencia de carbonato de potasio.

5 Aceite, valor RF : 0,3 sobre soporte 2 con ciclohexano-acetato de etilo = 3/2.

$C_{20}H_{21}FO_3S$ (360,44)

Calc.: C 66,65 H 5,87 S 8,89

Enc.: 66,80 6,00 9,11

Espectro de RMN (en $CDCl_3$)

10 CH_2 : doble doblete a 3,5 ppm ($J = 13$ Hz)

Rendimiento: 83,5% de la teoría.

Ejemplo 29.

Ester (2-metoxietílico) de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-7-acético.

15 5,0 g (16,4 milimoles) de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-7-acético de punto de fusión 164-165°C, suspendidos en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, son mezclados con 2,92 g (18,1 milimoles) de carbonildimidazol, pasando el ácido a disolución con desprendimiento de dióxido de carbono. Después de una hora se mezcla con 1,37 g (18,1 milimoles) de glicol monometiléter y se deja reposar de nuevo durante dos horas. Para el tratamiento se concentra por evaporación el residuo, que ha sido repartido entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo, y luego se cromatografía

20

25

23.9.75

sobre 180 g de gel de sílice con ciclohexano-acetato de etilo = 1/4. Para la ulterior purificación se recristaliza en ciclohexano-acetato de etilo 4/1.

Rendimiento: 3,8 g (63,8% de la teoría).

5 Punto de fusión: 65-67°C.

$C_{19}H_{21}FO_4S$ (364,43)

Calc.: C 62,62 H 5,81 S 8,80

Enc.: 62,50 5,85 9,01

Ejemplo 30.

10 Ester alílico de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-etil sulfínil-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 29 a partir de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfínil-acético de punto de fusión 164-165°C y alcohol alílico.

15 Purificación por cromatografía en columna con ciclohexano-acetato de etilo = 1/1.

Rendimiento: 67,3% de la teoría,

Punto de fusión: 59-61°C (en ciclohexano-acetato de etilo = 9/1).

20 $C_{19}H_{19}FO_3S$ (346,42)

Calc.: C 65,88 H 5,53 S 9,25

Enc.: 66,00 5,72 9,45

Ejemplo 31.

25 Ester (2-piridilmetílico) de ácido Δ^1 -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfínil-acético

Preparado análogamente al Ejemplo 30 a partir de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfini7-acético de punto de fusión 164-165°C y piridil-(2)-metanol.

5 Rendimiento: 75,5% de la teoría.
Punto de fusión: 92-94°C (en ciclohexano-acetato de etilo = 1/1).

$C_{22}H_{20}FNO_3S$ (397,47)

Calc.: C 66,48 H 5,07 S 8,07

10 Enc.: 66,80 5,13 8,30

Ejemplo 32.

Ester (3-piridilmetílico) de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfini7-acético.

15 Preparado análogamente al Ejemplo 30 a partir de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfini7-acético de punto de fusión: 164-165°C y piridil-(3)-metanol.

Rendimiento: 80,3% de la teoría.

20 Punto de fusión: 94-96°C (en ciclohexano-acetato de etilo = 2/1).

$C_{22}H_{20}FNO_3S$ (397,47)

Calc.: C 66,48 H 5,07 N 3,52 S 8,07

Enc.: 66,80 5,18 3,41 8,17

Ejemplo 33.

25 Ester fenílico de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil

sulfinil-acético.

Preparado análogamente al Ejemplo 30 a partir de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-acético de punto de fusión 164-165°C y fenol.

5 Rendimiento: 46% de la teoría.

Punto de fusión: 116-118°C (en ciclohexano/acetato de etilo = 4/1).

$C_{22}H_{19}FO_3S$ (382,46)

Calc.: C 69,09 H 5,01 S 8,38

10 Enc.: 69,25 5,21 8,55

Ejemplo 34.

Metilamida de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-acético.

Isómero difícilmente soluble:

15 3,06 g (10 milimoles) de ácido 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfinil-acético de punto de fusión 164-165°C, son suspendidos en 50 ml de tetrahidrofurano y mezclados con 1,95 g (12 milimoles) de carbonil-diimidazol. Con desprendimiento de dióxido de carbono, el ácido pasa a
20 disolución. Después de 20 minutos se introduce metilamina anhidra hasta la saturación. Después de una hora más, se concentra por evaporación en vacío, el residuo se reparte entre ácido clorhídrico diluido y éter. La
25 solución en éter, tras lavar, secar, concentrar por evaporación y recristalizar en tolueno-ciclohexano = 1:1

23.9.75

proporciona 2,55 g (80% de la teoría) de punto de fusión 136-137°C.

Ejemplo 35.

5 Metilamida de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil]sulfinil-acético, isómero fácilmente soluble.

Preparada análogamente al Ejemplo 34 a partir de ácido [1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etil]sulfinil-acético de punto de fusión 149-150°C, carbonildimidazol y metilamina.

10 Rendimiento: 50% de la teoría.

Punto de fusión: 136-139°C (en tolueno-ciclohexano = 1/1).

Ejemplo 36.

15 Ester metílico de ácido (2'-flúor-4-bifenililmetil)-sulfinil acético.

20 11,5 g (39,3 milimoles) de ácido (2'-flúor-4-bifenililmetil)-sulfinilacético, disueltos en 60 ml de dimetilsulfóxido, son mezclados con 8,2 g de carbonato de potasio anhidro y con 8,4 g de yoduro de metilo y son agitados a la temperatura ambiente durante tres horas. Se mezcla con agua, el producto de reacción separado por cristalización, se filtra con succión, se seca y se recristaliza en tetracloruro de carbono y luego en isopropanol.

25 Rendimiento: 3,8 g (32% de la teoría),

23.9.75

Punto de fusión: 79-80°C.

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

Calc.: C 62,73 H 4,93 S 10,47

Enc.: 62,90 4,92 10,34

5

Espectro de RMN ($CDCl_3$)

señales de CH_2 como dobletes a 3,6 y a 4,2 ppm.

Ejemplo 37.

Ester metílico de ácido $\underline{\underline{1-(4'-metil-4-bifenilil)etil$
sulfinil-7-acético.

10

Preparado de modo análogo al Ejemplo 36 a partir de ácido $\underline{\underline{1-(4'-metil-4-bifenilil)-etilsulfinil-7-acético}}$ de punto de fusión 163-165°C por esterificación con carbonato de potasio y yoduro de metilo.

Rendimiento: 55% de la teoría; punto de fusión 103-104°C (en tolueno-éter de petróleo).

15

$C_{18}H_{20}O_3S$ (316,41)

Calc.: C 68,32 H 6,37 S 10,14

Enc.: 68,30 6,32 10,04

Espectro de RMN ($CDCl_3$) :

20

grupo CH_2 como doble doblete a 3,44 ppm ($J = 15$ Hz, $\delta \nu = 35$ Hz).

Ejemplo 38.

Ester metílico de ácido $\underline{\underline{1-(4'-cloro-4-bifenilil)-etil$
sulfinil-7-acético.

25

Preparado análogamente al Ejemplo 36 a partir

23.9.75

5 de la mezcla de diastereoisómeros de ácido $\underline{1}$ -(4'-cloro-4-bifenilil)-etilsulfinil $\underline{7}$ -acético y yoduro de metilo en dimetilsulfóxido en presencia de carbonato de potasio. La mezcla de diastereoisómeros es un aceite con los valores RF 0,4 y 0,5 sobre soporte $\underline{2}$ con ciclohexano-acetato de etilo = 1/4.

Rendimiento: 83% de la teoría.

10 Por cromatografía en columna en una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice con ciclohexano-acetato de etilo = 1/4 se separaron los dos isómeros :

a) aceite que solidifica en forma cristalina, valor RF : 0,5 sobre soporte $\underline{2}$ con ciclohexano-acetato de etilo = 1/4.

Rendimiento: 15% de la teoría,

15 $C_{17}H_{17}ClO_3S$ (336,79)

Calc.: C 60,63 H 5,09 Cl 10,53 S 9,52

Enc.: 60,90 5,33 10,23 9,30

Espectro de RMN (en $CDCl_3$) : grupo CH_2 como singulete a 3,3 ppm.

20 b) Agujas incoloras (en isopropanol), punto de fusión: 125-126°C.

Rendimiento 11,5 % de la teoría.

$C_{17}H_{17}ClO_3S$ (336,79)

Calc.: C 60,63 H 5,09 Cl 10,53 S 9,52

25 Enc.: 60,50 5,25 10,75 9,70

23.9.75

Espectro de RMN (en CDCl_3) : grupo CH_2 como doble doblete a 3,45 ppm ($J = 15 \text{ Hz}$, $\int \gamma = 35 \text{ Hz}$).

Valor RF: 0,4 sobre soporte 2 con ciclohexano-acetato de etilo = 1/4.

5

Ejemplo 39.

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

10

20,0 g (62 milimoles) de ácido $\underline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfonil $\underline{7}$ -acético, disueltos en 200 ml de benceno, son mezclados con 3 g (79 milimoles) de metanol y luego con una solución de 15,4 g (75 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimida en 30 ml de benceno. Después de una hora se mezcla la carga con 100 ml de agua y con 30 ml de ácido acético 2 N, y se agita durante 15 minutos, se separa de la dicitclohexilurea formada por filtración con succión, se separa la fase acuosa y la fase en benceno se concentra por evaporación. El residuo de concentración por evaporación es re-

15

crystalizado en tolueno-ciclohexano = 1/3.

20

Rendimiento: 18,2 g (88,8% de la teoría),

Punto de fusión: 79-81°C.

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

Calc.: C 60,70 H 5,04 S 9,53

Enc.: 60,80 5,40 9,55

25

Espectro de IR (en cloruro de metileno)

23.9.75

SO₂ a 1160 y 1.325 cm⁻¹,
éster-CO a 1.730 cm⁻¹.

Ejemplo 40.

5 Ester etílico de ácido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etil
sulfonil $\overline{7}$ -acético.

Preparado de modo análogo al Ejemplo 39 a
partir de ácido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfo
nil $\overline{7}$ -acético por esterificación con etanol en presen-
cia de dicitclohexilcarbodiimida.

10 Rendimiento: 100% de la teoría.

Aceite, valor RF : 0,5 sobre soporte 1 con tolueno-
acetato de etilo = 9/1.

C₁₈H₁₉F₄S (350,42)

Calc.: C 61,70 H 5,47 S 9,15

15 Enc.: 61,60 5,63 9,05

Ejemplo 41.

Ester n-propílico de ácido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-
-etilsulfonil $\overline{7}$ -acético

20 Preparado análogamente al Ejemplo 39 a par-
tir de ácido $\overline{1}$ -(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfonil $\overline{7}$ -
acético por esterificación con n-propanol en presencia
de dicitclohexilcarbodiimida.

Rendimiento: 100% de la teoría.

25 Aceite, valor RF : 0,5 sobre soporte 1, con tolueno-ace
tato de etilo = 9/1.

$C_{19}H_{21}FO_4S$ (364,44)

Calc.: C 62,62 H 5,81 S 8,80

Enc.: 63,70 6,17 8,40

Ejemplo 42.

5 Ester isoamílico de ácido $\underline{1-(2'-flúor-4-bifenilil)-}$
 $-etilsulfonil7-acético.$

Preparado análogamente al Ejemplo 39 a partir de ácido $\underline{1-(2'-flúor-4-bifenilil)-}$
 $-etilsulfonil7-$ acético por esterificación con alcohol isoamílico en presencia de dicitclohexilcarbodiimida.

10

Rendimiento: 98% de la teoría.

Aceite, valor RF : 0,7 sobre soporte 1 con tolueno-acetato de etilo = 9/1.

$C_{21}H_{25}FO_4S$ (392,49)

15

Calc.: C 64,27 H 6,42 S 8,17

Enc.: 65,10 6,71 7,90

Ejemplo 43.

Ester n-hexílico de ácido $\underline{1-(2'-flúor-4-bifenilil)-}$
 $-etilsulfonil7-acético.$

20

Preparado análogamente al Ejemplo 39 a partir de ácido $\underline{1-(2'-flúor-4-bifenilil)-}$
 $-etilsulfonil7-$ acético por esterificación con n-hexanol en presencia de dicitclohexilcarbodiimida.

Rendimiento: 96% de la teoría.

25

Aceite, valor RF : 0,6 sobre soporte 1 con tolueno-ace

23.9.75

tato de etilo = 9/1.

$C_{22}H_{27}FO_4S$ (406,51)

Calc.: C 65,00 H 6,69 S 7,87

Enc.: 65,30 6,86 7,86

5

Ejemplo 44.

Ester bencílico de ácido $\angle 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-$
 $-etilsulfonil \angle -acético.$

10

Preparado análogamente al Ejemplo 39 a partir de ácido $\angle 1-(2'-flúor-4-bifenilil)-etilsulfonil \angle -acético$ por esterificación con alcohol bencílico en presencia de dicitclohexilcarbodiimida.

Rendimiento: 97% de la teoría,

Aceite, valor RF : 0,6 sobre soporte 1 con tolueno/acetato de etilo = 9/1.

15

$C_{23}H_{21}FO_4S$ (412,48)

Calc.: C 66,97 H 5,13 S 7,77

Enc.: 67,20 5,38 7,55

Ejemplo 45.

20

Ester metílico de ácido $\angle 1-(4-bifenilil)-etilsulfonil \angle -acético$

25

17,0 g (56 milimoles) de ácido $\angle 1-(4-bifenilil)-etilsulfonil \angle -acético$ se disuelven en 100 ml de metanol y se mezclan, enfriando con hielo, con 3 ml de oxiclóruo de fósforo. La carga se calienta a 35°C y se la deja re-

23.9.75

posar luego durante la noche a la temperatura ambiente. El producto de reacción separado por cristalización es filtrado con succión y recristalizado en 50 ml de isopropanol.

5 Rendimiento: 14,8 g (83% de la teoría),
Punto de fusión 79-80°C.

$C_{17}H_{18}O_4S$ (418,40)

Calc.: C 64,13 H 5,70 S 10,07

Enc.: 64,10 5,96 10,28

10. Ejemplo 46.

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

Preparado análogamente al Ejemplo 24 a partir de ácido Δ^1 -(2'-nitro-4-bifenilil)etilsulfinil/acético y yoduro de metilo.

15 Punto de fusión: 116-117°C (en isopropanol).

Esta solicitud, que corresponde a las presentadas en República Federal Alemana, el 20 de Mayo de 1974, bajo el N° P 24 24 475.5, el 11 de Enero de 20 1975, bajo el N° P 25 00 944.3 y el 26 de Febrero de 1975, bajo el N° P 25 08 243.3 y el N° P 25 08 244.4, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

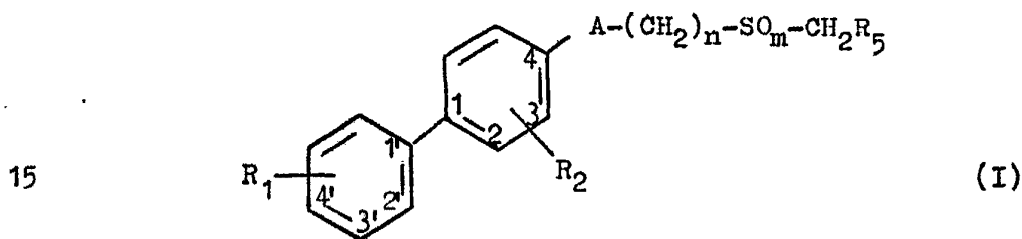
25

23.9.75

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, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

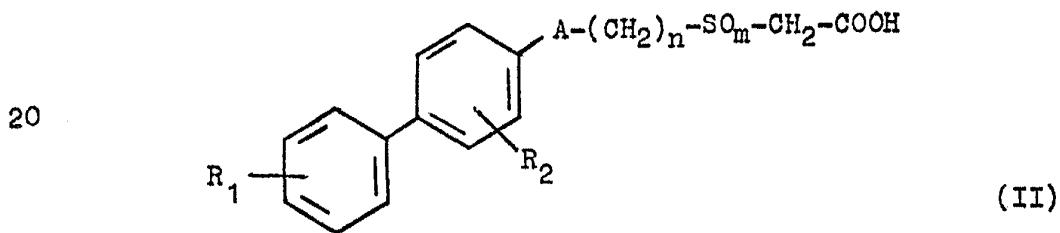
10 1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de bifenililo de la fórmula general I,



20 en la que R_1 significa un átomo de hidrógeno, flúor o bromo, un grupo metilo, metoxi, metiltio, nitro, ciano o un átomo de cloro; R_2 significa un átomo de hidrógeno o flúor; R_5 significa 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 carbaaralcoxi de 8 a 13 átomos de carbono, un grupo fenoxicarbonilo

25
23.9.75

o piridilmetoxicarbonilo, un grupo carbamido eventual-
 mente sustituido con 1 ó 2 radicales alcoholo inferio-
 res de 1 a 3 átomos de carbono o con un grupo fenilo,
 o bien un grupo morfolinocarbonilo, piperidinocarbonilo,
 5 tiomorfolinocarbonilo, (1-óxidotiomorfolino)-carbonilo
 o (1,1-dióxidotiomorfolino)-carbonilo; A significa un
 grupo metileno eventualmente sustituido con 1 ó 2 radi-
 cales alcoholo inferiores de 1 a 3 átomos de carbono o
 con un grupo hidroximetilo, o bien un grupo hidroximeti-
 10 leno o carbonilo; n significa los números 0, 1, 2 ó 3;
 y m significa los números 1 ó 2, así como de sus diaste-
 reoisómeros, antípodos ópticamente activos y sales fi-
 siológicamente compatibles con bases orgánicas o inor-
 gánicas, caso de que R₂ signifique el grupo carboxilo,
 15 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de
 la fórmula general II,



en la que R₁, R₂, A, n y m son como se han definido al
 comienzo, o sus halogenuros o anhídridos, con un com-
 25 puesto de la fórmula general III,

5 en la que R'₅ significa un radical alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono eventualmente sustituido con un grupo metoxi, o bien un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, un grupo aralcoholo de 7 a 12 átomos de carbono, un grupo amino eventualmente sustituido con uno o dos radicales alcoholo inferiores de 1 a 3 átomos de carbono o con un grupo fenilo, o bien un grupo fe-
10 nilo, piridilmetilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, 1-óxidotiomorfolino o 1,1-dióxidotiomorfolino; y X significa un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, bromo o yodo, un radical de ácido sulfónico o de ácido fosfórico, un grupo diazo o también un átomo de hidró-
15 geno, caso de que R'₅ represente un grupo amino; 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
20 R₅ 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 R₅ representa el grupo carboxilo, se transforma en una sal fisiológicamente compatible con una base orgánica
25 o inorgánica.

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

5 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 20 y 150°C.

10 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª y 3ª caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con un correspondiente carbinol, halogenuro, sulfato, fosfato, compuesto diazoico, amina o con un correspondiente halogenuro o anhídrido de ácido del compuesto de la fórmula general II utilizado.

15 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con un correspondiente carbinol en presencia de un ácido, de un agente activador de ácidos, de un agente substractor de agua o en presencia de un correspondiente éster de ácido clorofórmico, eventualmente en presencia de una base.

20 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 4ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con una correspondiente amina en presencia de un agente activador de ácidos eventualmente en presencia de una base.

25 7ª.- Procedimiento para la preparación de nue-

vos derivados de bifenililo.

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

5 Esta Memoria consta de sesenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 7 OCT. 1975

P.A.

Fernando de Elizaburo
Por Poder.



23.9.75
IAG/