

20 FEB 1968



350743

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: RICHARDSON-MERRELL INC.

RESIDENCIA: 122 East 42nd Street, NEW YORK, N.Y.

ESTADOS UNIDOS.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO FLUORENICO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 617.484 del 21-2-67

IG.

-1-



NUMERO 350.713.

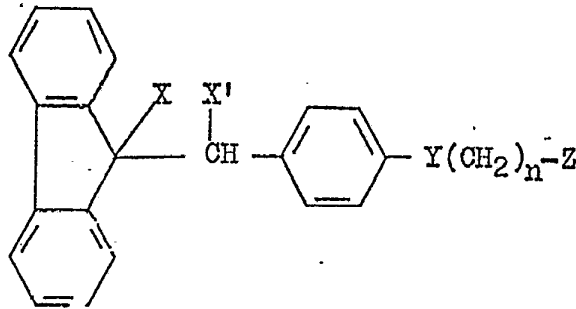
1

Este invento se refiere a nuevos compuestos fluorénicos y a los procedimientos para su preparación. Más especialmente este invento se refiere a una serie de  $\alpha$ -fluoren-9-il(e ilidén)-toluenos sustituidos con un anillo piridílico o piperidílico que está separado de la porción tolúlica de la molécula por un fragmento alquílico oxigenado de 1, 2 o 3 átomos de carbono y a sus sales de adición con ácidos, no tóxicas.

5

Los compuestos de este invento pueden ser representados por la fórmula siguiente:

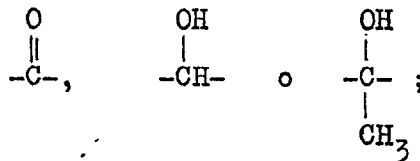
10



15

donde cada uno de los radicales X y X' son hidrógeno o X y X' tomados juntos forman una unión entre los átomos de carbono a los que están unidos; Y es un fragmento carbonado oxigenado o elegido entre

20



25

donde n es 0 ò 1; y Z es un piridilo o un N-(alquil inferior) piperidilo cuyo enlace abierto se encuentra en un átomo de carbono del anillo, o un piperidilo cuyo enlace abierto se encuentra en un átomo de carbono del anillo o en el átomo de nitrógeno, pero no en el átomo de nitrógeno cuando

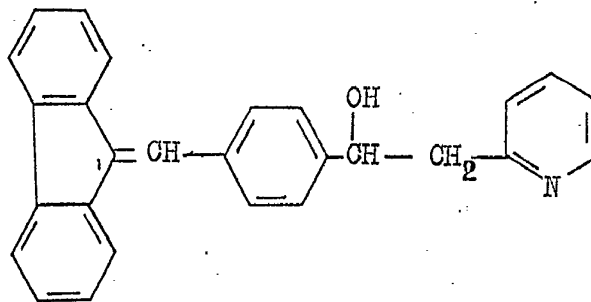
30

Y es  $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ ; o las sales de adición con ácido de los mismos, farmacéuticamente aceptables. En la fórmula genérica anterior, puede haber un enlace sencillo para formar com



1        puestos de  $\alpha$ -fluoren-9-il-tolueno (cuando X y X' son ambos  
hidrógeno) o un enlace doble para formar compuestos de  $\alpha$ -  
fluoren-9-iliden-tolueno (cuando X y X' tomados juntos for-  
man una unión entre los átomos de carbono a los que están  
5        unidos). Un ejemplo de un  $\alpha$ -fluoren-9-ilideno es el com-  
puesto  $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolil)-2-piridinetanol:

10



15

El término "(alquil inferior)" en el sentido utilizado  
aquí se refiere a un alquilo que contiene 1 a 4 átomos de  
carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, etc.

Entre los ejemplos ilustrativos de los compuestos de  
este invento pueden mencionarse los siguientes:

20

- $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-il-p-tolil)-2-piridinetanol;
- $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-il-p-tolil)- $\alpha$ -metil-2-piridinetanol;
- $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-il-p-tolil)-4-piridinetanol;
- $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-il-p-tolil)-3-piridinetanol;
- $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-il-p-tolil)-2-piperidinetanol;
- $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-il-p-tolil)-4-piperidinetanol;
- $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-il-p-tolil)-1-metil-4-piperidinetanol;
- 25  $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-il-p-tolil)-1-metil-2-piperidinetanol;
- 2- [p-(fluoren-9-ilmetil)fenacil] piridina;
- 3- [p-(fluoren-9-ilmetil)fenacil] piridina;
- 4- [p-(fluoren-9-ilmetil)fenacil] piridina;
- 2- [p-(fluoren-9-ilmetil)fenacil] piperidina;
- 30 4- [p-(fluoren-9-ilmetil)fenacil] -N-etilpiperidina;



- 1 2-[p-(fluoren-9-ilidenilmetil)-fenacil] piridina;  
3-[p-(fluoren-9-ilidenilmetil)fenacil]piridina;  
α-(α-fluoren-9-iliden-p-tolil)-2-piridinetanol;  
α-(α-fluoren-9-iliden-p-tolil)-4-piridinetanol;  
5 α-[α-(fluoren-9-iliden-p-tolil)]-α-metil-2-piridineta-  
nol;  
1- [p-(fluoren-9-ilidenilmetil)fenacil] piperidina;  
2-[p-(fluoren-9-ilidenilmetil)fenacil] piperidina;  
α-(α-fluoren-9-iliden-p-tolil)-2-piperidinetanol;  
10 α-(α-fluoren-9-iliden-p-tolil)-1-piperidinetanol;  
α-(α-fluoren-9-iliden-p-tolil)-α-metil-2-piperidinetan-  
nol;  
α-(α-fluoren-9-iliden-p-tolil)-1-metil-3-piperidinetan-  
nol;  
15 3-[p-(fluoren-9-ilidenilmetil)fenacil] -N-metilpiperi-  
dina;  
2-[p-(fluoren-9-ilmetil)benzoil] piridina;  
3-[p-(fluoren-9-ilmetil)benzoil] piperidina;  
3-[p-(fluoren-9-ilmetil)benzoil] -N-metilpiperidina;  
20 y similares.

Las sales de adición con ácido, farmacológicamente  
aceptables, de los compuestos fluorénicos de este invento  
pueden ser las de los ácidos orgánicos e inorgánicos. Entre  
los ejemplos ilustrativos de los ácidos inorgánicos pueden  
25 mencionarse: ácido clorhídrico; ácido bromhídrico; ácido  
sulfúrico; ácido fosfórico; y similares. Entre los ácidos  
orgánicos ilustrativos pueden mencionarse: ácido láctico;  
ácido pirúvico; ácido oxálico; ácido malónico; ácido succí-  
nico; ácido maleico; ácido tartárico; ácido málico; ácido  
30 cítrico; y similares.

20 FEB



1            Los nuevos compuestos de este invento (o sus sales de  
adición con ácido farmacológicamente aceptables) son anti-  
coagulantes. Se ha encontrado que prolongan el tiempo de  
coagulación de la sangre cuando se administran por vía oral  
5            o parentérica y que inhiben la agregación de las plaquetas,  
como la inducida por la adición de difosfato de adenosina,  
cuando se añade a muestras de plasma ricas en plaquetas.  
Estos compuestos pueden ser administrados dentro de una am-  
plia gama de dosificación; por ejemplo, dosis diarias com-  
10           prendidas entre unos 100 y 3000 mg por kg de peso de orga-  
nismo animal, por vía oral o algo menos cuando son adminis-  
trados por vía parentérica. Pueden encontrar especial uti-  
lidad en el tratamiento de las enfermedades trombóticas,  
especialmente del sistema arterial, por ejemplo inhibiendo  
15           la trombosis de las arterias coronaria o cerebral. Estos  
anticoagulantes pueden ser administrados en forma de uni-  
dades de dosificación, por ejemplo, junto con una notable  
cantidad de un vehículo farmacéutico que contenga de unos  
50 a 500 mg del anticoagulante. Estos anticoagulantes gene-  
20           ralmente presentan una actividad hipotensora pequeña y, en  
algunos casos, la ausencia total de la misma.

Los compuestos de este invento pueden ser obtenidos  
mediante el tratamiento de un compuesto hetero-organometá-  
lico con  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolunitrilo o un compuesto  
25           derivado del mismo. Son ilustrativas las Reacciones 2, 3,  
6 y 8, indicadas en el esquema de reacción incluido, Ta-  
bla I, donde se emplea 2-picolil-litio para ilustrar los  
compuestos hetero-organometálicos. Son ilustrativos de los  
compuestos hetero-organometálicos útiles los siguientes:  
30           haluros de piridil-, picolil- y N-metilpípecolil-magnesio,



1 así como los derivados de piridil-, picolil- y N-metilpipe-  
colil-litio y sodio. Entre los derivados útiles de  $\alpha$ -fluore-  
ren-9-iliden-p-tolunitrilo se encuentran el  $\alpha$ -fluoren-9-  
iliden-p-tolualdehído (procedente de la reducción de Step-  
5 hen del nitrilo, Reacción 5), 4'-fluoren-9-ilidenilmetilace-  
tofenona (procedente de la reacción de Grignard entre un  
haluro de metil-magnésio y el nitrilo, Reacción 1) y  $\alpha$ -  
fluoren-9-il-p-tolunitrilo (procedente de la hidrogenación  
catalítica del nitrilo, Reacción 7). Los disolventes y las  
10 temperaturas preferidos para las condensaciones organometá-  
licas son:

- 15 (1) para las condensaciones de picolil-litio y piri-  
dil-litio, tolueno o benceno (entre  $-60^{\circ}$  y  $80^{\circ}\text{C}$ )  
después de que el reactivo organometálico se ha  
formado previamente en solución en éter absoluto.
- (2) para las condensaciones de picolil-sodio, la pi-  
colina correspondiente a  $0^{\circ}$ - $100^{\circ}\text{C}$ .
- (3) para las condensaciones de Grignard, tetrahidro-  
20 furano o éter absoluto entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y las tempera-  
turas de reflujo.

Los compuestos procedentes de la condensación de un  
compuesto hetero-organometálico con un nitrilo, tal como  
 $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolunitrilo o  $\alpha$ -fluoren-9-il-p-toluni-  
trilo (Reacciones 3 y 8), se obtienen por hidrólisis de la  
25 imina intermedia resultante, con o sin su aislamiento efec-  
tivo. La imina intermedia se mezcla con ácido mineral di-  
luído a  $25$ - $100^{\circ}\text{C}$  para dar los compuestos en los que Y es  
un fragmento carbonado que contiene un oxígeno carbonílico,  
por ejemplo 2-[p-(fluoren-9-ilidenilmetil)fenacil] piridina.

30 Los compuestos que llevan un sustituyente piperidílico



1 pueden ser obtenidos empleando un haluro de N-metilpiperidil-  
magnesio o el derivado de sodio o litio análogo, o me-  
diante una hidrogenación catalizada con platino o níquel  
Raney del correspondiente derivado piridílico, a 20-80°C y  
5 una presión de hidrógeno de 1 a 6 atmósferas. Los deriva-  
dos de piridina y los sistemas disolventes adecuados para  
estas hidrogenaciones son: (1) derivados cuaternarios de  
N-metilpiridinio que pueden ser hidrogenados en solución  
en dimetilformamida, solución en ácido acético o solución  
10 en un alcohol de bajo peso molecular, para dar compuestos  
de N-metilpiperidina, (2) compuestos en los que Z es 2-,  
3- ó 4-piridilo en solución en ácido acético o en uno cual-  
quiera de los otros sistemas disolventes mencionados más  
un agente acidulante tal como ácido mineral diluido, o  
15 (3) sales de adición con ácidos de los compuestos donde Z  
es 2-, 3- ó 4-piridilo en cualquiera de los sistemas disol-  
ventes citados.

Los compuestos en los que Z es piperidilo, unido a  
través del átomo de nitrógeno del anillo, se obtienen (Reac-  
ción 11) mezclando piperidina con bromuro de 4'-fluoren-9-  
ilidenilmetilfenacilo, en un disolvente inerte como benceno,  
tolueno, éter, alcano de 5 a 7 átomos de carbono o combina-  
ciones de éstos y permitiendo que la reacción prosiga a  
20 20-80°C. El último reactivo es obtenido por bromación de  
la 4'-fluoren-9-ilidenilmetilacetofenona antes mencionada  
25 en solución de cloroformo-acetato de etilo con bromuro cú-  
prico (Reacción 10). La reacción anterior entre la piperi-  
dina y el bromuro de fenacilo descrito da lugar al compues-  
to específico donde Y es  $\overset{\text{O}}{\text{C}}$ , n es 1 y Z es 1-piperidilo.  
30 Otros compuestos pueden ser obtenidos por reducción de la



4

1 función cetona en Y a función hidroxilo (Reacción 12) con  
borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio o haluro de  
metilmagnesio. De esta forma se obtienen los compuestos en  
los que Y es -CH-, n es 1 y Z es 1-piperidilo.

5

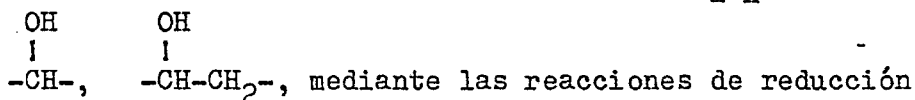


10

Es particularmente útil en la reducción anterior el boro-  
hidruro sódico que puede ser agregado en forma de sólido o  
en soluciones en agua, tetrahidrofurano o alcoholes de bajo  
peso molecular, sobre el compuesto cetónico en forma de ba-  
se libre o de sal de adición con ácidos en cualquiera de -  
los disolventes antes mencionados o combinaciones de los -  
mismos.

15

La conversión de los compuestos en los que Y es  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{array}$ -  
y n es 0 ó 1 en los ejemplos en los que Y  $(\text{CH}_2)_n$  es



20

que acabamos de discutir para los casos en que Z es 1-  
piperidilo es general y puede ser aplicada también a los -  
compuestos en los que Z es 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 3- ó  
4-piperidilo y N-alkil(inferior)-2-, 3- ó 4-piperidilo -  
(Reacciones 4 y 9). Las excepciones a esta regla general  
son aquellos casos en los que Y es  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{array}$ -, n es 1 y Z es 2-

25

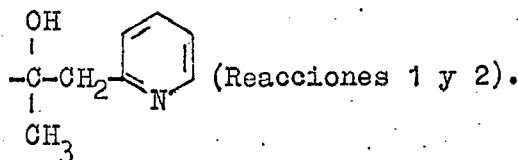
piridilo. La función cetona de Y es enolizada ampliamente  
en estos casos y resiste al ataque con los reactivos de -  
Grignard tales como el cloruro de metilmagnesio, aunque -  
todavía es fácilmente reducida con borohidruro sódico o  
hidruro de litio y aluminio. Esta resistencia al ataque -  
por los reactivos de Grignard es fácilmente superada, sin  
embargo, simplemente invirtiendo el orden de las etapas de

30

condensación del compuesto organometálico. Así, como se



1 describe en la sección experimental, el  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolunitrilo se condensa fácilmente con el cloruro  
 de metilmagnesio dando 4'-fluoren-9-ilidenilmetilacetofe-  
 5 dar los compuestos en los que  $Y(CH_2)_n-Z$  es



10 Los siguientes ejemplos son ilustrativos del invento.  
 Como material de partida para las preparaciones descritas  
 a continuación se empleó el  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolunitri-  
 lo, p.f. 150-151°C, descrito por M. Kuna y M.J. Kopac, Ann.  
N.Y. Acad. Sci. 58 (3) 261-292 (1954), y R.E. Allen, E.L.  
 Schumann, W.C. Day y M.G. Van Campen, Jr., J. Am. Chem.  
 15 Soc. 80 591-598 (1958).

EJEMPLO 1

$\alpha$ -Fluoren-9-il-p-tolunitrilo

Una solución de 100g de  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-toluni-  
 20 trilo en 600 ml de dimetilformamida se agita en un aparato  
 de hidrogenación Parr, bajo una presión de hidrógeno de  
 50 psi (3,5 kg/cm<sup>2</sup>) en presencia de 3,0 de catalizador de  
 paladio en carbón. La absorción de hidrógeno se reduce mar-  
 25 cadamente o cesa por completo al cabo de unos 30 minutos,  
 cuando el descenso en la presión de hidrógeno es aproxima-  
 damente igual al descenso teórico, calculado para la absor-  
 ción de un equivalente en moles de hidrógeno. El cataliza-  
 dor se separa por filtración. La concentración del filtrado  
 con un evaporador rotatorio, sobre baño de vapor, a vacío,  
 30 da una solución que al enfriar forma 73 g de  $\alpha$ -fluoren-9-  
 il-p-tolunitrilo cristalino, p.f. 170-172,5°C (p.f. 170-



1 172°C después de recristalización en benceno).

EJEMPLO 2

4'-Fluoren-9-ilidenilmetilacetofenona

5 Una solución de 82,0 g de yoduro de metilo en 50 ml de éter absoluto se añade gota a gota sobre una mezcla intensamente agitada de 18,25 g de limaduras de magnesio y 1 litro de éter absoluto, a lo largo de un periodo de 2,5 horas. A continuación la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora para formar el reactivo de Grignard, yoduro de metilmagnesio. Se añade 1 litro de tolueno seco a la solución de reacción y el éter se separa por ebullición. Sobre la solución en tolueno del reactivo de Grignard se añade rápidamente una solución caliente de 100,0 g de  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolunitrilo en 2 litros de tolueno seco. Después de calentar a reflujo durante 2 horas, la mezcla de reacción se trata con precaución con 1 litro de ácido clorhídrico al 10 % para descomponer los complejos metálicos y se deja en reposo para la separación de fases. La solución en tolueno transparente y de color ambarino se lava varias veces con agua, se seca, se decolora con carbón activo, se filtra y se evapora a presión reducida sobre baño de vapor. El residuo resultante se disuelve en 140 ml de acetonitrilo caliente y se deja que cristalice en frío. Rendimiento: 83,1 g de 4'-fluoren-9-ilidenilmetilacetofenona cruda, p.f. 114,5-119,5°C. Mediante dos recristalizaciones adicionales en 140 ml de acetonitrilo se obtienen 75,0 g de material, p.f. invariable. El material es suficientemente puro para su empleo subsiguiente como producto intermedio. Puede realizarse una nueva purificación para obtener un producto con un punto de fusión de

10

15

20

25

30



1 118-121,5°C por cromatografía sobre alúmina con benceno y  
cloruro de metileno como eluyente.

EJEMPLO 3

$\alpha$ -Fluoren-9-iliden-p-tolualdehido

5 Para esta reducción se emplea un cloruro estannoso  
anhidro recién preparado mediante agitación de 226 g de  
cloruro estannoso dihidrato con 208 g de anhídrido acético,  
durante 2 horas, enfriando con agua y hielo durante los  
10 primeros minutos a medida que es necesario. El cloruro es-  
tannoso anhidro se recoge por filtración a vacío y se lava  
con éter absoluto. Puede ser mantenido en un desecador de  
vacío para ser empleado durante varios días. El cloruro  
estannoso anhidro total obtenido se coloca en un matraz  
de fondo redondo y 3 litros de capacidad, de tres bocas,  
15 provisto de agitador, embudo de decantación, salida prote-  
gida con cloruro cálcico y un tubo de entrada de gases que  
se extiende hasta cerca del fondo del matraz. El material  
se cubre con 400 ml de éter absoluto mas 500 ml de cloro-  
20 formo. A través de la suspensión agitada se hace pasar len-  
tamente cloruro de hidrógeno gaseoso seco durante 4,5 ho-  
ras, hasta saturar el sistema, que se introduce a través  
del tubo de entrada de gases. Se agrega rápidamente una so-  
lución de 100 g de  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolunitrilo en 600  
ml de cloroformo. La lenta introducción de cloruro de hi-  
25 drógeno gaseoso seco se prosigue durante 2-3 horas más. Se  
continúa agitando durante 1 hora más después de que ha ce-  
sado la introducción de cloruro de hidrógeno. La mezcla de  
reacción se solidifica formando un precipitado amarillo bri-  
llante que se recoge por filtración y se lava, sucesivamen-  
30 te, con éter absoluto y cloroformo. En este punto es con-



1           veniente un lavado a fondo con cloroformo puesto que eli-  
mina el nitrilo que no ha reaccionado del complejo de imi-  
docloruro-estaño. La descomposición del complejo calentán-  
dolo en un baño de vapor durante 45 minutos con 1,5 litros  
5           de ácido clorhídrico al 1 % da lugar a 51,8 g del aldehido  
deseado, contaminado con menos del 10 % del nitrilo de par-  
tida. La purificación se realiza por cromatografía sobre  
una columna de gel de sílice. El nitrilo de partida se elu-  
ye con una mezcla de éter de petróleo de bajo punto de ebu-  
llición y benceno seco 3:2. Después de eliminar el nitrilo,  
10           la elución con benceno seco da lugar a 37,2 g del  $\alpha$ -fluo-  
ren-9-iliden-p-tolualdehido puro, p.f. 118-121°C.

EJEMPLO 4

2-[p-(Fluoren-9-ilidenilmetil)fenacil]piridina

15           Se prepara fenil-litio por tratamiento de 7,46 g de  
alambre de litio cortado bajo 575 ml de éter absoluto con  
84,4 g de bromobenceno en 125 ml de éter absoluto. La adi-  
ción de la solución de bromobenceno, gota a gota con agi-  
tación a lo largo de un periodo de 1 hora, es seguida de  
20           1,5 horas de reflujo. Entonces se añaden 50,1 g de  $\alpha$ -pico-  
lina en 125 ml de éter absoluto a lo largo de un periodo de  
media hora y se prosigue el reflujo durante 1,5 horas más.  
La solución de picolil-litio así preparada se agrega, a  
lo largo de un periodo de media hora, sobre una solución  
25           intensamente agitada de 100,0 g de  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-  
tolunitrilo en 2 litros de tolueno seco. Después de media  
hora más de agitación, la mezcla de reacción se deja en  
reposo durante la noche. A continuación la mezcla agitada  
se trata con 300 ml de agua y después con 700 ml de ácido  
30           clorhídrico al 10 %. Las fases orgánica y acuosa se decan-



1 tan del sólido que se forma. La fase acuosa se devuelve al  
matraz con el sólido y la mezcla se calienta sobre baño  
de vapor, con agitación, durante 3 horas para hidrolizar  
la imina a la cetona deseada. A continuación la mezcla se  
5 agita y se enfría en un baño de hielo y se alcaliniza con  
lentejas de hidróxido sódico. La mezcla alcalina se extrae  
tres veces con porciones de 500 ml de cloroformo. Los ex-  
tractos en cloroformo combinados se lavan con agua, se secan,  
se filtran y se evaporan a vacío. El residuo resultante se  
10 recoge en 500 ml de butanona caliente, se filtra y se en-  
fría durante la noche dando 46,4 g de producto cristalino,  
p.f. 164-170°C. Se obtiene una segunda cosecha cristalina,  
p.f. 140-168°C, de 10,2 g, evaporando las aguas madres has-  
ta 200 ml y enfriando de nuevo. Las masas cristalinas com-  
15 binadas se disuelven por agitación durante varias horas  
a la temperatura ambiente con 1,5 litros de butanona. No  
se puede disolver alrededor de 6 g de material, 2-{p-[1-  
(9-fluorenil)-2-(2-piridil)etil]fenacil}piridina y se sepa-  
ra por filtración. El filtrado se evapora a vacío hasta  
20 unos 400 ml y se refrigera durante la noche dando 45,4 g  
de 2-[p-(fluoren-9-ilidenilmetil)fenacil]piridina, p.f.  
166-170°C. Mediante una recristalización adicional en bu-  
tanona se obtiene un material con un p.f. de 167-170°C.  
Los 6 g de compuesto bis-piridílico difícilmente soluble  
25 se recristalizan en 600 ml de butanona para dar la 2-{p-  
[1-(9-fluorenil)-2-(2-piridil)etil]fenacil}piridina purifi-  
cada, p.f. 197-200°C o 199,5-200°C después de recristali-  
zar en benceno. La producción de este compuesto di-piridí-  
lico puede ser mejorada duplicando la cantidad de picolil-  
30 litio empleada y utilizando una adición normal del nitrilo



1 sobre la solución de picolil-litio en lugar de a la in-  
versa.

EJEMPLO 5

5  $\alpha$ -( $\alpha$ -Fluoren-9-iliden-p-tolil)-2-piridinetanol y su sal  
hidrocloruro

10 Una solución de 14,2 g. de 2- $\sqrt{p}$ -(fluoren-9-ilede  
nilmetil)fenacilpiridina en 800 ml de etanol-tetrahidro  
15 furano 3:1 se trata con 7,00 g de borohidruro sódico, -  
añadido en porciones con agitación. Después de agitar -  
durante 3 horas, la mezcla de reacción se deja en reposo  
durante la noche y después se vierte sobre 2 litros de -  
agua de hielo. El sólido amarillo granulado se recoge  
por filtración a vacío y se seca por aire para producir  
20 una cantidad esencialmente cuantitativa de  $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren  
-9-iliden-p-tolil)-2-piridin-etanol, p.f. 117-20,5°C --  
(corr.). Esta base libre en crudo tenía esencialmente  
el mismo punto de fusión y el mismo espectro infra--  
rojo que el del producto re-cristalizado, p. f. 116,8°C  
25 obtenido por el método del párrafo siguiente. Por trata  
miento de una solución en butanona de la base libre -  
con cloruro de hidrógeno alcohólico se obtiene la sal -  
hidrocloruro cristalina, p.f. 207-209°C, después de -  
recristalización en etanol o butanona. La solución --  
de la sal en butanona caliente se consigue mediante  
la adición de una pequeña cantidad de metanol. En--  
tonces se continúa hirviendo hasta que la sal comien-  
za a cristalizar en la solución caliente.

30 El  $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolil)-2-piridinetanol pue



1 de obtenerse alternativamente por condensación de 2-pico-  
lil-litio con  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolualdehido, por un pro-  
cedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4 a excepción  
de que el nitrilo de dicho ejemplo es sustituido por alde-  
5 hido. Este último procedimiento también da lugar a algo de  
material doblemente alquilado o bi-piridílico,  $\alpha$ -{p-[1-(9-  
fluorenil)-2-(2-piridil)etil]fenil}-2-piridinetanol, en la  
forma descrita para la formación de bi-piridilo en el Ejem-  
plo 4. El alcohol bi-piridílico de este ejemplo también es  
10 producido mediante la reducción con borohidruro sódico de  
2-{p-[1-(9-fluorenil)-2-(2-piridil)etil]fenacil}piridina  
(del Ejemplo 4) de acuerdo con el procedimiento de reduc-  
ción discutido en el cuerpo principal de dicho ejemplo.

EJEMPLO 6

15  $\alpha$ -( $\alpha$ -Fluoren-9-iliden-p-tolil)-2-piperidinetanol

Una solución de 9,46 g de  $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-  
tolil)-2-piridinetanol en 200 ml de dimetilformamida se aci-  
dula fuertemente con cloruro de hidrógeno alcohólico y se  
somete a hidrogenación en un aparato Parr a unas 50 psi  
20 (3,5 kg/cm<sup>2</sup>), en presencia de 1 g aproximadamente de cata-  
lizador de óxido de platino. Al cabo de 1,5-2 horas, ha ce-  
sado la absorción de hidrógeno en el punto correspondiente  
a la absorción de 3 equivalentes en moles de hidrógeno. Des-  
pués de separar el catalizador por filtración, el filtrado  
25 se vierte sobre 1 litro de hielo machacado más 200 ml de  
solución acuosa concentrada de amoníaco. El precipitado  
se recoge por filtración y se disuelve en 200 ml de cloro-  
formo. La solución en cloroformo se lava con agua, se seca,  
se filtra, se trata con cloruro de hidrógeno alcohólico y  
30 se diluye hasta unos 500 ml con acetato de etilo. Por eva-



1 poración de la solución en baño de vapor hasta que comien-  
za la cristalización, seguido de reposo a la temperatura  
ambiente, se forman 7,14 g de sal hidratada, cristalina, p.  
f. 131-140°C. Una recrystalización adicional en cloroformo-  
5 acetato de etilo da hidrocioruro de  $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-iliden-  
p-tolil)-2-piperidinetanol aceptablemente puro, p.f. 153-  
160°C tal como se recoge y 187-202°C después de seco a 140°C  
0,5 mm durante 17 horas. El producto se toma como una mez-  
cla de 2 diestereoisómeros posibles.

10

EJEMPLO 7

Citrato dihidrógeno de  $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolil)-1-me-  
til-3-piperidinmetanol

15

20

25

30

Una solución enfriada de 40 g de hidrocioruro de 3-  
clorometil-1-metilpiperidina en 100 ml de agua se alcalini-  
za fuertemente con lentejas de hidróxido sódico y se extrae  
tres veces con éter. Los extractos etéreos combinados se la-  
van dos veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico,  
se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora  
a 25°C y a vacío en un evaporador rotatorio. El residuo de  
color amarillo pálido, 3-clorometil-1-metilpiperidina, se  
conserva en el congelador hasta su utilización. Se prepara  
un reactivo de Grignard de la 3-clorometil-1-metilpiperidi-  
na en solución de tetrahidrofurano seco con 31,4 g de halu-  
ro y 5,69 g de limaduras de magnesio. El haluro, en 100 ml  
de tetrahidrofurano, se añade gota a gota, a lo largo de un  
período de 1 hora, sobre las limaduras de magnesio contenidas  
en 100 ml de tetrahidrofurano, con agitación a reflujo. Al  
cabo de 1 hora más a reflujo, se agregan 600 ml de tolueno  
seco sobre el reactivo de Grignard y el disolvente se separa  
por destilación hasta que la temperatura alcanza 110°C. Se



1 eliminan alrededor de 500 ml de disolvente. Entonces se añade rápidamente sobre la mezcla de reacción, a través del embudo de decantación, una solución de 30,2 g de  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolualdehido en 600 ml de tolueno. La mezcla de  
5 reacción se calienta a reflujo durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, se vierte sobre 600 ml de solución acuosa al 10 % de cloruro amónico y se agita durante 1 hora. Entonces se separa la capa orgánica, se lava con agua, se seca, se filtra y se evapora con  
10 un evaporador rotatorio sobre un baño de vapor a vacío. El residuo de color ámbar intenso se coloca en una columna cromatográfica de alúmina y se eluye con éter absoluto. La primera banda que sale de la columna es una cetona, probablemente resultante de la reacción de Grignard sobre algo de  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolunitrilo presente como impureza en el aldehído empleado. El carbinol deseado se eluye a continuación. Una solución de 14,0 g del carbinol en 125 ml de metanol se trata con 7,0 g de ácido cítrico y se calienta para disolver el ácido. Se agregan 625 ml de butanona y la  
20 solución se evapora sometiéndola a ebullición hasta que se enturbia. Se añaden unas gotas de metanol para clarificar la solución y después se refrigera para dar 17,4 g de citrato dihidrógeno de  $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolil)-1-metil-3-piperidinetanol de color amarillo pálido, p.f. 117-120°C.

25

EJEMPLO 8

3-[p-(Fluoren-9-ilidenilmetil)-fenacil]-N-metilpiperidina y su sal hidrocioruro

30

Cuando el reactivo de Grignard del Ejemplo 7 se añade sobre una solución en tolueno de  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolunitrilo, en lugar del  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolualdehido de di



1        dho ejemplo, y se trata de forma similar, se obtiene 3-[p-(fluoren-9-ilidenilmetil)fenacil]-N-metilpiperidina, p.f. 83-90°C en éter o en éter de petróleo.

5        La sal hidrocioruro de esta base se forma con cloruro de hidrógeno alcohólico y se recristaliza en cloroformo-acetato de etilo dando el material cristalino, p.f. 203-205°C.

EJEMPLO 9

Hidrobromuro de 1-[p-(fluoren-9-ilidenilmetil)fenacil]piperidina

10

De acuerdo con el método de L. G. King y G. K. Ostrum, J. Org. Chem. 29, 3459 (1964), la 4'-fluoren-9-ilidenilmetilacetofenona del Ejemplo 2 se trata con bromuro cúprico en solución cloroformo-acetato de etilo para producir bromuro de p-(fluoren-9-ilidenilmetil)fenacilo, p.f. 123-125,5°C (en acetona). El material con este punto de fusión se obtiene con un rendimiento del 53 % aproximadamente. Al parecer está contaminado con el derivado de acetofenona de partida, pero es satisfactorio para uso como producto intermedio en la síntesis siguiente.

15

20

Una solución de 46,76 g del bromuro de fenacilo anterior en 1600 ml de benceno seco más 230 ml de hexano seco se trata con 10,80 g de piperidina. La mezcla de reacción, después de una breve agitación, se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 6 días. La precipitación del producto comienza al cabo de algunos minutos y probablemente es completa en unos 2 días. El producto se recoge por filtración (35,12 g, 61 % del rendimiento teórico) y se recristaliza en metanol. Rendimiento: 24,34 g de hidrobromuro de 1-[p-(fluoren-9-ilidenilmetil)fenacil]piperidina, p.f. 256,5-

25

30



1 260°C.

EJEMPLO 10

$\alpha$ -( $\alpha$ -Fluoren-9-iliden-p-tolil)-1-piperidinetanol y diver-  
sas sales

5 Se añaden en pequeñas porciones 11,52 g de hidrobromuro de 1-[p-(fluoren-9-ilidenilmetil)fenacil]piperidina del Ejemplo 9 sobre una solución agitada de 3,00 g de borohidruro sódico en 300 ml de etanol. Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante media hora y se vierte

10 sobre 1 litro de agua de hielo. El precipitado granulado de color amarillo pálido se recoge por decantación y se lava bien con agua. Los líquidos decantados se extraen con éter. El extracto etéreo se lava con agua y se usa para disolver el sólido amarillo previamente obtenido. La solución

15 etérea se filtra y evapora en baño de vapor hasta un volumen de 250 ml aproximadamente. Por refrigeración de la solución etérea se obtiene una buena cosecha de cristales amarillos que se purifican después por recristalización en metanol para dar 8,1 g (85,8 % del rendimiento teórico) de

20  $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolil)-1-piperidinetanol, p.f. 124-127,5°C. Mediante posterior purificación por precipitación de la sal de citrato dihidrógeno (p.f. 115,5-118,5°C) en solución metanólica y regeneración de la base libre con hidróxido sódico diluido se obtiene la base libre, p.f. 136-138°C

25 (cristalizada en metanol o isopropanol). Otras sales preparadas fueron el hidrocloruro, p.f. 268,5-269,5°C cristalizada en etanol y el succinato ácido, un aceite que no cristaliza en la solución en acetona.

30



EJEMPLO 11

$\alpha$ -( $\alpha$ -Fluoren-9-iliden-p-tolil)- $\alpha$ -metil-2-piridinetanol

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, se prepara  
la misma cantidad de 2-picolil-litio y se añade gota a gota,  
5 a lo largo de un periodo de 30 minutos, sobre 1,3 litros de  
solución bencénica seca de 127,7 g de 4'-fluoren-9-ilidenil-  
metilacetofenona del Ejemplo 2. A continuación la mezcla se  
calienta a reflujo, con agitación, durante 30 minutos y se  
deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente.  
10 Se agregan 1,3 litros de cloruro amónico saturado, con agi-  
tación. Al cabo de 1 hora, se separa la capa orgánica, se  
lava con agua, se seca, se decolora con carbón activo y se  
evapora a sequedad sobre baño de vapor, a vacío, con un eva-  
porador rotatorio. El material de partida cetónico se sepa-  
15 ra del aceite residual mediante la formación de la sal hidro-  
cloruro en solución en éter absoluto con cloruro de hidró-  
geno alcohólico en exceso y regeneración de la base libre  
a partir de la sal precipitada con amoniaco concentrado. El  
producto se purifica de nuevo cromatografiándolo dos veces  
20 en columna de alúmina. Entre las impurezas destacan el  $\alpha$ -  
{p-[1-(9-fluorenil-2-(2-piridil)etil]fenil}- $\alpha$ -metil-2-piri-  
dinetanol, cuya producción puede ser aumentada fácilmente  
mediante la adición de dos veces la cantidad establecida de  
picolil-litio. Las impurezas se eluyen en primer lugar con  
25 benceno seco y a continuación se eluye el producto con éter  
absoluto. El aceite eluido (61,2 g) se cubre con acetonitri-  
lo para dar cristales de color amarillo en forma de botón,  
p.f. 131,5-136°C. Mediante dos recristalizaciones adiciona-  
les en acetonitrilo se obtienen 47,2 g de  $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-  
30 iliden-p-tolil)- $\alpha$ -metil-2-piridinetanol, p.f. 138,5-141°C.



1

EJEMPLO 12

2-[p-(Fluoren-9-ilmetil)fenacil] piridina

5

10

15

20

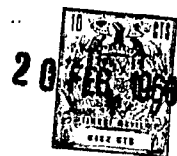
25

Siguiendo el método del Ejemplo 4, se prepara 2-picolil-litio en éter absoluto en la misma cantidad que en dicho Ejemplo. El disolvente éter se separa por ebullición después de la adición de 800 ml de benceno seco. Se añade una solución templada de 81,6 g de  $\alpha$ -fluoren-9-il-p-tolunitrilo del Ejemplo 1 en 1 litro de benceno seco sobre la solución caliente y agitada de picolil-litio, a lo largo de un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se calienta a reflujo, con agitación, durante 1,5 horas y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Se añaden alrededor de 250 ml de ácido clorhídrico al 10 % y se agita la mezcla de reacción durante 2 horas. A continuación la mezcla se alcaliniza con hidróxido sódico diluido. Se separa la capa orgánica y se lava a fondo con agua para eliminar la mayor parte de la picolina. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora sobre baño de vapor, a vacío, con un evaporador rotatorio, hasta unos 400 ml. Por refrigeración se obtienen 38,31 g de material cristalino, p. f. 132,5-136,5°C. Mediante dos recristalizaciones más en benceno se obtienen 14,55 g de material, p. f. 153,5-157°C. Por purificación mediante precipitación en acetato de etilo de la sal hidrocioruro con cloruro de hidrógeno alcohólico, seguido de regeneración de la base libre con hidróxido sódico al 10 % y recristalización de la base libre resultante por última vez en benceno, se obtienen 11,77 g de 2-[p-(fluoren-9-ilmetil)fenacil]piridina, p. f. 156-157,5°C.

30

EJEMPLO 13

$\alpha$ -( $\alpha$ -Fluoren-9-il-p-tolil)-2-piridinetanol



1            Siguiendo el método del Ejemplo 5 empleando 14,2 g  
de 2-[p-(fluoren-9-ilmetil)fenacil]piridina en lugar de  
2-[p-(fluoren-9-ilidenilmetil)fenacil]piridina de dicho  
Ejemplo, se prepara  $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-il-p-tolil)-2-piridin-  
5 etanol. Después de dos recristalizaciones en benceno, el  
rendimiento es de 7,73 g de base libre cristalina, p.f.  
140-141°C.

EJEMPLO 14

4-[p-(Fluoren-9-ilmetil)fenacil]piridina

10            Se prepara 4-picolilsodio en 200 ml de 4-picolina  
con 10 g de sodamida, siguiendo el método de H.B. Wright,  
D.A. Dunnigan y U. Biermacher, J. Med. Chem. 7, 113 (1964). So-  
bre la solución de picolilsodio enfriada con hielo se aña-  
de rápidamente una solución de 42,2 g de  $\alpha$ -fluoren-9-il-  
15 p-tolunitrilo, procedente del Ejemplo 1, en 600 ml de 4-pi-  
colina. Se deja que la mezcla de reacción se caliente a la  
temperatura ambiente y después se agita durante 2,5 horas.  
Se encuentra que en este momento es conveniente tomar una  
pequeña porción de la mezcla de reacción, verterla sobre  
20 agua y estudiar el espectro infrarrojo del aceite resultan-  
te. Si la absorción de nitrilo a 2220  $\text{cm}^{-1}$  ha desaparecido  
por completo, se trabaja con la mezcla de reacción. Si to-  
avía queda cierta absorción a 2220  $\text{cm}^{-1}$ , se enfría la mez-  
cla de reacción en un baño de hielo, se trata con una por-  
25 ción adicional de 10 g de sodamida y se agita durante la  
noche a la temperatura ambiente. Al final de la reacción,  
la mezcla se vierte sobre 4 litros de agua y se deja que se  
separe. El agua que sobrenada se decanta del aceite preci-  
pitado y se sustituye por 4 litros de agua limpia. Al dejar  
30 lo en reposo durante la noche, el aceite, que se considera-



1       ba que era la imina correspondiente a la cetona deseada,  
cristaliza y se recoge por decantación. Los cristales se cu  
bren con 600 ml de ácido clorhídrico al 5 % y se calientan  
sobre baño de vapor para que se hidrolicen. Al cabo de 30  
5       minutos, el sólido ha pasado completamente a la solución.  
Se enfría esta última, se alcaliniza con hidróxido sódico  
al 10 % y se extrae con cloroformo. Los extractos en cloro-  
formo combinados se lavan a fondo con agua, se secan y se  
evaporan sobre baño de vapor, a presión reducida, con un eva  
10       porador rotatorio, dando 64,6 g de un aceite de color ambar-  
rino claro. Por cristalización del aceite en benceno se ob-  
tienen 43,7 g de material, p.f. 100,5-109,5°C. Por recrís-  
talización de este material en éter dos veces se obtienen  
18,33 g de 4-[p-(fluoren-9-ilmetil)fenacil]piridina, p.f.  
15       125-127°C.

EJEMPLO 15

α-(α-Fluoren-9-il-p-tolil)-4-piridinetanol

Sobre una solución de 2,50 g de borohidruro sódico  
en 300 ml de etanol se añaden 13,60 g de 4-[p-(fluoren-9-  
20       ilmetil)fenacil]piridina, con agitación. Al cabo de 2 horas  
de agitación el color amarillo de la mezcla de reacción ha  
deaparecido por completo. La mezcla se diluye hasta 1 litro  
con agua dando un precipitado granulado blanco, 13,0 g, p.  
f. 173,5-176,5°C. Por recristalización en benceno se obtie-  
25       nen 12,5 g de α-(α-fluoren-9-il-p-tolil)-4-piridinetanol,  
p.f. 175-176,5°C.

EJEMPLO 16

α-(α-Fluoren-9-iliden-p-tolil)-2-piridinmetanol

Una solución de 7,9 ml de 2-bromopiridina en 30 ml de  
30       éter absoluto se añade gota a gota, con agitación, sobre una



1 solución enfriada ( $-60^{\circ}\text{C}$ ) de una cantidad equivalente de  
n-butil-litio comercial en 500 ml de éter absoluto. A con-  
tinuación se deja que la mezcla de reacción se caliente a  
5  $-35^{\circ}\text{C}$ , a cuya temperatura se agita durante 15 minutos. La  
solución de 2-piridil-litio resultante se enfría a  $-65^{\circ}\text{C}$  y  
se trata con una solución de 23,2 g de  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-  
p-tolualdehído en 500 ml de tolueno seco. El tolualdehído  
se añade gota a gota, con agitación, a lo largo de un perio-  
do de 25 minutos. La solución reaccionante se deja calen-  
10 tar a  $10^{\circ}\text{C}$  y entonces se añaden 125 ml de solución satura-  
da de cloruro amónico. Después de dejar en reposo durante  
la noche, se separa la capa orgánica, se lava con agua, se  
seca sobre sulfato sódico y se evapora a presión reducida  
en un evaporador rotatorio. El aceite residual se disuelve  
15 en unos 300 ml de acetato de etilo y se trata con solución  
alcohólica de cloruro de hidrógeno en exceso. El líquido  
que sobrenada se separa por decantación de la sal precipi-  
tada semisólida. Se cubre la sal con cloroformo y se alcali-  
niza con hidróxido sódico diluido. La solución en cloro-  
20 formo de la base libre se lava con agua, se seca y se eva-  
pora dando 4,7 g de un aceite ambarino. El aceite se cromatografía en columna de alúmina, dando una banda amarilla  
móvil que se eluye fácilmente con éter absoluto y otra ban-  
da amarilla que se eluye con éter comercial que contiene  
25 5 % de metanol. El material de la segunda banda, 2,5 g, cris-  
taliza al dejarlo en reposo bajo una capa de éter de pe-  
tróleo de bajo punto de ebullición, dando  $\alpha$ -( $\alpha$ -fluoren-9-  
iliden-p-tolil)-2-piridinmetanol, de color amarillo pálido,  
p.f.  $103,5-107^{\circ}\text{C}$ .

30

Utilizando 3-picolilsodio o 4-picolilsodio (prepara-



1 dos de acuerdo con el método de Wright et al., citado en  
 el Ejemplo 14) para alquilar  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-toluni-  
 trilo o  $\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolualdehido, se obtienen en  
 gran parte compuestos doblemente alquilados o bi-piridíli-  
 5 cos. Por ejemplo, empleando los materiales de partida cita-  
 dos en el procedimiento del Ejemplo 14, se han obtenido los  
 siguientes resultados:

	Materiales de partida	Productos
10	$\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolunitrilo + 4-picolilsodio	4-{p-[1-(9-fluorenil)-2-(4-piridil)etil]fenacil} piridina, p.f. 115,5-120°C antes de la purificación
	$\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolunitrilo + 3-picolilsodio	3-{p-[1-(9-fluorenil)-2-(3-piridil)etil]fenacil} piridina
15	$\alpha$ -fluoren-9-iliden-p-tolualdehido + 4-picolilsodio	$\alpha$ -{p-[1-(9-fluorenil)-2-(4-piridil)etil]fenil}-4-piridiletanol, p.f. 209,5-215,5°C (mezcla de dos parejas de diestereoisómeros)

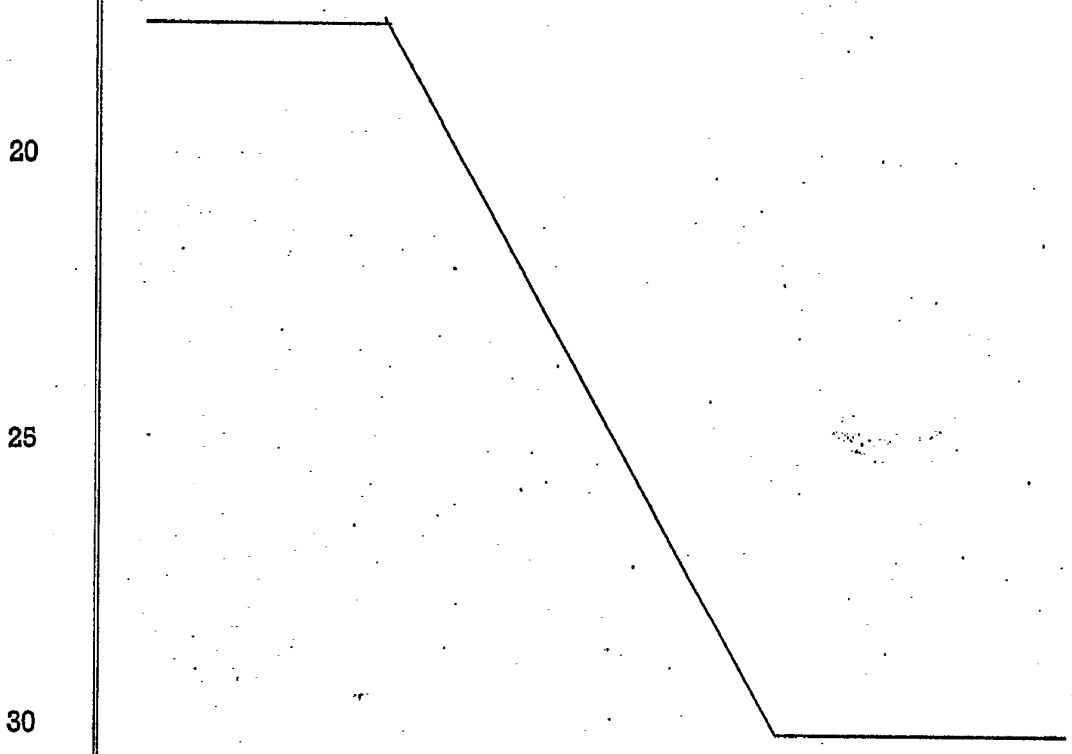
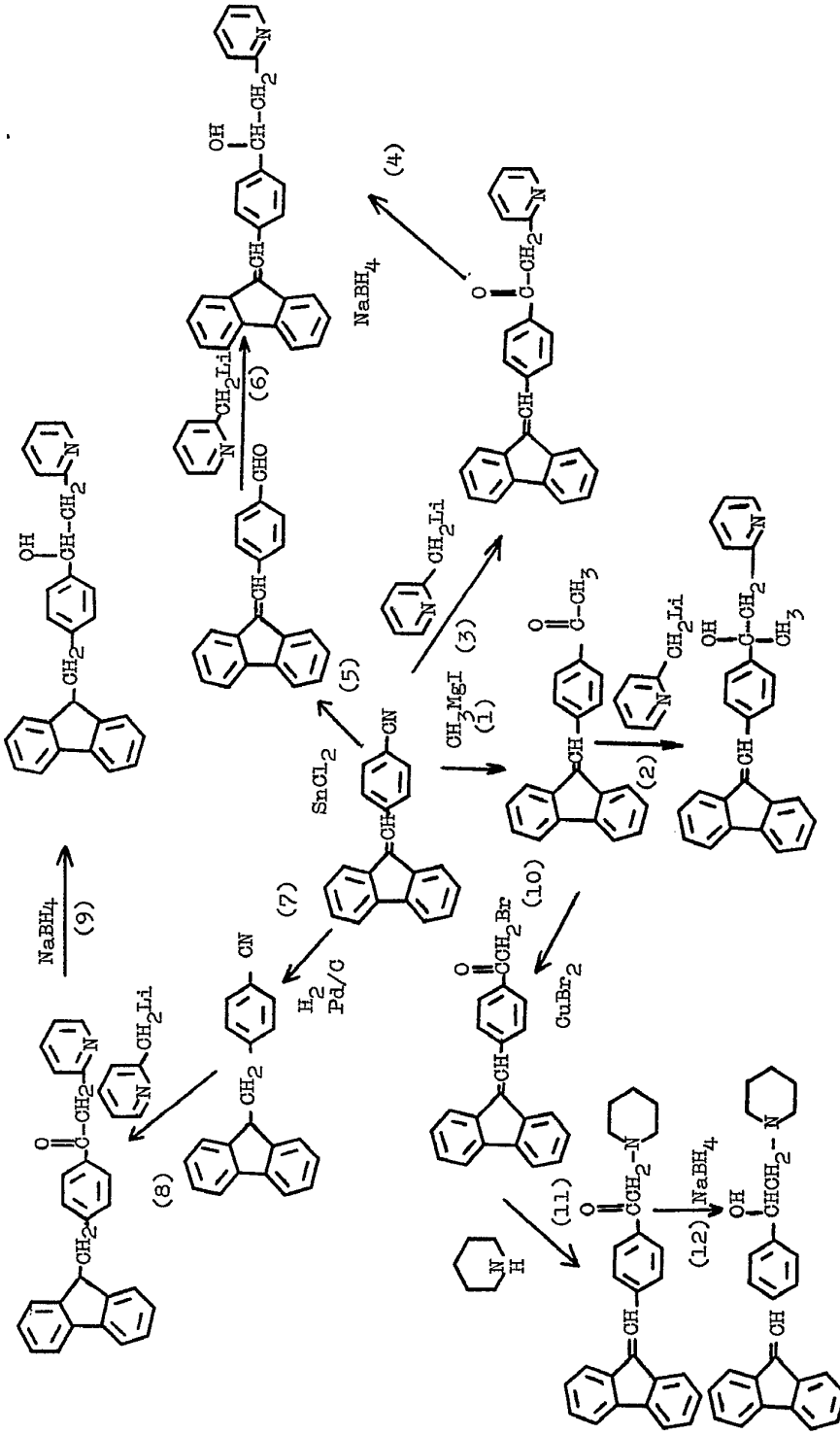


TABLE I



1

5

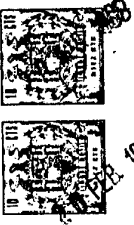
10

15

20

25

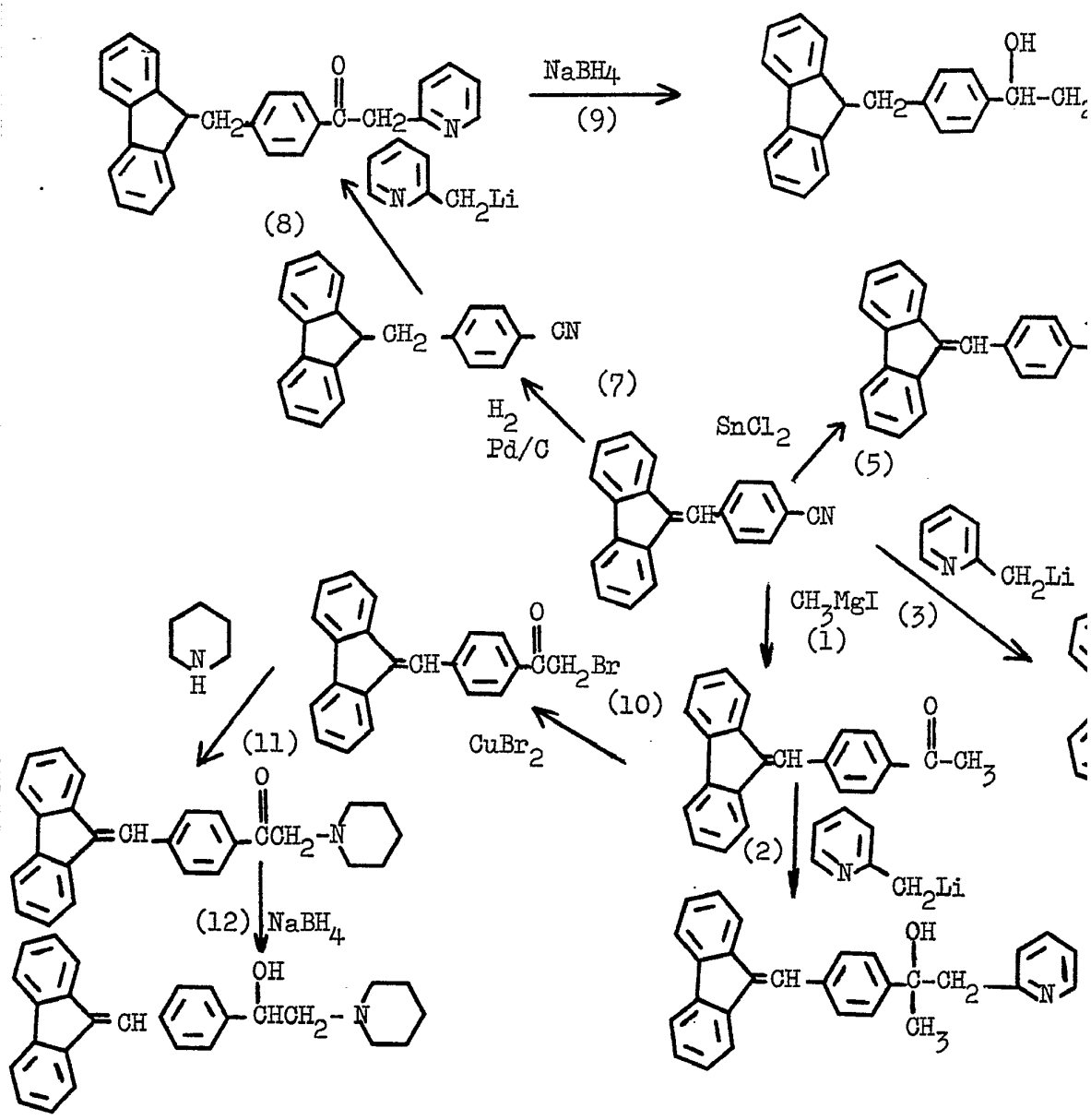
30



1988

TABLE I

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



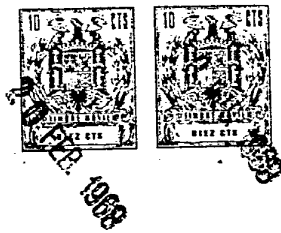
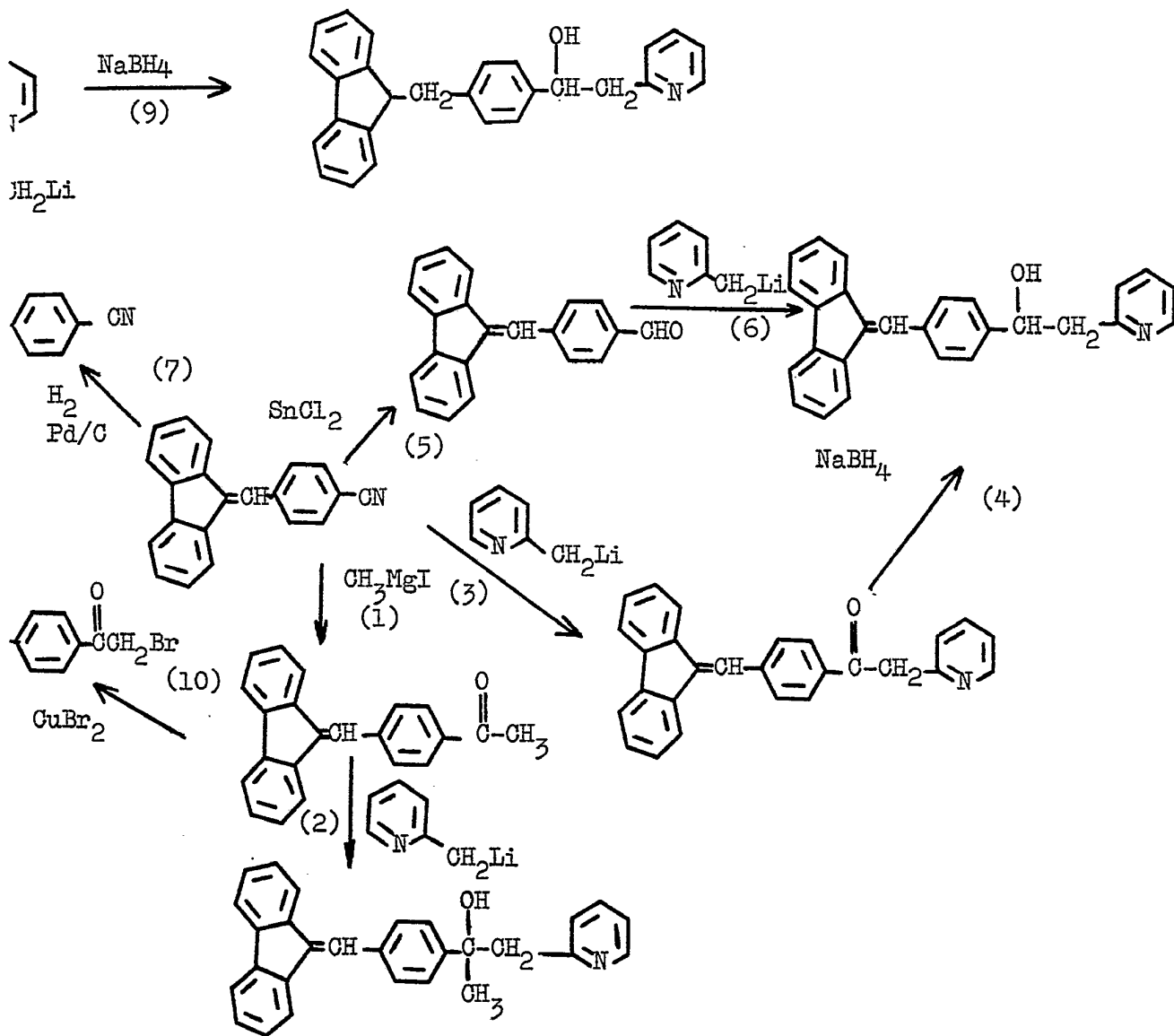


TABLA I

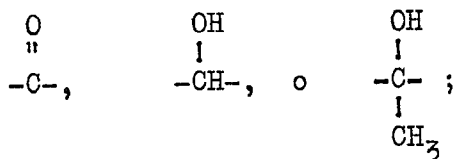




18 JUN 1957

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto fluorénico que responde a la Fórmula I (dada en esta memoria) en la que cada uno de los radicales X y X' es hidrógeno o bien X y X' juntos forman una unión entre los átomos de carbono a los que están unidos; Y es un fragmento carbonado oxigenado elegido entre



n es 0 ó 1; Z es piridilo o N-(alquil inferior)piperidilo cuyo enlace abierto se encuentra en un átomo de carbono del anillo o piperidilo cuyo enlace abierto se encuentra en un átomo de carbono del anillo; o una sal de adición con ácido del mismo, farmacológicamente aceptable; cuyo procedimiento se caracteriza porque consiste en hacer reaccionar el compuesto correspondiente en el que  $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$  es  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CH}$  o  $-\text{C}-\text{CH}_3$  con un compuesto hetero-organometálico  $\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{Z}$  en el que Q es haluro de magnesio, litio o sodio y, si se desea reducir un compuesto obtenido en el que Y es  $-\text{C}-$  con borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio o hidruro de magnesio y aluminio para obtener un compuesto en el que Y es  $-\text{CH}-$  y, si se desea, hidrogenar selectivamente un

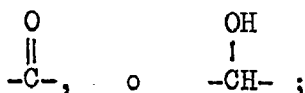
compuesto obtenido en el que Z es piridilo al compuesto en el que Z es piperidilo, si se desea después de haber obtenido primero el compuesto cuaternario de N-metilpiridinio que es hidrogenado al compuesto en el que Z es N-metilpiperidilo y, si se desea, obteniendo una sal de adición con ácido



4 JU

1 del producto obtenido en forma de base libre.

2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto fluorénico que responde a la Fórmula I (dada en esta memoria) en la que cada uno de los radicales X y X' es  
5 hidrógeno o bien X y X' juntos forman un enlace entre los átomos de carbono a los que están unidos; Y es un fragmento carbonado oxigenado elegido entre



10 n es O ó 1; Z es piperidilo cuyo enlace abierto se encuentra en el átomo de nitrógeno; o una sal de adición con ácidos del mismo, farmacológicamente aceptable; cuyo procedimiento se caracteriza porque consiste en condensar el compuesto correspondiente en el que Y es  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$  y Z es -Br, con piperidina, reducir el compuesto obtenido en el que Y es  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$  si se desea, con borohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio o hidruro de magnesio y aluminio para obtener  
15 un compuesto en el que Y es  $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \\ | \\ \text{OH} \end{array}$  o  $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$  y, si se desea,  
20 obtener una sal de adición con ácidos del producto obtenido en forma de base libre.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
25 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO - FLUORENICO".

30



1968

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la -  
presente Memoria descriptiva que consta de veintinueve pági-  
nas mecanografiadas.

5

Madrid, 20 de Febrero de 1.968

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30