

181900



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

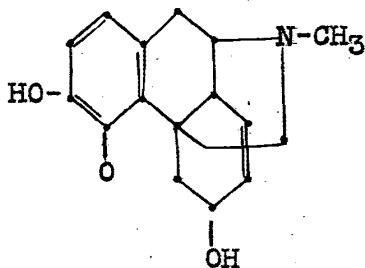
181900

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PIPERIDO-OCTAHIDRO-
-FENANTRENOS SUBSTITUIDOS", a favor de la razón social suiza
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A., domiciliada en Basilea,
Suiza.

MEMORIA DESCRIPTIVA

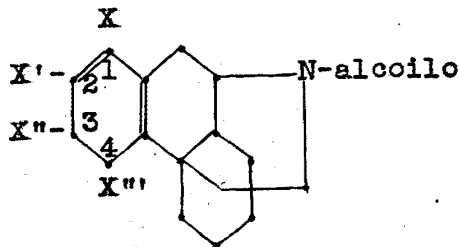
La morfina (fórmula I), que es uno de los constituyentes del opio, es un medicamento precioso debido a sus propiedades biológicas. En los derivados del piperido-octahidro-fenantreno substituidos en el núcleo del benceno, obtenidos por síntesis, particularmente en los derivados hidroxilo de estos últimos, han sido encontrados compuestos notables por sus efectos análogos a los de la morfina.

10.



I

15.



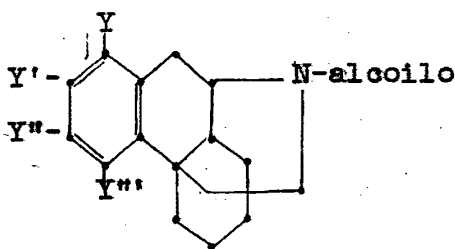
II



181900

En la fórmula II, por lo menos un X (X, X', X'', X''') representa un grupo hidroxilo, amino o un derivado funcional de estos últimos, mientras que los otros X tienen la misma significación o representan sea un átomo de hidrógeno, sea un grupo alcoilo.

- 5. Para preparar los compuestos de la fórmula II, es sometido a nitración un pipérido-octahidrofenantreno de la fórmula general



10.

III

- 15. en la cual, por lo menos un Y (Y, Y', Y'', Y''') representa un átomo de hidrógeno, mientras que los otros Y representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, amino, o un grupo hidroxilo o amino funcionalmente derivado, o un grupo alcoilo. Cuando se utiliza como sustancia de partida un pipérido-octahidrofenantreno no sustituido en el núcleo bencénico (Y = Y' = Y'' = Y''' = H),
- 20. se forman simultáneamente dos compuestos mononitrados, que pueden ser separados fácilmente el uno del otro a consecuencia de la diferente solubilidad de sus picratos. Para uno de estos compuestos, la posición 3 del grupo nitrado está demostrada, mientras que para el otro, la posición 2 ó 4 es probable. También es realizable
- 25. la nitración para los derivados del pipérido-octahidro-fenantreno de la fórmula III, sustituidos en el núcleo aromático, si siempre un Y (Y, Y', Y'', Y''') representa un átomo de hidrógeno.

- 30. Por reducción, los compuestos nitrados se transforman en compuestos aminados, que, ellos mismos, pueden formar derivados funcionales. Por diazotación de estos compuestos aminados y por

181900



descomposición hidrolítica de los compuestos diazóticos formados, se obtienen los derivados hidroxil correspondientes del pipérido-octahidrofenantreno, que son sustancias que cristalizan fácilmente; dichos derivados pueden ser transformados, por acilación o por alcoilación, en los ésteres o éteres correspondientes.

5. Todos los pipéridos-octahidrofenantrenos forman sales que son parcialmente solubles en el agua.

Según el procedimiento antes descrito, se obtienen derivados de pipérido-octahidrofenantreno con uno, o varios, substitutivos en el núcleo aromático. Entre estos compuestos, los que contienen un grupo aminado o un grupo aminado funcionalmente derivado, son biológicamente activos. Una acción morfinica particularmente destacada, la poseen los derivados de pipérido-octahidrofenantreno cuyo núcleo aromático lleva uno, o varios, grupos hidroxil, pudiendo ser eterificados o esterificados; en consecuencia, el

10. 1'-metil-pipérido- $\overline{[2', 3', 4']}$: 9,14,13-3-hidroxi-5,6,7,8,9,10,13, 14-octahidrofenantreno, así como los ésteres o éteres de este último, pueden ser utilizados en terapéutica. Los productos del procedimiento son, al mismo tiempo, sustancias intermediarias

15. útiles en la preparación de otros compuestos de gran valor farmacológico.

20.

Los productos de partida, de fórmula III, pueden ser obtenidos por transformación de la 1,3-dihidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinoleina (U. Basu, J. Ind. Chem. Soc., t.8 (1931), p. 319) en el compuesto 1,3-diclorado, por hidrogenación catalítica de este último

25. y por transformación de la 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoleina obtenida en la 1-aralcoil-2-alcoil-1,2,5,6,7,8-hexahydroisoquinoleina, según el método descrito para la isoquinoleina (M. Freund, Bode, Berichte t. 42 (1909), p. 1750); por hidrogenación catalítica de esta

30. sustancia se obtienen los compuestos octahidrogenados que conducen,

181900



por calentamiento con el ácido fosfórico, a los pipérido-octahidro-
fenantrenos (1'-alcoil-pipérido- $\overline{2',3',4'}$: 9,14, $\overline{13}$ -5,6,7,8,9,10,
13,14-octahidrofenantrenos).

5. Como productos de partida de fórmula III, puede ser utilizados, además, todos los derivados de pipérido-octahidrofenantreno obtenidos por nitración y por transformación consecutiva del grupo nitrado, con la condición, ya citada, de que lo menos un Y (Y, Y', Y'', Y''') signifique un átomo de hidrógeno.

EJEMPLO 1.

10. Se añade, gota a gota, una mezcla fría de 700 partes en volumen de ácido acético y de 1200 partes en volumen de ácido nítrico fumante a 100 % aproximadamente, agitando y enfriando a una temperatura inferior a +10° C, a una solución, enfriada en hielo, de 241 partes en peso de 1'-metil-pipérido- $\overline{2',3',4'}$: 9,14, $\overline{14}$ -5,6,7,8,9,10,13,
15. 14-octahidrofenantreno en 500 partes en volumen de ácido acético flacial. El gasto está regulado de tal manera que la temperatura no se eleva nunca por encima de +10° C. Terminada la operación, se deja reposar durante 24 horas; la temperatura de la solución se eleva lentamente hasta la temperatura ambiente.
20. Al cabo de 24 horas, la solución es vertida sobre 2000 partes en peso de hielo; después es débilmente alcalinizada, frente a fenolftaleína, con amoníaco concentrado, agitando y enfriando. El aceite amarillo que se separa, es vuelto a tomar en el benceno, y después este último es eliminado por destilación. El residuo,
25. conteniendo los dos compuestos nitrados (250 partes en peso, aproximadamente), es disuelto en 250 partes en volumen de acetona. Esta solución es vertida en una solución de 250 partes en peso de ácido picrico en 1000 partes en volumen de acetona. En el reposo, más rápido por inoculación, se separan, por cristalización, 250
30. partes en peso de un picrato muy difícilmente soluble en la acetona.

181900



fundiendo a 248^o C. Se calientan estos cristales con ácido clorhídrico, se extrae el ácido picrico con el éter, se concentra la solución acuosa en el vacío, y se recristaliza en el agua el residuo, consistente en el hidrocloruro de 1'-metil-pipérido-

5. - $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -3-nitro-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno. Esta substancia funde a 268^o C.

Una solución de 350 partes en peso de este compuesto nitrado en 1500 partes en volumen de agua, es hidrogenada bajo presión atmosférica en presencia de carbón paladiado (correspondiente, aproximadamente, a 3,5 partes en peso de paladio). El hidrógeno es fácilmente absorbido con desprendimiento de calor. La solución, separada del catalizador, es alcalinizada débilmente, frente a la fenolftaleína, con amoníaco; el compuesto aminado al separarse es vuelto a tomar en el benceno, este último es eliminado por destilación y el residuo es recristalizado en el éter de petróleo con punto de ebullición elevado. El 1'-metil-pipérido- $\overline{2'}$,3',4' : 9,14,13 $\overline{7}$ -3-amino-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno funde a 114-115^o C.

10.

15.

El 1'-metil-pipérido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -3-acetamino-5,6,7,8, 9,10,13,14-octahidrofenantreno, obtenido a partir de esta substancia por calentamiento con el anhídrido acético, funde a 113-115^o C, y cristaliza bajo forma de un hidrobromuro con el agua de cristalización.

20.

Se disuelven 258 partes en peso de 1'-metil-pipérido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -3-amino-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno en 2000 partes en volumen de ácido sulfúrico 3-normal, después se enfría por agitación a 0-5^o C. Enseguida se somete la substancia a una diazotación introduciendo, gota a gota, una solución de 69 partes en peso de nitrito de sodio en 300 partes en volumen de agua. La solución diazótica fría es añadida, en chorro delgado, a una mezcla

25.

30.



181900

- agitada, de una temperatura de 60-70° C., de 1500 partes en volumen de ácido sulfúrico concentrado y de 1500 partes en volumen de agua. Enseguida se desprende el azoe. Una vez terminada la operación, se continúa en caliente durante una media hora, dejando elevarse la temperatura a 80° C. Después se enfría, se vierte sobre el hielo y se alcaliniza débilmente, frente a la fenolftaleína, con amoníaco a 20 %. El compuesto hidroxil básico que se separa es oreado, lavado con agua y transformado en su hidrobromuro por medio de ácido bromhídrico. Después de haber sido recristalizado en agua, el hidrobromuro funde a 193-195° C. Por adición de una solución de sosa, se obtiene, a partir del hidrobromuro, el 1'-metil-pipérido- $\overline{2},3,4$: 9, 14, $\overline{13}$ -3-hidroxi-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno, cuyo punto de fusión es de 251-253° C.

- Por metilación se obtiene el 1'-metil-pipérido- $\overline{2},3,4$: 9, 14, $\overline{13}$ -3-metoxi-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno, fundiendo a 81-83° C., y cuyo hidrobromuro tiene un punto de fusión a 91-93° C. El hidrobromuro de compuesto 3-acetoxi funde a 210-212° C., y, con el agua de cristalización, a 155-159° C.

EJEMPLO 2.

- En el modo operatorio, según el Ejemplo 1, la solución en la acetona, obtenida por la separación del picrato de 1'-metil-pipérido- $\overline{2},3,4$: 9, 14, $\overline{13}$ -3-nitro-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno, es concentrado hasta la formación de una papilla espesa de cristales. Se oreo y se lava con acetona. El picrato obtenido, fundiendo a 207-209° C., que es relativamente soluble fácilmente en la acetona, conduce, por tratamiento con ácido clorhídrico y éter, a la formación del hidrocioruro de otro 1'-metil-pipérido- $\overline{2},3,4$: 9, 14, $\overline{13}$ -nitro-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno. Este último puede ser recristalizado en el alcohol, en el éter o en el agua, y funde a 265° C.



181900

Por reducción, según el Ejemplo 1, se transforma en el compuesto aminado de punto de fusión 135-137^o C. El derivado acetilado, que se puede preparar a partir de esta base aminada, funde a 134-135^o C., después de un ablandamiento preliminar.

5. Transformando el compuesto aminado en su derivado diazótico y descomponiendo hidrolíticamente este derivado siguiendo las prescripciones del Ejemplo 1, se obtiene el 1-metil-piperido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -hidroxi-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno de punto de fusión 93-95^o C. Este compuesto es difícilmente soluble en el agua, poco soluble en el alcohol y en el éter. Es insoluble en una solución de sosa, pero se disuelve en el hidróxido de sodio acuoso. El hidrobromuro, recristalizado en el agua, posee un punto de fusión de 154-156^o C.
- 10.

EJEMPLO 3.

15. Se disuelven 298 partes en peso del 1'-metil-piperido- $\overline{2'}$,3', 4':9,14,13 $\overline{7}$ -3-acetamino-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno, descrito en el Ejemplo 1, en 600 partes en volumen de ácido acético glacial, después se agita enfriando en agua helada. Se vierte enseguida, gota a gota, una mezcla de 1500 partes en volumen de ácido
20. nítrico al 100 % y de 900 partes en volumen de ácido acético glacial, teniendo cuidado de regular el gasto de tal manera que la temperatura no se eleve nunca por encima de +10^o C. Después déjase reposar, sin enfriar, durante 24 horas, y se concentra en el vacío hasta que el ácido nítrico en exceso y el ácido acético sean completamente eliminados. El residuo, de color ligeramente amarillo, es débilmente alcalinizado con el amoníaco, agitando y enfriando. La base nitrada de fórmula $C_{19}H_{25}O_3N_3$, que se separa, es recristalizada en el metanol diluido. Esta base tiene un punto de fusión de 160-162^o C.
- 25.
30. 343 partes en peso de 1'-metil-piperido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -3-



181900

acetamino-2 (ó 4)-nitro-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno son calentadas a reflujo, durante 3 horas, con 3400 partes en volumen de ácido bromhídrico a 48 %. El hidrobromuro, obtenido por concentración de la solución en el vacío, es disuelto en agua caliente; la solución es tratada por el carbón, después alcalinizada débilmente por medio del amoníaco 3 normal. El 1'-metil-piperido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -3-amino-2 (ó 4)-nitro-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno ($C_{17}H_{23}O_2N_3$) es recrystalizado en la acetona diluida o en el metanol diluido. Funde a 173-174 α C.

5.

Esta substancia es disuelta en el metanol e hidrogenada en presencia de carbón paladiado. El 1'-metil-piperido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -2 (ó 4),-3-diamino-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno ($C_{17}H_{25}N_3$), después de haber sido recrystalizado en una mezcla de benceno y de éter de petróleo, posee un punto de fusión de 76-78 α C.

10.

La posición orto de los dos grupos amino está demostrada por el hecho de que, el calentamiento a ebullición con la cantidad teórica de fenantrenoquinona, conduce al derivado de pirazina correspondiente ($C_{31}H_{29}N_3$) de punto de fusión 258-260 α C.

15.

EJEMPLO 4.

Partiendo del 1'-metil-piperido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -2 (ó 4)-acetamino-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno, descrito en el Ejemplo 2, se obtiene, según los datos del Ejemplo 3, los compuestos siguientes: el 1'-metil-piperido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -2 (ó 4)-acetamino-3-nitro-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno ($C_{19}H_{25}O_3N_3$), poseyendo, después de haber sido recrystalizado en el metanol diluido, un punto de fusión de 106-109 α C., y el 1'-metil-piperido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -2 (ó 4)-amino-3-nitro-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno ($C_{17}H_{23}O_2N_3 \cdot H_2O$) poseyendo, después de haber sido recrystalizado en la acetona diluida, un punto de

25.

30.

181900



fusión de 110-112a C.

5. Por hidrogenación catalítica de este compuesto aminonitrado, se obtiene el 1'-metil-pipérido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -2 (6 4),3-diamino-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno, que es idéntico al compuesto preparado según el Ejemplo 3, como se demuestra por el punto de fusión, el punto de fusión de mezcla y la formación de un producto de condensación con la fenantrenoquinona.

EJEMPLO 5.

10. Una solución, enfriada en hielo, de 257 partes en peso de 1'-metil-pipérido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -3-hidroxi-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno en 1250 partes en volumen de ácido acético glacial, es mezclada con una solución, igualmente enfriada en hielo, de 220 partes en peso de ácido nítrico a 65 % en 1250 partes en volumen de ácido acético. La solución, que no se recalienta más que un poco tomando lentamente un color amarillo-parduzco, reposa desde el primer momento durante 30 minutos en agua helada, después durante 4 horas a la temperatura ambiente; enseguida es liberada del ácido acético por concentración en el vacío. El residuo, de color pardo, es vertido sobre el hielo y alcalinizado débilmente por medio del amoníaco 3-normal. La base precipitada es disuelta con la ayuda del ácido bromhídrico, la solución es tratada por el carbón y concentrada enseguida en el vacío.
15. Durante esta operación se separa el hidrobromuro del 1'-metil-pipérido- $\overline{2'}$,3',4' : 9,14,13 $\overline{7}$ -3-hidroxi-2 (6 4)-nitro-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno ($C_{17}H_{23}O_3N_2Br \cdot \frac{1}{2} H_2O$), que es bastante poco soluble en el agua. Puede ser recristalizado en el agua caliente o en una mezcla de alcohol y éter,
20. y funde a 200-201a C.
- 25.
- 30.

181900



Por hidrogenación catalítica, se transforma en el compuesto hidroxiamino correspondiente.

5. Cuando el 1'-metil-piperido- $\overline{2',3',4'}: 9,14,13\overline{7}$ -3-hidroxi-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno es tratado por un exceso de ácido nítrico a 100 %, entran dos grupos nitrados en el núcleo aromático.

10. Tratando el 1'-metil-piperido- $\overline{2',3',4'}: 9,14,13\overline{7}$ -2 (ó 4)-hidroxi-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno, de manera análoga, con la cantidad calculada de ácido nítrico a 65 %, se forma un producto dinitrado, cuyo hidrobromuro ($C_{17}H_{22}O_5N_3Br$) se disocia por ebullición en el agua, pero puede ser recristalizado en una mezcla de metanol y de éter, y no funde a una temperatura inferior a 350^o C.

15. A partir de esta substancia se obtiene, por hidrogenación catalítica en el metanol, en presencia de carbón paladiado, el compuesto diamino-hidroxi correspondiente, cuyo trihidrobromuro ($C_{17}H_{28}ON_3Br_3 \cdot 3 H_2O$) posee un punto de fusión de 242-245^o C.

EJEMPLO 6.

20. 200 partes en peso de 1'-metil-piperido- $\overline{2',3',4'}: 9,14,13\overline{7}$ -3-metoxi-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno de punto de fusión 81-83^o C., cuya preparación se ha descrito en el Ejemplo 1, son disueltas en 2000 partes en volumen de ácido acético glacial. En esta solución se deja colar, en el espacio de 15 minutos, aproximadamente, agitando y enfriando en hielo, 160 partes en volumen de ácido nítrico (d = 1,4). Tan pronto como la totalidad del ácido nítrico ha sido añadida, se calienta la solución, que, durante esta operación, se colorea en amarillo, después en pardo, a 40^o C. Al cabo de 30 minutos, la solución es vertida sobre el hielo y alcalinizada débilmente con amoníaco. El precipitado, ligeramente pegadizo, es creado y disuelto en el metanol. A la agregación de

25.

30.



181900

éter se forma un precipitado de 1'-etil-pipérido- $\overline{2}$ ', 3', 4': 9, 14, 13 $\overline{7}$ -3-metoxi-dinitro-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahidrofenantreno ($C_{18}H_{23}O_5N_3 \cdot H_2O$), cuyo punto de fusión es de 235-237 $^{\circ}$ C.

EJEMPLO 7.

5. 51 partes en peso de 1'-etil-pipérido- $\overline{2}$ ', 3', 4': 9, 14, 13 $\overline{7}$ -5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahidrofenantreno, que hierve a 126-128 $^{\circ}$ C. bajo una presión de 0,2 mm. [(preparado por reacción del bromuro de N-etil-5, 6, 7, 8-tetrahidro-isoquinoleínico con cloruro de bencil-magnesio, por hidrogenación del producto reaccional con formación
10. de 1-bencil-2-etil-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahidro-isoquinoleína (hirviente a 186 $^{\circ}$ C. bajo una presión de 0,08 mm. y donde el punto de fusión del hidrobromuro es de 173 $^{\circ}$ C., y del hidrocloruro de 196-200 $^{\circ}$ C.), y por ciclización a una temperatura de 150 $^{\circ}$ C. por medio del ácido fosfórico a 100 %)] son disueltas en 100 partes
15. en volumen de ácido acético glacial, siguiendo las normas dadas en el Ejemplo 1, y nitradas por medio de una mezcla de 240 partes en volumen de ácido nítrico fumante y de 140 partes en volumen de ácido acético glacial. Aislándola, según lo descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 60 partes en peso de una mezcla de dos compuestos
20. nitrados.
- La mezcla es disuelta en 50 partes en volumen de dioxano, después es vertida en una solución de 50 partes en peso de ácido picrico en 150 partes en volumen de dioxano. 50 partes en peso de un picrato, que funde a 252-254 $^{\circ}$ C., se separan. A partir de
25. este producto, se obtiene, por calentamiento con el ácido clorhídrico, por extracción del ácido picrico con el éter, por concentración de la capa acuosa en el vacío y por recristalización del residuo en el alcohol, el hidrocloruro de 1'-etil-pipérido- $\overline{2}$ ', 3', 4': 9, 14, 13 $\overline{7}$ -3-nitro-5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14-octahidrofenantreno de punto de fusión 252-253 $^{\circ}$ C.
30. Se disuelven 30 partes en peso de este producto nitrado en

181900



150 partes en volumen de agua, y se somete la mezcla a una hidrogenación, en presencia de carbón paladiado (correspondiente a 0,35 partes en peso de paladio). Aislado de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se obtiene el compuesto 3-aminado bajo forma de un aceite viscoso, hirviendo a 140^o C. bajo una presión de 0,05 mm.

20,6 partes en peso de 1'-etil-pipérido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -3-amino-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno son sometidas a una diazotación, según el Ejemplo 1, y transformadas enseguida, por descomposición del compuesto diazónico, en el compuesto 3-hidroxi. El hidrocarburo de este último cristaliza en el agua con el agua de cristalización y funde a 153-154^o C. Cristaliza, exento del agua de cristalización, en una mezcla de alcohol y éter, y así posee un punto de fusión de 268-269^o C.

El picrato del compuesto nitrado fácilmente soluble en el dioxano, que es aislado por eliminación del dioxano por destilación, posee un punto de fusión de 214^o C. De manera análoga a la antes descrita para las demás sustancias nitradas, son obtenidos su hidrocioruro de punto de fusión 275-277^o C., y, pasando por el compuesto aminado, el hidrobromuro de 1'-etil-pipérido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -2 (ó 4)-hidroxi-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno de punto de fusión de 277-278^o C.

EJEMPLO 8.

El 1'-metil-pipérido- $\overline{2'}$,3',4': 9,14,13 $\overline{7}$ -1,4-dimetil-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno (punto de fusión del hidrocarburo 269-270^o C.) que es preparado por reacción del cloruro de 2,5-dimetil-bencil-magnesio con el bromuro de N-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinoleico, por hidrogenación consecutiva y por calentamiento con el ácido fosfórico, es nitrado por medio de una mezcla de ácido nítrico en el ácido acético glacial, basándose en las

181900



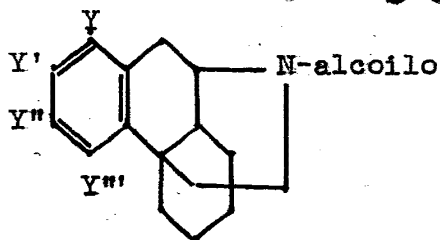
- prescripciones del Ejemplo 1. El hidrocloreuro del compuesto nitrado, purificado al pasar por el picrato de punto de fusión 238-240° C., funde, después de haber sido recristalizado en el agua, a 228-230° C y contiene agua de cristalización. Es hidrogenado en solución acuosa, en presencia de carbón paladiado, el compuesto así obtenido es sometido a una diazotación, después, el compuesto diazótico es descompuesto en el producto hidroxí correspondiente. El hidrocarburo posee, después de recristalización en el alcohol diluido, un punto de fusión de 313-315° C., y es difícilmente soluble en el agua, en el alcohol y en la acetona, e insoluble en el éter.
5. Como es natural, queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención, no queda limitada a los ejemplos de ejecución práctica indicados en la descripción, pues la protección se extiende a todas aquellas formas equivalentes de ejecución basadas en la solución lograda por el invento.
- 10.
- 15.

NOTA

- Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente nº 19.496, depositada en SUIZA en fecha 30 Enero 1947, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:
- 20.

1a.- Procedimiento para la preparación de pipérido-octahidro-fenantrenos substituidos, caracterizado por el hecho de que un pipérido-octahidro-fenantreno de la fórmula general

181900



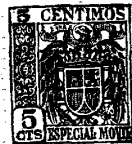
10. en la cual, por lo menos un Y (Y, Y', Y'', Y''') representa un átomo de hidrógeno, mientras que los otros representan un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o amino, o un grupo hidroxilo o amino funcionalmente derivado, o un grupo alcoilo, es sometido a una nitración; que el compuesto nitrado obtenido es transformado en un compuesto aminado o, respectivamente, en un derivado funcional de este último; que, si el caso se presenta, la amina obtenida es sometida a una diazotación; que el compuesto diazoico es descompuesto hidrolíticamente y que, el compuesto hidroxilado obtenido es, en este caso, transformado en un derivado funcional.

15.

20. 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que el 1'-metil-pipérido- $\overline{2',3',4': 9,14,13}$ -5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno es sometido a una nitración; que el compuesto 3-nitrofenantrenico obtenido es reducido; que la amina formada es sometida a una diazotación; que el compuesto diazoico es descompuesto hidrolíticamente y que, el 1'-metil-pipérido- $\overline{2',3',4': 9,14,13}$ -3-hidroxi-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno obtenido, es aislado.

25. 3a.- Procedimiento según la reivindicación 1a, caracterizado por el hecho de que el compuesto hidroxilado, obtenido según la reivindicación 2a, es metilado y que el 1'-metil-pipérido- $\overline{2',3',4': 9,14,13}$ -3-metoxi-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno formado, es aislado.

30. 4a.- Procedimiento según la reivindicación 2a, caracterizado por el hecho de que el compuesto hidroxilado, obtenido según la rei-



181900

vindicación 2A, es acetilado, y que el 1'-metil-pipérido- $\overline{2'}$,3',4':
9,14,13 $\overline{7}$ -3-acetoxi-5,6,7,8,9,10,13,14-octahidrofenantreno formado,
es aislado.

5. 5a.- Procedimiento para la preparación de pipérido-octahidro-
-fenantrenos substituidos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descrip-
tiva, que consta de quince hojas, foliadas y escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, a 28 de Enero de 1948.

10. F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A.

p.a. JAIME ISERN

D. D.