



ESPAÑA

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

ES	11	NUMERO	467100	10	AI
	21	FECHA DE PRESENTACION	17.2.78		
	22				

- 5 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		772.203	25.2.77		EE.UU.

67	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A6/K		

54	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE (+,-)-CIS- α - $\sqrt{3}$ -(2,6-DIMETIL-1-PIPERIDINIL)PROPILO- α -FENIL-2-PIRIDIN-METANOL"	

71	SOLICITANTE (S)	(PD-1550A)
PARKE, DAVIS & COMPANY		

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Joseph Campau at the River, Detroit, Michigan 48232, Estados Unidos de América

72	INVENTOR (ES)
Robert Willerton Fleming	

73	TITULAR (ES)

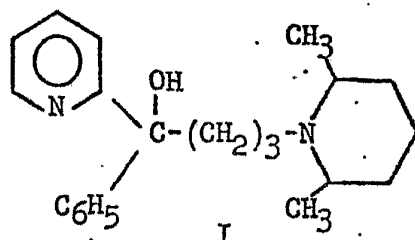
74	REPRESENTANTE	(P.- 67.931)
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

1

RESUMEN Y DESCRIPCION DETALLADA

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 1-piperidin-butanol y a métodos para su preparación. - Más particularmente, la invención se refiere a (+,-)-cis-
 5 - α - [3-(2,6-dimetil-1-piperidinil)propil] - α - fenil-2-pi
 ridin-metanol, que tiene la fórmula

10



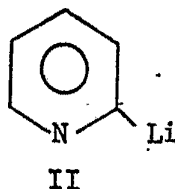
15

a sales de adición de ácido del mismo, a métodos para la producción de los compuestos que anteceden, a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y a métodos para tratar la arritmia cardíaca usando dichos compuestos.

20

De acuerdo con la invención, los compuestos que anteceden pueden producirse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

25

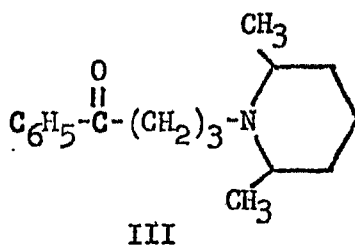


30

27018

1 con un compuesto de la fórmula

5



10 que tiene una configuración cis.

Esta reacción se lleva a cabo generalmente en un disolvente tal como un éter (éter dietílico, tetrahydrofurano, éter dimetílico de dietilenglicol, etc.), un hidrocarburo (benceno, tolueno, hexano, heptano, etc.), o mezclas de los mismos durante períodos de una a doce horas a temperaturas comprendidas entre -80°C y $+10^{\circ}\text{C}$, preferiblemente una a dos horas a temperatura comprendida entre -60°C y -80°C , seguido por una a tres horas entre -5°C y $+5^{\circ}\text{C}$. El sistema de disolventes preferido emplea tetrahydrofurano, mezclado opcionalmente con heptano.

20

Si bien debe utilizarse al menos un mol de piridil-litio (II) por cada mol de compuesto de piperidina (III), - se prefiere emplear un exceso del compuesto de litio.

25

El derivado metálico intermedio de un compuesto de fórmula I se hidroliza en condiciones ácidas (ácido clorhídrico acuoso diluido, cloruro de amonio diluido, ácido sulfúrico acuoso diluido, etc.), neutras o básicas (hidróxido de sodio acuoso diluido, hidróxido de potasio acuoso diluido, etc.), preferiblemente en condiciones neutras.

30

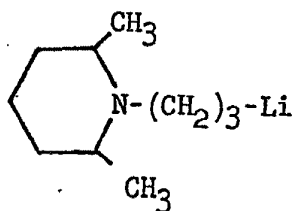
El producto puede aislarse como la base libre o como

1 una sal de adición de ácido de la misma por ajuste adecuado del pH.

5 La cis- γ -(2,6-dimetilpiperidin)butirofenona se prepara haciendo reaccionar un exceso de cis-2,6-dimetilpiperidina con γ -clorobutirofenona-etilencetal en presencia de yoduro de sodio a reflujo durante aproximadamente cuarenta y ocho horas, seguido por hidrólisis del aminocetal resultante con ácido clorhídrico acuoso y basificación posterior con hidróxido de sodio acuoso.

10 La γ -clorobutirofenona-etilencetal se prepara haciendo reaccionar γ -clorobutirofenona con etilenglicol utilizando ácido p-toluensulfónico como catalizador. La -- reacción se efectúa utilizando benceno como disolvente y con un colector de agua acoplado al sistema de reacción. 15 La mezcla de reacción se calienta a reflujo hasta que se recoge la cantidad de agua deseada, seguido por neutralización del ácido y separación del disolvente.

20 También, de acuerdo con la invención, los compuestos de la invención pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



IV

25

30

que tiene una configuración cis con 2-benzoilpiridina en un disolvente adecuado tal como un éter (éter dietílico,

1 - tetrahidrofurano, éter dimetílico de dietilenglicol, etc.)
durante un período de tiempo comprendido entre cuatro horas
y veinticuatro horas entre 0°C y 60°C. Las condiciones --
de reacción preferidas emplean tetrahidrofurano como disol-
5 vente y un tiempo de reacción comprendido entre doce horas
y dieciocho horas en un intervalo de temperatura de 20°C a
35°C.

Se prefiere utilizar cantidades aproximadamente equi-
valentes del derivado de litio de estructura IV y 2-benzoi-
10 piridina.

El derivado metálico intermedio de un compuesto de --
fórmula I se hidroliza en condiciones ácidas (ácido clorhí-
drico acuoso diluido, cloruro de amonio acuoso, ácido sul-
fúrico acuoso diluido, etc.), neutras o básicas (hidróxido
15 de sodio acuoso diluido, hidróxido de potasio acuoso dilui-
do, etc.), preferiblemente en condiciones neutras.

El producto puede aislarse en forma de la base libre
o en forma de una sal de adición de ácido de la misma por
ajuste adecuado del pH.

20 La cis-1-(3-litiopropil)-2,6-dimetilpiperidina se pre-
para haciendo reaccionar un equivalente de cis-1-(3-cloro-
propil)-2,6-dimetilpiperidina con dos equivalentes de li-
tio por espacio de un período de seis horas en tetrahidro-
furano. Después de filtrar, se hace reaccionar la solución
25 remanente directamente con benzofenona.

La cis-1-(3-cloropropil)-2,6-dimetilpiperidina se pre-
para haciendo reaccionar cloruro de tionilo con cis-2,6-
-dimetil-1-piperidín-propanol en benceno a una temperatura
comprendida entre 0°C y 5°C durante treinta minutos, segui-
30 do por dos horas a reflujo. El producto clorado se aísla

27018

1 - como el clorhidrato por filtración.

El cis-2,6-dimetil-1-piperidin-propanol se prepara ha
ciendo reaccionar 3-bromopropanol con un exceso de cis-
-2,6-dimetilpiperidina en xileno a reflujo durante un pe-
5 ríodo de aproximadamente dos horas. El cis-2,6-dimetil-1
-piperidin-propanol se separa por destilación.

La base libre de la fórmula I forma sales de adición
de ácido, las cuales son también parte de esta invención,
con cualquiera de una diversidad de ácidos inorgánicos y
10 orgánicos. Se forman sales de adición de ácido típicas -
con ácidos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico,
sulfúrico, sulfámico, nítrico, fosfórico, acético, cítri-
co, tartárico, succínico, oxálico, benzoico, maleico, má-
lico, láctico, glucónico, naftalen-1,5-disulfónico, meta-
15 nosulfónico, p-toluensulfónico, y pamoico. Las bases li-
bres y sus formas de sal son interconvertibles por ajuste
del pH. Aquéllas difieren en propiedades de solubilidad,
pero por lo demás son equivalentes para los fines de la -
invención.

20 Los compuestos de la invención pueden existir en for-
ma anhidra así como en formas solvatadas, con inclusión -
de formas hidratadas. En general, las formas hidratadas
y las formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente
aceptables son equivalentes a la forma anhidra o no solva-
25 tada para los fines de la invención. Los compuestos de -
la invención pueden obtenerse también como isómeros R y S
por técnicas de resolución típicas.

Los compuestos de la invención son compuestos quími-
cos valiosos como agentes farmacológicos. Más específica-
30 mente, estos compuestos son agentes antiarrítmicos. La ac

1 - tividad de estos compuestos se demuestra por medio de la siguiente prueba de selección antiarrítmica.

5 Se operó con perros de acuerdo con el procedimiento publicado en Circulation 1, 1318 (1950). Se ensayaron -- por vía intravenosa (+,-)-cis- α - $\sqrt[3]$ -(2,6-dimetil-1-piperidini)propil]- α -fenil-2-piridin-metanol, lidocaína y quinidina diecinueve a veinticuatro horas después de ligar - la arteria coronaria. El grado de efectividad del compues to se determinó por el grado de conversión de los latidos tópicos ventriculares en latidos sinusales. La tabla que aparece a continuación da los resultados de la prueba de selección realizada sobre (+,-)-cis- α - $\sqrt[3]$ -(2,6-dimetil-1-piperidini)propil]- α -fenil-2-piridin-metanol y los agentes antiarrítmicos conocidos lidocaína y quinidina.

15

TABLA

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis (*)</u>	<u>Tiempo Post-Dosis</u>	<u>Conversión, %</u>
Lidocaína	10 mg/kg i.v.	5 min.	92
		20 min.	0
		55 min.	0
Quinidina	20 mg/kg i.v.	5 min.	66
		20 min.	35
		55 min.	41
(+,-)- <u>cis-</u> <u>-</u> α - $\sqrt[3]$ -(2,6- -dimetil-1- -piperidini)- -propil]- α - -fenil-2-piri din-metanol	5 mg/kg i.v.	2 min.	91
		20 min.	76
		55 min.	66

20

25

(*) Dosis calculada como base libre, ensayada como sales.

30

27018

1 Adicionalmente, la presente invención se refiere a -
composiciones farmacéuticas y métodos de empleo de (+,-)-
-cis- α - $\left[\beta \right]$ - (2,6-dimetil-1-piperidinil)propil] - α - fenil-
-2-piridin-metanol y sales de adición de ácido farmacéuti-
5 camente aceptables del mismo. Algunos ejemplos de formas
de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables -
son las sales clorhidrato, sulfato, fosfato, citrato, pa-
moato, acetato y maleato.

10 Más particularmente, (+,-)-cis- α - $\left[\beta \right]$ - (2,6-dimetil-1-
-piperidinil)propil] - α - fenil-2-piridin-metanol y las sa-
les de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del
mismo son altamente útiles para el control de las arrit-
mias cardíacas en los mamíferos, tales como gatos, perros,
15 caballos, seres humanos, etc, cuando se administran en --
cantidades comprendidas entre aproximadamente 0,1 mg y --
aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal y por día,
y se emplean tales unidades de dosificación que se admi--
nistre un total comprendido entre aproximadamente 7 mg y
aproximadamente 700 mg de ingrediente activo para un pa--
20 ciente de aproximadamente 70 kg de peso corporal en un pe-
ríodo de 24 horas, preferiblemente en dosis divididas. Un
régimen de dosificación preferido emplea un intervalo de
1 mg a 5 mg de ingrediente activo por kg de peso corporal
y por día, y en el que la dosis diaria total se reparte en
25 cuatro unidades y cada una de ellas se toma después de un
intervalo de tiempo apropiado.

30 Los compuestos de la presente invención pueden adminis-
trarse por cualquier vía conveniente tal como las vías --
oral, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular o intra-
venosa.

1 Composiciones de acuerdo con la presente invención -
que tienen las propiedades deseadas de transparencia, es-
tabilidad, y adaptabilidad para uso parenteral se obtienen
5 disolviendo desde 0,10% a 10,0% en peso de compuesto ac-
tivo en un vehículo tal como agua, un alcohol alifático -
polivalente o mezclas de los mismos. Además de agua, son
especialmente satisfactorios glicerina, propilenglicol, y
los polietilenglicoles. Los polietilenglicoles consisten
10 en una mezcla de polietilenglicoles normalmente líquidos,
no volátiles, que son solubles tanto en agua como en lí-
quidos orgánicos y que tienen pesos moleculares compendi-
dos entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1500. --
Aunque la cantidad de compuesto activo disuelta en el vehí-
culo arriba indicado puede variar desde 0,10% a 20,0% en
15 peso, se prefiere que la cantidad de compuesto activo em-
pleada sea desde aproximadamente 1,0% a aproximadamente -
10,0% en peso. Aunque pueden emplearse diversas mezclas
de los polietilenglicoles no volátiles antes mencionados,
se prefiere utilizar una mezcla que tenga un peso molecu-
lar medio comprendido entre aproximadamente 200 y aproxima-
20 damente 400.

Además de los compuestos activos, las soluciones pa-
renterales de la presente invención pueden contener tam-
25 bién diversos agentes conservadores que pueden utilizarse
para evitar la contaminación por bacterias y hongos. Los
agentes conservadores que pueden emplearse para tal fin -
son, por ejemplo, alcohol bencílico, cloruro de miristil-
-gammapicolinio, nitrato fenil-mercúrico, cloruro de ben-
zalconio, alcohol fenetílico, p-clorofenil- α -glicerol-
30 -éter, metil- y propil-parabenes, y timerosal. Como un -

1 - hecho práctico, es conveniente también emplear antioxidan
tes. Antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, bisul
fito de sodio, metabisulfito de sodio, y formaldehido-sul
foxilato de sodio. Generalmente, se emplean concentracio
5 nes de antioxidante comprendidas entre aproximadamente --
0,05% y aproximadamente 0,2%.

La concentración preferida de compuesto activo es l
a 50 mg/ml de las composiciones acabadas cuando una inyec
ción intramuscular es el propósito para el que se desti--
10 nan las composiciones. Aquéllas se adaptan igualmente a
la administración intravenosa cuando se diluyen con agua
o con diluyentes empleados en terapia intravenosa tales -
como glucosa isotónica en cantidades apropiadas. Para es
te uso, son satisfactorias concentraciones iniciales que
15 pueden ser tan bajas como aproximadamente 0,5 a 25 mg/ml
de compuesto activo. Aquéllas se adaptan también a la ad
ministración oral cuando se diluyen con agua potable.

Los compuestos activos de la presente invención pue
den administrarse por vía oral, por ejemplo, con un dilu
yente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o -
20 bien aquéllos pueden introducirse en cápsulas de gelatina
dura o blanda, o pueden comprimirse en tabletas, o se pue
den incorporar directamente con el pienso o con la dieta.
Para administración terapéutica oral, los compuestos ac--
25 tivos de esta invención pueden incorporarse con excipien
tes y utilizarse en forma de tabletas, trociscos, cápsulas
elixires, suspensiones, jarabes, sellos, goma de mascar,
etcétera. Tales composiciones y preparaciones deben con
tener al menos 0,1% de compuesto activo. El porcentaje -
30 en las composiciones y preparaciones puede, por supuesto,

1 -variar, y puede estar comprendido convenientemente entre
aproximadamente 5% y aproximadamente 75% o más del peso -
de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales -
composiciones o preparaciones terapéuticamente útiles es
5 tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las compo-
siciones o preparaciones preferidas de acuerdo con la pre-
sente invención se preparan de tal manera que una forma -
unitaria de dosificación oral contiene entre aproxima-da--
mente 1 y 200 miligramos de compuesto activo.

10 Las tabletas, trociscos, píldoras, cápsulas y simila-
res pueden contener también lo siguiente: un aglutinante
tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o
gelatina; un excipiente tal como fosfato dicálcico; un --
agente de desintegración tal como almidón de maíz, almi--
15 dón de patata, ácido algínico y análogos; un lubricante -
tal como estearato de magnesio; y puede añadirse un agen-
te edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina o un
agente aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria,
o esencia de cerezas. Cuando la forma unitaria de dosifi-
20 cación es una cápsula, ésta puede contener además de los
materiales del tipo arriba indicado un vehículo líquido -
tal como un aceite graso. Diversos otros materiales pue-
den estar presentes como revestimientos o para modificar
de cualquier otro modo la forma física de la unidad de do-
25 sificación, por ejemplo, tabletas, píldoras o cápsulas se
pueden revestir con laca, azúcar común, o ambos. Un jara-
be o elixir puede contener los compuestos activos, saca--
rosa como agente edulcorante, metil- y propil- parabenos
como agentes conservadores, un colorante y un aromatizan-
30 te tal como esencia de cereza o de naranja. Por supuesto,

27018

1 cualquier material utilizado en la preparación de cualquier
forma unitaria de dosificación debe ser farmacéuticamente
puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades emplea-
das.

5 La invención se ilustra por los ejemplos que siguen:

Ejemplo 1:

A -78°C , se añaden con agitación 180 ml de una solu-
ción 1,6 M de butil-litio en heptano a 200 ml de tetrahi-
drofurano. La mezcla se agita bajo nitrógeno mientras que
10 se añade lentamente una solución de 43 g de 2-bromopiridi-
na en 50 ml de tetrahidrofurano, en tanto que se mantiene
la temperatura por debajo de -65°C . Después de agitar du-
rante una hora, la mezcla se trata con una solución de 65
15 g de cis- γ -(2,6-dimetilpiperidin)butirofenona en 70 ml -
de tetrahidrofurano durante un período de 10 minutos y se
agita entre -65 y -75°C durante una hora más. La mezcla -
se agita y se deja que se caliente a 0°C durante un perío-
do de 2 horas, y luego se trata con 30 ml de agua. La ca-
pa orgánica sobrenadante se decanta del sólido precipitado
20 y se evapora a presión reducida hasta aproximadamente un
tercio de su volumen anterior. El residuo se vierte en --
2,5 litros de hidróxido de sodio acuoso diluido. El preci-
pitado resultante de (+,-)-cis- α -[3-(2,6-dimetil-1-pipe-
ridinil)propil]- α -fenil-2-piridin-metanol se separa por
25 filtración, se lava con agua y se seca; punto de fusión --
(p.f.) $70-71^{\circ}\text{C}$, después de cristalización en éter de petró-
leo.

Si el producto se recristaliza en metanol acuoso, re-
sulta un monohidrato; p. f. $101-102^{\circ}\text{C}$.

30 La sal monoclórorhidrato se prepara disolviendo la base

1 libre anhídrica en 2-propanol y añadiendo una cantidad equi-
valente de una solución al 10% de cloruro de hidrógeno se-
co en 2-propanol, seguida por dilución con éter y filtra-
ción de la sal precipitada; p.f. 171-172°C.

5

Compuestos intermedios

a) Cis- γ -(2,6-dimetilpiperidin)butirofenona

Una mezcla de 619 g de γ -clorobutirofenona, etileno-
cetal, 700 g de cis-2,6-dimetilpiperidina y 16 g de yoduro
de sodio se agita y se calienta a reflujo durante 48 ho-
ras. La mezcla se enfría, se diluye con 1 litro de éter
anhídrico y se filtra para separar clorhidrato de cis-2,6-
-dimetilpiperidina. La torta de filtración se lava con 1
litro de éter y se reúnen el filtrado y los lavados. La
solución etérea resultante se lava cinco veces con porcio-
nes de 500 ml de agua, se extrae luego con una solución -
de 300 ml de ácido clorhídrico concentrado en 3 litros de
agua. El extracto ácido se lava con 500 ml de éter, se -
calienta luego a 70-80°C y se deja enfriar a la temperatu-
ra ambiente durante un período de 16 horas. La solución
resultante se alcaliniza con hidróxido de sodio acuoso al
50% y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se ex-
trae con 500 ml de éter y el extracto se reúne con la ca-
pa orgánica. El extracto reunido se lava varias veces con
agua, se seca y se evapora. El residuo aceitoso se desti-
la a presión reducida para dar cis- γ -(2,6-dimetilpiperi-
din)butirofenona; punto de ebullición (p.eb.) 138-141°C,
a 0,1 mm.

b) γ -Clorobutirofenona-etilencetal

Una mezcla de 500 g de γ -clorobutirofenona, 225 g de
etilenglicol, 10 g de ácido p-toluensulfónico y 1,5 litros

27018

1 de benceno se calienta a reflujo bajo un separador de --
agua hasta que cesa la recogida de agua. La solución re-
sultante se enfría, se neutraliza con 10 ml de trietilami-
na y se evapora a presión reducida para dar γ -clorobuti-
5 rofenona-etilencetal, adecuado para uso sin purificación
adicional. (El material puro hierve a 100-118°C/0,1-0,8
mm, y funde a 57-59°C).

Ejemplo 2:

10 Una solución de 18,9 g de cis-1-(3-cloropropil)-2,6-
-dimetilpiperidina en 50 ml de tetrahidrofurano se añade
gota a gota en atmósfera de nitrógeno a una mezcla agita-
da de 1,4 g de alambre de litio y 50 ml de tetrahidrofura-
no en el transcurso de un período de 2 horas. Una vez --
completada la adición, la mezcla se agita durante otras 4
15 horas bajo nitrógeno, se separa manualmente el exceso de
litio metálico y se añade gota a gota una solución de 18,3
g de 2-benzoilpiridina en 100 ml de tetrahidrofurano, con
agitación, en el transcurso de un período de 2 horas. La
mezcla se agita durante 16 horas, después de lo cual se -
20 trata con 5 ml de agua. La fase orgánica se decanta del
sólido precipitado y se evapora a presión reducida hasta
aproximadamente la cuarta parte de su volumen previo. Es
ta solución se vierte en 400 ml de agua, la solución se -
acidifica con ácido acético y se lava con éter. La solu-
25 ción acuosa ácida se alcaliniza con hidróxido de sodio --
acuoso y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava
con agua, se seca y se evapora para dar (+,-)-cis- α -[3-
-(2,6-dimetil-1-piperidinil)propil]- α -fenil-2-piridin-me-
tanol; p.f. (monohidrato) 100-102°C, después de cristaliza-
30 ción en metanol acuoso.

1

Compuestos intermediosa) Cis-1-(3-cloropropil)-2,6-dimetilpiperidina

Una solución agitada de 171 g de cis-2,6-dimetil-1-piperidin-propanol en 400 ml de benceno se enfría a 0-5° y se añaden gota a gota 143 g de cloruro de tionilo en el transcurso de un período de 30 minutos. La mezcla se calienta luego a reflujo durante 2 horas, se enfría y se diluye con 1 litro de éter. El precipitado resultante de clorhidrato de cis-1-(3-cloropropil)-2,6-dimetilpiperidina se recoge por filtración; p.f. 173-174°C después de -- cristalización en 2-propanol-éter. La base libre se prepara en caso necesario disolviendo el clorhidrato en una cantidad mínima de agua, enfriando y añadiendo un ligero exceso de hidróxido de sodio acuoso al 50%. La base liberada se extrae inmediatamente con varias porciones de benceno. Los extractos se reúnen, se secan y se evaporan para dar la base libre, cis-1-(3-cloropropil)-2,6-dimetilpiperidina.

10

15

20

b) Cis-2,6-dimetil-1-piperidin-propanol

Una solución agitada de 460 g de cis-2,6-dimetilpiperidina en 300 ml de xileno se trata con 278 g de 3-bromopropanol en un período de 15 minutos. La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas, y luego se deja enfriar mientras que se agita durante 16 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se destila a presión reducida para dar cis-2,6-dimetil-1-piperidin-propanol; p.eb. 147-149°C/25 mm.

25

30

27018

1 - Ejemplo 3:

Preparación de una formulación de cápsula

	<u>Ingrediente</u>	<u>Miligramos por cápsula</u>
5	Clorhidrato de (+,-)-cis- α -[3-(2,6-dimetil-1-piperidinil)propil]- α -fenil-2-piridin-metanol..	200
	Almidón	80
	Estearato de magnesio	5

10 El ingrediente activo, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan juntos. Se utiliza la mezcla para -- llenar cápsulas de envoltente dura de un tamaño adecuado con un peso de llenado de 285 miligramos por cápsula.

15

20

25

30

1

REIVINDICACIONES

5

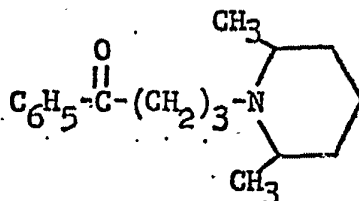
10

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

15

1ª.- Un procedimiento para la obtención de (+,-)-cis- α -[3-(2,6-dimetil-1-piperidinil)propil]- α -fenil-2-piridin-metanol y sales de adición de ácido del mismo que comprende hacer reaccionar piridil-litio con un compuesto de la fórmula

20



25

que tiene una configuración cis, hidrolizar el compuesto intermedio formado y aislar el producto en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácido.

30

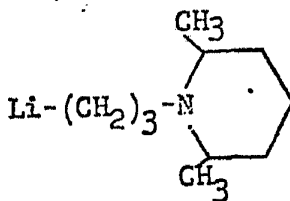
2ª.- El procedimiento de la reivindicación 1ª para preparar clorhidrato de (+,-)-cis- α -[3-(2,6-dimetil-1-

27018

1 --piperidinil)propil]- α -fenil-2-piridin-metanol.

3ª.- Un procedimiento para la producción de un compuesto de la reivindicación 1ª que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5



10

que tiene una configuración cis con 2-benzoilpiridina, -- hidrolizar el compuesto intermedio formado y aislar el -- producto en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácido.

15

4ª.- El procedimiento de la reivindicación 3ª para preparar clorhidrato de (+,-)-cis- α -[3-(2,6-dimetil-1-piperidinil)propil]- α -fenil-2-piridin-metanol.

20

5ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE (+,-)-CIS- α -[3-(2,6-DIMETIL-1-PIPERIDINIL)PROPII]- α -FENIL-2-PIRIDIN-METANOL".

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

25

30

1

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 17. FEB. 1978

P.A.

5

Oscar de Elzaburu
Per. Indes.
Oscar de Elzaburu

10

15

20

25

30

27018