

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 862**

51 Int. Cl.:
C07D 211/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09717792 .7**
96 Fecha de presentación: **02.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2260024**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.12.2010**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de [fenilsulfanilfenil]piperidinas**

30 Prioridad:
03.03.2008 DK 200800314
03.03.2008 US 33093 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.04.2012

73 Titular/es:
H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:
ROCK, Michael Harold y
BRANDES, Sebastian

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 377 862 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la fabricación de [fenilsulfanilfenil]piperidinas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de [fenilsulfanilfenil]piperidinas y sales de las mismas.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Las solicitudes de patente internacional publicadas como WO 2003/029232 y WO 2007/144006 describen que el compuesto 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-piperidina tiene un perfil farmacológico que comprende la inhibición de la reabsorción de serotonina y noradrenalina, la inhibición de los receptores 2A y 3 de serotonina y el receptor adrenérgico α_{1A} , y que dicho compuesto y sales del mismo pueden ser útiles en el tratamiento de una gama de indicaciones tales como la depresión, ansiedad y dolor. Por consiguiente, existe la necesidad de procedimientos para la fabricación de dicho compuesto que sean fáciles, económicos y que proporcionen un alto rendimiento.

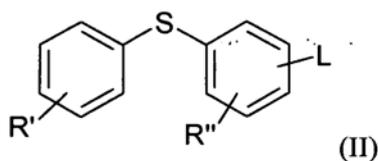
20 El documento WO 2003/029232 describe un procedimiento en el que una piperidina-4-ol protegido con *terc*-butoxicarbonilo se transforma en un oxalato y luego se reduce por medio de Bu_3SnH para proporcionar el compuesto deseado después de la desprotección.

25 El documento WO 2007/144006 describe un procedimiento en el que se obtiene piperidina-4-ol protegida con etoxicarbonilo, haciendo reaccionar bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenil con N-carboxi-4-piperidona, producto que se reduce por medio de $SiEt_3H/TFA$ para proporcionar el compuesto deseado después de la desprotección. La etapa del procedimiento en la que se obtiene piperidina-4-ol protegido con etoxicarbonilo se efectúa a temperaturas muy bajas, es decir, $-40^\circ C$, y el producto intermedio reducido es difícil de aislar, ya que no cristaliza fácilmente.

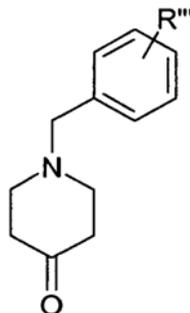
30 El documento WO 01/46147 describe un método para reducir piperidina-4-ol N-protegido por medio de $SiEt_3H/TFA$.

30 **Sumario de la invención**

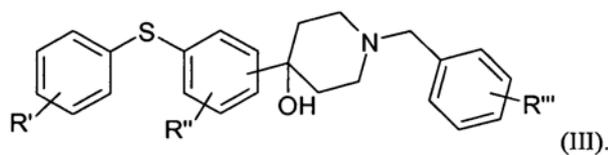
35 Los autores de la presente invención han encontrado, sorprendentemente, que el uso de un bencilo opcionalmente sustituido en calidad de grupo protector de N-piperidina permite llevar a cabo un procedimiento para obtener el piperidina-4-ol protegido que discurre a temperaturas elevadas, que da lugar a rendimientos globales superiores y que permite un aislamiento y una purificación más fáciles y convenientes de productos intermedios mediante cristalización. Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a un procedimiento en el que un compuesto de fórmula II



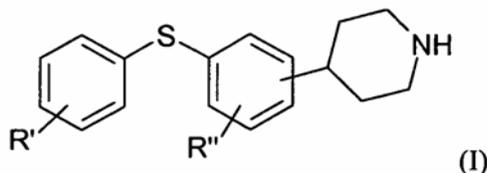
40 en donde R' y R'' representan, independientemente, uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilos C_{1-6} o alquilenos C_{2-6} , y L representa un grupo lábil, se hace reaccionar con una N-bencil-4-piperidona, opcionalmente sustituida,



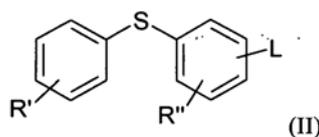
45 opcionalmente en presencia de un agente de metalación seleccionado de alquil-litio, alquil-magnesio o magnesio; en donde R''' representa hidrógeno u -O-alquilo C_{1-6} , para obtener un compuesto de fórmula III



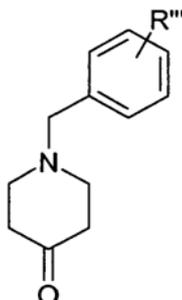
En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un compuesto de acuerdo con la fórmula I



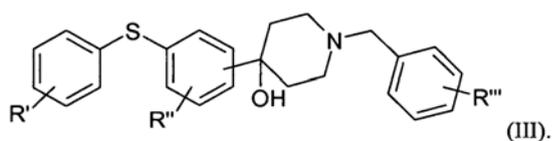
5 y sus sales por adición de ácidos, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



con una *N*-bencil-4-piperidona opcionalmente sustituida



10 opcionalmente en presencia de un agente de metalación seleccionado de alquil-litio, alquil-magnesio o magnesio, para obtener un compuesto de fórmula III

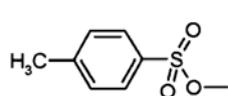


Figuras

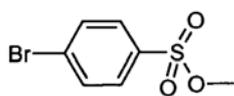
- 15 Figura 1: modelo de difracción por rayos X (XRDP – siglas en inglés) de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl, forma α
 Figura 2: XRDP de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl, forma β
 20 Figura 3: calorimetría diferencial de barrido (DSC – siglas en inglés) de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl, forma α
 Figura 4: DSC de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl, forma β

Descripción detallada de la invención

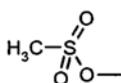
25 A veces, a los grupos hábiles se les alude como nucleófilos y, típicamente, son correspondientes bases débiles a ácidos fuertes. Ejemplos de grupos hábiles incluyen halógenos tales como Cl, Br, I y alquil-sulfonatos, tales como



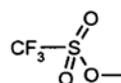
Tosilato



Brosilato



Mesilato y



Trifilato.

30

Se hace mención especial a Br.

En una realización, R' y R'' son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ tal como metilo. En particular, R' es metilo y R'' es hidrógeno y, en particular, R' es metilo en la posición 4. En una realización, R' y R'' representan, independientemente, uno o más hidrógenos o halógenos tales como flúor.

En una realización, R''' es hidrógeno o metoxi y, en particular, es hidrógeno.

En una realización, el agente de metalación es alquil-litio tal como *n*-butil-litio o *terc*-butil-litio y, en particular, *n*-butil-litio.

En una realización, la sal por adición de ácidos es una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización, dichas sales por adición de ácidos son sales de ácidos que no son tóxicos. Dichas sales incluyen sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, malónico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, *p*-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, teofilina-acético, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. Dichas sales también se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Se hace mención especial a la sal por adición del ácido bromhídrico.

En una realización, un equivalente de compuesto II se disuelve en un disolvente adecuado tal como un hidrocarburo o un disolvente etéreo, p. ej. heptanos, tetrahidrofurano (THF) o una mezcla de los mismos y se enfría hasta entre alrededor de -25°C y 5°C, tal como entre alrededor de -10°C y alrededor de -25°C en una atmósfera protectora, p. ej. nitrógeno. Típicamente se utilizan entre 0,1 y 4 equivalentes de THF. A esta disolución se añade aproximadamente 1 equivalente de un agente de metalación, p. ej. *n*-butil-litio disuelto en un disolvente tal como un hidrocarburo, p. ej. heptanos, al tiempo que se mantiene la temperatura por debajo de 0°C. Tras el enfriamiento hasta una temperatura no superior a alrededor de -15°C, una *N*-bencil-4-piperidona opcionalmente sustituida, disuelta en un disolvente tal como un disolvente etéreo, p. ej. THF, se añade en una cantidad aproximadamente equimolar, al tiempo que se mantiene la temperatura por debajo de alrededor de -15°C. Una vez que se ha completado la adición, se deja que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente. El producto se puede elaborar mediante separación de fases utilizando un disolvente adecuado tal como acetato de etilo y una disolución acuosa de carácter básico, p. ej. NaOH con un pH en torno a 10-12. Los disolventes se separan por completo o en parte mediante destilación en vacío (temperatura máx ~ 50°C). La disolución del producto en un disolvente adecuado y la separación de dicho disolvente, p. ej. mediante destilación en vacío, se puede repetir utilizando, p. ej., THF como disolvente. Una vez que se ha completado la destilación, se añade un disolvente, p. ej. THF, seguido de la adición de un ácido, por ejemplo se burbujea en la disolución gas cloruro de hidrógeno, y el producto (Compuesto III) se precipita mezclándolo con un anti-disolvente adecuado tal como dietil-éter, y se recoge. Como una alternativa al aislamiento/purificación con anti-disolvente, se puede utilizar la siembra con cristales de compuesto III para precipitar el compuesto III. Con el fin de obtener un buen rendimiento, los disolventes utilizados antes de la separación de fases deberían estar secos.

Tal como se muestra en los ejemplos, los autores de la invención han investigado la reacción anterior utilizando diversos grupos protectores, es decir, *N*-bencil-4-piperidona, *N*-carbetoxi-4-piperidona, *N*-*terc*-butoxi-carbonil-4-piperidona y *N*-benzoil-4-piperidona y a temperaturas que oscilan entre alrededor de -15°C y -78°C. La Tabla 1 que figura a continuación resume los rendimientos obtenidos

Tabla 1

Temperatura	<i>N</i> -bencil-4-piperidona	<i>N</i> -carboetoxi-4-piperidona	<i>N</i> - <i>terc</i> -butoxi-carbonil-4-piperidona	<i>N</i> -benzoil-4-piperidona
-15°C	90% 84%	~30% (no aislada)		~0%
-40°C		55-60%		
-78°C			42%	

Así, es evidente que el uso de *N*-bencil-4-piperidona da lugar a un rendimiento significativamente mayor y permite que la reacción se realice a temperaturas significativamente mayores. Para llevar a cabo una reacción a -40°C, sin mencionar a -78°C, en comparación con -15°C requiere de un equipo especializado y hace más difícil la manipulación, lo cual incrementa los costes. Otra ventaja de utilizar bencilo en calidad de grupo protector es que permite un aislamiento y purificación más convenientes del producto de reacción a través de la cristalización. La sal por adición de ácidos de piperidina protegida con bencilo cristaliza fácilmente, mientras que no lo hacen las otras piperidinas protegidas.

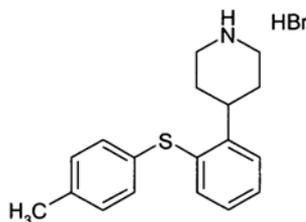
El compuesto II se puede preparar haciendo reaccionar un tiofenol con un benceno adecuadamente sustituido tal como un 1,2-dihalogenobenceno, en presencia de una base inorgánica tal como óxidos, p. ej. *tert*-butóxido, o Na_2CO_3 .

Alternativamente, el compuesto II se puede obtener en una reacción catalizada por paladio entre un tiofenol y un haluro de fenilo [*Advanced Organic Chemistry* (1985) J. March (comp.), 589-590, John Wiley]. Como un ejemplo, 4-metiltiofenol y 2-yodobromo-benceno se pueden hacer reaccionar a una temperatura elevada (p. ej. superior a 80°C , tal como superior a 100°C) en presencia de una fuente de Pd y un ligando de fosfina bidentado. Ejemplos de fuentes de Pd incluyen PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{Oac})_2$ y Pd_2dba_2 . Ejemplos de ligandos de fosfina incluyen 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo racémico (*rac*-BINAP), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), bis-(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEfos); dba es dibencilidenacetona.

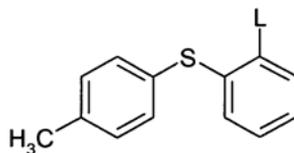
Con el fin de obtener el producto final, es decir, el compuesto (I) o sales por adición de ácidos del mismo, el compuesto III se hace reaccionar adicionalmente con un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de etilo, seguido de la reducción con $\text{Et}_3\text{SiH/TFA}$. El cloruro de bencilo liberado puede ser capturado mediante reacción con etanolamina. Se requiere la reacción con un ácido en una etapa final para separar el grupo protector de N-piperidina. La selección apropiada de dicho ácido proporcionará directamente una sal por adición de ácidos deseada de compuesto (I).

El compuesto III (1 equivalente) se suspende junto con un exceso de una base tal como Na_2CO_3 en un disolvente, p. ej. cetonas, acetatos, alquilos clorados, o compuestos aromáticos tales como acetona o tolueno, y se añaden 2-3 equivalentes de un cloroformiato de alquilo, p. ej. cloroformiato de etilo. El producto se puede aislar mediante separación de fases añadiendo agua y un disolvente tal como tolueno o diclorometano, y aislando la fase orgánica, tras lo cual el disolvente se separa por completo o en parte, p. ej. mediante destilación. El producto resultante se añade a una mezcla de TFA y Et_3SiH (2-3 equivalentes) a una temperatura entre alrededor de -10°C y alrededor de -25°C . Después de haberse completado la reacción, se deja que la mezcla se caliente hasta la temperatura ambiente, y el producto se puede aislar mediante separación de fases utilizando agua y un disolvente tal como tolueno o diclorometano. Después de separar los disolventes, p. ej. mediante destilación, se añade un ácido apropiado, p. ej. HBr, para separar el grupo carboxi protector y para obtener la sal por adición de ácidos deseada en una sola etapa.

En una realización, el compuesto I es

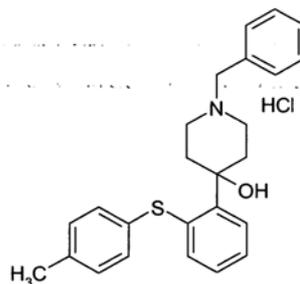


que se obtiene disolviendo 1 equivalente de



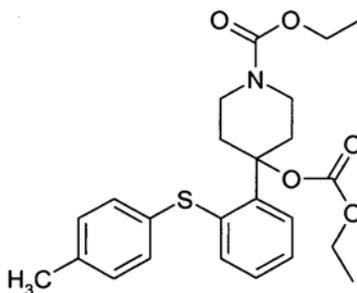
en heptanos y THF (típicamente 0,1-3 equivalentes de THF) a una temperatura entre alrededor de 5°C y alrededor de -25°C tal como alrededor de -10°C y alrededor de -25°C , tal como alrededor de -15°C , tras lo cual se añade *n*-butil-litio (1-1,5 equivalentes), al tiempo que la temperatura se mantiene por debajo de 0°C . Típicamente, L es Br. Una vez que se ha completado la adición, la disolución se enfría hasta una temperatura entre alrededor de -10°C y alrededor de -25°C , tal como alrededor de -15°C y se añade aproximadamente una cantidad equimolar de N-bencil-4-piperidona al tiempo que se mantiene la temperatura. Cuando se ha completado la adición, la disolución se deja calentar hasta la temperatura ambiente.

La reacción se enfría bruscamente con agua, y el producto se aísla mediante separación de fases utilizando un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, y ajustando el pH de la fase acuosa a 10-12, p. ej. mediante NaOH. El disolvente se separa o reduce mediante destilación y se añade disolvente de nueva aportación tal como, p. ej., THF, y se separa una o más veces. Se añade el disolvente de nueva aportación y gas cloruro de hidrógeno se burbujea en la disolución, tras lo cual el compuesto

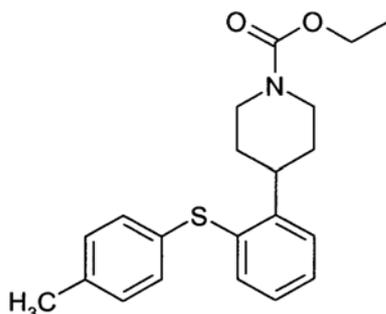


5 precipita en forma de cristales después de mezclarlo con un anti-disolvente adecuado tal como di-etil-éter. Tal como se ha mencionado antes, la siembra con cristales es una alternativa a la precipitación mediante la adición de un anti-disolvente. 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl existe en formas polimórficas tal como se discutirá más adelante, es decir, una forma α y una forma β . Un polimorfo con el punto de fusión más elevado es el más estable y también tiende a ser el menos soluble. Es una ventaja realizar la siembra en un polimorfo con una baja solubilidad, ya que esto reducirá la cantidad de compuesto que permanece en solución, es decir, mejorará el rendimiento. Se encuentra que el polimorfo con el punto de fusión más elevado, es decir, la forma β , es el menos soluble en disolventes relevantes.

10 Un equivalente de dicho compuesto se suspende en un disolvente tal como acetona junto con aproximadamente 2 equivalentes de una base tal como Na_2CO_3 y 2-3, tal como aproximadamente 2,5 equivalentes de cloroforniato de etilo, para obtener el compuesto

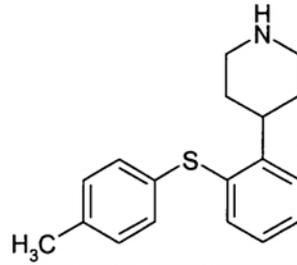


15 Dicho compuesto se elabora mediante la adición de agua y un disolvente tal como tolueno y la recogida de la fase orgánica. El disolvente se separa por completo o en parte mediante destilación, y el residuo resultante se mezcla lentamente con hasta 2-3 tal como aproximadamente 2,5 equivalentes de Et_3SiH en TFA a una temperatura entre alrededor de -10°C y alrededor de -25°C , tal como alrededor de -15°C . Cuando se ha completado la mezcla, se deja que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente para obtener el compuesto

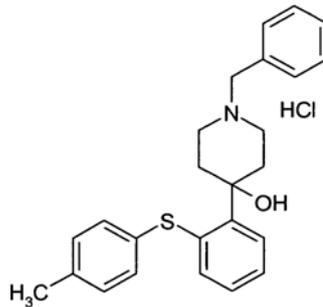


25 compuesto que se elabora mediante separación de fases. Opcionalmente, la fase orgánica que contiene el compuesto se puede someter a reflujo con etanolamina para capturar el cloruro de bencilo liberado. Para conseguir el producto final se añade HBr en ácido acético (1,5-4 equivalentes, tal como aproximadamente 2 equivalentes). Opcionalmente, en esta fase se puede emplear la recristalización adicional del producto. Disolventes adecuados incluyen agua y alcoholes tales como metanol y etanol.

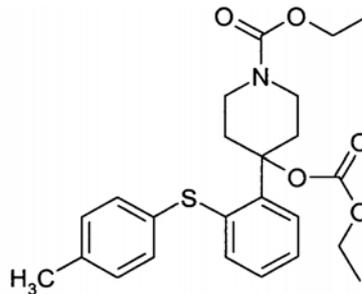
En una realización, la invención proporciona un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula



o sales por adición de ácidos del mismo, comprendiendo el procedimiento las etapas de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



5 con cloroformiato de etilo para obtener un compuesto de la fórmula

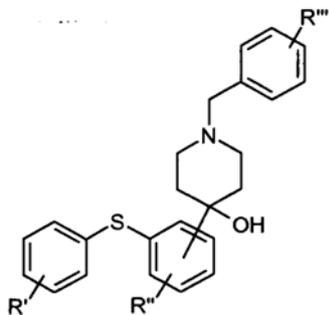


10 compuesto que se hace reaccionar adicionalmente con Et_3SiH y ácido trifluoroacético, seguido de la reacción con un ácido para separar el grupo protector de N-piperidina y, opcionalmente, obtener una sal por adición de ácidos deseada. En particular, la sal por adición del ácido bromhídrico se puede obtener mediante la reacción con ácido bromhídrico en ácido acético para separar el grupo protector de N-piperidina y para obtener la sal deseada en una etapa.

15 Tal como se muestra en los ejemplos, este procedimiento para la fabricación de 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, el HBr tiene un rendimiento global superior al 50%, mientras que el procedimiento de fabricación utilizando carboxi como grupo protector únicamente alcanza un rendimiento alrededor de 25%-45% dependiendo de la temperatura. Experimentos con las reacciones anteriores en la escala de 50-60 kg sugieren que la diferencia en el rendimiento es incluso más acusada a gran escala.

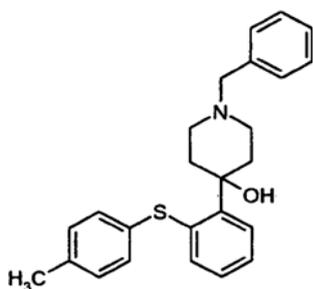
20 Los compuestos que figuran a continuación han demostrado ser compuestos intermedios particularmente útiles en la fabricación [metilfenilsulfanilfenil]piperidinas tales como 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina y sales por adición de ácidos de las mismas.

i)



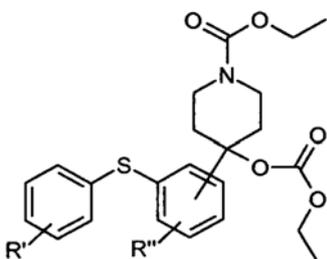
, y sales por adición de ácidos de la misma, en particular 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina

5



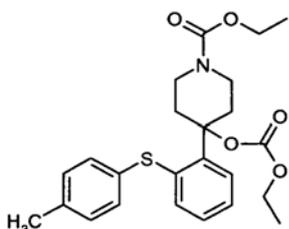
, y sales por adición de ácidos de la misma; y

ii)



, y, en particular, éster etílico del ácido 4-etoxicarboniloxy-4-(2-p-tolilsulfanil)fenil)-piperidina-1-carboxílico

10



En una realización, la invención se refiere al compuesto i) o a sales por adición de ácidos del mismo, o al compuesto ii).

15

En una realización, la invención se refiere a 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl en una forma cristalina, en particular con reflexiones en el XRPD a aproximadamente 4,36, 7,53, 11,51 y 14,08 tales como con un XRPD tal como se muestra en la Figura 1 (la forma α); o con reflexiones en el XRPD a aproximadamente 6,59, 8,33, 12,51 y 13,37 tal como con un XRPD tal como se muestra en la Figura 2 (la forma β). Tal como se muestra en las Figuras 3 y 4, la forma 0020 y la forma β de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl tienen puntos de fusión a alrededor de 170°C y alrededor de 216°C, respectivamente. La forma α se puede obtener mediante cristalización en THF; la forma β se puede obtener mediante cristalización para acetona.

20

25

El uso de los términos “un” y “una” y “el” y “la” y referencias similares en el contexto de describir la invención se han de considerar que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en esta memoria o se contradiga claramente por el contexto.

5 A menos que se indique de otro modo, todos los valores exactos proporcionados en esta memoria son representativos de valores aproximados correspondientes (p. ej. todos los valores exactos a modo de ejemplo proporcionados con respecto a un factor o medición particular se pueden considerar que proporcionan también una medición aproximada correspondiente, modificada por “aproximadamente”, en casos apropiados).

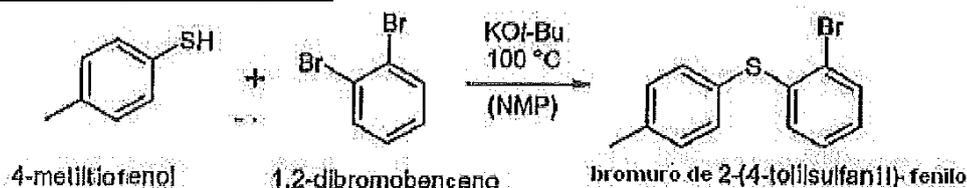
10 La descripción de esta memoria de cualquier aspecto o aspecto de la invención utilizando expresiones tales como “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” o “que contiene” con referencia a un elemento o elementos pretende proporcionar soporte para un aspecto similar o aspecto de la invención que “consiste en”, “consiste esencialmente en” o “comprende sustancialmente” ese elemento o elementos particulares, a menos que se establezca de otro modo o se contradiga claramente por el contexto.

Ejemplos

15 Los puntos de fusión se miden utilizando la calorimetría diferencial de barrido (DSC). El equipo es un DSC-Q1000 de TA-Instruments calibrado a 5°/min para dar el punto de fusión como valor de partida. Aproximadamente 2 mg de muestra se calientan a razón de 5°/min en una bandeja cerrada de forma liberable bajo flujo de nitrógeno.

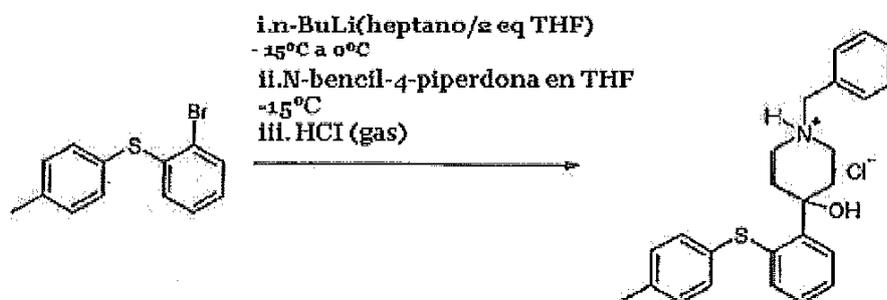
20 Difractogramas de polvo de rayos X se midieron en un difractómetro de rayos X PANalytical X'Pert PRO utilizando radiación CuK_{α1}. Las muestras se midieron en un modo de reflexión en el intervalo 2θ de 5-40° utilizando un detector X'celerator. Los datos de difracción se indican ± 01 (°2θ)

Ejemplo 1 bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo



25 A una disolución agitada de *tert*-butóxido de potasio (75 g, 0,668 mol, 1,1 eq) en *N*-metil-2-pirrolidona (225 mL) se añadió una disolución de 4-metilfenol (78 g, 0,628 mol, 1,0 eq) disuelta en *N*-metil-2-pirrolidona (225 mL). A la mezcla de reacción se añadió luego 1,2-dibromobenceno (73 mL, 605 mol, 1,0 eq); una vez que se hubo completado la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 22 h. (La reacción se vigila mediante HPLC). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron agua (750 mL) y tolueno (375 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno (250 mL). Las fases orgánicas se reunieron y la fase orgánica se concentró mediante destilación en vacío. Una vez se hubo completado la destilación, el residuo se enfrió y se añadió metanol (750 mL). Los disolventes se separaron de la fase orgánica mediante destilación en vacío y se añadió metanol adicional (250 mL). La agitación durante una noche a la temperatura ambiente precipitó bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo que se aisló mediante filtración, se lavó con metanol (260 mL) y se secó en vacío. Rendimiento = 120,8 g.

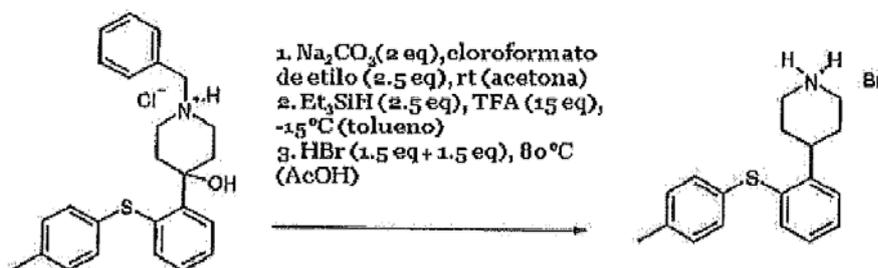
Ejemplo 2 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl



40 Bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo (419 g, 1,5 mol) se disolvió en heptanos (900 mL) y tetrahidrofurano seco (243 mL, 3 mol) y, después de 0,5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta -15°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se añadió *n*-butil-litio en heptanos 2,7 M (583 mL, 1,6 mol), al tiempo que se mantenía la temperatura en el intervalo de -15°C a 0°C. Después de haberse completado la adición, la mezcla de reacción se enfrió hasta alrededor de -15°C antes de añadir una disolución de *N*-bencil-4-piperidona (278 mL, 1,5 mol) en tetrahidrofurano seco (450 mL) a una velocidad tal que la temperatura no ascendiera por encima de -15°C. Una vez que se completó la adición, se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente.

La reacción se enfrió bruscamente con agua (1 L), y se añadieron acetato de etilo (1 L) y disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 M, 300 mL). El pH se mantuvo entre 10 y 12. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 L) y se reunieron las fases orgánicas. Los disolventes se separaron mediante destilación en vacío (temperatura máx. 50°C). Una vez que se completó la destilación, se añadió tetrahidrofurano (2,25 L), y los disolventes se separaron mediante destilación en vacío (temperatura máx. 50°C). Una vez que se hubo completado la destilación, se añadió tetrahidrofurano (2 L). En la disolución se burbujeó gas cloruro de hidrógeno (85 g, 2,33 mol) y el producto precipitó mediante la adición a dietil-éter (9 L) con agitación. El precipitado se separó por filtración y se lavó con dietil-éter (1,2 L) y el precipitado se secó en una estufa de vacío a lo largo de una noche (T = 50°C) para obtener el compuesto del título a 574 g (rendimiento de 90%).

Ejemplo 3 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HBr

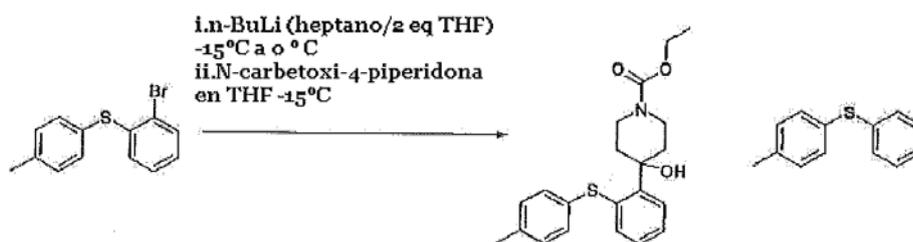


Después de agitar una suspensión de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-piperidina, HCl (426 g, 1 mol) y carbonato de sodio (212 g, 2 mol) en acetona (2 L) durante 1 h, se añadió cloroformiato de etilo (240 mL, 2,5 mol). Después de agitar durante 60 minutos adicionales, se añadieron tolueno (3 L) y agua (3,5 L), y la mezcla de reacción se agitó. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 2 L de disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 M. El disolvente (aprox. 3 L) se separó mediante destilación ($T_{\text{máx. destilación}} = 120^\circ\text{C}$). La disolución resultante se añadió lentamente a una mezcla de ácido trifluoroacético (1,11 L, 15 mol) y trietilsilano (400 mL, 2,5 mol, 2,5 eq) a -15°C . Una vez que se hubo completado la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente antes de añadir agua (4 L) y tolueno (3,5 L). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de separar las fases, la fase orgánica se lavó con agua (3 L) y a la fase orgánica se añadió etanolamina (300 mL, 5 mol). La fase orgánica se sometió a reflujo durante una noche antes de añadir disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 M (2,5 L), y la mezcla se agitó durante 30 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con disolución de cloruro de hidrógeno (1,5 L, 2 M). Los disolventes se separaron por destilación de la fase orgánica a una temperatura máxima de 130°C . A la disolución remanente se añadió bromuro de hidrógeno en ácido acético (350 mL, 5,7 M, 2 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante una noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió bromuro de hidrógeno (350 mL, 5,7 M en ácido acético, 2 mol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 h antes de enfriar hasta la temperatura ambiente. Se añadió dietil-éter (2 L), y la mezcla de reacción se agitó durante una noche antes de separar por filtración el precipitado y se lavó con 1 L de dietil-éter. El precipitado se re-cristalizó en 2-propanol para proporcionar 208 g del compuesto del título (57%).

Ejemplo 4 1-terc-butoxi-carbonil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina a -78°C

Véase el documento WO 03/029232, página 18.

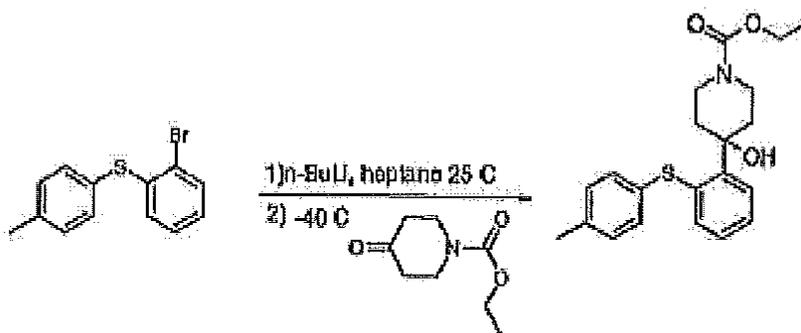
Ejemplo 5 1-carbetoxi-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina a -15°C



Bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo (6,98 g, 25 mmol) se disolvió en heptanos (40 mL) y tetrahidrofurano seco (4,1 mL) y, después de 1,5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió n -

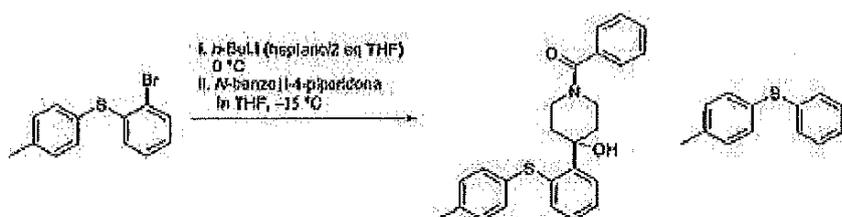
5 butil-litio en heptanos 2,7 M (9,8 mL, 26,5 mmol) a 0°C y, después de 45 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta -15°C. Se añadió una disolución de N-carbetoxi-4-piperidona (3,8 mL, 25 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL), manteniendo la temperatura por debajo de -15°C. Después de haberse completado la adición, se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente. La reacción se enfrió bruscamente con una disolución diluida de cloruro de hidrógeno. Una muestra de la fase orgánica muestra una relación de 1-carbetoxi-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina a 1-metil-4-fenilsulfanil-benceno de 28:58.

Ejemplo 6 1-carbetoxil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina a -40°C



10 En un equipo anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno se agitó una mezcla de bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo (600 g, 2,15 mol) en heptanos (4,5 L) a la temperatura ambiente (25°C). Luego se añadió mediante canulación disolución de *n*-Bu-litio (10 M, 236 mL) en heptano. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta -50°C antes de añadir gota a gota una disolución de carbetoxipiperidona en THF (1,5 L) al tiempo que se mantenía la temperatura por debajo de -40°C. Después de haberse completado la adición, se dejó que la reacción se calentara hasta 0°C antes de añadir HCl diluido (1 L), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Después de haberse completado la adición, la reacción se agitó durante 15 minutos adicionales antes de dejar que se separaran las fases. Las fases se separaron, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 L) y las capas orgánicas se reunieron. La capa orgánica reunida se lavó con disolución de NaCl (al 15%) (1 L), se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó hasta sequedad y se suspendió en dietil-éter (250 mL) durante 30 minutos, se filtró y secó a 40°C en una estufa de vacío. Rendimiento 55-60%.

Ejemplo 7 1-benzoil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina a -15°C



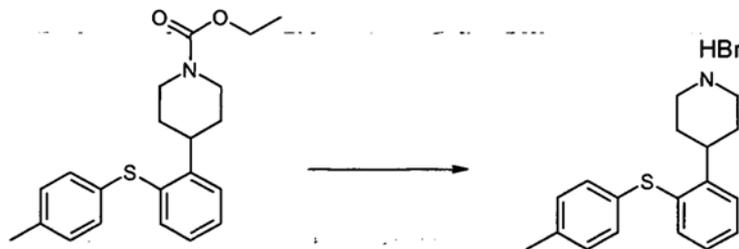
25 Bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo (6,98 g, 25 mmol) se disolvió en heptanos (40 mL) y tetrahidrofurano seco (4,1 mL) y, al cabo de 1,5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. *n*-Butil-litio en heptanos 2,7 M (9,8 mL, 26,5 mmol) se añadió a 0°C y, al cabo de 45 min, la mezcla de reacción se enfrió hasta -15°C. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de *N*-benziloil-4-piperidona (5,08 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano seco (40 mL), manteniendo la temperatura por debajo de -15°C. Después de haberse completado la adición, se dejó que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente, antes de enfriar bruscamente con disolución acuosa diluida de HCl. La HPLC indicó la presencia de 1-metil-4-fenilsulfanil-benceno y una mezcla compleja de compuestos desconocidos.

Ejemplo 8 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina. HBr

35

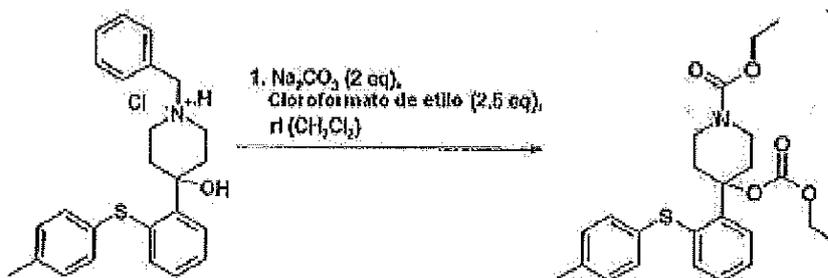


- 5 A una suspensión agitada de 1-carboxi-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina (462 g, 1,244 mol) en trietil-silano (362 g, 3,1 mol) se añadió ácido trifluoroacético (2835 g, 24,9 mol). La mezcla de reacción se calentó luego a 60°C durante 18 h antes de enfriar hasta 0°C. A la disolución enfriada se añadió tolueno (750 mL) y luego agua (750 mL), seguido de agitación durante 20 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción reposara sin agitación durante 60 min, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se re-extrajo con tolueno (750 mL). El tolueno se separó a presión reducida para dar el producto bruto en forma de un aceite.



- 10 El aceite bruto procedente de la etapa previa se calentó en una mezcla de ácido acético y HBr a 80°C (la reacción se completó después de 18 h). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se añadió dietil-éter (800 mL) y se agitó durante 60 minutos adicionales. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con éter frío (300 mL) y se secó en vacío. Rendimiento = 80%

Ejemplo 9 Éster etílico del ácido 4-etoxicarboniloxi-4-(2-p-tolilsulfanil-fenil)-piperidina-1-carboxílico



- 15 Una suspensión de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl (42,6 g, 100 mmol) y carbonato de sodio 21,2 g (200 mmol, 2 eq) en diclorometano (400 mL) se agitó a la temperatura ambiente durante aproximadamente 90 minutos antes de añadir cloroformato de etilo (24 mL, 250 mmol). Después de 60 minutos se añadió agua (400 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó primeramente con HCl acuoso diluido, seguido de una disolución diluida de hidróxido de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, filtró y el disolvente se separó a presión reducida. Se añadió dietil-éter (200 mL) y la mezcla se agitó durante una noche a la temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló mediante filtración, se lavó con dietil-éter (80 mL) y se secó durante una noche en una estufa de vacío a 50°C. Rendimiento = 20,15 g (45%).

25 Datos de RMN

Los siguientes datos de RMN se obtuvieron para los compuestos sintetizados

30 Éster etílico de ácido 4-etoxicarboniloxi-4-(2-p-tolilsulfanil-fenil)-piperidina-1-carboxílico:

¹³C-RMN (d₆-DMSO, 125,8 MHz):

155,0 (s), 152,4 (s), 140,8 (s), 138,3 (s), 135,4 (d), 133,4 (d), 131,19 (d), 130,9 (s), 130,8 (d), 128,5 (d), 127,1 (d), 126,4 (d), 81,9 (s), 63,6 (t), 61,2 (t), aprox. 39,9 (t), 33,4 (t), 21,0 (q), 14,9 (q), 14,5 (q) ppm.

35 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HBr:

¹³C-RMN (D₂O, 125,8 MHz):

145,0 (s), 137,5 (s), 134,3 (s), 132,5 (d), 131,7 (s), 131,5 (d), 130,6 (d), 128,5 (d), 127,9 (d), 126,7 (d), 44,0 (t), 36,7 (d), 29,1 (t), 21,0 (q) ppm.

40 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl

¹³C-RMN (d₆-DMSO, 125,8 MHz):

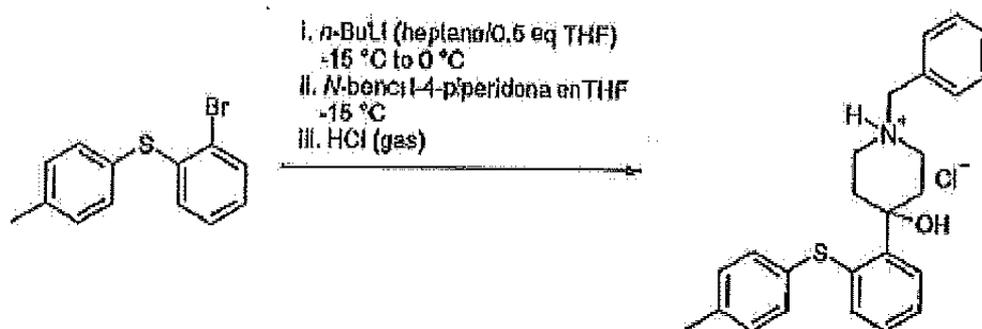
144,7 (s), 138,1 (s), 137,5 (s), 133,8 (d), 132,3 (s), 132,0 (d), 131,6 (d), 130,7 (d), 130,1 (s), 129,8 (d), 129,1 (d), 128,2 (d), 126,0 (d), 125,9 (d), 69,4 (s), 59,1 (t), 47,8 (t), 32,7 (t), 21,1 (q)

45 Bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo:

¹³C-RMN (d₆-DMSO, 125,8 MHz):

139,5 (s), 139,0 (s), 134,4 (d), 133,3 (d), 131,2 (d), 128,8 (d), 128,0 (s), 127,9 (d), 121,6 (s), 21,2 (q).

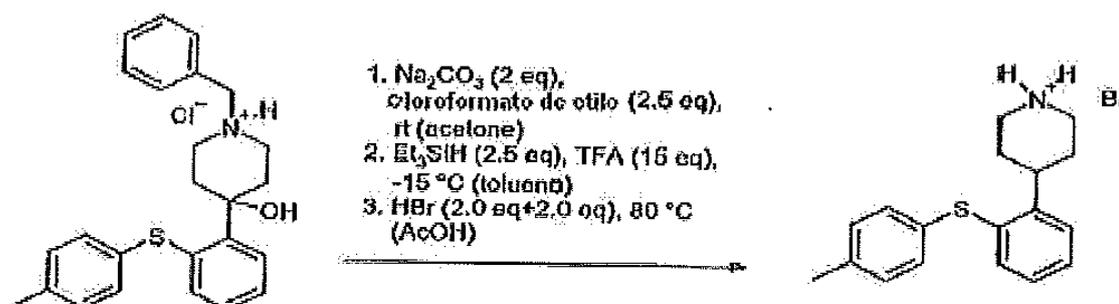
Ejemplo 10 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl



- 5 149,7 kg de bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo (536 mol) se suspendieron en 282 kg de heptano y 19,5 kg de tetrahidrofurano seco (270 mol, 0,5 eq) y la mezcla de reacción se enfrió hasta -15°C . 143,8 kg de *n*-butil-litio al 25% en heptano (561 mol, 1,05 eq) se añadieron a temperaturas entre -15°C y -5°C , tras lo cual la temperatura se hizo descender hasta -15°C . 104,5 kg de N-bencil-4-piperidona (552 mol, 1 eq) disueltos en 79 kg (1096 mol, 2 eq) de tetrahidrofurano seco se añadieron a menos de -15°C y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente.
- 10 Se añadieron 360 L de agua, 320 kg de acetato de etilo y 25 L de disolución acuosa de hidróxido de sodio al 27,7%, las fases se separaron y los disolventes se separaron de la fase orgánica mediante destilación en vacío (temperatura máx. 39°C). Se añadieron 543 L de tetrahidrofurano, y los disolventes se separaron mediante destilación en vacío (temperatura máx. 43°C), tras lo cual se añadieron 541 L de tetrahidrofurano adicionales. A la disolución se añadieron 20,4 kg de gas cloruro de hidrógeno (560 mmo, 1,04 eq) y se añaden cristales de siembra de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl (forma β). El precipitado resultante se separa por filtración y se lava con 271 L de tetrahidrofurano y se seca en un filtro de vacío. (Rendimiento de 83,9%, 98,5% de pureza del área mediante HPLC).

Ejemplo 11 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HBr

20

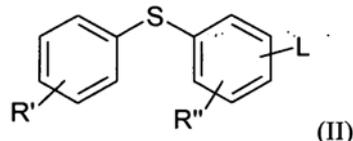


- 25 42,6 g (0,1 mol) de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl y 21,2 g (0,2 mol, 2 eq) de carbonato de sodio se suspendieron en 0,2 L de acetona, y después de agitar durante 1,5 h a la temperatura ambiente, cesa el desprendimiento de gas y se añadieron 24 mL (0,25 mol, 2,5 eq) de cloroformato de etilo, y la reacción se agitó durante una noche. Se añadieron 0,3 L de tolueno y 0,35 L de agua, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 0,2 L de ácido acético acuoso al 20%. La fase orgánica se recogió y se separaron por destilación 0,33 L de disolvente. Se mezclaron 111 mL (1,5 mol, 15 eq) de ácido trifluoroacético y 40 mL (0,25 mol, 2,5 eq) de trietilsilano, y se enfriaron hasta -15°C . La disolución en tolueno se añadió a la mezcla de ácido trifluoroacético/trietilsilano de modo que la temperatura no ascendiera por encima de -15°C , tras lo cual se dejó que la temperatura aumentara hasta la temperatura ambiente. Se añadieron 0,4 L de agua y 0,35 L de tolueno, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 0,3 L de agua. Se añadieron 30 mL (0,5 mol, 5 eq) de 2-etanolamina a la fase orgánica que se sometió a reflujo durante una noche y se lavó con 0,25 L de disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 M. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 75 mL de disolución acuosa de cloruro de hidrógeno 2 M. La fase orgánica se filtró a través de una tela de filtro, los disolventes se separaron por destilación y a la disolución remanente se añadieron 35 mL de bromuro de hidrógeno 5,7 M en ácido acético (0,2 mol, 2 eq). La mezcla se calentó hasta 80°C durante una noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron 35 mL de bromuro de hidrógeno 5,7 M en ácido acético (0,2 mol, 2 eq) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C

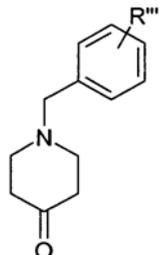
5 durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y los disolventes se separaron por destilación. Se añadieron 50 mL de 2-propanol y 20 mL de ácido acético, y la reacción se sometió a reflujo. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró y lavó con 50 mL de 2-propanol y se secó. El sólido secado se disolvió en 135 mL de agua hirviendo, la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el precipitado resultante se filtró, se lavó con 20 mL de agua y se secó, para dar 27,0 g del compuesto del título (rendimiento del 74%).

REIVINDICACIONES

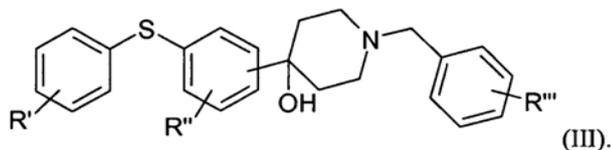
1.- Un procedimiento, en el que un compuesto de fórmula II



5 en donde R' y R'' representan, independientemente, uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilos C₁₋₆ o alquilenos C₂₋₆, y L representa un grupo lábil, se hace reaccionar con una *N*-bencil-4-piperidona, opcionalmente sustituida,

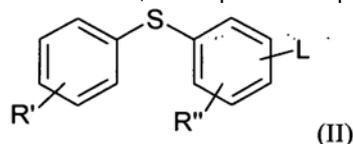


en donde R''' representa hidrógeno u -O-alquilo C₁₋₆, para obtener un compuesto de fórmula III

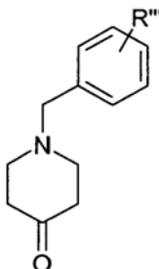


10

2.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un compuesto de fórmula II

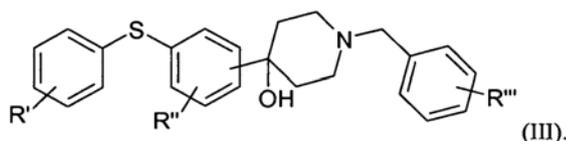


15 en donde R' y R'' representan, independientemente, uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilos C₁₋₆ o alquilenos C₂₋₆, y L representa un grupo lábil, se hace reaccionar con un agente de metalación seleccionado de alquill-litio, alquill-magnesio o magnesio y una *N*-bencil-4-piperidona, opcionalmente sustituida,



en donde R''' representa hidrógeno u -O-alquilo C₁₋₆, a una temperatura entre alrededor de -25°C y alrededor de 5°C, para obtener un compuesto de fórmula III

20



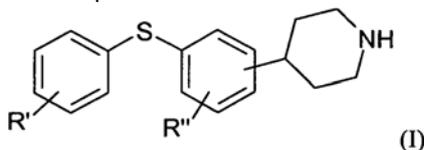
25

3.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R' es 4-metilo y R'' es hidrógeno.

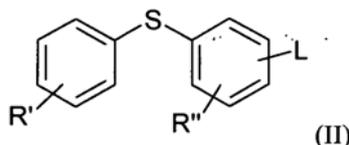
4.- El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R''' es hidrógeno.

5.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que el agente de metalación es *n*-butil-litio.

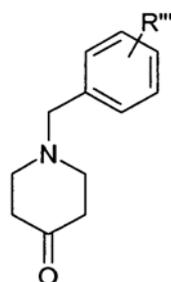
6.- Un procedimiento para la fabricación de compuesto I



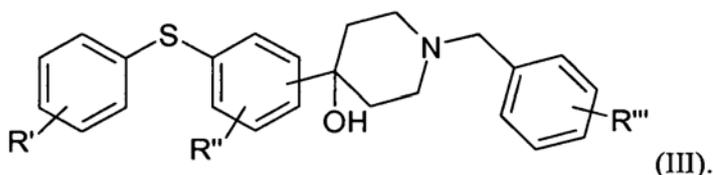
5 y sus sales por adición de ácidos, en donde R' y R'' representan, independientemente, uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilos C₁₋₆ o alquilenos C₂₋₆, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



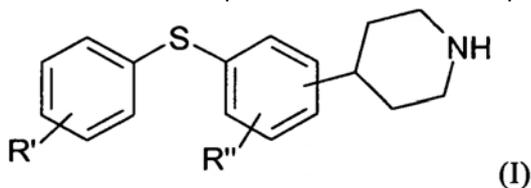
en donde L representa un grupo lábil, con una N-bencil-4-piperidona opcionalmente sustituida



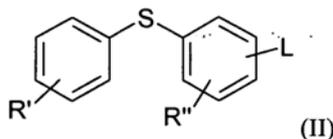
10 en donde R''' representa hidrógeno u -O-alquilo C₁₋₆, para obtener un compuesto de fórmula III



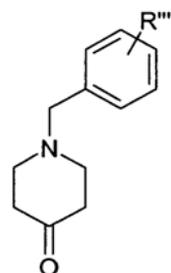
7.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 para la fabricación de compuesto I,



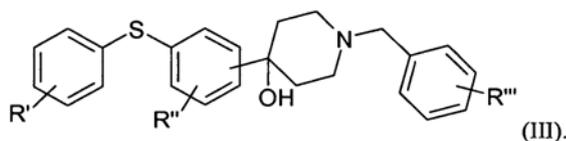
15 y sus sales por adición de ácidos, en donde R' y R'' representan, independientemente, uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilos C₁₋₆ o alquilenos C₂₋₆, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



20 en donde L representa un grupo lábil, con un agente de metalación seleccionado de alquil-litio, alquil-magnesio o magnesio y una N-bencil-4-piperidona, opcionalmente sustituida,



en donde R''' representa hidrógeno u -O-alkilo C₁₋₆, a una temperatura entre -25°C y 5°C, para obtener un compuesto de fórmula III

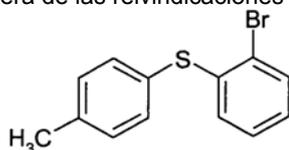


5 8.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en el que R' es 4-metilo y R'' es hidrógeno.

10 9.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en el que R''' es hidrógeno.

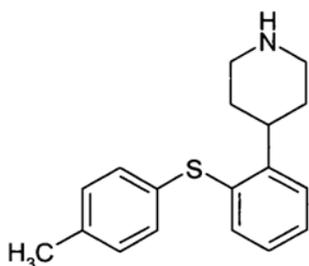
10.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que el agente de metalación es *n*-butil-litio.

11.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-10, en el que el compuesto II es

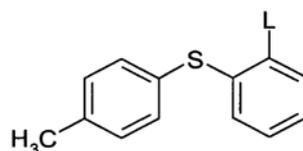


15 12.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-11, en el que dicha sal es la sal de adición del ácido bromhídrico.

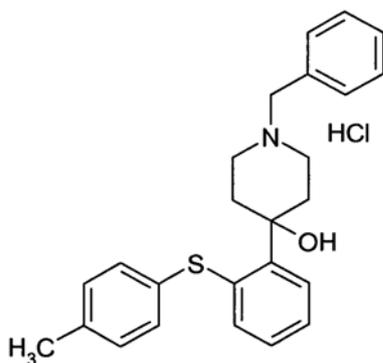
20 13.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto I es



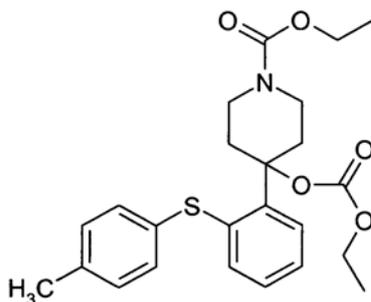
, o sales por adición de ácidos del mismo, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de hacer reaccionar



25 con *n*-butil-litio a una temperatura por debajo de 0°C, seguido de la reacción con *N*-bencil-4-piperidona a una temperatura entre alrededor de 5°C y alrededor de -25°C y HCl para obtener un compuesto de la fórmula



compuesto que se hace reaccionar ulteriormente con cloroformiato de etilo para obtener un compuesto de la fórmula



compuesto que se hace reaccionar ulteriormente con Et_3SiH y ácido trifluoroacético, seguido de la reacción con un ácido para separar el grupo protector de N-piperidina y, opcionalmente, para obtener una sal por adición de ácidos deseada.

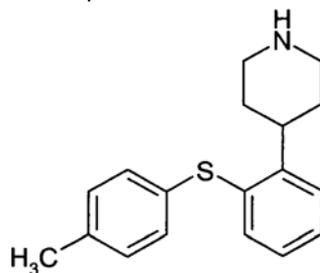
5

14.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que L es Br.

15.- El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-14, en el que dicha sal es la sal por adición del ácido bromhídrico, y en el que el grupo N-protector se separa mediante reacción con ácido bromhídrico en ácido acético.

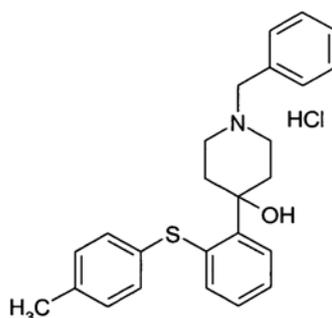
10

16.- Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula

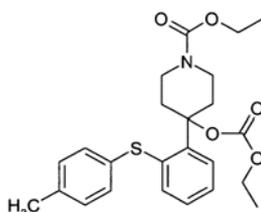


o sales por adición de ácidos del mismo, comprendiendo el procedimiento las etapas de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15



con cloroformiato de etilo para obtener un compuesto de la fórmula



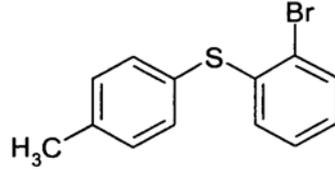
compuesto que se hace reaccionar ulteriormente con Et_3SiH y ácido trifluoroacético, seguido de la reacción con un ácido para separar el grupo protector de N-piperidina y, opcionalmente, para obtener una sal por adición de ácidos deseada.

20

17.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que dicha sal es la sal por adición del ácido bromhídrico, y en el que el grupo N-protector se separa mediante reacción con ácido bromhídrico en ácido acético.

25

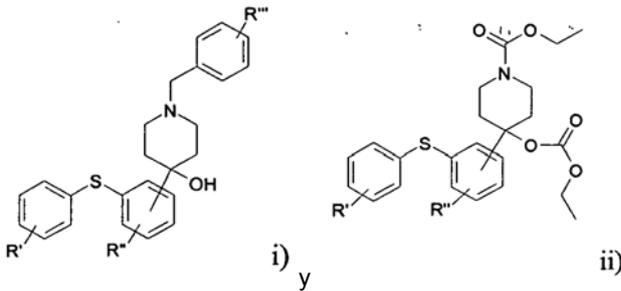
18.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto



se prepara en una etapa inicial en la que 4-metiltiofenol y 2-yodobromobenceno se hacen reaccionar en presencia de una fuente de paladio y un ligando de fosfina bidentado a pH de carácter básico a temperaturas elevadas.

5

19.- Un compuesto de acuerdo con la fórmula i) o ii)



10 en donde R' y R'' representan, independientemente, uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilos C₁₋₆ o alquilenos C₂₋₆, y en donde R''' representa hidrógeno u -O-alquilo C₁₋₆, y sales por adición de ácidos de los mismos.

15 20.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, seleccionado de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina; y éster etílico de ácido 4-etoxicarbonilo-4-(2-p-tolilsulfanil-fenil)-piperidina-1-carboxílico; y sales por adición de ácidos de los mismos.

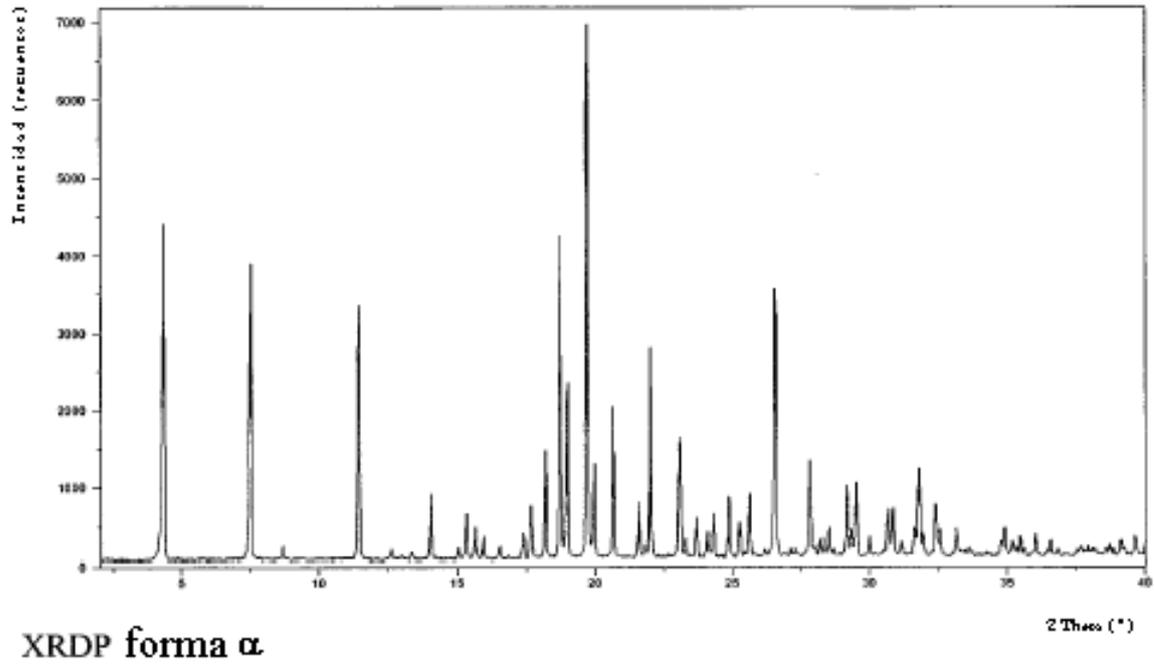


Fig. 1

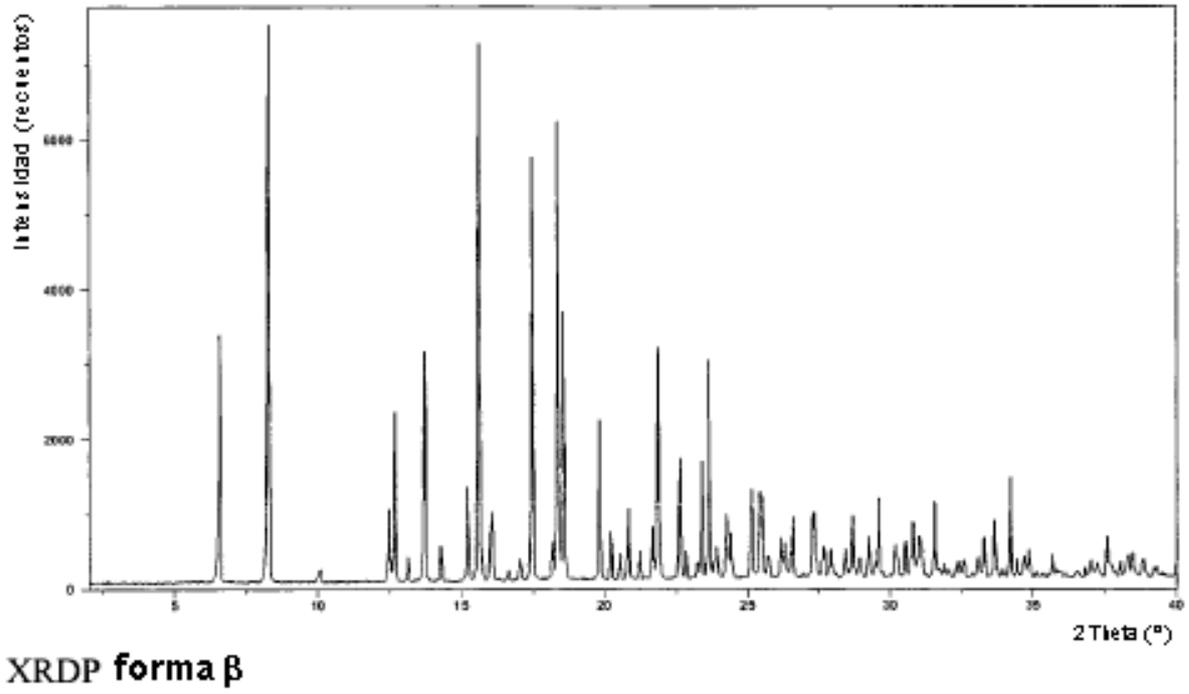
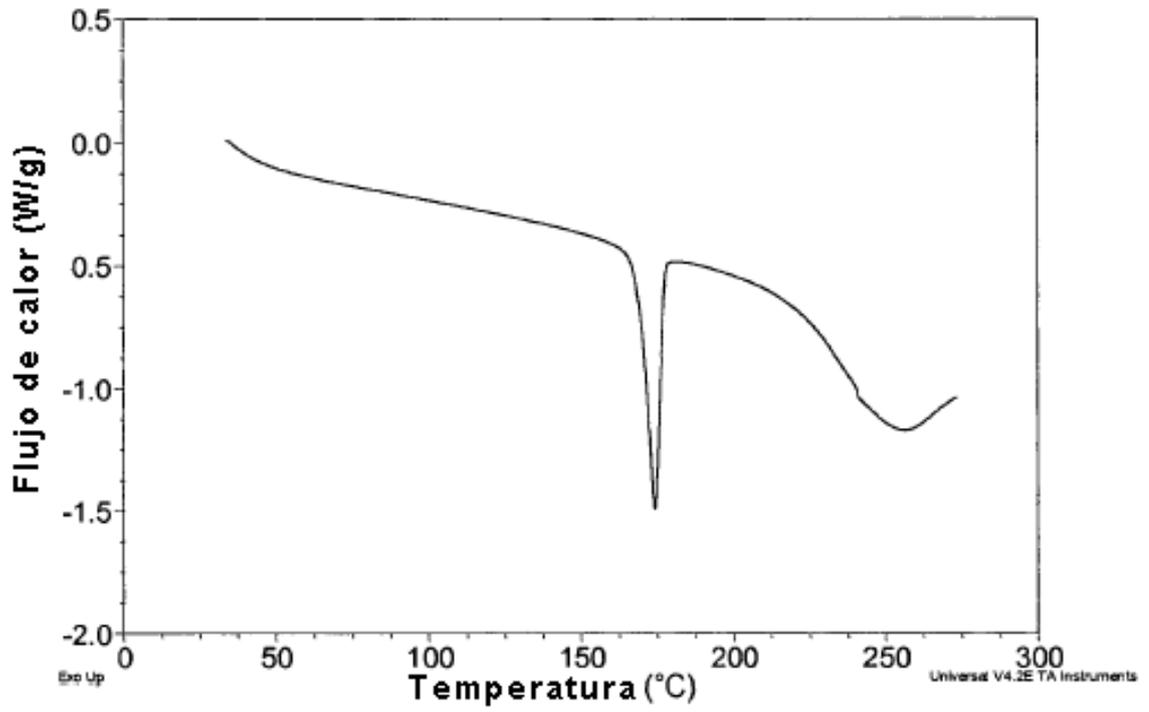
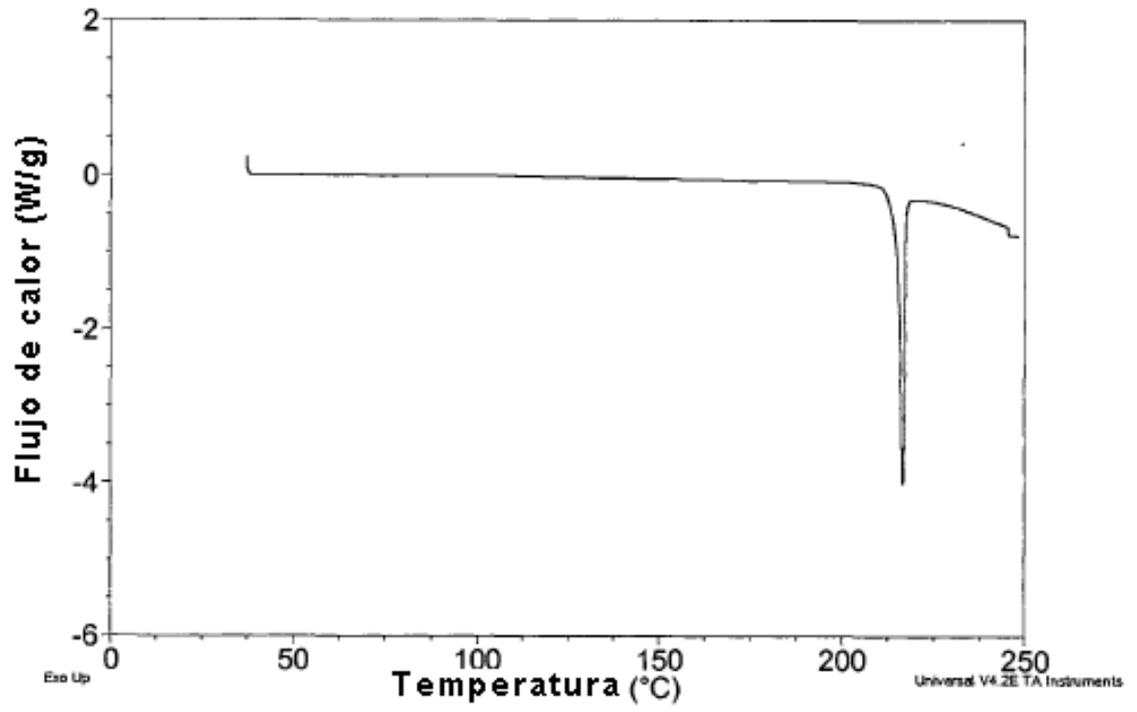


Fig 2



DSC forma α

Fig. 3



DSC forma β

Fig. 4