



Organización y
Institución CSA Ltda



CSA125861

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-108740-00000-0000

Fecha: 2010-09-02 16:51:12 Dep. 2020 DIR.NULVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-108740

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PROCESO PARA LA ELABORACION DE [FENILSULFAMILFENIL]

PIPERIDINAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LINDBECK A/S

DOMICILIO

VALEY, DINAMARCA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-108740- -00000-0000

Fecha: 2010-09-02 16:51:12
Ira. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 95**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **H. LUNDBECK A/S**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca.

Dirección: 9, Ottiliavej,
DK-2500 Valby,
DinamarcaDomicilio: Valby,
Dinamarca**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Michael Harold ROCK**Risbjergvej 28,
DK-2650 Hvidovre,
Dinamarca2. **Sebastian BRANDES**Ringstedvej 53,
DK-4000 Roskilde,
Dinamarca

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/052440Fecha: 02 de marzo de 2009Publicación Internacional No. WO 2009/109541 A1Fecha: 11 de septiembre de 2009

6

Título (54)**PROCESO PARA LA ELABORACIÓN DE [FENILSULFANILFENIL]PIPERIDINAS**

7

Clasificación Internacional (51) C07D/211/052

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK

(32) Fecha

03 de marzo de 2008

(31) Número de Solicitud

PA200800314

9

Comprobante de pago No.: 10-67,889Fecha: 18 de agosto de 2010Comprobante de pago No.: 10-65-124Fecha: 09 de agosto de 2010Comprobante de pago No.: 10-67,818Fecha: 18 de agosto de 2010Comprobante de pago No.: 10-69,570Fecha: 23 de agosto de 2010Comprobante de pago No.: 10-69,571Fecha: 23 de agosto de 2010

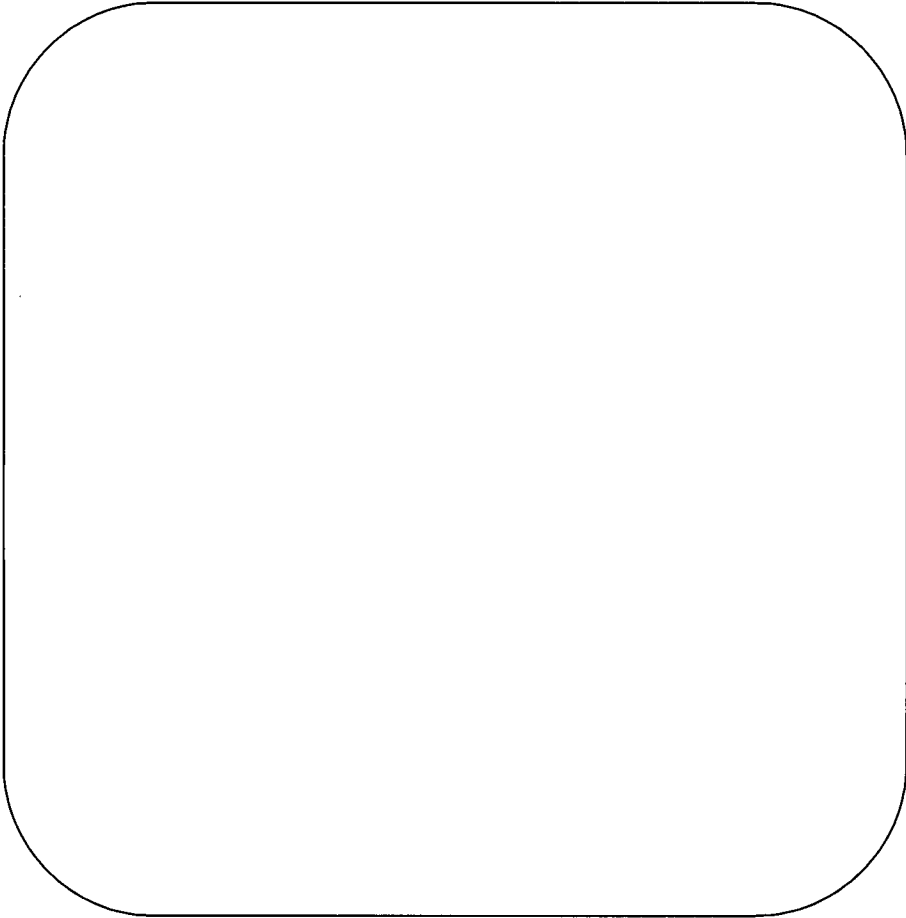
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$260.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Copia auténtica de la Sustitución de poder efectuada a mi favor por el Doctor EMILIO FERRERO.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/109541 A1

Descripción:

Páginas 23 en el idioma original

Páginas 25 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s) 4

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 21929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª 11º 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 21929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª 11º 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment change of name or domicile; voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

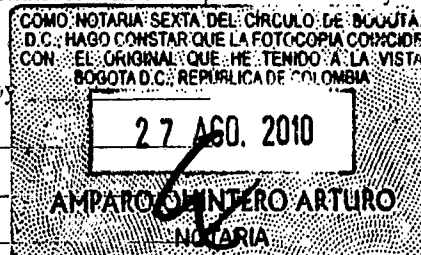
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
11 June 1998

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

Signature
John Meidahl Petersen
Patent Department

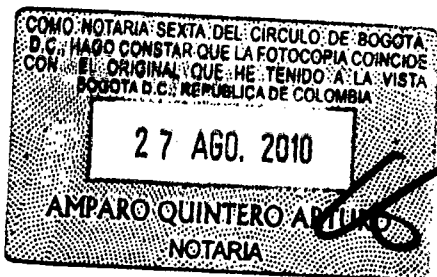


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

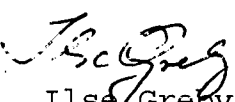
que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

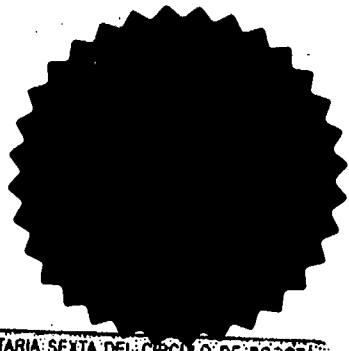
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

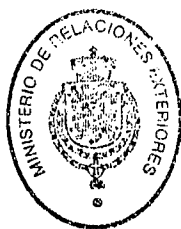
En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.


Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.

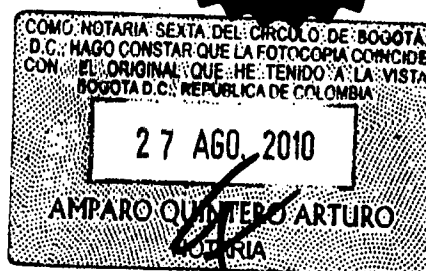


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

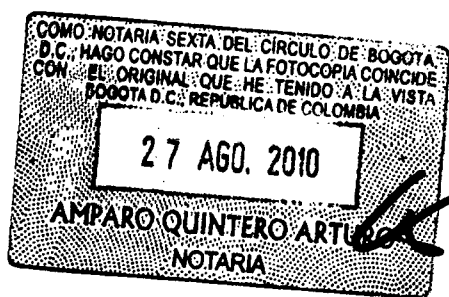
ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 11 JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.


INGRID ELGAARD



Notary public of Denmark





The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.

Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

P. A. SØDEQUIST

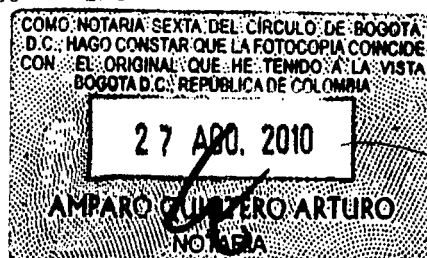
DIRECTOR GENERAL

18 MAI 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

INGEBELG AART



8

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

C E R T I F I C A :

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

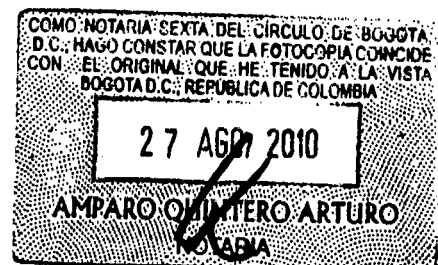
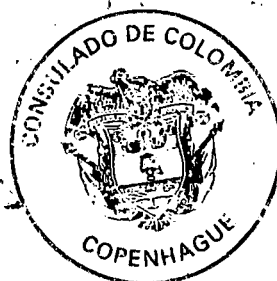
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

051248

Carla Pinzales
CANTINERAS EN EL
CANTINERAS EN EL

NOTARIA
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPÚBLICA DE COLOMBIA

27 AGO. 2010

AMPARO QUINTERO
NOTARIA

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

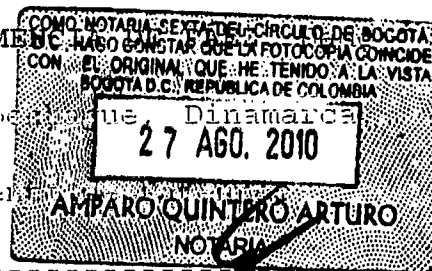
(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual
H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de **GERMÁN CAVELIER**,

GONZALO PERDOMO, **EMILIO FERRERO** y **LUZ CLEMENTE**

y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague,

(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad **H. LUNDBECK A/S** y su representante autorizado **John Meidahn Petersen**, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

EPHVEFVS- OG SELSVABSSTYPELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 23, 1998

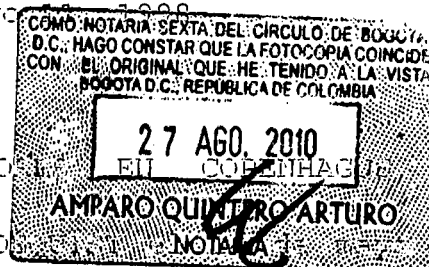
(firmado)

Pia Sodequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SODE

de 1998. (firmado) INGER ELGAARD



N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1998. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

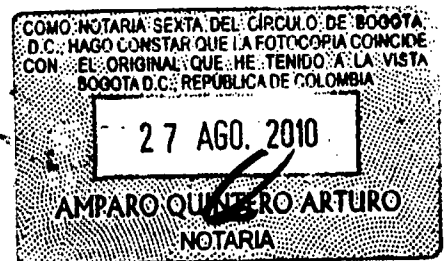
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

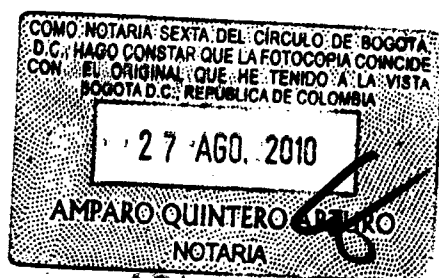
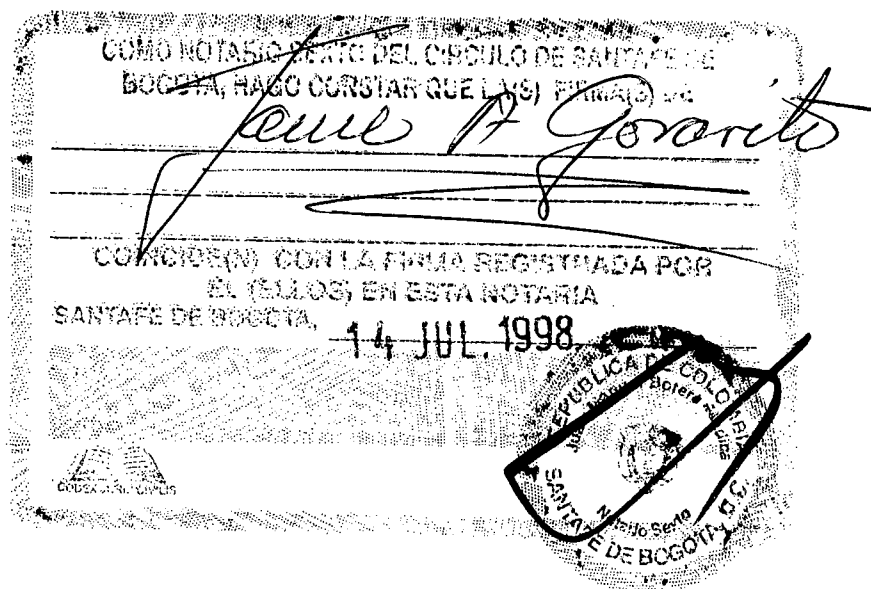
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
Cuya firma aparece en el documento deemplar las funciones indicadas

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA





RECEIVED
2010 AUG 27
NOTARIO SEXTO

2010

RECEIVED
2010 AUG 27
NOTARIO SEXTO

12

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional N° 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

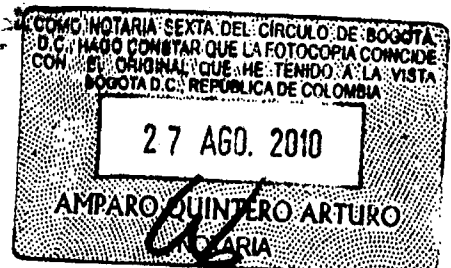
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **H. LUNDBECK A/S**

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

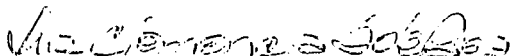


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

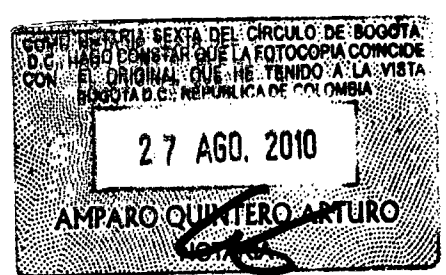
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) *Emilio Tenorio*
Williamson y Luz Clemencia
Suarez de Riez
 Cui(en)za exhibi(eron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 3429
 CC 35456344 TP 23555
 Y declaré(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Tenorio
Luz Clemencia Suárez de Riez



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 September 2009 (11.09.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/109541 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 211/52 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2009/052440
- (22) International Filing Date:
2 March 2009 (02.03.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
PA200800314 3 March 2008 (03.03.2008) DK
61/033,093 3 March 2008 (03.03.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Østiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **ROCK, Michael, Harold** [GE/DK]; Rischjergvej 28, DK-2650 Hvidovre (DK). **BRANDES, Sebastian** [DK/DK]; Ringstedvej 52, DK-4000 Roskilde (DK).
- (74) Common Representative: **H. LUNDBECK A/S**; Corporate Patents, Østiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, QA, RS, RU, SC, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): AFIPO (BW, GH, GM, IE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EurAsian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

WO 2009/109541 A1

(54) Title: PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF [PHENYLSULFANYLPHENYL]PIPERIDINES

(57) Abstract: A process for the manufacture of (un)substituted phenylsulfanylphenyl-piperidines comprising the use of benzyl as N-piperidine protecting group is disclosed.

Process for the manufacture of [phenylsulfanylphenyl]piperidines

Field of the invention

The present invention relates to a process for the manufacture of
5 [phenylsulfanylphenyl]piperidines and salts thereof.

Background of the invention

The international patent applications published as WO 2003/029232 and WO
2007/144006 disclose that the compound 4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]-piperidine
10 has a pharmacological profile encompassing inhibition of the serotonin and noradrenalin
reuptake, inhibition of the serotonin receptors 2A and 3 and adrenergic receptor α_{1A} , and
that said compound and salts thereof may be useful in the treatment of a range of
indications, such as depression, anxiety and pain. Consequently, there is a need for
processes for the manufacture of said compound which are easy, cheap and which provide a
15 high yield.

WO 2003/029323 discloses a process wherein a *tert*-butoxycarbonyl protected
piperidine-4-ol is transformed into an oxalate and then reduced by means of Bu_3SnH to
provide the desired compound after de-protection.

WO 2007/144006 discloses a process wherein ethoxycarbonyl protected piperidine-
20 4-ol is obtained by reacting 2-(4-tolylsulfanyl)-phenyl bromide with *N*-carbethoxy-4-
piperidone, which product is reduced by means of $\text{SiEt}_3\text{H/TFA}$ to provide the desired
compound after de-protection. The process step in which the ethoxycarbonyl protected
piperidine-4-ol is obtained is run at very low temperatures, i.e. -40°C and the reduced
intermediate is difficult to isolate as it does not readily crystallise.

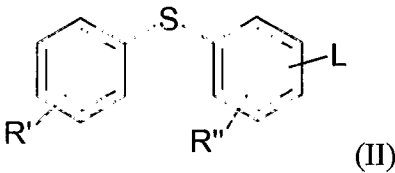
25 WO 01/46147 discloses a method for reducing *N*-protected piperidine-4-ol by
means of $\text{SiEt}_3\text{H/TFA}$.

Summary of the invention

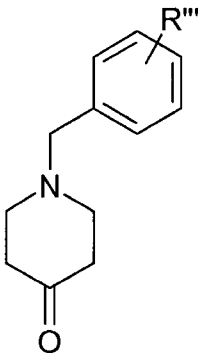
The present inventors have surprisingly found that the use of an optionally
30 substituted benzyl as *N*-piperidine protecting group allows a process to obtain the

protected piperidine-4-ol that runs at higher temperatures, that gives rise to higher overall yields, and that allows for a more easy and convenient isolation and purification of intermediates by crystallisation. Accordingly, in one embodiment, the invention relates to a process wherein a compound of formula II

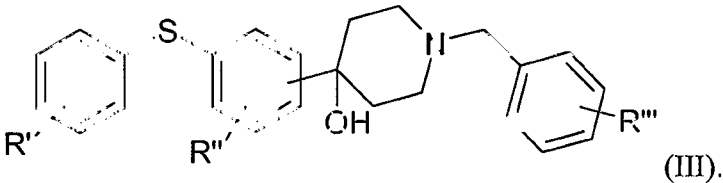
5



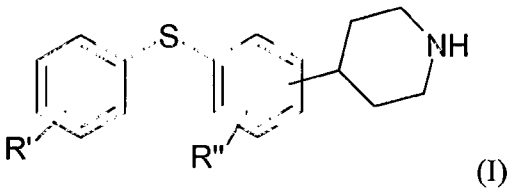
wherein R' and R'' independently represent one, two or three hydrogen, halogen, C₁₋₃-alkyl or C₂₋₆-alkylene and L represents a leaving group is reacted with an optionally substituted N-benzyl-4-piperidone,



10 optionally in the presence of a metallation agent selected from alkyl lithium, alkyl magnesium or magnesium;
wherein R''' represents hydrogen or -O-C₁₋₆-alkyl to obtain a compound of formula III

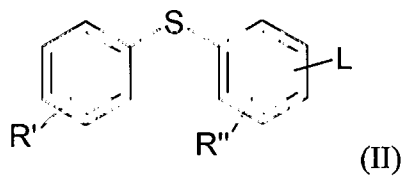


15 In one embodiment, the invention relates to a process for the manufacture of a compound according to formula I

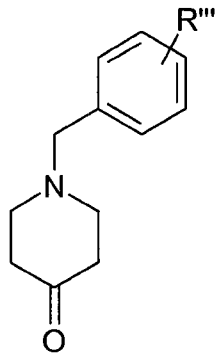


and acid addition salts thereof, said process comprising the step of reacting a compound of formula II

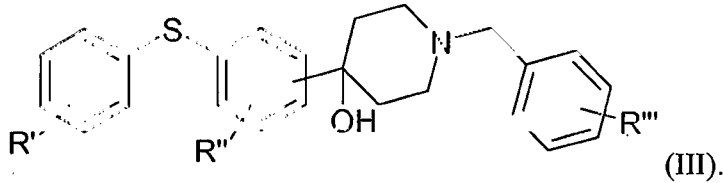
3



with an optionally substituted *N*-benzyl-4-piperidone



optionally in the presence of a metallation agent selected from alkyl lithium, alkyl
5 magnesium or magnesium to obtain a compound of formula III



Figures

Figure 1: X-Ray diffraction Pattern (XRDP) of 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-
10 methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HCl, α -form

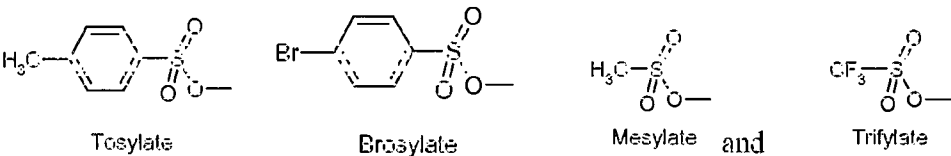
Figure 2: XRDP of 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine,
HCl, β -form

Figure 3: Differential Scanning calorimetric (DSC) of 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-
methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HCl, α -form

15 Figure 4: DSC of 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine,
HCl, β -form

Detailed description of the invention

Leaving groups are also sometimes referred to as nucleofuges, and they are typically corresponding weak bases to strong acids. Examples of leaving groups include halogens, such as Cl, Br, I, and alkyl sulfonates, such as



5 Special mention is made of Br.

In one embodiment, R' and R'' are independently hydrogen or C₁₋₆-alkyl, such as methyl. In particular, R' is methyl and R'' is hydrogen, and in particular R' is methyl in the 4-position. In one embodiment, R' and R'' independently represent one or more hydrogens or halogens, such as fluoro.

10 In one embodiment, R''' is hydrogen or methoxy, and in particular hydrogen.

In one embodiment, the metallation agent is alkyl lithium, such as *n*-butyl lithium or *tert*-butyl lithium, and in particular *n*-butyl lithium.

In one embodiment, the acid addition salt is a pharmaceutically acceptable salt. In one embodiment, said acid addition are salts of acids that are non-toxic. Said salts include

15 salts made from organic acids, such as maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic, bis-methylenesalicylic, methanesulfonic, ethanedisulfonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, malonic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, theophylline acetic acids, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-

20 bromotheophylline. Said salts may also be made from inorganic salts, such as hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric and nitric acids. Special mention is made of the hydrobromic acid addition salt.

In on embodiment, one equivalent of compound II is dissolved in a suitable solvent, such as a hydrocarbon or an ethereal solvent, e.g. heptanes, tetrahydrofuran (THF) or a

25 mixture thereof and cooled to between around -25°C and 5°C, such as between around -10 °C and around -25 °C in a protecting atmosphere, e.g. nitrogen. Typically, between 0.1 and 4 equivalents of THF is used. To this solution is added approximately 1 equivalent of a metallation agent e.g. *n*-butyl lithium dissolved in a solvent such as a hydrocarbon, e.g. heptanes while maintaining the temperature below 0 °C. Upon cooling to a temperature not

higher than around -15°C , an optionally substituted *N*-benzyl-4-piperidone dissolved in a solvent, such as an etheral solvent, e.g. THF is added in an approximately equimolar amount while keeping the temperature below around -15°C . Once the addition is completed, the reaction is allowed to warm to room temperature. The product may be worked up by phase separation using a suitable solvent, such as ethyl acetate and an aqueous basic solution, e.g. NaOH with a pH around 10-12. The solvents are fully or partly removed by vacuum distillation (max temperature $\sim 50^{\circ}\text{C}$). Dissolving the product in a suitable solvent and removing said solvent e.g. by vacuum distillation may be repeated using e.g. THF as solvent. Once distillation is completed a solvent, e.g. THF is added followed by addition of an acid, for instance hydrogen chloride gas is bubbled into the solution, and the product (Compound III) is precipitated by mixing with a suitable anti-solvent, such as di-ethyl ether, and collected. As an alternative to the anti-solvent isolation/purification, seeding with crystals of compound III may be used to precipitate compound III. In order to obtain a good yield, solvents used prior to the phase separation should be dry.

As shown in the examples, the inventors have investigated the above reaction using various protecting groups, i.e. *N*-benzyl-4-piperidone, *N*-carboethoxy-4-piperidone, *N*-*tert*-butoxy-carbonyl-4-piperidone and *N*-benzoyl-4-piperidone and at temperatures ranging from around -15°C to -78°C . Table 1 below summarises the yields obtained

Table 1

Temperature	<i>N</i> -benzyl-4-piperidone	<i>N</i> -carboethoxy-4-piperidone	<i>N</i> - <i>tert</i> -butoxy-carbonyl-4-piperidone	<i>N</i> -benzoyl-4-piperidone
-15°C	90% 84%	$\sim 30\%$ (not isolated)		$\sim 0\%$
-40°C		55-60 %		
-78°C			42%	

It is thus evident that the use of *N*-benzyl-4-piperidone gives rise to a significantly higher yield and allows the reaction to be run at significantly higher temperatures. To run a reaction at -40°C , not to mention at -78°C , compared to at -15°C requires specialised equipment and makes handling more difficult which increases the cost. Another advantage

of using benzyl as protecting group is that it allows for a more convenient isolation and purification of the reaction product through crystallisation. The benzyl protected piperidine acid addition salt readily crystallises whereas the other protected piperidines do not.

Compound II may be prepared by reacting a thiophenol with a suitably substituted benzene, such as an 1,2-dihalogenbenzene in the presence of an inorganic base, such as oxides, e.g. *tert*-butoxide, or Na_2CO_3 .

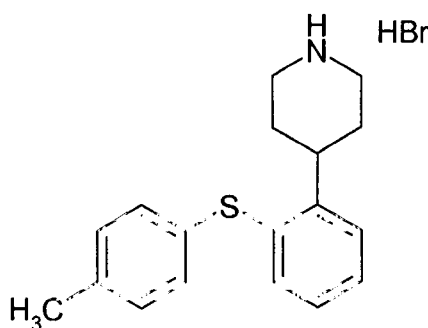
Alternatively, compound II may be obtained in a palladium catalysed reaction between a thiophenol and a phenyl halide [*Advanced Organic Chemistry* (1985) J. March (ed.), 589-590, John Wiley]. As an example, 4-methylthiophenol and 2-iodobromo benzene may be reacted at elevated temperature (e.g. above 80°C , such as above 100°C) in the presence of a Pd source and a bidentate phosphine ligand. Examples of Pd sources include PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{Oac})_2$ and Pd_2dba_2 . Examples of phosphine ligands includes racemic 2,2'-bis-diphenylphosphanyl-[1,1']binaphthalenyl (rac-BINAP), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (DPPF), bis-(2-diphenylphosphinophenyl)ether (DPEphos); dba is dibenzylideneacetone.

In order to obtain the final product, i.e. compound (I) or acid addition salts thereof, compound III is further reacted with an alkyl chloroformate, such as ethylchloro formate followed by reduction with $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{TFA}$. The benzylchloride released may be captured by reaction with ethanolamine. Reaction with an acid in a final step is required to remove the N-piperidine protecting group. Proper selection of said acid will afford a desired acid addition salt of compound (I) directly.

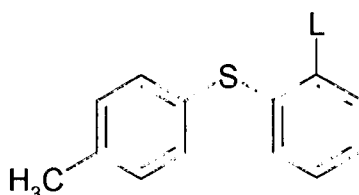
Compound III (1 equivalent) is suspended together with an excess of a base, such as Na_2CO_3 in a solvent, e.g. ketones, acetates, chlorinated alkyls, or aromats, such as acetone or toluene, and 2-3 equivalents of a alkylchloro formate, e.g. ethylchloro formate are added. The product may be isolated by phase separation adding water and a solvent, such as toluene or dichloromethane, and isolating the organic phase upon which the solvent is removed fully or partly, e.g. by distillation. The resulting product is added to a mixture of TFA and Et_3SiH (2-3 equivalents) at a temperature between around -10°C and around -25°C . After the reaction is completed, the mixture is allowed to warm to room temperature, and the product may be isolated by phase separation using water and a solvent, such as toluene or dichloromethane. After removing the solvents, e.g. by distillation, an appropriate

acid, e.g. HBr, is added to remove the protecting carbethoxy group and to obtain the desired acid addition salt in one single step.

In one embodiment, compound I is

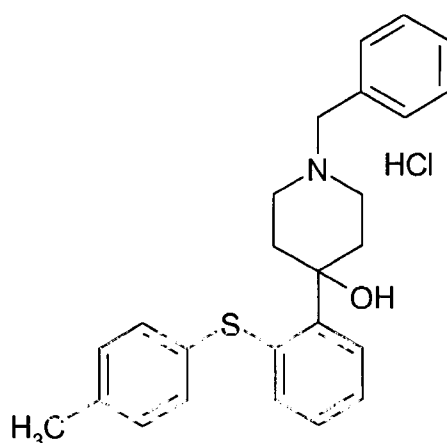


5 which is obtained by dissolving 1 equivalent of



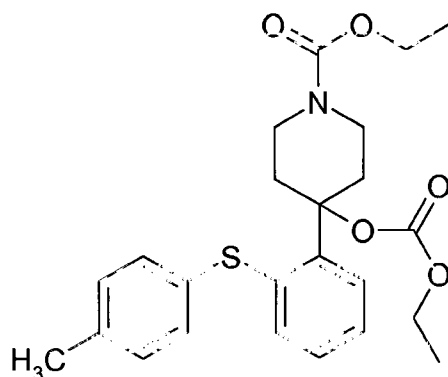
in heptanes and THF (typically 0.1 – 3 equivalents of THF) at a temperature between around 5 °C and around –25 °C, such as between around –10 °C and around –25 °C, such as around –15 °C, upon which *n*-butyl lithium (1-1.5 equivalent) is added while keeping
10 the temperature below 0 °C. Typically, L is Br. Once the addition is completed, the solution is cooled to a temperature between around –10 °C and around –25 °C, such as around –15 °C and approximately an equimolar amount of *N*-benzyl-4-piperidone is added while maintaining the temperature. When addition is completed, the solution is allowed to warm to room temperature.

15 The reaction is quenched with water, and the product is isolated by phase separation using a suitable solvent, such as ethyl acetate and adjusting the pH of the aqueous phase to 10-12, e.g. by NaOH. The solvent is removed or reduced by distillation, and fresh solvent, such as e.g. THF is added and removed one or more times. Fresh solvent is added and hydrogen chloride gas is bubbled into the solution upon which the compound



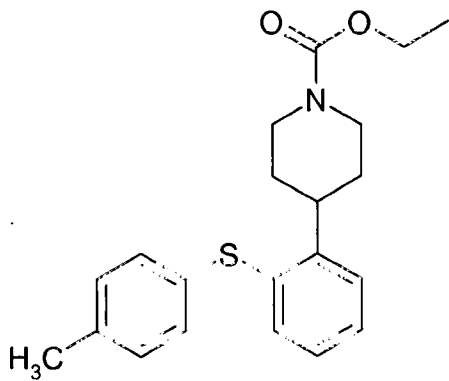
precipitates as crystals after mixing with a suitable anti-solvent, such as di-ethyl ether. As mentioned above, seeding with crystals is an alternative to precipitation by addition of an anti-solvent. 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HCl exists in polymorphic forms as discussed later, i.e. an α - and a β -form. A polymorph with the highest melting point is the most stable and also tends to be the least soluble. It is an advantage to seed with a polymorph with low solubility as this will lower the amount of compound that remains in solution, i.e. improve the yield. The polymorph with the highest melting point, i.e. the β -form, is found to be the least soluble in relevant solvents.

One equivalent of said compound is suspended in a solvent, such as acetone together with approximately 2 equivalents of a base, such as Na_2CO_3 and 2-3, such as approximately 2.5, equivalents of ethyl chloroformate to obtain the compound



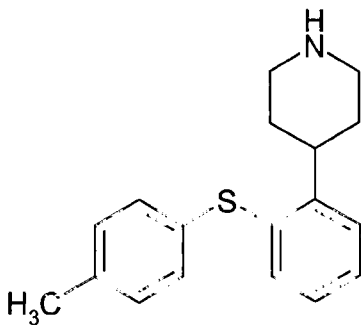
Said compound is worked up by addition of water and a solvent, such as toluene and collection of the organic phase. The solvent is fully or partly removed by distillation and the resulting residue is slowly mixed with to 2-3, such as approximately 2.5, equivalents Et_3SiH in TFA at a temperature between around -10°C and around -25°C , such as around

-15 °C. When mixing is completed, the reaction is allowed to warm to room temperature to obtain the compound

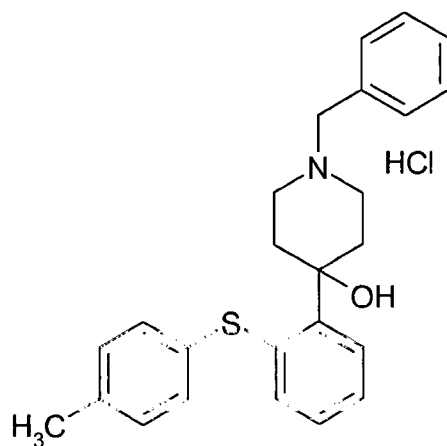


which compound is worked up by phase separation. Optionally, the organic phase which contains the compound may be refluxed with ethanolamine to capture the benzylchloride released. HBr in acetic acid (1.5-4 equivalents, such as approximately 2 equivalents) is added to achieve the final product. Optionally, additional recrystallisation of the product may be applied at this stage. Suitable solvents include water and alcohols, such as methanol and ethanol.

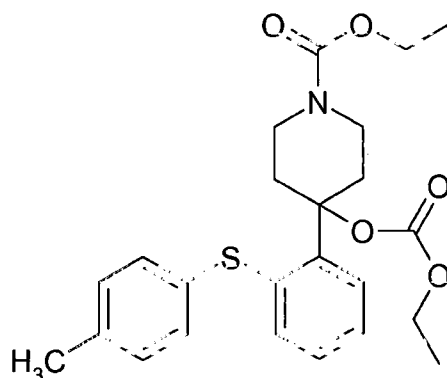
In one embodiment, the invention provides a process for the manufacture of a compound of the formula



or acid addition salts thereof, the process comprising the steps of reacting a compound of the formula



with ethyl chloroformate to obtain a compound of the formula

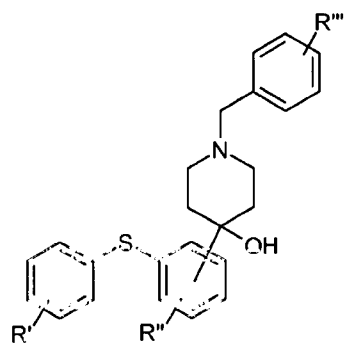


which compound is further reacted with Et_3SiH and trifluoroacetic acid followed by
 5 reaction with an acid to remove the N-piperidine protecting group and optionally to obtain a
 desired acid addition salt. In particular, the hydrobromic acid addition salt can be obtained
 by reaction with hydrobromic acid in acetic acid to remove the N-piperidine protecting
 group and to obtain the desired salt in one step.

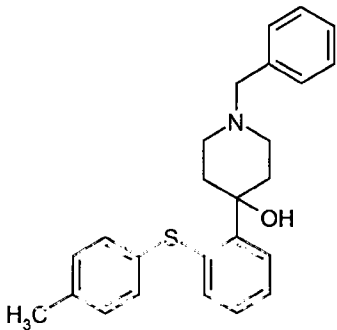
As shown in the examples, this process for the manufacture of 4-[2-(4-
 10 methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HBr has an overall yield of above 50%, whereas
 the manufacturing process using carbethoxy as protecting group only reaches a yield
 around 25%-45% depending on the temperature. Experiments with the above reactions in
 the 50-60 kg scale suggest that the difference in yield is even more pronounced on large
 scale.

15 The below compounds have been shown to be particular useful intermediates in the
 manufacture of [methylphenylsulfanylphenyl]piperidines, such as 4-[2-(4-
 methylphenylsulfanyl)phenyl]-piperidine and acid addition salts thereof.

i)



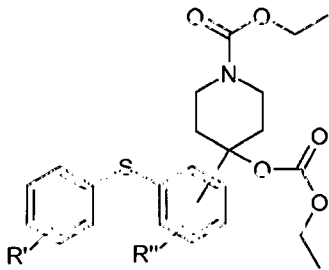
, and acid addition salts thereof, and in particular
1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine



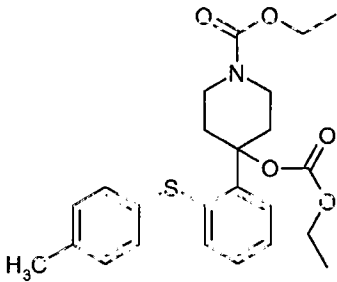
and acid addition salts thereof; and

5

ii)



, and in particular
4-ethoxycarbonyloxy-4-(2-p-tolylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester



10

In one embodiment, the invention relates to compound i) or acid addition salts thereof, or compound ii).

In one embodiment, the invention relates to 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HCl in a crystalline form, in particular with
5 XRPD reflections at approximately 4.36, 7.53, 11.51 and 14.08, such as with a XRPD as shown in Figure 1 (the α -form); or with XRPD reflections at approximately 6.59, 8.33, 12.51 and 13.37, such as with an XRPD as shown in Figure 2 (the β -form). As shown in Figures 3 and 4, the α - and the β -form of 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HCl have melting points at around 170 °C and
10 around 216 °C, respectively. The α -form can be obtained by crystallisation from THF; the β -form by crystallisation for acetone.

All references, including publications, patent applications, and patents, cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety and to the same extent as if each reference were individually and specifically indicated to be incorporated by reference and
15 were set forth in its entirety herein (to the maximum extent permitted by law), regardless of any separately provided incorporation of particular documents made elsewhere herein.

The use of the terms “a” and “an” and “the” and similar referents in the context of describing the invention are to be construed to cover both the singular and the plural, unless
otherwise indicated herein or clearly contradicted by context.

Unless otherwise indicated, all exact values provided herein are representative of
20 corresponding approximate values (e.g., all exact exemplary values provided with respect to a particular factor or measurement can be considered to also provide a corresponding approximate measurement, modified by “about,” where appropriate).

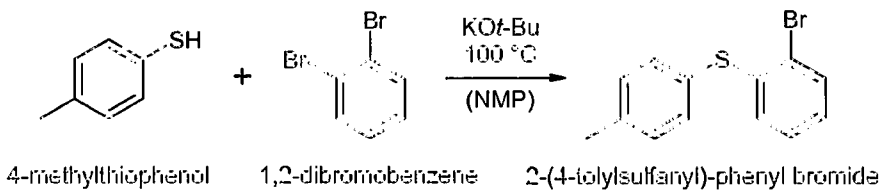
The description herein of any aspect or aspect of the invention using terms such as
25 “comprising”, “having”, “including”, or “containing” with reference to an element or elements is intended to provide support for a similar aspect or aspect of the invention that “consists of”, “consists essentially of”, or “substantially comprises” that particular element or elements, unless otherwise stated or clearly contradicted by context.

Examples

The melting points are measured using Differential Scanning Calorimetry (DSC). The equipment is a TA-Instruments DSC-Q1000 calibrated at 5°/min to give the melting point as onset value. About 2 mg of sample is heated 5°/min in a loosely closed pan under nitrogen flow.

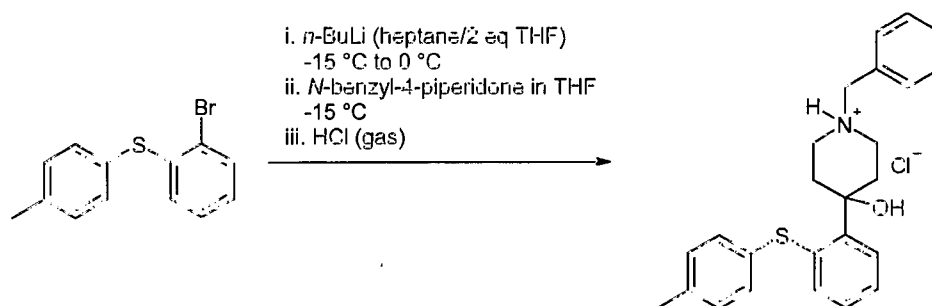
X-Ray powder diffractograms were measured on a PANalytical X'Pert PRO X-Ray Diffractometer using CuK α radiation. The samples were measured in reflection mode in the 2 θ -range 5-40° using an X'celerator detector. Diffraction data are indicated $\pm$ 0.1 (°2 θ)

Example 1 2-(4-tolylsulfanyl)-phenyl bromide



To a stirred solution of potassium *tert*-butoxide (75 g, 0.668 mol, 1.1 eq) in *N*-methyl-2-pyrrolidone (225 mL) a solution of 4-methylthiophenol (78 g, 0.628 mol, 1.0 eq) dissolved in *N*-methyl-2-pyrrolidone (225 mL) was added. To the reaction mixture was then added 1,2-dibromobenzene (73 mL, 605 mol, 1.0 eq); once the addition was complete the reaction mixture was warmed to 100°C and maintained at this temperature for approximately 22 hrs. (The reaction is monitored by HPLC). After cooling to room temperature water (750 mL) and toluene (375 mL) were added, the phases separated, and the water phase extracted with toluene (250 mL). The organic phases were combined and the organic phase was concentrated by vacuum distillation. Once the distillation was complete, the residue was cooled and methanol (750 mL) added. The solvents were removed from the organic phase by vacuum distillation and further methanol (250 mL) added. Stirring over night at room temperature precipitated 2-(4-tolylsulfanyl)-phenyl bromide which was isolated by filtration, washed with methanol (260 mL) and dried in vacuum. Yield = 120.8 g.

Example 2 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HCl

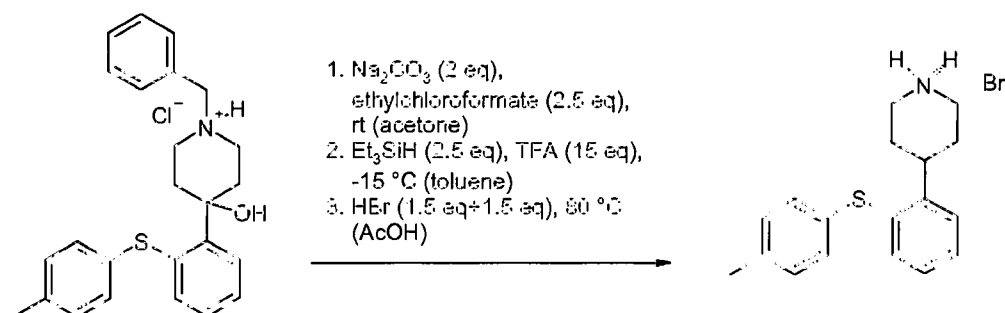


- 5 2-(4-tolylsulfanyl)-phenyl bromide (419 g, 1.5mol) was dissolved in heptanes (900 mL) and dry tetrahydrofuran (243 mL, 3 mol,) and after 0.5 h the reaction mixture was cooled down to -15 °C under an atmosphere of nitrogen. To this mixture was added *n*-butyl lithium in heptanes 2.7 M (583 mL, 1.6 mol) while maintaining the temperature in the range -15 °C to 0 °C. Once the addition was complete the reaction mixture was cooled to
- 10 around -15 °C before a solution of *N*-benzyl-4-piperidone (278 mL, 1.5mol) in dry tetrahydrofuran (450 mL) was added at such a rate that the temperature did not rise above -15 °C. Once the addition was complete the reaction was allowed to warm to room temperature.

The reaction was quenched with water (1 L), and ethyl acetate (1 L) and aqueous

15 sodium hydroxide solution (1 M, 300 mL) added. The pH was maintained between 10 and 12. The phases were separated, the water phase was extracted with ethyl acetate (1 L), and the organic phases combined. The solvents were removed by vacuum distillation (max. temperature 50 °C). Once the distillation was complete, tetrahydrofuran (2.25 L) was added and the solvents removed by vacuum distillation (max. temperature 50 °C). Once the

20 distillation was complete, tetrahydrofuran (2 L) was added. Hydrogen chloride gas (85 g, 2.33 mol,) was bubbled into the solution and the product precipitated by addition to diethyl ether (9 L) with stirring. The precipitate was filtered off and washed with diethyl ether (1.2 L) and the precipitate dried in a vacuum oven over night (T = 50 °C) to obtain the title compound at 574 g (90% yield).

Example 3 4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HBr

5

After stirring a suspension of 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]-piperidine, HCl (426 g, 1 mol) and sodium carbonate (212 g, 2 mol) in acetone (2 L) for 1 hr, ethyl chloroformate (240 mL, 2.5 mol) was added. After stirring for a further 60

10 minutes, toluene (3 L) and water (3.5 L) were added and the reaction mixture stirred. The phases were separated and the organic phase washed with 2 L 2 M aq. hydrogen chloride solution. Solvent (approx 3 L) was removed by distillation ($T_{\text{max distillation}} = 120^\circ\text{C}$). The resulting solution was added slowly to a mixture of trifluoro acetic acid (1.11 L, 15 mol) and triethylsilane (400 mL, 2.5 mol, 2.5 eq) at -15°C . Once the addition was complete the

15 reaction mixture was allowed to warm to room temperature before water (4 L) and toluene (3.5 L) were added. The mixture was stirred for 30 minutes before the phases were separated, the organic phase washed with water (3 L), and ethanolamine (300 mL, 5 mol) added to the organic phase. The organic phase was refluxed over night before 2 M aqueous hydrogen chloride solution (2.5 L) was added and the mixture stirred for 30 min. The

20 phases were separated and the organic phase washed with hydrogen chloride solution (1.5 L, 2 M). The solvents were distilled off the organic phase at a maximum temperature of 130°C . To the remaining solution was added hydrogen bromide in acetic acid (350 mL, 5.7 M, 2 mol,) and the reaction mixture was heated at 80°C over night. The reaction was cooled down to room temperature and hydrogen bromide (350 mL, 5.7 M in acetic acid, 2 mol)

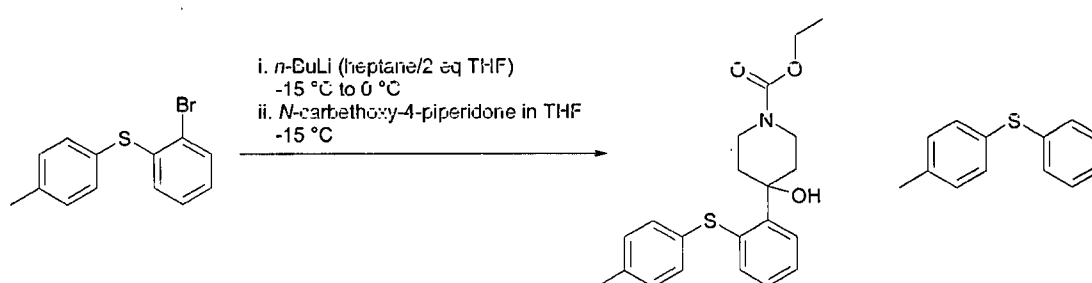
25 added and the reaction mixture warmed at 80°C for 4 hrs before cooling to room temperature. Diethyl ether (2 L) was added, and the reaction mixture stirred over night before the precipitate was filtered off and washed with 1 L diethyl ether. The precipitate was re-crystallised from 2-propanol to yield 208 g of the title compound (57%).

Example 4 1-tert-butoxy-carbonyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenyl-sulfanyl)phenyl]piperidine at -78 °C

See WO 03/029232 page 18.

5

Example 5 1-carbethoxy-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine at -15 °C

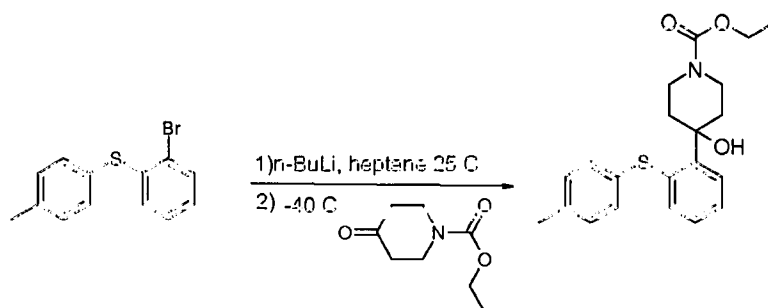


10

2-(4-tolylsulfanyl)-phenyl bromide (6.98 g, 25 mmol) was dissolved in heptanes (40 mL) and dry tetrahydrofuran (4.1 mL) and after 1.5hrs the reaction mixture was cooled down to 0 °C under an atmosphere of nitrogen. *n*-Butyllithium in heptanes 2.7 M (9.8 mL, 26.5 mmol) was added at 0 °C and after 45 min the reaction mixture was cooled to -15 °C. A solution of *N*-carbethoxy-4-piperidone (3.8 mL, 25 mmol) in tetrahydrofuran (15mL) was added maintaining the temperature below -15 °C. Once the addition was complete the reaction was allowed to warm to room temperature. The reaction was quenched with a dilute hydrogen chloride solution. A sample from the organic phase shows a ratio of 1-carbethoxy-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine to 1-methyl-4-phenylsulfanyl-benzene of 28:58.

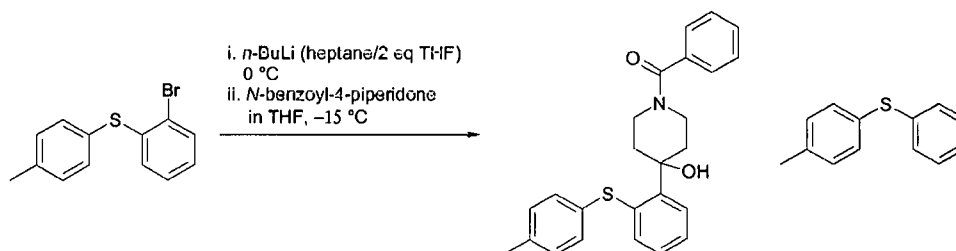
20

Example 6 1-carbethoxy-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine at – 40°C



In anhydrous equipment under a nitrogen atmosphere was stirred a mixture of 2-(4-tolylsulfanyl)-phenyl bromide (600 g, 2.15 mol) in heptanes (4.5 L) at room temperature (25 °C). *n*-Bu-lithium (10 M, 236 mL) solution in heptane was then added by cannulation. After stirring at room temperature for 30 minutes the reaction mixture was cooled to –50 °C before a solution of carbethoxypiperidone in THF (1.5 L) was added dropwise while maintaining the temperature under –40 °C. Once the addition was completed, reaction was allowed to warm to 0 °C before dilute HCl (1 L) was added maintaining the temperature below 10 °C. Once addition was complete reaction was stirred for a further 15 minutes before phases were allowed to separate. Phases were separated, the water layer was extracted with ethyl acetate (1 L) and the organic layers combined. The combined organic layer was washed with NaCl solution (15%) (1 L), dried over magnesium sulphate, evaporated to dryness and slurried in diethyl ether (250 mL) for 30 minutes, filtered and dried at 40 °C in a vacuum oven. Yield 55-60 %.

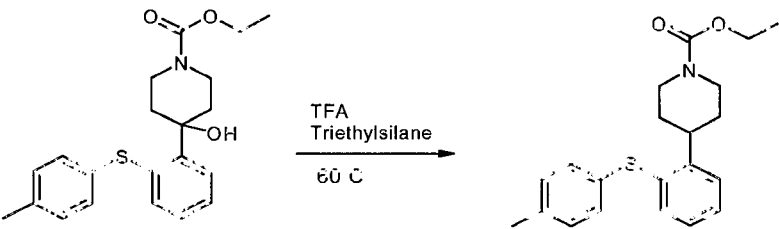
Example 7 1-benzoyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine at – 15°C



2-(4-tolylsulfanyl)-phenyl bromide (6.98 g, 25 mmol) was dissolved in heptanes (40 mL) and dry tetrahydrofuran (4.1 mL) and after 1.5 hrs the reaction mixture was cooled down to

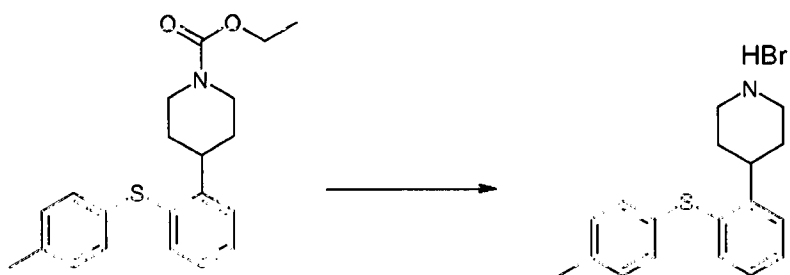
0°C under an atmosphere of nitrogen. *n*-Butyl lithium in heptanes 2.7 M (9.8 mL, 26.5 mmol) was added at 0 °C and after 45 minutes the reaction mixture was cooled to –15 °C. A solution of *N*-benzyloxy-4-piperidone (5.08 g, 25 mmol) in dry tetrahydrofuran (40 mL) was added to the reaction mixture maintaining the temperature below –15 °C. Once the addition was complete the reaction was allowed to warm to room temperature before quenching with dilute aqueous HCl solution. HPLC indicated the presence of 1-methyl-4-phenylsulfanyl-benzene and a complex mixture of unknown compounds.

Example 8 4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HBr



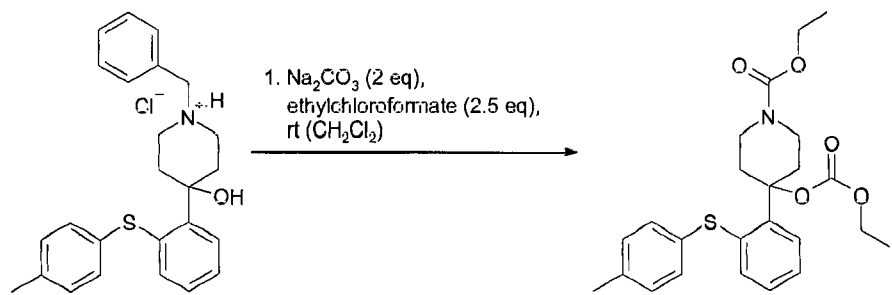
To a stirred suspension of 1-carbethoxy-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)-phenyl]piperidine (462 g, 1.244 mol) in triethyl silane (362 g, 3.1 mol) was added trifluoro acetic acid (2835 g, 24.9 mol). The reaction mixture was then heated at 60 °C for 18 hrs before cooling to 0 °C . To the cooled solution was added toluene (750 mL) and then water (750 mL) followed by stirring for 20 minutes. The reaction mixture was allowed to stand without stirring for 60 min, the organic phase separated, and the water phase re-extracted with toluene (750 ml). The toluene was removed under reduced pressure to give the crude product as an oil.

19



The crude oil from the previous step was warmed in a mixture of acetic acid HBr at 80 °C (Reaction complete after 18 hrs). The reaction mixture was allowed to cool to room temperature and diethyl ether (800 mL) was added and stirred for a further 60 minutes. The product was isolated by filtration, washed with cold ether (300 mL), and dried in vacuo. Yield = 80 %.

Example 9 4-ethoxycarbonyloxy-4-(2-p-tolylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester



A suspension of 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HCl (42.6 g, 100 mmol) and sodium carbonate 21.2 g (200 mmol, 2 eq) in dichloromethane (400 mL) was stirred at room temperature for approximately 90 minutes before ethyl chloroformate (24mL, 250 mmol) was added. After 60 minutes water (400 mL) was added and the phases separated. The organic phase was washed with first dilute aqueous HCl, followed by a dilute sodium hydroxide solution and brine. The organic phase was dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed under reduced pressure. Diethyl ether (200 mL) was added and the mixture stirred overnight at room temperature. The title compound was isolated by filtration, washed with diethyl ether (80 mL) and dried over night in a vacuum oven at 50 °C Yield = 20.15 g (45%).

NMR data

The following NMR data were obtained for the synthesised compounds

4-ethoxycarbonyloxy-4-(2-p-tolylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester:

¹³C-NMR (d⁶-DMSO, 125.8 MHz): 155.0 (s), 152.4 (s), 140.8 (s), 138.3 (s), 135.4 (s), 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), ca. 39.9 (t), 33.4 (t), 21.0 (q), 14.9 (q), 14.5 (q) ppm.

4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HBr:

¹³C-NMR (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.

1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HCl:

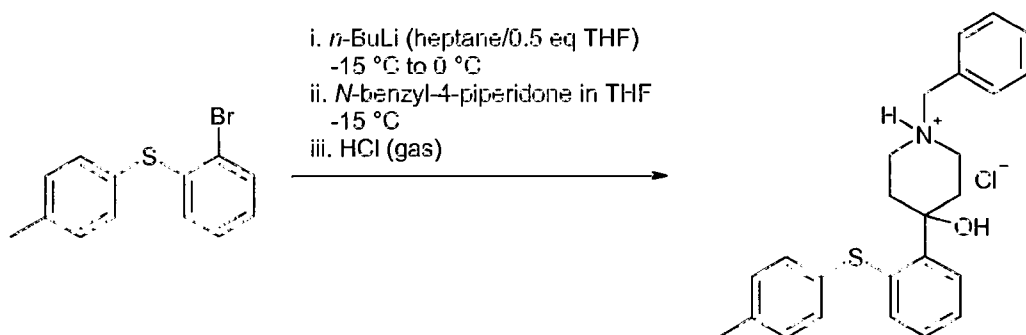
¹³C-NMR (d⁶-DMSO, 125.8 MHz):

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).

- 5 2-(4-tolylsulfanyl)-phenyl bromide:
¹³C-NMR (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).

10

Example 10 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HCl



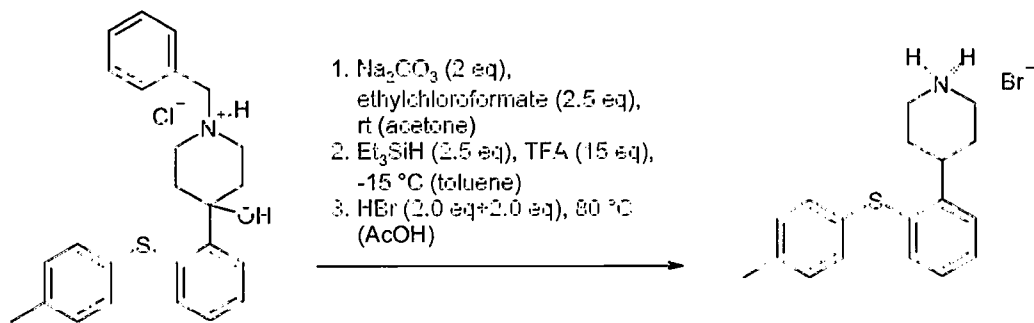
15

- 149.7 kg 2-(4-tolylsulfanyl)-phenyl bromide (536 mol) was suspended in 282 kg heptane and 19.5 kg dry tetrahydrofuran (270 mol, 0.5 eq) and the reaction mixture was cooled down to -15 °C. 143.8 kg 25% *n*-butyl lithium in heptane (561 mol, 1.05 eq) was added at temperatures between -15 °C to -5 °C following which the temperature was lowered to -15 °C. 104.5 kg *N*-benzyl-4-piperidone (552 mol, 1 eq) dissolved in 79 kg (1096 mol, 2 eq) dry tetrahydrofuran was added at below -15 °C, and the reaction was allowed to come to room temperature. 360 L water, 320 kg ethyl acetate and 25 L 27.7% aq. sodium hydroxide solution were added, the phases separated, and solvents removed from the organic phase by vacuum distillation (max. temperature 39 °C). 543 L tetrahydrofuran was added, and solvents removed by vacuum distillation (max. temperature 43 °C), following which additional 541 L tetrahydrofuran was added. 20.4 kg hydrogen chloride gas (560 mmol, 1.04 eq) is added to the solution, and seeding crystals of 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HCl (β-form) are added. The resulting precipitate

is filtered off and washed with 271 L tetrahydrofuran and dried on a vacuum filter. (83.9% yield, 98.5% area purity by HPLC).

Example 11 4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HBr

5



10

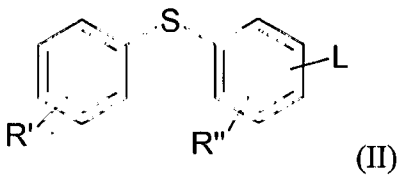
42.6 g (0.1 mol) 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine, HCl and 21.2 g (0.2 mol, 2 eq) sodium carbonate were suspended in 0.2 L acetone, and after stirring for 1.5 h at room temperature the gas evolution ceases and 24 mL (0.25 mol, 2.5 eq) ethyl chloroformate was added and the reaction was stirred over night. 0.3 L toluene and 0.35 L water were added and the phases were separated. The organic phase was washed with 0.2 L 20% aq. acetic acid. The organic phase was collected and 0.33 L solvent distilled off. 111 mL (1.5 mol, 15 eq) trifluoro acetic acid and 40 mL (0.25 mol, 2.5 eq) triethylsilane were mixed and cooled down to $-15\text{ }^\circ\text{C}$. The toluene solution was added to the trifluoro acetic acid/triethylsilane mixture so that the temperature does not rise above $-15\text{ }^\circ\text{C}$, after which the temperature is allowed to increase to room temperature. 0.4 L water and 0.35 L toluene were added, the phases separated, and the organic phase washed with 0.3 L water. 30 mL (0.5 mol, 5 eq) 2-ethanolamine was added to the organic phase which was refluxed over night, and washed with 0.25 L 2 M aq. hydrogen chloride solution. The phases were separated and the organic phase washed with 75 mL 2 M aq. hydrogen chloride solution. The organic phase was filtered over a filter cloth, the solvents distilled off, and to the remaining solution was added 35 mL 5.7 M hydrogen bromide in acetic acid (0.2 mol, 2 eq). The mixture was heated to $80\text{ }^\circ\text{C}$ over night. The reaction was cooled to room temperature, 35 mL 5.7 M hydrogen bromide in acetic acid (0.2 mol, 2 eq) added, and

25

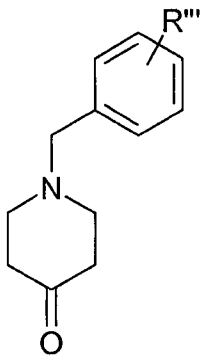
the reaction mixture warmed at 80 °C for 4 h. The reaction mixture was cooled to room temperature, and the solvents distilled off. 50 mL 2-propanol and 20 mL acetic acid were added and the reaction refluxed. The mixture was allowed to cool to room temperature, and the resulting precipitate filtered and washed with 50 mL 2-propanol and dried. The dried
5 solid was dissolved in 135 mL boiling water, the mixture allowed to cool to room temperature, and the resulting precipitate was filtered, washed with 20 mL water and dried to give 27.0 g of the title compound (74% yield).

Claims

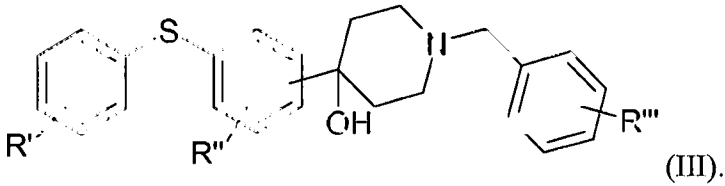
1. A process wherein a compound of formula II



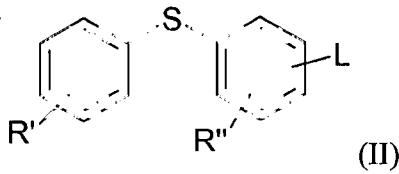
wherein R' and R'' independently represent one, two or three hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl or C₂₋₆-alkylene and L represents a leaving group is reacted with an optionally substituted N-benzyl-4-piperidone



wherein R''' represents hydrogen or -O-C₁₋₆-alkyl, to obtain a compound of formula III

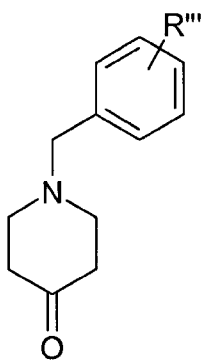


2. The process according to claim 1, wherein a compound of formula II

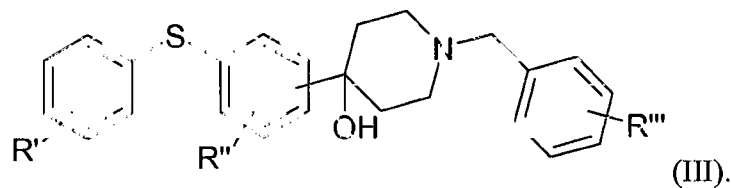


wherein R' and R'' independently represent one, two or three hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl or C₂₋₆-alkylene and L represents a leaving group is reacted with a metallation agent selected from alkyl lithium, alkyl magnesium or magnesium and an optionally substituted N-benzyl-4-piperidone

25



wherein R''' represents hydrogen or -O-C₁₋₃-alkyl, at a temperature between around -25 °C and around 5 °C to obtain a compound of formula III



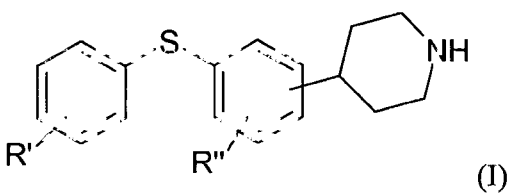
5

3. The process according to any of claims 1-2, wherein R' is 4-methyl and R'' is hydrogen.

10 4. The process according to any one of claims 1-3, wherein R''' is hydrogen.

5. The process according to any of claims 2-4, wherein the metallation agent is *n*-butyl lithium.

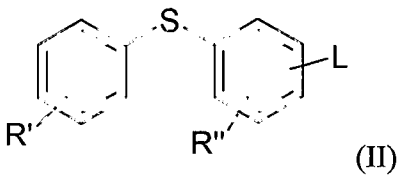
6. A process for the manufacture of compound I



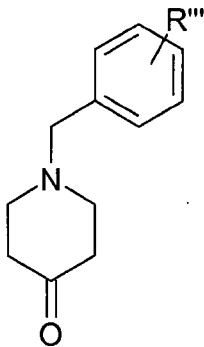
15

and acid addition salts thereof, wherein R' and R'' independently represent one, two or three hydrogen, halogen, C₁₋₃-alkyl or C₂₋₃-alkylene, said process comprising the steps of reacting a compound of formula II

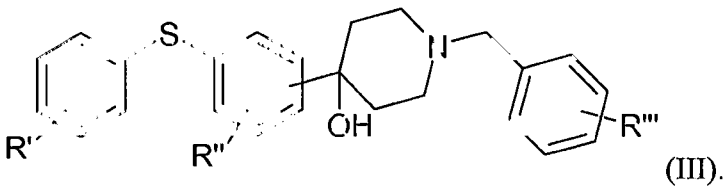
26



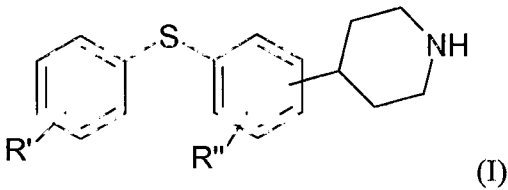
wherein L represents a leaving group, with an optionally substituted *N*-benzyl-4-piperidone



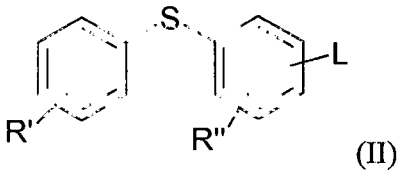
wherein R''' represents hydrogen or O-C₁₋₃-alkyl, to obtain a compound of formula III



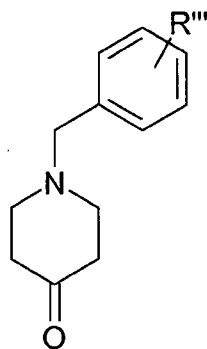
7. The process according to claim 6 for the manufacture of compound I



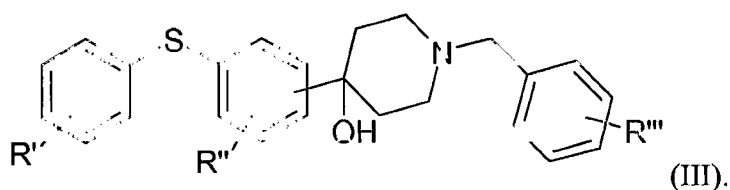
and acid addition salts thereof, wherein R' and R'' independently represent one, two or three hydrogen, halogen, C₁₋₃-alkyl or C₂₋₃-alkylene, said process comprising the steps of reacting a compound of formula II



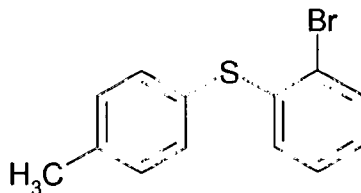
wherein L represents a leaving group, with a metallation agent selected from alkyl lithium, alkyl magnesium or magnesium and an optionally substituted *N*-benzyl-4-piperidone



- wherein R''' represents hydrogen or O-C₁₋₆-alkyl, at a temperature between -25 °C and 5 °C to obtain a compound of formula III

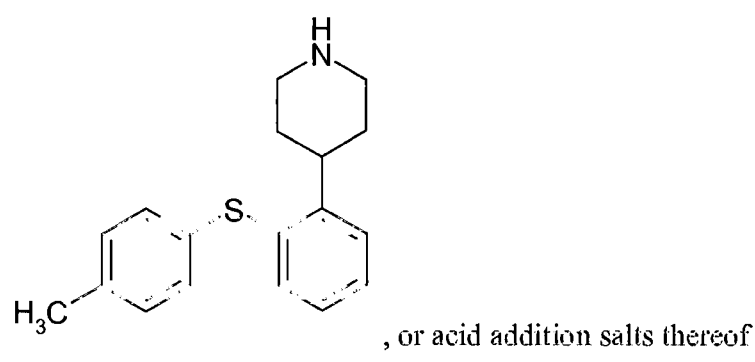


8. The process according to any of claims 6-7, wherein R' is 4-methyl and R'' is hydrogen.
9. The process according to any of claims 6-8, wherein R''' is hydrogen.
10. The process according to any of claims 7-9, wherein the metallation agent is *n*-butyl lithium
11. The process according to any of claims 6-10, wherein compound II is

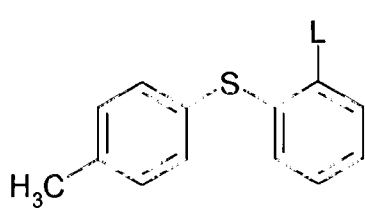


12. The process according to any of claims 6-11, wherein said salt is the hydrobromic acid addition salt.

13. The process according to claim 6, wherein compound I is

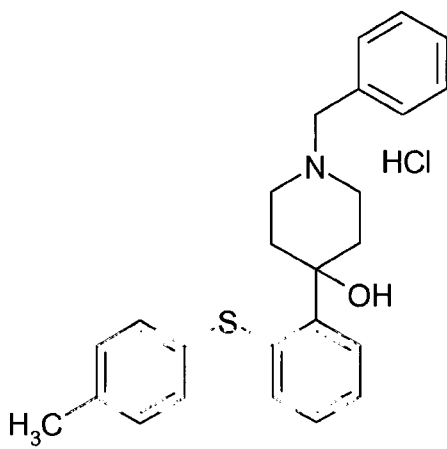


said process comprising the steps of reacting

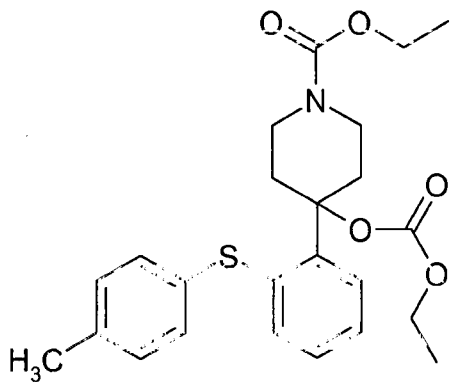


5

with *n*-butyl lithium at a temperature below 0 °C followed by reaction with N-benzyl-4-piperidone at a temperature between around 5°C and around -25 °C and HCl to obtain a compound of the formula



10 which compound is further reacted with ethyl chloroformate to obtain a compound of the formula



which compound is further reacted with Et₃SiH and trifluoro acetic acid followed by reaction with an acid to remove the N-piperidine protecting group and optionally to obtain a desired acid addition salt.

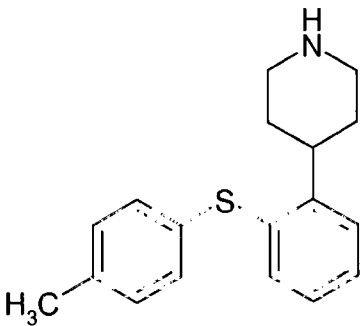
5

14. The process according to claim 13, wherein L is Br.

15. The process according to any of claims 13-14, wherein said salt is the hydrobromic acid addition salt and wherein the N-protecting group is removed by reaction with hydrobromic acid in acetic acid.

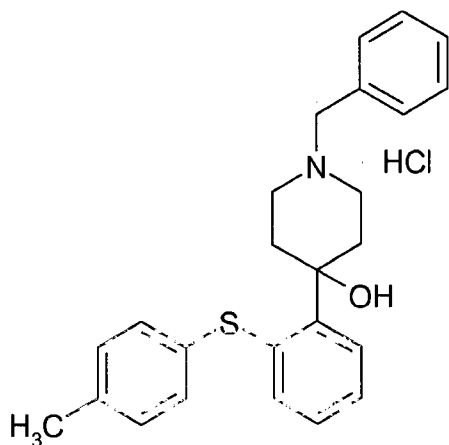
10

16. A process for the manufacture of a compound of the formula

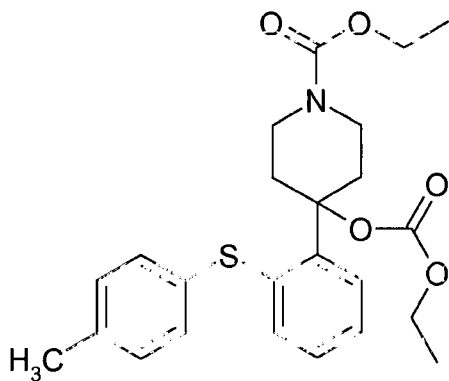


or acid addition salts thereof, the process comprising the steps of reacting a compound of the formula

15



with ethyl chloroformate to obtain a compound of the formula

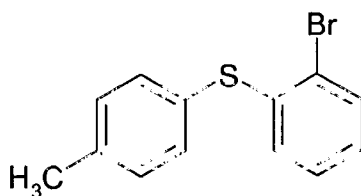


which compound is further reacted with Et_3SiH and trifluoro acetic acid followed by

- 5 reaction with an acid to remove the N-piperidine protecting group and optionally to obtain a desired acid addition salt.

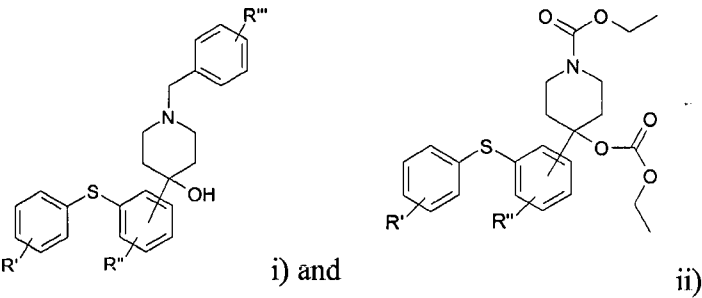
17. The process according to claim 16, wherein said salt is the hydrobromic acid
10 addition salt and wherein the N-protecting group is removed by reaction with hydrobromic acid in acetic acid.

18. The process according to claim 14, wherein the compound



Is prepared in an initial step in which 4-methylthiophenol and 2-iodobromobenzene are reacted in the presence of palladium source and a bidentate phosphine ligand at basic pH at elevated temperatures.

5 19. A compound according to formula i) or ii)

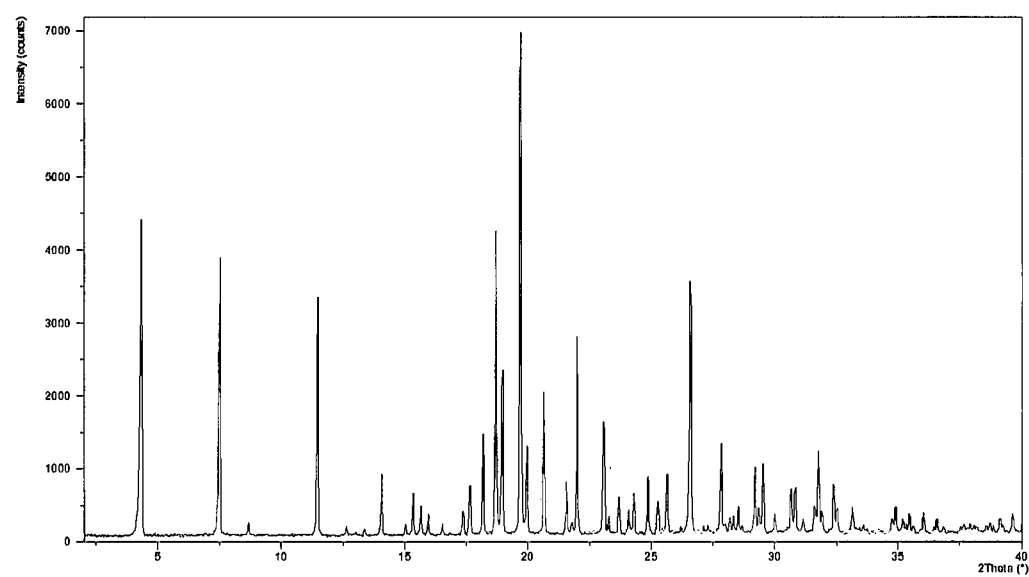


wherein R' and R'' independently represent one, two or three hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl or C₂₋₆-alkylene, and acid addition salts thereof.

20. The compound according to claim 19 selected from

- 10 1-benzyl-4-hydroxy-4-[2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl]piperidine; and
 4-ethoxycarbonyloxy-4-(2-p-tolylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester;
 and acid addition salts thereof.

1/4



XRDP α-form

Fig. 1

2/4

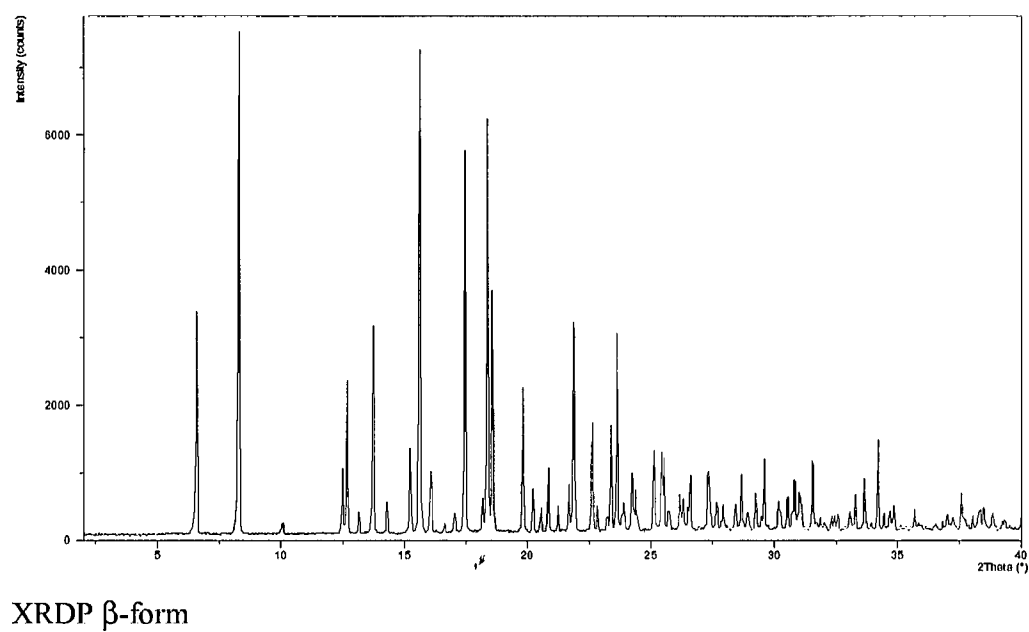
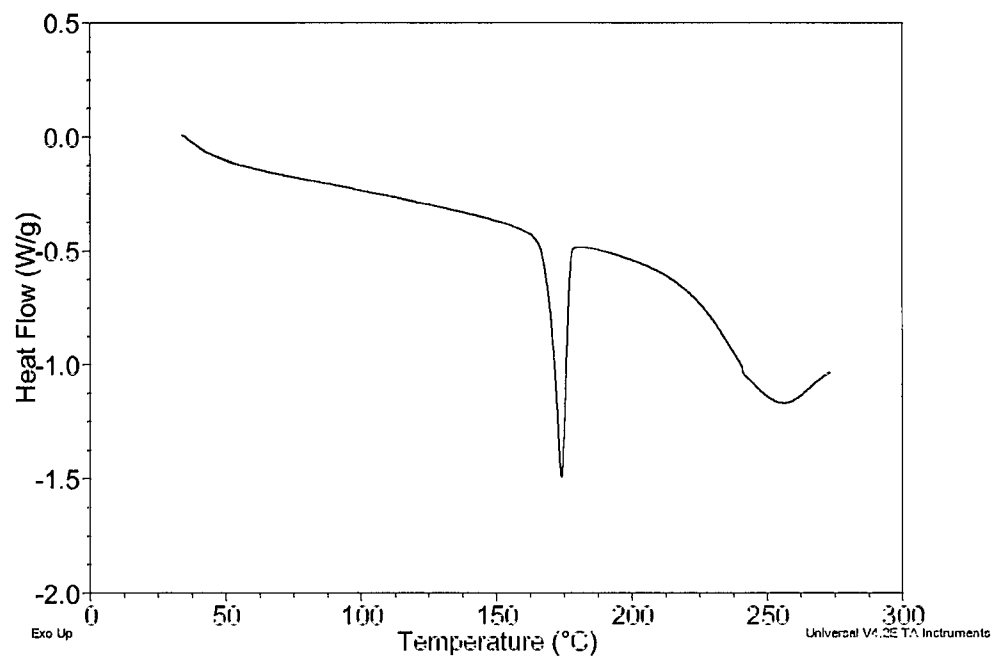


Fig 2

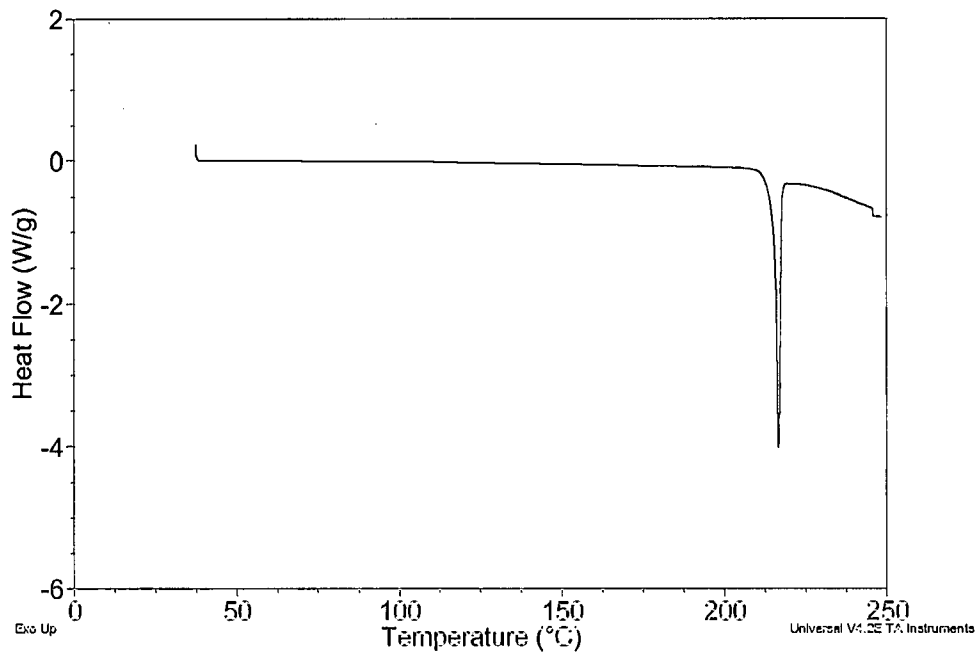
3/4



DSC α-form

Fig. 3

4/4



DSC β -form

Fig. 4

PROCESO PARA LA ELABORACIÓN DE [FENILSULFANILFENIL]- PIPERIDINAS

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un proceso para la elaboración de [fenilsulfanilfenil]piperidinas y sus sales.

Antecedentes de la invención

10 La^s solicitudes de patente internacional publicadas como WO 2003/029232 y WO 2007/144006 divulgan que el compuesto 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-piperidina tiene un perfil farmacológico que abarca la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, la inhibición de los receptores de serotonina 2A y 3 y el receptor adrenérgico α_{1A} , y que dicho compuesto y sus sales pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad de
15 indicios, tales como depresión, ansiedad y dolor. En consecuencia, existe la necesidad de contar con procesos para la elaboración de dicho compuesto que sean fáciles, baratos y que proporcionen un alto rendimiento.

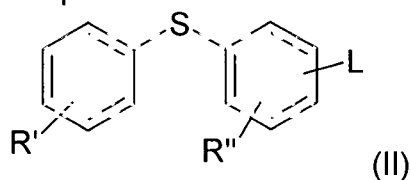
La WO 2003/029323 divulga un proceso en donde un piperidin-4-ol protegido con *ter*-butoxicarbonilo se transforma en un oxalato y luego se reduce por medio de Bu_3SnH para proporcionar el compuesto deseado luego de la desprotección.
20

La WO 2007/144006 divulga un proceso en el cual se obtiene piperidin-4-ol protegido con etoxicarbonilo por la reacción de bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo con *N*-carbetoxi-4-piperidona, cuyo producto se reduce por medio de $\text{SiEt}_3\text{H/TFA}$ para proporcionar el compuesto deseado después de la desprotección. El paso del proceso en el cual se obtiene el piperidin-4-ol protegido con etoxicarbonilo se lleva a cabo a muy baja temperatura, i.e. -40°C , y el producto intermedio reducido es difícil de aislar ya que no cristaliza fácilmente.
25

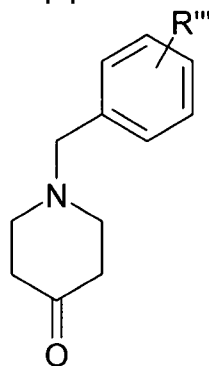
La WO 01/46147 divulga un método para reducir piperidin-4-ol *N*-protegido por medio de $\text{SiEt}_3\text{H/TFA}$.
30

Resumen de la invención

Los inventores de la presente han descubierto sorpresivamente que el uso de un bencilo opcionalmente sustituido como grupo protector de N-piperidina permite un proceso para obtener el piperidin-4-ol protegido que se realiza a temperaturas más altas, que da lugar a rendimientos generales más altos y que permite un aislamiento y una purificación más fácil y conveniente de los productos intermedios por cristalización. Por lo tanto, en una modalidad, la invención se relaciona con un proceso en el cual un compuesto de fórmula II

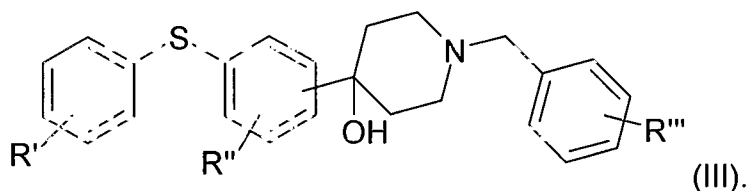


en donde R' y R'' representan independientemente uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilo-C₁₋₆ o alquilenos-C₂₋₆, y L representa un grupo, que sale, se hace reaccionar con una N-bencil-4-piperidona opcionalmente sustituida,

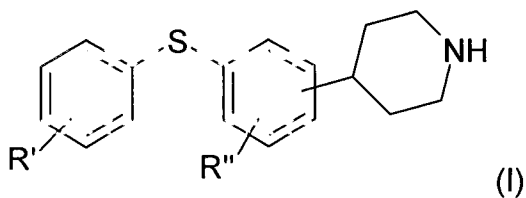


opcionalmente en presencia de un agente de metalación seleccionado de alquil litio, alquil magnesio o magnesio;

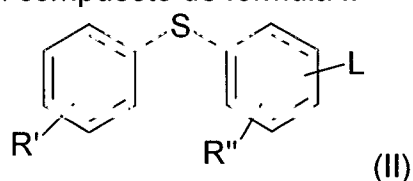
en donde R''' representa hidrógeno u -O-alquilo-C₁₋₆ para obtener un compuesto de fórmula III



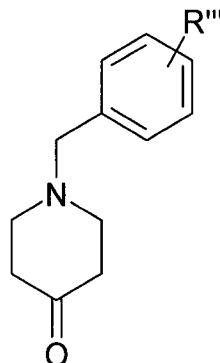
En una modalidad, la invención se refiere a un proceso para la elaboración de un compuesto de acuerdo con la fórmula I



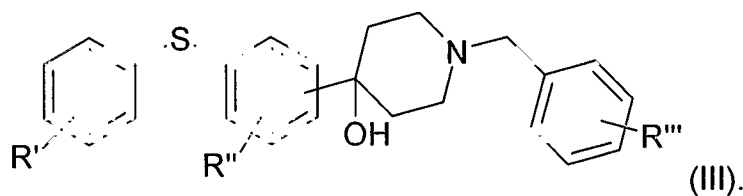
y sus sales obtenidas por adición de ácidos, donde dicho proceso comprende la etapa de la reacción de un compuesto de fórmula II



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



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



Figuras

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X (XRDP) de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl, forma α .

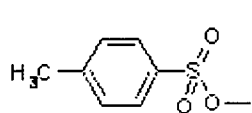
Figura 2: XRDP de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl, forma β .

Figura 3: Escaneo diferencial calorimétrico (DSC) de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl, forma α .

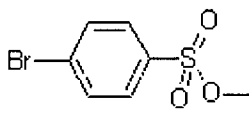
Figura 4: DSC de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl, forma β .

Descripción detallada de la invención

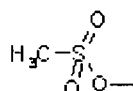
Los grupos salientes también se denominan a veces nucleofugos, y generalmente son las bases débiles correspondientes de los ácidos fuertes. Los ejemplos de grupos salientes incluyen halógenos, tales como Cl, Br, I y alquil-sulfonatos, tales como



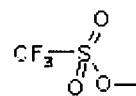
Tosilato



Brosilato



Mesilato y



Trifilato

Se hace especial mención a Br.

En una modalidad, 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 modalidad, R' y R'' representan independientemente uno o varios hidrógenos o halógenos, tales como flúor.

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

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

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

En una modalidad, se disuelve un equivalente del compuesto II en un solvente adecuado, tal como un hidrocarburo o un solvente etérico, por ejemplo heptanos, tetrahidrofurano (THF) o una mezcla de ellos, y se enfría hasta una temperatura aproximadamente entre -25°C y 5°C, tal como aproximadamente entre -10°C y aproximadamente -25°C, en una atmósfera protectora, por ejemplo de nitrógeno. Generalmente, se usa entre 0,1 y 4 equivalentes de THF. A esta solución se le agrega aproximadamente 1 equivalente de un agente de metalación, por ejemplo *n*-butil litio, disuelto en un solvente tal como un

hidrocarburo, por ejemplo heptanos, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 0°C. Tras enfriar hasta una temperatura no más alta que alrededor de -15°C, se agrega una *N*-bencil-4-piperidona opcionalmente sustituida disuelta en un solvente, tal como un solvente etérico, por ejemplo THF, en una cantidad aproximadamente equimolar mientras se mantiene la temperatura por debajo aproximadamente de -15°C. Una vez que se completa la adición, se deja calentar la reacción hasta temperatura ambiente. El producto puede ser elaborado por separación de fases usando un solvente adecuado, tal como acetato de etilo, y una solución acuosa básica, por ejemplo NaOH con un pH aproximadamente de 10-12. Los solventes se eliminan total o parcialmente por destilación al vacío (temperatura máxima ~50°C). La disolución del producto en un solvente adecuado y la eliminación de dicho solvente, por ejemplo por destilación al vacío, se pueden repetir usando, por ejemplo, THF como solvente. Una vez que se completa la destilación, se agrega un solvente, por ejemplo THF, seguido de la adición de un ácido, por ejemplo, se burbujea ácido clorhídrico gaseoso en la solución, y el producto (Compuesto III) se precipita mezclando con un anti-solvente adecuado, tal como éter dietílico, y se recoge. Como alternativa al aislamiento y la purificación con un anti-solvente, se pueden sembrar cristales del compuesto III para precipitar el compuesto III. A fin de obtener un buen rendimiento, los solventes usados antes de la separación de fases deben ser secos.

Como se muestra en los ejemplos, los inventores han investigado la reacción anterior usando diversos grupos protectores, es decir, *N*-bencil-4-piperidona, *N*-carbetoxi-4-piperidona, *N*-ter-butoxi-carbonil-4-piperidona y *N*-benzoil-4-piperidona, y a temperaturas que oscilan entre aproximadamente -15°C y -78°C. La Tabla 1 a continuación resumen los resultados obtenidos:

Tabla 1

Temperatura	<i>N</i> -bencil-4-piperidona	<i>N</i> -carboetoxi-4-piperidona	<i>N</i> -ter-butoxi-carbonil-4-piperidona	<i>N</i> -benzoil-4-piperidona
-15°C	90% 84%	~30% (no aislada)		~ 0%

Temperatura	N-bencil-4-piperidona	N-carboetoxi-4-piperidona	N-ter-butoxi-carbonil-4-piperidona	N-benzoil-4-piperidona
-40°C		55-60 %		
-78°C			42%	

De esta forma, resulta evidente que el uso de N-bencil-4-piperidona da lugar a un rendimiento significativamente mayor y permite llevar a cabo la reacción a temperaturas significativamente más altas. Para llevar a cabo una reacción a -40°C, para no mencionar a -78°C, en comparación con una temperatura de -15°C, se requiere equipamiento especializado y se dificulta más la manipulación, lo cual aumenta el costo. Otra ventaja de usar bencilo como grupo protector es que permite un aislamiento y una purificación más conveniente del producto de reacción por cristalización. La sal adición de ácido de piperidina protegida con bencilo, obtenida por adición de ácido, cristaliza fácilmente, mientras que las de otras piperidinas protegidas no cristalizan.

El compuesto II se puede preparar por reacción de un tiofenol con un benceno adecuadamente sustituido, tal como un 1,2-dihalógenobenceno, en presencia de una base inorgánica, tal como óxidos, por ejemplo ter-butóxido o Na₂CO₃.

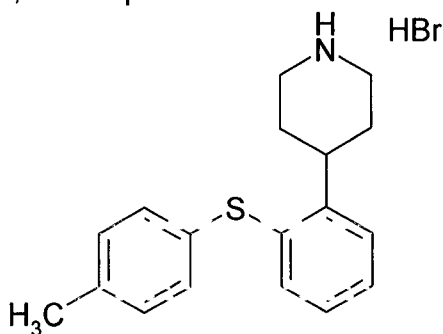
Alternativamente, el compuesto II se puede obtener en una reacción catalizada con paladio entre un tiofenol y un haluro de fenilo [Advanced Organic Chemistry (1985) J. March (ed.), 589-590, John Wiley]. A modo de ejemplo, 4-metiltiofenol y 2-iodobromo2-yodobromo benceno se pueden hacer reaccionar a temperatura elevada (por ejemplo, por encima de 80°C, tal como por sobre 100°C) en presencia de una fuente de Pd y un ligando de fosfina bidentado. Los ejemplos de fuentes de Pd incluyen PdCl₂, Pd(Oac)₂ y Pd₂dba₂. Los 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 (DPEphos); dba es dibencilidenacetona.

A fin de obtener el producto final, o sea el compuesto (I) o sales del mismo obtenidas por adición de ácido , el compuesto III se hace reaccionar

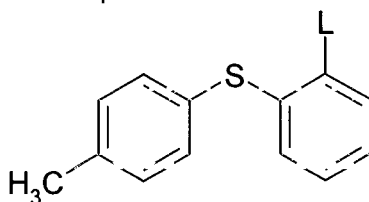
adicionalmente con un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de etilo, seguido por reducción con $\text{Et}_3\text{SiH/TFA}$. El cloruro de bencilo liberado se puede capturar por reacción con etanolamina. Se requiere la reacción con un ácido en un paso final para eliminar el grupo protector de N-piperidina. La selección adecuada de dicho ácido proporcionará directamente la sal de adición de ácido deseada del compuesto (I).

El compuesto III (1 equivalente) se suspende junto con un exceso de una base, tal como Na_2CO_3 , en un solvente, por ejemplo cetonas, acetatos, alquilos clorados o aromáticos, tales como acetona o tolueno, y se agregan 2-3 equivalentes de un cloroformiato de alquilo, por ejemplo cloroformiato de etilo. El producto puede aislarse por separación de fases agregando agua y un solvente, tal como tolueno o diclorometano, y aislando la fase orgánica, tras lo cual el solvente se elimina parcial o completamente, por ejemplo por destilación. El producto resultante se agrega a una mezcla de TFA y Et_3SiH (2-3 equivalentes) a una temperatura entre aproximadamente -10°C y aproximadamente -25°C . Cuando la reacción se completa, la mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente, y el producto se puede aislar por separación de fases usando agua y un solvente, tal como tolueno o diclorometano. Tras eliminar los solventes, por ejemplo por destilación, se agrega un ácido adecuado, por ejemplo HBr, para eliminar el grupo protector carbetoxi y para obtener así la sal de adición de ácido deseada en un solo paso.

En una modalidad, el compuesto I es

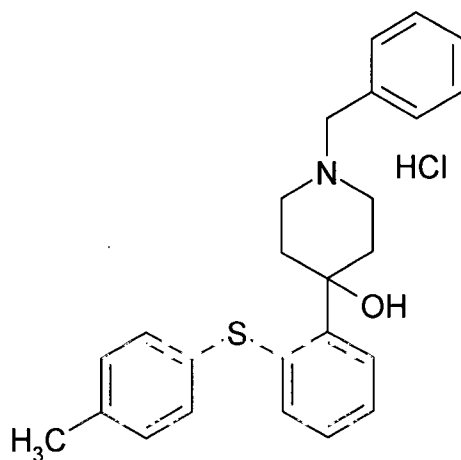


el cual se obtiene disolviendo 1 equivalente de



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

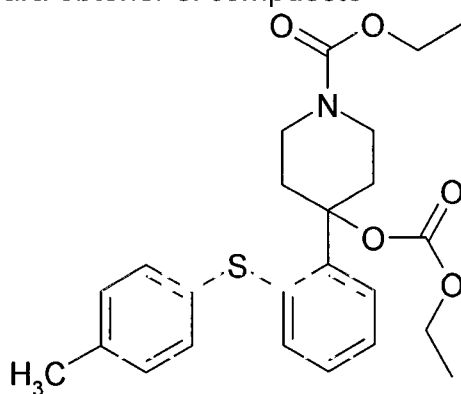
La reacción se extingue con agua, y el producto se aísla por separación de fases usando un solvente adecuado, tal como acetato de etilo, y se ajusta el pH de la fase acuosa a 10-12, por ejemplo con NaOH. El solvente se elimina o se reduce por destilación, y se agrega solvente nuevo, tal como, por ejemplo, THF, y se le añade y elimina una o varias veces. Se agrega solvente nuevo y se burbujea ácido clorhídrico gaseoso en la solución, tras lo cual se precipita el compuesto



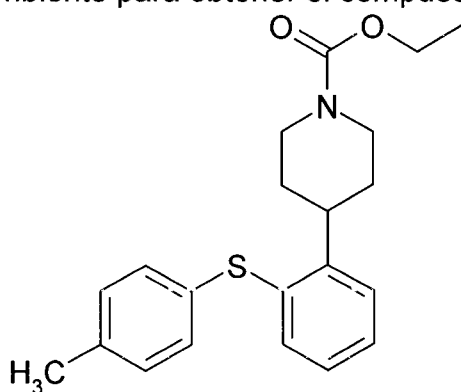
en forma de cristales tras mezclar con un anti-solvente adecuado, tal como éter dietílico. Como se mencionó anteriormente, sembrarla de cristales es una alternativa a la precipitación por adición de un anti-solvente. El 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl, existe en forma polimórfica como se analiza a continuación, es decir, en forma α y β . Un polimorfo con el punto de fusión más alto es el más estable y también tiende a ser el menos soluble. Es una ventaja hacer la siembra con un polimorfo con baja solubilidad, ya que esto disminuirá la cantidad de compuesto que permanece en solución, es

decir, mejorará el rendimiento. Se ha encontrado que el polimorfo con el punto de fusión, más alto, es decir, la forma β , es el menos soluble en los solventes relevantes.

Se suspende un equivalente de dicho compuesto en un solvente, tal como acetona, junto con aproximadamente 2 equivalentes de una base, tal como Na_2CO_3 y entre 2-3, tal como aproximadamente 2,5, equivalentes de cloroformiato de etilo, para obtener el compuesto



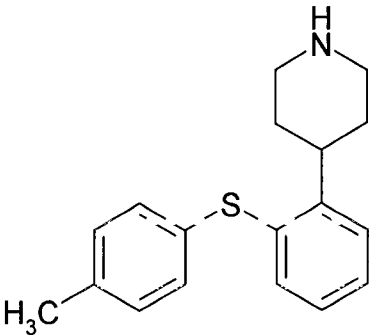
Dicho compuesto se elabora por adición de agua y un solvente, tal como tolueno y recolección de la fase orgánica. El solvente se elimina total o parcialmente por destilación, y el residuo resultante se mezcla lentamente con 2-3, tal como aproximadamente 2,5, equivalentes de Et_3SiH en TFA a una temperatura entre aproximadamente -10°C y aproximadamente -25°C , tal como aproximadamente -15°C . Cuando se completa la mezcla, la reacción se deja alcanzar temperatura ambiente para obtener el compuesto



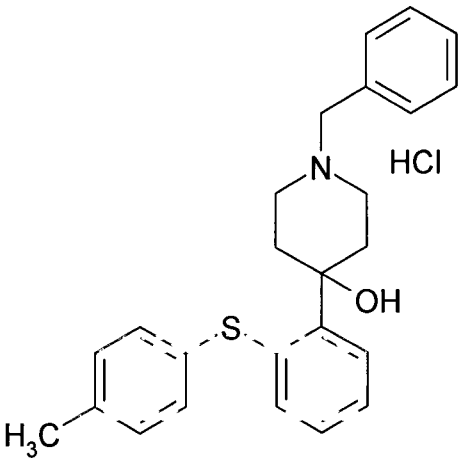
el cual se elabora por separación de fases. Opcionalmente, la fase orgánica, que contiene el compuesto, se puede someter a reflujo con etanolamina para capturar el cloruro de bencilo liberado. Se agrega HBr en ácido acético (1,5-4 equivalentes, tal como aproximadamente 2 equivalentes) para obtener el producto final. Opcionalmente, en esta etapa se puede realizar la recristalización

adicional del producto. Los solventes adecuados incluyen agua y alcoholes, tales como metanol y etanol.

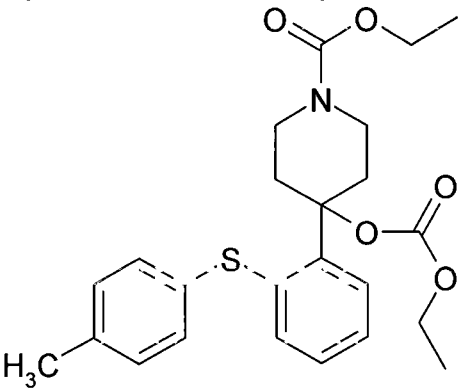
En una modalidad, la invención proporciona un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula



o una sal de adición de ácido de dicho compuesto, en donde el proceso comprende los pasos de hacer reaccionar un compuesto de fórmula



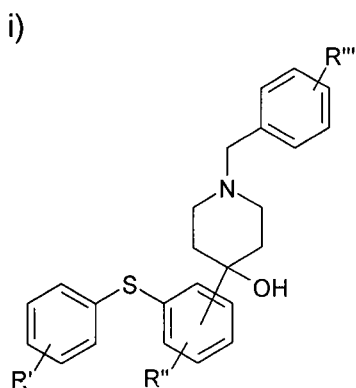
con cloroformiato de etilo para obtener un compuesto de fórmula



donde el compuesto se hace reaccionar adicionalmente con Et₃SiH y ácido trifluoroacético seguido de la reacción con un ácido para eliminar el grupo protector de N-piperidina y opcionalmente para obtener una sal de adición de ácido deseada. En particular, se puede obtener la sal de adición del ácido bromhídrico por reacción con ácido bromhídrico en ácido acético para eliminar el grupo protector de N-piperidina y para obtener la sal deseada en un paso.

Como se muestra en los ejemplos, este proceso para la elaboración de 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HBr, tiene un rendimiento general de más del 50%, mientras que el proceso de elaboración que emplea carboxi como grupo protector sólo alcanza un rendimiento de aproximadamente 25%-45%, dependiendo de la temperatura. Los experimentos con las reacciones anteriores en la escala de 50-60 kg sugieren que la diferencia de rendimiento es incluso más pronunciada a gran escala.

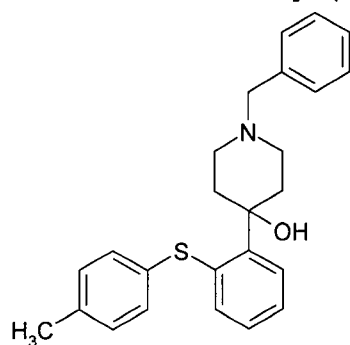
Se ha demostrado que los compuestos a continuación son particulares productos intermedios particularmente útiles en la elaboración de [metilfenilsulfanilfenil]piperidinas, tales como 4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina y sus sales obtenidas por adición de ácidos.



, y sus sales obtenidas por adición de ácidos, y

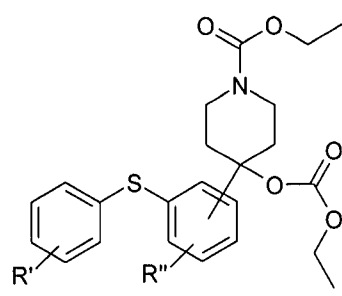
en particular

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

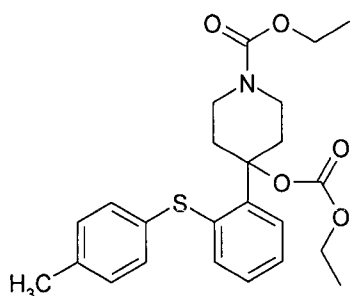


y sus sales obtenidas por adición de ácidos; y

ii)



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



5

En una modalidad, la invención se refiere a un compuesto i) o sus sales de adición de ácidos, o compuesto ii).

10

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

15

20

Todas las referencias, incluidas las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas aquí se incorporan a la presente en su totalidad y de la misma manera que si cada referencia estuviera indicada individual y específicamente como incorporada por referencia y se mencionara en su totalidad en la presente (en el grado máximo permitido por la ley), independientemente de cualquier incorporación proporcionada por separado de documentos particulares realizada en cualquier otra parte de la presente.

25

El uso de los términos "un", "una", "el" y "la", y similares referentes en el contexto de la descripción de la invención, debe considerarse de modo que

abarque tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o esté claramente contraindicado por el contexto.

A menos que se indique lo contrario, todos los valores exactos proporcionados en la presente son representativos de correspondientes valores aproximados (por ejemplo, todo valor exacto ilustrativo proporcionado con respecto a un factor o medición particular se puede considerar también como una correspondiente medición aproximada, modificada por "aproximadamente", cuando corresponde).

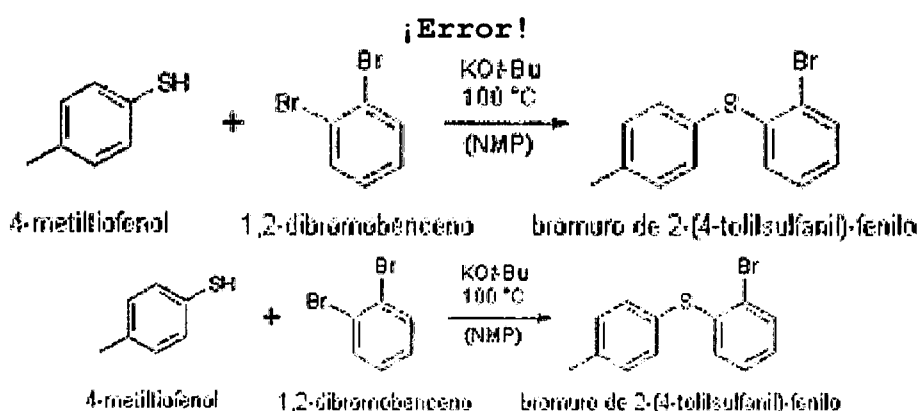
La descripción en la presente de cualquier aspecto o aspecto de la invención usando términos tales como "que comprende/n", "que tiene/n", "que incluye/n" o "que contiene/n" con referencia a un elemento o elementos tiene por objeto proporcionar respaldo para un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "sustancialmente comprende" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique lo contrario o esté claramente en contradicción según el contexto.

Ejemplos

Los puntos de fusión se miden usando Calorimetría de Escaneo Diferencial (DSC). El equipo es un DSC-Q1000 de TA Instruments calibrado a 5°/min. para proporcionar el punto de fusión como valor de inicio. Se calienta aproximadamente 2 mg de muestra a razón de 5°/min. en un recipiente ligeramente cerrado bajo flujo de nitrógeno.

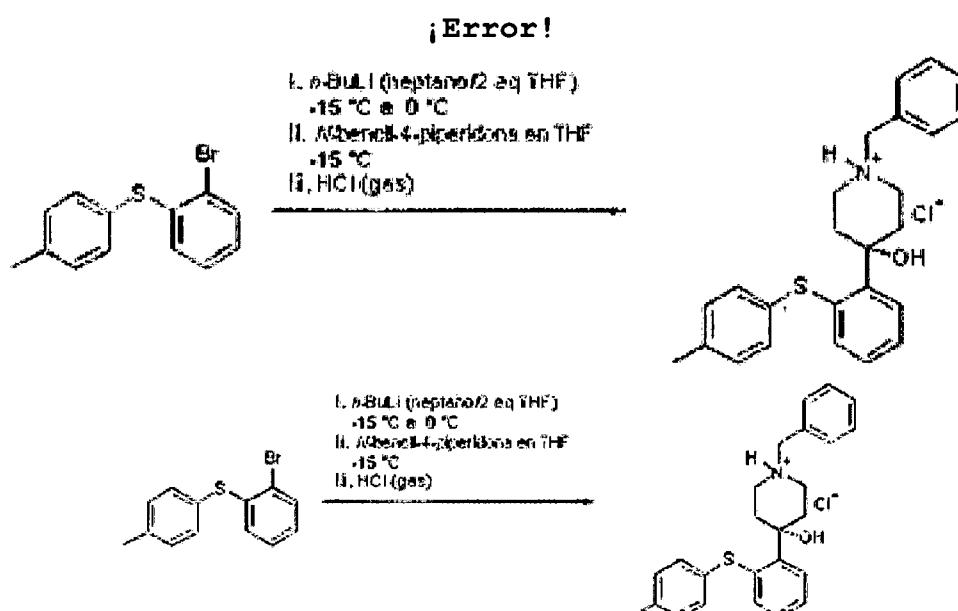
Los difractogramas de rayos X para polvos se midieron en un difractómetro de rayos X PANalytical X'Pert PRO usando radiación de $\text{CuK}_{\alpha 1}$. Las muestras se midieron en modo de reflexión en el rango 2θ de 5-40° usando un detector X'celerator. Los datos de difracción se indican $\pm 0,1$ ($^{\circ}2\theta$).

Ejemplo 1: Bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo



A una solución en agitación de *ter*-butóxido de potasio (75 g, 0,668 moles, 1,1 eq.) en *N*-metil-2-pirrolidona (225 ml) se le agregó una solución de 4-metiltiofenol (78 g, 0,628 moles, 1,0 eq.) disuelta en *N*-metil-2-pirrolidona (225 ml). La mezcla de reacción luego se añadió a 1,2-dibromobenceno (73 ml, 605 moles, 1,0 eq.); una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 22 horas (la reacción se monitoreó por HPLC). Luego de enfriada hasta temperatura ambiente, se agregó agua (750 ml) y tolueno (375 ml), se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con tolueno (250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, y la fase orgánica se concentró por destilación al vacío. Una vez que la destilación se hubo completado, el residuo se enfrió y se añadió metanol (750 ml). Los solventes se eliminaron de la fase orgánica por destilación al vacío y se agregó más metanol (250 ml). La agitación durante toda la noche a temperatura ambiente precipitó bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo, el cual se aisló por filtración, se lavó con metanol (260 ml) y se secó al vacío. Rendimiento = 120,8 g.

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



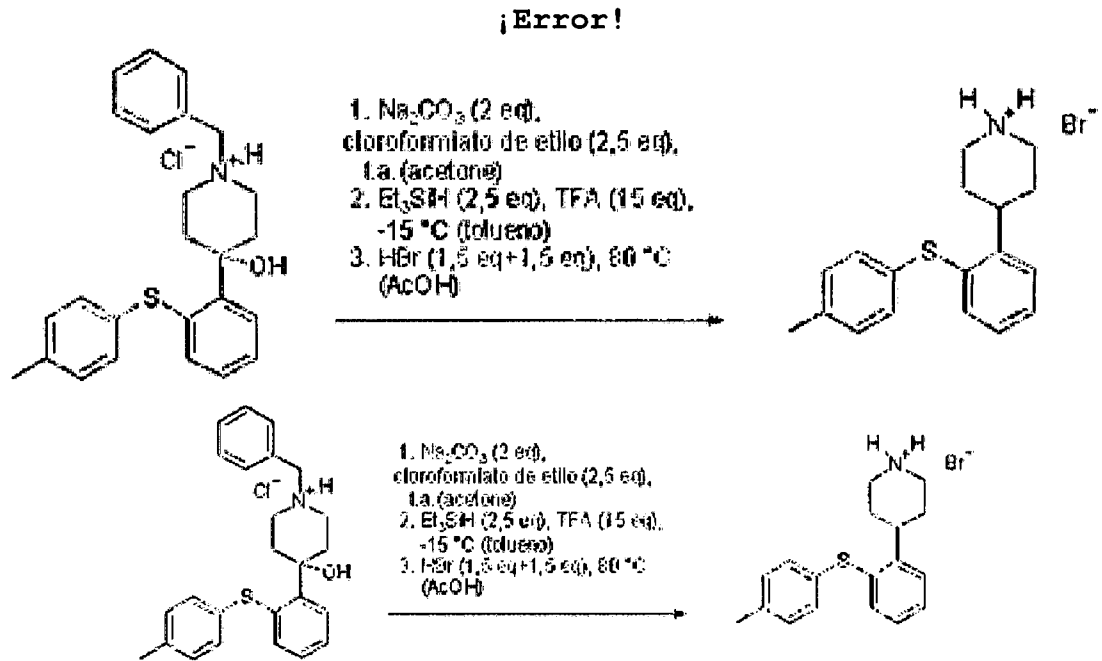
Se disolvió bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo (419 g, 1,5 moles) en heptanos (900 ml) y tetrahidrofurano seco (243 ml, 3 moles) y luego de 0,5 horas la mezcla de reacción se enfrió hasta -15°C bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla se le agregó *n*-butil-litio en heptanos 2,7 M (583 ml, 1,6 moles) mientras se mantenía la temperatura en el rango de -15°C a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente -15°C antes de añadir una solución de *N*-benzil-4-piperidona (278 ml, 1,5 moles) en tetrahidrofurano seco (450 ml) a una velocidad tal que la temperatura no subió por encima de -15°C. Una vez completada la adición, la reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente.

La reacción se extinguió con agua (1 l), y se agregó acetato de etilo (1 l) y una solución 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 las fases orgánicas se combinaron. Los solventes se eliminaron por destilación al vacío (temperatura máxima 50°C). Una vez completada la destilación, se añadió tetrahidrofurano (2,25 l), y los solventes se eliminaron por destilación al vacío (temperatura máxima 50°C). Una vez completada la destilación, se agregó tetrahidrofurano (2 l). Se burbujeó ácido clorhídrico gaseoso (85 g, 2,33 moles) en la solución y el producto se precipitó mediante la adición de éter dietílico (9 l) con agitación. El precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico (1,2 l) y el precipitado se secó en un horno de vacío hasta el día

siguiente ($T = 50^{\circ}\text{C}$) para obtener el compuesto del título en una cantidad de 574 g (90% de rendimiento).

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

5



10

Después de agitar una suspensión de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)-fenil]piperidina, HCl (426 g, 1 moles) y carbonato de sodio (212 g, 2 moles) en acetona (2 l) durante 1 hora, se agregó cloroformiato de etilo (240 ml, 2,5 moles). Tras agitar durante 60 minutos adicionales, se añadió 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 solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. hidrógeno. El solvente (aproximadamente 3 l) se eliminó por destilación ($T_{\text{máx de destilación}} = 120^{\circ}\text{C}$). La solución resultante se agregó lentamente a una mezcla de ácido trifluoroacético (1,11 l, 15 moles) y trietilsilano (400 ml, 2,5 moles, 2,5 eq.) a -15°C . Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se dejó llegar temperatura ambiente antes de añadir agua (4 l) y tolueno (3,5 l). La mezcla se agitó durante 30 minutos, tras lo cual las fases se separaron, la capa orgánica se lavó con agua (3 l), y se agregó etanolamina (300 ml, 5 moles) a la fase orgánica. La fase orgánica se sometió a reflujo hasta el día siguiente antes de agregar una solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (2,5 L), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con solución de

15

20

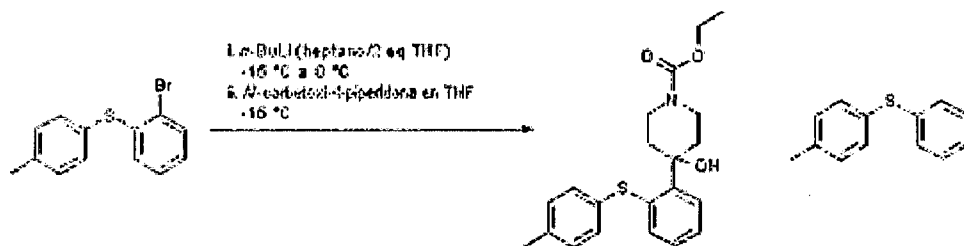
25

ácido clorhídrico (1,5 l, 2 M). Los solventes se removieron de la fase orgánica por destilación a una temperatura máxima de 130°C. A la solución remanente se le añadió ácido bromhídrico en ácido acético (350 ml, 5,7 M, 2 moles), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C hasta el día siguiente. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió ácido bromhídrico (350 ml, 5,7 M en ácido acético, 2 moles), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. Se agregó éter dietílico (2 l), y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche antes de remover el precipitado por filtración y lavarlo con 1 l de éter dietílico. El precipitado se recrystalizó a partir de 2-propanol para producir 208 g del compuesto del título (57%).

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

Véase WO 03/029232, página 18.

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

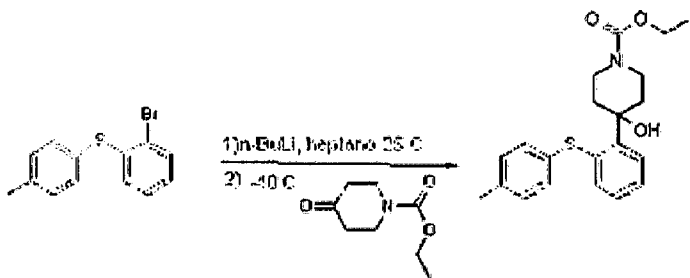


Se disolvió bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo (6,93 g, 25 moles) en heptanos (40 ml) y tetrahidrofurano seco (4,1 ml), y luego de 1,5 horas la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se agregó *n*-butil-litio en heptanos 2,7 M (9,8 ml, 26,5 moles) a 0°C, y al cabo de 45 minutos la mezcla de reacción se enfrió hasta -15°C. Se añadió una solución de *N*-carbetoxi-4-piperidona (3,8 ml, 25 moles) en tetrahidrofurano (15 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -15°C. Una vez se completó la adición, a la reacción se le dejó alcanzar la temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución diluida de ácido clorhídrico. Una muestra de la fase orgánica exhibe 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-carbetoxi-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina a -40°C

5



10

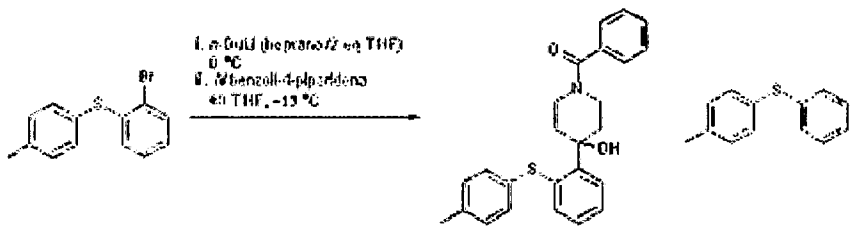
15

20

En un equipo anhidro en atmósfera de nitrógeno se agitó una mezcla de bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo (600 g, 2,15 moles) en heptanos (4,5 l) a temperatura ambiente (25°C). Luego se agregó una solución de *n*-bu-litio (10 M, 236 ml) en heptano por cánula. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta -50°C antes de añadir por goteo una solución de carbetoxipiperidona en THF (1,5 l) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -40°C. Una vez se completó la adición, la reacción se dejó calentar hasta 0°C antes de agregar HCl diluido (1 l), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Una vez se completó la adición, la reacción se agitó adicionalmente 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 combinaron. La capa orgánica combinada se lavó con solución de NaCl (15%) (1 l), se secó sobre sulfato de magnesio, se evaporó hasta la sequedad y se suspendió en éter dietílico (250 ml) durante 30 minutos, se filtró y se secó a 40°C en un horno al vacío. Rendimiento 55-60%.

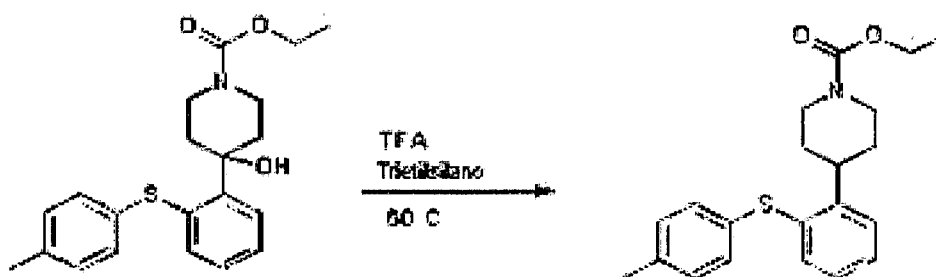
Ejemplo 7 1-benzoil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina a -15°C

25

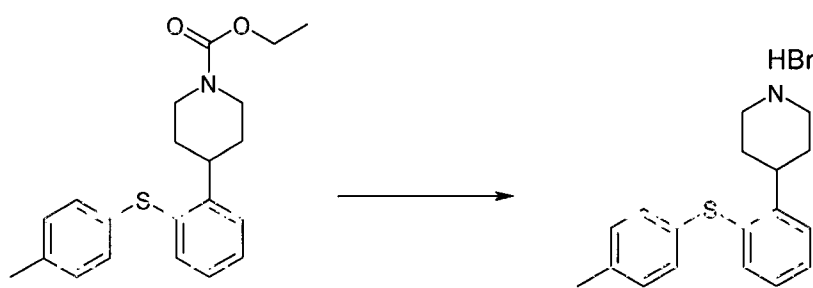


Se disolvió bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo (6,98 g, 25 moles) en heptanos (40 ml) y tetrahidrofurano seco (4,1 ml) y al cabo de 1,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se agregó *n*-butil-litio en heptanos 2,7 M (9,8 ml, 26,5 moles) a 0°C, y después de 45 minutos la mezcla de reacción se enfrió hasta -15°C. Se añadió una solución de *N*-benciloxi-4-piperidona (5,08 g, 25 moles) en tetrahidrofurano seco (40 ml) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura por debajo de -15°C. Una vez se completó la adición, la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente antes de extinguirla con una solución acuosa diluida de HCl. 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

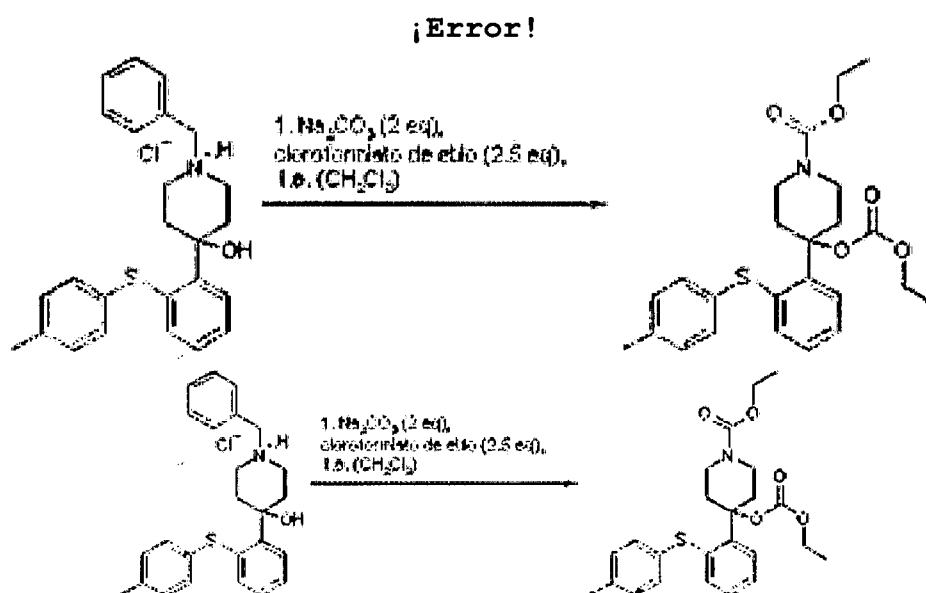


A una suspensión en agitación de 1-carbetoxi-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)-fenil]piperidina (462 g, 1,244 moles) en trietilsilano (362 g, 3,1 moles) se le agregó ácido trifluoroacético (2835 g, 24,9 moles). Después la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 horas antes de enfriarla hasta 0°C. A la solución enfriada se le agregó tolueno (750 ml) y luego agua (750 ml), seguida de agitación durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó reposar sin agitación durante 60 minutos, la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se re-extrajo con tolueno (750 ml). El tolueno se eliminó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto en forma de aceite.



El aceite en bruto del paso anterior se calentó en una mezcla de ácido acético HBr a 80°C (reacción completa después de 18 horas). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente y se añadió éter dietílico (800 ml) y se agitó durante otros 60 minutos. El producto se aisló por filtración, se lavó con éter frío (300 ml) y se secó al vacío. Rendimiento = 80%.

Ejemplo 9: Éster etílico del ácido 4-etoxicarbonilo-4-(2-p-tolilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico



Una suspensión de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]-piperidina, HCl (42,6 g, 100 moles) y carbonato de sodio (21,2 g, 200 moles, 2 eq.) en diclorometano (400 ml) se agitó a temperatura ambiente aproximadamente por 90 minutos antes de agregar cloroformato de etilo (24 ml, 250 moles). Después de 60 minutos, se añadió agua (400 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó primero con HCl acuoso diluido, seguido de una solución de hidróxido de sodio diluida y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el solvente se eliminó a presión reducida. Se añadió éter dietílico (200 ml), y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El compuesto del título se aisló por filtración, se lavó con éter dietílico (80 ml) y se secó durante toda la noche en un horno al vacío a 50°C . Rendimiento = 20,15 g (45%).

Datos de RMN

Se obtuvieron los siguientes datos por RMN para los compuestos sintetizados:

Éster etílico del ácido 4-etoxicarbonilo-4-(2-p-tolilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico:

^{13}C -RMN (d^6 -DMSO, 125,8 MHz):

155,0 (s), 152,4 (s), 140,8 (s), 138,3 (s), 135,4 (s), 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), ca. 39,9 (t), 33,4 (t), 21,0 (q), 14,9 (q), 14,5 (q) ppm.

5 4-[2-(4-Metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HBr:

^{13}C -RMN (D_2O , 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.

10 1-Bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl:

^{13}C -RMN (d^6 -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).

15

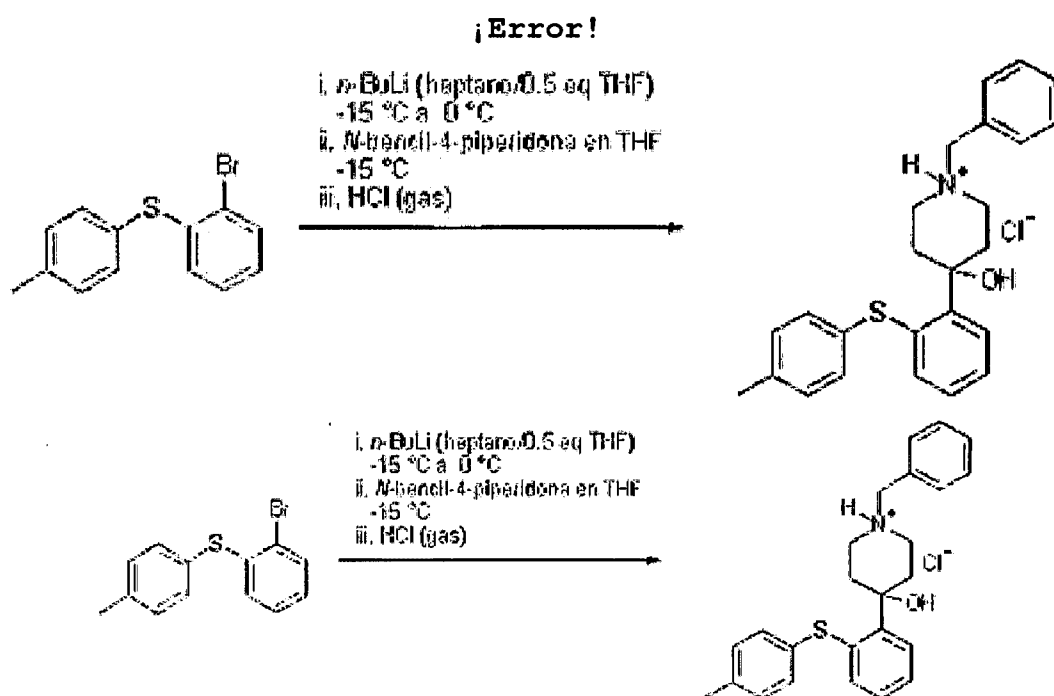
Bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo:

^{13}C -RMN (d^6 -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).

20

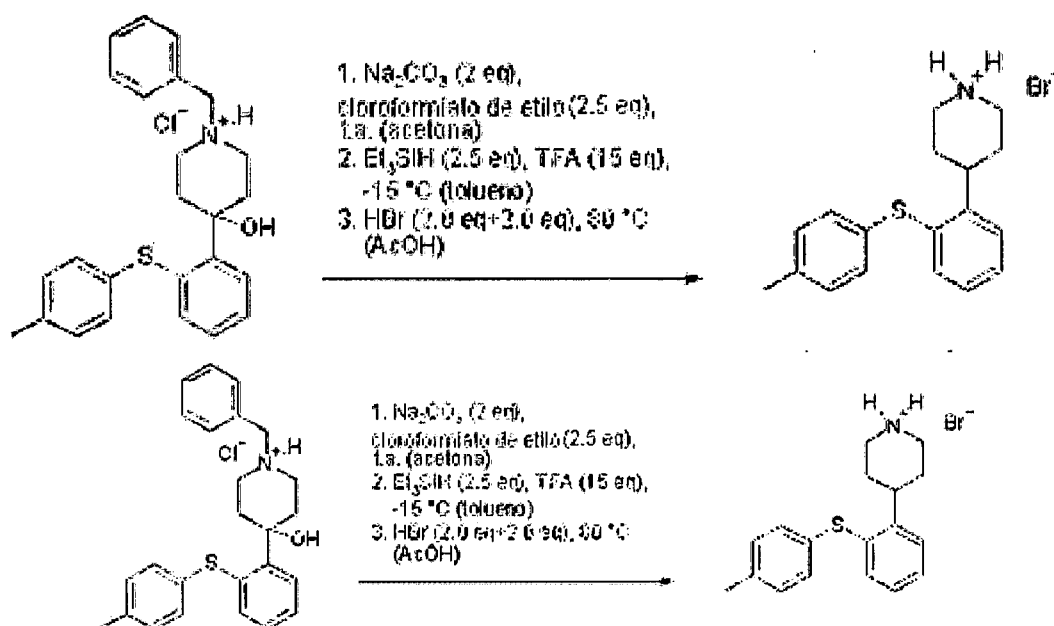
Ejemplo 10: 1-Bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl



- 5 Se suspendieron 149,7 kg de bromuro de 2-(4-tolilsulfanil)-fenilo (536 moles) en 282 kg de heptano y 19,5 kg de tetrahidrofurano seco (270 moles, 0,5 eq.), y la mezcla de reacción se enfrió hasta -15°C. Se agregaron 143,8 kg de *n*-butil-litio al 25% en heptano (561 moles, 1,05 eq.) a una temperatura entre -15°C y -5°C, tras lo cual la temperatura disminuyó a -15°C. Se añadieron 104,5 kg de *N*-bencil-4-piperidona (552 moles, 1 eq.) disuelta en 79 kg (1096 moles, 2 eq.) de tetrahidrofurano seco por debajo de -15°C, y a la reacción se le dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se agregaron 360 l de agua, 320 kg de acetato de etilo y 25 l de solución acuosa de hidróxido de sodio al 27,7%, se separaron las fases, y los solventes se eliminaron de la fase orgánica por destilación al vacío (temperatura máxima 39°C). Se añadieron 543 l de tetrahidrofurano, y los solventes se eliminaron por destilación al vacío (temperatura máxima 43°C), tras lo cual se añadieron otros 541 l de tetrahidrofurano. Se agregaron 20,4 kg de de ácido clorhídrico gaseoso (560 moles, 1,04 eq.) a la solución, y se añadieron cristales de siembra de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl (forma β). El precipitado resultante se filtró y se lavó con 271 l de tetrahidrofurano y se secó en un filtro al vacío (83,9% de rendimiento, 98,5% de pureza, área por HPLC).
- 10
- 15
- 20

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

¡Error!



5

Se suspendieron 42,6 g (0,1 moles) de 1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina, HCl, y 21,2 g (0,2 moles, 2 eq.) de carbonato de sodio en 0,2 l de acetona, y tras agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente cesó la evolución de gas y se añadieron 24 ml (0,25 moles, 2,5 eq.) de cloroformiato de etilo y la reacción se agitó durante la noche. Se agregaron 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 removieron por destilación 0,33 l de solvente. Se mezclaron 111 ml (1,5 moles, 15 eq.) de ácido trifluoroacético y 40 ml (0,25 moles, 2,5 eq.) de trietilsilano y se enfriaron hasta -15°C . La solución de tolueno se agregó a la mezcla de ácido trifluoroacético/trietilsilano, de modo tal que la temperatura no se elevara por sobre -15°C , después de lo cual la temperatura se dejó subir hasta temperatura ambiente. Se añadieron 0,4 l de agua y 0,35 l de tolueno, se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con 0,3 l de agua. Se agregaron 30 ml (0,5 moles, 5 eq.) de 2-etanolamina a la fase orgánica, la cual se sometió a reflujo durante la noche y se lavó con 0,25 l de solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. hidrógeno. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con 75 ml de solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. La fase orgánica se filtró a través de un paño filtrante, los solventes se removieron por destilación, y a la solución remanente se le agregaron 35 ml de ácido bromhídrico 5,7 M en ácido acético

10

15

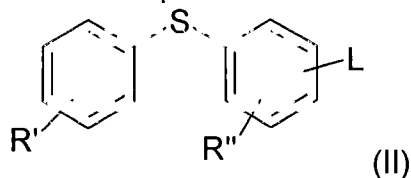
20

25

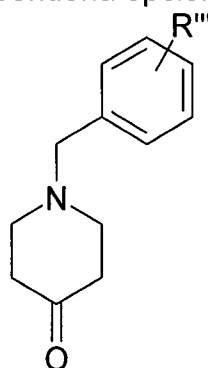
(0,2 moles, 2 eq.). La mezcla se calentó hasta 80°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 35 ml de ácido bromhídrico 5,7 M en ácido acético (0,2 moles, 2 eq.), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y los solventes se removieron 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 temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró y se lavó con 50 ml de 2-propanol y se secó. El sólido seco se disolvió en 135 ml de agua hirviendo, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con 20 ml de agua y se secó para proporcionar 27,0 g del compuesto del título (74% de rendimiento).

Reivindicaciones

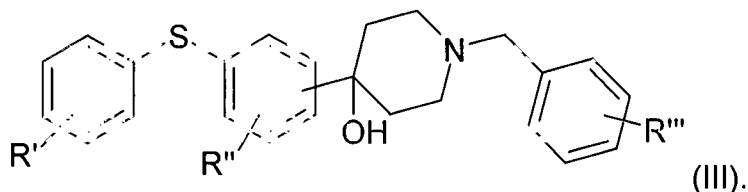
1. Un proceso en el cual un compuesto de fórmula II



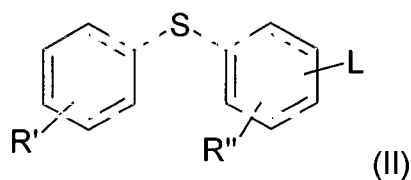
en donde R' y R'' representan independientemente uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilo-C₁₋₆ o alquilenos-C₂₋₆ y L representa un grupo saliente, se hace reaccionar con una *N*-bencil-4-piperidona opcionalmente sustituida



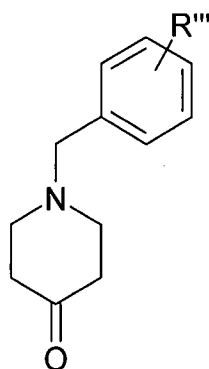
en donde R''' representa hidrógeno u -O-alquilo-C₁₋₆, para obtener un compuesto de fórmula III



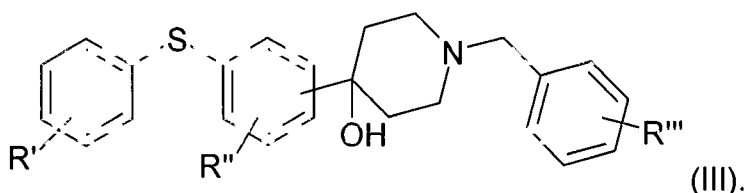
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula II



en donde R' y R'' representan independientemente uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilo-C₁₋₆ o alquilenos-C₂₋₆ y L representa un grupo saliente, se hace reaccionar 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-alquilo-C₁₋₆, a una temperatura entre aproximadamente -25°C y aproximadamente 5°C para obtener un compuesto de fórmula III

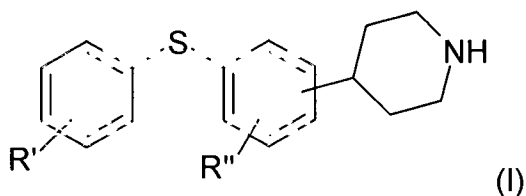


3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R' es 4-metilo y R'' es hidrógeno.

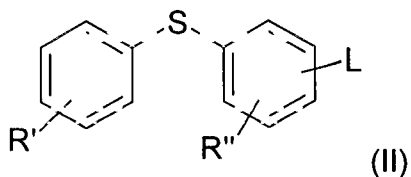
4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R''' es hidrógeno.

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

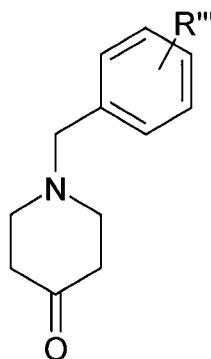
6. Un proceso para la elaboración del compuesto I



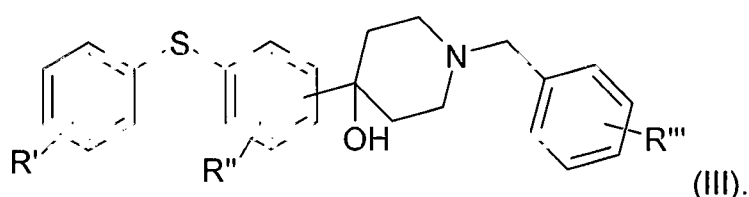
y sales del mismo obtenidas por adición de ácidos y , en donde R' y R'' representan independientemente uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilo-C₁₋₆ o alquileno-C₂₋₆; comprendiendo dicho proceso los pasos de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



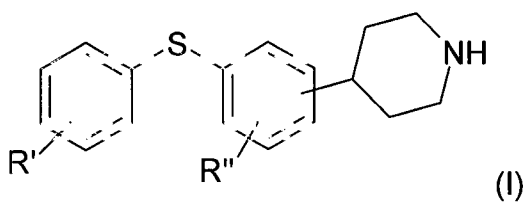
en donde L representa un grupo saliente, con una *N*-bencil-4-piperidona opcionalmente sustituida



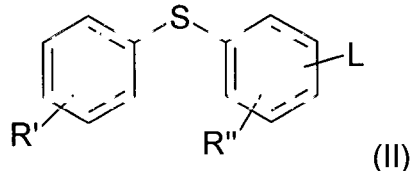
en donde R''' representa hidrógeno u O-alquilo-C₁₋₆, para obtener un compuesto de fórmula III



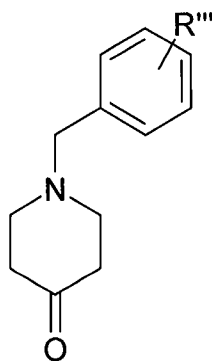
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6 para la elaboración del compuesto I



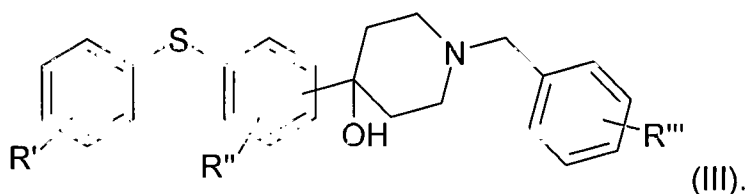
y sales del mismo obtenidas por adición de ácidos y , en donde R' y R'' representan independientemente uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilo-C₁₋₆ o alquilenos-C₂₋₆; comprendiendo dicho proceso los pasos de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



en donde L representa un grupo saliente, 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 o O-alquilo-C₁₋₆, a una temperatura entre -25°C y 5°C para obtener un compuesto de fórmula III

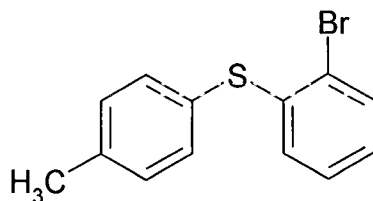


8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en donde R' es 4-metilo y R'' es hidrógeno.

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde R''' es hidrógeno.

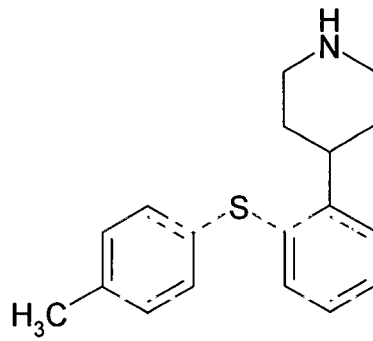
10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde el agente de metalación es *n*-butil-litio.

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

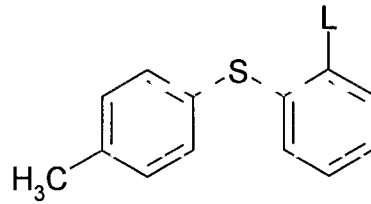


12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6-11, en donde dicha sal es la sal de adición del ácido bromhídrico.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el compuesto I es

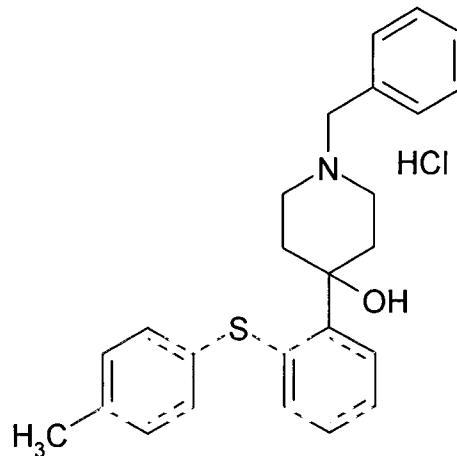


o sales del mismo obtenidas por adición de ácido, donde dicho proceso comprende los pasos de hacer reaccionar



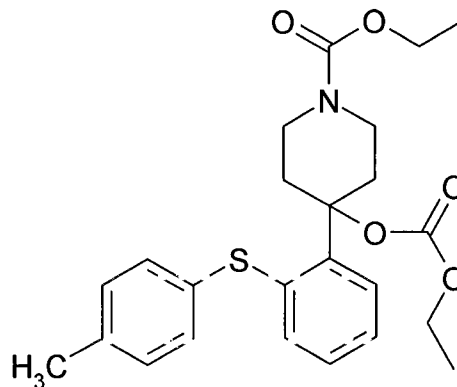
5

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 aproximadamente 5°C y aproximadamente -25°C y HCl para obtener un compuesto de fórmula



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

10



compuesto que se hace reaccionar adicionalmente con Et₃SiH y ácido trifluoroacético seguido de la reacción con un ácido para eliminar el grupo

protector de la N-piperidina y opcionalmente para obtener la sal de adición de ácido que se desea..

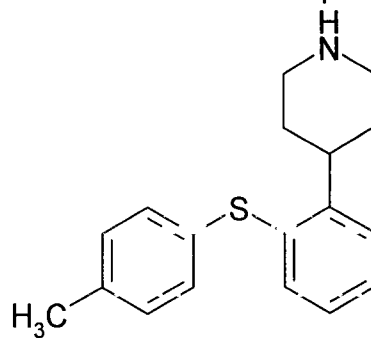
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde L es Br.

5

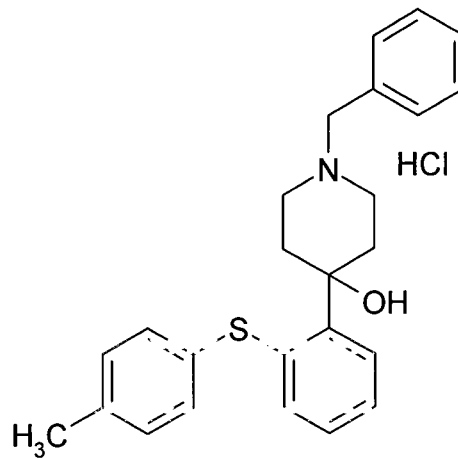
15. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-14, en donde dicha sal es la sal obtenida por adición del ácido bromhídrico y en donde el grupo N-protector se elimina por reacción con ácido bromhídrico en ácido acético.

10

16. Un proceso para la elaboración de un compuesto de fórmula

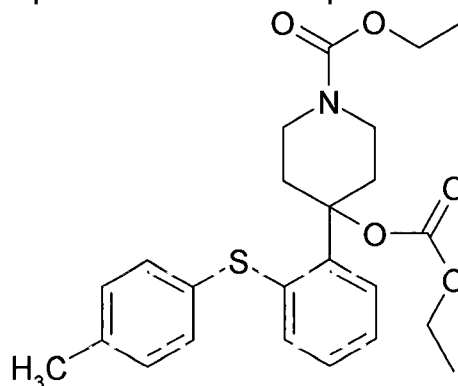


o sales del mismo obtenidas por adición de ácido , en donde el proceso comprende los pasos de hacer reaccionar un compuesto de fórmula



15

con cloroformiato de etilo para obtener un compuesto de fórmula



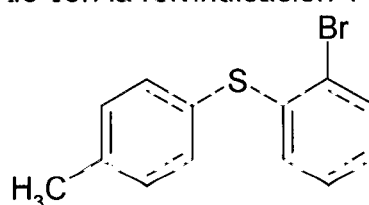
compuesto que se hace reaccionar adicionalmente con Et_3SiH y ácido trifluoroacético seguido de la reacción con un ácido para eliminar el grupo protector de N-piperidina y opcionalmente para obtener la sal de adición de ácido que se desea..

5

17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicha sal es la sal obtenida por adición del ácido bromhídrico y en donde el grupo N-protector se elimina por reacción con ácido bromhídrico en ácido acético.

10

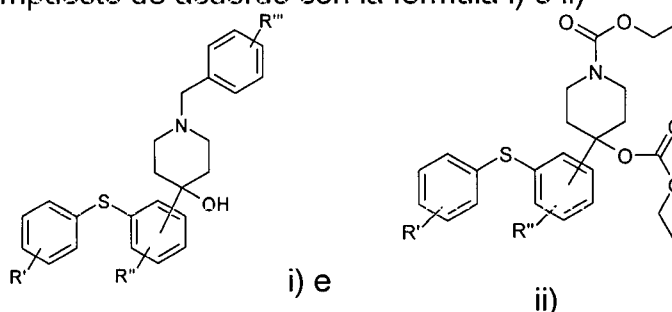
18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el compuesto



se prepara en un paso inicial en el cual se hacen reaccionar 4-metilfenol y 2-iodobromobenceno en presencia de una fuente de paladio y un ligando de fosfina bidentado a un pH básico y temperatura elevada.

15

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



en donde R' y R'' representan independientemente uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilo- C_{1-6} o alquilenos- C_{2-6} , y sales de los mismos obtenidas por adición de ácidos.

20

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19 seleccionado de:

1-bencil-4-hidroxi-4-[2-(4-metilfenilsulfanil)fenil]piperidina; y

éster etílico del ácido 4-etoxicarbonilo-4-(2-p-tolilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico;

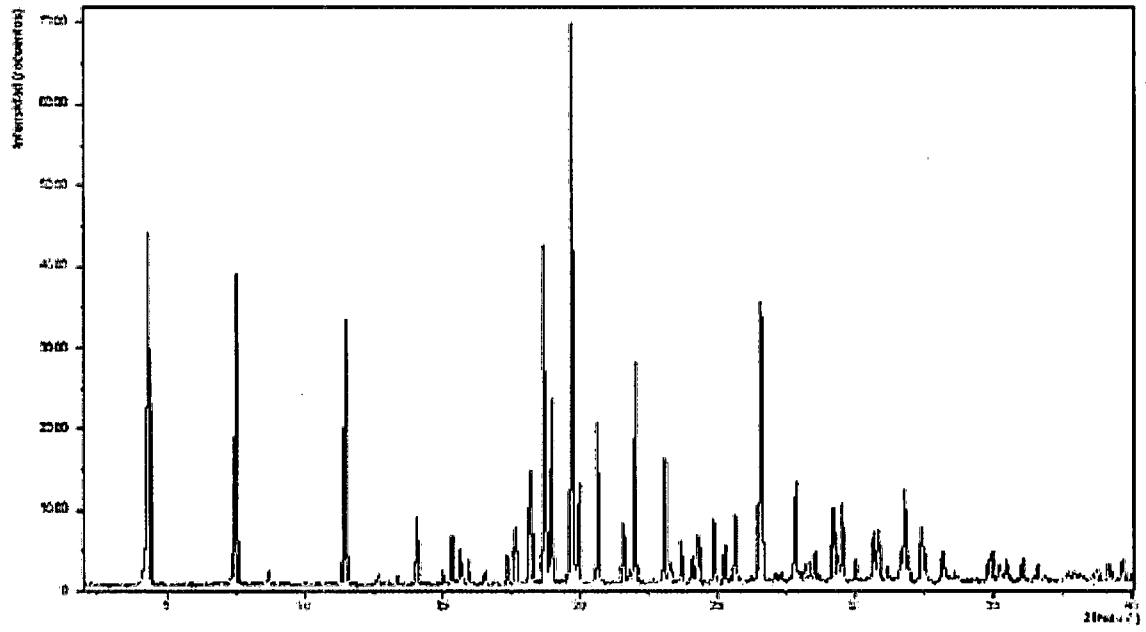
25

y sales de los mismos obtenidas por adición de ácido.

Resumen

Se divulga un proceso para la elaboración de fenilsulfanilfenil-piperidinas (no)sustituidas que comprende el uso de bencilo como grupo protector de N-piperidina.

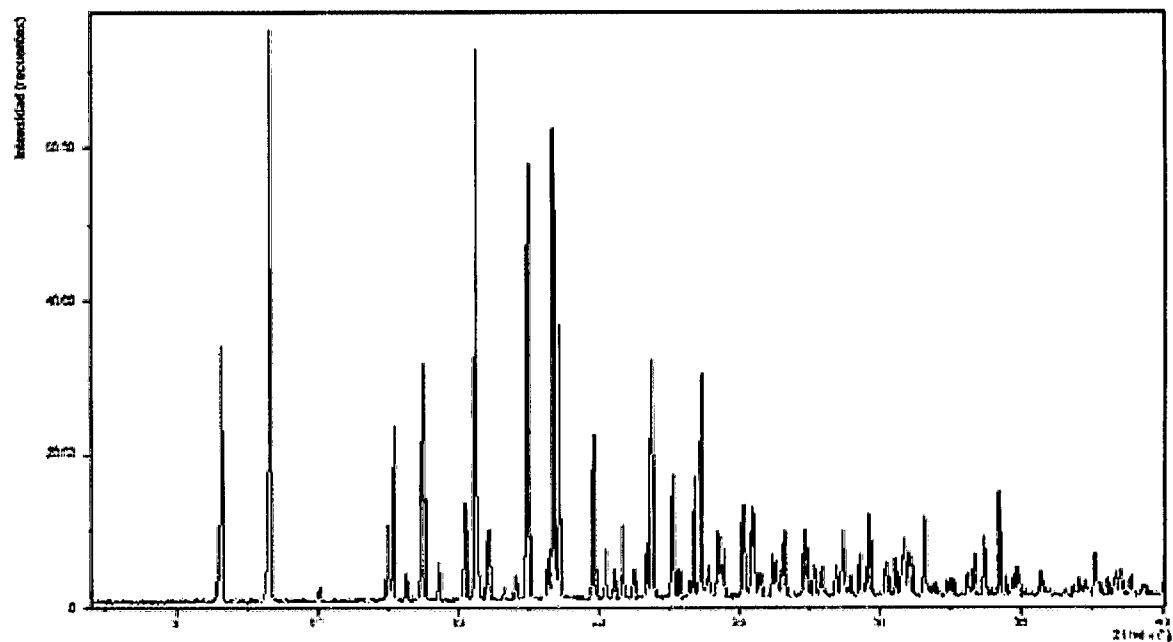
1/4

XRD form α

5

Fig. 1

2/4

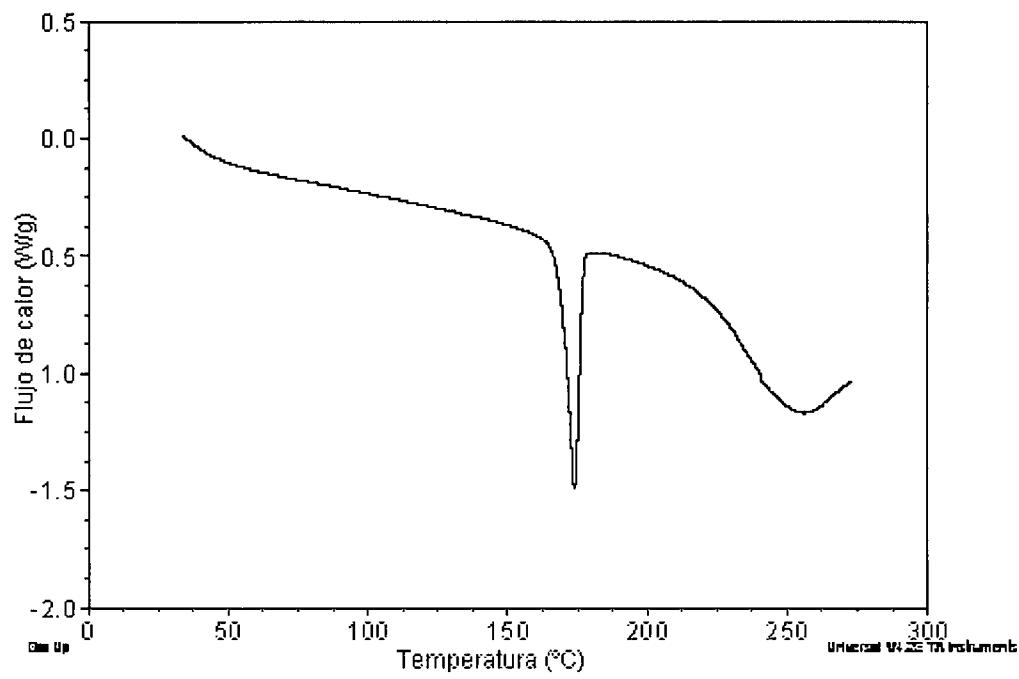


XRDP forma β

5

Fig. 2

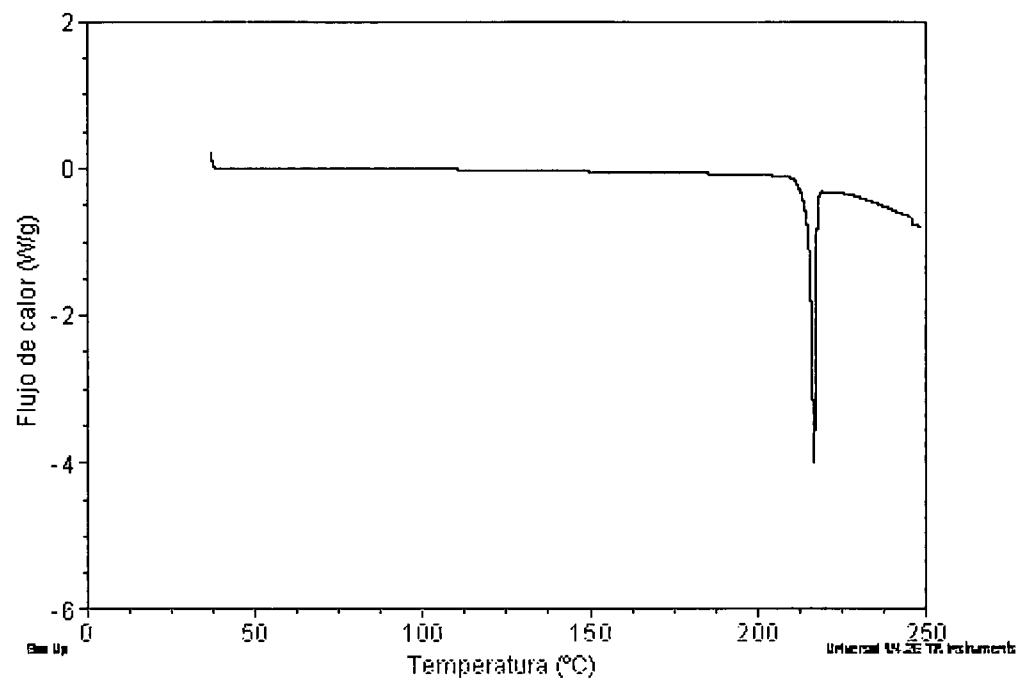
3/4



DSC forma α

Fig. 3

4/4



DSC forma β

Fig. 4

88

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/052440

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D211/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/029232 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; RUHLAND THOMAS [DK]; SMITH GARRICK PAUL [DK];) 10 April 2003 (2003-04-10) cited in the application Line 25, page 18-line 5, page 19. Example 5, pages 24-25.	19, 20
A		1-18
A	WO 2007/144006 A (LUNDBECK & CO AS H [DK]; BANG-ANDERSEN BENNY [DK]; FALDT ANDRE [DK]; S) 21 December 2007 (2007-12-21) cited in the application Line 11, page 21-line 15, page 22.	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

+ document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

V document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 April 2009

Date of mailing of the international search report

28/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5616 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menchaca, Roberto

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

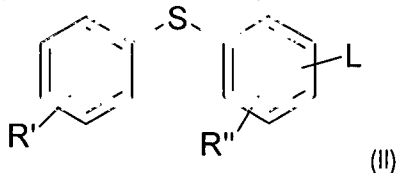
PCT/EP2009/052440

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03029232	A	10-04-2003	AT 336730 T 15-03-2008
			BR 0212733 A 16-11-2004
			CA 2462110 A1 10-04-2003
			CN 1561336 A 05-01-2005
			DE 60225162 T2 12-02-2009
			DK 1436271 T3 09-06-2008
			EP 1436271 A1 14-07-2004
			ES 2298425 T3 16-05-2008
			HK 1072600 A1 25-01-2008
			HR 20040220 A2 28-02-2005
			HU 0402313 A2 28-02-2005
			IS 7164 A 26-02-2004
			JP 3396116 B2 22-03-2007
			JP 2005505585 T 24-02-2005
			JP 3955613 B2 08-08-2007
			JP 2007051149 A 01-03-2007
			JP 3955614 B2 08-08-2007
			JP 2007031447 A 08-02-2007
			KR 20060118020 A 17-11-2006
			KR 20070103515 A 23-10-2007
			MX PA04002959 A 05-07-2004
			NO 20041628 A 21-04-2004
			NO 20083446 B 21-04-2004
			NZ 531556 A 23-12-2005
			UA 81749 C2 11-02-2008
			US 2006084662 A1 20-04-2006
			US 2005014740 A1 20-01-2005
			YU 27704 A 27-10-2006
			ZA 200401583 A 10-03-2005
WO 2007144006	A	21-12-2007	AU 2007260356 A1 21-12-2007
			CA 2656057 A1 21-12-2007
			EP 2044020 A1 08-04-2009

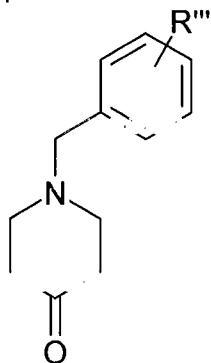
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) Pais PA200800314 03/03/2008 DK 64/033,093 03/03/2008 US		(51) Int Cl: C07D 211/052 (71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S (72) Inventor(es) MICHAEL HAROLD ROCK SEBASTIAN BRANDES (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 03/10/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02/03/2009 No. de solicitud PCT/EP2009/052440		(87) Publicación internacional Fecha: 11/09/2009 N° publicación: WO 2009/109541	
(54) Título: PROCESO PARA LA ELABORACIÓN DE [FENILSULFANILFENIL]PIPERIDINAS			

Reivindicación(es):

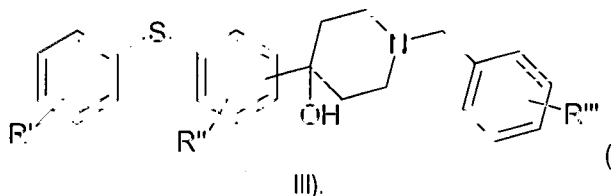
1. Un proceso en el cual un compuesto de fórmula II



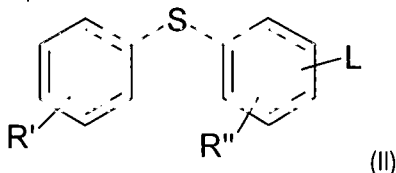
en donde R' y R'' representan independientemente uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilo-C₁₋₆ o alquilenos-C₂₋₆ y L representa un grupo saliente, se hace reaccionar con una N-bencil-4-piperidona opcionalmente sustituida



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

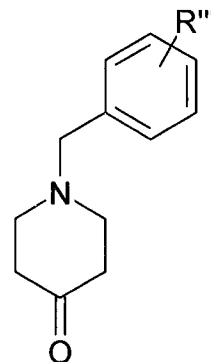


2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula II

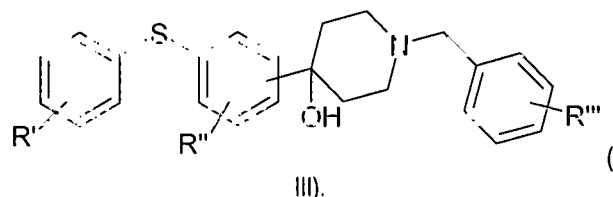


en donde R' y R'' representan independientemente uno, dos o tres hidrógenos, halógenos, alquilo-C₁₋₆ o alquilenos-C₂₋₆ y L

representa un grupo saliente, se hace reaccionar 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-alquilo-C₁₋₆, a una temperatura entre aproximadamente -25°C y aproximadamente 5°C para obtener un compuesto de fórmula III



3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R' es 4-metilo y R'' es hidrógeno.
4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R''' es hidrógeno.
5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde el agente de metalación es n-butil-litio.

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 67,899

FECHA : AGOSTO 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-108740-00000-0000

Fecha: 2010-09-02 16:51:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	354662660	17/08/2010	60,000,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. PATENTADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE DATA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(10:03003-84)-101-0

2

1

2

1

2

92

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 65,124
FECHA : AGOSTO 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-108740-00000-0000

Fecha: 2010-09-02 16:51:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Lve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER 49034005	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132667006	09/08/2010	59,216,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	94 TASA ANUAL MANTENIMIENTO MODELO C	232,000.00
		TOTAL :	\$ 232,000.00

SON: DOSCIENTOS TREINTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 03003-841-101-0.

93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800170089-2

RECIBO OFICIAL DE DATA : 10 - 67,818
FECHA : AGOSTO 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-108740- -00000-0000

Fecha: 2010-09-02 16:51:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCOR
Tra. 11 PATENTLIYII Lve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	354682860	17/08/2010	60,033,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50009-01-01 SOLICITUDES *** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
	TOTAL :	26,000.00

SOM: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE DATA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

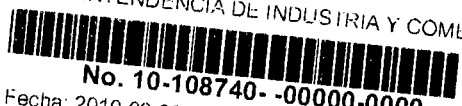
Ccto: 03003 - 841-601-0.

94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 69,570
FECHA : AGOSTO 23 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-108740-00000-0000
Fecha: 2010-09-02 16:51:12 Dep 2020 DIR.NULVASCH
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

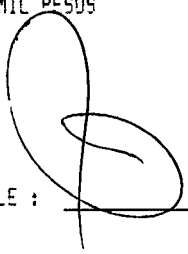
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156798795	23/08/2010	83,297,000.00

***** CONCEPTO *****

CONT. PENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
	TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

COLO: 03003-841-JCS-0.

95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 200176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 69,571
FECHA : AGOSTO 23 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-108740- -00000-0000

Fecha: 2010-09-02 16:51:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062/54387	156798795	23/08/2010	83,297,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
99		OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CATA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

020: 03003-841-101-0



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
H.LUNDBECK A/S

REFERENCIA	Radicación No.	10 108740
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/052440
	Fecha inicio fase nacional	03/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

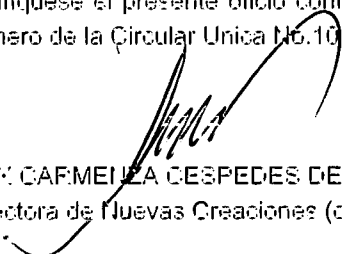
14068

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 35 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal f) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título I de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMELIZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

29 OCT. 2010