

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 219**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2010** **E 10834318 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2507212**

54 Título: **Proceso para la preparación de clorhidrato de metilfenidato**

30 Prioridad:

**01.12.2009 IN MU27792009**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**05.06.2014**

73 Titular/es:

**HARMAN FINOCHEM LIMITED (100.0%)**  
**107 Viany Bhavya Complex 159-A, C.S.T. Road**  
**Kalina**  
**Mumbai 400 098, Maharashtra, IN**

72 Inventor/es:

**JAIN, KIRTI PRAKASH;**  
**APAR, SHRIKRISHNA MOTIRAM y**  
**MINHAS, HARPREET SINGH**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 465 219 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de clorhidrato de metilfenidato

## 5 Campo de la invención

**[0001]** La invención se refiere a un proceso para la preparación de treo-piperidinas 2-sustituidas. En particular, la presente invención está dirigida a un proceso para la preparación de clorhidrato de treo-metilfenidato.

## 10 Antecedentes de la técnica anterior:

**[0002]** El metilfenidato es el psicoestimulante más habitualmente prescrito y está indicado en el tratamiento de déficit de atención con hiperactividad y actúa también como estimulante del sistema nervioso central. Originalmente, se comercializó como una mezcla de dos racematos, 80 % de (±)-eritro y 20 % de (±)-treo. Estudios posteriores de los racematos, indicaron que la actividad estimulante central estaba asociada sin embargo al racemato treo.

**[0003]** Son conocidas muchas rutas sintéticas en la técnica anterior para la preparación de piperidinas 2-sustituidas incluyendo metilfenidato.

**[0004]** Las patentes de EE.UU. nº 2507631 y 2957880 dan a conocer síntesis multietapas de metilfenidato ( $\alpha$ -piperid-2-ilfenilacetato de metilo) en las que se hidrogena catalíticamente una  $\alpha$ -pirid-2-ilfenilacetamida (formada inicialmente por la reacción de 2-cloropiridina y acetonitrilo, seguida de hidrogenación en presencia de ácido), proporcionando  $\alpha$ -piperid-2-ilfenilacetamida. En los documentos US2507631 y US2957880, se separa la  $\alpha$ -piperid-2-ilfenilacetamida en los racematos diastereoméricos treo y eritro mediante la evaporación del disolvente; la adición de hidróxido de sodio para formar la base libre de  $\alpha$ -piperid-2-ilfenilacetamida y la cristalización preferencial de la forma eritro pasando HCl gaseoso en presencia de una disolución etanólica. Se resuelve entonces el racemato eritro aislado mediante la formación de la sal L-tartrato, que se somete posteriormente a epimerización, proporcionando el diastereómero d-treo deseado. Por tanto, según el procedimiento dado a conocer en dicha patente, se convierte  $\alpha$ -piperid-2-ilfenilacetamida en d-treo- $\alpha$ -piperid-2-ilfenilacetato de metilo mediante hidrólisis y esterificación. Sin embargo, el proceso es antieconómico a la vista del hecho de que implica desechar el racemato treo- $\alpha$ -piperid-2-ilfenilacetamida que se aísla después de la etapa de recristalización.

**[0005]** La patente de EE.UU. nº 6359139 enseña la preparación de una mezcla de estereoisómeros de piperidilacetamida a partir de /-treo-piperidilacetamida haciendo reaccionar con un ácido alcanóico. Se ponen entonces en contacto las mezclas de estereoisómeros de piperidilacetamida con una base orgánica, con lo que la eritro-piperidilacetamida se convierte en treo-piperidilacetamidas. Dichas treo-piperidilacetamidas se hacen reaccionar adicionalmente con un agente de resolución ácido, precipitando así la d-treo-piperidilacetamida. Se trata la d-treo-piperidilacetamida precipitada con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> c. y metanol, dando la base libre que se convierte adicionalmente en su sal de adición de ácido burbujeando HCl gaseoso.

**[0006]** La otra variante de proceso de dicha patente implica la resolución inicial del estereoisómero d,l-treo-piperidilacetamida con un agente de resolución ácido en un disolvente orgánico, formando así sales ácidas del d-treo-estereoisómero. Las sales ácidas obtenidas se tratan adicionalmente con base acuosa para precipitar la correspondiente base libre de piperidilamida, que se hace reaccionar adicionalmente con un alcohol en presencia de ácido, proporcionando el correspondiente éster metílico. Sin embargo, el rendimiento global es significativamente bajo y ello aumenta proporcionalmente el coste.

**[0007]** El documento EP1607388 describe la hidrogenación de acetato de  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piridil-2-metilo con Pd/C al 5 % en HClO<sub>4</sub>/ácido acético hasta acetato de  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-metilo (metilfenidato). El metilfenidato se convierte en su sal clorhidrato, en la que el proceso incluye hacer reaccionar metilfenidato con HCl seco en IPA a 10-15 °C.

**[0008]** El documento EP0948484 enseña una preparación de clorhidrato de metilfenidato (98 % de ee) en la que se burbujea HCl gaseoso a un d-treo-metilfenidato enriquecido, proporcionando la sal de adición de ácido. J. Med. Chem., 1996, 39, 1201-1209 describe un proceso para preparar clorhidrato de metilfenidato a partir de una mezcla treo/eritro de la sal clorhidrato de  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidilacetamida.

**[0009]** Por consiguiente, sigue habiendo la necesidad en la materia de desarrollar una ruta de síntesis alternativa del clorhidrato de metilfenidato que produzca selectivamente clorhidrato de treo-metilfenidato y supere el inconveniente de los procesos de la técnica anterior como síntesis multietapas, el uso de un catalizador metálico

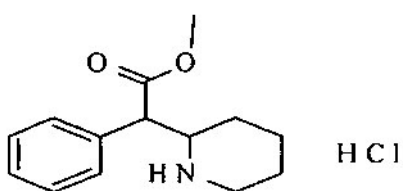
peligroso y la baja eficacia de carbono.

**Objeto de la invención:**

5 **[0010]** Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para la preparación de clorhidrato de metilfenidato que supere los inconvenientes de los procesos de las técnicas anteriores.

**Sumario de la invención:**

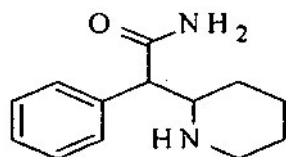
10 **[0011]** En consonancia con el objeto de la invención, el proceso de la actual invención da a conocer un procedimiento novedoso en dos etapas para la preparación de clorhidrato de metilfenidato de fórmula I.



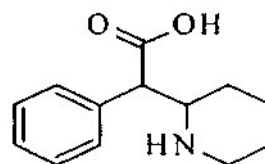
**Fórmula (I)**

15 **[0012]** En un aspecto preferido, el proceso para la preparación de clorhidrato de metilfenidato (fórmula I) comprende las siguientes etapas:

Etapa I: hidrólisis ácida de una mezcla de  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidilacetamida (fórmula II) usando una disolución acuosa al 20 % de ácido clorhídrico a temperatura de reflujo, seguida de neutralización con una base para precipitar ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético (fórmula III) y;



**Fórmula (II)**



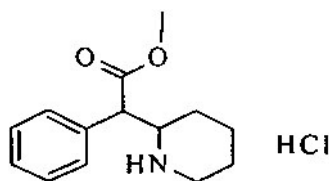
**Fórmula (III)**

25 Etapa II: esterificación del ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético (fórmula III) usando un catalizador ácido en metanol, seguida de tratamiento con IPA-HCl para precipitar clorhidrato de metilfenidato.

**[0013]** En un aspecto de la presente invención, la  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidilacetamida (fórmula II) usada es una mezcla de 90 % del isómero treo y 10 % del isómero eritro.

30 **Descripción detallada:**

**[0014]** La presente invención proporciona un proceso en dos etapas para la preparación de clorhidrato de metilfenidato de fórmula I;

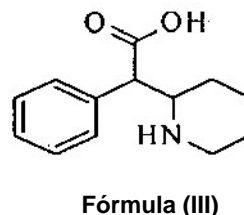
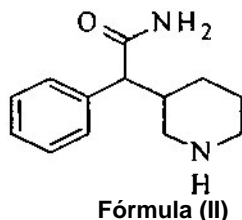


**Fórmula (I)**

35 **[0015]** En una realización, el proceso en dos etapas para la preparación de clorhidrato de metilfenidato

consiste en:

1. hidrólisis de  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidilacetamida (fórmula II) en medio ácido, produciendo ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidilacético (fórmula III);
2. formación del éster metílico del ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidilacético (fórmula III) en presencia de cloruro de tionilo catalítico, el éster metílico así producido se convierte posteriormente en la sal clorhidrato usando una disolución alcohólica de ácido clorhídrico.



10

**[0016]** En una de las realizaciones de la presente invención, se calienta a reflujo la mezcla de  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidilacetamida (fórmula II) y una disolución ac. de ácido clorhídrico al 20 %, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente y dilución con agua para obtener una disolución transparente. Se lava esta masa acuosa con diclorometano para la retirada de las impurezas generadas durante la hidrólisis y se trata finalmente con carbón activado. El pH de la masa acuosa así obtenida debería ajustarse a neutralidad usando una disolución cáustica diluida, precipitando ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético (fórmula III).

**[0017]** En otra realización, se convierte el ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético (fórmula II) en clorhidrato de metilfenidato tratando ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético (fórmula II) con metanol en presencia de un catalizador ácido, seguido de adición de una disolución de ácido clorhídrico en IPA

**[0018]** En aún otra realización, el catalizador ácido usado en cloruro de tionilo. La temperatura para la formación de sal clorhidrato en la etapa II se mantiene a entre 0-10 °C.

**[0019]** En consecuencia, se prepara clorhidrato de metilfenidato esterificando el intermedio ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético (fórmula III) con metanol en presencia de cloruro de tionilo manteniendo la temperatura a entre 0-10 °C. La temperatura de la masa de reacción se aumentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después de la terminación de la reacción, se retiró el disolvente a presión reducida, seguido de la adición de agua purificada y acetato de etilo. Se ajustó el pH de la masa de reacción a 9-10 usando una disolución acuosa de hidróxido de sodio y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Se combinaron las fases de disolvente y se evaporaron hasta sequedad. Se diluyó el residuo así obtenido con alcohol isopropílico y se acidificó usando una disolución alcohólica de ácido clorhídrico. Se lavó el producto así precipitado 2-3 veces con alcohol isopropílico y se secó al aire la torta húmeda, obteniendo clorhidrato de metilfenidato (fórmula I).

**[0020]** Resultarán evidentes detalles adicionales del proceso de la presente invención a partir de los ejemplos presentados a continuación. Los ejemplos presentados son meramente ilustrativos y no están limitados a las realizaciones particulares ilustradas en la presente memoria, sino que incluyen permutaciones que sean obvias como se expone en la descripción.

#### 40 Ejemplo 1: Preparación de ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético (fórmula III)

**[0021]** Se cargó el reactor con una mezcla de  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidilacetamida (100 g) con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 20 % (500 ml) y se calentó a reflujo durante 2-6 h hasta la terminación de la reacción. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente seguido de dilución con agua (950 ml), obteniendo una disolución transparente. Se añadió a la disolución transparente con agitación constante diclorometano (200 ml) durante 30 min, y se separaron las fases. La fase acuosa así obtenida se trató con carbón activado, se agitó durante 30 min y se filtró. Se ajustó el pH del filtrado a 6,0-7,0 usando una disolución acuosa de hidróxido de sodio, proporcionando 88,2 g (88,6 %) de ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético (fórmula III).  
(Pureza cromatográfica por HPLC >99,5 %)  
(Pureza isomérica treo 99,9 % eritro 0,10 %)

#### Ejemplo II: Preparación de clorhidrato de metilfenidato

- [0022]** Se añadió cloruro de tionilo (83 g) a una disolución de ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético (75 g) (del ejemplo I) y metanol (750 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Se mantuvo la masa de reacción con agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se separó entonces por destilación el metanol en exceso a
- 5 presión reducida y se enfrió adicionalmente la masa de reacción a 10 °C. Se cargó entonces agua purificada (900 ml) manteniendo la temperatura a entre 0-10 °C, seguido de la adición de acetato de etilo (375 ml) con agitación constante. Se alcalinizó el pH de la mezcla usando una disolución cáustica diluida, con agitación seguida de separación de las fases. Se extrajo de nuevo la fase acuosa separada con acetato de etilo (225 ml). Se lavaron entonces las fases combinadas de acetato de etilo con agua y se separó el disolvente completamente por
- 10 destilación. Se cargó al residuo alcohol isopropílico (225 ml) y se enfrió a 0-5 °C. Se acidificó entonces la masa de reacción añadiendo ácido clorhídrico (disolución al 25 % en isopropanol) a 0-10 °C. Se elevó la temperatura a 25 °C, se agitó a esta temperatura durante 2-4 h, se enfrió la masa de reacción de nuevo a 0-10° C y se agitó durante 2 horas. Se separó el sólido precipitado por filtración, se lavó con alcohol isopropílico enfriado y se secó al aire, obteniendo 82,2 g (89 %) de clorhidrato de metilfenidato.
- 15 (Pureza cromatográfica por HPLC > 99,5 %)

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para la preparación de clorhidrato de metilfenidato (fórmula I), que comprende las etapas  
5 de:
- a) hidrolizar  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidilacetamida (fórmula II) en presencia de ácido a temperatura de reflujo, seguido de tratamiento con una disolución alcalina, proporcionando ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético (fórmula III) y
  - b) convertir el ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético en clorhidrato de metilfenidato por reacción con  
10 metanol en presencia de un catalizador ácido, seguido de tratamiento con HCl en alcohol isopropílico.
2. Un proceso según la reivindicación 1, en el que la hidrólisis ácida del compuesto de fórmula II se lleva a cabo usando una disolución acuosa de HCl al 20 % calentando a reflujo la masa de reacción durante 2-6 h.
- 15 3. Un proceso según la reivindicación 1, en el que la masa de reacción se lava con diclorometano después de la hidrólisis ácida para retirar las impurezas generadas durante la hidrólisis, obteniéndose ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético (fórmula III) de alta pureza (>99,5 %).
4. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula II se calienta a una  
20 temperatura de 90-110 °C.
5. Un proceso según la reivindicación 1, en el que la  $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidilacetamida (fórmula II) es una mezcla de 90 % de isómero treo y 10 % de isómero eritro.
- 25 6. Un proceso según la reivindicación 1, en el que el catalizador usado para la conversión de ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -piperidil-2-acético en su éster metílico es cloruro de tionilo.