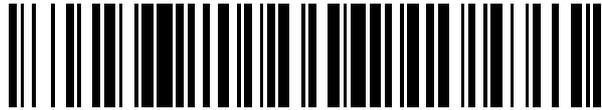


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 433**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 11811127 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2651892**

54 Título: **Síntesis a baja temperatura de clorhidrato de metilfenidato**

30 Prioridad:

**17.12.2010 US 201061424424 P**

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

**05.08.2015**

73 Titular/es:

**RHODES TECHNOLOGIES (100.0%)  
498 Washington Street  
Coventry, RI 02816, US**

72 Inventor/es:

**HUNTLEY, C., FREDERICK, M.;  
KATAISTO, ERIK, WAYNE;  
LA LUMIERE, KNICHOLAUS, DUDLEY y  
REISCH, HELGE, ALFRED**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

**ES 2 542 433 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

Síntesis a baja temperatura de clorhidrato de metilfenidato

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

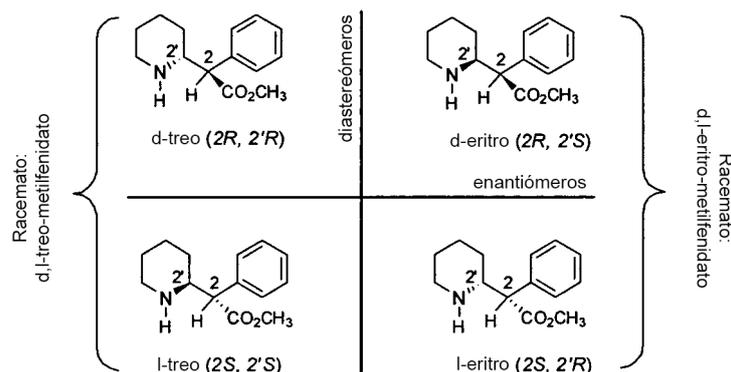
## Campo de la Invención

10 [0001] La presente invención describe un procedimiento de preparación de clorhidrato de metilfenidato. El procedimiento implica la esterificación de ácido ritalínico y metanol en presencia de un catalizador ácido a baja temperatura. El procedimiento puede opcionalmente suponer la adición de un ortoéster.

## Técnica Afín

15 [0002] El metilfenidato (MPD) y el metilfenidato clorhidrato son agentes terapéuticos que son extensamente usados para el tratamiento de niños con trastorno de hiperactividad y déficit de atención. El metilfenidato contiene dos átomos de carbono quiral, y por consiguiente son posibles cuatro isómeros de metilfenidato como se muestra en el Esquema 1. Las primeras formulaciones contenían los cuatro isómeros, a saber, d-treo-metilfenidato, 1-treo-metilfenidato, d-eritro-metilfenidato y 1-eritro-metilfenidato. Markowitz, J.S., et al., *Pharmacotherapy* 23:1281-1299 (2003). Los isómeros eritro fueron posteriormente quitados de las formulaciones debido a su asociación con efectos adversos.

Esquema 1



45 [0003] Hasta la introducción del d-treo-metilfenidato clorhidrato (dexmetilfenidato clorhidrato, Focalin®) en 2002, todas las formas comercializadas de metilfenidato contenían una mezcla racémica 50:50 de d-treo-metilfenidato y 1-treo-metilfenidato en forma de la sal clorhidrato (Ritalin®, Concerta®, Metadate® y Methylin®). En 2007 fue homologado por la FDA un parche transdérmico que contenía dl-treo-metilfenidato racémico (Daytrana®).

50 [0004] Los efectos psicoterapéuticos del trastorno de hiperactividad y déficit de atención, así como las indeseadas acciones presora y anoréxica, residen primariamente en el d-enantiómero. Eckerman, D.A., et al., *Pharmacol, Biochem. Behav.* 40:875-880 (1991). Sin embargo, en vista de los recientes esfuerzos para desarrollar 1-treo-metilfenidato como antidepresor, el isómero 1-treo-metilfenidato de las formulaciones racémicas puede no necesariamente representar un componente pasivo. Rouhi, A.M., *Chem. Eng. News* 81:56-61 (2003).

55 [0005] El metilfenidato es metabolizado primariamente por desesterificación siendo así transformado en el metabolito inactivo ácido ritalínico (RA). Aproximadamente un 60-81% de la dosis oral de dl-treo-metilfenidato es excretado a la orina en forma del metabolito desesterificado, ácido dl-treo-ritalinico. Patrick, K.S., *J. Med. Chem.* 24:1237-1240 (1981).

60 [0006] En las Patentes U.S. Núms. 2.507.631, 2.838.519, 2.957.880 y 5.936.091 y en la Publicación de Patente Internacional al Amparo del PCT N° WO 01/27070 están descritos métodos sintéticos para preparar mezclas racémicas de treo- y eritro- $\alpha$ -fenil-2-piperidinacetamidas como materias primas para la preparación de treo-metilfenidato. Estos métodos incluyen el paso de usar amida sódica como base en la sustitución nucleofílica de cloro en 2-cloropiridina con fenilacetnitrilo, seguido por la hidrólisis del nitrilo formado y la reducción del anillo de piridina para su conversión en un anillo de piperidina mediante hidrogenación sobre catalizador de PtO<sub>2</sub> para obtener  $\alpha$ -fenil-2-piperidinacetamida eritro-enriquecida, que es luego sometida a epimerización, hidrólisis y esterificación de ácido treo-ritalinico. Como alternativa, en lugar de 2-cloropiridina puede usarse 2-bromopiridina. Deutsch, H.M., et al., *J. Med. Chem.* 39:1201-1209 (1996).

[0007] Se han descrito en la literatura varios métodos para preparar el enantiómero d-treo de metilfenidato. En la Patente U.S. N° 5.733.756 está descrita una resolución enzimática. Se dan a conocer en la Publicación de Patente Internacional al amparo del PCT N° WO 98/25902 un método de cristalización/recristalización, así como una resolución enzimática.

5

[0008] La Patente U.S. N° 2.957.880 describe una secuencia que supone la resolución del derivado amida del correspondiente isómero eritro, la conversión en el isómero treo, seguida por la hidrólisis de la amida para su transformación en el correspondiente ácido y la esterificación del ácido resultante con metanol. En la Patente U.S. N° 6.242.464, el enantiómero d-treo es preparado resolviendo treo-metilfenidato racémico empleando un ácido diaroliltartárico, y preferiblemente un ácido ditoluiltartárico. En la Patente U.S. N° 6.121.453, el enantiómero d-treo es preparado resolviendo treo-metilfenidato racémico empleando ácido (-)-mentoxiacético.

10

[0009] Prashad, M., et al., Tetrahedron: Asymmetry 9:2133-2136 (1998) describe la esterificación de ácido ritalínico en metanol con gas cloruro de hidrógeno a 45-50°C por espacio de 16 horas. El tratamiento de la base libre con gas cloruro de hidrógeno seguido de cristalización produjo d-treo-metilfenidato clorhidrato con un rendimiento de un 16%.

15

[0010] Prashad, M., et al., J. Org. Chem. 64:1750-1753 (1999) describe la esterificación de ácido d-treo-ritalinico protegido por terbutiloxicarbonilo en metanol con la adición de gas cloruro de hidrógeno a 50°C por espacio de 15 horas. De esta reacción se obtuvo con un rendimiento de un 70% d-treo-metilfenidato clorhidrato.

20

[0011] La Publicación de Solicitud de Patente U.S. N° 2005/0171155 describe la esterificación de ácido dl-ritalinico en aproximadamente 20 equivalentes molares de metanol saturado con gas cloruro de hidrógeno bajo reflujo. De la reacción se obtuvo con un rendimiento de un 37% dl-treo-metilfenidato clorhidrato.

25

[0012] La Publicación de Solicitud de Patente U.S. N° 2006/0135777 describe la esterificación de clorhidrato de ácido d-treo-ritalinico con metanol por medio de cloruro de tionilo en tolueno y dimetilformamida como catalizador en un proceso exotérmico de dos pasos. El producto crudo fue purificado para así obtener el deseado d-treo-metilfenidato clorhidrato con un rendimiento de un 73%.

30

[0013] La Publicación de Solicitud de Patente U.S. N° 2010/0179327 describe la preparación de ésteres de aminoácidos tales como metilfenidato. La referencia describe la reacción de ácido treo- $\alpha$ -fenil- $\alpha$ -(2-piperidinil)acético, HCl metanólico y ortoacetato de trimetilo con calentamiento en reflujo (a temperaturas de más de 60°C) para formar metilfenidato. Se indican porcentajes de conversión del 91,7 al 98,5% y rendimientos del 42,2 al 95,0%.

35

[0014] La US 2010/179327 se refiere a un proceso sintético para la preparación de ésteres de aminoácidos tales como metilfenidato y análogos de los mismos.

[0015] Deutsch et al. dieron a conocer en el Journal of Medicinal Chemistry, vol. 39 (1996), páginas 1201-1209, "estudios sobre la relación entre estructura y actividad de análogos de metilfenidato sustituidos en los anillos aromáticos".

40

[0016] La WO 2011/067783 se refiere a un procedimiento de preparación de metilfenidato clorhidrato.

[0017] Hay necesidad de un procedimiento más práctico y económico para la esterificación de ácido ritalínico para su conversión en metilfenidato clorhidrato.

45

### BREVE EXPOSICIÓN DE LA INVENCION

[0018] En una realización, la presente invención aporta un método de preparación de metilfenidato o una sal del mismo, que comprende lo siguiente:

hacer que reaccionen:

(a) ácido ritalínico o una sal del mismo y

(b) metanol

(c) en presencia de un catalizador ácido;

(d) añadiendo, tras haber comenzado la reacción, un ortoéster de fórmula  $R^2C(OR^3)_3$ ,

en donde

$R^2$  es hidrógeno o alquilo; y

$R^3$  es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo;

en una mezcla de reacción a una temperatura de reacción de menos de 45°C para obtener una mezcla de productos que comprende metilfenidato o una sal del mismo.

60

[0019] En una realización, la sal de ácido ritalínico es clorhidrato de ácido treo-ritalinico.

[0020] En una realización, la sal de metilfenidato es treo-metilfenidato clorhidrato.

[0021] En una realización, el catalizador ácido es cloruro de hidrógeno.

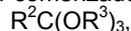
5 [0022] En una realización, la temperatura de reacción es de menos de 45°C, preferiblemente de menos de 43°C, más preferiblemente de menos de 42°C, y con la máxima preferencia de menos de 40°C. En otra realización, la temperatura de reacción está situada dentro de la gama de temperaturas que va desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 45°C, o desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 43°C, o desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 42°C, o desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 40°C; o desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 45°C, o desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 43°C, o desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 42°C, o desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 40°C, o desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C; o desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 45°C, o desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 43°C, o desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 42°C, o desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 40°C; o desde aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 45°C, o desde aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 43°C, o desde aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 42°C, o desde aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 40°C.

10 [0023] En una realización, la relación de ácido ritalínico:metanol es de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:100 equivalentes molares. En otra realización, la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:metanol es de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 1:86 equivalentes molares.

15 [0024] En una realización, la relación de ácido ritalínico:catalizador ácido es de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1:9 equivalentes molares. En otra realización, la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:catalizador ácido es de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:8 equivalentes molares.

20 [0025] En una realización, la presente invención aporta un método de preparación de metilfenidato o una sal del mismo, que comprende el paso de:

(d) añadir, tras haber comenzado la reacción, un ortoéster de fórmula



25 en donde

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo; y

R<sup>3</sup> es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo.

30 [0026] En una realización, R<sup>3</sup> es alquilo, y preferiblemente metilo.

35 [0027] En una realización, el ortoéster es ortoformiato de trimetilo. En otra realización, el ortoéster es ortoacetato de trimetilo.

40 [0028] En una realización, el método además comprende el paso de incluir un cosolvente que no interfiera químicamente con la reacción en la mezcla de reacción. En ciertas realizaciones, el cosolvente es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos y alcanos superiores, tales como alcanos lineales o ramificados de C<sub>4-20</sub>, y preferiblemente alcanos lineales o ramificados de C<sub>5-10</sub>. En ciertas realizaciones, el cosolvente es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, metil-t-butiléter, éter dibutilico, ciclopentilmetiléter, anisol, tolueno, xileno, heptanos, y mezclas de los mismos.

45 [0029] En una realización, el ortoéster es añadido tras aproximadamente una conversión de un 95%, o bien tras una conversión de aproximadamente un 98%, o bien tras una conversión de aproximadamente un 99% del ácido ritalínico o sal del mismo en el metilfenidato o sal del mismo.

50 [0030] En una realización, la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1:10 equivalentes molares, y preferiblemente de poco más o menos 1:1,1 a poco más o menos 1:6 equivalentes molares.

55 [0031] En otra realización, la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:ortoéster es de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:9 equivalentes molares, y preferiblemente de poco más o menos 1:0,9 a poco más o menos 1:5 equivalentes molares.

60 [0032] En otra realización, tras la adición del ortoéster se lleva a cabo una filtración de pulido del lote.

[0033] En otra realización, el método para preparar metilfenidato o una sal del mismo, como se ha descrito anteriormente, además comprende el paso de aislar a dicho metilfenidato o sal del mismo de la mezcla de productos. El metilfenidato o la sal del mismo puede ser aislado(a) usando técnicas estándar para hacer que precipite fuera de la

solución el metilfenidato o la sal del mismo, tal como: (I) enfriando la mezcla de productos, (II) añadiendo un solvente en el cual el metilfenidato o la sal de metilfenidato tenga una solubilidad reducida con la mezcla de productos, (III) retirando de la mezcla de productos al menos una parte del metanol o de la mezcla de metanol y cosolvente, (IV) añadiendo una semilla de cristalización a la mezcla de productos, o bien (V) mediante una combinación de cualesquiera de las técnicas (I) a (IV).

**[0034]** En una realización, dicho paso de aislamiento es realizado añadiendo a la mezcla de productos un solvente en el cual el metilfenidato o la sal de metilfenidato tenga una solubilidad reducida (es decir, un anti-solvente), cuyo solvente es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos y alcanos superiores, tales como alcanos lineales o ramificados de C<sub>4-20</sub>, y preferiblemente alcanos lineales o ramificados de C<sub>5-10</sub>. Ejemplos no limitativos de tales solventes pueden ser seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, alcohol t-amílico, ciclopentanol, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metiletilcetona, metilisobutylcetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, metil-t-butiléter, éter dibutílico, ciclopentilmetiléter, anisol, tolueno, xileno, hexanos, heptanos, y mezclas de los mismos.

**[0035]** En otra realización, dicho paso de aislamiento es realizado retirando al menos una parte del solvente de reacción presente (por ejemplo, metanol con o sin un cosolvente) en la mezcla de productos simultáneamente con la adición del solvente anteriormente mencionado.

**[0036]** En otra realización, dicho paso de aislamiento es realizado retirando al menos una parte del solvente de reacción (por ejemplo, metanol con o sin un cosolvente) antes de añadir el solvente anteriormente mencionado.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

##### **[0037]**

La FIGURA 1 indica el porcentaje en peso de agua de una solución 1,57M y 3,13M de cloruro de hidrógeno en metanol a 25°C, 40°C y 60°C tras 72 horas.

La FIGURA 2 es un análisis gráfico de la esterificación de ácido ritalínico a 40°C en comparación con la esterificación de ácido ritalínico a 60°C.

La FIGURA 3 es un análisis gráfico de la esterificación de ácido ritalínico (RA) para su conversión en metilfenidato (MPD) cuando se añade ortoformiato de trimetilo al comienzo de la reacción (a) a 40°C y (b) a 60°C.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

**[0038]** La presente invención aporta un procedimiento de esterificación de ácido ritalínico y metanol en presencia de un catalizador ácido. Se ha descubierto que el uso de baja temperatura en la reacción de esterificación proporciona conversiones y rendimientos inesperadamente altos en una mezcla de reacción que es estable. Una mezcla de reacción estable no presenta una importante hidrólisis de regreso al ácido ritalínico a lo largo de un prolongado periodo de tiempo (es decir, de 50 horas o más).

**[0039]** La expresión "baja temperatura" indica una temperatura de menos 45°C, preferiblemente de menos de 43°C, más preferiblemente de menos de 42°C, y con la máxima preferencia de menos de 40°C. La expresión "baja temperatura" puede también indicar una temperatura situada dentro de la gama de temperaturas que va desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 45°C, preferiblemente desde poco más o menos 10°C hasta poco más o menos 43°C, más preferiblemente desde poco más o menos 10°C hasta poco más o menos 42°C, aun más preferiblemente desde poco más o menos 10°C hasta poco más o menos 40°C; o desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 45°C, preferiblemente desde poco más o menos 20°C hasta poco más o menos 43°C, aun más preferiblemente desde poco más o menos 20°C hasta poco más o menos 42°C, aun más preferiblemente desde poco más o menos 20°C hasta poco más o menos 40°C; y con la máxima preferencia desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C; o desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 45°C, preferiblemente desde poco más o menos 30°C hasta poco más o menos 43°C, más preferiblemente desde poco más o menos 30°C hasta poco más o menos 42°C, aun más preferiblemente desde poco más o menos 30°C hasta poco más o menos 40°C; o desde aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 45°C, preferiblemente desde poco más o menos 35°C hasta poco más o menos 43°C, más preferiblemente desde poco más o menos 35°C hasta poco más o menos 42°C, y aun más preferiblemente desde poco más o menos 35°C hasta poco más o menos 40°C. El procedimiento de la invención es realizado dentro de esta gama de temperaturas, que son "bajas" en comparación con los procesos de esterificación conocidos que típicamente tienen lugar en reflujo (a temperaturas de más de 60°C) o a temperaturas cercanas al reflujo (de aproximadamente 50°C a aproximadamente 60°C).

**[0040]** El término "aproximadamente" se usa aquí para que signifique el número indicado más o menos un porcentaje de un 1 a un 10%.

**[0041]** Según el significado con el que se le usa en la presente, el término “sal” incluye a todas las sales de los compuestos indicados. Los ejemplos de sales incluyen a sales inorgánicas y orgánicas. Por ejemplo, las sales incluyen, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de sales de ácidos tales como las de ácido acético, aspártico, alquilsulfónico, arilsulfónico, axetilo, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, bisulfúrico, bitartárico, butírico, edetato cálcico, camsílico, carbónico, clorobenzoico, cítrico, edético, edisílico, estólico, esílico, fórmico, fumárico, glucéptico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexámico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobionico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, metilnítrico, metilsulfúrico, mucico, mucónico, napsílico, nítrico, oxálico, p-nitrometanosulfónico, pamoico, pantoténico, fosfórico, monohidrógeno-fosfórico, dihidrógeno-fosfórico, ftálico, poligalactourónico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfónico, sulfúrico, tánico, tartárico y toluenosulfónico. En una realización preferida, la sal es sal clorhidrato.

**[0042]** En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de adición ácida o sales de adición básica de los compuestos de la presente invención, manteniendo cada sal de este tipo la actividad del compuesto padre sin producir efecto perjudicial o indeseable alguno en un sujeto al que le sea administrada y en el contexto en el que la misma sea administrada, o siendo cada sal de este tipo reconocida en las ciencias farmacéuticas como una sal que es segura y eficaz al ser administrada a un humano como parte de una forma posológica farmacéutica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de sales de ácidos tales como las de los ácidos acético, aspártico, alquilsulfónico, arilsulfónico, axetilo, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, bisulfúrico, bitartárico, butírico, edetato cálcico, camsílico, carbónico, clorobenzoico, cítrico, edético, edisílico, estólico, esílico, fórmico, fumárico, glucéptico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexámico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, malónico, mandélico, metanosulfónico, metilnítrico, metilsulfúrico, mucico, mucónico, napsílico, nítrico, oxálico, p-nitrometanosulfónico, pamoico, pantoténico, fosfórico, monohidrógeno-fosfórico, dihidrógeno-fosfórico, ftálico, poligalactourónico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfónico, sulfúrico, tánico, tartárico y toluenosulfónico. En una realización preferida, la sal farmacéuticamente aceptable es sal clorhidrato.

**[0043]** En el sentido en el que se le emplea en la presente, el término “alquilo” se refiere a grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tanto de cadena recta como ramificados, y preferiblemente a grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Los típicos grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> incluyen a los miembros del grupo que consta de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terbutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, heptilo, 1-metilhexilo, 2-etilhexilo, 1,4-dimetilpentilo, octilo, nonilo y decilo. En una realización preferida, el alquilo es metilo.

**[0044]** En el sentido en el que se le emplea en la presente, el término “haloalquilo” se refiere a un sustituyente alquilo como los aquí definidos, en donde uno o varios átomos de hidrógeno están sustituidos con halógeno. Los típicos grupos haloalquilo incluyen a los miembros del grupo que consta de clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo, entre otros.

**[0045]** En el sentido en el que se le emplea en la presente, el término “cicloalquilo” se refiere a un alquilo cíclico saturado que contiene de 3 a 10, preferiblemente de 3 a 8, y con la máxima preferencia de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

**[0046]** En el sentido en el que se le emplea en la presente, el vocablo “arilo” se refiere a grupos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contiene de 6 a 14 carbonos en la parte cíclica. Los típicos grupos arilo incluyen a los miembros del grupo que consta de fenilo, p-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-(terbutoxi)fenilo, 3-metil-4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 3-acetamidofenilo, 4-acetamidofenilo, 2-metil-3-acetamidofenilo, 2-metil-3-aminofenilo, 3-metil-4-aminofenilo, 2-amino-3-metilfenilo, 2,4-dimetil-3-aminofenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 1-naftilo, 3-aminonaftilo, 2-metil-3-aminonaftilo, 6-amino-2-naftilo, 4,6-dimetoxi-2-naftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo y acenaftilo.

**[0047]** En el sentido en el que se le emplea en la presente, el término “aralquilo” se refiere a grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> tanto de cadena recta como ramificados que tienen un sustituyente arilo, tal como bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo, sustituyendo a un átomo de hidrógeno.

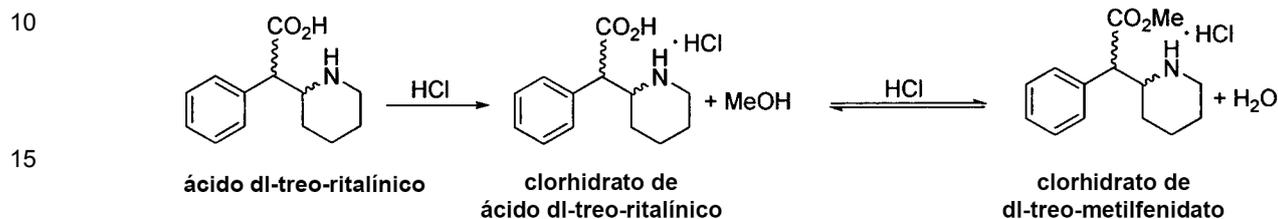
**[0048]** A no ser que se indique específicamente otra cosa, las referencias al “ácido ritalínico” y al “metilfenidato” incluyen los cuatro isómeros ópticos de cada compuesto, respectivamente. Cuando se contempla un isómero en particular, ese isómero es indicado específicamente tal como, por ejemplo, d-treo-metilfenidato o 1-treo-metilfenidato. Los isómeros treo combinados pueden ser indicados simplemente como ácido “treo”- o “dl-treo”-ritalinico o “dl-treo”-metilfenidato.

**[0049]** El procedimiento de la presente invención, incluye en varias realizaciones, el paso de hacer que ácido ritalínico o una sal del mismo reaccione con metanol, con o sin cosolvente, en presencia de un catalizador ácido. En una realización preferida, el metanol es metanol seco, o metanol anhidro, que tiene preferiblemente un contenido de agua de

menos de un 5% en peso, preferiblemente de menos de un 1% en peso, preferiblemente de menos de un 0,5% en peso, más preferiblemente de menos de un 0,2% en peso, y aun más preferiblemente de menos de preferiblemente menos de un 0,1% en peso.

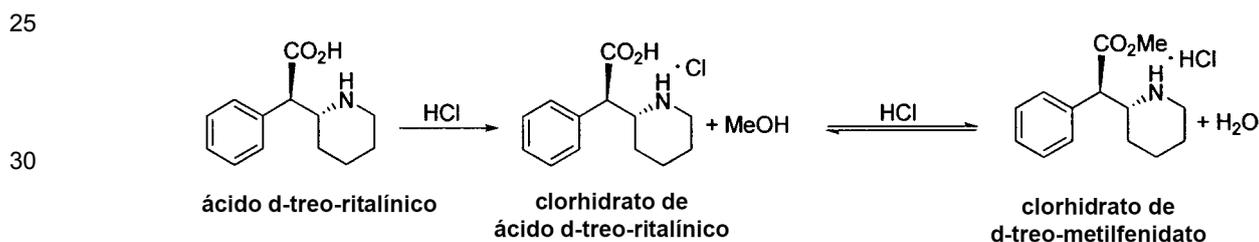
5

## Esquema 2



20

## Esquema 3



35

[0050] La esterificación del ácido dl-treo- y d-treo-ritalinico está ilustrada en los Esquemas 2 y 3, respectivamente. El primer paso, de la transferencia protónica, se produce muy rápidamente y es, bajo las condiciones de reacción ácida, irreversible. El segundo paso, de la esterificación con metanol, se produce con formación de un equivalente de agua por equivalente de éster formado. La reacción de esterificación es reversible y, bajo condiciones definidas, la reacción alcanzará un equilibrio. El equilibrio será desplazado hacia el producto por ejemplo incrementando la concentración de metanol y/o retirando agua de la mezcla de reacción. Sin embargo, el incrementar la concentración de agua durante la concentración redundará en un desplazamiento del equilibrio de regreso hacia el material de partida y redundará en una hidrólisis parcial del éster. Puesto que el agua desplazará el equilibrio hacia el material de partida, la reacción es preferiblemente llevada a cabo con cloruro de hidrógeno anhidro en metanol. Sin embargo, el cloruro de hidrógeno anhidro reacciona con metanol y forma cloruro de metilo y agua. La velocidad de esta descomposición del cloruro de hidrógeno depende principalmente de la temperatura de reacción y en menor medida de la concentración de cloruro de hidrógeno; y a temperaturas elevadas la velocidad de descomposición aumenta y se forma agua más rápidamente. Por consiguiente, las reacciones de esterificación realizadas a temperaturas elevadas redundarán en un desplazamiento del equilibrio – debido al agua adicional formada por la descomposición del cloruro de hidrógeno – hacia el material de partida, y por consiguiente en última instancia redundarán a lo largo del tiempo en una más baja conversión de ácido ritalinico en metilfenidato en comparación con la reacción llevada a cabo a temperaturas más bajas.

[0051] Típicamente se usa en la reacción una cantidad en exceso de metanol. En una realización, el ácido ritalinico y el metanol pueden ser añadidos juntos en una relación de ácido ritalinico:metanol situada dentro de una gama de relaciones que va desde aproximadamente 1:10 hasta aproximadamente 1:100 equivalentes molares, preferiblemente desde poco más o menos 1:10 hasta poco más o menos 1:55 equivalentes molares, y más preferiblemente desde poco más o menos 1:10 hasta poco más o menos 1:38 equivalentes molares. Otras realizaciones preferidas usan una relación de ácido ritalinico:metanol situada dentro de una gama de relaciones que va desde la de aproximadamente 1:20 hasta la de aproximadamente 1:100 equivalentes molares, preferiblemente desde la de poco más o menos 1:20 hasta la de poco más o menos 1:55 equivalentes molares, y más preferiblemente desde la de poco más o menos 1:20 hasta la de poco más o menos 1:38 equivalentes molares. En otra realización, la relación de ácido ritalinico:metanol es de aproximadamente 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35 o 1:45 equivalentes molares.

60

5 [0052] En otra realización, el clorhidrato de ácido ritalínico y el metanol pueden ser añadidos juntos en una relación de clorhidrato de ácido ritalínico:metanol situada dentro de una gama de relaciones que va desde aproximadamente 1:9 hasta aproximadamente 1:86 equivalentes molares, preferiblemente desde poco más o menos 1:9 hasta poco más o menos 1:47 equivalentes molares, y más preferiblemente desde poco más o menos 1:17 hasta poco más o menos 1:33 equivalentes molares. En otra realización, la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:metanol es de aproximadamente 1:13, 1:17, 1:21, 1:30, 1:39 o 1:44 equivalentes molares.

10 [0053] El catalizador ácido es empleado en una cantidad suficiente para catalizar la reacción. El catalizador ácido puede también servir de agente deshidratante o desencante para el agua producida como subproducto de la reacción. El catalizador ácido puede ser un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Tales ácidos incluyen, aunque sin carácter limitativo, a los miembros del grupo que consta de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), ácido fosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), cloruro de hidrógeno (HCl) y bromuro de hidrógeno (HBr). Son realizaciones preferidas del catalizado ácido el cloruro de hidrógeno o el bromuro de hidrógeno, siendo el cloruro de hidrógeno el catalizador ácido más preferido. El catalizador ácido puede ser introducido burbujeando un gas tal como HCl al interior de la mezcla de reacción. El catalizador ácido puede también ser generado *in situ* mediante la adición de un cloruro ácido tal como cloruro de tionilo o cloruro de acetilo a una mezcla con contenido de alcohol antes de la adición de ácido ritalínico o clorhidrato de ácido ritalínico. A la vista de la presente descripción, los expertos en la materia estarán familiarizados con éstos y otros ácidos análogos que son capaces de catalizar la reacción de esterificación, pero que no interfieren químicamente con la reacción.

20 [0054] En una realización, el ácido ritalínico y el catalizador ácido son añadidos juntos en una relación de ácido ritalínico:catalizador ácido situada dentro de la gama de relaciones que va desde aproximadamente 1:1,1 hasta aproximadamente 1:9 equivalentes molares, y preferiblemente desde poco más o menos 1:2 hasta poco más o menos 1:6 equivalentes molares. En otra realización, la relación de ácido ritalínico:catalizador ácido es de aproximadamente 1:1,1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:5,5 o 1:6 equivalentes molares.

25 [0055] En otra realización, el clorhidrato de ácido ritalínico y el catalizador ácido son añadidos juntos en una relación de clorhidrato de ácido ritalínico:catalizador ácido situada dentro de una gama de relaciones que va desde aproximadamente 1:0,1 hasta aproximadamente 1:8 equivalentes molares, y preferiblemente desde poco más o menos 1:1,7 hasta poco más o menos 1:5,2 equivalentes molares. En otra realización, la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:catalizador ácido es de aproximadamente 1:0,1, 1:1,7, 1:2,6, 1:3,4, 1:3,9, 1:4,3, 1:4,7 o 1:5,2 equivalentes molares.

30 [0056] En algunas realizaciones, la mezcla de reacción puede incluir un cosolvente reactivo adicional que no interfiera químicamente con la reacción. En ciertas realizaciones, el cosolvente es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos y alcanos superiores, tales como alcanos lineales o ramificados de C<sub>4-20</sub>, y preferiblemente alcanos lineales o ramificados de C<sub>5-10</sub>. Los ejemplos no limitativos de cosolventes no reactivos incluyen a los miembros del grupo que consta de acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, metil-t-butiléter, éter dibutílico, ciclopentilmetiléter, anisol, tolueno, xileno, heptanos, y mezclas de los mismos. Los ejemplos preferidos de cosolventes no reactivos incluyen a los miembros del grupo que consta de acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, éter dibutílico, anisol, tolueno, heptanos, y mezclas de los mismos.

45 [0057] El procedimiento de la presente invención comprende la adición de un ortoéster a la mezcla de reacción. El ortoéster sirve para retirar agua y cloruro de hidrógeno de la mezcla de reacción, formando con ello una mezcla estable en la cual no se forma agua adicional debido a la reacción entre HCl y metanol. El ortoéster está caracterizado por la fórmula R<sup>2</sup>C(OR<sup>3</sup>)<sub>3</sub> en la cual R<sup>2</sup> puede ser hidrógeno o alquilo, y preferiblemente hidrógeno o metilo, y R<sup>3</sup> puede ser alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, y preferiblemente alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización, el ortoéster es ortoformiato de trimetilo. En otra realización, el ortoéster es ortoacetato de trimetilo.

50 [0058] En una realización, el ortoéster puede ser añadido a la mezcla de reacción en una relación de ácido ritalínico:ortoéster situada dentro de una gama de relaciones que va desde aproximadamente 1:1,1 hasta aproximadamente 1:10 equivalentes molares, preferiblemente desde poco más o menos 1:1,1 hasta poco más o menos 1:6 equivalentes molares, más preferiblemente desde poco más o menos 1:1,1 hasta poco más o menos 1:4 equivalentes molares, y aun más preferiblemente desde poco más o menos 1:1,1 hasta aproximadamente 1:2,5 equivalentes molares. En otra realización, la relación de ácido ritalínico:ortoéster está situada dentro de una gama de relaciones que va desde aproximadamente 1:1,8 hasta aproximadamente 1:10 equivalentes molares, preferiblemente desde poco más o menos 1:1,8 hasta poco más o menos 1:6 equivalentes molares, más preferiblemente desde poco más o menos 1:1,8 hasta poco más o menos 1:4 equivalentes molares, y aun más preferiblemente desde poco más o menos 1:1,8 hasta poco más o menos 1:2,5 equivalentes molares. En otra realización, la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de aproximadamente 1:1,1, 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:5,5 o 1:6 equivalentes molares.

60 [0059] En otra realización, el ortoéster puede ser añadido a la mezcla de reacción en una relación de clorhidrato de ácido ritalínico:ortoéster situada dentro de una gama de relaciones que va desde aproximadamente 1:0,1 hasta

aproximadamente 1:9 equivalentes molares, y preferiblemente desde poco más o menos 1:0,9 hasta poco más o menos 1:5 equivalentes molares. En otra realización, la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:ortoéster es de aproximadamente 1:0,1, 1:1,3, 1:1,7, 1:2,6, 1:3,4, 1:3,9, 1:4,3, 1:4,7 o 1:5 equivalentes molares.

5 **[0060]** La cantidad de ortoéster está en proporción directa con la cantidad de catalizador ácido libre, preferiblemente HCl, al comienzo de la reacción. En una realización, el ortoéster puede ser añadido a la mezcla de reacción en una relación de catalizador ácido:ortoéster situada dentro de una gama de relaciones que va desde aproximadamente 1:0,8 hasta aproximadamente 1:10 equivalentes molares, preferiblemente desde poco más o menos 1:0,8 hasta poco más o menos 2 equivalentes molares, y más preferiblemente desde poco más o menos 1:0,8 hasta poco más o menos 1:2 equivalentes molares. En otra realización, la relación de catalizador ácido:ortoéster es de aproximadamente 1:0,8, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o 1:6 equivalentes molares. En una realización, el ortoéster puede ser añadido a la mezcla de reacción en una relación de HCl:ortoéster situada dentro de una gama de relaciones que va desde aproximadamente 1:0,8 hasta aproximadamente 1:10 equivalentes molares, y preferiblemente desde poco más o menos 1:0,8 hasta poco más o menos 1:2 equivalentes molares. En otra realización, la relación de HCl:ortoéster es de aproximadamente 1:0,8, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o 1:6 equivalentes molares.

**[0061]** En la reacción del metilfenidato, la descomposición del cloruro de hidrógeno para transformarse en cloruro de metilo y agua puede afectar a la velocidad de conversión. Para mejor comprender el proceso de descomposición, una solución de cloruro de hidrógeno metanólico recién preparada fue supervisada a lo largo de un periodo de 24 horas y el contenido de agua fue determinado mediante titración de Karl Fischer (véase la FIGURA 1). Como se muestra en la FIGURA 1, tras 72 horas a 60°C la cantidad de agua en una solución 3,13M de cloruro de hidrógeno en metanol era de un 10,7% en peso y la cantidad de agua en una solución 1,57M de cloruro de hidrógeno en metanol era de un 7,7% en peso. Este incremento del contenido de agua se espera que ocasione un espectacular desplazamiento del equilibrio de regreso hacia el ácido ritalínico. El efecto es más profundo a temperaturas más altas. En contraste con ello, tras 72 horas a 40°C se había formado un 4,9% en peso de agua en una solución 3,13M de cloruro de hidrógeno en metanol y se había formado un 1,92% en peso de agua en una solución 1,57M de cloruro de hidrógeno en metanol. Además, tras 72 horas a 25°C el contenido de agua era de un 1,5% en peso (3,13M) y de un 0,6% (1,57M). Por consiguiente, como se demuestra en la FIGURA 1, la cantidad de agua depende de la temperatura y de la concentración de cloruro de hidrógeno; a una temperatura más baja, puede tolerarse una concentración de cloruro de hidrógeno más alta, y a una concentración de cloruro de hidrógeno más baja puede tolerarse una temperatura más alta.

**[0062]** Puesto que el contenido de agua es de esperar que afecte al equilibrio de esterificación, se formuló la hipótesis de que a 40°C la reacción podría ser más lenta, pero debería progresar hasta una velocidad de conversión más alta en comparación con una reacción a 60°C. Para poner a prueba esta hipótesis, fueron llevadas a cabo dos reacciones a 40°C y 60°C bajo condiciones por lo demás idénticas.

**[0063]** Como se muestra en la FIGURA 2, la reacción que fue realizada a 60°C alcanzó un porcentaje de conversión máximo tras aproximadamente cinco horas. Después de aproximadamente cinco horas a 60°C, el porcentaje de conversión de la reacción de equilibrio se invirtió debido a que el metilfenidato estaba siendo hidrolizado más rápidamente que como estaba siendo formado. En contraste con ello, la reacción que fue realizada a 40°C redundó en una conversión de un 99% que fue estable por espacio de al menos 50 horas. Como se ha expuesto anteriormente, la reacción realizada a 60°C redundó en la formación de más agua debido a la degradación de cloruro de hidrógeno en metanol (para formar agua y cloruro de metilo), redundando en un desplazamiento del equilibrio de la reacción con el que se aleja del producto deseado.

**[0064]** Puesto que la producción a escala comercial puede conllevar prolongados periodos de tiempo de paro y de procesamiento de hasta varios días, es altamente deseable usar un procedimiento que redunde en una mezcla de reacción que alcance y mantenga un alto porcentaje de conversión que se mantenga estable cuando la reacción es llevada a cabo o bien cuando se para la formación de producto por espacio de un prolongado periodo de tiempo. Además, un alto porcentaje de conversión (por ejemplo > 98%) reduce la necesidad de pasos adicionales para purificar el producto. La adición de un paso de purificación no tan sólo hace que disminuya el rendimiento, sino que también añade pasos y tiempos de procesamiento, lo cual puede incrementar de manera importante los costes si se hace a gran escala.

**[0065]** La velocidad de la reacción de esterificación depende de la temperatura de reacción y de la concentración de cloruro de hidrógeno; a las temperaturas más elevadas y a una concentración de cloruro de hidrógeno más alta, la velocidad de reacción aumenta. A la inversa, las reacciones de esterificación realizadas a temperaturas más bajas redundarán en una menor velocidad de reacción.

**[0066]** A las temperaturas más altas (> 50°C), la velocidad de reacción es alta, pero la mezcla formada no es estable a lo largo de un prolongado periodo de tiempo (por ejemplo, de aproximadamente 48 a aproximadamente 144 horas), mientras que a las temperaturas más bajas (< 10°C), la mezcla de reacción es estable a lo largo de un prolongado periodo de tiempo, pero la reacción tiene lugar a muy baja velocidad.

**[0067]** Bajo las preferidas condiciones de proceso, la velocidad de reacción es lo suficientemente alta como para minimizar el tiempo de proceso, manteniendo al mismo tiempo la hidrólisis del éster a una velocidad lo suficientemente baja como para compensar los potenciales retardos de proceso.

5 **[0068]** En general, las condiciones de reacción incluyen las de llevar a cabo la reacción a una temperatura de menos de 45°C, o de menos de 43°C, o de menos de 42°C, o de menos de 40°C. Las condiciones de reacción pueden también incluir una temperatura de aproximadamente 0°C a menos de 45°C, o de aproximadamente 5°C a menos de 45°C, o de aproximadamente 5°C a aproximadamente 40°C, o de aproximadamente 10°C a menos de 45°C, o de aproximadamente 10°C a aproximadamente 43°C, o de aproximadamente 10°C a aproximadamente 40°C, o de aproximadamente 20°C a menos de 45°C, o de aproximadamente 20°C a aproximadamente 43°C, o de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, o de aproximadamente 10°C a aproximadamente 30°C, o de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, o de aproximadamente 30°C a menos de 45°C, o de aproximadamente 30°C a aproximadamente 43°C, o de aproximadamente 30°C a aproximadamente 40°C.

10 **[0069]** Como se ve en la FIGURA 1, la temperatura de reacción y la concentración de HCl están interrelacionadas. En una realización, la temperatura de reacción es de aproximadamente 5°C a aproximadamente 15°C, y la concentración de HCl es de aproximadamente 4M a aproximadamente 10M, o de aproximadamente 5°C a aproximadamente 40°C, y la concentración de HCl es de aproximadamente 1,3M a aproximadamente 10M.

15 **[0070]** En otra realización, la temperatura de reacción es de aproximadamente 15°C a aproximadamente 25°C, y la concentración de HCl es de aproximadamente 3M a aproximadamente 8M, o de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, y la concentración de HCl es de aproximadamente 2M a aproximadamente 6M.

20 **[0071]** En otra realización, la temperatura de reacción es de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C, y la concentración de HCl es de aproximadamente 2M a aproximadamente 6M, o de aproximadamente 1°C a aproximadamente 30°C, y la concentración de HCl es de aproximadamente 3M a aproximadamente 10M.

25 **[0072]** En otra realización, la temperatura de reacción es de aproximadamente 35°C a aproximadamente 45°C, y la concentración de HCl es de aproximadamente 1,3M a aproximadamente 5M, o de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, y la concentración de HCl es de aproximadamente 3M a aproximadamente 6M.

30 **[0073]** En otra realización, la temperatura de reacción es de aproximadamente 30°C a aproximadamente 40°C, y la concentración de HCl es de aproximadamente 1,3M a 6M, y preferiblemente desde poco más o menos 2M hasta poco más o menos 6M.

35 **[0074]** La reacción puede tener lugar a lo largo de cualquier espacio de tiempo necesario para lograr la conversión de ácido ritalínico o de una sal del mismo en metilfenidato o una sal del mismo. En una realización, la reacción tiene lugar por espacio de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 horas. En otra realización, la reacción tiene lugar por espacio de aproximadamente 4 a aproximadamente 72 horas. En otra realización, la reacción tiene lugar por espacio de aproximadamente 6 a aproximadamente 48 horas. En otra realización, la reacción tiene lugar por espacio de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 horas.

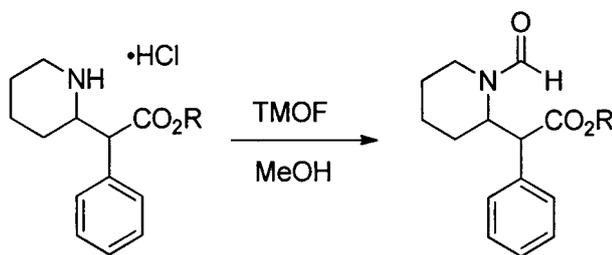
40 **[0075]** En otro aspecto de la invención, se ha determinado inesperadamente que la adición de un ortoéster al comienzo de la reacción de esterificación inhibe la conversión en metilfenidato. El ortoéster reaccionará no tan sólo con el agua que se forma, sino también con el catalizador ácido. Por consiguiente, la adición de un ortoéster al comienzo de la reacción retira catalizador ácido de la reacción. La FIGURA 3 muestra los resultados de la adición de ortoformiato de trimetilo al comienzo de la reacción cuando la reacción es realizada a (a) 40°C frente a (b) 60°C. Como queda demostrado, las reacciones con ortoformiato de trimetilo añadido al comienzo de la reacción presentaron muy poca conversión a cada temperatura, y fueron generados subproductos adicionales a 60°C.

50

55

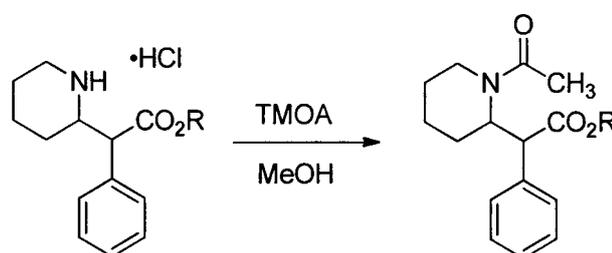
60

## Esquema 4



15

clorhidrato de ácido ritalínico (R = H)  
metilfenidato clorhidrato (R = CH<sub>3</sub>)



30

clorhidrato de ácido ritalínico (R = H)  
metilfenidato clorhidrato (R = CH<sub>3</sub>)

35

**[0076]** Están ilustrados en el Esquema 4 los subproductos que son generados en la esterificación de ácido ritalínico con ortoformiato de trimetilo (TMOF) u ortoacetato de trimetilo (TMOA). El uso de una cantidad excesiva de ortoéster en relación con la cantidad de ácido ritalínico le permitirá al exceso de ortoéster reaccionar con el metilfenidato formado (si se añade al final de la reacción) o con el ácido ritalínico (si se añade al comienzo de la reacción). Los subproductos formados harán que disminuya el rendimiento y pueden también redundar en la necesidad de adicionales pasos de purificación.

40

**[0077]** Para superar este problema, el ortoéster es preferiblemente añadido después de haber comenzado la reacción. En una realización, el ortoéster es añadido a la mezcla de reacción tras haber tenido lugar la reacción por espacio de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 50 horas. En otra realización, el ortoéster es añadido a la mezcla de reacción tras haber tenido lugar la reacción por espacio de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 horas. En otra realización, el ortoéster es añadido a la mezcla de reacción tras haber tenido lugar la reacción por espacio de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 horas, y preferiblemente tras haber tenido lugar la reacción por espacio de aproximadamente 20 horas.

45

**[0078]** En ciertas realizaciones, tras la adición del ortoéster se deja que la reacción se produzca por espacio de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 120 horas, o bien por espacio de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 horas, o bien por espacio de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 20 horas, o bien por espacio de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 horas, o bien por espacio de aproximadamente 2 a aproximadamente 24 horas.

50

**[0079]** En otra realización, el ortoéster es añadido a la mezcla de reacción tras haber la reacción alcanzado una conversión de aproximadamente un 90%, o una conversión de aproximadamente un 95%, o una conversión de aproximadamente un 98%, o una conversión de aproximadamente un 99%, o una conversión de aproximadamente un 99,1% para formar metilfenidato o la sal de metilfenidato. Los métodos para determinar la conversión porcentual en metilfenidato o en la sal de metilfenidato son conocidos en la técnica e incluyen, p. ej., el uso de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC).

55

**[0080]** Tras la adición del ortoéster, la mezcla puede ser sometida a una filtración de pulido para eliminar todos los particulados insolubles.

60

**[0081]** A continuación del proceso de esterificación, el metilfenidato o una sal de metilfenidato puede ser aislado(a) de la mezcla de reacción por métodos convencionales conocidos en la técnica a la vista de esta descripción. En algunas realizaciones, el aislamiento del metilfenidato puede suponer una precipitación o cristalización del producto crudo. Esto

5 puede lograrse por cualquier método conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, enfriando la mezcla de producto lo suficiente como para precipitar el metilfenidato o la sal de metilfenidato, o bien añadiendo un solvente (es decir, un "anti-solvente") en el cual el metilfenidato o la sal del mismo tenga una solubilidad reducida, o bien mediante un intercambio parcial o total de metanol en la mezcla de producto con un solvente en el cual el metilfenidato o la sal tenga una solubilidad reducida, o mediante una combinación de tales métodos. Pueden también llevarse a cabo adicionales pasos de purificación, tales como, por ejemplo una recristalización.

10 **[0082]** En una realización, el metilfenidato o la sal del mismo es aislado(a) de la mezcla de producto tras la adición del ortoéster usando un intercambio parcial de solventes. En ciertas realizaciones, el solvente (anti-solvente) es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos y alcanos superiores, tales como alcanos lineales o ramificados de C<sub>4-20</sub>, y preferiblemente alcanos lineales o ramificados de C<sub>5-10</sub>. Los ejemplos no limitativos de solventes (anti-solventes) adecuados para el intercambio de solventes incluyen a los miembros del grupo que consta de etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol, alcohol t-amílico, ciclopentanol, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, metil-t-butiléter, éter dibutílico, metiléter de ciclopentilo, anisol, tolueno, xileno, hexanos, heptanos, y mezclas de los mismos. Los solventes preferidos incluyen a los miembros del grupo que consta de etanol, isopropanol, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, éter dibutílico, anisol, tolueno, heptanos, y mezclas de los mismos. Tras la adición de un solvente adecuado, puede retirarse de la mezcla de reacción la totalidad o una parte del metanol restante. El metanol puede ser retirado mediante destilación a presión atmosférica o bien bajo presión reducida. En una realización, el metanol es retirado a presión atmosférica a aproximadamente 70°C. En otra realización, el metanol es retirado a presión reducida a aproximadamente 40°C. El anti-solvente puede ser añadido concurrentemente durante el proceso de destilación o bien tras haber sido ya retirada una parte del metanol. El proceso de destilación puede realizarse una vez, o bien puede ser repetido varias veces, o bien el producto puede ser aislado directamente tras la adición del anti-solvente.

30 **[0083]** Una sal de metilfenidato presente en la mezcla de producto puede ser convertida en base libre de metilfenidato usando métodos convencionales conocidos en la técnica. La base libre de metilfenidato puede ser a su vez convertida en una sal farmacéuticamente aceptable de metilfenidato usando métodos convencionales conocidos en la técnica.

35 **[0084]** El metilfenidato y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, hechos mediante la presente invención, pueden serles administrados a un sujeto que tenga necesidad de tal tratamiento por cualquier ruta estándar incluyendo la oral, la oromucosal, la bucal, la transdérmica, la intranasal, la sublingual, la vaginal, la rectal, la parenteral, o rutas tópicas. El metilfenidato y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, producidos según los procedimientos de la invención, pueden serles administrados a sujetos para tratar condiciones de las que se sepa en la técnica que son tratables mediante la administración de metilfenidato o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo el trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD) y la narcolepsia. El metilfenidato y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden ser administrados en dosificaciones y según regímenes posológicos conocidos en la técnica. Las dosificaciones pueden ir de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 75 mg por día. En una realización, el metilfenidato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser administrado(a) en una dosificación de 5, 10 o 20 mg por día en dosis únicas o divididas. En otra realización se emplea un nivel de dosificación que está situado dentro de la gama de dosificaciones que va desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal por día. Pueden sin embargo darse variaciones de las dosificaciones en dependencia de la edad, del peso y del estado del sujeto que se trate, de su respuesta individual al medicamento, o del tipo de formulación farmacéutica y ruta de administración elegida, y del periodo de tiempo e intervalo durante cual se realice tal administración. En algunos casos pueden ser más que adecuados unos niveles de dosificación inferiores al límite inferior de la gama de dosificaciones anteriormente mencionada, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin producir efectos secundarios dañinos de tipo alguno, siempre que tales dosis mayores sean primeramente divididas en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día.

50 **[0085]** El metilfenidato y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, hechos mediante la presente invención, pueden ser administrados en solitario o bien en combinación con uno o varios soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables por cualquiera de las varias rutas anteriormente indicadas. Más particularmente, el metilfenidato y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden ser administrados en cualquiera de las de una amplia variedad de distintas formas posológicas, y éstas pueden comprender cualesquiera de varios soportes inertes farmacéuticamente aceptables en forma tabletas, cápsulas, parches transdérmicos, losanges, trociscos, caramelos duros, polvos, sprays, cremas, ungüentos, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires y jarabes, entre otras formas. Tales soportes pueden incluir diluyentes o cargas sólidos, medios acuosos estériles y varios solventes orgánicos atóxicos. Las composiciones farmacéuticas orales pueden ser adecuadamente edulcoradas y/o saborizadas. En general, el metilfenidato y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo están presentes en una forma posológica de este tipo a un nivel de concentración que va desde aproximadamente un 5% a aproximadamente un 70% en peso.

[0086] El metilfenidato y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, hechos mediante la presente invención, pueden también ser administrados en combinación con otro agente activo.

## EJEMPLOS

5

[0087] Tras haber descrito aquí en general esta invención, la misma se comprenderá haciendo referencia a los ejemplos siguientes que se dan aquí tan sólo a efectos ilustrativos y no pretenden ser limitativos, a no ser que se especifique otra cosa.

### 10 Ejemplo 1

[0088] Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato con cloruro de hidrógeno, ortoformiato de trimetilo e isopropanol como anti-solvente a 41-42°C:

15 [0089] A 60,88 g de ácido dl-treo-ritalinico les fueron añadidos metanol (200 ml) y gas HCl (30,4 g, 3,0 eq.) como fuente de HCl. Tras 20 horas a 41-42°C, la conversión según determinación efectuada mediante HPLC era de un 99,1%. Fue añadido en una porción ortoformiato de trimetilo (2,0 eq.). Tras 3,5 horas a 41-42°C y 19 horas a temperatura ambiente, el supernatante de la mezcla de reacción era un 0,34% de agua según medición efectuada mediante titración de Karl Fischer. La conversión según determinación efectuada mediante HPLC era de un 99,8%. La mezcla de producto fue  
20 destilada a 19,9-21,3 kPa (150-160 torr) mientras se añadía simultáneamente isopropanol (200 ml). El punto de ebullición era de 37-39°C mientras que la temperatura del pote era de 40-43°C. Se recogieron 190 ml de destilado a lo largo de 3,5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 2°C por espacio de 30 minutos, y fue filtrada y lavada con isopropanol (3 x 75 ml). El sólido de la filtración fue secado a 60°C para así obtener clorhidrato de dl-treo-metilfenidato en forma de un sólido blanco (68,99 g, rendimiento de un 92,0%). El análisis por HPLC arrojó una pureza de > 99,9%.  
25 La mezcla de reacción resultante era estable (conversión del más del 99%) por espacio de más de 50 horas.

### Ejemplo 2

30 [0090] Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato usando el procedimiento del Ejemplo 1 a 20°C en lugar de 41-42°C. La mezcla de reacción resultante era estable (conversión de más del 99%) por espacio de más de 6 días.

### Ejemplo 3

35 [0091] Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato usando el procedimiento del Ejemplo 1 con 5 equivalentes de cloruro de hidrógeno en lugar de 3 equivalentes y a 20°C en lugar de 41-42°C. La mezcla de reacción resultante era estable (conversión de más del 99%) por espacio de más de 6 días.

### Ejemplo 4

40 [0092] Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato usando el procedimiento del Ejemplo 1 con 6 equivalentes de cloruro de hidrógeno en lugar de 3 equivalentes y a 20°C en lugar de 41-42°C. La mezcla de reacción resultante era estable (conversión de más del 99%) por espacio de más de 6 días.

### Ejemplo 5

45 [0093] Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato usando el procedimiento del Ejemplo 1 con 2 equivalentes de cloruro de hidrógeno en lugar de 3 equivalentes y a 30°C en lugar de 41-42°C. La mezcla de reacción resultante era estable (conversión de más del 99%) por espacio de más de 6 días.

### 50 Ejemplo 6

[0094] Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato usando el procedimiento del Ejemplo 1 con 6 equivalentes de cloruro de hidrógeno en lugar de 3 equivalentes de hidrógeno y a 30°C en lugar de 41-42°C. La mezcla de reacción resultante era estable (conversión de más del 99%) por espacio de más de 6 días.

55

### Ejemplo 7

[0095] Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato con cloruro de hidrógeno, ortoformiato de trimetilo e isopropanol como anti-solvente a 19-20°C:

60

[0096] Se cargó metanol seco (250 ml) con gas cloruro de hidrógeno (33,85 g) a 20-25°C. La solución fue diluida con metanol (50 ml) y cargada con ácido dl-treo-ritalinico (50,88 g, 4 eq.). Tras agitación por espacio de 5 días a 19-20°C, la conversión según determinación efectuada mediante HPLC era del 99,86%. Fue añadido ortoformiato de trimetilo (76 ml, 3 eq.) y la reacción fue calentada durante 2 horas a 40°C. Se efectuó destilación en vacío a 19,9-26,7 kPa (150-200

5 torr), con una temperatura del pote de 38-42°C. El destilado fue recogido en tres fracciones, cargando 100 ml de isopropanol seco entre cada fracción. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 20°C, y fue filtrada y lavada con isopropanol (2 x 100 ml). El sólido blanco resultante fue secado en un horno de secado en vacío a temperatura ambiente durante la noche para así obtener clorhidrato de dl-treo-metilfenidato en forma de un sólido cristalino blanco (58,77 g, rendimiento del 93,9%, pureza del 99,98% según medición efectuada mediante HPLC).

### Ejemplo 8

10 **[0097]** Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato con cloruro de hidrógeno, ortoformiato de trimetilo y tolueno como anti-solvente a 41-42°C:

15 **[0098]** A 50,47 g de ácido dl-treo-ritalínico les fueron añadidos metanol (200 ml) y gas HCl (25,2 g, 3 eq.) como fuente de HCl. Tras 20 horas a 41-42°C, la conversión según medición efectuada mediante HPLC era del 99,1%. Fue añadido en una porción ortoformiato de trimetilo (2 eq.). Tras 1 hora a 41-42°C, el supernatante era un 0,09% de agua según medición efectuada mediante titración de Karl Fischer. La conversión según determinación efectuada mediante HPLC era del 99,5%. La reacción se dejó en agitación por espacio de 1 hora adicional a 41-42°C. La mezcla de reacción fue destilada a 29,3-30,6 kPa (220-230 torr) mientras se añadía simultáneamente tolueno (200 ml). El punto de ebullición era de 37-39°C mientras que la temperatura del pote era de 39-41°C. Se recogieron a lo largo de 2,5 horas 210 ml de destilado. El destilado era metanol:tolueno 4,56:1 molar (61:39% en peso) según análisis efectuado mediante resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 2°C por espacio de 1 hora, y fue filtrada y lavada con tolueno (3 x 50 ml). El filtrado (344 ml en total) era bifásico, con aproximadamente 10 ml de una capa inferior naranja. La capa superior era tolueno con una traza de metanol según determinación efectuada por resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H. La capa inferior era metanol:tolueno 5:1 molar con trazas de producto. El sólido fue secado a 60°C para así obtener un sólido blanco (51,09 g, rendimiento del 91,5%). El análisis por HPLC arrojó una pureza del 99,8%. El filtrado (capa inferior) resultó ser metilfenidato:ácido ritalínico 99,5:0,5 con tolueno y otras trazas de impurezas.

### Ejemplo 9

30 **[0099]** Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato con cloruro de acetilo/metanol a 42-44°C:

35 **[0100]** Se añadió a metanol (35 ml) cloruro de acetilo (137 mmoles). Fue añadido ácido dl-treo-ritalínico (10,0 g, 45,6 mmoles) y la reacción fue calentada a 42-44°C por espacio de 20 horas. La HPLC arrojó una conversión > 99%. Mediante dilución con metanol, destilación y enfriamiento se obtuvieron 10,86 g (88%) de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato con una pureza del 99,8%.

### Ejemplo 10

#### Comparación del proceso de esterificación a 40°C y 55°C:

40 **[0101]** Tras 2 horas de calentamiento fueron retiradas dos alícuotas de 10 ml de la mezcla de reacción del Ejemplo 1. Las alícuotas fueron calentadas sobre un bloque de reacción en viales herméticamente cerrados. La primera fue un control a 40°C. La segunda fue calentada a 55°C. Tras 2 horas, la conversión del vial calentado hasta 40°C era del 87,6%; y la conversión del vial calentado hasta 55°C era del 94,6%. Tras 20 horas, la conversión del vial calentado hasta 40°C era del 99,5%; y la conversión del vial calentado hasta 55°C era del 97,8%. El vial calentado hasta 55°C tenía una importante acumulación de presión (formación de MeCl) al ser abierto tras 20 horas. La Tabla 1 compara la conversión en metilfenidato para las reacciones realizadas a 40°C y a 55°C. Como se muestra en la Tabla 1, la reacción a 55°C, a pesar de ser más rápida inicialmente, redundó en una menor conversión máxima en comparación con la reacción realizada a 40°C tras 20 horas.

**Tabla 1.** Conversión en metilfenidato a 40°C y 55°C

Tiempo	40°C (conversión en %)	55°C (conversión en %)
2 horas	87,6	94,6
20 horas	99,5	97,8

### Ejemplo 11

#### Comparación del proceso de esterificación a 40°C y 60°C:

55 **[0102]** Se preparó una solución de HCl metanólico 4,6M añadiendo HCl gaseoso a metanol, produciendo así una solución madre que contenía un 17,55% en peso de HCl y un 0,06% en peso de agua según medición efectuada mediante titración de Karl Fischer. Cuatro viales de 20 ml fueron cargados con 12 ml de esta solución madre. Dos viales fueron cargados con 4,04 g (0,184 moles) de ácido ritalínico y dos viales fueron usados como testigos. Un vial con ácido ritalínico y un testigo fueron calentados hasta 40°C, y los otros dos viales fueron calentados hasta 60°C. Como se muestra en la FIGURA 2, la reacción a 60°C, a pesar de ser más rápida, redundó en una menor conversión máxima en

comparación con la reacción a 40°C. Por HPLC, la reacción a 60°C alcanzó una conversión máxima de aproximadamente un 98,5% tras aproximadamente 9 horas. Luego la conversión cayó, debido a la creciente hidrólisis del éster, hasta aproximadamente un 94% tras 48 horas. La reacción a 40°C alcanzó una conversión máxima de aproximadamente un 99,6% tras aproximadamente 24 horas y presentó tan sólo una mínima hidrólisis del éster a lo largo de las siguientes 24 horas, terminando con una conversión del 99,5%.

### Ejemplo 12

#### Efecto de la adición de ortoformiato de trimetilo al comienzo de la reacción:

10

**[0103]** Se preparó una solución de HCl metanólico 4,6M añadiendo HCl gaseoso a metanol, produciendo así una solución madre que contenía un 17,55% en peso de HCl y un 0.06% en peso de agua según medición efectuada mediante titración de Karl Fischer. Cuatro viales de 20 ml fueron cargados con 8 ml de esta solución madre. Dos viales fueron cargados con 2,69 g (0,123 moles) de ácido ritalínico y dos viales fueron usados como testigos. Un vial con ácido ritalínico y un testigo fueron calentados hasta 40°C y los otros dos viales fueron calentados hasta 60°C. Como se muestra en la FIGURA 3, las reacciones con ortoformiato de trimetilo añadido al comienzo de la reacción arrojaron muy poca conversión a cada temperatura. La pequeña cantidad de conversión puede haber tenido lugar en el corto periodo de tiempo antes de la adición del ortoformiato de trimetilo. Especialmente en la reacción a 60°C fue observada una reacción lateral indeseada, o sea la reacción de ácido ritalínico y metilfenidato con ortoformiato de trimetilo para formar formamidas.

20

### Ejemplo 13

#### Efecto de la adición de ortoformiato de trimetilo al comienzo de la reacción:

25

**[0104]** La adición de ortoformiato de trimetilo (TMOF) al comienzo de la reacción fue evaluada con 1,25, 2,5 y 5,0 equivalentes de TMOF sobre la base de la cantidad de ácido ritalínico. Fue añadido ortoformiato de trimetilo a una mezcla de reacción que comprendía 2,1 equivalentes de HCl (concentración de 3 ml/g) a una temperatura de 40°C. Como se ve en la Tabla 2, tras 24 horas la conversión era del 64% usando 1,25 equivalentes de TMOF y del 8% tanto para 2,5 como para 5,0 equivalentes de TMOF. Los resultados demostraron que la adición de TMOF al comienzo de la reacción condujo a una drástica inhibición de la reacción de esterificación. Esto indicaba que el HCl estaba reaccionando con el TMOF, redundando en una pérdida de HCl como reactivo en la reacción. Con menos HCl presente, la reacción de esterificación se enlentecía considerablemente.

30

**Tabla 2.** Conversión en metilfenidato con ortoformiato de trimetilo añadido al comienzo de la reacción

Eq. de TMOF	Conversión tras 24 h
0	> 95%
1,25	64%
2,5	8%
5,0	8%

### Ejemplo 14

**[0105]** Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato con cloruro de hidrógeno, ortoacetato de trimetilo e isopropanol como anti-solvente con filtración de pulido:

**[0106]** Metanol seco (234,6 ml) fue cargado con cloruro de hidrógeno (26,74 g). La solución fue diluida con metanol (85,5 ml) y cargada con 53,61 g de ácido dl-treo-ritalinico (3 equivalentes de HCl en 6 volúmenes de metanol). Tras agitación por espacio de 21,5 horas a 40°C, la conversión según determinación efectuada mediante HPLC era > 99,00%. Fue cargado a lo largo diez minutos ortoacetato de trimetilo (61,5 ml, 2 eq.) y se logró la disolución completa en 5 minutos. Tras dos horas de agitación a 40°C, la mezcla fue sometida a filtración de pulido, enjuagada con 30 ml de metanol y devuelta a un recipiente de reacción limpio. La HPLC arrojó una conversión de un 99,35%. A lo largo de 3,5 horas se realizó destilación en vacío a 19,9 kPa (150 torr), con una temperatura del pote de 38-42°C. El destilado fue recogido en tres fracciones, cargando 107 ml de isopropanol entre cada fracción. Tras agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue enfriada hasta 2-5°C por espacio de 60 minutos, y fue filtrada y lavada con isopropanol (2 x 100 ml). El material fue secado a 60°C en un horno de vacío por espacio de 2,5 horas para así obtener un sólido cristalino blanco de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato (61,09 g, 92,6%, pureza del 99,90% según determinación efectuada mediante HPLC).

50

### Ejemplo 15

**[0107]** Síntesis de clorhidrato de d-treo-metilfenidato con cloruro de hidrógeno, ortoformiato de trimetilo e isopropanol como anti-solvente:

55

- 5 [0108] Metanol seco (200 ml) fue cargado con cloruro de hidrógeno (13,6 g, 373 mmoles, 2,2 eq.) a 20-25°C durante 15 minutos. A esta solución le fue añadido clorhidrato de ácido d-treo-ritalinico (43,2 g, 169 mmoles, 1,0 eq.) en una porción, seguido por metanol adicional (23 ml, 6 volúmenes de metanol total sobre la base de la base libre). La reacción fue calentada a 35°C por espacio de 27 horas, en cuyo punto en el tiempo la conversión por HPLC era del 98,81%. Tras 10 28 h, fue añadido ortoformiato de trimetilo (40,7 ml, 372 mmoles, 2,2 eq.) y la reacción se dejó en agitación por espacio de 1 hora a 40°C. La mezcla de reacción fue destilada *in vacuo* (recogiéndose 119 ml de destilado) y se añadió isopropanol (100 ml). La mezcla de reacción fue adicionalmente destilada (recogiéndose 65 ml de destilado), y se añadió isopropanol (95 ml). La mezcla de reacción fue adicionalmente destilada (recogiéndose 25 ml de destilado), y 15 enfriada hasta la temperatura ambiente. Tras agitación a temperatura ambiente por espacio de 3 días, la lechada fue enfriada hasta 2°C, y fue filtrada y lavada con isopropanol frío ( $a < 10^{\circ}\text{C}$ ) (2 x 100 ml), y fue secada para así obtener d-treo-metilfenidato HCl enantiopuro en forma de un sólido blanco (43,19 g, rendimiento del 94,7%, pureza del 99,73% según determinación efectuada mediante HPLC).
- [0109] Habiendo ahora sido plenamente descrita esta invención, los expertos en la materia comprenderán que la misma puede ser llevada a cabo dentro de una amplia y equivalente gama de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin por ello afectar al alcance de la invención o de cualquier realización de la misma.

## REIVINDICACIONES

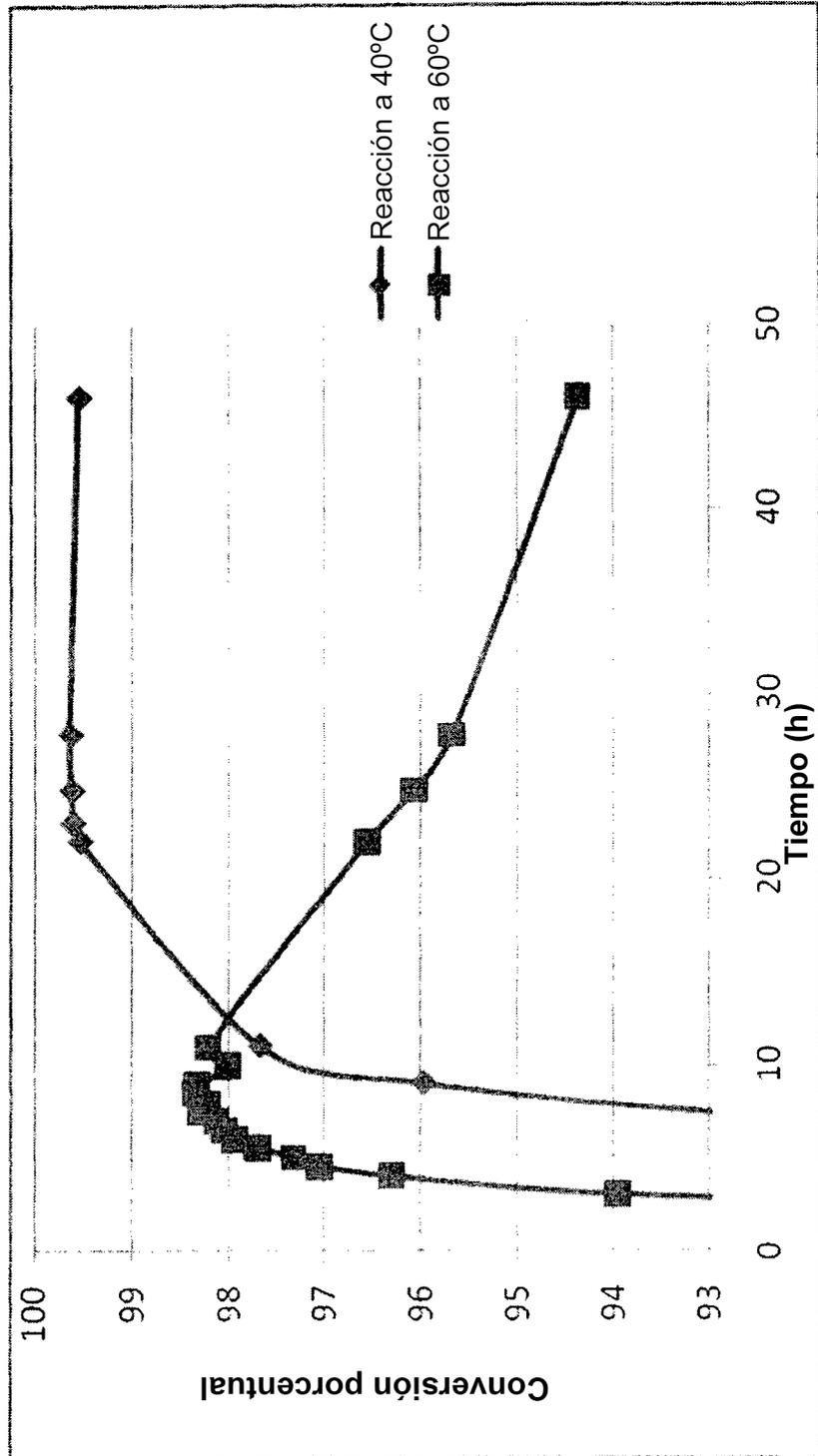
1. Método de preparación de metilfenidato o una sal del mismo, que comprende lo siguiente:  
hacer que reaccionen:
  - (a) ácido ritalínico o una sal del mismo y
  - (b) metanol
  - (c) en presencia de un catalizador ácido;
  - (d) añadiendo, tras haber comenzado la reacción, un ortoéster de fórmula  $R^2C(OR^3)_3$ ,  
en donde
  - $R^2$  es hidrógeno o alquilo; y
  - $R^3$  es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo;
 en una mezcla de reacción a una temperatura de reacción de menos de 45°C para obtener una mezcla de productos que comprende metilfenidato o una sal del mismo.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la sal de ácido ritalínico es clorhidrato de ácido treo-ritalinico, y/o la sal de metilfenidato es clorhidrato de treo-metilfenidato.
3. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el catalizador ácido es un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y preferiblemente el catalizador ácido es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de ácido sulfúrico ( $H_2SO_4$ ), ácido fosfórico ( $H_3PO_4$ ), cloruro de hidrógeno (HCl) y bromuro de hidrógeno (HBr), y aun más preferiblemente el catalizador ácido es cloruro de hidrógeno, incluyendo cloruro de hidrógeno generado *in situ* mediante la adición de cloruro de tionilo o cloruro de acetilo.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la temperatura de reacción es
  - (I) de menos de 43°C, preferiblemente de menos de 42°C, y más preferiblemente de menos de 40°C; o
  - (II) de 10°C a 45°C, o de 10°C a 43°C, o de 10°C a 42°C, o de 10°C a 40°C; o
  - (III) de 20°C a 45°C, o de 20°C a 43°C, o de 20°C a 42°C, o de 20°C a 40°C, o 20°C a 30°C; o
  - (IV) de 30°C a 45°C, o de 30°C a 43°C, o de 30°C a 42°C, o de 30°C a 40°C; o
  - (V) de 35°C a 45°C, o de 35°C a 43°C, o de 35°C a 42°C, o de 35°C a 40°C.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde
  - (I) la relación de ácido ritalínico:metanol es de 1:10 a 1:100 equivalentes molares, preferiblemente de 1:10 a 1:55 equivalentes molares, y más preferiblemente de 1:10 a 1:38 equivalentes molares; o
  - (II) la relación de ácido ritalínico:metanol es de 1:20 a 1:100 equivalentes molares, preferiblemente de 1:20 a 1:55 equivalentes molares, y más preferiblemente de 1:20 a 1:38 equivalentes molares; o
  - (III) la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:metanol es de 1:9 a 1:86 equivalentes molares, preferiblemente de 1:9 a 1:47 equivalentes molares, y más preferiblemente de 1:17 a 1:33 equivalentes molares.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en las opciones (I) y (II), en donde la relación de ácido ritalínico:catalizador ácido es de 1:1,1 a 1:9 equivalentes molares, y preferiblemente de 1:2 a 1:6 equivalentes molares.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la opción (III), en donde la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:catalizador ácido es de 1:0,1 a 1:8 equivalentes molares, y preferiblemente de 1:1,7 a 1:5,2 equivalentes molares.
8. El método de la reivindicación 1, en donde
  - (I)  $R^3$  es metilo y/o
  - (II) el ortoéster es ortoformiato de trimetilo u ortoacetato de trimetilo.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha reacción se produce en presencia de un cosolvente, y en donde preferiblemente el cosolvente es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos y alcanos lineales o ramificados de  $C_{4-20}$ , y en donde más preferiblemente el cosolvente es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, metil-t-butiléter, éter dibutílico, ciclopentilmetiléter, anisol, tolueno, xileno, hexanos, heptanos, y mezclas de los mismos.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el ortoéster es añadido tras una conversión de un 95%, un 98% o un 99% del ácido ritalínico o de sal del mismo en el metilfenidato o la sal del mismo.
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde

- (I) la relación de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:1,1 a 1:10 equivalentes molares, preferiblemente de 1:1,1 a 1:6 equivalentes molares, más preferiblemente de 1:1,1 a 1:4 equivalentes molares, y aun más preferiblemente de 1:1,1 a 1:2,5 equivalentes molares; o
- 5 (II) la relación e ácido ritalínico:ortoéster es de 1:1,8 a 1:10 equivalentes molares, preferiblemente de 1:1,8 a 1:6 equivalentes molares, más preferiblemente de 1:1,8 a 1:4 equivalentes molares, y aun más preferiblemente de 1:1,8 a 1:2,5 equivalentes molares; o
- (III) la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:ortoéster es de 1:0,1 a 1:9 equivalentes molares, y preferiblemente de 1:0,9 a 1:5 equivalentes molares; o
- 10 (IV) el catalizador ácido es HCl y la relación de HCl:ortoéster es de 1:0,8 a 1:10 equivalentes molares; o
- (V) la relación de HCl:ortoéster es de 1:0,8 a 1:2 equivalentes molares.
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que además comprende el paso de aislar dicho metilfenidato o sal del mismo de la mezcla de producto, y
- 15 en donde preferiblemente dicho paso de aislamiento es realizado (I) enfriando la mezcla de producto, (II) añadiendo a la mezcla de producto un solvente en el cual el metilfenidato o la sal de metilfenidato tenga una solubilidad reducida, (III) retirando al menos una parte del metanol de la mezcla de producto, (IV) añadiendo una semilla de cristalización a la mezcla de producto, o (V) mediante una combinación de cualquiera de los procedimientos (I) a (IV).
- 20 13. El método de la reivindicación 12, en donde dicho paso de aislamiento comprende el paso de añadir a la mezcla de producto un solvente en el cual el metilfenidato o la sal del mismo tenga una solubilidad reducida, para así hacer que el metilfenidato o la sal del mismo precipite separándose de la solución, y
- 25 en donde preferiblemente el solvente es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, alcohol t-amílico, ciclopentanol, acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos y alcanos lineales y ramificados de C<sub>4-20</sub>.
14. El método de la reivindicación 13, en donde dicho solvente es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, alcohol t-amílico, ciclopentanol, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, éter dietílico, metil-t-butiléter, éter dibutílico, ciclopentilmetiléter, anisol, tolueno, xileno, hexanos, heptanos, y mezclas de los mismos.
- 30 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 13 o 14, que además comprende los pasos de:
- 35 (I) retirar de la mezcla de producto al menos una parte del metanol añadiendo simultáneamente dicho solvente; o
- (II) retirar de la mezcla de producto al menos una parte del metanol antes de añadir dicho solvente.
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la temperatura de reacción es de 15°C a 25°C, y la concentración de HCl es de 3M a 8M; o bien la temperatura de reacción es de 20°C a 40°C y la concentración de HCl es de 2M a 6M; o bien la temperatura de reacción es de 25°C a 35°C y la concentración de HCl es de 2M a 6M; o bien la temperatura de reacción es de 10°C a 30°C y la concentración de HCl es de 3M a 10M; o bien la temperatura de reacción es de 35°C a 45°C y la concentración de HCl es de 1,3M a 5M; o bien la temperatura de reacción es de 20°C a 30°C y la concentración de HCl es de 3M a 6M; o bien la temperatura de reacción es de 30°C a 40°C y la concentración de HCl es de 1,3M a 6M, y preferiblemente de 2M a 6M.
- 40
- 45

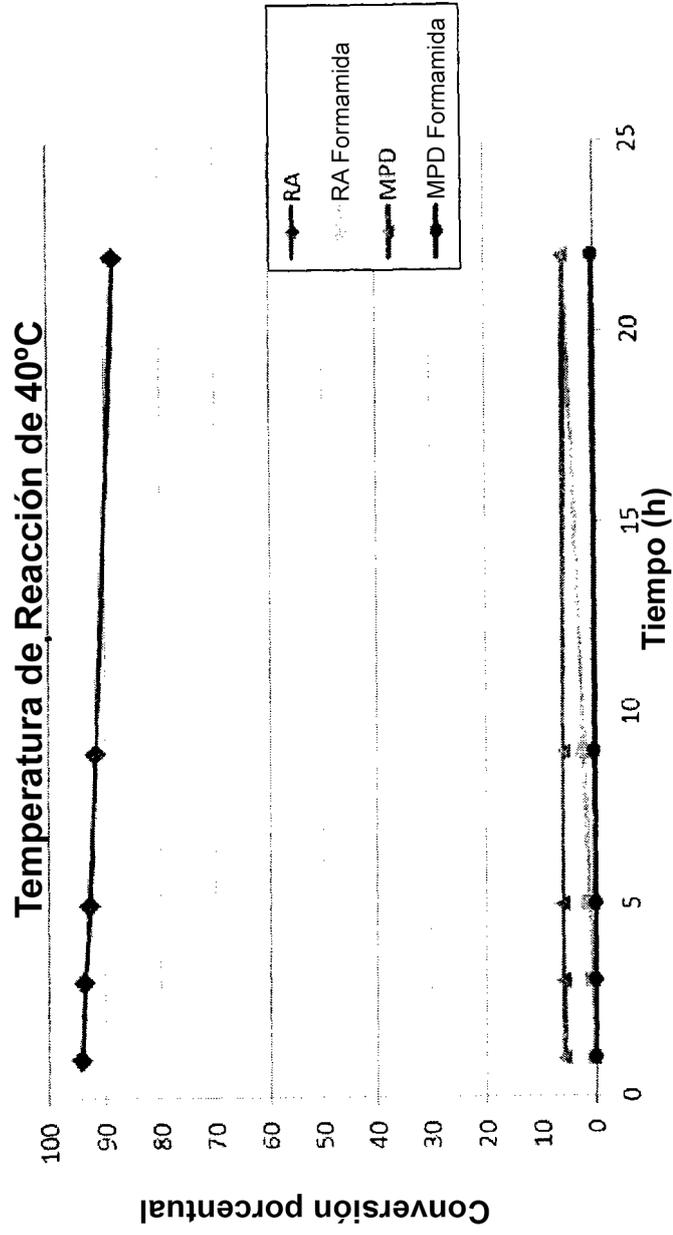
**FIGURA 1**

Registro	Tiempo (h)	1.57 M			3.13 M		
		25 °C	40 °C	60 °C	25 °C	40 °C	60 °C
1	0	0.57	0.57	0.57	0.58	0.58	0.58
2	24	0.34	1.04	4.68	1.05	3.01	8.64
3	48	0.6	1.65	7.69	1.62	4.27	9.95
4	72	0.59	1.92	7.74	1.51	4.92	10.71

**FIGURA 2**



**FIGURA 3a**



**FIGURA 3b**

