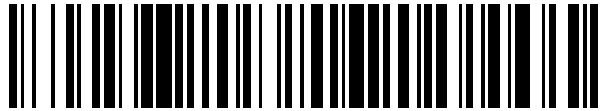


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 172**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2007 E 07873360 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2118061**

54 Título: **Proceso de resolución enantiomérica del d,l-(+)-treo-metilfenidato**

30 Prioridad:

**05.01.2007 US 650278**

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

**20.04.2016**

73 Titular/es:

**EUTICALS INC. (100.0%)  
2460 West Bennett Street  
Springfield MO 65807, US**

72 Inventor/es:

**KALININ, ALEXEI;  
QIU, GUOFANG;  
MARREN, THOMAS J.;  
ALDRED, JR., JAMES E. y  
JI, YU**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 567 172 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 de resolución enantiomérica del d,l-(+)-treo-metilfenidato

La presente invención hace referencia a los procesos de resolución quiral y, más en particular, hace referencia a los procesos mejorados para preparar el isómero d ó l-treo del clorhidrato de metilfenidato usando un ácido quiral.

Fundamento de la invención

El clorhidrato de treo-metilfenidato racémico es una receta estimulante tipo anfetamina que ha sido comercializada para el tratamiento del trastorno de Hiperactividad por Déficit de atención en niños y adultos. Estudios del treo-metilfenidato racémico han indicado que el d-treo-enantiómero es mucho más activo que el correspondiente l-treo-enantiómero. Además, se ha propuesto el enantiómero l-treo-metilfenidato para impartir efectos secundarios y efectos eufóricos.

Han aparecido varios métodos en la literatura para preparar el enantiómero d-treo del clorhidrato de metilfenidato.

Se han propuesto métodos para la resolución del treometilfenidato en sus enantiómeros donde interviene el uso del 1,1'-binaftil-2,2'-diil-hidrógenofosfato como un agente de resolución. Los métodos que emplean el caro 1,1'-binaftil-2,2'-diil-hidrógenofosfato como agente de resolución fueron publicados por Patrick y cols. (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 241:152-158(1987)) y por la patente Americana nr. 6,162,919.

Se han revelado varios métodos para la resolución de la base libre de treo-metilfenidato. Por ejemplo, la resolución del treo-metilfenidato se imparte en la patente americana nr. 6.121.453. La preparación y el aislamiento de la base libre de treo-metilfenidato previa a la resolución hace que la preparación a gran escala sea engorrosa.

Las resoluciones del clorhidrato de treo-metilfenidato utilizando ácidos aroiltartáricos se han descrito en la patente americana nr. 6.100.401 y Tetrahedron (asimetría) 10:311-3116(1999). Estas resoluciones tienen lugar en metanol acuoso con clorhidrato de treo-metilfenidato, ácido di-p-isopropilbenzoiltartárico y di-p-isopropilbenzoil-D-tartárico y N-metilmorfina en cantidades equimolares.

Los métodos que implican la resolución de los derivados de amida, seguida de la hidrólisis y esterificación son también conocidos y se han descrito en la patente americana nr. 2.957.880 y en la solicitud americana nr. 2006/135777.

Las resoluciones en dos etapas son también bien conocidas. Dichos métodos implican dos etapas de resolución separadas que utilizan dos agentes distintos de resolución, tal como se ha revelado en la solicitud americana publicada nr. 2005/171155. Dichas resoluciones de dos etapas son problemáticas ya que la productividad se hace más lenta y con ello aumenta el coste.

La WO 03/031411 muestra un proceso para la resolución de los enantiómeros de treo-metilfenidato usando ácidos O,O'-diaroltartáricos como agentes de resolución en presencia de una amina terciaria. En el proceso se aísla una sal de metilfenidato "enriquecida" enantioméricamente pero no una sal de metilfenidato "pura" enantioméricamente. Además, el proceso requiere otra etapa para transformar la sal de metilfenidato "enriquecida" enantioméricamente en d- y l-treo-metilfenidato "enriquecida" enantioméricamente. La WO 03/031411 requiere la recristalización de la sal de metilfenidato "enriquecida" enantioméricamente a partir de una solución metanólica. Es decir, en la WO 03/031411 la sal de metilfenidato "enriquecida" enantioméricamente se aísla por medio de un proceso que encierra una siembra o germinación.

Mahavir Prashad y cols. (Organic Process Research & Development, vol. 4, nr. 1, 2000-01-01, páginas 55-59) describe un proceso que utiliza (R)-(-)-binaftil-2,2'-diil-hidrógeno fosfato como agente de resolución y NaOH como la base. El cociente entre el agente de resolución y el clorhidrato de treo-metilfenidato se sitúa entre 0,5 y 1. Esta resolución del treo-metilfenidato da lugar a un rendimiento bajo y a un periodo de reacción largo.

De acuerdo con ello, existe la necesidad desde el punto de vista técnico de hallar un proceso económico y fuerte, más práctico, para preparar el isómero d-treo de clorhidrato de metilfenidato.

Resumen de las configuraciones preferidas de la invención

Sorprendentemente, los solicitantes han averiguado que antes que basarse en materia bruta cara y/o en etapas adicionales del proceso, el uso de una estequiometría a medida durante la etapa de resolución proporciona dexmetilfenidato en una elevada pureza enantiomérica y en gran proporción.

Los procesos de la invención aíslan generalmente tanto el d- como el l-treoisómero de clorhidrato de metilfenidato mediante la resolución inicial de una mezcla que incluye clorhidrato de treo-metilfenidato racémico; menor o igual a 1,0 equivalentes molares (en base a la cantidad de clorhidrato racémico de treo-metilfenidato) o del ácido quiral

seleccionado de uno o más ácidos di-O,O'-aroil tartáricos, en una proporción mayor o igual a 0,5-0,60 equivalentes molares (basada en la cantidad de *treo*-metilfenidato racémico) de una o más bases de aminas terciarias en una mezcla de disolvente que comprende uno o más alcoholes y agua para formar sal enriquecida diastereoméricamente de ácido quiral con el isómero deseado de *treo*-metilfenidato.

La sal isomérica de metilfenidato del ácido quiral se basifica luego para obtener una base libre de metilfenidato isomérico y esa base libre de metilfenidato isomérica se transforma posteriormente en clorhidrato de metilfenidato isomérico con un exceso superior al 90% y un rendimiento mayor del 35% basado en el clorhidrato de *treo*metilfenidato racémico.

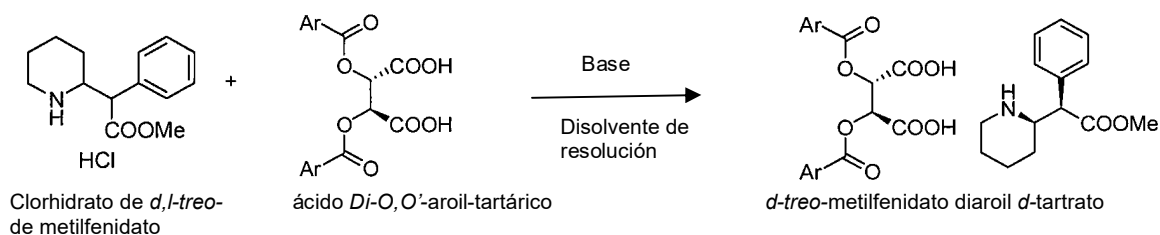
Otros objetos, características y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la descripción detallada de las configuraciones preferidas que se indica a continuación.

Descripción detallada de las configuraciones preferidas de la invención

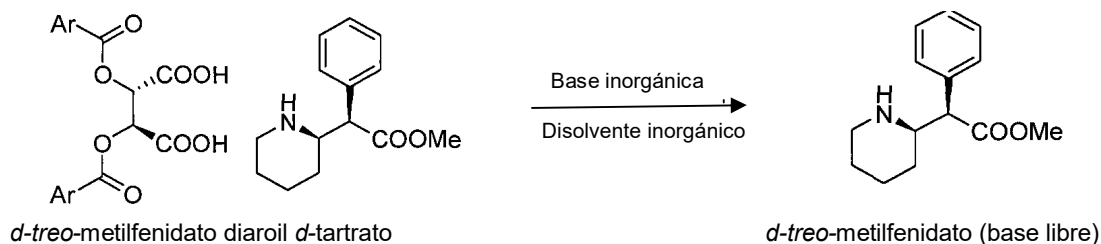
La presente invención proporciona un proceso mejorado para preparar el isómero *d-treo* de clorhidrato de metilfenidato directamente a partir de una mezcla racémica de clorhidrato de *treo*-metilfenidato mediante procesos que generalmente comprenden (I) la resolución quiral del clorhidrato de *d,l-treo*-metilfenidato en una sal de ácido quiral /*d-treo*-metilfenidato; (II) la basificación de la sal de *d-treo*-metilfenidato/ácido quiral para formar la base libre de *d-treo*-metilfenidato y (III) la conversión de la base libre de *d-treo*-metilfenidato en clorhidrato de *d-treo* metilfenidato.

Las etapas del proceso (I) a (III) se ilustran a continuación:

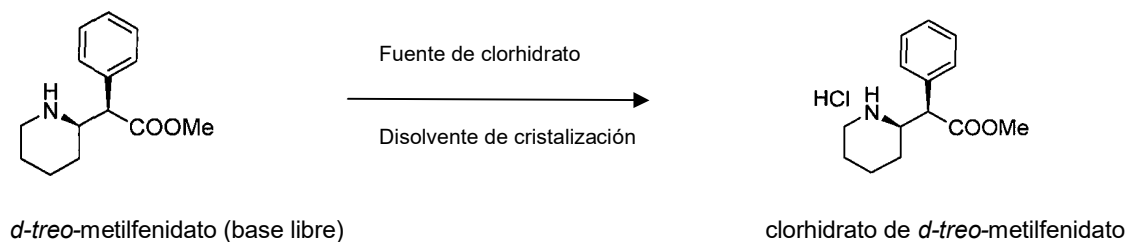
Etapas I: Resolución quiral:



Etapas II: Generación de base libre vía basificación:



Etapas III: Formación de la sal de clorhidrato



Durante la resolución quiral el clorhidrato racémico de *treo*-metilfenidato forma una sal con uno o más ácidos quirales en presencia de una o más bases y un disolvente de resolución, formando con ello una sal de *d-treo*-metilfenidato/ácido quiral que precipita. Tal como se ha indicado, la presente invención va dirigida al uso de cantidades estequiométricas ventajosas durante la etapa de resolución con el objetivo de lograr un equilibrio desconocido hasta el momento del exceso enantiomérico ("ee") y la producción de clorhidrato de *d-treo*-metilfenidato.

Los ácidos quirales adecuados incluyen cualquier ácido quiral enriquecido ópticamente capaz de formar una sal aislable con metilfenidato racémico. En las configuraciones preferidas, el ácido di-O,O'-aróil-D- o bien L-tartárico se pueden usar como un ácido quiral para la resolución del treo-metilfenidato racémico. Los ácidos ejemplares di-O,O'-aróil-tartáricos incluyen uno o más ácidos di-p-toluoil-D-tartárico, di-m-toluoil-D-tartárico y di-benzoil-D-tartárico. En las configuraciones preferidas el ácido quiral es el ácido di-p-toluoil-D-tartárico.

El ácido quiral puede estar presente en general en cantidades que oscilan entre 0,4 y 1,1 equivalentes molares, en base a la cantidad de clorhidrato racémico de treo-metilfenidato "bormp", como cantidades que oscilan entre 0,5 y 1,1 equivalentes molares, bormp, en particular cantidades que oscilan entre 0,60 y 1,0 equivalentes molares, bormp.

Las cantidades adecuadas incluyen cualquier base, orgánica o inorgánica, que forma una sal soluble con el ácido quiral en el medio de resolución y que además permite la posterior liberación de la base libre de d-treo-metilfenidato de su forma clorhidrato. Las bases ejemplares no restrictivas incluyen aminas terciarias y bases de metales alcalinos. Las aminas terciarias adecuadas incluyen la N-metilmorfolina (conocida también como 4-metilmorfolina), la trietilamina y la diisopropiletilamina, y mezclas de las mismas. Las bases de metales alcalinos adecuadas incluyen el hidróxido sódico y el acetato de sodio. En las configuraciones preferidas, la base es una amina terciaria, en particular la N-metilmorfolina.

Sorprendentemente, la invención actual ha descubierto que el tipo y la cantidad de base utilizada en la etapa de resolución afectan fuertemente al producto resultante y al exceso enantiomérico ("ee").

Para las bases de metales alcalinos, la sal del ácido quiral/d-treo-metilfenidato da lugar generalmente a una mejora ya que la cantidad de ácido quiral y/o de base de metal alcalino se acerca o es igual a su proporción estequiométrica respectiva, en base a la cantidad de clorhidrato racémico de treo-metilfenidato. Por ejemplo, las configuraciones de bases de metales alcalinos proporcionan mayores rendimientos de sales de ácido quiral/d-treometilfenidato al incorporar un equivalente de base de metal alcalino y un equivalente de ácido quiral. El exceso enantiomérico ("ee") para las configuraciones de bases de metales alcalinos es bastante elevada, es decir, de aproximadamente un 95% y superior, para cantidades inferiores o iguales de ácido quiral y/o de metal de base alcalina.

De acuerdo con ello, la etapa de resolución de la invención puede incluir preferiblemente bases de metales alcalinos en cantidades que oscilan entre 0,8 y 1,2 equivalentes molares, bormp, así como cantidades que oscilan entre 0,9 y 1,1 equivalentes molares, bormp.

En contraste con ello, la presencia de base de amina terciaria en una cantidad inferior a las cantidades estequiométricas con respecto al clorhidrato racémico de treo-metilfenidato proporciona un equilibrio altamente favorable del rendimiento y de ee para la sal de ácido quiral/d-treo-metilfenidato. Por ejemplo, la incorporación de amina terciaria en una cantidad inferior a la estequiométrica (bormp) da lugar a una producción de sal de ácido quiral /d-treo-metilfenidato superior al 35%, es decir del orden del 40% (siendo máximo el rendimiento del 50%) y un ee de aproximadamente el 95% y superior para la sal de d-treo-metilfenidato/ácido quiral. Sorprendentemente, en las mismas condiciones de reacción la incorporación de amina terciaria en una cantidad estequiométrica (bormp) proporcionaba un ee bastante inferior para la sal de d-treo-metilfenidato/ácido quiral.

De acuerdo con ello, la etapa de resolución de la invención puede incluir preferiblemente una base de amina terciaria en cantidades superiores o iguales a 0,5 hasta 0,6 equivalentes molares, bormp.

Los solicitantes han averiguado además que el uso de una base de amina terciaria en una cantidad inferior a las cantidades estequiométricas (bormp) permitía la incorporación de una cantidad inferior de la cantidad estequiométrica (bormp) de ácido quiral, sin el detrimento significativo para la producción o el ee de la sal de d-treo-metilfenidato/ácido quiral. Por ejemplo, la incorporación de amina terciaria y de ácido quiral en una cantidad inferior a la estequiométrica (bormp) da lugar a una producción mayor del 35%, del orden de aproximadamente el 40% (siendo el 50% la máxima) de sal de d-treo-metilfenidato/ácido quiral y un ee de aproximadamente el 95% y superior. Las ventajas impartidas por la incorporación de menor cantidad estequiométrica tanto de ácido quiral como de base de amina terciaria eran sorprendentes y muy beneficiosas.

Para los procesos de la invención que incorporan una base de amina terciaria, el ácido quiral puede estar presente preferiblemente en la etapa de resolución quiral (I) en cantidades que oscilan entre un 0,40 y 1,0 equivalentes molares, bormp, así como en cantidades que oscilan entre un 0,55 y 0,75 equivalentes molares, bormp. Especialmente en los procesos de la invención que incorporan una base de amina terciaria, el ácido quiral puede estar presente en la etapa de resolución (I) en cantidades que oscilan entre un 0,50 y 0,60 equivalentes molares, bormp.

El disolvente de resolución puede ser cualquier disolvente (o mezcla de disolventes) en el cual el metilfenidato racémico y el ácido quiral sean solubles, completa o parcialmente. Los disolventes de resolución ejemplares no restrictivos incluyen uno o más alcoholes inferiores y agua. Los alcoholes inferiores adecuados incluyen metanol, etanol, i-propanol, n-propanol, butanol y similares. En las configuraciones preferidas, el disolvente de resolución comprende una mezcla de alcoholes inferiores y agua, en particular, metanol y agua.

En general, la recuperación del material en la resolución quiral se ve favorecida por un porcentaje menor de alcohol inferior frente a agua. Los porcentajes en peso ejemplares de disolvente de resolución de alcohol inferior respecto a agua oscilan entre 1,4:1 y 2,5:1, como un cociente de disolvente de resolución de aproximadamente 1,5:1 frente a 2,0:1.

La resolución quiral se lleva a cabo en una cantidad eficaz de un disolvente de resolución. Los "ee"s superiores se ven favorecidos cuando la resolución quiral se diluye, es decir, el porcentaje de alcohol inferior respecto a treo-metilfenidato racémico aumenta. Los porcentajes en peso ejemplares para el alcohol inferior respecto a treo-metilfenidato racémico oscilan entre 2,5 y 3,5, principalmente entre 2,6 y 3,0.

El treo-metilfenidato racémico, el ácido quiral y la base quiral se pueden introducir en la resolución quiral en cualquier orden. El metilfenidato racémico, el ácido quiral y la base quiral se pueden introducir además independientemente uno de otro. Alternativamente, la base y el ácido quiral se pueden introducir en la resolución quiral como una sal pre-modelada.

La resolución quiral actúa generalmente cargando inicialmente el treo-metilfenidato racémico, el ácido quiral y el alcohol inferior en un reactor adecuado agitando y en condiciones ambientales. La base se carga luego a una temperatura entre 20 y 30°C y la mezcla resultante se calienta a una temperatura efectiva, como de 40 a 55°C. El agua del proceso se carga luego y la mezcla puede endurecer, como a 40 hasta 45°C durante una cantidad de tiempo efectiva, es decir entre 15 minutos y una hora. La mezcla de resolución calentada es enfriada luego a una temperatura y durante un tiempo efectivo para precipitar la sal de d-treo-metilfenidato/ácido quiral. Por ejemplo, la reacción se puede enfriar a aproximadamente 0 hasta 25°C durante aproximadamente 1 a 3 horas y luego endurecer a 0 hasta 25°C durante unas 1 a 3 horas. La sal de treo-metilfenidato/ ácido quiral precipitada se aísla luego mediante filtración.

La etapa de resolución quiral puede comprender opcionalmente una etapa de siembra, en la cual las semillas pre-modeladas de sal de treo-metilfenidato/ácido quiral son introducidas en la mezcla de resolución para afectar a la cristalización de la sal de treo-metilfenidato/ácido quiral deseada (mismo isómero que la siembra).

Sorprendentemente, para conseguir un exceso enantiomérico elevado no se requiere la siembra inductora de la cristalización en la resolución quiral de la invención. Este hecho es muy ventajoso ya que minimiza las operaciones unitarias requeridas para fabricar el producto final. La ausencia de siembra evidencia además la naturaleza robusta de la resolución quiral de la invención.

El rendimiento de la sal de treo-metilfenidato/ácido quiral es normalmente superior al 35%, de manera que oscila entre un 40 y un 44% (50% es el rendimiento teórico). La sal seca de treo-metilfenidato/ácido quiral generalmente exhibe además un ee superior al 90%, como del 95%. En configuraciones especialmente preferidas, la sal seca de treo-metilfenidato/ácido quiral exhibe un ee superior al 97% y más preferiblemente superior al 99%.

La etapa de generación de la base libre, conocida también como basificación, (etapa II) implica generalmente la basificación de la sal de treo-metilfenidato/ácido quiral deseada obtenida en la etapa I con una base inorgánica en presencia de disolvente orgánico para formar la forma de base libre del enantiómero treo-metilfenidato deseado.

La base inorgánica es preferiblemente una solución acuosa de hidróxido de un metal alcalino, como una solución de hidróxido sódico.

El disolvente de la etapa de basificación puede ser cualquier disolvente orgánico que tenga solubilidad limitada en agua. Los disolventes ejemplares no restrictivos incluyen ésteres de ácido acético, como uno o más acetatos de etilo o de isopropilo. El papel del disolvente consiste en facilitar la separación de la base libre de treo-metilfenidato del medio de reacción mediante una extracción.

La basificación tiene lugar generalmente suspendiendo inicialmente la sal de treo-metilfenidato/ácido quiral en el disolvente de basificación e introduciendo posteriormente la base inorgánica, seguida por el aislamiento de la base libre de treo-metilfenidato. La basificación y el aislamiento de la base libre de treo-metilfenidato se pueden llevar a cabo en unas condiciones que son generalmente conocidas por los expertos.

La formación de sales de clorhidrato (etapa III) transforma la base libre de d-treo-metilfenidato enriquecida enantioméricamente obtenida a partir de la etapa II de generación de la base libre en la correspondiente sal de clorhidrato de pureza enantiomérica similar o superior, seguida del aislamiento del clorhidrato de d-treo-metilfenidato resultante.

La conversión tiene lugar generalmente diluyendo la base libre de d-treo-metilfenidato en un disolvente de conversión. Los disolventes de conversión adecuados incluyen cualquier disolvente en el cual cristalice el clorhidrato de dexmetilfenidato. Los disolventes de conversión ejemplares no restrictivos incluyen los ésteres de ácido acético, alcoholes y agua. Los ésteres no restrictivos adecuados de ácido acético incluyen el acetato de etilo y el acetato de isopropilo. Los alcoholes no restrictivos adecuados incluyen el metanol, etanol, isopropanol en unas configuraciones

preferidas. El disolvente de conversión es una mezcla de isopropanol (IPA) y metanol (MeOH). En los aspectos favorables de dichas configuraciones ventajosas, el disolvente de conversión incluye el MeOH en exceso de IPA. Por ejemplo, el disolvente de conversión puede tener un cociente ponderal de IPA frente a MeOH que oscile entre 1:1 y 10:1, así como un cociente 5:1 de IPA frente a MeOH.

Las fuentes de clorhidrato no restrictivas adecuadas incluyen clorhidrato acuoso o gaseoso, ácido clorhídrico, cloruro de acetilo y cloruro de tionilo. En las configuraciones especialmente ventajosas, el ácido clorhídrico se utiliza como fuente de clorhidratos.

La formación de la sal de clorhidrato generalmente tiene lugar combinando la base libre de d-treo-metilfenidato y al menos una cantidad equivalente de una fuente de clorhidrato en el disolvente de conversión. El clorhidrato de dexmetilfenidato resultante ("DexHCl") se cristaliza, aísla y seca. La formación de la sal de clorhidrato, la cristalización, el aislamiento y las etapas de secado se pueden llevar a cabo en unas condiciones que generalmente son conocidas por el experto.

Aunque no se precise, el ee de la torta húmeda de DexHCl se puede mejorar opcionalmente realizando una suspensión en una cantidad efectiva de un disolvente actualizado. Preferiblemente, el disolvente actualizado es una mezcla de metanol (MeOH) y alcohol isopropílico (IPA), en particular una mezcla que incluye un exceso de MeOH con respecto a IPA, como de aproximadamente una proporción en peso de MeOH a IPA de 3:1.

Las etapas del proceso anterior dan lugar generalmente a clorhidrato de dexmetilfenidato con una pureza enantiomérica extremadamente elevada y un buen rendimiento. El clorhidrato de dexmetilfenidato producido tiene normalmente un ee superior al 90%, más preferiblemente superior al 97%, y más preferiblemente superior al 99%. El clorhidrato de dexmetilfenidato producido tiene normalmente un rendimiento superior a aproximadamente un 35%, en base al clorhidrato racémico de treo-metilfenidato (50% es el rendimiento teórico máximo), más preferiblemente un rendimiento de aproximadamente un 40%.

Se puede obtener cualquier isómero de metilfenidato usando los métodos anteriores, por ejemplo, usando el D- ó L-isómero del ácido quiral si se requiere.

El clorhidrato de metilfenidato racémico incluye generalmente una mezcla de dos diastereómeros, treo y eritro, cada uno de los cuales es también una mezcla de los correspondientes enantiómeros. Aunque se ha ilustrado la invención usando clorhidrato racémico de treo-metilfenidato como un material bruto de partida, el metilfenidato racémico se podría utilizar también teóricamente como el material de partida.

Tal como aquí se utiliza, los racematos o las mezclas racémicas hacen referencia a cualquier mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros presentes en cualquier proporción.

Tal como aquí se utiliza, se puede hacer referencia al d-treo enantiómero de metilfenidato alternativamente como (2R,2R')-treo-metilfenidato o dexmetilfenidato.

Tal como aquí se utiliza, todas las etapas del proceso se realizan a presión atmosférica y a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario.

La invención se ilustra a continuación con referencia a ejemplos comparativos y de la invención, no restrictivos. Tal como aquí se utiliza, los porcentajes se basan en el peso, a menos que se especifiquen de otro modo o sean obvios a partir del contexto.

El exceso enantiomérico de todos los materiales quirales aquí descritos se puede determinar usando cromatografía líquida a alta presión en unas condiciones que son generalmente conocidas por los expertos.

## EJEMPLOS

**Ejemplos 1 y 2 y ejemplos comparativos 1 y 2:** Efecto de la base de amina terciaria y de los equivalentes del agente de resolución en el rendimiento y la pureza enantiomérica de la sal de D-treo-metilfenidato/ácido quiral

El clorhidrato de treo-metilfenidato (10,0 g, 0,037 mol) se suspendía en metanol (36 g) y el ácido di-p-toluoil-d-tartárico (D-TA) se cargaba (ver tabla 1 para cantidades de carga) y la mezcla formada se calentaba a 45°C para lograr una solución clara. La mezcla se trataba con diisopropiletilamina (DIPEA, ver tabla 1 para cantidades de carga) mientras que se mantenía una temperatura interna inferior a 45°C. Se añadía a la mezcla agua desionizada a aproximadamente 45°C hasta que se alcanzaba un punto nublado. La mezcla resultante se enfriaba a 20°C durante 1 hora, se endurecía durante 2 horas, se enfriaba a 0°C y se endurecía durante 1 hora. El precipitado formado de sal de D-treo-metilfenidato/ácido quiral (Dex-TA) se filtraba y lavaba secuencialmente con 20 ml de una mezcla fría (0-5°C) de MeOH/agua (2:1 p/p), 40 ml de agua desionizada y 40 ml de acetona. La torta húmeda de Dex-TA se secaba a 50°C al vacío. Una muestra de referencia de Dex-Ta presentaba un punto de fusión de 161,8°C y  $\alpha_D^{25} + 1.21.8^\circ$  (c 1% en peso de MeOH).

Tabla 1:

	D-TA		DIPEA		Agua	Dex-TA		
	Equiv	g	Equiv	g	g	g	Producto, %	EE, %
Ex 1	0,5	7,2	0,5	2,4	25	9,3	40,4	99,2
C Ex 1	0,5	7,2	1,0	4,8	123	n/a*	n/a	n/a
Ex 2	1,0	14,3	0,5	2,4	24	9,2	40,0	99,5
C Ex 2	1,0	14,3	1,0	4,8	21	16,0	69,5	45,5

\*No tiene lugar ninguna cristalización

En general de forma inesperada, las recetas de resolución que utilizan 0,5 equivalentes molares de DIPEA y 0,5 a 1,0 equivalentes molares de D-TA proporcionaban un Dex-TA de elevada pureza quiral con aproximadamente un rendimiento del 40% (el 50% es el rendimiento teórico). Además, el incremento de la cantidad de DIPEA a 1,0 equivalentes molares tenía un efecto no deseado en el rendimiento y en el ee. Por ejemplo, un porcentaje 1:2 de D-TA frente a DIPEA no daba lugar a ningún tipo de cristalización, tal como se ilustra en C Ex 1.

**Ejemplos 3 a 8:** Efecto de diversas bases de aminas terciarias en el rendimiento y en la pureza enantiomérica de la sal de D-treo-metilfenidato/ácido quiral

El procedimiento del ejemplo 1 se repetía, a excepción de que distintas cantidades y/o diferentes aminas terciarias fueran sustituidas por la DIPEA (la amina terciaria cargada y las cantidades de carga asociadas se muestran en la tabla 2).

Tabla 2:

	D-TA		DIPEA		TEA		NMM		Dex-TA		
	Equiv	g	Equiv	g	Equiv	g	Equiv	g	g	Producto, %	EE, %
Ex 3	0,55	7,9	0,55	2,6					9,5	41,3	99,8
Ex 4	0,70	10,0	0,55	2,6					9,5	40,0	99,9
Ex 5	0,55	7,9			0,50	1,9			9,2	40,9	99,9
Ex 6	0,55	7,9			0,55	2,1			9,4	40,9	99,9
Ex 7	0,55	7,9					0,55	2,1	9,8	42,7	99,5
Ex 8	0,55	7,9					0,55	2,1	9,4	40,9	99,6

Los procesos de resolución anteriores ilustran además la incorporación preferida de la base de amina terciaria que permite el uso ventajoso de menos de una cantidad equivalente de base y/o de ácido quiral sin el sacrificio significativo para el exceso enantiomérico y el producto.

**Ejemplos 9 a 12:** Efecto de la base de NaOAc y de los equivalentes del agente de resolución en el rendimiento y en la pureza enantiomérica de la sal de D-treo-metilfenidato/ácido quiral

El clorhidrato de treo-metilfenidato (10,0 g, 0,037 moles) se suspendía en metanol (36 g) y se cargaba el ácido di-p-toluoil-d-tartárico (D-TA) (ver tabla 3 para cantidades de carga) y se calentaba a 45°C para conseguir una solución transparente. A la solución formada se añadía NaOAc como un sólido (ver tabla 3 para cantidades de carga). El agua desionizada se añadía a la mezcla a aproximadamente 45°C para hacer que la mezcla de reacción se aclarara y seguidamente con la adición continuada se volviera turbia. La mezcla o suspensión resultante se enfriaba a 20°C durante 1 hora, se endurecía durante 2 horas, se enfriaba a 0°C y se endurecía durante 1 hora. El precipitado de Dex-TA formado se filtraba y lavaba secuencialmente con 20 ml de una mezcla de MeOH/agua fría (0-5°C) (2:1 p/p), 40 ml de agua desionizada y 40 ml de acetona. La torta húmeda de Dex-TA se secaba a 50°C al vacío durante la noche.

Tabla 3:

	D-TA		NaOAc		Agua	Dex-TA		
	Equiv	g	Equiv	g	g	g	Producto, %	EE, %
Ex 9	0,5	7,2	0,5	1,52	24	7,2	31,3	99,7
Ex 10	0,5	7,2	1,0	3,04	22	8,7	37,8	99,6
Ex 11	1,0	14,3	0,5	1,52	38	8,1	35,2	97,2
Ex 12	1,0	14,3	1,0	3,04	15	9,6	41,7	99,6

Los procesos de resolución anteriores que utilizan una base totalmente distinta, es decir la NaOAc, ilustran que es la incorporación preferida de una base de amina terciaria lo que permite el uso ventajoso de una cantidad inferior de la cantidad equivalente de base y/o de ácido quiral sin el sacrificio significativo para ee y el producto.

**Ejemplo 13:** Base libre de dexmetilfenidato y formación de una sal de clorhidrato

El D-treo-metilfenidato-di-p-toluoil-D-tartrato (0,47 kg, 0,758 moles, 98% de ee) se cargaba en un reactor adecuado y se añadía agua (1,2 kg) y acetato de isopropilo (0,7 kg). La suspensión formada se enfriaba a aproximadamente 15°C y se trataba con hidróxido sódico (25%, 0,3 kg) a una temperatura inferior a 25°C, a lo que seguían 30 minutos

de envejecimiento. La capa acuosa inferior se separaba y la capa orgánica se lavaba con el agua del proceso (3x0,4 kg)

5 Se deshidratava la capa orgánica mediante la destilación azeotrópica en vacío y se concentraba al vacío para dar una base libre de D-treo-metilfenidato en forma de aceite, que se utilizaba directamente en la formación de la sal de clorhidrato. La solución de base libre de D-treo-metilfenidato en isopropanol (0,29 kg) se cargaba en un recipiente encamisado, se enfriaba a 5-10°C y se trataba con una solución del 37% de HCl (78 g) en una mezcla de isopropanol (40 g) y metanol (63 g) a una temperatura inferior a 20°C. La suspensión formada se enfriaba a 0 hasta 10 5°C, se endurecía durante 2 horas y se filtraba. La torta húmeda se lavaba con isopropanol (0,32 kg en total) en dos porciones y se secaba al vacío a 45°C durante 16 horas para dar el clorhidrato de dexmetilfenidato (0,175 kg, 0,649 moles, rendimiento del 86%) en forma de un sólido blanquecino; punto de fusión 206,4°C, ee del 97%,  $\alpha_D^{25} + 83^\circ$  (c 1% en peso de MeOH).

**Ejemplo 14:** Resolución quiral del treo-metilfenidato racémico en sal de L-treo-metilfenidato/ácido quiral  
15 Un matraz encamisado de tres bocas se cargaba con treo-metilfenidato HCl racémico (80,0 g, 0,297 moles) y metanol (280 g). La suspensión se mezclaba durante unos 5 minutos y se añadía ácido di-O,O'-p-toluoil-L-tartárico (74,3 g, 0,192 moles) a la suspensión; la adición se completaba lavando el aparato de carga con metanol (8 g). Se cargaba N-metilmorfolina (16,5 g, 0,163 moles) y la mezcla de reacción se calentaba a 45°C. Se añadían 180 g de agua a la reacción hasta que se alcanzaba un punto turbio. La suspensión se endurecía durante 1 hora a 45°C, se 20 enfriaba a 20 hasta 25°C y se endurecía durante 1 hora. El precipitado formado se filtraba y lavaba dos veces con la mezcla fría de metanol-agua (2x120 ml, 2:1 v/v). La torta húmeda (116 g) se secaba a 50°C al vacío para dar la sal de L- treo-metilfenidato-di-p-toluoil-L-tartrato (74,0 g, 40,3% de teoría basada en el metilfenidato) como un sólido blanco de un 99,5% en peso y un 99,8% de HPLC puro y un 99,7% de ee; punto de fusión de 165,6-165,9°C;  $\alpha_D^{25} - 120,1^\circ$  (c 1% en peso de MeOH).

25 De acuerdo con ello, el proceso de resolución de la invención se puede aplicar para la resolución del enantiómero de treo-metilfenidato por medio de la formación de la sal diastereomérica con el correspondiente derivado del ácido tartárico quiral.



## REIVINDICACIONES

1. Proceso para aislar el isómero d- o l-treo de clorhidrato de metilfenidato que comprende las etapas de:
- 5 (i) Resolución de una mezcla que comprende el clorhidrato racémico de treometilfenidato; menor o igual a 1,0 equivalentes molares (en base a la cantidad de clorhidrato racémico de treo-metilfenidato) de ácido quiral seleccionado de uno o varios ácidos di-O,O'-aroil tartáricos, mayor o igual a 0,5 hasta 0,60 equivalentes molares (en base a la cantidad de clorhidrato racémico de treo-metilfenidato) de una o más bases de aminas terciarias, y una mezcla de disolventes que consta de uno o más alcoholes inferiores y agua, lo que permite formar una sal de ácido quiral-metilfenidato isomérico
- 10 (ii) Basificación de la sal de ácido quiral-metilfenidato isomérico para obtener la base libre de metilfenidato isomérico y
- (iii) Conversión de la base libre de metilfenidato isomérico en clorhidrato de metilfenidato isomérico que tiene un exceso enantiomérico superior al 90% y un rendimiento mayor del 35% basado en el clorhidrato racémico de treo-metilfenidato.
- 15 2. Proceso conforme a la reivindicación 1, en el que dicha etapa de resolución comprende además
- (a) Crear la mezcla de resolución a temperatura ambiente;
- (b) Calentar la mezcla de resolución de la etapa (a) a una temperatura efectiva para disolver el treometilfenidato racémico y el ácido quiral con el objetivo de fabricar la sal de ácido quiral-metilfenidato isomérico y
- 20 (c) Enfriar la mezcla de resolución calentada a una temperatura y durante un periodo de tiempo eficaces para precipitar la sal de ácido quiral-metilfenidato isomérico.
3. Proceso conforme a la reivindicación 2, en el que dicha etapa de calentamiento se lleva a cabo a una temperatura que oscila entre 40 y 45°C durante un periodo de tiempo de 15 minutos hasta 1 hora y dicha etapa de enfriamiento se realiza a una temperatura de 0 a 25°C durante un periodo de tiempo de 2 a 6 horas.
- 25 4. Proceso conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la mezcla de disolvente comprende un alcohol inferior, preferiblemente el metanol, y agua en un porcentaje en peso que oscila entre 1,4:1 hasta 2,5:1, o bien en el que el porcentaje en peso para el alcohol inferior frente al metilfenidato racémico oscila entre 2,5:1 y 3,5:1
- 30 5. Proceso conforme a una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ácido di-O,O'-arointartárico se elige entre uno de los del grupo compuesto por ácido di-O, O'-p-toluoil-D-tartárico, ácido di-O, O'-m-toluoil-D-tartárico y ácido di-O, O'-benzoil-D-tartárico, preferiblemente el ácido di-O, O'-p-toluoil-D-tartárico
- 35 o bien ácido di-O, O'-p-toluoil-D-tartárico, ácido di-O, O'-m-toluoil-D-tartárico y ácido di-O, O'-benzoil-L-tartárico
6. Proceso conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5, donde la base se elige entre una de las del grupo formado por la trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina y acetato de sodio, preferiblemente la N-metilmorfolina.
- 40 7. Proceso conforme a una de las reivindicaciones 1 a 6, donde la mezcla de resolución consiste en una sal formada a partir de la base con el ácido di-O,O'-arointartárico.
8. Proceso conforme a una de las reivindicaciones 1 a 7, donde la mezcla de resolución consiste en una cantidad mayor o igual a 0,50 equivalentes molares, preferiblemente 0,55 a 0,75 equivalentes molares (basada en la cantidad de treo-metilfenidato racémico) de ácido quiral y 0,55 a 0,60 equivalentes molares (basada en la cantidad de treo-metilfenidato racémico) de base.
- 45 9. Proceso conforme a una de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además la siembra de la sal de ácido quiral-metilfenidato isomérico durante la resolución con una cantidad adicional de ácido quiral-metilfenidato isomérico, teniendo esta cantidad adicional un exceso enantiomérico superior al ácido quiral-metilfenidato isomérico formado en el proceso de resolución, habiéndose desarrollado la etapa de siembra previamente a dicha etapa de basificación de la sal.
- 50 10. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además la purificación de la sal de ácido quiral-metilfenidato isomérico formada durante el periodo de resolución antes de dicha etapa de basificación.
- 55 11. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la etapa de basificación de la sal consiste en
- 60 (i) La conversión de la sal de ácido quiral-metilfenidato isomérico por basificación con una solución de hidróxido de un metal alcalino, preferiblemente una solución acuosa de hidróxido sódico, en la base libre de metilfenidato isomérico y
- (ii) La extracción de la base libre de metilfenidato isomérico con un disolvente orgánico que es preferiblemente un éster de ácido acético que en cambio se elige preferiblemente de uno o más del grupo compuesto por acetato de etilo y acetato de isopropilo.
- 65

5 12. Proceso conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la etapa de conversión comprende la combinación de la base libre de metilfenidato isomérico fabricada en la etapa de basificación de la sal con una fuente de clorhidrato, que se elige preferiblemente de uno o más ácidos del grupo del ácido clorhídrico acuoso, ácido clorhídrico gaseoso, cloruro de tionilo y cloruro de acetilo, en un disolvente de conversión en el cual cristaliza el clorhidrato de metilfenidato isomérico.

10 13. Proceso conforme a la reivindicación 12, donde el disolvente de conversión se elige de uno o más ésteres de ácido acético, alcohol inferior y agua que son preferiblemente el alcohol de isopropilo y el metanol, presentes preferiblemente en una proporción en peso de alcohol isopropílico frente a metanol que oscila entre 4:1 y 6:1.