

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 703**

51 Int. Cl.:

C07D 211/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2014 PCT/US2014/062800**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15069507**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2014 E 14799928 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3066076**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de metilfenidato y sus sales farmacéuticas**

30 Prioridad:

08.11.2013 US 201361901674 P
11.07.2014 US 201462023340 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2019

73 Titular/es:

NORAMCO, INC. (100.0%)
1440 Olympic Drive
Athens, GA 30601, US

72 Inventor/es:

BARR, CHARLA;
DOBISH, MARK C.;
SMITH, BRIAN J. y
STEFANICK, STEPHEN M.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 719 703 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de metilfenidato y sus sales farmacéuticas

Campo de la invención

5 La presente invención se dirige a un procedimiento para preparar metilfenidato, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, más en particular, las sales de sulfato e hidrocloreuro de metilfenidato, di-treo-metilfenidato y dexmetilfenidato. También se describen métodos para eliminar o reducir impurezas de los procedimientos descritos antes y/o productos resultantes.

Antecedentes de la invención

10 El metilfenidato (MPH; MPD) es un fármaco psicoestimulante aprobado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), síndrome de taquicardia ortostática postural y narcolepsia. Mejor conocido por su marca registrada de 1948 de RITALIN, fue aprobado por primera vez por la FDA en 1955 para el tratamiento del TDAH.

15 RITALIN (di-treo-metilfenidato HCl), una amina cíclica, se puede preparar haciendo reaccionar una mezcla de ácido di-treo-ritalinico con cloruro de sulfonilo, en presencia de HCl, y después en metanol, con rendimientos típicos de aproximadamente 70-75%. Sin embargo, el procedimiento de preparación de RITALIN tiene una serie de características que lo hacen menos ventajoso para la fabricación a gran escala/comercial, que incluyen (a) emisión de gases SO₂ y HCl durante la destilación del metanol, lo que produce la corrosión del equipo de fabricación, (b) el uso de cloruro de sulfonilo, un reactivo corrosivo, y/o (c) rendimiento y/o pureza limitados.

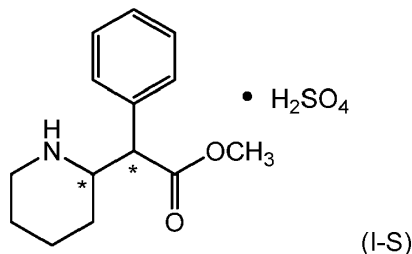
20 REKHA, et al., *Org. Process Res. Dev.*, 2009, pp769-773, Vol. 13, describen un procedimiento para la esterificación de ácidos carboxílicos. Más en particular, Rekha, et al., describen un procedimiento en donde el ácido carboxílico se hace reaccionar con carbonato de dimetilo, en presencia de ácido sulfúrico. Para ácidos carboxílicos que contienen nitrógeno (p. ej., ácido 2-aminobenzoico, ácido 4-aminobenzoico, ácido nicotínico y ácido isonicotínico), Rekha et al., describen la reacción del ácido carboxílico con 3.5 eq. de carbonato de dimetilo en presencia de 1.4 eq. de ácido sulfúrico. Para ácidos monocarboxílicos (p. ej., ácido 2-fenilacético), Rekha et al., describen hacer reaccionar el
25 ácido carboxílico con 1.8 eq. de carbonato de dimetilo en presencia de 0.1-0.2 eq. de ácido sulfúrico. Sin embargo, el(los) procedimiento(s) como se describe(n) en Rekha et al., no enseñan o sugieren el uso/adición de metanol a la mezcla de reacción. Además, Rekha et al., describen que las aminas tales como aminas alifáticas "...fenilglicina y fenilalanina, no reaccionan en absoluto debido a su alta insolubilidad".

30 BOESTEN, W., et al., en la publicación WO 2007/039522 A2 describe un procedimiento para la esterificación de ácidos orgánicos, que comprende "poner en contacto el ácido orgánico con un ácido fuerte y una disolución que comprende carbonato de dialquilo en una mezcla de reacción". Sin embargo, BOESTEN, et al., no describen relaciones molares específicas de DMC:metanol y/o DMC:ácido sulfúrico para lograr mejor rendimiento, solubilidad y/o manipulación a gran escala.

35 Sigue siendo necesario un procedimiento para preparar metilfenidato, cuyo procedimiento sea adecuado para la fabricación a gran escala/comercial, que evite el uso de reactivos corrosivos tales como cloruro de sulfonilo, y/o que produzca rendimientos altos, tiempos de reacción cortos y/o facilidad en la manipulación a gran escala.

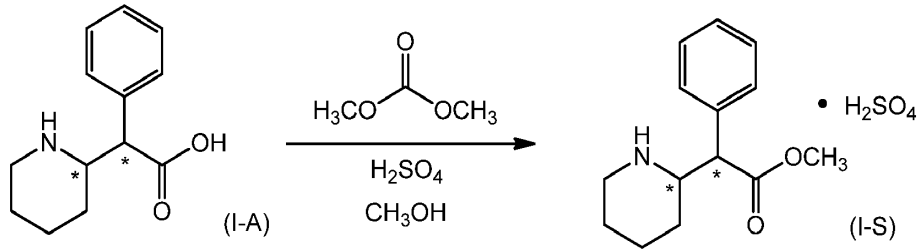
Resumen de la invención

En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I-S) (una sal de sulfato de metilfenidato)



40

o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, que comprende las etapas de



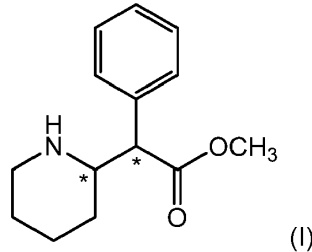
5 proporcionar un compuesto de fórmula (I-A) o estereoisómero o mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (como se ilustra en el esquema anterior) y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I-A) con carbonato de dimetilo para formar una mezcla de reacción, por ejemplo, como se representa en el esquema de reacción anterior; en donde el carbonato de dimetilo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 8.0 equivalentes molares (el término "equivalentes" también se denomina en la presente memoria "equiv." o "eq");

10 añadir metanol a la mezcla de reacción; en donde el metanol está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.75 a aproximadamente 5.0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A)); en donde el metanol se añade como un componente separado; y en donde la cantidad de metanol inicialmente añadida a la mezcla de reacción, en una o más porciones o partes alícuotas, es independiente de cualquier metanol que se pueda introducir más tarde en la mezcla de reacción;

15 añadir ácido sulfúrico a la mezcla de reacción (opcionalmente, después de mezclar el compuesto de fórmula (I-A), carbonato de dimetilo y metanol); en donde el ácido sulfúrico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.05 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A));

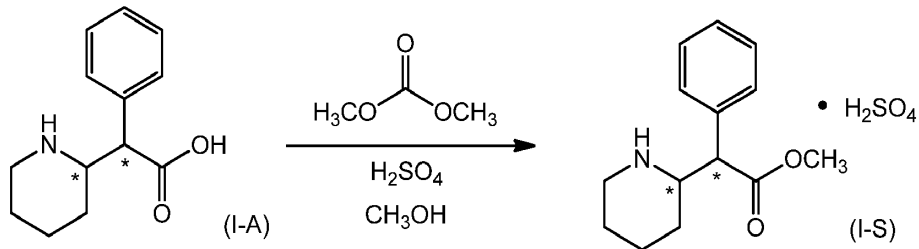
en donde la mezcla de reacción está a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 90°C; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I-S).

En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



20 o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de

Etapas A, que comprende las etapas de:



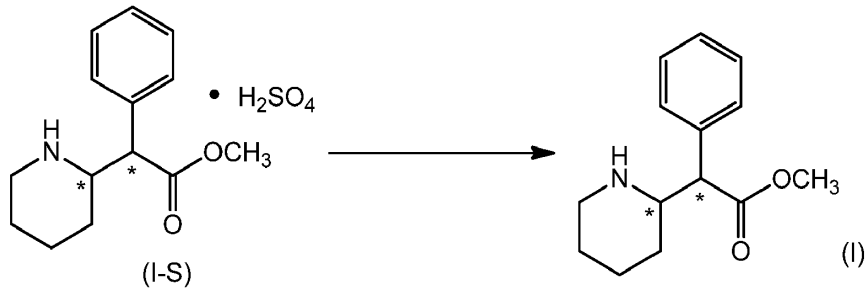
25 i. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) o estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con carbonato de dimetilo para formar una mezcla de reacción, por ejemplo, como se representa en el esquema de reacción anterior; en donde el carbonato de dimetilo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 8.0 equivalentes molares;

30 ii. añadir metanol a la mezcla de reacción; en donde el metanol está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.75 a aproximadamente 5.0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A)); en donde el metanol se añade como un componente separado; y en donde la cantidad de metanol inicialmente añadida, en una o más porciones o partes alícuotas, es independiente de cualquier metanol que se pueda introducir más tarde en la mezcla de reacción;

iii. añadir ácido sulfúrico a la mezcla de reacción; en donde el ácido sulfúrico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.05 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A));

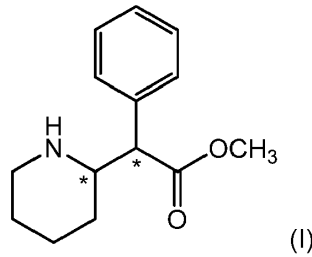
5 en donde la mezcla de reacción está a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 90°C; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I-S) (es decir, la correspondiente sal de sulfato del compuesto de fórmula (I-A));

Etapa B:



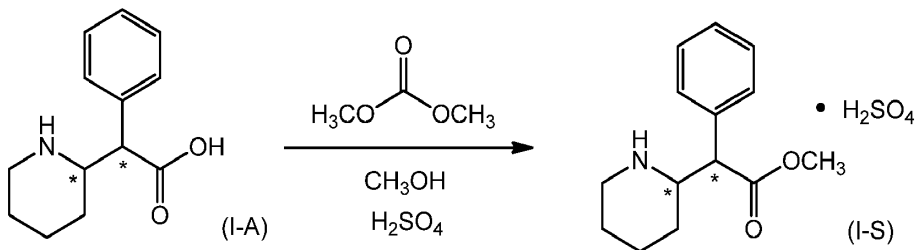
10 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I-S) por ejemplo, como se representa en el esquema de reacción anterior, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I-S) con una base seleccionada adecuadamente como se describe con más detalle en lo sucesivo).

En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



15 o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo (también conocido como 2-fenil-2-(piperidin-2-il)acetato de metilo o metilfenidato), que comprende las etapas de

Etapa A, que comprende las etapas de:



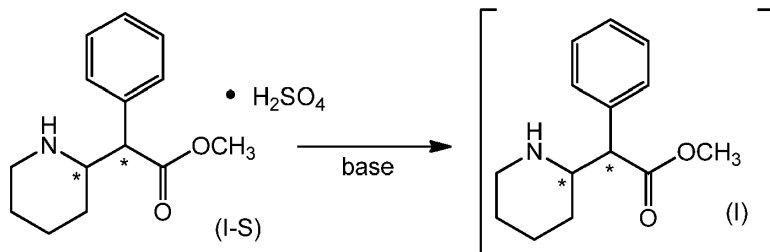
20 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) o estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo con carbonato de dimetilo para formar una mezcla de reacción, por ejemplo, como se representa en el esquema de reacción anterior; en donde el carbonato de dimetilo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 8.0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A));

25 añadir metanol a la mezcla de reacción; en donde el metanol está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.75 a aproximadamente 5.0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A)); en donde dicho metanol se añade como un componente separado; y en donde la cantidad de metanol inicialmente añadida, en una o más porciones o partes alícuotas, es independiente de cualquier metanol que se pueda introducir más tarde en la mezcla de reacción;

30 añadir ácido sulfúrico a la mezcla de reacción; en donde el ácido sulfúrico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.05 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A));

en donde la mezcla de reacción está a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 90°C; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I-S) (es decir, la correspondiente sal de sulfato del compuesto de fórmula (I-A));

Etapa B:

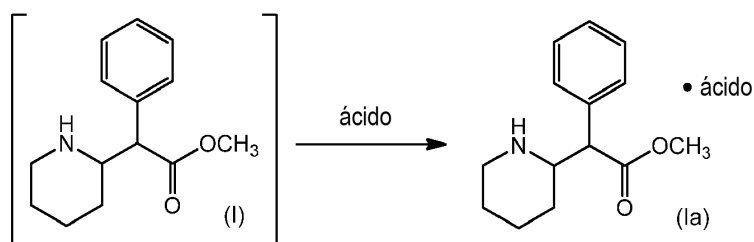


hacer reaccionar el compuesto de fórmula (I-S) con una base (por ejemplo una base inorgánica), por ejemplo, como se representa en el esquema de reacción anterior; y después añadir un disolvente orgánico; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I), en una mezcla bifásica que comprende una fase acuosa y una fase orgánica;

10 Etapa C:

separar las fases de la mezcla bifásica una de otra (opcionalmente, para dar una capa acuosa y una capa orgánica); en donde el compuesto de fórmula (I) está presente en la fase (o capa) orgánica; y

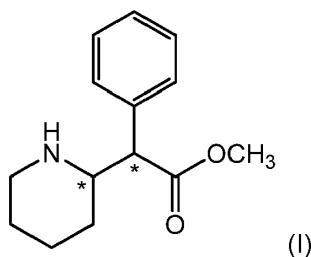
Etapa D:



hacer reaccionar la capa orgánica (que contiene el compuesto de fórmula (I)) con un ácido, opcionalmente en presencia de agua, por ejemplo, como se representa en el esquema de reacción anterior; para dar el compuesto de fórmula (Ia), la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I).

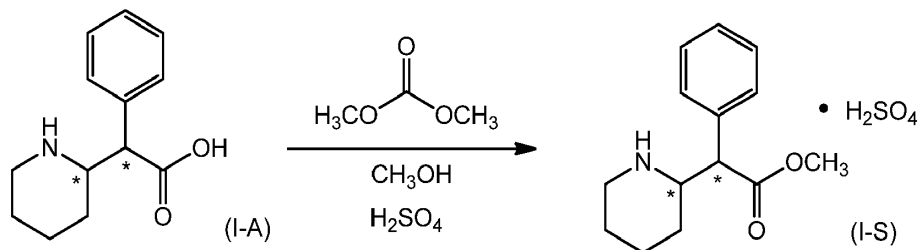
20 Sin estar limitados por la teoría, se cree que la adición de agua como se describe con más detalle más adelante, ayuda a la separación o aislamiento de los compuestos impurezas de fórmulas (IMP-A) o (IMP-B) o (IMP-C) o (IMP-D), o sales de los compuestos de fórmulas (IMP-A) o (IMP-B) o (IMP-C) o (IMP-D) por extracción en la propia agua; y/o ayuda a controlar el tamaño de partículas del compuesto de fórmula (Ia) cuando se aísla como un sólido, opcionalmente un sólido cristalino.

En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende

Etapa A:



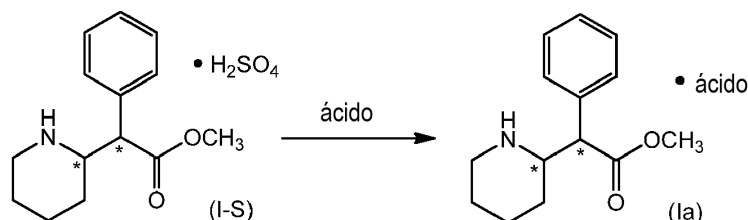
5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I-A) o estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con carbonato de dimetilo para formar una mezcla de reacción, por ejemplo, como se representa en el esquema de reacción anterior; en donde el carbonato de dimetilo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 8.0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A));

10 en donde se añade metanol a la mezcla de reacción; en donde el metanol está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.75 a aproximadamente 5.0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A)); en donde dicho metanol se añade como un componente separado de la reacción; y en donde la cantidad de metanol inicialmente añadida, en una o más porciones o partes alícuotas, es independiente de cualquier metanol que se pueda introducir más tarde en la mezcla de reacción;

15 en donde se añade ácido sulfúrico a la mezcla de reacción; en donde el ácido sulfúrico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.05 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A));

a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 90°C; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I-S) (la correspondiente sal de sulfato del compuesto de fórmula (I-A));

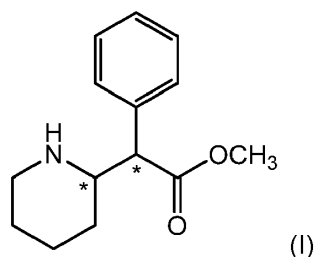
Etapa B:



20 hacer reaccionar la capa orgánica (que contiene el compuesto de fórmula (I-S)) con un ácido, opcionalmente en presencia de agua, por ejemplo, como se representa en el esquema de reacción anterior; para dar el compuesto de fórmula (Ia), la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I).

25 Como se ha indicado antes, y calificado de forma similar, se cree que la adición de agua (descrita con más detalle más adelante) ayuda a la separación o aislamiento de los compuestos impurezas de fórmulas (IMP-A) o (IMP-B) o (IMP-C) o (IMP-D), o sales de los compuestos de fórmulas (IMP-A) o (IMP-B) o (IMP-C) o (IMP-D) por extracción en la propia agua; y/o ayuda a controlar el tamaño de partículas del compuesto de fórmula (Ia) cuando se aísla como un sólido, opcionalmente como un sólido cristalino.

En otras realizaciones, la presente invención se dirige a un procedimiento para la recristalización de un compuesto de fórmula (I)



30 o estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde el producto recristalizado comprende un total de menos de aproximadamente 0.1% de área de los compuestos impurezas seleccionados del grupo que consiste en el compuesto impureza de fórmula (IMP-5), compuesto impureza de

fórmula (IMP-6), compuesto impureza de fórmula (IMP-15), compuesto impureza de fórmula (IMP-16), y sus mezclas, como se describe en la presente memoria.

5 En ciertas realizaciones, la presente invención se dirige a procedimientos para la recristalización de un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (Ia), o estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de los mismos (por ejemplo, di-treo-metilfenidato, hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato, dexmetilfenidato o hidrocloreuro de dexmetilfenidato) en donde la cantidad de agua añadida durante la recristalización se selecciona para controlar el tamaño de partículas del sólido final aislado, opcionalmente sólido cristalino.

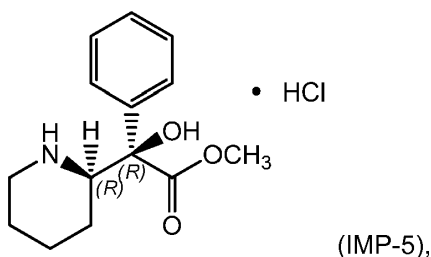
10 En ciertas realizaciones, la presente invención se dirige a procedimientos para la recristalización de un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (Ia), o estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de los mismos (por ejemplo, di-treo-metilfenidato, hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato, dexmetilfenidato o hidrocloreuro de dexmetilfenidato) en donde la cantidad del disolvente de recristalización (incluyendo cualquier agua añadida) que se destila de la mezcla de recristalización, se controla para maximizar el rendimiento del producto final aislado como un sólido, opcionalmente como un sólido cristalino.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención se dirige a procedimientos para la recristalización de un compuesto de fórmula (I) o un compuesto de fórmula (Ia), o estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de los mismos (por ejemplo, di-treo-metilfenidato, hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato, dexmetilfenidato o hidrocloreuro de dexmetilfenidato) en donde (a) la cantidad de agua añadida durante la recristalización, y (b) la cantidad de disolvente de recristalización (incluyendo cualquier agua añadida) que se destila de la mezcla de recristalización, se selecciona cada una para optimizar (o alcanzar las especificaciones u objetivos deseados) tanto el tamaño de partículas como el rendimiento del producto final aislado como un sólido, opcionalmente como un sólido cristalino.

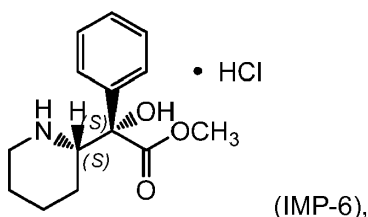
En otras realizaciones, la presente invención se dirige a un procedimiento para la recristalización del hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato;

en donde el hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato recristalizado comprende un total de menos de aproximadamente 0.1% de área de uno o más compuestos impurezas seleccionados del grupo que consiste en

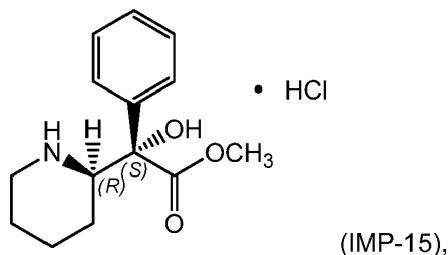
25 un compuesto impureza de fórmula (IMP-5)



un compuesto impureza de fórmula (IMP-6)

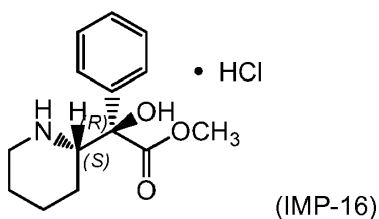


un compuesto impureza de fórmula (IMP-15)



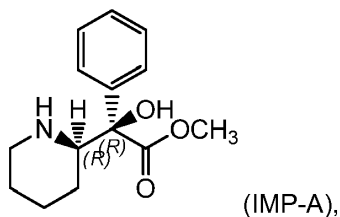
30

y un compuesto impureza de fórmula (IMP-16)



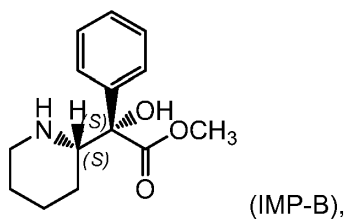
que comprende las etapas de:

- 5 (a) disolver el hidrocloreto de di-treo-metilfenidato en una mezcla de un disolvente orgánico y agua; en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en etanol e isopropanol; y en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.1 equiv. en p/p a aproximadamente 0.6 equiv. en p/p;
- (b) calentar la mezcla a aproximadamente temperatura ambiente;
- (c) enfriar la mezcla a una temperatura menor que aproximadamente temperatura ambiente; y
- (d) aislar el di-treo-metilfenidato en forma de un sólido.
- 10 En otras realizaciones, la presente invención se dirige a un procedimiento para eliminar o reducir la cantidad de uno o más compuestos impurezas seleccionados del grupo que consiste en un compuesto impureza de fórmula (IMP-A)



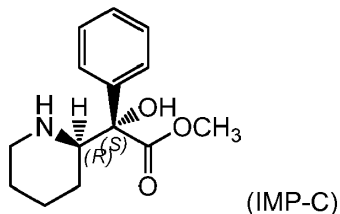
o una de sus sales;

- 15 un compuesto impureza de fórmula (IMP-B)



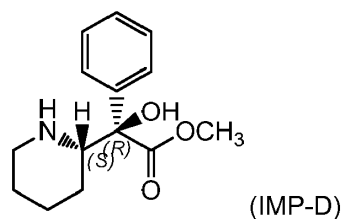
o una de sus sales;

un compuesto impureza de fórmula (IMP-C)



- 20 o una de sus sales;

y un compuesto impureza de fórmula (IMP-D)



o una de sus sales; de una sal farmacéuticamente aceptable del di-treo-metilfenidato;

que comprende las etapas de

1. proporcionar una mezcla de

5 i. sulfato de di-treo-metilfenidato;

ii. un compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas;

10 2. añadir un disolvente orgánico a la mezcla de la etapa 1 para dar una segunda mezcla; y

3. hacer reaccionar la segunda mezcla de la etapa 2 con un ácido; en presencia de agua; en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.05 equiv. en p/p a aproximadamente 1.0 equiv. en p/p;

15 para dar un producto que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del di-treo-metilfenidato correspondiente en una mezcla con un compuesto impureza correspondiente seleccionado del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, y sus mezclas; y

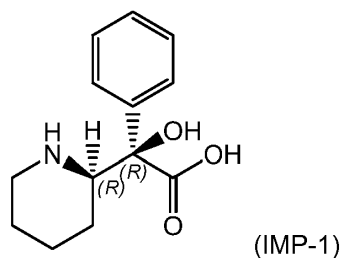
20 4. opcionalmente, separar (o eliminar) el agua de la mezcla de la etapa 3;

en donde la mezcla de la etapa 1, se prepara de acuerdo con un procedimiento que comprende las etapas de:

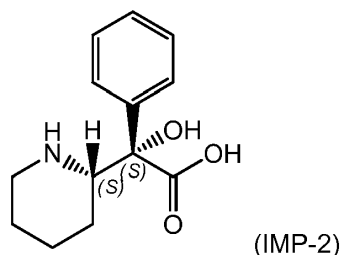
A. proporcionar una composición que comprende

i. ácido di-treo-ritalínico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

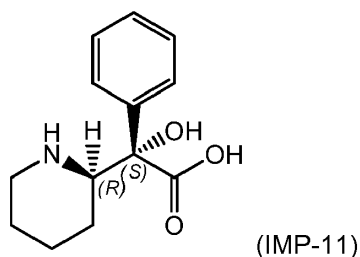
25 ii. uno o más de un compuesto precursor de impureza seleccionado del grupo que consiste en un compuesto impureza de fórmula (IMP-1)



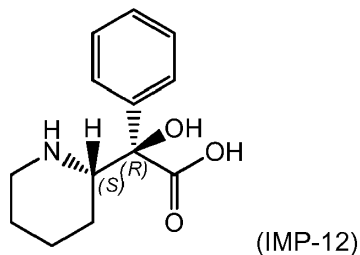
o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-2)



o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-11)



o una de sus sales, y un compuesto impureza de fórmula (IMP-12)



o una de sus sales;

- 5 B. hacer reaccionar la composición de la etapa A con carbonato de dimetilo, en donde el carbonato de dimetilo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 8.0 equivalentes molares;

10 en presencia de metanol, en donde el metanol está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.75 a aproximadamente 5.0 equivalentes molares, en donde dicho metanol se añade como un componente separado, en donde dicho metanol se añade en una o más porciones o partes alícuotas, y en donde la cantidad de metanol es independiente de cualquier metanol que se pueda introducir más tarde en la mezcla de reacción;

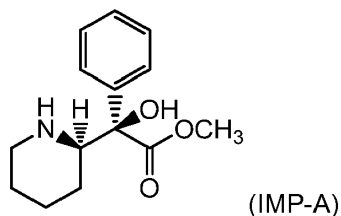
en presencia de ácido sulfúrico, en donde el ácido sulfúrico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.05 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares;

a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 90°C; para dar una mezcla que comprende:

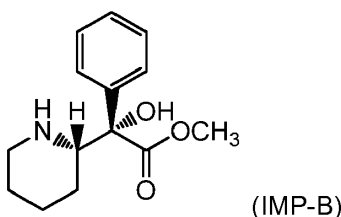
- 15 i. sulfato de di-treo-metilfenidato; y
- ii. el compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas;

20 En otras realizaciones, la presente invención se dirige a un procedimiento para eliminar o reducir la cantidad de uno o más de un compuesto impureza seleccionados del grupo que consiste en

compuesto impureza de fórmula (IMP-A)

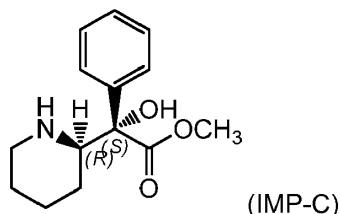


o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-B)

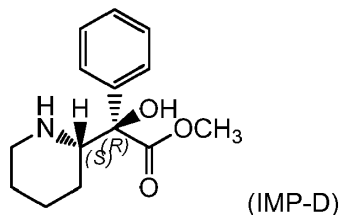


25

o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-C)



o sal del mismo, y compuesto impureza de fórmula (IMP-D)



5 o una de sus sales; del di-treo-metilfenidato o una sal farmacéuticamente aceptable del di-treo-metilfenidato; que comprende las etapas de

1. proporcionar una mezcla de

i. sulfato de di-treo-metilfenidato;

10 ii. un compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), y sus mezclas;

iii una fase orgánica que comprende un disolvente orgánico;

2. hacer reaccionar la mezcla de la etapa 1 con un ácido; en presencia de agua; en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.05 equiv. en p/p a aproximadamente 1.0 equiv. en p/p;

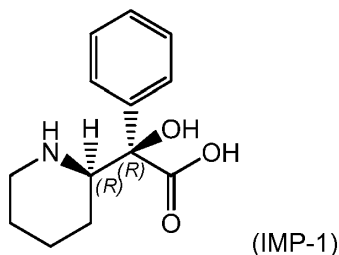
15 para dar un producto que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del di-treo-metilfenidato correspondiente en una mezcla con un compuesto impureza correspondiente seleccionado del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, y sus mezclas; y 3.
20 opcionalmente, separar (o eliminar) el agua de la mezcla de la etapa 2;

en donde la mezcla de la etapa 1, se prepara de acuerdo con un procedimiento que comprende las etapas de:

A. proporcionar una composición que comprende

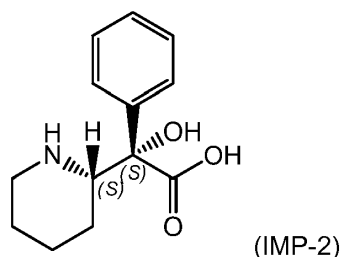
a. ácido di-treo-ritalínico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b. un precursor de impureza seleccionado del grupo que consiste en un compuesto impureza de fórmula (IMP-1)

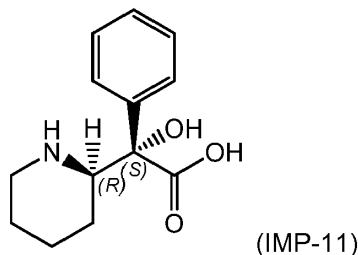


25

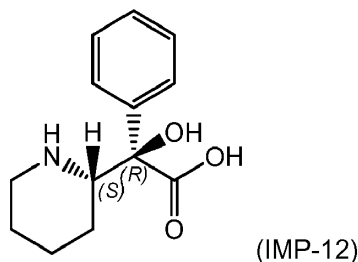
o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-2)



o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-11)



o una de sus sales, y un compuesto impureza de fórmula (IMP-12)



5

o una de sus sales, y sus mezclas;

B. hacer reaccionar la composición de la etapa A con carbonato de dimetilo, en donde el carbonato de dimetilo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 8.0 equivalentes molares;

10 la presencia de metanol, en donde el metanol está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.75 a aproximadamente 5.0 equivalentes molares, en donde dicho metanol se añade como un componente separado, en donde el metanol se añade en una o más porciones o partes alícuotas, y en donde la cantidad de metanol es independiente de cualquier metanol que se pueda introducir más tarde en la mezcla de reacción;

en presencia de ácido sulfúrico, en donde el ácido sulfúrico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.05 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares;

15 a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 90°C; para dar una mezcla que comprende

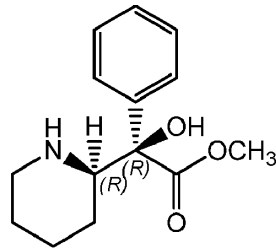
a. sulfato de di-treo-metilfenidato; y

20 b. un compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas;

25 C. hacer reaccionar la mezcla preparada en la etapa B con una base; y añadir un disolvente orgánico; para dar una mezcla de la base libre de di-treo-metilfenidato y el compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas; en una mezcla bifásica que comprende una fase acuosa y una fase orgánica;

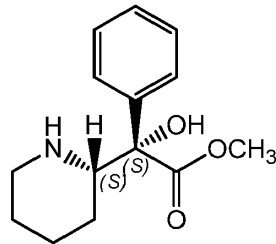
30 D. separar las fases de la mezcla bifásica una de otra; en donde la base libre de di-treo-metilfenidato y el compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas, están presente en la fase orgánica.

En otras realizaciones, la presente invención se dirige a un procedimiento para eliminar o reducir la cantidad de un compuesto impureza de fórmulas (IMP-A)



(IMP-A),

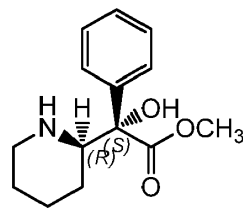
o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-B),



(IMP-B),

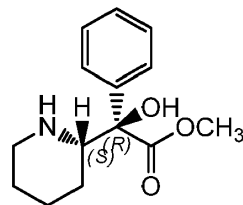
5

o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-C)



(IMP-C)

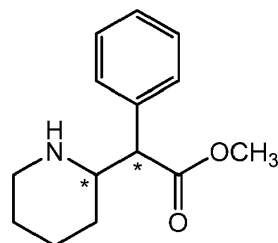
o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-D)



(IMP-D)

10

o una de sus sales, o mezclas de los mismos, de un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I)



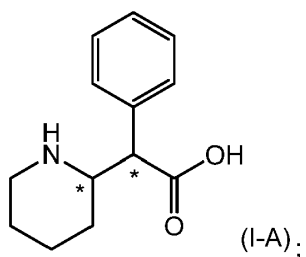
(I)

o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

a. proporcionar una composición que comprende:

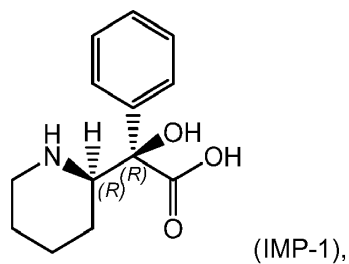
15

i. un compuesto de fórmula (I-A)

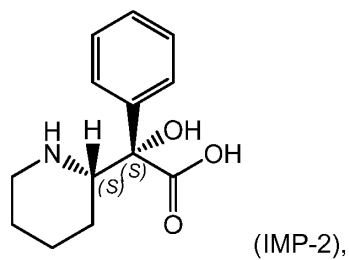


o estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

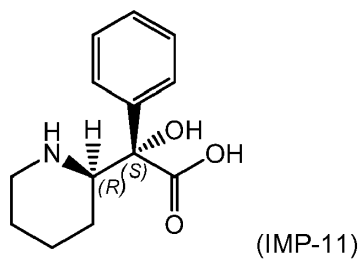
ii. un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto impureza de fórmula (IMP-1)



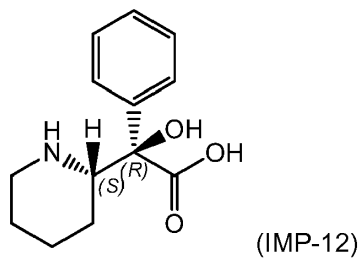
5 un compuesto impureza de fórmula (IMP-2)



un compuesto impureza de fórmula (IMP-11)



un compuesto impureza de fórmula (IMP-12)



10

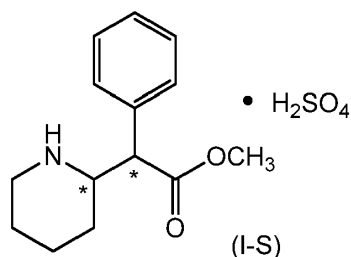
o sus mezclas;

b. hacer reaccionar la composición de la etapa a. con carbonato de dimetilo para formar una mezcla de reacción; en donde el carbonato de dimetilo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 8.0 equivalentes molares;

c. añadir metanol a la mezcla de reacción; en donde el metanol está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.75 a aproximadamente 5.0 equivalentes molares; en donde dicho metanol se añade como un componente separado; y en donde la cantidad de metanol añadida, en una o más porciones o partes alícuotas, es independiente de cualquier metanol que se pueda introducir más tarde en la mezcla de reacción;

- 5 d. añadir ácido sulfúrico a la mezcla de reacción; en donde el ácido sulfúrico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.05 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares;

en donde la mezcla de reacción está a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 90°C; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I-S);



- 10 en una mezcla con una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, o sus mezclas;

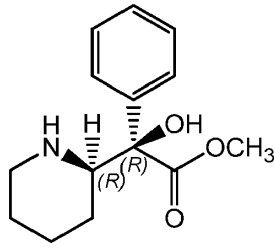
- 15 e. hacer reaccionar la mezcla de la etapa d. con una base; y después añadir un disolvente orgánico; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) como una base libre, en una mezcla con una base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), una base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), una base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), una base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas, en una mezcla bifásica que comprende una fase acuosa y una fase orgánica;

- 20 f. separar las fases de la mezcla bifásica una de otra; en donde: i. el compuesto de fórmula (I) y ii. la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas, están presentes en la fase orgánica;

- 25 g. hacer reaccionar un ácido con la capa orgánica que comprende: i. el compuesto de fórmula (I) y ii. el compuesto impureza de fórmula (IMP-A), el compuesto impureza de fórmula (IMP-B), el compuesto impureza de fórmula (IMP-C), el compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas; en presencia de agua; en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.05 equiv. en p/p a aproximadamente 1.0 equiv. en p/p; para dar una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I) correspondiente en una mezcla con una sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, una sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, una sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, una sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, y sus mezclas, en donde la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, y sus mezclas se extraen en el agua; y

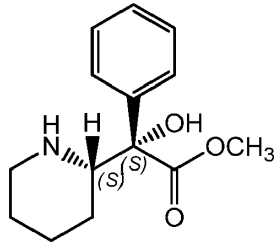
- 35 h. separar el agua que comprende la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, y sus mezclas, de la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I) de la mezcla de la etapa g.

- 40 En otras realizaciones, la presente invención se dirige a un procedimiento para eliminar o reducir la cantidad de un compuesto impureza de fórmula (IMP-A)



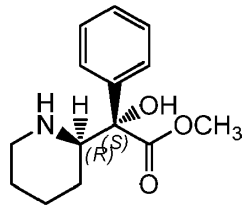
(IMP-A),

o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-B)



(IMP-B),

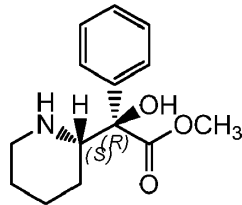
o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-C)



(IMP-C)

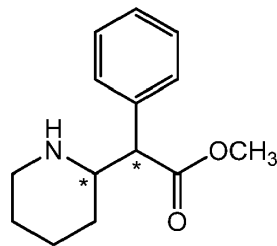
5

o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-D)



(IMP-D)

o una de sus sales, o sus mezclas, de un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I)

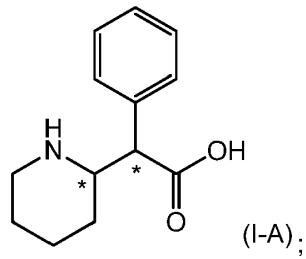


(I)

10 o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

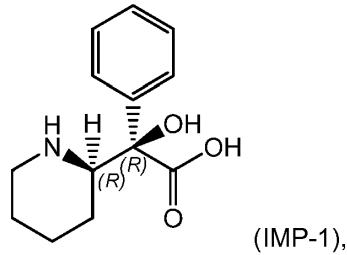
a. proporcionar una composición que comprende:

i. un compuesto de fórmula (I-A)

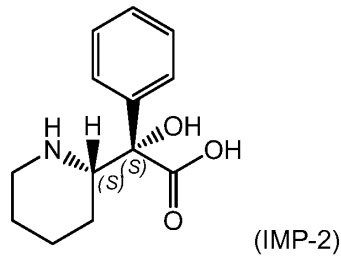


o estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

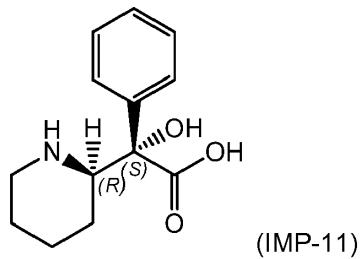
ii. un compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en un compuesto impureza de fórmula (IMP-1),



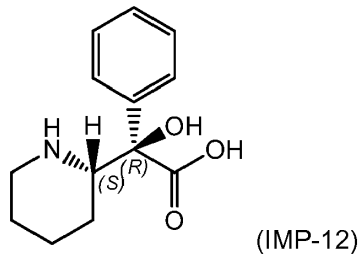
5 un compuesto impureza de fórmula (IMP-2),



un compuesto impureza de fórmula (IMP-11)



un compuesto impureza de fórmula (IMP-12)



10

o sus mezclas.

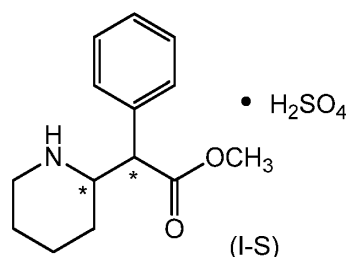
b. hacer reaccionar la composición de la etapa a. con carbonato de dimetilo para formar una mezcla de reacción; en donde el carbonato de dimetilo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 8.0 equivalentes molares;

15 c. añadir metanol a la mezcla de reacción; en donde el metanol está presente en una cantidad en el intervalo de

aproximadamente 0.75 a aproximadamente 5.0 equivalentes molares; en donde dicho metanol se añade como un componente separado; y en donde la cantidad de metanol añadida, en una o más porciones o partes alícuotas, es independiente de cualquier metanol que se pueda introducir más tarde en la mezcla de reacción;

- 5 d. añadir ácido sulfúrico a la mezcla de reacción; en donde el ácido sulfúrico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.05 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares;

en donde la mezcla de reacción está a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 90°C; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I-S);



- 10 en una mezcla con una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, y sus mezclas;

e. añadir un disolvente orgánico a la mezcla de la etapa d. para formar una segunda mezcla;

- 15 f. hacer reaccionar la segunda mezcla de la etapa e. con un ácido; en presencia de agua; en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.05 equiv. en p/p a aproximadamente 1.0 equiv. en p/p; para dar una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I) correspondiente en una mezcla con una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (IMP-1) correspondiente, una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (IMP-2) correspondiente, una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (IMP-11) correspondiente, una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (IMP-12) correspondiente, y sus mezclas, en donde la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, y sus mezclas se extraen en el agua; y

- 25 g. separar el agua que comprende una sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-1) correspondiente, una sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP2) correspondiente, una sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-11) correspondiente, una sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-12) correspondiente, y sus mezclas, de la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I) de la mezcla de la etapa f.

- 30 En ciertas realizaciones, la presente invención se dirige a procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I), un compuesto de fórmula (Ia), y estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de los mismos, en donde uno o más parámetros del procedimiento (por ejemplo, la cantidad de agua añadida durante cualquier etapa del procedimiento) se varían o controlan para dar el producto deseado en forma de un sólido, opcionalmente un sólido cristalino.

- 35 En realizaciones adicionales, el compuesto de fórmula (I), compuesto de fórmula (Ia) o estereoisómero o mezclas de estereoisómeros de los mismos (por ejemplo, di-treo-metilfenidato, hidrocloreto de di-treo-metilfenidato, dexmetilfenidato o hidrocloreto de dexmetilfenidato) se aísla en forma de un sólido, opcionalmente un sólido cristalino, en una forma que presenta una distribución del tamaño de partículas que cumple las siguientes especificaciones (cuando se mide usando un método de tamiz de chorro de aire): (a) de aproximadamente 51% a aproximadamente 86% de retención en un tamiz de malla 325, (b) de aproximadamente 35% a aproximadamente 75% de retención en un tamiz de malla 200, (c) menos de aproximadamente 30% de retención en un tamiz de malla 80, y (d) menos de aproximadamente 1% de retención en un tamiz de malla 20.

- 45 En otra realización, el sólido, opcionalmente sólido cristalino, se aísla en una forma que presenta una distribución del tamaño de partículas que cumple las siguientes especificaciones (cuando se mide usando un método de tamiz de chorro de aire): (a) de aproximadamente 65% a aproximadamente 95% de retención en un tamiz de malla 325, (b) de aproximadamente 50% a aproximadamente 85% de retención en un tamiz de malla 200, (c) menos de aproximadamente 20% de retención en un tamiz de malla 80, y (d) menos de aproximadamente 1% de retención en un tamiz de malla 20.

En otra realización, el sólido, opcionalmente sólido cristalino, se aísla en una forma que presenta una distribución del tamaño de partículas que cumple las siguientes especificaciones (cuando se mide usando un método de tamiz de

chorro de aire): (a) más de 86% de retención en un tamiz de malla 325, (b) más de aproximadamente 75% de retención en un tamiz de malla 200, (c) menos de aproximadamente 30% de retención en un tamiz de malla 80, y (d) menos de aproximadamente 1% de retención en un tamiz de malla 20.

5 En otras realizaciones, la presente invención se dirige a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria.

Es ilustrativa de la invención una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustra además la presente invención, un procedimiento para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Para ilustrar los métodos de uso de los compuestos y/o composiciones de la presente invención, están los métodos de tratamiento de trastornos del sistema nervioso central que incluyen, pero no se limitan a narcolepsia o trastorno por déficit de atención (también conocido como disfunción cerebral mínima en niños, síndrome hiperactivo infantil, daño cerebral mínimo, disfunción cerebral mínima o disfunción cerebral menor) que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los productos o composiciones farmacéuticas descritos antes.

20 En una realización, la presente invención se dirige a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria, para usar como un medicamento. En otra realización, la presente invención se dirige a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria, para usar en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central que incluyen, pero no se limitan a narcolepsia o trastorno por déficit de atención.

25 Otro ejemplo de la invención es el uso de un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria, en la preparación de un medicamento para tratar trastornos del sistema nervioso central, incluyendo, pero no limitado a: (a) trastorno por déficit de atención, o (b) narcolepsia, en un sujeto que lo necesite. En otro ejemplo, la presente invención se dirige a un compuesto como se describe en la presente memoria, para usar en un método para tratar trastornos del sistema nervioso central que incluyen, pero no se limitan a trastorno por déficit de atención y narcolepsia, en un sujeto que lo necesite.

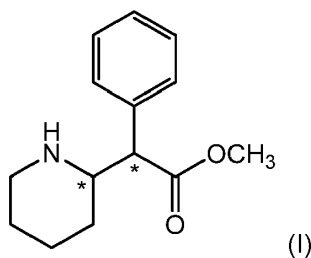
30 Descripción detallada de la invención

Los procedimientos de la presente invención pueden comprender, consistir en, o consistir esencialmente en las etapas, elementos esenciales y limitaciones de la invención descritos en la presente memoria, así como en cualquiera de los ingredientes adicionales u opcionales, componentes o limitaciones descritos en la presente memoria. El término que "comprende" (y sus variaciones gramaticales) como se usa en la presente memoria se usa en el sentido inclusivo de que "tiene" o "incluye" y no en el sentido exclusivo de que "consiste solo en".

35 Los términos "un/una" y "el/la" como se usan en la presente memoria se entiende que abarcan el plural así como el singular.

40 Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, la expresión "alquilo C₁₋₄" incluirá composiciones de cadena lineal y ramificada de entre 1 y 4 átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo. En una realización, el alquilo C₁₋₄ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo e isopropilo.

En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento mejorado para preparar un compuesto de fórmula (I)



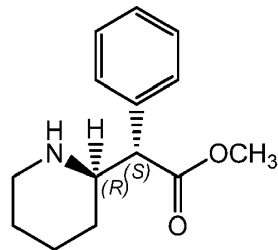
45 también conocido como 2-fenil-2-(piperidin-2-il)acetato de metilo o metilfenidato, o un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente una sal de HCl, opcionalmente una sal de HCl de la mezcla de isómeros di-treo, opcionalmente una sal de HCl del isómero dextrógiro, como se describe con más detalle en la presente memoria.

En ciertas realizaciones, el procedimiento de la presente invención es particularmente ventajoso para la fabricación a gran escala, comercial y/o continua del compuesto de fórmula (I), opcionalmente de la mezcla de estereoisómeros di-treo del compuesto de fórmula (I) o el isómero dextrógiro del compuesto de fórmula (I). En una realización, el procedimiento de la presente invención es ventajoso con respecto a la cantidad reducida de disolvente usada en la preparación del compuesto de fórmula (I), que da como resultado manipulación más fácil y mayor rendimiento (más producto por unidad de volumen de la corriente de producto). En otra realización, el procedimiento de la presente invención da una corriente de producto (p. ej., la fase/capa orgánica de una mezcla bifásica) en donde la corriente de producto contiene el producto deseado, sustancialmente exento de material(es) de partida sin reaccionar y subproductos. Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención ventajosamente da como resultado un producto que es sustancialmente puro, eliminando la necesidad de etapas adicionales de purificación.

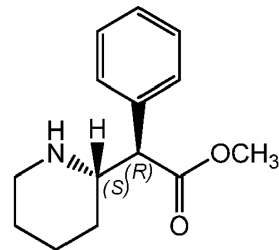
En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente una sal de HCl, opcionalmente una sal de HCl de una mezcla de estereoisómeros di-treo del compuesto de fórmula (I) o una sal de HCl del isómero dextrógiro del compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente memoria, en donde el compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara con un rendimiento calculado mayor de aproximadamente 60%, opcionalmente con un rendimiento calculado mayor de aproximadamente 70%, opcionalmente con un rendimiento calculado mayor de aproximadamente 75%, opcionalmente con un rendimiento calculado mayor de aproximadamente 80%, opcionalmente con un rendimiento calculado mayor de aproximadamente 85%, opcionalmente con un rendimiento calculado mayor de aproximadamente 90%, opcionalmente todavía con un rendimiento calculado mayor de aproximadamente 95%, lo más opcionalmente con un rendimiento calculado mayor de aproximadamente 97%.

En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente una sal de HCl, opcionalmente una sal de HCl de la mezcla de estereoisómeros di-treo del compuesto de fórmula (I) o una sal de HCl del isómero dextrógiro del compuesto de fórmula (I), como se describe en la presente memoria, en donde el compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, una mezcla de estereoisómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prepara con una pureza mayor de aproximadamente 60%, opcionalmente mayor de aproximadamente 70%, opcionalmente mayor de aproximadamente 75%, opcionalmente mayor de aproximadamente 80%, opcionalmente mayor de aproximadamente 85%, opcionalmente mayor de aproximadamente 90%, opcionalmente todavía mayor de aproximadamente 95%, lo más opcionalmente mayor de aproximadamente 97%, medido, por ejemplo, por HPLC, LCMS u otro método adecuado.

Un experto en la técnica reconocerá que el compuesto de fórmula (I) contiene dos centros estereogénicos (o estereocentros), como se indica en la presente memoria mediante el asterisco ("*"). Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) puede existir en cuatro formas diastereoisómeras. Más en particular, el compuesto de fórmula (I) existe en dos formas eritro.

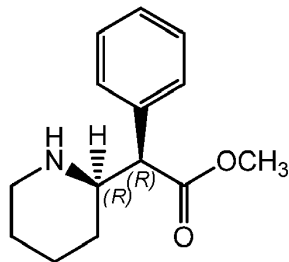


(2S, 2R)-eritro-metilfenidato



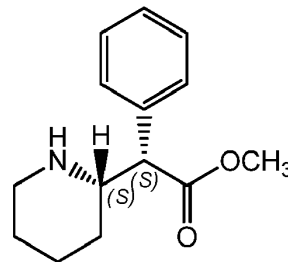
(2R, 2S)-eritro-metilfenidato

y dos formas treo:



(2R, 2R)-treo-metilfenidato

también conocido como dexmetilfenidato



(2S, 2S)-treo-metilfenidato

40

Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, las expresiones "ácido di-treo-ritalinico" y "ácido di-treo-2-fenil-2-(piperidin-2-il)acético" significará una mezcla 50 / 50 (o mezcla aproximadamente 50 / 50) de ácido (2R, 2R)-treo-ritalinico y ácido (2S, 2S)-treo-ritalinico. Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, la expresión "ácido dex-ritalinico" significará el diastereoisómero ácido (2R,2R)-ritalinico.

- 5 Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, las expresiones "ácido di-eritro-ritalinico" y "ácido di-eritro-2-fenil-2-(piperidin-2-il)acético" significará una mezcla 50 / 50 (o mezcla aproximadamente 50 / 50) de ácido (2S, 2R)-treo-ritalinico y ácido (2R, 2S)-treo-ritalinico.

Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, la expresión "di-treo-metilfenidato" significará una mezcla 50 / 50 (o mezcla aproximadamente 50 / 50) de (2R,2R)-treo-metilfenidato y (2S,2S)-treo-metilfenidato.

- 10 Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, la expresión "dexmetilfenidato" significará el diastereoisómero (2R,2R)-treo-metilfenidato.

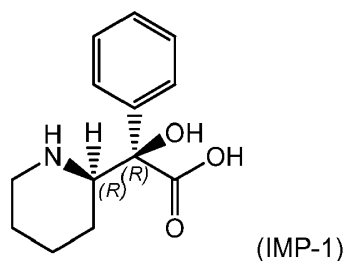
Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, la expresión "di-eritro-metilfenidato" significará una mezcla 50 / 50 (o mezcla aproximadamente 50 / 50) de (2S, 2R)-eritro-metilfenidato y (2R, 2S)-eritro-metilfenidato.

- 15 En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto de fórmula (I) es el di-treo-metilfenidato. En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto de fórmula (I) es el (2R,2R)-treo-metilfenidato (también conocido como dexmetilfenidato). En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto de fórmula (I) es el (2S,2S)-treo-metilfenidato. En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de una mezcla (p. ej., una mezcla racémica) de un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto de fórmula (I) es una mezcla de (2R, 2R)-treo-metilfenidato y (2S, 2S)-treo-metilfenidato.

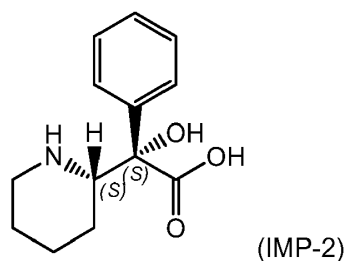
En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en donde el compuesto de fórmula (I) es una mezcla de di-eritro-metilfenidato y di-treo-metilfenidato.

- 25 En una realización, la presente invención se dirige al procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), opcionalmente di-treo-metilfenidato, opcionalmente dexmetilfenidato, opcionalmente una sal de HCl del di-treo-metilfenidato, opcionalmente una sal de HCl del dexmetilfenidato, en donde el producto (es decir, el compuesto de fórmula (I)) se prepara como una forma cristalina.

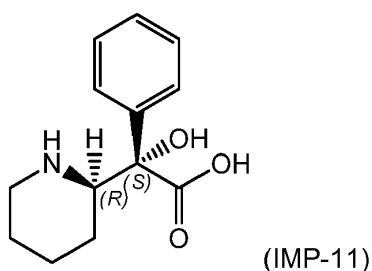
- 30 Aunque no pretende ser terminante en cuanto a la identidad de las impurezas que puedan estar presentes y sin estar sujeto a ninguna teoría propuesta, se plantea la teoría de que los precursores de compuestos impurezas de fórmula (IMP-1), fórmula (IMP-2), fórmula (IMP-11) y fórmula (IMP-12)



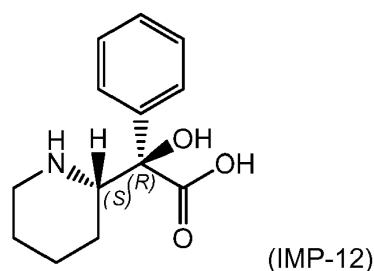
ácido (R)-2-hidroxi-2-fenil-2-((R)-piperidin-2-il)acético



ácido (S)-2-hidroxi-2-fenil-2-((S)-piperidin-2-il)acético



ácido (S)-2-hidroxi-2-fenil-2-((R)-piperidin-2-il)acético

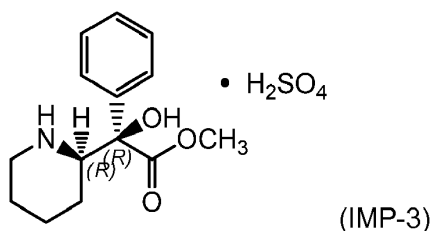


ácido (R)-2-hidroxi-2-fenil-2-((S)-piperidin-2-il)acético

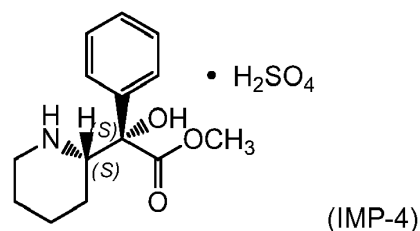
- 35 pueden estar presentes como subproductos en la síntesis del ácido di-treo-ritalinico. Los precursores de compuestos impurezas de fórmula (IMP-1), fórmula (IMP-2), fórmula (IMP-11) y fórmula (IMP-12) pueden estar presentes en el

material de partida del ácido di-treo-ritalinico, por ejemplo, en una cantidad menor de aproximadamente 0.5% de área (medido por HPLC), opcionalmente en una cantidad menor de aproximadamente 0.2% de área, opcionalmente en una cantidad menor de aproximadamente 0.15% de área, opcionalmente en una cantidad menor de aproximadamente 0.1% de área, opcionalmente en una cantidad menor de aproximadamente 0.05% de área.

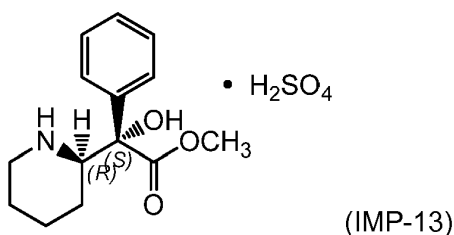
- 5 Como se ha especificado antes, se plantea la teoría además de que en el(los) procedimiento(s) de la presente invención, los precursores de compuestos impurezas de fórmula (IMP-1), fórmula (IMP-2), fórmula (IMP-11) y fórmula (IMP-12) sufren las mismas transformaciones químicas que el ácido di-treo-ritalinico y di-treo-metilfenidato (como se describe con más detalle en lo sucesivo) de modo que cuando la mezcla del ácido di-treo-ritalinico, y uno o más de los compuestos impurezas de fórmula (IMP-1), fórmula (IMP-2), fórmula (IMP-11) y fórmula (IMP-12) se hacen reaccionar con carbonato de dimetilo, en presencia de metanol, en presencia de ácido sulfúrico, como se describe en la presente memoria, el producto resultante comprende una mezcla de la sal de sulfato de di-treo-metilfenidato, y las correspondientes sales de sulfato de los compuestos impurezas de fórmula (IMP-3), fórmula (IMP-4), fórmula (IMP-13) y fórmula (IMP-15).



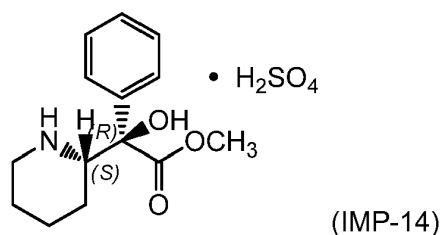
sulfato de (R)-2-hidroxi-2-fenil-2-((R)-piperidin-2-il)acetato de metilo



sulfato de (S)-2-hidroxi-2-fenil-2-((S)-piperidin-2-il)acetato de metilo

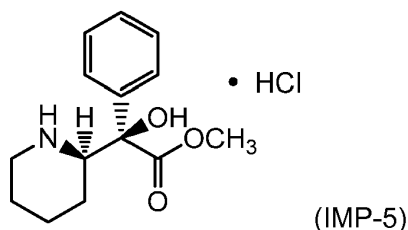


sulfato de (S)-2-hidroxi-2-fenil-2-((R)-piperidin-2-il)acetato de metilo

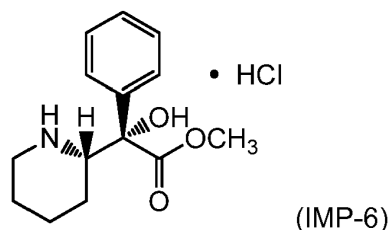


sulfato de (R)-2-hidroxi-2-fenil-2-((S)-piperidin-2-il)acetato de metilo

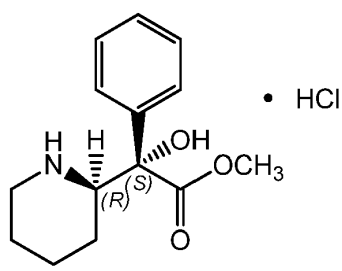
- 15 Como se ha especificado antes, se plantea la teoría además de que en el(los) procedimiento(s) de la presente invención, por ejemplo, en la preparación del hidrocloreto de di-treo-metilfenidato, como se describe con más detalle en lo sucesivo, los precursores de compuestos impurezas de fórmula (IMP-1), fórmula (IMP-2), fórmula (IMP-11) y fórmula (IMP-12) (presentes en una mezcla con material de partida de ácido di-treo-ritalinico) se convierten (en las condiciones de reacción descritas en la presente memoria) para dar los correspondientes compuestos impurezas de fórmula (IMP-5), fórmula (IMP-6), fórmula (IMP-15) y fórmula (IMP-16), en donde dichos compuestos son las sales de hidrocloreto de los compuestos impurezas de fórmulas (IMP-A) y (IMP-B), respectivamente.



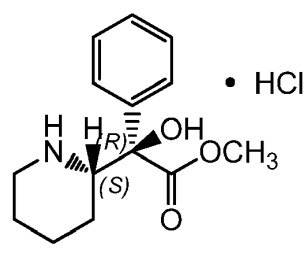
hidrocloreto de (R)-2-hidroxi-2-fenil-2-((R)-piperidin-2-il)acetato de metilo



hidrocloreto de (S)-2-hidroxi-2-fenil-2-((S)-piperidin-2-il)acetato de metilo

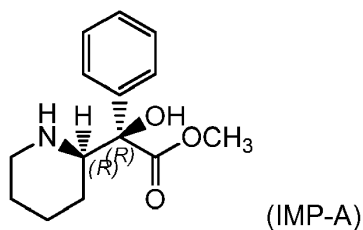


hidrocloruro de (S)-2-hidroxi-2-fenil-2-((R)-piperidin-2-il)acetato de metilo

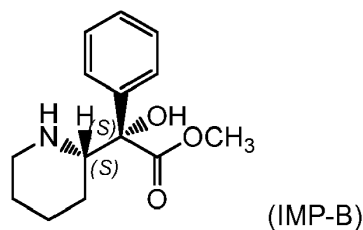


hidrocloruro de (R)-2-hidroxi-2-fenil-2-((S)-piperidin-2-il)acetato de metilo

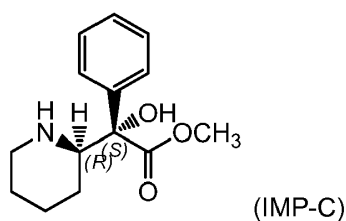
5 Como se ha especificado antes, se plantea la teoría además de que cuando el di-treo-metilfenidato final se convierte en su base libre correspondiente, entonces los precursores de compuestos impurezas de fórmula (IMP-1), fórmula (IMP-2), fórmula (IMP-11) y fórmula (IMP-12) se convierten en los correspondientes compuestos impurezas de fórmula (IMP-A), fórmula (IMP-B), fórmula (IMP-C) y fórmula (IMP-D).



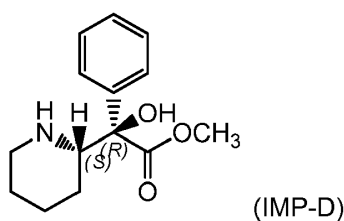
(R)-2-hidroxi-2-fenil-2-((R)-piperidin-2-il)acetato de metilo



(S)-2-hidroxi-2-fenil-2-((S)-piperidin-2-il)acetato de metilo



(S)-2-hidroxi-2-fenil-2-((R)-piperidin-2-il)acetato de metilo



(R)-2-hidroxi-2-fenil-2-((S)-piperidin-2-il)acetato de metilo

10 Como se ha especificado antes, se plantea la teoría además de que cuando el di-treo metilfenidato final se convierte en su correspondiente sal, opcionalmente su sal farmacéuticamente aceptable correspondiente, entonces los precursores de compuestos impurezas de fórmula (IMP-1), fórmula (IMP-2), fórmula (IMP-11) y fórmula (IMP-12) se convierten en las correspondientes sales de los compuestos impurezas de fórmula (IMP-A), fórmula (IMP-B), fórmula (IMP-C) y fórmula (IMP-D).

15 En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de di-treo-metilfenidato, que comprende la etapa de proporcionar un ácido di-treo-ritalínico (como el material de partida) que comprende menos de aproximadamente 0.2% en p/p del compuesto impureza de fórmula (IMP-1), el compuesto impureza de fórmula (IMP-2), el compuesto impureza de fórmula (IMP-11), el compuesto impureza de fórmula (IMP-12) o sus mezclas. En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de di-treo-metilfenidato, que comprende la etapa de proporcionar un ácido di-treo-ritalínico (como el material de partida) que comprende menos de aproximadamente 0.1% en p/p del compuesto impureza de fórmula (IMP-1), el compuesto impureza de fórmula (IMP-2), el compuesto impureza de fórmula (IMP-11), el compuesto impureza de fórmula (IMP-12), o sus mezclas. En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de di-treo-metilfenidato, que comprende la etapa de proporcionar un ácido di-treo-ritalínico (como el material de partida) que comprende menos de aproximadamente 0.05% en p/p del compuesto impureza de fórmula (IMP-1), el compuesto impureza de fórmula (IMP-2), el compuesto impureza de fórmula (IMP-11), el compuesto impureza de fórmula (IMP-12), o sus mezclas.

En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de di-treo-metilfenidato o

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el di-treo-metilfenidato final o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprende menos de aproximadamente 0.2% en p/p, opcionalmente menos de aproximadamente 0.15% en p/p, opcionalmente menos de aproximadamente 0.1% en p/p, opcionalmente en una cantidad menor de aproximadamente 0.05% en p/p, de un compuesto impureza seleccionado de los compuestos (o del grupo de compuestos que consiste en) de fórmula (IMP-5), fórmula (IMP-6), fórmula (IMP-15), fórmula (IMP-16), fórmula (IMP-A), fórmula (IMP-B), fórmula (IMP-C), fórmula (IMP-D), y sales de los compuestos de fórmulas (IMP-A), fórmula (IMP-B), fórmula (IMP-C) y fórmula (IMP-D).

En una realización, la presente invención se dirige a un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria. En otra realización, la presente invención se dirige a un producto preparado de acuerdo con un procedimiento descrito en la presente memoria, en donde el producto se selecciona del grupo que consiste en di-treo-metilfenidato, hidrocloreto de di-treo-metilfenidato, dexmetilfenidato e hidrocloreto de dexmetilfenidato. En otra realización, la presente invención se dirige a un producto preparado de acuerdo con un procedimiento como se describe en la presente memoria, en donde el producto se selecciona del grupo que consiste en di-treo-metilfenidato, hidrocloreto de di-treo-metilfenidato, dexmetilfenidato e hidrocloreto de dexmetilfenidato, opcionalmente el producto se selecciona del grupo que consiste en di-treo-metilfenidato e hidrocloreto de di-treo-metilfenidato, u opcionalmente el producto se selecciona del grupo que consiste en dexmetilfenidato e hidrocloreto de dexmetilfenidato; y en donde, en cada caso, el producto comprende un total de menos de aproximadamente 0.1% de área de un compuesto impureza seleccionado de los compuestos (o del grupo de compuestos que consiste en) de fórmula (IMP-5), fórmula (IMP-6), fórmula (IMP-15), fórmula (IMP-16), fórmula (IMP-A), fórmula (IMP-B), fórmula (IMP-C), fórmula (IMP-D) y sales de los compuestos de fórmulas (IMP-A), fórmula (IMP-B), fórmula (IMP-C) y fórmula (IMP-D), opcionalmente, un total de menos de aproximadamente 0.075% de área, opcionalmente, un total de menos de aproximadamente 0.05% de área determinada por HPLC como se describe en la presente memoria.

Cuando los compuestos de la presente invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos tienen dos o más centros quirales, pueden existir además como diastereoisómeros. Debe entenderse que todos dichos isómeros y sus mezclas, están abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Opcionalmente, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor de o igual a aproximadamente 80%, opcionalmente, en un exceso enantiomérico mayor de o igual a aproximadamente 90%, opcionalmente todavía, en un exceso enantiomérico mayor de o igual a aproximadamente 95%, opcionalmente todavía, en un exceso enantiomérico mayor de o igual a aproximadamente 98%, opcionalmente, en un exceso enantiomérico mayor de o igual a aproximadamente 99%. De forma similar, en aquellas realizaciones en donde el compuesto está presente como un diastereoisómero, el diastereoisómero está presente opcionalmente en un exceso diastereoisomérico mayor de o igual a aproximadamente 80%, opcionalmente, en un exceso diastereoisomérico mayor de o igual a aproximadamente 90%, opcionalmente todavía, en un exceso diastereoisomérico mayor de o igual a aproximadamente 95%, opcionalmente todavía, en un exceso diastereoisomérico mayor de o igual a aproximadamente 98%, opcionalmente, en un exceso diastereoisomérico mayor de o igual a aproximadamente 99%.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención, pueden existir opcionalmente como polimorfos y como tales se pretende que estén incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden opcionalmente formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también se pretende que están abarcados dentro del alcance de esta invención.

Se pretende además que dentro del alcance de la presente invención, cualquier elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de fórmula (I), opcionalmente comprenderá todos los isótopos y mezclas de isótopos de dicho elemento, que se encuentran de forma natural o producidas sintéticamente, con abundancia natural o en forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye opcionalmente dentro de su alcance ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De forma similar, las referencias a carbono y oxígeno opcionalmente incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los compuestos de fórmula (I) radiomarcados pueden comprender opcionalmente un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Opcionalmente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, en particular en los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

| | | |
|-----------|---|---|
| DMC | = | carbonato de dimetilo |
| IPA | = | Isopropanol |
| IpOAc | = | Acetato de isopropilo |
| HPLC | = | Cromatografía líquida de alto rendimiento |
| MeOH | = | Metanol |
| MPH o MPD | = | Metilfenidato |

| | | |
|-----|---|----------------------------|
| OSA | = | 1-Octanosulfonato de sodio |
| TEA | = | Trietilamina |

- 5 Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, la expresión "forma aislada" significará que el compuesto está presente en una forma que está separada de cualquier mezcla sólida con otro(s) compuesto(s), sistema de disolvente o entorno biológico. En una realización de la presente invención, el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria (por ejemplo, di-treo-metilfenidato, dexmetilfenidato, una sal de HCl del di-treo-metilfenidato o una sal de HCl del dexmetilfenidato) está presente en una forma aislada.
- 10 Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, la expresión "sustancialmente puro" significará que el porcentaje en moles de impurezas en el compuesto aislado es menor de aproximadamente 5 por ciento en moles, opcionalmente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, opcionalmente, menos de aproximadamente 0.5 por ciento en moles, u opcionalmente, menos de aproximadamente 0.1 por ciento en moles. En una realización de la presente invención, el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria (por ejemplo, di-treo-metilfenidato, dexmetilfenidato, una sal de HCl del di-treo-metilfenidato o una sal de HCl del dexmetilfenidato) está presente como una forma sustancialmente pura.
- 15 Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, la expresión "sustancialmente exento de material(es) de partida sin reaccionar y subproductos" cuando se refiere a una muestra o corriente de producto, significará que el porcentaje en moles de materiales de partida sin reaccionar y subproductos (no deseados) presentes en la muestra de producto o producto es menos de aproximadamente 10 por ciento en moles, opcionalmente menos de aproximadamente 5 por ciento en moles, opcionalmente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, opcionalmente, menos de aproximadamente 1 por ciento en moles.
- 20 Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, la expresión "sustancialmente exento de una forma(s) de sal correspondiente" cuando se usa para describir el compuesto de fórmula (I) significará que el porcentaje en moles de la(s) correspondiente(s) forma(s) de sal en la base de fórmula (I) aislada es menos de aproximadamente 5 por ciento en moles, opcionalmente menos de aproximadamente 2 por ciento en moles, opcionalmente, menos de aproximadamente 0.5 por ciento en moles, u opcionalmente menos de aproximadamente 0.1 por ciento en moles. En una realización de la presente invención, el producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria (por ejemplo, di-treo-metilfenidato, dexmetilfenidato, una sal de HCl del di-treo-metilfenidato o una sal de HCl del dexmetilfenidato) está presente en una forma que está sustancialmente exenta de la(s) correspondiente(s) forma(s) de sal.
- 25 Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, los términos "tratar", "tratamiento" y similares, incluirán la atención integral y cuidado de un sujeto o paciente (opcionalmente mamífero, opcionalmente ser humano) para el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno, e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.
- 30 Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique otra cosa, el término "prevención" incluirá (a) la reducción de la frecuencia de uno o más síntomas; (b) la reducción de la gravedad de uno o más síntomas; (c) el retraso o evitar el desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) el retraso o evitar el desarrollo de un trastorno o afección.
- 35 Un experto en la técnica reconocerá que en donde la presente invención se dirige a métodos de prevención, un sujeto que lo necesite (es decir, un sujeto que necesita prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (opcionalmente un mamífero, opcionalmente un ser humano) que ha experimentado o presenta al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección que se va a prevenir. Además, un sujeto que lo necesite puede ser además un sujeto (opcionalmente un mamífero, opcionalmente un ser humano) que no ha presentado ninguno de los síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se va a prevenir, pero que un médico, especialista clínico u otra profesión
- 40 médica, ha considerado que está en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, se puede considerar que el sujeto está en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y por lo tanto necesita prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia de los antecedentes patológicos del sujeto, que incluye, pero no se limita a antecedentes familiares, predisposición, trastornos o afecciones que coexisten (comórbidos), análisis genético, y similares.
- 45 El término "sujeto" como se usa en la presente memoria, se refiere a un animal, opcionalmente un mamífero, lo más opcionalmente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación. Opcionalmente, el sujeto ha experimentado y/o presenta al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno que se va a tratar y/o prevenir.
- 50 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o
- 55

ser humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

5 Como se usa en la presente memoria, el término "composición" significa la proporción y/o combinación de elementos, productos químicos, compuestos, componentes y/o ingredientes, sean activos, inactivos o ambos, y sean productos químicos y/o no químicos, que se usan para formar una sustancia o material que es líquido o semilíquido, semisólido o sólido, por ejemplo, por combinación, entremezclamiento, mezclado, o similar, tal como un comprimido o disolución que contiene un producto hecho como se describe aquí.

10 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente memoria no están calificadas con el término "aproximadamente". Se entiende que se use o no el término "aproximadamente" de forma explícita, que todas las cantidades dadas en la presente memoria se entiende que se refieren al valor dado real, y también se entiende que se refieren a la aproximación a dicho valor dado que se inferiría razonablemente basado en la experiencia en la técnica, incluyendo aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

15 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en la presente memoria se citan como un intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que en donde se cita un intervalo, el intervalo no está limitado a los límites superior e inferior, sino que incluye más bien el intervalo entero desde aproximadamente la cantidad X enteramente a aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

20 Como se proporciona de forma más extensa en esta descripción escrita, términos tales como que "reacciona" y "reaccionado" se usan en la presente memoria en referencia a una entidad química que es una cualquiera de: (a) la forma realmente citada de dicha entidad química, y (b) cualquiera de las formas de dicha entidad química en el medio en el que se considera el compuesto cuando se nombra.

25 Un experto en la técnica reconocerá que, donde no se especifica otra cosa, la(s) etapa(s) de reacción se lleva(n) a cabo en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá además que, en la memoria descriptiva y reivindicaciones presentadas en la presente memoria, en donde un reactivo o clase/tipo de reactivo (p. ej., base, disolvente, etc.) se cita en más de una etapa de un procedimiento, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada etapa de reacción y pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, en donde dos etapas de un procedimiento citan una base orgánica o inorgánica como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser la misma o diferente de la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa.

30 Un experto en la técnica reconocerá que en donde una etapa de reacción de la presente invención se puede llevar a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción se puede llevar a cabo en una mezcla de otros disolventes o sistemas disolventes adecuados. Un experto en la técnica reconocerá además que donde se llevan a cabo dos etapas de reacción o procedimiento consecutivas sin aislar el producto intermedio (es decir, el producto de la primera de las dos etapas de reacción o procedimiento consecutivas), entonces la primera y segunda etapas de reacción o procedimiento se pueden llevar a cabo en el mismo disolvente o sistema de disolventes; o alternativamente, se puede llevar a cabo en disolventes o sistemas de disolventes diferentes después de intercambio de disolvente, el cual se puede completar de acuerdo con métodos conocidos.

35 Se proporcionan ejemplos de disolventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros de reacción y componentes adecuados en la siguiente descripción detallada en la presente memoria. Un experto en la técnica reconocerá que la cita de dichos ejemplos no pretende, y no debe considerarse, que limita de ninguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen más adelante.

Como se usa en la presente memoria, "temperatura de reflujo" significa la temperatura a la que las mezclas de reacción descritas en la presente memoria refluven o hierven a presión atmosférica,

45 Cuando los procedimientos para preparar los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezcla de diastereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos se pueden resolver, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes por técnicas convencionales, tales como la formación de parejas de diastereoisómeros por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como el ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver por formación de ésteres o amidas diastereoisómeras, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLC quiral.

55 Adicionalmente, se puede usar la HPLC quiral frente a la estándar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (% ee). El exceso enantiomérico se puede calcular como sigue

$$[(R\text{moles}-S\text{moles})/(R\text{moles}+S\text{moles})] \times 100\%$$

donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares de R y S en la mezcla de modo que Rmoles+Smoles = 1. Alternativamente, el exceso enantiomérico se puede calcular a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada, como sigue:

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-máx}]) \times 100.$$

5 La aplicación de la presente invención, por ejemplo, a los estereoisómeros del ácido di-treo-ritalínico, exentos o sustancialmente exentos de los estereoisómeros del ácido di-eritro-ritalínico, dará como resultado la producción de los correspondientes estereoisómeros del di-treo-metilfenidato, exentos o sustancialmente exentos de los estereoisómeros del di-eritro-metilfenidato. La aplicación de la presente invención, por ejemplo, a los estereoisómeros del ácido di-eritro-ritalínico, exentos o sustancialmente exentos de los estereoisómeros del ácido di-treo-ritalínico, dará como resultado la producción de los correspondientes estereoisómeros del di-eritro-metilfenidato, exentos o sustancialmente exentos de los estereoisómeros del di-treo-metilfenidato. Por lo tanto, un experto en la técnica reconocerá que el procedimiento de la presente invención da como resultado una cantidad no significativa o medible de racemización de los estereocentros.

15 La aplicación de la presente invención, por ejemplo, al estereoisómero ácido dexritalínico, exento o sustancialmente exento de otros diastereoisómeros o mezclas de diastereoisómeros del ácido ritalínico, dará como resultado la producción del correspondiente dexmetilfenidato, exento o sustancialmente exento de otros diastereoisómeros o mezclas de diastereoisómeros del metilfenidato.

20 Excepto para las sales de compuestos impurezas, las sales de los compuestos preparados de acuerdo con los procedimientos de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, en ciertas realizaciones, "sales" como se usa en la presente memoria con referencia a compuestos impurezas también significa "sales farmacéuticamente aceptables". Como se usa en la presente memoria, "farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de un compuesto o composición farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico ni indeseable biológicamente o de otra forma, e incluye que es aceptable para uso veterinario, así como uso farmacéutico humano. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles para la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que se pueden formar, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de la N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclatato, tosilato, trietioduro y valerato.

40 Los ácidos representativos que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a los siguientes: ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido ticiánico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico.

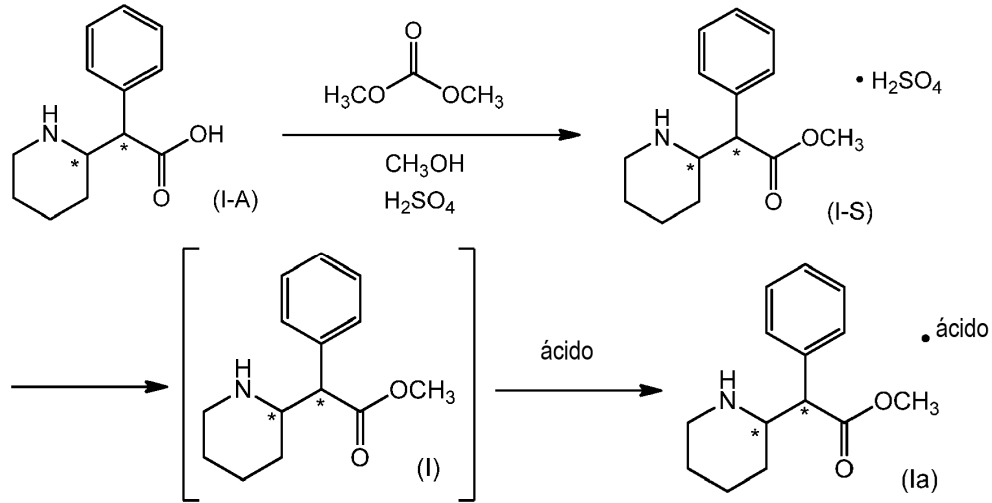
55 Las bases representativas que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a las siguientes: bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

60 Un experto en la técnica reconocerá que como se usa en la presente memoria, la expresión "o sal

farmacéuticamente aceptable del mismo" incluirá estereoisómeros o mezclas de estereoisómeros de dicha sal farmacéuticamente aceptable.

Detalles de los procedimientos de síntesis

5 La presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se representa, por ejemplo, en el siguiente esquema 1.



Esquema 1

Etapa A:

10 Por consiguiente, en una realización, un compuesto de fórmula (I-A) (es decir, ácido 2-fenil-2-(piperidin-2-il)acético (también conocido como ácido ritalínico) o uno de sus estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se hace reaccionar con carbonato de dimetilo para formar una mezcla de reacción, por ejemplo, como se representa en el esquema de reacción anterior;

15 en donde el carbonato de dimetilo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 8.0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A)) o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, opcionalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 6.5 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, opcionalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 4.0 a aproximadamente 5.5 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 4.25 equivalentes molares;

20 añadiendo metanol a la mezcla de reacción; en donde el metanol está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.75 a aproximadamente 5.0 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A)) o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, opcionalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0.9 a aproximadamente 4.0 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, opcionalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 1.5 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 1.25 equivalentes molares;

25 añadiendo ácido sulfúrico a la mezcla de reacción; en donde el ácido sulfúrico está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.05 a aproximadamente 2.5 equivalentes molares (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A)), o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, opcionalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 2.0 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, opcionalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1.4 a aproximadamente 1.6 equivalentes molares, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 1.5 equivalentes molares;

30 en donde la mezcla de reacción está a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 22°C a aproximadamente 90°C, opcionalmente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C, opcionalmente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70°C a aproximadamente 85°C, por ejemplo, aproximadamente a temperatura de reflujo; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I-S) (es decir, la correspondiente sal de sulfato del compuesto de fórmula (I-A)), en una mezcla de productos.

35 Los autores de la presente invención han encontrado que en la reacción del compuesto de fórmula (I-A) con carbonato de dimetilo; en presencia de ácido sulfúrico; se puede producir algo de descomposición del carbonato de

- 5 dimetilo, dando como resultado la producción de metanol. Está previsto que en los procedimientos de la presente invención, el metanol citado se añade a la mezcla de reacción como un componente separado. Está previsto además, que en los procedimientos de la presente invención, las cantidades molares de metanol añadidas a la mezcla de reacción, en una o más porciones o partes alícuotas (como se cita en la presente memoria) se calculan con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A) y además que la cantidad de metanol añadida es independiente de cualquier metanol que pueda estar presente y/o se forme en la mezcla de reacción como resultado de la descomposición del carbonato de dimetilo.
- 10 Un experto en la técnica reconocerá que además de contener el compuesto de fórmula (I-S), la mezcla de productos puede contener adicionalmente uno o más de: sulfato de sodio, metanol, ácido ritalínico sin reaccionar, carbonato de dimetilo sin reaccionar y ácido sulfúrico sin reaccionar. Un experto en la técnica reconocerá además que la reacción descrita antes dará como resultado además la formación de dióxido de carbono, que opcionalmente se descarga de la mezcla de reacción.
- 15 En una realización, la relación molar de metanol:DMC está en el intervalo de 0.094 (MeOH):1.0 (DMC) a 2.0 (MeOH):1.0 (DMC), o cualquier cantidad en el intervalo del mismo. En otra realización, la relación de metanol:DMC está en el intervalo de 0.138:1.0 a 1.14:1.0, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. En otra realización, la relación de metanol: DMC está en el intervalo de 0.20:1.0 a 0.375:1.0, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.
- 20 En una realización, la relación molar de ácido sulfúrico (H₂SO₄):DMC está en el intervalo de 0.131 (H₂SO₄):1.0 (DMC) a 1.0 (H₂SO₄):1.0 (DMC), o cualquier cantidad en el intervalo del mismo. En otra realización, la relación de H₂SO₄:DMC está en el intervalo de 0.185:1.0 a 0.571:1.0, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. En otra realización, la relación de H₂SO₄:DMC está en el intervalo de 0.8:1.0 a 0.375:1.0, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.
- 25 En una realización, la relación molar de metanol: ácido sulfúrico (H₂SO₄) está en el intervalo de 0.3 (MeOH):1.0 (H₂SO₄) a 4.76 (MeOH):1.0 (H₂SO₄), o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. En otra realización, la relación de metanol:H₂SO₄ está en el intervalo de 0.45:1.0 a 3.33:1.0, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. En otra realización, la relación de metanol:H₂SO₄ está en el intervalo de 0.67:1.0 a 1.07:1.0, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.
- 30 En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde la relación molar de DMC : metanol : ácido sulfúrico (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A)) es como sigue: de 2.5 a 8.0 equivalentes molares de DMC : de 0.75 a 5.0 equivalentes molares de MeOH : de 1.05 a 2.5 equivalentes molares de ácido sulfúrico.
- 35 En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde la relación molar de DMC : metanol : ácido sulfúrico (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A)) es como sigue: de 3.5 a 6.5 equivalentes molares de DMC : de 0.90 a 4.0 equivalentes molares de MeOH : de 1.2 a 2.0 equivalentes molares de ácido sulfúrico.
- 40 En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde la relación molar de DMC : metanol : ácido sulfúrico (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A)) es como sigue: de 4.0 a 5.0 equivalentes molares de DMC : de 1.0 a 1.5 equivalentes molares de MeOH : de 1.4 a 1.6 equivalentes molares de ácido sulfúrico.
- 45 En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde la relación molar de DMC : metanol : ácido sulfúrico (con respecto a los moles del compuesto de fórmula (I-A)) es de aproximadamente 4.5 equivalentes molares de DMC : 1.25 equivalentes molares de metanol: 1.5 equivalentes molares de ácido sulfúrico.
- 50 En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en donde el DMC está presente en una cantidad de 1,75 equivalentes en p/p, el metanol está presente en una cantidad de 0.175 equivalentes en p/p y el ácido sulfúrico está presente en una cantidad de 1.5 equivalentes en p/p.
- 55 En una realización de la presente invención, el ácido sulfúrico se añade a la mezcla de reacción del compuesto de fórmula (I-A) (es decir, ácido ritalínico), DMC y metanol. En otra realización de la presente invención, el ácido sulfúrico se añade a una mezcla de reacción del compuesto de fórmula (I-A) (es decir, ácido ritalínico), DMC y metanol, en donde la mezcla de reacción está a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente temperatura de reflujo. Opcionalmente, el ácido sulfúrico se añade después de la mezcla del compuesto de fórmula (I-A) (es decir, ácido ritalínico), DMC y metanol a aproximadamente temperatura de reflujo.
- Aunque no se pretende que sea terminante como los parámetros de la reacción, se observó que la adición de ácido sulfúrico a la mezcla de reacción del compuesto de fórmula (I-A) (es decir, ácido ritalínico), DMC y metanol a aproximadamente temperatura de reflujo daba como resultado un mejor control de la reacción exotérmica y la liberación de dióxido de carbono de la reacción.

Etapa B:

La mezcla de productos que contiene el compuesto de fórmula (I-S) se hace reaccionar con una base seleccionada adecuadamente, opcionalmente, una base inorgánica seleccionada adecuadamente, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, y similares, opcionalmente, hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, opcionalmente hidróxido de sodio, por ejemplo hidróxido de sodio al 18%; en donde la cantidad de base es al menos suficiente para neutralizar cualquier ácido sulfúrico restante y liberar el compuesto de fórmula (I) como una base libre; opcionalmente, la cantidad de base es suficiente para elevar el pH de la mezcla resultante a $\text{pH} >$ aproximadamente 8, opcionalmente $\text{pH} > 9$, opcionalmente, pH en el intervalo de aproximadamente $\text{pH} 9$ a aproximadamente $\text{pH} 10$; (y en donde, en una realización de la presente invención, la cantidad molar de la base es opcionalmente igual a aproximadamente la cantidad molar de ácido sulfúrico añadida inicialmente al ácido ritalínico);

y después a la mezcla resultante se añade un disolvente orgánico seleccionado adecuadamente tal como acetato de isopropilo, tolueno, acetato de etilo, benceno, hexanos, xileno, ciclohexano, y similares; opcionalmente, acetato de isopropilo, acetato de etilo o tolueno, opcionalmente, acetato de isopropilo; opcionalmente, en una cantidad en el intervalo de 2.5 a 10 equivalentes molares (con respecto a los moles de ácido ritalínico), opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 4.0 a 6.0 equivalentes molares, opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 4.3 equivalentes molares a 5.3 equivalentes molares; para dar una mezcla bifásica que comprende una capa orgánica que contiene el compuesto de fórmula (I) y una capa acuosa.

Opcionalmente, el disolvente orgánico se selecciona para dar una mezcla bifásica limpia que comprende una fase acuosa y una fase orgánica (una mezcla bifásica que no tiene o carece sustancialmente de una capa fibrosa o emulsión entre las dos capas de las capas bifásicas) para facilitar la separación de las fases entre sí. Opcionalmente, (y en particular opcionalmente para la fabricación a gran escala/comercial y/o continua) el disolvente orgánico se selecciona para dar una mezcla bifásica, en donde la capa orgánica es la capa superior.

Un experto en la técnica reconocerá que cuando se trabaja con una mezcla bifásica, la separación de una fase acuosa de una fase orgánica (después de neutralización y/o las posteriores etapas de lavado), puede estar dificultada por una tercera fase (conocida también como fibra o capa fibrosa). Esta tercera fase/capa fibrosa en general es una fase intermedia estable, posiblemente voluminosa, típicamente caracterizada por la presencia de partículas suspendidas (sólidas o líquidas), que se produce entre las fases acuosas y la orgánica, y hace difícil la separación de una fase de la otra. En casos extremos, la tercera fase o capa fibrosa puede incluso prevenir la separación de una fase de la otra. En los casos más adversos, (lo cual es particularmente desventajoso en una escala de fabricación) el tanque o tanques de separación de fases afectados por la presencia de la tercera fase o capa fibrosa se debe vaciar completamente y limpiar. Los contenidos del tanque o tanques de separación de fases entonces se deben tratar (es decir, tratamiento de extracción) o desechar con un gran esfuerzo, y a menudo con costes asociados considerables. Además, en algunas circunstancias, la presencia de la tercera fase o capa fibrosa también puede llevar a la interrupción de la producción (en particular la producción continua), y a la pérdida potencial de rendimiento de producto.

Un experto en la técnica reconocerá además que la presencia de una cantidad relativamente pequeña de partículas en la etapa de separación puede ser tolerada desde la perspectiva de funcionamiento de la planta (fabricación a gran escala), si la cantidad es suficientemente baja para permitir que se lleven a cabo las separaciones requeridas. En el procesamiento continuo, la velocidad de acumulación de los sólidos para formar una tercera fase o capa fibrosa puede ser también suficientemente baja como para permitir que continúe la producción durante algún tiempo antes de tener que interrumpir el proceso.

Por lo tanto, es ventajoso en el desarrollo de un procedimiento discontinuo o continuo usar sistemas de disolventes y separaciones de fase que no formen o que carezcan sustancialmente de una tercera fase o capa de pasta.

La mezcla bifásica se separa de acuerdo con métodos conocidos, para dar la correspondiente capa orgánica y la correspondiente capa acuosa. Un experto en la técnica reconocerá que en la mezcla bifásica la capa orgánica contiene el disolvente orgánico, el compuesto de fórmula (I) y metanol.

En una realización de la presente invención, el disolvente de la capa orgánica se selecciona para dar una capa orgánica que opcionalmente carece sustancialmente de materiales de partida y/o productos secundarios. Opcionalmente, la capa orgánica contiene menos de 5% en moles, opcionalmente menos de 3% en moles, opcionalmente menos de 1% en moles, opcionalmente menos de 0.75% en moles, opcionalmente menos de 0.5% en moles de materiales de partida y/o productos secundarios.

Un experto en la técnica reconocerá que la capa acuosa contiene agua, y puede contener además uno o más de los siguientes: ácido ritalínico sin reaccionar, DMC sin reaccionar, MeOH sin reaccionar, ácido sulfúrico sin reaccionar y/o sulfato de sodio.

Un experto en la técnica reconocerá además que además de liberar la base libre del compuesto de fórmula (I), la reacción con una base seleccionada adecuadamente (opcionalmente una base orgánica) y la separación de las

fases de la mezcla bifásica resultante, sirve como una etapa de purificación para la corriente de producto (o la fase orgánica que contiene producto formado de los procedimientos descritos en la presente memoria).

Después la fase/capa orgánica, opcionalmente se purifica de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo por filtro de refinado.

5 Etapa C:

El compuesto de fórmula (I) (en la fase/capa orgánica) está opcionalmente diluido con un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como isopropanol (IPA), acetato de isopropilo, etanol, metanol, y similares;

10 y después se hace reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado tal como ácido clorhídrico (HCl), ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido bromhídrico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, y similares, opcionalmente HCl, por ejemplo, HCl gaseoso (HCl_(g)), HCl acuoso o una disolución molar de HCl en un disolvente adecuadamente seleccionado;

15 opcionalmente, en presencia de agua, opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 1.0 equiv. en p/p de agua (con respecto al peso del compuesto de fórmula (I-A)); opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 0.8 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 0.6 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 0.5 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.1 a 0.5 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.3 a 0.6 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.2 a 0.4 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.2 a 0.5 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad de 0.4 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad de 0.3 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad de 0.1 equiv. en p/p; para dar la correspondiente sal de adición de ácido, un compuesto de fórmula (Ia).

25 La mezcla resultante opcionalmente se enfría y la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I), se aísla de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, por cristalización o evaporación del disolvente.

30 En una realización de la presente invención, el ácido adecuadamente seleccionado (opcionalmente, HCl en forma de un gas, disolución acuosa o disolución molar) se añade a la fase/capa orgánica que contiene el compuesto de fórmula (I). En otra realización de la presente invención, la capa orgánica que contiene el compuesto de fórmula (I) se diluye con un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como isopropanol, acetato de isopropilo, etanol, metanol, y similares; y después se añade a una disolución molar de HCl.

En una realización de la presente invención, el ácido adecuadamente seleccionado es HCl acuoso. En otra realización de la presente invención, el ácido adecuadamente seleccionado es HCl gaseoso en isopropanol.

35 En una realización de la presente invención, la mezcla de HCl gaseoso en isopropanol se añade a la mezcla de reacción a lo largo de un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 3 horas, o cualquier cantidad de tiempo o intervalo de tiempos del mismo. En otra realización de la presente invención, la mezcla de HCl gaseoso en isopropanol se añade a la mezcla de reacción a lo largo de un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 1 hora, por ejemplo a lo largo de aproximadamente 15 minutos, a lo largo de aproximadamente 20 minutos, a lo largo de aproximadamente 30 minutos, a lo largo de aproximadamente 15 a aproximadamente 45 minutos, a lo largo de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 minutos o a lo largo de aproximadamente 45 a aproximadamente 60 minutos.

45 En una realización de la presente invención, la mezcla de reacción (que comprende metilfenidato y un disolvente orgánico) se añade a una mezcla de HCl acuoso en isopropanol. En otra realización de la presente invención, la mezcla de reacción (que comprende metilfenidato y un disolvente orgánico) se añade a una mezcla de HCl acuoso en isopropanol opcionalmente, a lo largo de un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 15 min a aproximadamente 3 horas, más opcionalmente a lo largo de un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 horas, durante opcionalmente a lo largo de un tiempo en el intervalo de aproximadamente 45 min a aproximadamente 75 min, opcionalmente a lo largo de un tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 hora a 2 horas, o cualquier cantidad de tiempo o intervalo en el mismo, de forma continua o por lotes múltiples.

50 El compuesto de fórmula (I) o compuesto de fórmula (Ia) (por ejemplo, la sal de HCl del compuesto de fórmula (I)) se puede purificar además de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionados tal como alcohol alquílico C₁₋₄ (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, y similares), acetato de isopropilo, una mezcla de alcohol alquílico C₁₋₄ y acetato de isopropilo (por ejemplo, una mezcla de metanol y acetato de isopropilo, una mezcla de etanol y acetato de isopropilo, una mezcla de isopropanol y acetato de isopropilo, y similares), y similares; opcionalmente en presencia de agua; en donde el agua está presente, por ejemplo, en una cantidad en el intervalo de 0.05 y 1.0 equiv. en p/p (con respecto al peso del compuesto de fórmula (I-A)); opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de

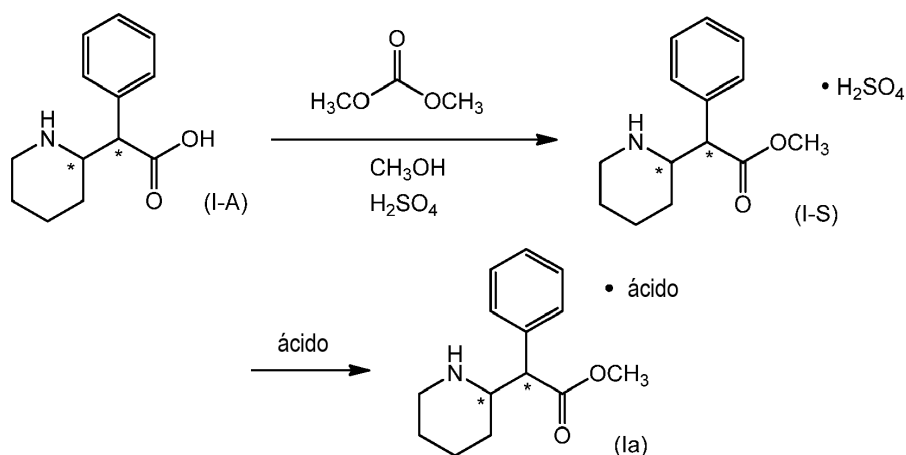
55

0.05 a 0.8 equiv. en p/p; opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 0.6 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 0.5 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 0.2 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.1 a 0.5 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.3 a 0.6 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.2 a 0.5 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.2 a 0.4 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad de 0.4 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad de 0.3 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad de 0.1 equiv. en p/p;

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (Ia) (por ejemplo, la sal de HCl del compuesto de fórmula (I), opcionalmente, la sal de HCl del di-treo-metilfenidato, opcionalmente, la sal de HCl del dexmetilfenidato) se recrystaliza en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionados, opcionalmente en presencia de agua, como se ha descrito antes; en donde la recrystalización comprende además opcionalmente la destilación de la mezcla de recrystalización, a aproximadamente temperatura de reflujo (por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 85°C, opcionalmente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 45°C a aproximadamente 65°C, opcionalmente a aproximadamente 55°C), para separar entre 20% y 65% del volumen de disolvente de recrystalización, o cualquier cantidad o intervalo del mismo, opcionalmente para separar entre 30% y 50% del volumen de disolvente de recrystalización, opcionalmente para separar entre 35% a 40% del volumen de disolvente de recrystalización.

Aunque no se pretende que sea terminante en cuanto al efecto de ningún parámetro de reacción o recrystalización dado sobre las propiedades físicas o el rendimiento del producto aislado, y sin estar sujeto a ninguna teoría propuesta, se plantea la teoría de que la adición de mayor(es) cantidad(es) de agua a la mezcla de recrystalización da como resultado tamaño de partículas mayor para el compuesto aislado como un sólido (por ejemplo, como un sólido cristalino). Sin embargo, la adición de mayor(es) cantidad(es) de agua también puede dar como resultado un rendimiento menor, ya que la solubilidad del producto en agua puede dar como resultado una mayor cantidad del producto que permanece disuelto en la mezcla del disolvente de recrystalización, en lugar de precipitar como un sólido (opcionalmente como un sólido cristalino). Por lo tanto, en ciertas realizaciones de la presente invención, la mezcla de recrystalización se destila para separar una parte de la mezcla de disolventes de recrystalización (incluyendo una parte del agua), para dar el producto como un sólido, opcionalmente como un sólido cristalino, en donde el rendimiento y/o el tamaño de partículas se optimizan y/o equilibran para cumplir cualquier especificación deseada. En otra realización de la presente invención, la mezcla de recrystalización se destila para separar una parte del disolvente de recrystalización (incluyendo una parte del agua), como se describe en la presente memoria, para dar el producto como un sólido, opcionalmente como un sólido cristalino, sin afectar (p. ej., disminuir o aumentar) el tamaño de partículas del producto aislado.

La presente invención se dirige además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia) como se representa, por ejemplo, en el siguiente esquema 2.



Esquema 2

Etapa A:

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (I-A) (es decir, ácido 2-fenil-2-(piperidin-2-il)acético (también conocido como ácido ritalínico) o uno de sus estereoisómeros o mezcla de estereoisómeros del mismo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se hace reaccionar con carbonato de dimetilo para formar una mezcla de reacción; a la que se añade metanol; y a cuya mezcla se añade ácido sulfúrico; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 22°C a aproximadamente 90°C, o cualquier cantidad o intervalo del mismo; de acuerdo con el procedimiento, por ejemplo, representado en el esquema 1, anterior; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I-S) (es decir, la correspondiente sal de sulfato del compuesto de fórmula (I-A)), en una mezcla de

productos.

Etapa B:

5 A la mezcla de productos (preparada a partir de la reacción del ácido ritalínico con DMC, en presencia de metanol y ácido sulfúrico) se añade primero un disolvente orgánico adecuadamente seleccionado tal como acetato de isopropilo, alcohol isopropílico, etanol, metanol, y similares, o mezclas de los mismos, opcionalmente acetato de isopropilo; opcionalmente, en una cantidad en el intervalo de 4.0 a 25.0 equivalentes molares (con respecto a los moles de ácido ritalínico), opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 5.5 a 15.0 equivalentes molares, opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 7.0 equivalentes molares a 12.0 equivalentes molares;

10 y después se hace reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado tal como ácido clorhídrico (HCl), ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido bromhídrico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, y similares, opcionalmente HCl, por ejemplo, HCl gaseoso, HCl acuoso o una disolución molar de HCl en un disolvente adecuadamente seleccionado;

15 opcionalmente, en presencia de agua, opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 1.0 equiv. en p/p de agua (con respecto al peso del compuesto de fórmula (I-A); opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 0.8 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.1 a 0.6 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 0.5 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.1 a 0.5 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.3 a 0.6 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.2 a 0.5 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.2 a 0.4 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad de 0.4 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad de 0.3 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad de 0.1 equiv. en p/p; para dar la correspondiente sal de adición de ácido, un compuesto de fórmula (Ia).

25 Opcionalmente, la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I) se aísla de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, por cristalización o evaporación del disolvente.

30 En una realización de la presente invención, la mezcla de reacción (que comprende la sal de sulfato del metilfenidato y un disolvente orgánico) se añade a una mezcla de HCl acuoso en isopropanol. En otra realización de la presente invención, la mezcla de reacción (que comprende la sal de sulfato del metilfenidato y un disolvente orgánico) se añade a una mezcla de HCl acuoso en isopropanol opcionalmente, a lo largo de un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 15 min a aproximadamente 3 horas, más opcionalmente a lo largo de un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 30 min a aproximadamente 2 horas, durante opcionalmente a lo largo de un tiempo en el intervalo de aproximadamente 45 min a aproximadamente 75 min, opcionalmente a lo largo de un tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 hora a 2 horas, o cualquier cantidad de tiempo o intervalo en el mismo, de forma continua o por lotes múltiples.

35 El compuesto de fórmula (I) o compuesto de fórmula (Ia) (por ejemplo, la sal de HCl del compuesto de fórmula (I)) se puede purificar además de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionados tal como alcohol C₁₋₄ (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, y similares), acetato de isopropilo, una mezcla de alcohol alquílico C₁₋₄ y acetato de isopropilo (por ejemplo, una mezcla de metanol y acetato de isopropilo, una mezcla de etanol y acetato de isopropilo, una mezcla de isopropanol y acetato de isopropilo, y similares), opcionalmente en presencia de agua; en donde el agua está presente, por ejemplo, en una cantidad en el intervalo de 0.05 y 1.0 equiv. en p/p (con respecto al peso del compuesto de fórmula (I-A)); opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 0.8 equiv. en p/p; opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 0.6 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 0.5 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.05 a 0.2 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.1 a 0.5 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.3 a 0.6 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.2 a 0.5 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad en el intervalo de 0.2 a 0.4 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad de 0.4 equiv. en p/p opcionalmente en presencia de agua en una cantidad de 0.3 equiv. en p/p; opcionalmente en presencia de agua en una cantidad de 0.1 equiv. en p/p;

55 En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (Ia) (por ejemplo, la sal de HCl del compuesto de fórmula (I)), opcionalmente, la sal de HCl del di-treo-metilfenidato, opcionalmente, la sal de HCl del dexmetilfenidato) se recristaliza en un disolvente o mezcla de disolventes adecuadamente seleccionados, opcionalmente en presencia de agua, como se ha descrito antes; en donde la recristalización comprende además opcionalmente la destilación de la mezcla de recristalización, a aproximadamente temperatura de reflujo (por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30°C a aproximadamente 85°C, opcionalmente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 45°C a aproximadamente 65°C, opcionalmente a aproximadamente 55°C), para separar entre aproximadamente 20% y aproximadamente 65% del volumen de disolvente de recristalización, o cualquier cantidad

o intervalo del mismo, opcionalmente para separar entre aproximadamente 30% y aproximadamente 50% del volumen de disolvente de recristalización, opcionalmente para separar entre aproximadamente 35% a aproximadamente 40% del volumen de disolvente de recristalización.

5 En una realización de la presente invención, el ácido adecuadamente seleccionado es HCl acuoso. En otra realización de la presente invención, el ácido adecuadamente seleccionado es HCl gaseoso en isopropanol.

10 Aunque no se pretende ser terminante en cuanto al mecanismo de la(s) reacción(es) o la identidad de cualquier parámetro crítico de la(s) reacción(es), se determinó que la relación de carbonato de dimetilo a metanol y la cantidad de ácido sulfúrico, afectaban cada uno al rendimiento de producto, velocidad de reacción y la manipulación física del producto y materiales de partida. Se plantea la teoría, sin estar limitados en absoluto por la misma, que el uso de metanol en combinación con ácido sulfúrico, también aumenta la tasa de conversión de la reacción. Adicionalmente, el uso de metanol en combinación con ácido sulfúrico da como resultado una mezcla de reacción que presenta características de agitación favorables, a la vez que maximiza el rendimiento en los recipientes de reacción y evita la cristalización o precipitación espontánea del material de partida y/o producto. Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención es ventajosamente adecuado para la fabricación a gran escala y/o comercial.

15 En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la recristalización del hidrocloreto de di-treo-metilfenidato;

20 en donde el hidrocloreto de di-treo-metilfenidato comprende un total de menos de aproximadamente 0.1% de área de un compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en un compuesto impureza de fórmula (IMP-5), un compuesto impureza de fórmula (IMP-6), un compuesto impureza de fórmula (IMP-15), un compuesto impureza de fórmula (IMP-16), y sus mezclas; que comprende las etapas de

25 (a) disolver el hidrocloreto de di-treo-metilfenidato en una mezcla de un disolvente orgánico y agua; en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en etanol e isopropanol; y en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de 0.05 equiv. en p/p a 0.6 equiv. en p/p, o cualquier cantidad o intervalo del mismo (opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 0.1 equiv. en p/p a 0.5 equiv. en p/p, opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 0.2 equiv. en p/p a 0.4 equiv. en p/p opcionalmente en una cantidad de 0.3 equiv. en p/p);

(b) calentar la mezcla a aproximadamente temperatura de reflujo;

30 (c) opcionalmente separar por destilación entre 20% y 65% en volumen (opcionalmente entre 30% y 50%, opcionalmente entre 35% y 40%), o cualquier cantidad o intervalo del mismo, de la mezcla de un disolvente orgánico y agua;

(d) enfriar la mezcla a una temperatura menor que aproximadamente temperatura ambiente; y

(e) aislar el di-treo-metilfenidato en forma de un sólido.

En otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la recristalización del hidrocloreto de di-treo-metilfenidato que comprende las etapas de

35 (a) disolver el hidrocloreto de di-treo-metilfenidato en una mezcla de un disolvente orgánico y agua; en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en etanol e isopropanol; y en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de 0.1 equiv. en p/p a 0.6 equiv. en p/p, o cualquier cantidad o intervalo del mismo (opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 0.1 equiv. en p/p a 0.5 equiv. en p/p, opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 0.2 equiv. en p/p a 0.4 equiv. en p/p opcionalmente en una cantidad de 0.3 equiv. en p/p);

(b) calentar la mezcla a aproximadamente temperatura de reflujo;

(c) opcionalmente separar por destilación entre 20% y 65% en volumen (opcionalmente entre 30% y 50%, opcionalmente entre 35% y 40%), o cualquier cantidad o intervalo del mismo, de la mezcla de un disolvente orgánico y agua;

45 (d) enfriar la mezcla a una temperatura menor que aproximadamente temperatura ambiente; y

(e) aislar el di-treo-metilfenidato en forma de un sólido.

50 En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la recristalización del hidrocloreto de di-treo-metilfenidato, en donde (a) la cantidad de agua y/o (b) la cantidad de la mezcla de un disolvente orgánico y agua (es decir, el disolvente de recristalización) que se separa por destilación, se controlan para maximizar el rendimiento del di-treo-metilfenidato aislado y/o para controlar el tamaño de partículas del di-treo-metilfenidato aislado como un sólido, opcionalmente como un sólido cristalino.

En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la recristalización del hidrocloreto de

dexmetilfenidato; que comprende las etapas de

(a) disolver el hidrocloreto de dexmetilfenidato en una mezcla de un disolvente orgánico y agua; en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en etanol e isopropanol; y en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de 0.05 equiv. en p/p a 0.6 equiv. en p/p, o cualquier cantidad o intervalo del mismo (opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 0.1 equiv. en p/p a 0.5 equiv. en p/p, opcionalmente en una cantidad en el intervalo de 0.2 equiv. en p/p a 0.4 equiv. en p/p opcionalmente en una cantidad de 0.3 equiv. en p/p);

(b) calentar la mezcla a aproximadamente temperatura de reflujo;

(c) opcionalmente separar por destilación entre 20% y 65% en volumen (opcionalmente entre 30% y 50%, opcionalmente entre 35% y 40%), o cualquier cantidad o intervalo del mismo, de la mezcla de un disolvente orgánico y agua;

(d) enfriar la mezcla a una temperatura menor que aproximadamente temperatura ambiente; y

(e) aislar el dexmetilfenidato en forma de un sólido.

En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la recristalización del hidrocloreto de dexmetilfenidato, como se describe en la presente memoria, en donde (a) la cantidad de agua y/o (b) la cantidad de la mezcla de un disolvente orgánico y agua (es decir, el disolvente de recristalización) que se separa por destilación, se controlan para maximizar el rendimiento del dexmetilfenidato aislado y/o para controlar el tamaño de partículas del dexmetilfenidato aislado como un sólido, opcionalmente como un sólido cristalino.

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente memoria como el ingrediente activo, se pueden preparar mezclando el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de combinación farmacéuticas convencionales. El vehículo puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (p. ej., oral, parenteral). Por lo tanto para las preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y disoluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes de sabor, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones sólidas orales, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones sólidas orales también pueden estar recubiertas con sustancias tales como azúcares o recubrimientos entéricos para así modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo normalmente consistirá en agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. También se pueden preparar suspensiones o disoluciones inyectables usando vehículos acuosos junto con aditivos adecuados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas del producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria, como el ingrediente activo, se mezcla el producto con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de combinación farmacéuticas convencionales, cuyo vehículo puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, p. ej., oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de composiciones en forma farmacéutica oral, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto para las preparaciones líquidas orales, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes de sabor, conservantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones sólidas orales, tales como por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas blandas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se usan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden tener recubrimiento de azúcar o recubrimiento entérico por técnicas convencionales. Para las formas parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos adecuados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria comprenderán, por unidad de dosificación, p. ej., comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para suministrar una dosis eficaz como se ha descrito antes. Las composiciones farmacéuticas en la presente memoria contendrán, por unidad de dosificación unitaria, p. ej., comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg o cualquier cantidad o intervalo del mismo, y se pueden dar en una dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, o cualquier cantidad o intervalo del mismo, opcionalmente de aproximadamente 5.0 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, o cualquier cantidad o intervalo del mismo. Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo del requisito de los pacientes, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se está usando. Se puede emplear el uso de administración diaria o dosificación periódica posterior.

Opcionalmente estas composiciones están en formas farmacéuticas unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles dosificados o pulverizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para la administración una vez por semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, p. ej., ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p. ej., agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo está disperso uniformemente por toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas farmacéuticas igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida después se subdivide en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito antes que contienen de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg, o cualquier cantidad o intervalo del mismo (por ejemplo 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, etc.) del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la composición se pueden recubrir o combinar de otra forma para proporcionar una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora pueden comprender un componente de dosificación interior y uno de dosificación exterior, estando este último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interior pase intacto en el duodeno o se retrase la liberación. Se puede usar una variedad de material para dichas capas o recubrimientos entéricos, tales como materiales que incluyen una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma de laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que se pueden incorporar las composiciones de los presentes compuestos para la administración oral o por inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o de aceite, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Una composición farmacéutica puede comprender un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0.5 mg y aproximadamente 100 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo del mismo; opcionalmente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 30 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo del mismo, y se puede constituir en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, pero no se limitan a aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, liberación de tiempo regulado y de liberación sostenida), gránulos, y polvos, y formas líquidas, tales como disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen disoluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por parches en la piel transdérmicos bien conocidos para los expertos en la técnica. Para ser administrado en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua más que intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente activo fármaco se puede combinar con un vehículo oral, farmacéuticamente aceptable no tóxico, inerte, tal como etanol, glicerol, agua y similares o mezclas de los mismos. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden añadir en la mezcla aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares, o mezclas de los mismos. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares, o mezclas de los mismos.

Para administración parenteral, se desean suspensiones y disoluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que en general contendrán conservantes adecuados se usan cuando se desea la administración intravenosa.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un producto preparado de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria, como el ingrediente activo se mezcla con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de combinación farmacéuticas convencionales, cuyo vehículo puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (p. ej., oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Se pueden encontrar descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain.

Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Segunda edición, revisada y ampliada, Volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Los productos preparados de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con las pautas posológicas establecidas en la técnica cuando quiera que se requiera el tratamiento de los trastornos descritos.

La dosis diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg por ser humano adulto por día (opcionalmente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 60 mg por día), o cualquier cantidad o intervalo del mismo. Para administración oral, las composiciones se proporcionan opcionalmente en forma de comprimidos que contienen, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se va a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco normalmente se suministra en un nivel de dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, o cualquier cantidad o intervalo del mismo. Opcionalmente, el intervalo es de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, o cualquier cantidad o intervalo del mismo. Opcionalmente, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, o cualquier cantidad o intervalo del mismo (por ejemplo aproximadamente 5 mg/día, 10 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 60 mg/día, o cualquier cantidad dentro de estas). Los compuestos se pueden administrar con una posología de 1 a 4 veces al día.

Las dosis óptimas que se van a administrar las pueden determinar fácilmente los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la afección patológica. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis.

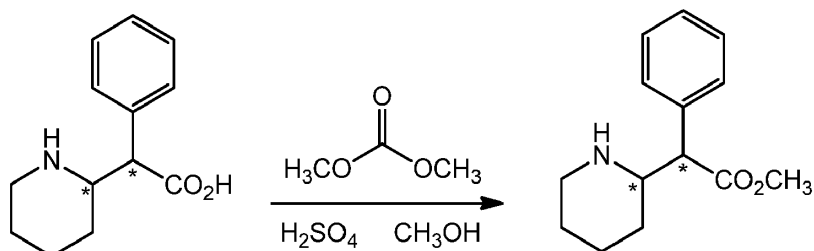
Un experto en la técnica reconocerá que los ensayos tanto in vivo como in vitro que usan modelos celulares y/o animales conocidos y generalmente aceptados, son predictivos de la capacidad de un compuesto de ensayo de tratar o prevenir un trastorno dado.

Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos humanos que incluyen los primeros ensayos de búsqueda de dosis y eficacia en el ser humano, en pacientes sanos y/o que padecen un trastorno dado, se pueden completar de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica clínica y médica.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos, algunos productos de síntesis se dan como que se han aislado como un residuo. El experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se ha aislado el producto y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares.

Ejemplo 1: Síntesis del hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato

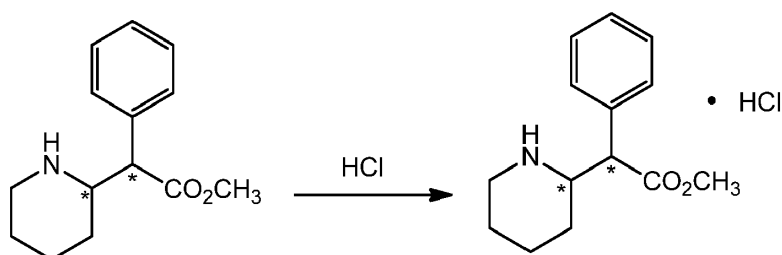


Un reactor se cargó con ácido di-treo-ritalinico (25.0 g, 0.114 mol, 1.0 eq.), carbonato de dimetilo (43.75 g, 0.486

mol, 4.26 eq.) y metanol (4.38 g, 0.137 mol, 1.20 mol eq.). Después se añadió a la suspensión resultante ácido sulfúrico (16.77 g, 0.171 mol, 1.44 eq.) a 22°C. Se dejó que el sistema aumentara la temperatura de forma natural a ~ 60°C durante la adición. Después la suspensión se calentó y se mantuvo a temperatura de reflujo durante 18 h 40 min. La suspensión se convirtió rápidamente en una disolución homogénea amarillo pálido tras el calentamiento.

5 Después de completarse la reacción, la disolución se enfrió a temperatura ambiente (~ 22°C) y se cargó acetato de isopropilo (50.0 g, 0.490 mol, 4.30 eq.) en la disolución. Después se añadió hidróxido sódico al 18% para ajustar el pH de la mezcla a pH ≥ 9, mientras se mantenía la temperatura de reacción interna de ≤ 20°C. La temperatura de reacción interna después se ajustó a ~ 22°C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 10 minutos. Se detuvo la agitación y la mezcla bifásica resultante se dejó que se separara a lo largo de 20 minutos. La capa acuosa se separó y descartó.

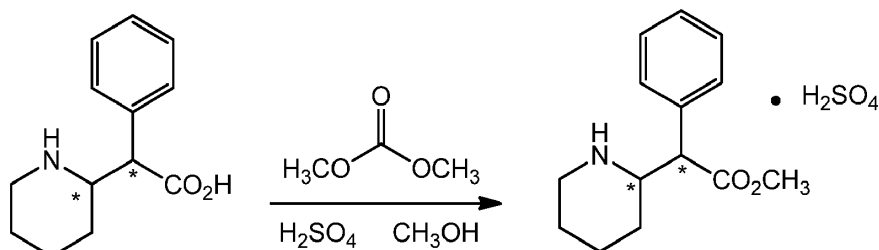
10 Se añadió agua (37.5 g, 2.08 mol, 18.25 eq.) a la capa orgánica y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. Se detuvo la agitación y la mezcla bifásica resultante se dejó que se asentara durante 20 minutos. La capa acuosa se separó y se descartó para dar la capa orgánica (que contenía la base de di-treo-metilfenidato).



15 En un reactor separado, se enfrió IPA (50.0 g, 0.832 mol, 7.30 eq.) a ≤ 20°C y se añadió lentamente HCl_(g) (4.16 g, 0.114 mol, 1.0 eq.) al IPA mientras se mantenía una temperatura interna de ≤ 20°C. Después la disolución de IPA/HCl se calentó a temperatura ambiente y la fase orgánica (que contenía la base de di-treo-metilfenidato) se añadió a la disolución de IPA/HCl mediante un embudo de adición. Se usó acetato de isopropilo (6.25 g, 0.061 mol, 0.54 eq.) para lavar el embudo de adición en la mezcla. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente,

20 después se enfrió a 0°C y se agitó durante 17,5 h. La mezcla resultante se filtró y se lavó con isopropanol (25 g, 0.416 mol, 3.65 eq.). Los sólidos resultantes se secaron a vacío a 40°C hasta un peso constante para dar el hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato en forma de un sólido cristalino blanco. (28.86 g, 94.2% de rendimiento)

Ejemplo 2: Síntesis de la sal de sulfato del di-treo-metilfenidato



25 El di-treo-metilfenidato se preparó de acuerdo con el(los) procedimiento(s) de la presente invención, variando los parámetros de reacción que incluían la cantidad de DMC, cantidad de ácido sulfúrico, cantidad de MeOH, tiempo de reacción, temperatura de reacción, etc., y midiendo el % de ácido di-treo-ritalínico sin reaccionar, como se detalla en la siguiente tabla 1.

30 Un experto en la técnica reconocerá que el % de ácido di-treo-ritalínico sin reaccionar dado en la siguiente tabla 1, proporciona una medida indirecta del rendimiento del producto. Un experto en la técnica reconocerá además que, para cualquier ejemplo dado, el cálculo de 100%-(% de ácido di-treo-ritalínico sin reaccionar) proporciona un rendimiento máximo teórico para el di-treo-metilfenidato deseado.

35 Cada experimento dado en la siguiente tabla 1, se llevó a cabo esencialmente de acuerdo con el procedimiento señalado en el ejemplo 1 y donde el orden de adición era el siguiente: (1) ácido di-treo-ritalínico, (2) carbonato de dimetilo, (3) metanol, (4) ácido sulfúrico; seguido de tratamiento con una base inorgánica y reacción con HCl.

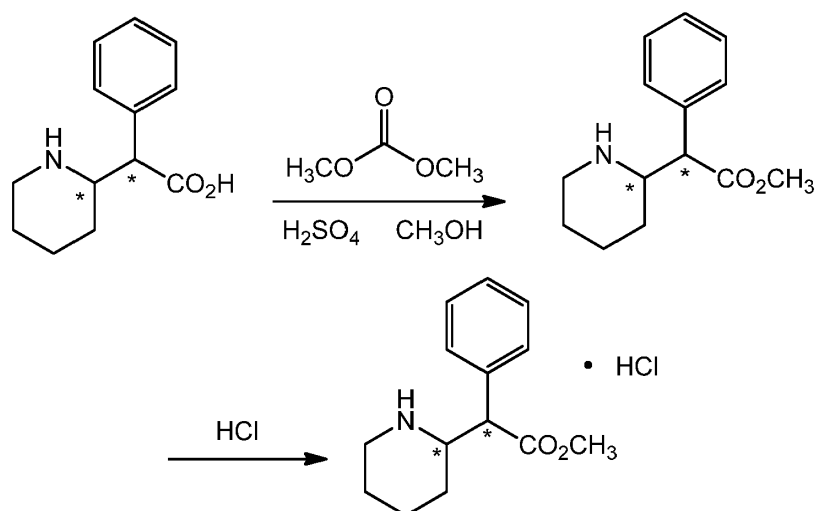
Tabla 1: Ejemplos de síntesis representativos

| DMC (eq. mol) | MeOH (eq. mol) | H ₂ SO ₄ (eq. mol) | Tiempo de reacción total (h) | % de ácido di-treo-ritalinico sin reaccionar |
|---------------|----------------|--|------------------------------|--|
| 6.51 | 13.52 | 2.37 | 21 | 0.62 |
| 0 | 1.975 | 2.37 | 20 | 15.81 |
| 4.87 | 10.27 | 1.44 | 22 | 8.74 |
| 6.51 | 13.52 | 1.44 | 23 | 3.00 |
| 6.51 | 13.52 | 1.92 | 23 | 1.00 |
| 3.65 | 5.48 | 1.44 | 18 | 6.38 |
| 3.65 | 0.86 | 1.25 | 20 | 6.81 |
| 3.04 | 0.68 | 1.15 | 20 | 20.44 |
| 4.87 | 1.37 | 1.44 | 18 | 1.64 |
| 4.87 | 0 | 1.68 | 22 | 2.82 ^a |
| 4.26 | 1.20 | 1.44 | 21 | 1.14 |
| 5.00 | 1.50 | 1.54 | 20 | 1.10 |
| 4.87 | 0 | 1.44 | 22 | 2.11 ^a |

^a Aunque el % de ácido di-treo-ritalinico sin reaccionar para este experimento era menor de 5%, la solubilidad inicial de los reactivos al inicio de la reacción era muy baja, dando como resultado una mezcla de reacción que es difícil de manejar en el procedimiento de síntesis, por lo tanto se consideró que estas condiciones no eran adecuadas para la fabricación comercial/a gran escala. Este resultado está de acuerdo con REKHA, et al., cuando llevan a cabo reacciones con aminas no líquidas como materiales de partida. REHKA, et al., indican que la fenilglicina y la fenilalanina, ambas sólidos cristalinos, "no reaccionaban debido a la alta insolubilidad".

Ejemplo 3 - Ejemplo predictivo

Síntesis del hidrocloreto de di-treo-metilfenidato



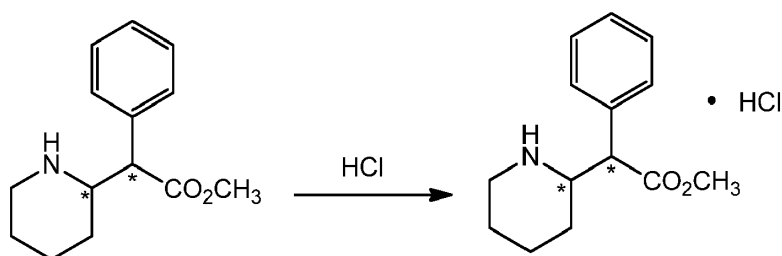
5

10

Un reactor de tamaño adecuado se carga con ácido di-treo-ritalinico (25.0 g, 0.114 mol, 1.0 eq.), carbonato de dimetilo (43.75 g, 0.486 mol, 4.26 eq.) y metanol (4.38 g, 0.137 mol, 1.20 mol eq.). Después se añade a la suspensión resultante ácido sulfúrico (16.77 g, 0.171 mol, 1.44 eq.) a una temperatura en el intervalo de 20°C - reflujo. Después la suspensión se mantiene a temperatura de reflujo durante 12-22 horas. Tras completarse la reacción (medido por un método analítico adecuado, tal como HPLC) la solución resultante se enfría a temperatura ambiente (~22°C) y se añade acetato de isopropilo (50.0 g, 0.490 mol, 4.30 eq.) a la disolución. Después se añade hidróxido sódico al 18% para ajustar el pH de la mezcla a aproximadamente pH ≥ 9, mientras que se mantiene una temperatura de reacción interna (de la mezcla de reacción) a ≤ 20°C. La temperatura de reacción interna después se ajusta según sea necesario a 15-25°C y la mezcla resultante se agita durante al menos 10 minutos. Se detiene la

- 5 agitación y la mezcla bifásica resultante se deja que se separe a lo largo de al menos 20 minutos. La capa acuosa se separa y descarta. Se añade agua (37.5 g, 2.08 mol, 18.25 eq.) a la capa orgánica y la mezcla resultante se agita durante al menos 20 minutos. Se detiene la agitación y la mezcla bifásica resultante se deja que se asiente durante al menos 20 minutos. La capa acuosa se separa y descarta. La disolución orgánica se refina por filtración y se transfiere a un nuevo recipiente de reacción. Se usa acetato de isopropilo (6.25 g, 0.061 mol, 0.54 eq.) para lavar el reactor original y se refina por filtración también. Después se añade IPA (50.0 g, 0.832 mol, 7.30 eq.) a la disolución orgánica (que contiene la base de di-treo-metilfenidato en acetato de isopropilo). Después se añade HCl (4.16 g, 0.114, 1.0 eq.) a una temperatura en el intervalo de 0°C - temperatura de reflujo a lo largo de 5-60 minutos (por ejemplo a lo largo de aproximadamente 45 minutos).
- 10 Alternativamente, se prepara una disolución de IPA y HCl por adición de HCl al IPA, mientras se mantiene una temperatura interna de $\geq 25^{\circ}\text{C}$. La disolución orgánica (que contiene la base de di-treo-metilfenidato en acetato de isopropilo) después se añade a la disolución de IPA/HCl a una temperatura en el intervalo de 0°C - temperatura de reflujo a lo largo de entre 5-60 minutos (por ejemplo a lo largo de aproximadamente 45 minutos).
- 15 Una vez completada la adición, la mezcla resultante se agita a la temperatura de adición durante 1 hora y después se enfría a 10°C . Después la mezcla se filtra y el residuo se seca a vacío hasta peso constante, para dar el hidrocloreto de di-treo-metilfenidato deseado. Rendimiento esperado/deseado = 90-95%

Ejemplo 4 - Preparación y cristalización del hidrocloreto de dexmetilfenidato

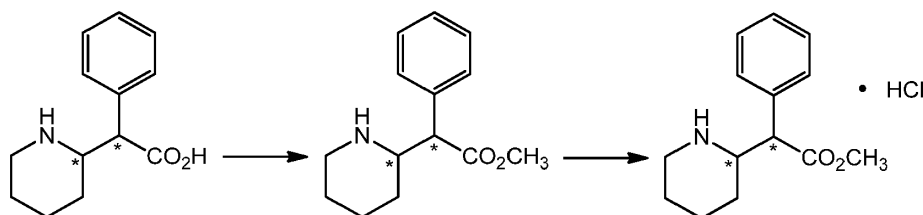


- 20 Se preparó dexmetilfenidato en una disolución de acetato de isopropilo a partir de ácido dex-ritalinico HCl (escala de 25 g), como se ha descrito previamente en la presente memoria.

- A una mezcla de HCl (4.57) en isopropanol (50.0 g) se añadió agua (10.0 g), y la disolución resultante se calentó a 40°C . Se añadió la disolución de dexmetilfenidato en acetato de isopropilo a lo largo de 60 minutos. La disolución resultante se mantuvo a 40°C durante 30 minutos, se enfrió a 15°C a lo largo de 30 minutos y después se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos. Los sólidos resultantes se filtraron y lavaron con acetato de isopropilo para dar el hidrocloreto de dexmetilfenidato en forma de un sólido cristalino blanco (24.3 g, 78.9% de rendimiento).
- 25

El nivel de impurezas del sólido aislado era 0.05% de área a partir de la medición por HPLC *in situ* de 0.19% de área (antes de la recristalización).

Ejemplo 5 - Preparación del hidrocloreto de di-treo-metilfenidato. Efecto del % de agua y % de IPA en el rendimiento e impureza: Experimentos DoE



- 30 Se preparó el Di-treo-metilfenidato HCl de acuerdo con el procedimiento detallado a continuación, variando la cantidad de isopropanol y agua usada cuando se hace reaccionar el di-treo-metilfenidato con HCl; y midiendo por HPLC el % de área de los compuestos impurezas de fórmula (IMP-5) y fórmula (IMP-6) presentes en el producto aislado sal de hidrocloreto de di-treo-metilfenidato. Los parámetros y resultados de estos experimentos eran como se dan en la siguiente tabla 2.
- 35

Procedimiento:

- Un reactor con camisa de 4 bocas de 250 ml se cargó con ácido di-treo-ritalinico (25 mg), incluyendo el ácido di-treo-ritalinico los compuestos impurezas de fórmula (IMP-1) y fórmula (IMP-2). Después el reactor se cargó con carbonato de dimetilo (5.0 eq. molares, 2.05 eq. en peso/peso) y metanol (1.5 eq. molares, 0.219 eq. en p/p).
- 40 Después el reactor se cargó con ácido sulfúrico (1.6 eq. molares, 0.72 eq. en peso/peso), en una porción a $\sim 20^{\circ}\text{C}$. La temperatura de la camisa se fijó a 85°C y la mezcla se mantuvo a esa temperatura durante 16 horas. Después la

mezcla resultante se enfrió a 15-20°C y se añadió acetato de isopropilo (1.75 eq. en peso/peso). La mezcla se enfrió a 15°C, y se añadió NaOH al 18% (1.05 eq. molares con respecto al H₂SO₄, 1.68 eq. molares con respecto al ácido di-treo-ritalinico), a una velocidad que mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a <30°C. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, y después se dejó reposar para permitir que las capas resultantes se asentaran. La capa acuosa, inferior, se drenó y descartó. A la capa orgánica se añadió después agua desionizada (1.5 eq. en peso/peso), la mezcla se agitó durante 25-30 minutos, y después se dejó reposar para permitir que las capas resultantes se asentaran. La capa acuosa, inferior, se drenó y descartó. La capa orgánica que contenía di-treo-metilfenidato en acetato de isopropilo se almacenó con refrigeración.

Se preparó una disolución de HCl gaseoso (1.05 eq. molares, 0.175 eq. en peso/peso) en isopropanol a <30°C. Después se añadió agua (en una cantidad como se da en la siguiente tabla 2) a la disolución y la mezcla se calentó a 43-47°C. Después se añadió la mezcla a la capa orgánica que contenía el di-treo-metilfenidato en acetato de isopropilo, a lo largo de entre aproximadamente 45-60 minutos. la mezcla resultante se mantuvo a la temperatura durante 30 minutos, después se enfrió a 15°C, a lo largo de 30 minutos y la suspensión resultante se mantuvo a 15°C durante 30 minutos. La suspensión se filtró, la torta húmeda se lavó con acetato de isopropilo (5 equivalentes en peso/peso) y los sólidos se secaron a 40°C a vacío hasta peso constante.

Muestras de los sólidos aislados preparados como se ha descrito antes, se evaluaron de acuerdo con el siguiente método de HPLC para determinar el % de área del producto deseado y los compuestos impurezas de fórmula (IMP-5) y fórmula (IMP-6), como se muestra en la siguiente tabla 2.

Tabla 2: Parámetros experimentales y resultados de las impurezas producto

| ID de lote | IPA (eq en p/p) | Agua (eq en p/p) | Rendimiento (%) | Impureza (% de área) |
|------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------------|
| 5-1 | 4.0 | 0.0 | 92.6 | 0.10 |
| 5-2 | 2.0 | 0.4 | 80.4 | 0.04 |
| 5-3 | 3.0 | 0.2 | 88.4 | 0.06 |
| 5-4 | 4.0 | 0.4 | 81.1 | 0.04 |
| 5-5 | 3.0 | 0.2 | 88.8 | 0.07 |
| 5-6 | 2.0 | 0.0 | 93.8 | 0.10 |

Método de HPLC:

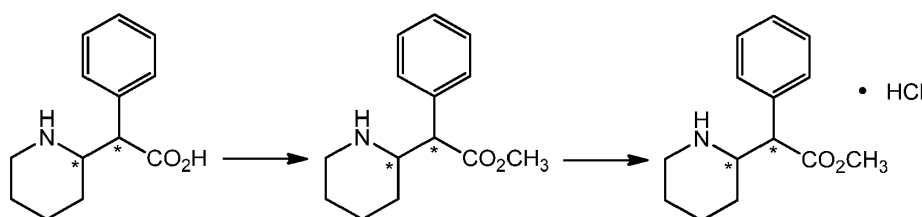
Los % de área de los compuestos impurezas de fórmula (IMP-5) y fórmula (IMP-6) se determinaron usando un HPLC Agilent 1100 series, con bomba con gradiente cuaternaria, detección UV a 220 nm, Waters Symmetry C8.5µm 3.9X150 mm, con precolumna C18 (o equivalente), temperatura de la columna 40°C, caudal de 2.75 ml/min (tiempo total del experimento 16 min) y volumen de inyección 15 µl, y el gradiente de la fase móvil como se da a continuación:

| Tiempo (min) | Fase móvil A | Fase móvil B |
|--------------|--------------|--------------|
| 0 | 90% | 10% |
| 7 | 65% | 35% |
| 10 | 50% | 50% |
| 12 | 50% | 50% |
| 13 | 90% | 10% |
| 16 | 90% | 10% |

La disolución tampón no ajustada se preparó mezclando ml de agua (3440 ml), NH₄•H₂PO₄ y 1-octanosulfonato de sodio (OSA) (5.53 g). La fase móvil A se preparó mezclando la disolución tampón no ajustada (3000 ml) y TEA (12.0 ml), ajustando la mezcla a pH 2.90±0.02 con H₃PO₄ al 85%, después añadiendo acetonitrilo (490 ml) y mezclando bien. La fase móvil B se preparó mezclando acetonitrilo (1600 ml) y la disolución tampón no ajustada (400 ml) y mezclando bien. Las muestras de ensayo se prepararon disolviendo 50 mg de producto aislado en la fase móvil A, hasta un volumen final de 75 ml.

En las condiciones anteriores, el tiempo de retención relativo para el hidrocloreto de ácido ritalinico era 0.54; para el hidrocloreto de metilfenidato era 1.00 y para los compuestos impurezas de fórmula (IMP-5) y fórmula (IMP-6) era 0.87.

Ejemplo 6 - Preparación del hidrocloreto de di-treo-metilfenidato, efecto del % de agua, % de HCl y temperatura en el rendimiento e impureza; Experimentos DoE



5 El di-treo-metilfenidato HCl se preparó de acuerdo con el procedimiento detallado a continuación, variando la cantidad de HCl, la cantidad de agua usada cuando se hacía reaccionar el di-treo-metilfenidato con HCl y la temperatura de reacción; y midiendo por HPLC el % de área de los compuestos impurezas de fórmula (IMP-5) y fórmula (IMP-6) presentes en el producto aislado sal de hidrocloreto de di-treo-metilfenidato. Los parámetros y resultados de estos experimentos eran como se dan en la siguiente tabla 3.

Procedimiento:

10 Un reactor con camisa de 4 bocas de 250 ml se cargó con ácido di-treo-ritalinico (25 mg), incluyendo el ácido di-treo-ritalinico los compuestos impurezas de fórmula (IMP-1) y fórmula (IMP-2). Después el reactor se cargó con carbonato de dimetilo (5.0 eq. molares, 2.05 eq. en peso/peso) y metanol (1.5 eq. molares, 0.219 eq. en p/p). La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 70°C y el reactor se cargó con ácido sulfúrico (1.6 eq. molares, 0.72 eq. en p/p) mediante un embudo de adición. La temperatura de la camisa se fijó a 85°C y la mezcla se mantuvo a esa temperatura durante 16 horas. Después la mezcla resultante se enfrió a 15-20°C y se añadió acetato de isopropilo (1.75 eq. en peso/peso). La mezcla se enfrió a 15°C, y se añadió NaOH al 18% (1.05 eq. molares con respecto al H₂SO₄, 1.68 eq. molares con respecto al ácido di-treo-ritalinico), a una velocidad que mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a <30°C. La mezcla resultante se agitó durante 10-20 minutos, y después se dejó reposar para permitir que las capas resultantes se asentaran. La capa acuosa, inferior, se drenó y descartó. A la capa orgánica se añadió después agua desionizada (1.50 eq. en peso/peso), la mezcla se agitó durante 20-30 minutos, y después se dejó reposar para permitir que las capas resultantes se asentaran. La capa acuosa, inferior, se drenó y descartó. La capa orgánica que contenía di-treo-metilfenidato en acetato de isopropilo se almacenó con refrigeración.

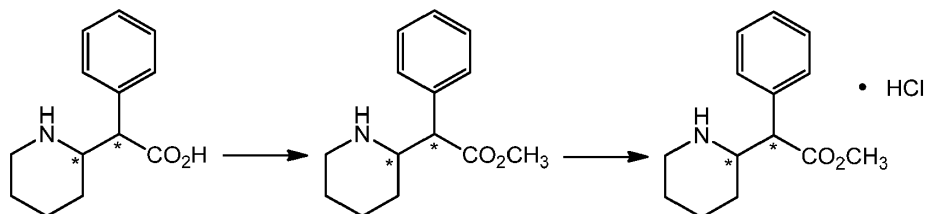
25 Se preparó una disolución de HCl gaseoso (en una cantidad como se da en la siguiente tabla 3)) en isopropanol a <30°C. Después se añadió agua (en una cantidad como se da en la siguiente tabla 3) a la disolución y la mezcla se calentó a la temperatura (como se da en la siguiente tabla 3). Después se añadió a la mezcla la capa orgánica que contenía di-treo-metilfenidato en acetato de isopropilo, a lo largo de entre aproximadamente 45-60 minutos. La mezcla resultante se mantuvo a la temperatura durante 30 minutos, después se enfrió a 15°C, a lo largo de 30 minutos y la suspensión resultante se mantuvo a 15°C durante 30 minutos. La suspensión se filtró, la torta húmeda se lavó con acetato de isopropilo (5 equivalentes en peso/peso) y los sólidos se secaron a 40°C a vacío hasta peso constante.

Los % de área de los compuestos impurezas de fórmula (IMP-5) y fórmula (IMP-6) se determinaron usando el método de HPLC como se ha descrito en el ejemplo 5 anterior.

Tabla 3: Parámetros experimentales y resultados de las impurezas producto

| ID de lote | HCl (1.05 eq en p/p) | Agua (eq en p/p) | Temp (°C) | Rendimiento (%) | Impureza (% de área) |
|------------|----------------------|------------------|-----------|-----------------|----------------------|
| 6-1 | 1.00 | 0.4 | 40 | 78.3 | 0.04 |
| 6-2 | 1.00 | 0.1 | 50 | 92.1 | 0.12 |
| 6-3 | 1.10 | 0.7 | 50 | 60.7 | 0.02 |
| 6-4 | 1.10 | 0.7 | 30 | 63.1 | 0.03 |
| 6-5 | 1.10 | 0.1 | 50 | 91.3 | 0.11 |
| 6-6 | 1.10 | 0.1 | 30 | 91.4 | 0.13 |
| 6-7 | 1.10 | 0.7 | 50 | 63.7 | 0.03 |
| 6-8 | 1.00 | 0.7 | 30 | 58.6 | 0.02 |
| 6-9 | 1.00 | 0.1 | 30 | 89.3 | 0.10 |
| 6-10 | 1.05 | 0.4 | 40 | 78.9 | 0.05 |

Ejemplo 7 - Preparación del hidrocloreto de di-treo-metilfenidato



Etapa 1: Preparación de di-treo-metilfenidato

- Un reactor de 500 ml se cargó con ácido di-treo-ritalinico (50 g, 0.228 mol), carbonato de dimetilo (102.7 g, 5.0 eq. molares, 2.054 eq. en peso/peso), y metanol (11.0 g, 1.5 eq. molares, 0.219 eq. en p/p); incluyendo el ácido di-treo-ritalinico los compuestos impurezas de fórmula (IMP-1) y fórmula (IMP-2). La temperatura de la camisa se aumentó a 85°C (temperatura interna objetivo ~70 °C). Al reactor, a 68-73°C, se añadió ácido sulfúrico (35.8 g, 1.6 eq. molares, 0.715 eq. en p/p) mediante un embudo de adición, mientras se mantenía la temperatura a <80°C. La reacción se agitó durante la noche (~ 16 horas) a una temperatura de la camisa de 85°C y se agitó durante la noche.
- Después la mezcla resultante se enfrió a 15-20°C (temperatura de la camisa ~12°C). Después se añadió a la mezcla resultante acetato de isopropilo (100.0 g, 2.00 eq. en p/p), seguido de la adición de NaOH al 18% (85.0 g, 1.68 eq. molares, 1.70 eq. en p/p) mediante un embudo de adición, mientras se mantenía la temperatura a ≤30°C. La temperatura de la mezcla de reacción interna después se ajustó a 20-25°C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos. Se dejó que las capas se asentaran durante aproximadamente 20 minutos y la capa cáustica, inferior, se separó y se descartó. Después se añadió a la capa orgánica agua desionizada (75.0 g, 1.50 eq. en p/p) y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 20 minutos. Se dejó que las capas se asentaran durante aproximadamente 20 minutos y la capa acuosa, inferior, se separó y se descartó. La capa orgánica, que contenía di-treo-metilfenidato, se transfirió a una botella de poliuretano y se retuvo.

Etapa 2: Preparación de disolución de HCl en IPA

- Un reactor se cargó con IPA (500.0 g) y agua (25.0 g, 0.1 eq. en p/p) a ~20°C. Se cargó HCl gaseoso (43.75 g, 1.05 eq. molares, 0.175 eq. en p/p) en el reactor a una velocidad de NMT 0.7 g/min a ≤ 30°C. La mezcla resultante se usó en el experimento 7-1.
- Alternativamente, se cargó HCl acuoso (~37% en peso) (118.25 g, 1.05 eq. molares, 0.473 eq. en p/p) hasta alcanzar 0.4 eq. en p/p de agua. La disolución se almacenó refrigerada antes de usar. Dicha mezcla se usó en el experimento 7-2.

Etapa 3: Preparación del hidrocloreto de di-treo-metilfenidato

- Un segundo reactor se cargó con una disolución de HCl/IPA/agua preparada en la etapa 2 anterior (128.65 g que contenían 100 g de IPA (2.00 eq. en p/p), 23.6 g de HCl acuoso al 37% en peso (1.05 eq. molares, 0.175 eq. en p/p), y 5.0 g de agua (0.1 eq. en p/p). La temperatura interna de la disolución se ajustó a 40°C y la mezcla se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 30 minutos. Después se añadió al reactor la capa orgánica que contenía el di-treo-metilfenidato, preparado en la etapa 1 anterior, mediante embudo de adición a lo largo de entre 45-75 minutos (aproximadamente 49 minutos en el caso del lote ID 7-1 en la tabla 4; y aproximadamente 54 minutos en el caso del lote ID 7-2 en la tabla 4), mientras se mantenía la temperatura a 40°C (± 5°C). El recipiente de poliuretano se lavó con IpOAc (12.5 g, 0.25 eq. en p/p), y el lavado se transfirió al reactor. La mezcla resultante se mantuvo a 40°C durante 30 minutos, después se enfrió a 10-15°C, a lo largo de 30 minutos (temperatura de la camisa ~12°C), y después se agitó a 10-15°C durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró a través de un embudo Buchner y la torta húmeda se lavó con IpOAc (100.0 g, 2.0 eq. en p/p). Los sólidos se secaron con vacío completo a 40°C durante > 15 horas hasta peso constante.
- Como se ha indicado, el procedimiento descrito antes se usó para preparar los dos lotes identificados antes de hidrocloreto de di-treo-metilfenidato, partiendo del ácido di-treo-ritalinico que contenía 0.11% en p/p de los compuestos impurezas de fórmula (IMP-1) y (IMP-2) en el caso del lote ID 7-1 y 0.13% en p/p de los compuestos impurezas de fórmula (IMP-1) y (IMP-2) en el caso del lote ID 7-2. Después se analizó una muestra de cada producto de hidrocloreto de di-treo-metilfenidato para determinar el % de área de los compuestos impurezas de fórmula (IMP-5) y (IMP-6) en cada lote, de acuerdo con el método de HPLC como se ha descrito en el ejemplo 5, anterior. El rendimiento y los niveles de impurezas para los lotes ID 7-1 y 7-2 se dan en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Parámetros experimentales y resultados de las impurezas producto

| ID de lote | Impureza de ácido di-treo-ritalinico (equiv. en p/p) | Agua (eq en p/p) | Rendimiento (%) | Impureza de di-treo-metilfenidato HCl (% de área) |
|------------|--|------------------|-----------------|---|
| 7-1 | 0.11 | 0.4 | 76.1 | 0.05 |
| 7-2 | 0.13 | 0.4 | 76.7 | 0.07 |

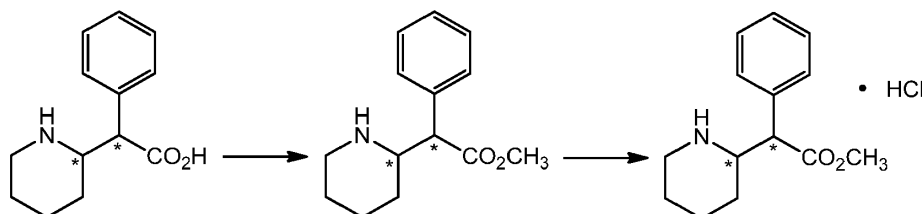
Ejemplo 8 - Recristalización del hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato en etanol/agua

Se cargó un reactor con hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato (50 g), donde el hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato contenía -0.1% de área de los compuestos impurezas de fórmula (IMP-5) y (IMP-6). Después se añadió al reactor EtOH (4.2 eq. en p/p) y agua (0.12 eq. en p/p), y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo (~80°C). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta que se observó que se disolvía todo el di-treo-metilfenidato. La mezcla resultante se enfrió a 10°C a lo largo de 1.5 y después se mantuvo a 10°C durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con etanol (1.0 eq. en p/p) y los sólidos resultantes se secaron a vacío a 40°C, durante >15 horas, hasta peso constante (Rendimiento 40.75 g, 81.5%); % de área de impurezas <0.05%.

Ejemplo 9 - Recristalización del hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato en isopropanol/agua

Se cargó un reactor con hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato (50 g), donde el hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato contenía -0.1% de área de los compuestos impurezas de fórmula (IMP-5) y (IMP-6). Después se añadió al reactor isopropanol (4.2 eq. en p/p) y agua (0.51 eq. en p/p), y la mezcla resultante se calentó a temperatura de reflujo (~80°C). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta que se observó que se disolvía todo el di-treo-metilfenidato. La mezcla resultante se enfrió a 10°C a lo largo de 1.5 y después se mantuvo a 10°C durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró, la torta de filtración se lavó con isopropanol (1.0 eq. en p/p) y los sólidos resultantes se secaron a vacío a 40°C, durante >15 horas, hasta peso constante (Rendimiento 40.29 g, 80.6%); % de área de impurezas <0.05%.

Ejemplo 10 - Preparación del hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato



Etapa 1: Preparación de di-treo-metilfenidato

Un reactor de 1 litro se cargó con ácido di-treo-ritalinico (125 g, 0.570 mol), carbonato de dimetilo (256.7 g, 5.0 eq. molares, 2.054 eq. en p/p), y metanol (27.5 g, 1.5 eq. molares, 0.219 eq. en p/p). La temperatura de la camisa se aumentó a 85°C (temperatura interna objetivo ~70 °C). Al reactor, a 68-73°C, se añadió ácido sulfúrico (89.5 g, 1.6 eq. molares, 0.716 eq. en p/p) mediante un embudo de adición, mientras se mantenía la temperatura a <80°C. La reacción se agitó durante la noche (~ 16 horas) a una temperatura de la camisa de 85°C y se agitó durante la noche.

Después la mezcla resultante se enfrió a 15-20°C (temperatura de la camisa ~12°C). Después se añadió a la mezcla resultante acetato de isopropilo (250.0 g, 2.00 eq. en p/p), seguido de la adición de NaOH al 18% (212.5 g, 1.68 eq. molares, 1.70 eq. en p/p) mediante un embudo de adición, mientras se mantenía la temperatura a ≤30°C. La temperatura de la mezcla de reacción interna después se ajustó a 20-25°C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos. Se dejó que las capas se asentaran durante aproximadamente 20 minutos y la capa cáustica (acuosa), inferior, se separó y se descartó. Después se añadió a la capa orgánica agua desionizada (187.5 g, 1.50 eq. en p/p) y la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 20 minutos. Se dejó que las capas se asentaran durante aproximadamente 20 minutos y la capa acuosa, inferior, se separó y se descartó. La capa orgánica, que contenía di-treo-metilfenidato, se transfirió a una botella de poliuretano y se retuvo.

Etapa 2A: Preparación del hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato (Destilación de -50% de volumen del disolvente)

Un segundo reactor se cargó con la disolución de HCl al 37% (59.0 g, 1.05 eq. molares, 0.47 eq. en p/p) e IPA (250.0 g, 2.00 eq. en p/p). La temperatura interna de la disolución se ajustó a 55°C. Después se añadió a este reactor la capa orgánica que contenía el di-treo-metilfenidato, preparado en la etapa 1 anterior, mediante embudo de adición a lo largo de 90 minutos (identificado como lote ID2A en la siguiente tabla 5), mientras se mantenía la temperatura a 55°C (± 5°C). El recipiente de poliuretano se lavó con IpOAc (31.25 g, 0.25 eq. en p/p), y el lavado se transfirió al reactor. Se unió un controlador de vacío al reactor y se separó aproximadamente 50% del volumen por

destilación a 50-55°C y 320-345 mbar. La mezcla concentrada resultante se enfrió a 10-15°C, a lo largo de 30 minutos (temperatura de la camisa ~12°C), después se agitó a 10-15°C durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró a través de un embudo Buchner y la torta húmeda se lavó con IpOAc (125.0 g, 1.0 eq. en p/p). Los sólidos se secaron con vacío completo a 40°C durante > 15 horas hasta peso constante (87.2% de rendimiento).

5 Etapa 2B: Preparación del hidrocloreuro de di-treo-metilfenidato (Destilación de -30% de volumen del disolvente)

Un segundo reactor se cargó con la disolución de HCl al 37% (23.6 g, 1.05 eq. molares, 0.47 eq. en p/p) e IPA (100.0 g, 2.00 eq. en p/p). La temperatura interna de la disolución se ajustó a 55°C. Después se añadió a este reactor la capa orgánica que contenía el di-treo-metilfenidato, preparado en la etapa 1 (escala de 50 g de ácido ritalínico), mediante embudo de adición a lo largo de 28 minutos (identificado como lote ID 2B de la tabla 5), mientras se mantenía la temperatura a 55°C ($\pm 5^\circ\text{C}$). El recipiente de poliuretano se lavó con acetato de isopropilo (12.5 g, 0.25 eq. en p/p), y el lavado se transfirió al reactor. Se unió un controlador de vacío al reactor y se separó aproximadamente 30% del volumen por destilación a 50-55°C a reflujo. La mezcla concentrada resultante se enfrió a 10-15°C, a lo largo de 30 minutos (temperatura de la camisa ~12°C), después se agitó a 10-15°C durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró a través de un embudo Buchner y la torta húmeda se lavó con IpOAc (50.0 g, 1.0 eq. en p/p). Los sólidos se secaron con vacío completo a 40°C durante > 15 horas hasta peso constante (88.9% de rendimiento).

Se presentan a continuación en la tabla 5 parámetros experimentales y el rendimiento de producto y resultados de impurezas para los lotes ID 2A y 2B descritos antes.

Tabla 5: Parámetros experimentales e impureza producto

| ID de lote | Agua (eq en p/p) | MPH Rendimiento (%) | Ácido di-treo-ritalínico como impureza en el producto MPH (% en p/p) |
|-----------------------|------------------|---------------------|--|
| 2A (50% Vol. Destil.) | 0.3 | 87.2 | 0.07 |
| 2B (30% Vol. Destil.) | 0.3 | 86.9 | 0.05 |

20

Ejemplo de formulación 1 - Ejemplo predictivo de forma farmacéutica oral, sólida

Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del compuesto, como se ha preparado en el ejemplo 1, se formulan con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de tamaño O.

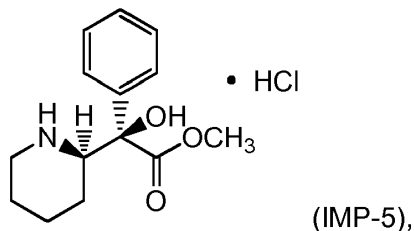
25 Aunque la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el fin de ilustrar, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales como vienen en el alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

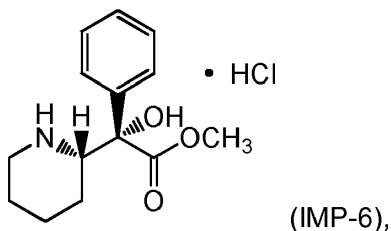
1. Un procedimiento para la recristalización del hidrocloreto de di-treo-metilfenidato;

en donde el hidrocloreto de di-treo-metilfenidato comprende un total de menos de 0,1% de área de un compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en

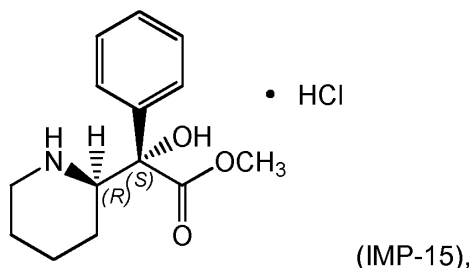
5 un compuesto impureza de fórmula (IMP-5)



un compuesto impureza de fórmula (IMP-6)

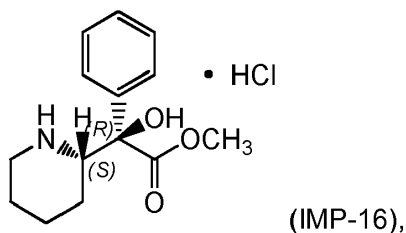


un compuesto impureza de fórmula (IMP-15)



10

un compuesto impureza de fórmula (IMP-16)



y sus mezclas; que comprende las etapas de

15

(a) disolver el hidrocloreto de di-treo-metilfenidato en una mezcla de un disolvente orgánico y agua; en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en etanol e isopropanol; y en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de 0.1 equiv. en p/p a 0.6 equiv. en p/p;

(b) calentar la mezcla a aproximadamente temperatura de reflujo;

(c) opcionalmente separar por destilación entre 20% y 65% en volumen de la mezcla de un disolvente orgánico y agua;

20

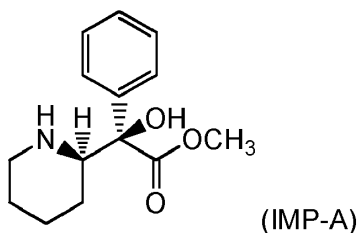
(c) enfriar la mezcla a una temperatura menor que aproximadamente temperatura ambiente; y

(d) aislar el di-treo-metilfenidato en forma de un sólido.

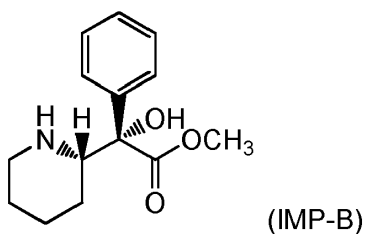
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el disolvente orgánico es etanol; y en donde el agua está presente en una cantidad de 0.12 equiv. en p/p.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en donde el hidrocloreto de di-treo-metilfenidato recristalizado comprende un total de menos de 0.05% de área del compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en el compuesto impureza de fórmula (IMP-5), el compuesto impureza de fórmula (IMP-6), el compuesto impureza de fórmula (IMP-15), el compuesto impureza de fórmula (IMP-16), y sus mezclas.

4. Un procedimiento para eliminar o reducir la cantidad de uno o más de un compuesto impureza de fórmula (IMP-A)

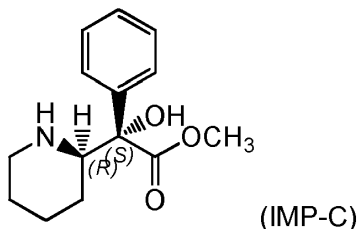


o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-B)

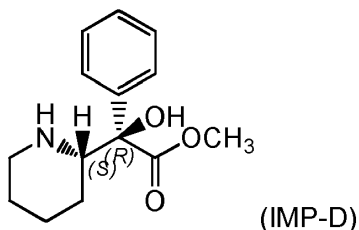


10

o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-C)



o una de sus sales, o un compuesto impureza de fórmula (IMP-D)



15 o una de sus sales,

de una sal de di-treo-metilfenidato farmacéuticamente aceptable;

que comprende las etapas de

I. proporcionar una mezcla de

i. sulfato de di-treo-metilfenidato;

20 ii. un compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas;

II. añadir un disolvente orgánico a la mezcla de la etapa 1 para dar una segunda mezcla; y

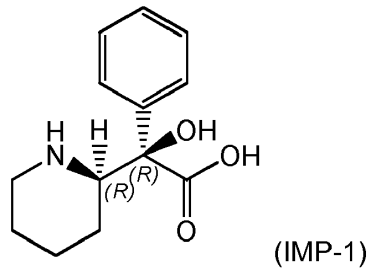
III. hacer reaccionar la segunda mezcla de la etapa 2 con un ácido; en presencia de agua; en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de 0.05 equiv. en p/p a 1.0 equiv. en p/p; para dar un producto que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del di-treo-metilfenidato correspondiente en una mezcla con un compuesto impureza correspondiente seleccionado del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, y sus mezclas;

en donde la mezcla de la etapa 1, se prepara de acuerdo con un procedimiento que comprende las etapas de:

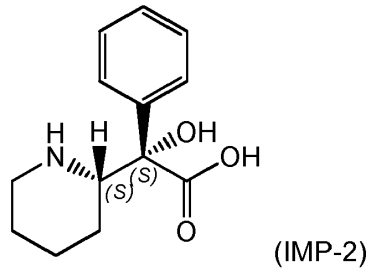
10 A. proporcionar una composición que comprende

i. ácido di-treo-ritalínico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

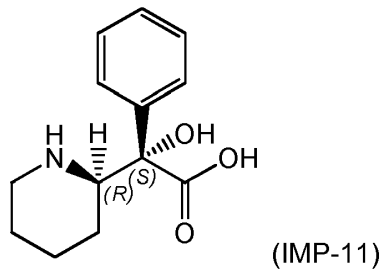
ii. uno o más de un precursor de impureza seleccionado del grupo que consiste en un compuesto impureza de fórmula (IMP-1)



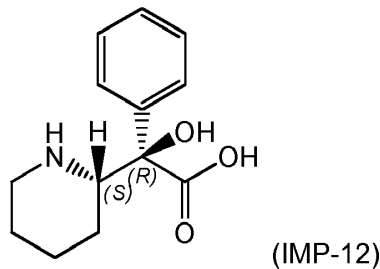
15 o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-2)



o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-11)



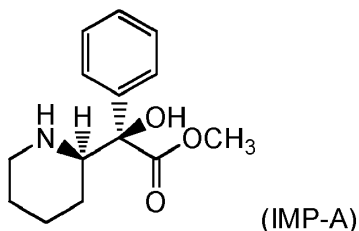
o una de sus sales, y un compuesto impureza de fórmula (IMP-12)



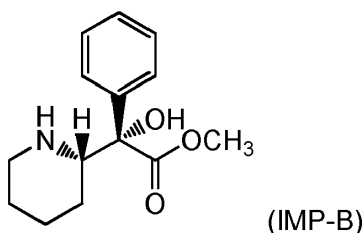
20

o una de sus sales;

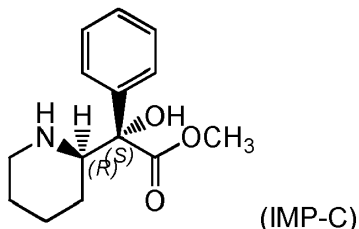
- 5 B. hacer reaccionar la composición de la etapa A con carbonato de dimetilo, en donde el carbonato de dimetilo está presente en una cantidad en el intervalo de 2.5 a 8.0 equivalentes molares; en presencia de metanol, en donde el metanol está presente en una cantidad en el intervalo de 0.75 a 5.0 equivalentes molares, en donde dicho metanol se añade como un componente separado, en donde dicho metanol se añade en una o más porciones o partes alícuotas, y en donde la cantidad de metanol es independiente de cualquier metanol que se pueda introducir más tarde en la mezcla de reacción;
- 10 en presencia de ácido sulfúrico, en donde el ácido sulfúrico está presente en una cantidad en el intervalo de 1.05 a 2.5 equivalentes molares;
- 10 a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 90°C; para dar una mezcla que comprende:
- i. sulfato de di-treo-metilfenidato; y
 - ii. el compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en la sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), la sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), la sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), la sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas;
- 15 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en donde el ácido de la etapa 3 es ácido clorhídrico.
6. Un procedimiento según la reivindicación 4, en donde la cantidad de la impureza seleccionada del grupo que consiste en la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas; está presente en una cantidad menor de 0.05% de área.
- 20 7. Un procedimiento para eliminar o reducir la cantidad de uno o más de un compuesto impureza de fórmula (IMP-A)



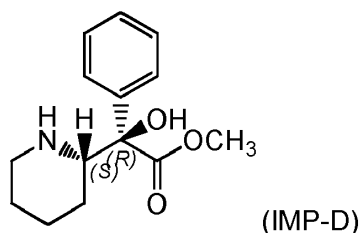
o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-B)



25 o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-C)



o una de sus sales, o un compuesto impureza de fórmula (IMP-D)



o una de sus sales; del di-treo-metilfenidato o una sal farmacéuticamente aceptable del di-treo-metilfenidato;

que comprende las etapas de

I. proporcionar una mezcla de

- 5 i. sulfato de di-treo-metilfenidato;
- ii. un compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en una base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), una base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), una base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), una base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas;
- iii una fase orgánica que comprende un disolvente orgánico;

- 10 II. hacer reaccionar la mezcla de la etapa 1 con un ácido; en presencia de agua; en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de 0.05 equiv. en p/p a 1.0 equiv. en p/p;

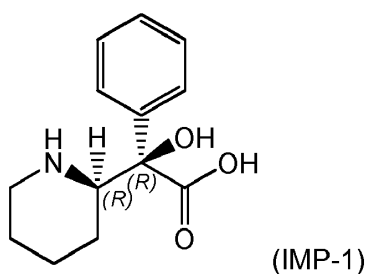
para dar un producto que comprende una sal farmacéuticamente aceptable del di-treo-metilfenidato correspondiente en una mezcla con un compuesto impureza correspondiente seleccionado del grupo que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, y sus mezclas;

- 15

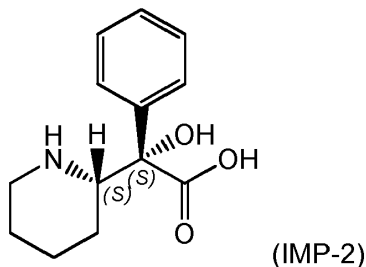
en donde la mezcla de la etapa 1, se prepara de acuerdo con un procedimiento que comprende las etapas de:

A. proporcionar una composición que comprende

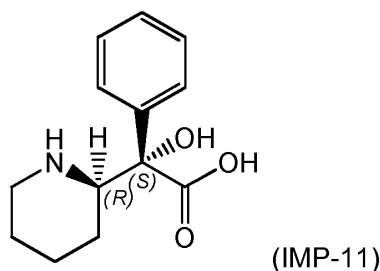
- 20 a. ácido di-treo-ritalínico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- b. un precursor de impureza seleccionado del grupo que consiste en un compuesto impureza de fórmula (IMP-1)



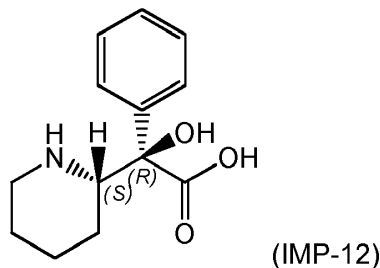
o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-2)



- 25 o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-11)

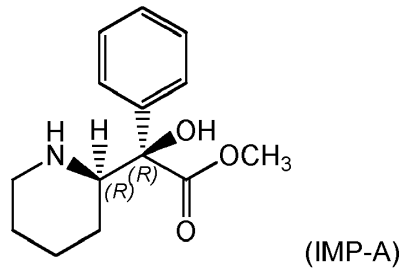


o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-12)

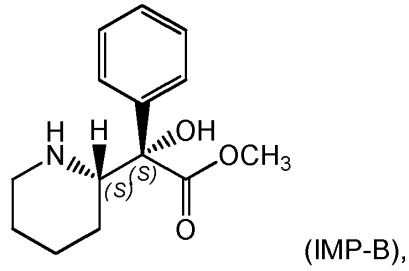


o una de sus sales, y sus mezclas;

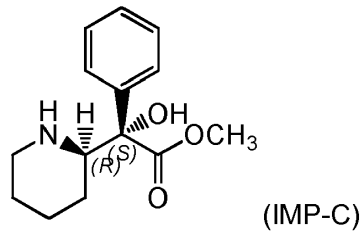
- 5 B. hacer reaccionar la composición de la etapa A con carbonato de dimetilo, en donde el carbonato de dimetilo está presente en una cantidad en el intervalo de 2.5 a 8.0 equivalentes molares; en presencia de metanol, en donde el metanol está presente en una cantidad en el intervalo de 0.75 a 5.0 equivalentes molares, en donde dicho metanol se añade como un componente separado, en donde dicho metanol se añade en una o más porciones o partes alícuotas, y en donde la cantidad de metanol es independiente de cualquier metanol que se pueda introducir más tarde en la mezcla de reacción;
- 10 en presencia de ácido sulfúrico, en donde el ácido sulfúrico está presente en una cantidad en el intervalo de 1.05 a 2.5 equivalentes molares;
- a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 90°C; para dar una mezcla que comprende
- a. sulfato de di-treo-metilfenidato; y
- 15 b. un compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas;
- 20 C. hacer reaccionar la mezcla preparada en la etapa B con una base; y añadir un disolvente orgánico; para dar una mezcla de la base libre de di-treo-metilfenidato y el compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas; en una mezcla bifásica que comprende una fase acuosa y una fase orgánica;
- 25 D. separar las fases de la mezcla bifásica una de otra; en donde la base libre del di-treo-metilfenidato y el compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas, están presente en la fase orgánica.
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en donde el ácido de la etapa 3 es ácido clorhídrico.
9. Un procedimiento según la reivindicación 7, en donde la cantidad de la impureza seleccionada del grupo que consiste en la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas; está presente en una cantidad menor de aproximadamente 0.05% de área.
- 30 10. Un procedimiento para eliminar o reducir la cantidad de un compuesto impureza de fórmulas (IMP-A)



o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-B)

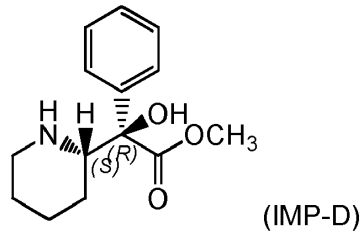


o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-C)

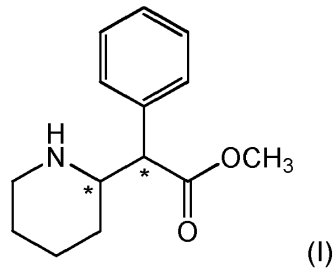


5

o una de sus sales, un compuesto impureza de fórmula (IMP-D)



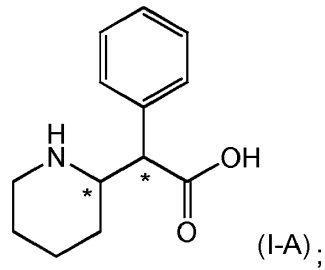
o una de sus sales, o sus mezclas, del compuesto de fórmula (I)



10 o un estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

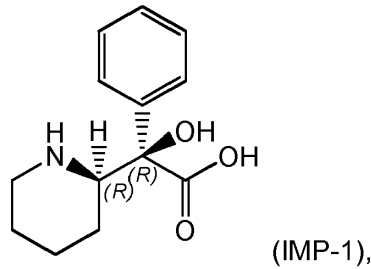
a. proporcionar una composición que comprende:

i. un compuesto de fórmula (I-A)

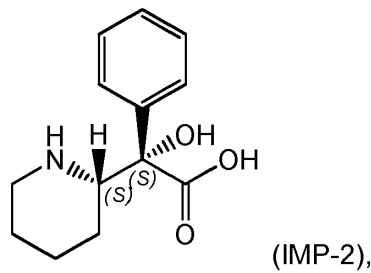


o estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

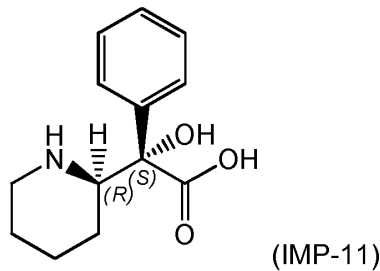
ii. un compuesto impureza seleccionado del grupo que consiste en un compuesto impureza de fórmula (IMP-1)



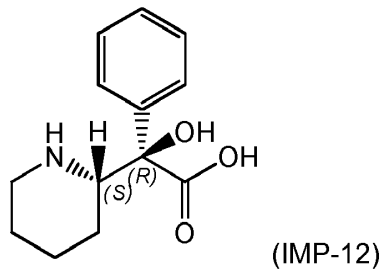
5 un compuesto impureza de fórmula (IMP-2)



un compuesto impureza de fórmula (IMP-11)



un compuesto impureza de fórmula (IMP-12)



10

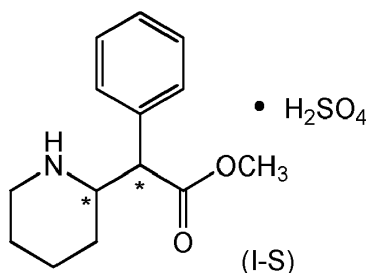
o mezclas de los mismos.

b. hacer reaccionar la composición de la etapa a. con carbonato de dimetilo para formar una mezcla de reacción; en donde el carbonato de dimetilo está presente en una cantidad en el intervalo de 2.5 a 8.0 equivalentes molares;

c. añadir metanol a la mezcla de reacción; en donde el metanol está presente en una cantidad en el intervalo de 0.75 a 5.0 equivalentes molares; en donde dicho metanol se añade como un componente separado; y en donde la cantidad de metanol añadida, en una o más porciones o partes alícuotas, es independiente de cualquier metanol que se pueda introducir más tarde en la mezcla de reacción;

- 5 d. añadir ácido sulfúrico a la mezcla de reacción; en donde el ácido sulfúrico está presente en una cantidad en el intervalo de 1.05 a 2.5 equivalentes molares;

en donde la mezcla de reacción está a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 90°C; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I-S);



- 10 en una mezcla con una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, una sal de sulfato del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, o sus mezclas;

- 15 e. hacer reaccionar la mezcla de la etapa d. con una base; y después añadir un disolvente orgánico; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (I) como una base libre, en una mezcla con una base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), una base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), una base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), una base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas, en una mezcla bifásica que comprende una fase acuosa y una fase orgánica;

- 20 f. separar las fases de la mezcla bifásica una de otra; en donde: i. el compuesto de fórmula (I) y ii. la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), la base libre del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas, están presentes en la fase orgánica;

- 25 g. hacer reaccionar un ácido con la capa orgánica que comprende: i. el compuesto de fórmula (I) y ii. el compuesto impureza de fórmula (IMP-A), el compuesto impureza de fórmula (IMP-B), el compuesto impureza de fórmula (IMP-C), el compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas; en presencia de agua; en donde el agua está presente en una cantidad en el intervalo de 0.05 equiv. en p/p a 1.0 equiv. en p/p; para dar una sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I) correspondiente en una mezcla con una sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, una sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, una sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, una sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, y sus mezclas, en donde la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-A) correspondiente, la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-B) correspondiente, la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-C) correspondiente, la sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-D) correspondiente, y sus mezclas se extraen en el agua; y

- 35 h. separar el agua que comprende la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-A), la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-B), la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-C), la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto impureza de fórmula (IMP-D), y sus mezclas, de la correspondiente sal de adición de ácido del compuesto de fórmula (I) de la mezcla de la etapa g.