

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO _____ . SINTESIS DE CLORHIDRATO DE METILFENIDATO A BAJA TEMPERATURA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ RHODES TECHNOLOGIES _____

DOMICILIO _____ COVENTRY, RHODE ISLAND, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

_____ C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTA, D. C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-168680- -00000-0000

Fecha: 2013-07-16 16:39:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/IB2011/003140	Fecha 2011/12/16
Publicación Internacional No.		WO 2012/080834 A8	Fecha 2012/06/21
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
SÍNTESIS DE CLORHIDRATO DE METILFENIDATO A BAJA TEMPERATURA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
C07D 211/34			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
RHODES TECHNOLOGIES			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		498 Washington Street, Coventry, Rhode Island 02816, Estados Unidos de América	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Coventry	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		Rhode Island	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	Estados Unidos de América
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HUNTLEY		C. Frederick M.	Estadounidense
2. KATAISTO		Erik Wayne	Estadounidense
3. LA LUMIERE		Knicholaus Dudley	Estadounidense
4. REISCH		Helge Alfred	Alemán
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América		Rhode Island	East Greenwich 250 Howland Rd., East Greenwich, Rhode Island 02818, Estados Unidos de América
2. Estados Unidos de América		Rhode Island	West Warwick 125 Providence St., #S408, West Warwick, Rhode Island 02893, Estados Unidos de América
3. Estados Unidos de América		Connecticut	Groton 600 Meridian Street Ext, Apartment #1102, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América
4. Estados Unidos de América		Rhode Island	Westerly 36 Wells Street, Westerly, Rhode Island 02891, Estados Unidos de América

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO <u>cavelier@cavelier.com</u>
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN U.S.A.		CÓDIGO PAÍS US	(31) NÚMERO 61/424,424
(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2010/12/17			
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. <u>13-0068337</u>	Fecha : <u>2013/07/10</u>
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <u>Luz Clemencia De Páez</u> <u>TPH230555 055</u>	
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555	

17	ANEXOS
----	--------

Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>30</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>39</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>4</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. ☒ Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de RHODES TECHNOLOGIES 10. ☒ Documento que legalmente prueba la cesión de los inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
--	--

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

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WIPO | PCT



(10) International Publication Number
WO 2012/080834 A8

(51) International Patent Classification:
C07D 211/34 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2011/003140

(22) International Filing Date:
16 December 2011 (16.12.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/424,424 17 December 2010 (17.12.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **RHODES TECHNOLOGIES** [US/US]; 498 Washington Street, Coventry, Rhode Island 02816 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **HUNTLEY, C., Frederick, M.** [US/US]; 250 Howland Rd., East Greenwich, Rhode Island 02818 (US). **KATAISTO, Erik, Wayne** [US/US]; 125 Providence St., #S408, West Warwick, Rhode Island 02893 (US). **LA LUMIERE, Knicholaus, Dudley** [US/US]; 600 Meridian Street Ext, Apartment #1102, Groton, Connecticut 06340 (US). **REISCH, Helge, Alfred** [DE/US]; 36 Wells Street, Westerly, Rhode Island 02891 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(48) Date of publication of this corrected version:
13 September 2012

(15) Information about Correction:
see Notice of 13 September 2012

(54) Title: LOW-TEMPERATURE SYNTHESIS OF METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE

(57) Abstract: The present invention describes a process for the preparation of methylphenidate hydrochloride. The process involves the esterification of ritalinic acid and methanol in the presence of an acid catalyst at a low temperature. The process may optionally involve the addition of an orthoester.

WO 2012/080834 A8

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
21 June 2012 (21.06.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/080834 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 211/34 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2011/003140

(22) International Filing Date:
16 December 2011 (16.12.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/424,424 17 December 2010 (17.12.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): RHODES
TECHNOLOGIES [US/US]; 498 Washington Street,
Coventry, Rhode Island 02816 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HUNTLEY, C., Fre-
derick, M. [US/US]; 250 Howland Rd., East Greenwich,
Rhode Island 02818 (US). KATAISTO, Erick, Wayne
[US/US]; 125 Providence St., #S408, West Warwick,
Rhode Island 02893 (US). LA LUMIERE, Knicholaus,
Dudley [US/US]; 600 Meridian Street Ext, Apartment
#1102, Groton, Connecticut 06340 (US). REISCH, Helge,
Alfred [DE/US]; 36 Wells Street, Westerly, Rhode Island
02891 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

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

(54) Title: LOW-TEMPERATURE SYNTHESIS OF METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE

(57) Abstract: The present invention describes a process for the preparation of methylphenidate hydrochloride. The process involves the esterification of ritalinic acid and methanol in the presence of an acid catalyst at a low temperature. The process may optionally involve the addition of an orthoester.



WO 2012/080834 A1

Síntesis de clorhidrato de metilfenidato a baja temperatura.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

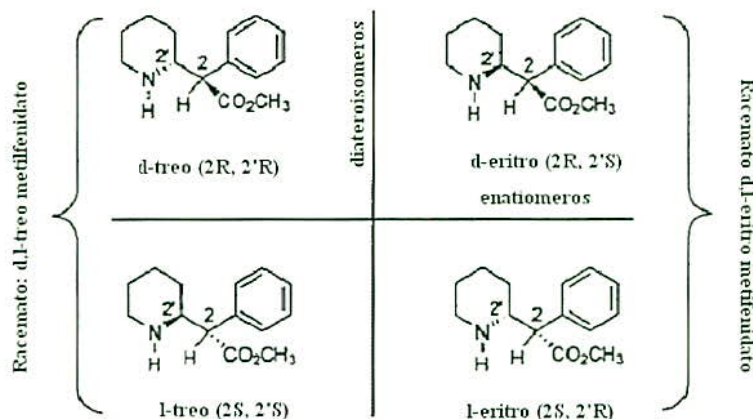
Campo de la Invención

La presente invención describe un proceso para la preparación de clorhidrato de metilfenidato. El proceso implica la esterificación del ácido ritalínico y metanol en presencia de un catalizador ácido a una baja temperatura. El proceso puede involucrar opcionalmente la adición de un ortoéster.

Arte Relacionado

El metilfenidato (MPD) y el clorhidrato de metilfenidato son agentes terapéuticos que se usan ampliamente para el tratamiento de niños con trastorno de déficit atencional con hiperactividad. El metilfenidato contiene dos átomos de carbono quiral y así, son posibles cuatro isómeros de metilfenidato según se muestra en el Esquema 1. Las primeras formulaciones contenían la totalidad de los cuatro isómeros, d-treo- metilfenidato, l-treo- metilfenidato, d-eritro- metilfenidato y l-eritro- metilfenidato. Markowitz, J.S., *et al.*, *Pharmacotherapy* 23:1281-1299 (2003). Posteriormente, los isómeros eritro se removieron de las formulaciones debido a su asociación con efectos adversos.

Esquema 1



Hasta la introducción del clorhidrato de d-treo-metilfenidato, (clorhidrato de dexmetilfenidato, Focalin[®]) en 2002, todas las formas comercializadas de metilfenidato contenían una mezcla racémica 50:50 de d-treo-metilfenidato y l-treo-metilfenidato en la forma de la sal clorhidrato (Ritalin[®], Concerta[®], Metadate[®], y Methylin[®]). En 2007, un

parche transdérmico que contiene dl-treo metilfenidato racémico (Daytrana[®]) fue aprobado por la FDA.

Los efectos psicoterapéuticos del trastorno de déficit atencional con hiperactividad así como las acciones anoréxicas y presión no deseadas, residen principalmente en el enantiómero "d". Eckerman, D.A., *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40:875-880 (1991). Sin embargo, en vista de los recientes esfuerzos para desarrollar l-treo-metilfenidato como un antidepresivo, el isómero l-treo-metilfenidato de formulaciones racémicas puede no necesariamente representar un componente pasivo. Rouhi, A.M., *Chem. Eng. News* 81:56-61 (2003).

El metilfenidato es metabolizado principalmente por desesterificación al metabolito inactivo ácido ritalínico (RA). Alrededor de 60-81% de la dosis oral de dl-treo-metilfenidato es excretado en la orina como el metabolito desesterificado, ácido dl-treo-ritalinico. Patrick, K.S., *J. Med. Chem.* 24:1237-1240 (1981).

Los métodos sintéticos para preparar mezclas racémicas de treo- y eritro- α -fenil-2-piperidinacetamidas como materias primas para la preparación de treo-metilfenidato según se describen en las patentes estadounidenses Nos. 2.507.631; 2.838.519; 2.957.880; y 5.936.091; y en la Publicación de Patente Internacional PCT No. WO 01/27070. Estos métodos incluyen usar amida de sodio como base en la sustitución nucleofílica de cloro en 2-cloropiridina con fenilacetnitrilo, seguido por la hidrólisis del nitrilo formado y la reducción del anillo piridina a un anillo piperidina por hidrogenación en catalizador PtO_2 para obtener α -fenil-2-piperidinacetamida enriquecida con eritro, el cual se sometió luego a epimerización, hidrólisis y esterificación del ácido treo-ritalinico. De manera alternativa, se puede usar 2-bromopiridina en lugar de 2-cloropiridina. Deutsch, H.M., *et al.*, *J. Med. Chem.* 39:1201-1209 (1996).

Se han descrito diversos métodos en la literatura para preparar el enantiómero d-treo de metilfenidato. En la patente estadounidense No. 5.733.756 se describe una resolución enzimática. Un método de recristalización/cristalización, así como una resolución enzimática, se describen en la publicación de patente internacional PCT No. WO 98/25902.

La patente estadounidense No. 2.957.880 describe una secuencia que involucra la resolución del derivado amida del correspondiente isómero eritro, conversión al isómero treo,

seguido de la hidrólisis de la amida al correspondiente ácido y esterificación del ácido resultante con metanol. En la patente estadounidense 6.242.464, el enantiómero d-treo se prepara al resolver el treo-metilfenidato racémico empleando un ácido di-aróil tartárico, preferentemente un ácido ditoluoil tartárico. En la patente estadounidense 6.121.453, el enantiómero d-treo se prepara al resolver el treo-metilfenidato racémico empleando ácido (-)-mentoxiacético.

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

Prashad, M., *et al.*, *J. Org. Chem.* 64:1750-1753 (1999) describe la esterificación del ácido d-treo ritalínico protegido por tert-butiloxycarbonilo en metanol con la adición de cloruro de hidrógeno gaseoso a 50 °C por 15 horas. A partir de esta reacción, se obtuvo clorhidrato de d-treo metilfenidato con un 70% de rendimiento.

La publicación de solicitud de patente estadounidense No. 2005/0171155 describe la esterificación del ácido dl-ritalínico en alrededor de 20 equivalentes molares de metanol saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso bajo reflujo. A partir de la reacción, se obtuvo clorhidrato de dl-treo-metilfenidato con un 37% de rendimiento.

La publicación de solicitud de patente estadounidense No. 2006/0135777 describe la esterificación del clorhidrato del ácido d-treo ritalínico con metanol por medio de cloruro de tionilo en tolueno y dimetilformamida como catalizador en un proceso exotérmico de dos pasos. El producto crudo fue purificado para obtener el clorhidrato de d-treo- metilfenidato con un 73% de rendimiento.

La publicación de solicitud de patente estadounidense No. 2010/0179327 describe la preparación de ésteres de aminoácidos como metilfenidato. La referencia describe la reacción de ácido treo- α -fenil- α -(2-piperidinil)acético, HCl metanólico, y ortoacetato de trimetilo con calor bajo reflujo (temperaturas sobre 60 °C) para formar metilfenidato. Se informan tasas de conversión de 91,7 a 98,5% y rendimientos de 42,2 a 95,0%.

Existe una necesidad de un proceso más práctico y económico para la esterificación del ácido ritalínico a clorhidrato de metilfenidato.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

En una modalidad, la presente invención proporciona un método para preparar metilfenidato o una sal del mismo, el cual comprende:

hacer reaccionar:

- (a) ácido ritalínico o una sal del mismo; y
- (b) metanol;
- (c) en presencia de un catalizador ácido;

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

En una modalidad, la sal del ácido ritalínico es clorhidrato del ácido treo ritalínico.

En una modalidad, la sal del metilfenidato es clorhidrato de treo- metilfenidato.

En una modalidad, el catalizador ácido es cloruro de hidrógeno.

En una modalidad, la temperatura de reacción es menor que 45 °C, preferentemente, menor que 43 °C, con mayor preferencia menor que 42 °C, y con la mayor preferencia menor que 40 °C. En otra modalidad, la temperatura de reacción está en el rango desde alrededor 10 °C hasta alrededor 45 °C, o desde alrededor 10 °C hasta alrededor 43 °C, o desde alrededor 10 °C hasta alrededor 42 °C, o desde alrededor 10 °C hasta alrededor 40 °C; o desde alrededor 20 °C hasta alrededor 45 °C, o desde alrededor 20 °C hasta alrededor 43 °C, o desde alrededor 20 °C hasta alrededor 42 °C, o desde alrededor 20 °C hasta alrededor 40 °C, o desde alrededor 20 °C hasta alrededor 30 °C; o desde alrededor 30 °C hasta alrededor 45 °C, o desde alrededor 30 °C hasta alrededor 43 °C, o desde alrededor 30 °C hasta alrededor 42 °C, o desde alrededor 30 °C hasta alrededor 40 °C; o desde alrededor 35 °C hasta alrededor 45 °C, o desde alrededor 35 °C hasta alrededor 43 °C, o desde alrededor 35 °C hasta alrededor 42 °C, o desde alrededor 35 °C hasta alrededor 40 °C.

En una modalidad, la relación de ácido ritalínico:metanol es desde alrededor de 1:10 hasta alrededor de 1:100 equivalentes molares. En otra modalidad, la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:metanol es desde alrededor de 1:9 hasta alrededor de 1:86 equivalentes molares.

En una modalidad, la relación de ácido ritalínico:catalizador ácido es desde alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:9 equivalentes molares. En otra modalidad, la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:catalizador ácido es desde alrededor de 1:0,1 hasta alrededor de 1:8 equivalentes molares.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para preparar metilfenidato o una sal del mismo, de acuerdo con la reacción descrita anteriormente, la cual comprende además:

(d) agregar, luego del comienzo de la reacción, un ortoéster de la fórmula $R^2C(OR^3)_3$, donde

R^2 es hidrógeno o alquilo: y

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo.

En una modalidad, R^3 es alquilo, preferentemente, metilo.

En una modalidad, el ortoéster es ortoformato de trimetilo. En otra modalidad, el ortoéster es ortoacetato de trimetilo.

En una modalidad, el método comprende además incluir un co-solvente que no interfiere químicamente con la reacción en la mezcla de reacción. En ciertas modalidades, el co-solvente se selecciona del grupo que consiste en acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos, y alcanos superiores, como alcanos lineales o ramificados C_{4-20} , preferentemente, alcanos lineales o ramificados C_{5-10} . En ciertas modalidades, el co-solvente se selecciona del grupo que consiste en acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, metil t-butil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, anisol, tolueno, xileno, heptanos y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el ortoéster se agrega luego de alrededor de 95% de la conversión, o luego de alrededor de 98% de la conversión, o luego de alrededor de 99% de la conversión del ácido ritalínico o sal del mismo a metilfenidato o sal del mismo.

En una modalidad, la relación de ácido ritalínico:ortoéster es desde alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:10 equivalentes molares y preferentemente, desde alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:6 equivalentes molares.

En otra modalidad, la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:ortoéster es desde alrededor de 1:0,1 hasta alrededor de 1:9 equivalentes molares y preferentemente, desde alrededor de 1:0,9 hasta alrededor de 1:5 equivalentes molares.

En otra modalidad, se realiza una filtración de pulido del lote luego de la adición del ortoéster.

En otra modalidad, el método para preparar metilfenidato o una sal del mismo, según se describe anteriormente, comprende además aislar dicho metilfenidato o sal del mismo de la mezcla del producto. El metilfenidato o sal del mismo puede aislarse usando técnicas estándares para hacer que el metilfenidato o sal del mismo se precipite de la solución, como: (i) enfriar la mezcla de producto, (ii) agregar un solvente en el que el metilfenidato o sal de metilfenidato tenga una solubilidad reducida para la mezcla de producto, (iii) remover al menos una parte del metanol o mezcla co-solvente de metanol de la mezcla de producto, (iv) agregar una semilla de cristalización a la mezcla de producto, o (v) mediante una combinación de cualquiera de (i) a (iv).

En una modalidad, dicho paso de aislación se lleva a cabo al agregar a la mezcla de producto un solvente en el que el metilfenidato o sal de metilfenidato tiene una menor solubilidad (es decir; un anti-solvente), cuyo solvente se selecciona del grupo que consiste en acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos, alcanos superiores como alcanos lineales o ramificados C₄₋₂₀, preferentemente, alcanos lineales o ramificados C₅₋₁₀. Ejemplos no limitantes de dichos solventes pueden seleccionarse del grupo que consiste en etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, iso-butanol, t-amil alcohol, ciclopentanol, metil acetato, etil acetato, isopropil acetato, n-propil acetato, n-butil acetato, isobutil acetato, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, dietil éter, metil-t-butil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, anisol, tolueno, xileno, hexanos, heptanos, y mezclas de los mismos.

En otra modalidad, dicho paso de aislación se lleva a cabo removiendo al menos una parte del solvente de reacción presente (por ejemplo, metanol con o sin un co-solvente) en la mezcla de producto simultáneamente con la adición del solvente mencionado anteriormente.

En otra modalidad, dicho paso de aislación se lleva a cabo removiendo al menos una parte del solvente de reacción (por ejemplo, metanol con o sin un co-solvente) antes de agregar el solvente mencionado anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

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

FIGURA 2 es un análisis gráfico de la esterificación del ácido ritalínico a 40 °C comparado con la esterificación del ácido ritalínico a 60 °C.

FIGURA 3 es un análisis gráfico de la esterificación del ácido ritalínico (RA) a metilfenidato (MPD) cuando se agrega ortoformato de trimetilo al comienzo de la reacción (a) a 40 °C y (b) a 60 °C.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un proceso para la esterificación del ácido ritalínico y metanol en presencia de un catalizador ácido. Se ha descubierto que el uso de baja temperatura en la reacción de esterificación proporciona conversiones y rendimientos inesperadamente altos en una mezcla de reacción que es estable. Una mezcla de reacción estable no muestra una hidrólisis significativa de vuelta al ácido ritalínico durante un periodo prolongado de tiempo (es decir, 50 horas o mayor).

El término “baja temperatura” denota una temperatura menor de 45 °C, preferentemente, menor de 43 °C, con mayor preferencia, menor de 42 °C, y con la mayor preferencia, menor de 40 °C. El término “baja temperatura” puede denotar además una temperatura en el rango desde alrededor de 10 °C hasta alrededor de 45 °C, preferentemente, desde alrededor de 10 °C hasta alrededor de 43 °C, con mayor preferencia, desde alrededor de 10 °C hasta alrededor de 42 °C, incluso con mayor preferencia, desde alrededor de 10 °C hasta alrededor de 40 °C; o desde alrededor de 20 °C hasta alrededor de 45 °C, preferentemente, desde alrededor de 20 °C hasta alrededor de 43 °C, incluso con mayor preferencia, desde alrededor de 20 °C hasta alrededor de 42 °C, incluso, con mayor preferencia, desde alrededor de 20 °C hasta alrededor de 40 °C, y con la mayor preferencia,

desde alrededor de 20 °C hasta alrededor de 30 °C; o desde alrededor de 30 °C hasta alrededor de 45 °C, preferentemente, desde alrededor de 30 °C hasta alrededor de 43 °C, con mayor preferencia, desde alrededor de 30 °C hasta alrededor de 42 °C, incluso con mayor preferencia, desde alrededor de 30 °C hasta alrededor de 40 °C; o desde alrededor de 35 °C hasta alrededor de 45 °C, preferentemente, desde alrededor de 35 °C hasta alrededor de 43 °C, con mayor preferencia, desde alrededor de 35 °C hasta alrededor de 42 °C, incluso con mayor preferencia, desde alrededor de 35 °C hasta alrededor de 40 °C. El proceso de invención se lleva a cabo en este rango de temperatura, el cual es “bajo” comparado con los procesos de esterificación conocidos que habitualmente se desarrollan bajo reflujo (temperaturas sobre 60°C) o a temperaturas cercanas a reflujo (alrededor de 50 °C hasta alrededor de 60 °C).

El término “alrededor” se usa en la presente para significar el número dado más o menos 1 a 10%.

El término “sal” según se usa en la presente significa que abarca todas las sales de los compuestos divulgados. Ejemplos de sales incluyen sales inorgánicas y orgánicas. Por ejemplo, las sales incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos como acético, aspártico, alquilsulfónico, arilsulfónico, axetilo, bencensulfónico, benzoico, bicarbónico, bisulfúrico, bitartárico, butírico, calcio edetato, camsílico, carbónico, clorobenzoico, cítrico, edético, edisílico, estólico, esílico, fórmico, fumárico, glucéptico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexámico, hexilresorcinoico, hidrabámico, hidrobrómico, clorhídrico, hidriódico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, malónico, mandélico, metansulfónico, metilnitróico, metilsulfúrico, mucico, mucónico, napsílico, nítrico, oxálico, p-nitrometansulfónico, pamoico, pantoténico, fosfórico, monohidrógeno fosfórico, dihidrógeno fosfórico, ftálico, poligalactourónico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfónico, sulfúrico, tánico, tartárico y toluensulfónico. En una modalidad preferida, la sale sal clorhidrato.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” según se usa en la presente se refiere a las sales por adición de ácido o sales por adición de base de los compuestos de la presente invención, donde cada sal retiene la actividad del compuesto original sin impartir ningún efecto nocivo o indeseable en un individuo a que se le administra y en el contexto en el que se administra, o el cual es reconocido en las ciencias farmacéuticas como una sal que es segura y

efectiva cuando se administra a un humano como parte de una forma de dosificación farmacéutica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos como acético, aspártico, alquilsulfónico, arilsulfónico, axetilo, bencensulfónico, benzoico, bicarbónico, bisulfúrico, bitartárico, butírico, calcio edetato, camsílico, carbónico, clorobenzoico, cítrico, edético, edisílico, estólico, esílico, fórmico, fumárico, glucéptico, glucónico, glutámico, glicólico, glicolilarsanílico, hexámico, hexilresorcinoico, hidrabámico, hidrobromico, clorhídrico, hidriódico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, malónico, mandélico, metansulfónico, metilnítrico, metilsulfúrico, mucico, mucónico, napsílico, nítrico, oxálico, p-nitrometansulfónico, pamoico, pantoténico, fosfórico, monohidrógeno fosfórico, dihidrógeno fosfórico, ftálico, poligalactourónico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfónico, sulfúrico, tánico, tartárico y toluensulfónico. En una modalidad preferida, la sal farmacéuticamente aceptable es sal clorhidrato.

El término “alquilo” según se emplea en la presente se refiere a grupos alquilo C_1 - C_{10} tanto de cadena lineal como ramificada, preferentemente, grupos alquilo C_1 - C_4 . Los grupos alquilo C_1 - C_{10} incluyen típicamente metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, sec-butil, tert-butil, pentil, isopentil, neopentil, hexil, isohexil, 3-metilpentil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, heptil, 1-metilhexil, 2-etilhexil, 1,4-dimetilpentil, octil, nonil y decil. En una modalidad preferida, el alquilo es metilo.

El término “haloalquilo” según se emplea en la presente se refiere a un sustituyente alquilo según se usa en la presente, donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un halógeno. Típicos grupos haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo, entre otros.

El término “cicloalquilo” según se emplea en la presente, se refiere a un alquilo cíclico saturado que contiene de 3 a 10, preferentemente, de 3 a 8, y con mayor preferencia, de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término “arilo” según se emplea en la presente se refiere a grupos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contienen de 6 a 14 carbonos en la parte de anillo. Típicos grupos arilo incluyen fenilo, p-tolil, 4-metoxifenil, 4-(tert-butoxi)fenil, 3-metil-4-

metoxifenil, 4-fluorofenil, 4-clorofenil, 3-nitrofenil, 3-aminofenil, 3-acetamidofenil, 4-acetamidofenil, 2-metil-3-acetamidofenil, 2-metil-3-aminofenil, 3-metil-4-aminofenil, 2-amino-3-metilfenil, 2,4-dimetil-3-aminofenil, 4-hidroxifenil, 3-metil-4-hidroxifenil, 1-naftil, 3-amino-naftil, 2-metil-3-amino-naftil, 6-amino-2-naftil, 4,6-dimetoxi-2-naftil, indanil, bifenil, fenantril, antril, y acenaftil.

El término "aralquilo" según se emplea en la presente se refiere a grupos alquilo C_1 - C_8 tanto de cadena lineal como ramificada que tienen un sustituyente arilo, como bencilo, feniletil o 2-naftilmetil, reemplazando un átomo de hidrógeno.

A menos que se indique específicamente, las referencias al "ácido ritalínico" y "metilfenidato" incluyen la totalidad de los cuatro isómeros ópticos de cada compuesto, respectivamente. Cuando se contempla un isómero particular, dicho isómero se indica específicamente como, por ejemplo, d-treo metilfenidato o l-treo metilfenidato. Los isómeros treo combinados pueden ser indicados simplemente como ácido "treo" o como ácido "dl-treo" ritalínico o "dl-treo" metilfenidato.

El proceso de la presente invención incluye, en diversas modalidades, hacer reaccionar el ácido ritalínico o una sal del mismo con metanol, con o sin un co-solvente, en presencia de un catalizador ácido. En una modalidad preferida, el metanol es metanol seco, o metanol anhidro, que tiene preferentemente un contenido de agua menor que 5% en peso, preferentemente, menor que 1% en peso, preferentemente, menor que 0,5% en peso, con mayor preferencia, menor que preferentemente menor que 0,2 % en peso e incluso con mayor preferencia menor preferentemente menor que 0,1 % en peso.

Esquema 2



Esquema 3



La esterificación del ácido dl-treo y d-treo ritalínico se ilustra en los Esquemas 2 y 3, respectivamente. El primer paso, transferencia de protones, ocurre muy rápidamente y es, bajo las condiciones de reacción ácida, irreversible. El segundo paso, esterificación con metanol, ocurre bajo la formación de un equivalente de agua por equivalente de éster formado. La reacción de esterificación es reversible y, bajo las condiciones definidas, la reacción llegará a un equilibrio. El equilibrio será cambiado hacia el producto por ejemplo, al aumentar la concentración de metanol y/o remover el agua de la mezcla de reacción. Sin embargo, aumentar la concentración de agua durante la reacción resultará en el cambio del equilibrio de vuelta hacia el material de partida y resultará en hidrólisis de éster parcial. Debido a que el agua cambiará el equilibrio hacia el material de partida, la reacción se realiza preferentemente con cloruro de hidrógeno anhidro en metanol. Sin embargo, el cloruro de hidrógeno anhidro reacciona con metanol y forma cloruro de metilo y agua. La tasa de esta descomposición de cloruro de hidrógeno depende principalmente de la temperatura de reacción y en mayor grado, a la concentración de cloruro de hidrógeno; a temperaturas más altas, la tasa de descomposición aumenta y el agua se forma más rápido. Por lo tanto, las reacciones de esterificación llevadas a cabo a mayores temperaturas resultarán en un cambio en el equilibrio - debido al agua adicional formada por descomposición del cloruro de hidrógeno - hacia el material de partida y así, resultará finalmente con el tiempo en una menor conversión de ácido ritalínico a metilfenidato comparado con la reacción conducida a temperaturas más bajas.

Típicamente, en la reacción se usa una cantidad en exceso de metanol. En una modalidad, el ácido ritalínico y metanol pueden agregarse en una relación de ácido ritalínico:metanol en un rango de desde alrededor de 1:10 hasta alrededor de 1:100

equivalentes molares, preferentemente desde alrededor de 1:10 hasta alrededor de 1:55 equivalentes molares, y con mayor preferencia desde alrededor de 1:10 hasta alrededor de 1:38 equivalentes molares. Otras modalidades preferidas usan una relación de ácido ritalínico:metanol en un rango desde alrededor de 1:20 hasta alrededor de 1:100 equivalentes molares, preferentemente desde alrededor de 1:20 hasta alrededor de 1:55 equivalentes molares, y con mayor preferencia desde alrededor de 1:20 hasta alrededor de 1:38 equivalentes molares. En otra modalidad, la relación de ácido ritalínico:metanol es alrededor de 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, o 1:45 equivalentes molares.

En otra modalidad, el clorhidrato de ácido ritalínico y metanol pueden agregarse en una relación de clorhidrato de ácido ritalínico:metanol en un rango de desde alrededor de 1:9 hasta alrededor de 1:86 equivalentes molares, preferentemente desde alrededor de 1:9 hasta alrededor de 1:47 equivalentes molares, y con mayor preferencia desde alrededor de 1:17 hasta alrededor de 1:33 equivalentes molares. En otra modalidad, la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:metanol es alrededor de 1:13, 1:17, 1:21, 1:30, 1:39 o 1:44 equivalentes molares.

El catalizador ácido se emplea en una cantidad suficiente para catalizar la reacción. El catalizador ácido puede servir además como un agente deshidratante o desecante para el agua producida como un subproducto de la reacción. El catalizador ácido puede ser un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Dichos ácidos incluyen, pero no se limitan a ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido fosfórico (H_3PO_4), cloruro de hidrógeno (HCl), y bromuro de hidrógeno (HBr). Modalidades preferidas del catalizador ácido son el cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, donde el cloruro de hidrógeno es el catalizador ácido de mayor preferencia. El catalizador ácido puede introducirse mediante el burbujeo de un gas como HCl en la mezcla de reacción. El catalizador ácido puede generarse además *in situ* mediante la adición de un cloruro ácido como cloruro de tionilo o cloruro de acetilo a una mezcla que contiene alcohol antes de la adición del ácido ritalínico o clorhidrato de ácido ritalínico. En vista de la presente divulgación, aquellos con habilidad en el arte estarán familiarizados con estos y otros ácidos análogos capaces de catalizar la reacción de esterificación, pero que no interfieren químicamente con la reacción.

En una modalidad, el ácido ritalínico y catalizador ácido se agregan juntos en una relación de ácido ritalínico:catalizador ácido en un rango desde alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:9 equivalentes molares, preferentemente, desde alrededor de 1:2 hasta alrededor de 1:6 equivalentes molares. En otra modalidad, la relación de ácido ritalínico:catalizador ácido es alrededor de 1:1,1; 1:2, 1:3, 1:4, 1:4,5; 1:5, 1:5,5 o 1:6 equivalentes molares.

En otra modalidad, el clorhidrato de ácido ritalínico y catalizador ácido se agregan juntos en una relación de clorhidrato de ácido ritalínico:catalizador ácido en un rango desde alrededor de 1:0,1 hasta alrededor de 1:8 equivalentes molares, preferentemente, desde alrededor de 1:1,7 hasta alrededor de 1:5,2 equivalentes molares. En otra modalidad, la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:catalizador ácido es alrededor de 1:0,1; 1:1,7; 1:2,6; 1:3,4; 1:3,9; 1:4,3; 1:4,7 o 1:5,2 equivalentes molares.

En algunas modalidades, la mezcla de reacción puede incluir un co-solvente no reactivo adicional que no interfiere clínicamente con la reacción. En ciertas modalidades, el co-solvente se selecciona del grupo que consiste en acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos, y alcanos superiores, como alcanos lineales o ramificados C_{4-20} , preferentemente, alcanos lineales o ramificados C_{5-10} . Ejemplos no limitantes de co-solventes no reactivos incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, metil t-butil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, anisol, tolueno, xileno, heptanos y mezclas de los mismos. Ejemplos preferidos de co-solventes no reactivos incluyen acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, dibutil éter, anisol, tolueno, heptanos y mezclas de los mismos.

En una modalidad, el proceso de la presente invención comprende además la adición de un ortoéster a la mezcla de reacción. El ortoéster sirve para remover agua y cloruro de hidrógeno de la mezcla de reacción formando así una mezcla estable en la que no se forma agua adicional a partir de la reacción entre HCl y metanol. En algunas modalidades, el ortoéster está caracterizado por la fórmula $R^2C(OR^3)_3$ en la que R^2 puede ser hidrógeno o alquilo, preferentemente, hidrógeno o metilo y R^3 puede ser alquilo, haloalquilo, cicloalquilo,

arilo o aralquilo, y preferentemente, alquilo C_1 - C_4 . En una modalidad, el ortoéster es ortoformato de trimetilo. En otra modalidad, el ortoéster es ortoacetato de trimetilo.

En una modalidad, el ortoéster puede agregarse a la mezcla de reacción en una relación de ácido ritalínico:ortoéster en un rango desde alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:10 equivalentes molares, preferentemente desde alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:6 equivalentes molares, con mayor preferencia desde alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:4 equivalentes molares e incluso con mayor preferencia, desde alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:2,5 equivalentes molares. En otra modalidad, la relación de ácido ritalínico:ortoéster está en un rango desde alrededor de 1:1,8 hasta alrededor de 1:10 equivalentes molares, preferentemente desde alrededor de 1:1,8 hasta alrededor de 1:6 equivalentes molares, con mayor preferencia desde alrededor de 1:1,8 hasta alrededor de 1:4 equivalentes molares e incluso con mayor preferencia, desde alrededor de 1:1,8 hasta alrededor de 1:2,5 equivalentes molares. En otra modalidad, la relación de ácido ritalínico:ortoéster es alrededor de 1:1,1; 1:1,5; 1:2, 1:3, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:5,5; o 1:6 equivalentes molares.

En otra modalidad, el ortoéster puede agregarse a la mezcla de reacción en una relación de clorhidrato de ácido ritalínico:ortoéster en un rango desde alrededor de 1:0,1 hasta alrededor de 1:9 equivalentes molares, preferentemente, desde alrededor de 1:0,9 hasta alrededor de 1:5 equivalentes molares. En otra modalidad, la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:ortoéster es alrededor de 1:0,1, 1:1,3, 1:1,7, 1:2,6, 1:3,4, 1:3,9, 1:4,3, 1:4,7, o 1:5 equivalentes molares.

La cantidad de ortoéster está en proporción directa a la cantidad de catalizador de ácido libre, preferentemente HCl, al comienzo de la reacción. En una modalidad, el ortoéster puede agregarse a la mezcla de reacción en una relación de catalizador ácido:ortoéster en un rango desde alrededor de 1:0,8 hasta alrededor de 1:10 equivalentes molares, preferentemente, desde alrededor de 1:0,8 hasta alrededor de 2 equivalentes molares, con mayor preferencia desde alrededor de 1:0,8 hasta alrededor de 1:2 equivalentes molares. En otra modalidad, la relación de catalizador ácido:ortoéster es alrededor de 1:0,8; 1,1; 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o 1:6 equivalentes molares. En una modalidad, el ortoéster puede agregarse a la mezcla de reacción en una relación de HCl:ortoéster en un rango desde alrededor de 1:0,8 hasta alrededor de 1:10

equivalentes molares, preferentemente, desde alrededor de 1:0,8 hasta alrededor de 1:2 equivalentes molares. En otra modalidad, la relación de HCl:ortoéster es alrededor de 1:0,8; 1,1; 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5 o 1:6 equivalentes molares.

En la reacción de metilfenidato, la descomposición del cloruro de hidrógeno a cloruro de metilo y agua puede afectar la tasa de conversión. Para comprender mejor el proceso de descomposición, se monitoreó una solución de cloruro de hidrógeno metanólico recién preparada durante un periodo de 24 horas y el contenido de agua se determinó por titulación de Karl Fischer (ver FIGURA 1). Como se muestra en la FIGURA 1, luego de 72 horas a 60 °C, la cantidad de agua en una solución de 3,13 M de cloruro de hidrógeno en metanol fue 10,7 p% y la cantidad de agua en una solución de 1,57 M de cloruro de hidrógeno en metanol fue 7,7 p%. Se espera que este aumento en el contenido de agua provoque un drástico cambio en el equilibrio de vuelta hacia el ácido ritalínico. El efecto es más profundo a temperaturas más altas. En contraste, luego de 72 horas a 40°C, 4,9 p% de agua se formó en una solución de 3,13 M de cloruro de hidrógeno en metanol y 1,92 p% de agua se formó en una solución de 1,57 M de cloruro de hidrógeno en metanol. Además, luego de 72 horas a 25 °C, el contenido de agua fue 1,5 p% (3,13M) y 0,6% (1,57 M). Por lo tanto, según se demostró en la FIGURA 1, la cantidad de agua formada depende de la temperatura y concentración de cloruro de hidrógeno; a una temperatura más baja, una concentración de cloruro de hidrógeno más alta puede ser tolerada y a una concentración de cloruro de hidrógeno más baja, una mayor temperatura puede ser tolerada.

Debido a que se espera que el contenido de agua afecte el equilibrio de esterificación, se asumió que a 40°C, la reacción podría ser más lenta, pero debería avanzar a una tasa de conversión más alta comparada a una reacción a 60°C. Para probar esta hipótesis, se realizaron dos reacciones a 40°C y 60°C bajo condiciones de otras formas idénticas.

Como se muestra en la FIGURA 2, la reacción que se llevó a cabo a 60°C alcanzó una tasa máxima de conversión luego de alrededor de cinco horas. Luego de alrededor de cinco horas a 60°C, la tasa de conversión de la reacción de equilibrio se revirtió debido a que el metilfenidato estaba siendo hidrolizado a una tasa más rápida que la que estaba siendo formada. En contraste, la reacción que se llevó a cabo a 40°C resultó en una 99% de conversión que se mantuvo estable por al menos 50 horas. Según se discutió anteriormente,

la reacción llevada a cabo a 60°C resultó en la formación de más agua debido a la degradación del cloruro de hidrógeno en metanol (para formar agua y cloruro de metilo), resultando en un cambio en el equilibrio de la reacción más allá del producto deseado.

Debido a que la producción a una escala comercial puede implicar tiempos de proceso y espera prologados de hasta varios días, es altamente deseable usar un proceso que resulte en una mezcla de reacción que logre y retenga una alta tasa de conversión que permanezca estable cuando se lleva a cabo la reacción o el producto se deja en espera por un periodo de tiempo prolongado. Además, una alta tasa de conversión (por ejemplo > 98%) reduce la necesidad de pasos adicionales para purificar el producto. La adición del paso de purificación no sólo reduce el rendimiento sino además agrega pasos de procesos y tiempos, que pueden aumentar significativamente los costos cuando se realiza a gran escala.

La tasa de la reacción de esterificación depende de la temperatura de reacción y de la concentración de cloruro de hidrógeno; a mayores temperaturas y concentración de cloruro de hidrógeno más alta, la tasa de reacción aumenta. A la inversa, las reacciones de esterificación llevadas a cabo a temperaturas más bajas resultarán en una tasa de reacción más lenta.

A temperaturas más altas (>50 °C), la tasa de reacción es alta, pero la mezcla formada no es estable por un periodo prolongado de tiempo (por ejemplo, alrededor de 48 horas hasta alrededor de 144 horas), mientras que a temperaturas más bajas (<10 °C), la mezcla de reacción es estable por un periodo de tiempo prolongado, sin embargo avanza a una tasa de reacción muy baja.

Bajo condiciones preferidas de proceso, la tasa de reacción es lo suficientemente rápida para minimizar el tiempo de proceso mientras se mantiene la hidrólisis de éster a una tasa lo suficientemente baja para compensar potenciales retrasos del proceso.

En general, las condiciones de reacción incluyen hacer reaccionar a una temperatura menor que 45 °C, o menor que 43 °C, o menor que 42 °C, o menor que 40 °C. Las condiciones de reacción pueden incluir además una temperatura desde alrededor de 0 °C hasta menos que 45 °C, o desde alrededor 5 °C hasta menos que 45 °C, o desde alrededor 5 °C hasta alrededor de 40 °C, o desde alrededor 10 °C hasta menos que 45 °C, o desde alrededor 10 °C hasta alrededor de 43 °C, o desde alrededor 10 °C hasta alrededor de 40 °C, o desde alrededor 20 °C hasta menos que 45 °C, o desde alrededor 20 °C hasta alrededor de 43 °C, o

desde alrededor 20 °C hasta alrededor de 40 °C, o desde alrededor 10 °C hasta alrededor de 30 °C, o desde alrededor 20 °C hasta alrededor de 30 °C, o desde alrededor 30 °C hasta menos que 45 °C, o desde alrededor 30 °C hasta alrededor de 43 °C, o desde alrededor 30 °C hasta alrededor de 40 °C.

Como se ve en la FIGURA 1, la temperatura de reacción y la concentración de HCl están interrelacionadas. En una modalidad, la temperatura de reacción es desde alrededor de 5 °C hasta alrededor de 15 °C y la concentración de HCl es desde alrededor de 4 M hasta alrededor de 10 M, o desde alrededor de 5 °C hasta alrededor de 40 °C, y la concentración de HCl es desde alrededor de 1,3 M hasta alrededor de 10 M.

En otra modalidad, la temperatura de reacción es desde alrededor de 15 °C hasta alrededor de 25 °C y la concentración de HCl es desde alrededor de 3 M hasta alrededor de 8 M, o desde alrededor de 20 °C hasta alrededor de 40 °C, y la concentración de HCl es desde alrededor de 2 M hasta alrededor de 6 M.

En otra modalidad, la temperatura de reacción es desde alrededor de 25 °C hasta alrededor de 35 °C y la concentración de HCl es desde alrededor de 2 M hasta alrededor de 6 M, o desde alrededor de 10 °C hasta alrededor de 30 °C, y la concentración de HCl es desde alrededor de 3 M hasta alrededor de 10 M.

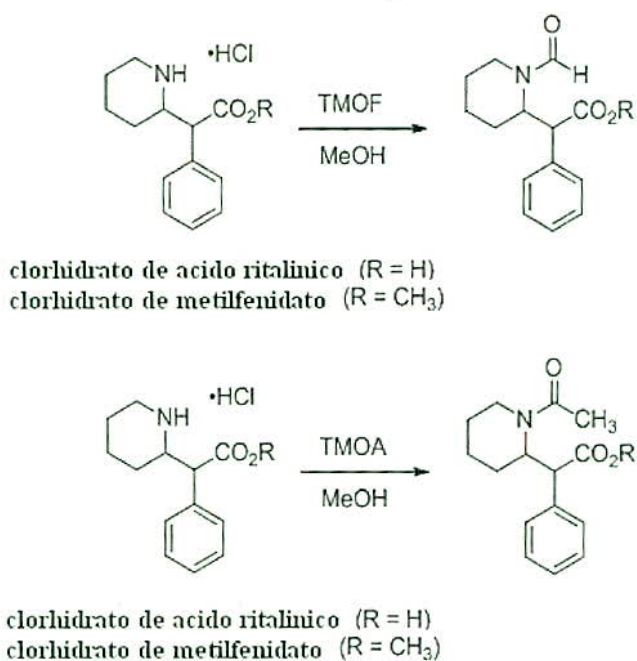
En otra modalidad, la temperatura de reacción es desde alrededor de 35 °C hasta alrededor de 45 °C y la concentración de HCl es desde alrededor de 1,3 M hasta alrededor de 5 M, o desde alrededor de 20 °C hasta alrededor de 30 °C, y la concentración de HCl es desde alrededor de 3 M hasta alrededor de 6 M.

En otra modalidad, la temperatura de reacción es desde alrededor de 30 °C hasta alrededor de 40 °C y la concentración de HCl es desde alrededor de 1,3 M hasta alrededor de 6 M, y preferentemente desde alrededor de 2 M hasta alrededor de 6 M.

La reacción puede avanzar por cualquier longitud de tiempo necesario para lograr la conversión del ácido ritalínico o sal del mismo a metilfenidato o sal del mismo. En una modalidad, la reacción avanza por alrededor de 0,5 hasta alrededor de 100 horas. En otra modalidad, la reacción avanza por alrededor de 4 hasta alrededor de 72 horas. En otra modalidad, la reacción avanza por alrededor de 6 hasta alrededor de 48 horas. En otra modalidad, la reacción avanza por alrededor de 15 hasta alrededor de 30 horas.

En otro aspecto de la invención, se ha determinado inesperadamente que la adición de un ortoéster al comienzo de la reacción de esterificación inhibe la conversión a metilfenidato. El ortoéster reaccionará no sólo con el agua que se forma sino también con el catalizador ácido. Por lo tanto, la adición de un ortoéster al comienzo de la reacción remueve el catalizador ácido de la reacción. La FIGURA 3 muestra los resultados de la adición de ortoformato de trimetilo al comienzo de la reacción cuando la reacción se lleva a cabo a (a) 40 °C versus (b) 60 °C. Según se demuestra, las reacciones con ortoformato de trimetilo agregado al comienzo de la reacción mostraron una conversión muy pequeña en cada temperatura y se generaron productos secundarios adicionales a 60 °C.

Esquema 4



Los productos secundarios generados en la esterificación del ácido ritalínico con ortoformato de trimetilo (TMOF) u ortoacetato de trimetilo (TMOA) se ilustran en el Esquema 4. El uso de una cantidad en exceso de ortoéster en relación a la cantidad de ácido ritalínico permitirá al ortoéster en exceso reaccionar ya sea con el metilfenidato formado (si se agrega el final de la reacción) o con el ácido ritalínico (si se agrega al comienzo de la

reacción). Los productos secundarios formados reducirán el rendimiento y pueden además resultar en la necesidad de pasos de purificación adicionales.

Para solucionar este problema, el ortoéster se agrega preferentemente luego que ha comenzado la reacción. En una modalidad, el ortoéster es agregado a la mezcla de reacción luego que la reacción ha avanzado por alrededor de 0,2 hasta alrededor de 50 horas. En otra modalidad, el ortoéster es agregado a la mezcla de reacción luego que la reacción ha avanzado por alrededor de 0,5 hasta alrededor de 25 horas. En otra modalidad, el ortoéster es agregado a la mezcla de reacción luego que la reacción ha avanzado por alrededor de 3 hasta alrededor de 20 horas y preferentemente, luego que la reacción ha avanzado por alrededor de 20 horas.

En ciertas modalidades, luego de la adición del ortoéster, se deja que la reacción avance por alrededor de 0,2 hasta alrededor de 120 horas o por alrededor de 0,5 horas hasta alrededor de 25 horas o por alrededor de 1,0 hasta alrededor de 20 horas o por alrededor de 3 horas hasta alrededor de 10 horas o por alrededor de 2 horas hasta alrededor de 24 horas.

En otra modalidad, el ortoéster se agrega a la mezcla de reacción luego que la reacción ha alcanzado alrededor de 90% de conversión o alrededor de 95% de conversión o alrededor de 98% de conversión o alrededor de 99% de conversión o alrededor de 99,1% de conversión para formar metilfenidato o la sal de metilfenidato. Los métodos para determinar la conversión porcentual de metilfenidato o la sal de metilfenidato son conocidos en el arte e incluyen por ejemplo, el uso de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Luego de la adición del ortoéster, la mezcla puede ser filtrada con pulido para remover cualquier particulado insoluble.

Luego del proceso de esterificación, el metilfenidato o sal de metilfenidato puede ser aislado de la mezcla de reacción mediante métodos convencionales conocidos en el arte en vista de esta divulgación. En algunas modalidades, la aislación del metilfenidato puede implicar la precipitación o cristalización del producto crudo. Esto puede lograrse mediante cualquier método conocido en el arte como, por ejemplo, al enfriar la mezcla de producto lo suficiente para precipitar el metilfenidato o sal de metilfenidato, o al agregar un solvente (es decir, un "anti-solvente") en el cual el metilfenidato o sal del mismo tiene menor solubilidad o mediante intercambio parcial o completo de metanol en la mezcla de producto con un solvente en el que el metilfenidato o sal tiene menor solubilidad o una combinación de dichos

métodos. Además, se pueden llevar a cabo pasos adicionales de purificación como por ejemplo, la recrystalización.

En una modalidad, el metilfenidato o sal del mismo es aislado de la mezcla de producto luego de la adición del ortoéster usando un intercambio de solvente parcial. En ciertas modalidades, el solvente (anti-solvente) se selecciona del grupo que consiste en acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos, y alcanos superiores, como alcanos lineales o ramificados C₄₋₂₀, preferentemente, alcanos lineales o ramificados C₅₋₁₀. Ejemplos no limitantes de solventes apropiados (anti-solventes) para intercambio de solventes incluyen etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, iso-butanol, t-amil alcohol, ciclopentanol, metil acetato, etil acetato, isopropil acetato, n-propil acetato, n-butil acetato, isobutil acetato, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, dietil éter, metil-t-butil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, anisol, tolueno, xileno, hexanos, heptanos, y mezclas de los mismos. Solventes preferidos incluyen etanol, isopropanol, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, dibutil éter, anisol, tolueno, heptanos y mezclas de los mismos. Luego de la adición de un solvente apropiado, todo o una parte del metanol restante puede ser removido de la mezcla de reacción. El metanol puede ser removido mediante destilación a presión atmosférica o bajo presión reducida. En una modalidad, el metanol es removido a presión atmosférica a alrededor de 70°C. En otra modalidad, el metanol es removido a presión reducida a alrededor de 40°C. El anti-solvente puede agregarse concurrentemente durante el proceso de destilación o luego que ya se ha removido una parte del metanol. El proceso de destilación puede llevarse a cabo una vez o repetidas veces o el producto puede ser aislado directamente luego de la adición del anti-solvente.

Una sal de metilfenidato presente en la mezcla de producto puede ser convertida a metilfenidato como base libre usando métodos convencionales conocidos en el arte. El metilfenidato como base libre puede por su parte convertirse a una sal farmacéuticamente aceptable de metilfenidato usando métodos convencionales conocidos en el arte.

El metilfenidato o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, elaborados mediante la presente invención, pueden administrarse a un individuo con necesidad de dicho

tratamiento mediante cualquier vía estándar incluyendo las vías oral, oromucosal, bucal, transdérmica, intranasal, sublingual, vaginal, rectal, parenteral, o vías tópicas. El metilfenidato y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, producidas de acuerdo con los procesos de la invención, pueden administrarse a individuos para tratar condiciones conocidas en el arte por ser tratables mediante la administración de metilfenidato o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo trastorno por déficit atencional con hiperactividad (ADHD) y narcolepsia. El metilfenidato y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden ser administrados en dosis y de acuerdo con regímenes de dosificación conocidos en el arte. Las dosis pueden variar desde alrededor de 0,01 mg hasta alrededor de 75 mg por día. En una modalidad, el metilfenidato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en una dosis de 5, 10 o 20 mg por día en una sola dosis o dosis divididas. En otra modalidad, se emplea un nivel de dosis que está en el rango de alrededor de 0,001 mg hasta alrededor de 10 mg por kg de peso corporal al día. Sin embargo, pueden ocurrir variaciones en las dosis dependiendo de la edad, peso y condición del individuo tratado, su respuesta individual al medicamento, el tipo de formulación farmacéutica y vía de administración elegida y el tiempo e intervalo durante el cual dicha administración se lleva a cabo. En algunos casos, los niveles de dosis bajo el límite inferior del rango mencionado anteriormente puede ser más que adecuado, mientras en otros casos, incluso dosis más grandes pueden emplearse sin causar ningún efecto secundario, siempre que dichas dosis más grandes sean divididas primero en varias dosis pequeñas para su administración durante el día.

El metilfenidato y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, preparados mediante la presente invención, pueden administrarse solas o en combinación con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables mediante una de las diversas vías de administración indicadas previamente. Con mayor particularidad, el metilfenidato y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden administrarse en cualquiera de una amplia variedad de formas de dosificación diferentes y estas pueden comprender cualquiera de los diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, parches transdérmicos, pastillas, troches, dulces duros, polvos, sprays, cremas, salves, supositorios, jaleas, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones

inyectables, elixires, jarabes, entre otras formas. Dichos vehículos pueden incluir diluyentes o agentes de relleno sólidos, medios acuosos estériles y diversos solventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones farmacéuticas orales pueden ser edulcoradas y/o saborizadas de manera adecuada. En general, el metilfenidato y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, están presente en dicha forma de dosificación en un nivel de concentración que varía desde alrededor de 5% hasta alrededor de 70% en peso.

El metilfenidato y sales farmacéuticamente aceptables del mismo preparados mediante la presente invención pueden administrarse en combinación con otro agente activo.

EJEMPLOS

Habiendo ahora descrito de manera general esta invención, la misma será comprendida mediante la referencia a los siguientes ejemplos que se proporcionan en la presente solamente para fines de ilustración y no están destinados a ser limitantes a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo 1

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

A 60,88 g de ácido dl-treo ritalínico se agregó metanol (200 mL) y HCl gaseoso (30,4 g, 3,0 eq) como la fuente de HCl. Luego de 20 horas a 41-42°C, la conversión determinada mediante HPLC fue 99,1%. Se agregó ortoformato de trimetilo (2,0 eq) en una porción. Luego de 3,5 horas a 41-42 °C y 19 horas a temperatura ambiente, el sobrenadante de la mezcla de reacción fue 0,34% agua medido por la titulación de Karl Fischer. La conversión determinada por HPLC fue 99,8%. La mezcla de producto fue destilada a 19,9–21,3 kPa (150-160 torr) mientras se agregaba simultáneamente isopropanol (200 mL). El punto de ebullición fue 37–39 °C mientras que la temperatura del recipiente fue 40–43 °C. Se obtuvo 190 mL de destilado durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 2°C por 30 minutos, se filtró y lavó con isopropanol (3 x 75 mL). El sólido a partir de la filtración

fue secado a 60 °C para proporcionar clorhidrato de dl-treo-metilfenidato como un sólido blanco (rendimiento: 68,99 g, 92,0%). El análisis por HPLC mostró una pureza de >99,9%. La mezcla de reacción resultante fue estable (mayor que 99% de conversión) por más de 50 horas.

Ejemplo 2

Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato usando el proceso del Ejemplo 1 a 20 °C en lugar de 41–42 °C. La mezcla de reacción resultante fue estable (mayor de 99% de conversión) por más de 6 días.

Ejemplo 3

Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato usando el proceso del Ejemplo 1 con 5 equivalentes de cloruro de hidrógeno en lugar de 3 equivalentes y a 20 °C en lugar de 41–42 °C. La mezcla de reacción resultante fue estable (mayor de 99% de conversión) por más de 6 días.

Ejemplo 4

Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato usando el proceso del Ejemplo 1 con 6 equivalentes de cloruro de hidrógeno en lugar de 3 equivalentes y a 20 °C en lugar de 41–42 °C. La mezcla de reacción resultante fue estable (mayor de 99% de conversión) por más de 6 días.

Ejemplo 5

Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato usando el proceso del Ejemplo 1 con 2 equivalentes de cloruro de hidrógeno en lugar de 3 equivalentes y a 30 °C en lugar de 41–42 °C. La mezcla de reacción resultante fue estable (mayor de 99% de conversión) por más de 6 días.

Ejemplo 6

Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato usando el proceso del Ejemplo 1 con 6 equivalentes de cloruro de hidrógeno en lugar de 3 equivalentes de hidrógeno y a 30 °C en

lugar de 41–42 °C. La mezcla de reacción resultante fue estable (mayor de 99% de conversión) por más de 6 días.

Ejemplo 7

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

Se cargó metanol seco (250 mL) con cloruro de hidrógeno gaseoso (33,85 g) a 20-25 °C. La solución fue diluida con metanol (50 mL) y se cargó con ácido dl-treo ritalínico (50,88 g, 4 eq). Luego de una agitación por 5 días a 19-20°C, la conversión determinada mediante HPLC fue 99,86%. Se agregó ortoformato de trimetilo (76 mL, 3 eq) y la reacción se calentó 2 horas a 40 °C. La destilación al vacío fue llevada a cabo a 19,9–26,7 kPa (150–200 torr), con una temperatura de recipiente de 38–42 °C. El destilado fue recolectado en tres fracciones, cargando 100 mL de isopropanol seco entre cada fracción. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C, se filtró y lavó con isopropanol (2 x 100 mL). El sólido blanco resultante se secó en un horno de secado al vacío a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar el clorhidrato de dl-treo-metilfenidato como un sólido cristalino blanco (rendimiento: 58,77 g, 93,9%; 99,98% de pureza mediante HPLC).

Ejemplo 8

Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato con cloruro de hidrógeno, ortoformato de trimetilo y tolueno como anti-solvente a 41-42 °C:

A 50,47 g de ácido dl-treo ritalínico se agregó metanol (200 mL) y HCl gaseoso (25,2 g, 3 eq) como la fuente de HCl. Luego de 20 horas a 41-42°C, la conversión mediante HPLC fue 99,1%. Se agregó ortoformato de trimetilo (2 eq) en una porción. Luego de 1 hora a 41-42°C, el sobrenadante fue 0,09% agua medido mediante titulación de Karl Fischer. La conversión determinada por HPLC fue 99,5%. La reacción se dejó bajo agitación una hora adicional a 41–42 °C. La mezcla de reacción se destiló a 29,3–30,6 kPa (220-230 torr) mientras se agregaba simultáneamente tolueno (200 mL). El punto de ebullición fue 37-39 °C mientras que la temperatura del recipiente fue 39-41 °C. Se obtuvo 210 mL de destilado durante 2,5 horas. El destilado fue 4,56:1 mol:mol (61:39 p%) metanol:tolueno mediante

análisis ^1H NMR. La mezcla de reacción se enfrió hasta 2°C por 1 hora, se filtró y lavó con tolueno (3 x 50 mL). El filtrado (344 mL total) fue bifásico, con alrededor de 10 mL de una capa inferior anaranjada. La capa superior fue tolueno con una traza de metanol mediante ^1H NMR. La capa inferior fue 5:1 mol:mol metanol:tolueno con trazas del producto. El sólido fue secado a 60°C para proporcionar un sólido blanco (51,09 g, 91,5 de rendimiento). El análisis por HPLC mostró una pureza de 99,8%. El filtrado (capa inferior) mostró 99,5:0,5 metilfenidato:ácido ritalínico con tolueno y otras trazas de impurezas.

Ejemplo 9

Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato con cloruro de acetilo/metanol a $42\text{--}44^\circ\text{C}$:

El cloruro de acetilo (137 mmol) se agregó en el metanol (35 mL). Se agregó ácido dl-treo ritalínico (10,0 g; 45,6 mmol) y la reacción se calentó a $42\text{--}44^\circ\text{C}$ por 20 horas. HPLC mostró $>99\%$ de conversión. La dilución con metanol, destilación y enfriamiento proporcionó 10,86 g (88%) de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato con 99,8% de pureza.

Ejemplo 10

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

Dos alícuotas de 10 mL de la mezcla de reacción del Ejemplo 1 se removieron luego de dos horas bajo calor. Las alícuotas se calentaron en un bloque de reacción en viales sellados. El primero fue un control a 40°C. El segundo se calentó a 55°C. Luego de 2 horas, la conversión del vial calentado hasta 40°C fue 87,6%; la conversión del vial calentado hasta 55°C fue 94,6%. Luego de 20 horas, la conversión del vial calentado hasta 40°C fue 99,5%; la conversión del vial calentado hasta 55°C fue 97,8%. El vial calentado hasta 55°C tuvo una acumulación de presión significativa (formación de MeCl) cuando se abrió luego de 20 horas. La Tabla 1 compara la conversión a metilfenidato para las reacciones llevadas a cabo a 40°C y 55°C. Según se muestra en la Tabla 1, la reacción a 55°C, aunque inicialmente más rápida, resultó en una conversión máxima menor que la reacción llevada a cabo a 40°C luego de 20 horas.

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

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

Ejemplo 11

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

Se preparó una solución de HCl metanólico 4,6 M mediante la adición de HCl gaseoso en metanol proporcionando una solución stock con 17,55 p% de HCl y 0,06 p% de agua medido por titulación de Karl Fischer. Se cargaron cuatro viales de 20 mL con 12 mL de esta solución stock. Se cargaron dos viales con 4,04 g (0,184 mol) de ácido ritalínico y se usaron dos viales como blancos. Un vial con ácido ritalínico y un blanco se calentaron hasta 40 °C y

los otros dos viales se calentaron hasta 60 °C. Como se muestra en la FIGURA 2, la reacción a 60 °C, aunque más rápida, resultó en una conversión máxima más baja que la reacción a 40 °C. Mediante HPLC, la reacción a 60 °C alcanzó una máxima conversión de alrededor de 98,5% luego de alrededor de 9 horas. Luego, la conversión cayó debido a una mayor hidrólisis de éster, hasta alrededor de 94% luego de 48 horas. La reacción a 40°C alcanzó una conversión máxima de alrededor de 99,6% luego de 24 horas y mostró sólo hidrólisis de éster mínima durante las siguientes 24 horas, finalizando con 99,5% de conversión

Ejemplo 12

Efecto de la adición de ortoformato de trimetilo al comienzo de la reacción:

Se preparó una solución de HCl metanólico 4,6 M mediante la adición de HCl gaseoso en metanol proporcionando una solución stock con 17,55 p% de HCl y 0,06 p% de agua medido por titulación de Karl Fischer. Se cargaron cuatro viales de 20 mL con 8 mL de esta solución stock. Se cargaron dos viales con 2,69 g (0,123 mol) de ácido ritalínico y se usaron dos viales como blancos. Un vial con ácido ritalínico y un blanco se calentaron a 40°C y los otros dos viales se calentaron hasta 60°C. Como se muestra en la FIGURA 3, las reacciones con ortoformato de trimetilo agregado al comienzo de la reacción mostraron muy poca conversión en cada temperatura. La pequeña cantidad de conversión puede haber ocurrido en el corto periodo de tiempo antes de la adición del ortoformato de trimetilo. Se observó una reacción secundaria no deseada, la reacción del ácido ritalínico y metilfenidato con ortoformato de trimetilo para formar formamidas, especialmente en la reacción a 60 °C.

Ejemplo 13

Efecto de la adición de ortoformato de trimetilo al comienzo de la reacción:

La adición de ortoformato de trimetilo (TMOF) al comienzo de la reacción fue evaluada con 1,25, 2,5 y 5,0 equivalentes de TMOF en base a la cantidad de ácido ritalínico. Se agregó ortoformato de trimetilo a una mezcla de reacción que comprende 2,1 equivalentes de HCl (concentración a 3 mL/g) y una temperatura de 40 °C. Como se ve en la Tabla 2, luego de 24 horas, la conversión fue 64% usando 1,25 equivalentes de TMOF y 8% para ambos equivalentes de 2,5 y 5,0 de TMOF. Los resultados mostraron que la adición de TMOF al comienzo de la reacción condujo a una drástica inhibición de la reacción de esterificación. Lo anterior indicó que el HCl estaba reaccionando con el TMOF resultando en una pérdida de HCl como un reactivo en la reacción. Con menos HCl presente, la reacción de esterificación se ralentizó considerablemente.

Tabla 2. Conversión a metilfenidato con ortoformato de trimetilo agregado al comienzo de la reacción

eq. TMOF	Conversion después de 24 h
0	>95%
1.25	64%
2.5	8%
5.0	8%

Ejemplo 14

Síntesis de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato con cloruro de hidrógeno, ortoacetato de trimetilo e isopropanol como anti-solvente con filtración con pulido.

Se cargó metanol seco (234,6 mL) con cloruro de hidrógeno (26,74 g). La solución se diluyó con metanol (85,5 mL) y se cargó con 53,61 g de ácido dl-treo ritalínico (3 equivalentes de HCl en 6 volúmenes de metanol). Luego de una agitación por 21,5 horas a 40 °C, la conversión determinada mediante HPLC fue >99,00%. Se cargó ortoacetato de trimetilo (61,5 mL, 2 eq) durante diez minutos y se logró una disolución completa en 5

minutos. Luego de dos horas de agitación a 40°C, la mezcla fue filtrada con pulido, se lavó con 30 mL de metanol y se cargó de vuelta en un recipiente de reacción limpio. HPLC mostró 99,35% de conversión. La destilación al vacío se llevó a cabo durante 3,5 horas a 19,9 kPa (150 torr), con una temperatura de recipiente de 38-42°C. El destilado se recolectó en tres fracciones, cargando 107 mL de isopropanol entre cada fracción. Luego de la agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 2-5 °C por 60 minutos, se filtró y se lavó con isopropanol (2 x 100 mL). El material se secó a 60 °C en un horno al vacío por 2,5 horas para proporcionar un sólido cristalino blanco de clorhidrato de dl-treo-metilfenidato (61,09 g, 92,6%, 99,90% de pureza mediante HPLC).

Ejemplo 15

Síntesis de clorhidrato de d-treo-metilfenidato con cloruro de hidrógeno, ortoformato de trimetilo e isopropanol como anti-solvente:

Se cargó metanol seco (200 mL) con cloruro de hidrógeno (13,6 g, 373 mmol, 2,2 eq) a 20-25 °C durante 15 minutos. A esta solución se agregó clorhidrato de ácido d-treo ritalínico (43,2 g, 169 mmol, 1,0 eq) en una parte, seguido de metanol adicional (23 mL, 6 volúmenes de metanol total en base a base libre). La reacción se calentó a 35°C por 27 horas, en cuyo tiempo la conversión por HPLC fue 98,81%. Luego de 28 h, se agregó ortoformato de trimetilo (40,7 mL, 372 mmol, 2,2 eq) y la reacción se dejó bajo agitación 1 hora a 40 °C. La mezcla de reacción fue destilada *in vacuo* (se recolectaron 119 mL de destilado) y se agregó isopropanol (100 mL). La mezcla de reacción fue destilada adicionalmente (se recolectó 65 mL de destilado) y se agregó isopropanol (95 mL). La mezcla de reacción fue destilada adicionalmente (se recolectó 25 mL de destilado) y se enfrió a temperatura ambiente. Luego de la agitación a temperatura ambiente por 3 días, la pasta acuosa se enfrió hasta 2 °C, se filtró, lavó con isopropanol frío (<10 °C), (2 x 100 mL), y se secó para proporcionar d-treo-metilfenidato HCl enantiopuro como un sólido blanco (rendimiento: 43,19 g, 94,7%, pureza: 99,73% mediante HPLC).

Ahora, habiendo descrito totalmente esta invención, aquellos con habilidad en el arte comprenderán que la misma puede llevarse a cabo dentro de un rango amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar el ámbito de la invención o cualquier modalidad de la misma. Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en la presente se incorporan completamente mediante referencia en la presente en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de metilfenidato o una sal del mismo, que comprende:
hacer reaccionar:
 - (a) ácido ritalínico o una sal del mismo; y
 - (b) metanol;
 - (c) en presencia de un catalizador ácido;en una mezcla de reacción a una temperatura de reacción menor a 45°C para obtener una mezcla de producto que comprende metilfenidato o una sal del mismo.
2. El método de la reivindicación 1, donde la sal del ácido ritalínico es clorhidrato de ácido treo ritalínico.
3. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde la sal de metilfenidato es clorhidrato de treo-metilfenidato.
4. El método de cualquiera de reivindicaciones anteriores, donde el catalizador ácido es un ácido orgánico o un ácido inorgánico.
5. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el catalizador ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido sulfúrico (H₂SO₄), ácido fosfórico (H₃PO₄), cloruro de hidrógeno (HCl), y bromuro de hidrógeno (HBr).
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el catalizador ácido es el cloruro de hidrógeno.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la temperatura de reacción es menor de 43°C, preferentemente menor de 42°C, y con mayor preferencia, menor de 40°C.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es desde alrededor de 10°C hasta alrededor de 45°C, o desde alrededor de 10°C hasta alrededor de 43°C, o desde alrededor de 10°C hasta alrededor de 42°C, o desde alrededor de 10°C hasta alrededor de 40°C.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es desde alrededor de 20 °C hasta alrededor de 45°C, o desde alrededor de 20 °C hasta alrededor de 43°C, o desde alrededor de 20 °C hasta alrededor de 42°C, o

- desde alrededor de 20 °C alrededor de 40°C, o desde alrededor de 20°C hasta alrededor de 30°C.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es desde alrededor de 30 °C hasta alrededor de 45°C, o desde alrededor de 30 °C hasta alrededor de 43°C, o desde alrededor de 30 °C hasta alrededor de 42°C, o desde alrededor de 30 °C hasta alrededor de 40°C.
 11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la temperatura de reacción es desde alrededor de 35 °C hasta alrededor de 45°C, o desde alrededor de 35 °C hasta alrededor de 43°C, o desde alrededor de 35 °C hasta alrededor de 42°C, o desde alrededor de 35 °C hasta alrededor de 40°C.
 12. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación de ácido ritalínico:metanol es alrededor de 1:10 hasta alrededor de 1:100 equivalentes molares, preferentemente, desde alrededor de 1:10 hasta alrededor de 1:55 de equivalentes molares, y con mayor preferencia, desde alrededor de 1:10 hasta alrededor de 1:38 equivalentes molares.
 13. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación de ácido ritalínico:metanol es desde alrededor de 1:20 hasta alrededor de 1:100 equivalentes molares, preferentemente, desde alrededor de 1:20 hasta alrededor de 1:55 equivalentes molares, y con mayor preferencia, desde alrededor de 1:20 hasta alrededor de 1:38 equivalentes molares.
 14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:metanol es alrededor de 1:9 hasta alrededor de 1:86 equivalentes molares, preferentemente, desde alrededor de 1:9 hasta alrededor de 1:47 equivalentes molares, y con mayor preferencia, desde alrededor de 1:17 hasta alrededor de 1:33 equivalentes molares.
 15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la relación de ácido ritalínico:catalizador ácido es alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:9 equivalentes molares, preferentemente desde alrededor de 1:2 hasta alrededor de 1:6 equivalentes molares.

16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y 14, donde la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:catalizador ácido es alrededor de 1:0,1 hasta alrededor de 1:8 equivalentes molares, preferentemente desde alrededor de 1:1,7 hasta alrededor de 1:5,2 equivalentes molares.
17. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además:
(d) agregar, luego del comienzo de dicha reacción, un ortoéster de la fórmula
$$R^2C(OR^3)_3,$$
donde
 R^2 es hidrógeno o alquilo: y
 R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo y aralquilo.
18. El método de la reivindicación 17, donde R^3 es metilo.
19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18, donde el ortoéster es ortoformato de trimetilo.
20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18, donde el ortoéster es ortoacetato de trimetilo.
21. El método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha reacción ocurre en presencia de un co-solvente.
22. El método de la reivindicación 21, donde el co-solvente se selecciona del grupo que consiste en acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos y alcanos C_{4-20} lineales o ramificados.
23. El método de las reivindicaciones 21 o 22, donde el co-solvente se selecciona del grupo que consiste en acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de n-butilo, acetato de isobutilo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, dietiléter, metil t-butil éter, dibutil éter, ciclopentil metil éter, anisol, tolueno, xileno, hexanos, heptanos y mezclas de los mismos.
24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, donde el ortoéster se agrega luego de alrededor de 95% de conversión del ácido ritalínico o sal del mismo a metilfenidato o sal del mismo.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, donde el ortoéster se agrega luego de 98% de conversión del ácido ritalínico o sal del mismo a metilfenidato o sal del mismo.
26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 23, donde el ortoéster se agrega luego de 99% de conversión del ácido ritalínico o sal del mismo a metilfenidato o sal del mismo.
27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es desde alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:10 equivalentes molares, preferentemente desde alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:6 equivalentes molares, con mayor preferencia desde alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:4 equivalentes molares e incluso con mayor preferencia, desde alrededor de 1:1,1 hasta alrededor de 1:2,5 equivalentes molares.
28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, donde la relación de ácido ritalínico:ortoéster es desde alrededor de 1:1,8 hasta alrededor de 1:10 equivalentes molares, preferentemente desde alrededor de 1:1,8 hasta alrededor de 1:6 equivalentes molares, con mayor preferencia desde alrededor de 1:1,8 hasta alrededor de 1:4 equivalentes molares e incluso con mayor preferencia, desde alrededor de 1:1,8 hasta alrededor de 1:2,5 equivalentes molares.
29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, donde la relación de clorhidrato de ácido ritalínico:ortoéster es desde alrededor de 1:0,1 hasta alrededor de 1:9 equivalentes molares, preferentemente desde alrededor de 1:0,9 hasta alrededor de 1:5 equivalentes molares.
30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, donde el catalizador ácido es HCl y donde la relación de HCl:ortoéster es desde alrededor de 1:0,8 hasta alrededor de 1:10 equivalentes molares.
31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 17 a 26, donde el catalizador ácido es HCl y donde la relación de HCl:ortoéster es desde alrededor de 1:0,8 hasta alrededor de 1:2 equivalentes molares.
32. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde comprende además el paso de aislar dicho metilfenidato o sal del mismo a partir de la mezcla de producto.

33. El método de la reivindicación 32, donde dicho paso de aislación se lleva a cabo al (i) enfriar la mezcla de producto, (ii) agregar un solvente en el que el metilfenidato o sal de metilfenidato tiene una solubilidad reducida para la mezcla de producto, (iii) remover al menos una parte del metanol de la mezcla de producto, (iv) agregar una semilla de cristalización a la mezcla de producto, o (v) mediante una combinación de cualquiera de (i) a (iv).
34. El método de la reivindicación 33, donde dicho paso de aislación comprende agregar un solvente en el que el metilfenidato o sal del mismo tiene una menor solubilidad para la mezcla de producto de manera de hacer que el metilfenidato o sal del mismo se precipiten de la solución.
35. El método de la reivindicación 34, donde el solvente se selecciona del grupo que consiste en acetatos, cetonas, éteres, solventes aromáticos y alcanos C_{4-20} lineales o ramificados.
36. El método de las reivindicaciones 34 o 35, donde dicho solvente se selecciona del grupo que consiste en etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, t-amil alcohol, ciclopentanol, metil acetato, etil acetato, n-propil acetato, isopropil acetato, n-butyl acetato, isobutyl acetato, acetona, metil etil cetona, metil isobutyl cetona, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, dietil éter, metil-t-butyl éter, dibutyl éter, ciclopentil metil éter, anisol, tolueno, xileno, hexanos, heptanos, y mezclas de los mismos.
37. El método de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, que comprende además: remover al menos una parte del metanol desde la mezcla de producto simultáneamente con la adición de dicho solvente.
38. El método de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, que comprende además: remover al menos una parte del metanol desde la mezcla de producto antes de la adición de dicho solvente.
39. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la temperatura de reacción es desde alrededor de 15 °C hasta alrededor de 25 °C, y la concentración de HCl es desde alrededor de 3 M hasta alrededor de 8 M; o la temperatura de reacción es desde alrededor de 20 °C hasta alrededor de 40 °C, y la concentración de HCl es desde

alrededor de 2 M hasta alrededor de 6 M; o la temperatura de reacción es desde alrededor de 25 °C hasta alrededor de 35 °C, y la concentración de HCl es desde alrededor de 2 M hasta alrededor de 6 M; o la temperatura de reacción es desde alrededor de 10 °C hasta alrededor de 30 °C, y la concentración de HCl es desde alrededor de 3 M hasta alrededor de 10 M; o la temperatura de reacción es desde alrededor de 35 °C hasta alrededor de 45 °C, y la concentración de HCl es desde alrededor de 1.3 M hasta alrededor de 5 M; o la temperatura de reacción es desde alrededor de 20 °C hasta alrededor de 30 °C, y la concentración de HCl es desde alrededor de 3 M hasta alrededor de 6 M, o la temperatura de reacción es desde alrededor de 30 °C hasta alrededor de 40 °C, y la concentración de HCl es desde alrededor de 1.3 M hasta alrededor de 6 M, y preferentemente desde alrededor de 2 M hasta alrededor de 6 M.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

La presente invención describe un proceso para la preparación de clorhidrato de metilfenidato. El proceso implica la esterificación del ácido ritalínico y metanol en presencia de un catalizador ácido a una baja temperatura. El proceso puede involucrar opcionalmente la adición de un ortoéster.

FIGURA 1

Entrada	Tiempo (h)	1,57 M			3,13 M		
		25°C	40°C	60°C	25°C	40°C	60°C
1	0	0,57	0,57	0,57	0,58	0,58	0,58
2	24	0,34	1,04	4,68	1,05	3,01	8,64
3	48	0,6	1,65	7,69	1,62	4,27	9,95
4	72	0,59	1,92	7,74	1,51	4,92	10,71

FIGURA 2

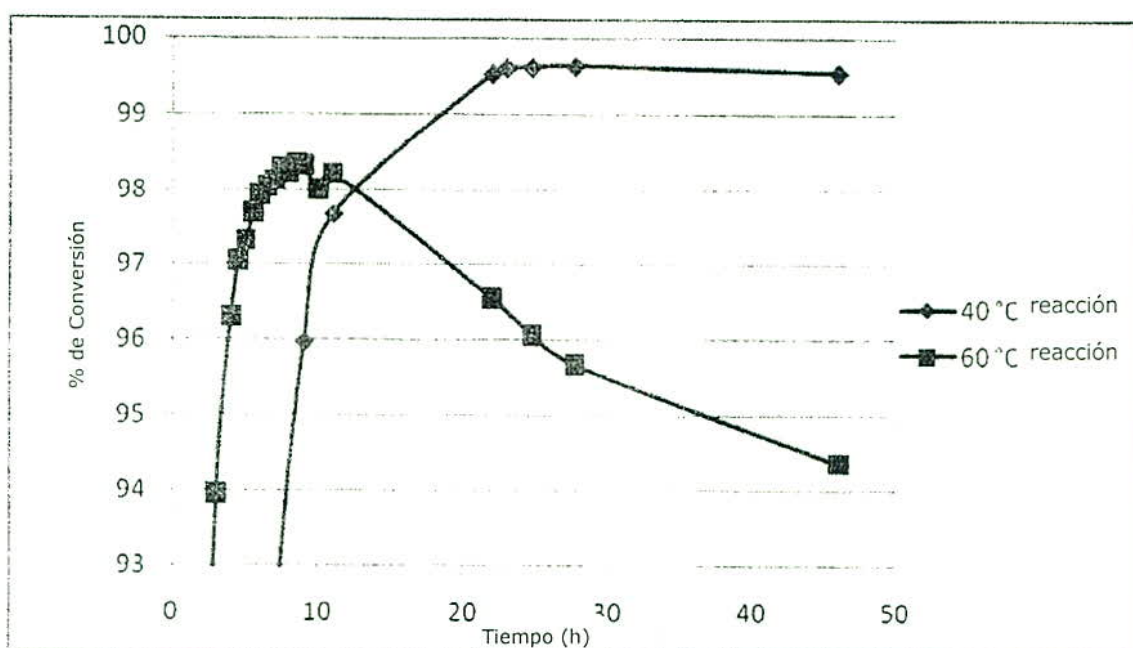


FIGURA 3a

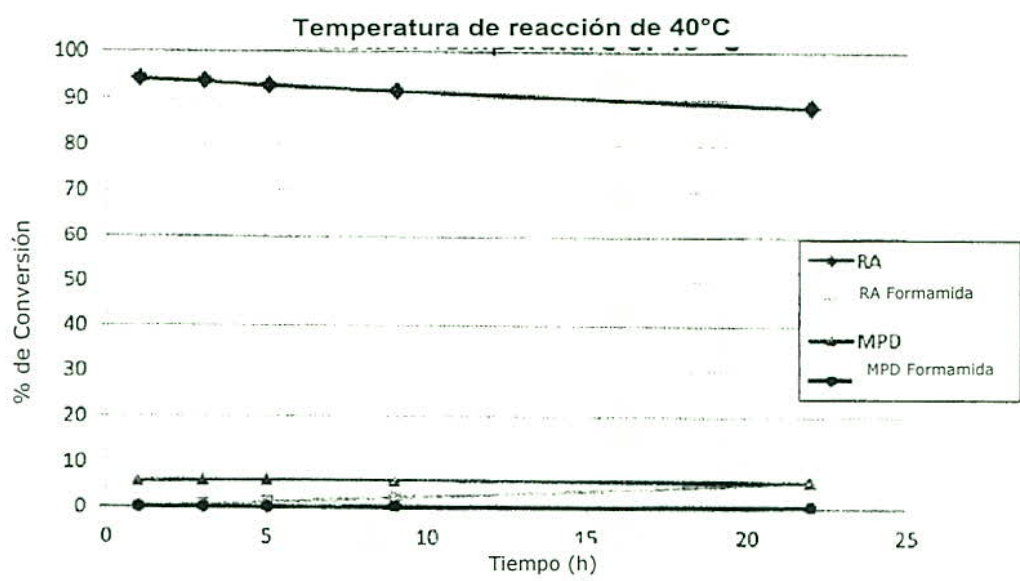
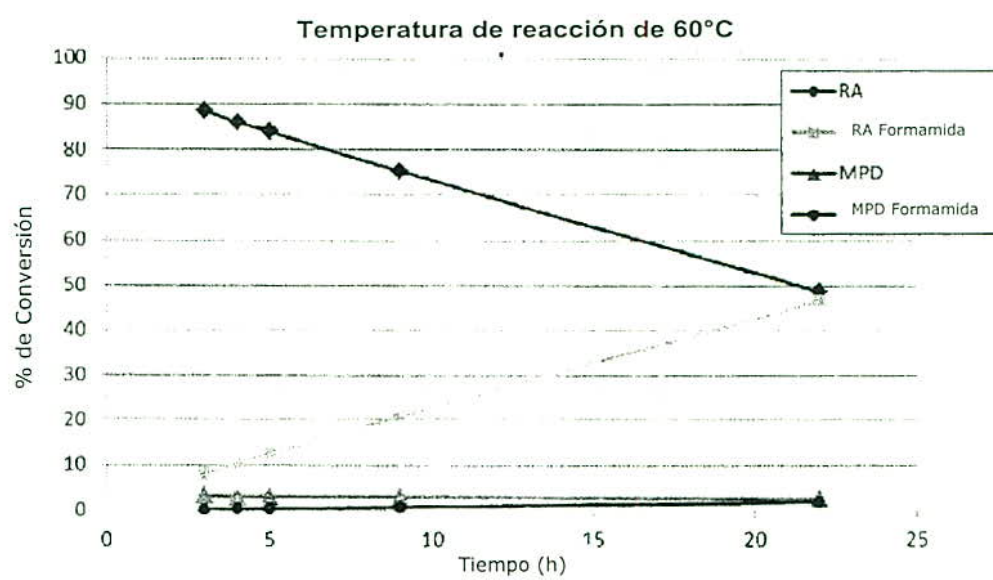


FIGURA 3b



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2011/003140

International filing date (day/month/year)
16.12.2011

Priority date (day/month/year)
17.12.2010

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D211/34

Applicant
RHODES TECHNOLOGIES

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Duval, Eric

Telephone No. +31 70 340-9518



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2011/003140

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2011/003140

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-39</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-39</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-39</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Prior art

Reference is made to the following documents:

- D1 US 2010/179327 A1 (HAAR JR JOSEPH P [US] ET AL) 15 July 2010 (2010-07-15) cited in the application
- D2 PRASHAD M ET AL: "Enzymatic resolution of (+/-)-threo-methylphenidate", TETRAHEDRON ASYMMETRY, vol. 9, no. 12, 1998, pages 2133-2136, XP004131327, cited in the application
- D3 DEUTSCH H M ET AL: "Synthesis and Pharmacology of Potential Cocaine Antagonists. 2. Structure-Activity Relationship Studies of Aromatic Ring-Substituted Methylphenidate Analogs", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 39, 1996, pages 1201-1209, XP000602079

2 Novelty

D1 discloses (cf. pages 6-8, examples) a process comprising the esterification of ritalinic acid into methylphenidate (ritalin) using methanol, hydrochloric acid and a water sequestrant such as an orthoester, at reflux temperature.

D2 discloses (cf. page 2136) a process comprising the esterification of ritalinic acid into methylphenidate using methanol and hydrochloric acid at 45-50 °C.

Neither D1 nor D2 shows an esterification process carried out at a temperature below 45 °C.

D3 discloses (cf. page 1203, scheme 1; page 1207, compound 1k) a process comprising the esterification of substituted ritalinic acid analogs into methylphenidate analogs using methanol and thionyl chloride at room temperature. Thionyl chloride added to methanol is generally known and used as a source of hydrochloric acid.

The esterification of ritalinic acid is not shown in D3.

The subject-matter of claims 1-39 is thus novel.

3 Inventive step

D1 is regarded as being the prior art closest to the subject-matter of claim 1, because it also aims at improving the yield through a reduction of the content of water in the reaction.

D1 discloses (cf. pages 6-8, examples) a process comprising the esterification of ritalinic acid into methylphenidate (ritalin) using methanol, hydrochloric acid and a water sequestrant such as an orthoester, at reflux temperature.

D2 does not show an esterification process carried out at a temperature below 45 °C.

The application has credibly demonstrated that a lower temperature leads to a decrease in the formation of water by reaction of the acid with the methanol, a shifting of the equilibrium away from the hydrolysis of the ester back to the acid and consequently a higher yield (page 12; pages 16-17; figures 1 and 2).

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of an improved process for the preparation of methylphenidate.

The solution proposed in claim 1 of the present application can be considered to involve an inventive step (Article 33(3) PCT): the effect of the lowering of the temperature on yields is unexpected. Though D3 discloses a room temperature esterification process on closely related analogs, its effect on yields and water content is not shown.

4 Industrial applicability

The subject-matter of claims 1-39 is industrially applicable.

Re Item VI

Certain documents cited

The following document discloses (cf. page 6, example II) a process comprising the esterification of ritalinic acid into methylphenidate using methanol and thionyl chloride at room temperature. Thionyl chloride added to methanol is generally known and used as a source of hydrochloric acid. Said document thus anticipates the subject-matter of claims 1-16, 32-36, 38, 39. The priority of the present application has however not been considered.

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/IB2011/003140

Application No	Publication date	Filing date	Priority date (<i>valid claim</i>)
Patent No	(<i>day/month/year</i>)	(<i>day/month/year</i>)	(<i>day/month/year</i>)
WO2011/067783	09.06.2011	30.11.2010	01.12.2009

Re Item VIII

Certain observations on the international application

The use of the vague term "about" renders claims 8-16, 24, 27-31, 39 unclear (Article 6 PCT)

The statement relating to the incorporation by reference of the cited documents (cf. description, page 31) does not comply with the requirements of Article 5 PCT, because the patent specification should, regarding the essential features of the invention, be self-contained, that is, capable of being understood without reference to any other document.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

CAVELIER**ABOGADOS**

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

20340

REPRESENTACION**REPRESENTATION**

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

RHODES TECHNOLOGIES

domiciliado (s) 498 Washington Street, Coventry, Rhode
en/of Island 02816, Estados Unidos de
América

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial e Intelectual, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial and Intellectual Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and

extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21ST JUNE 2013

En/in COVINGTON, RE

Por/by Randy Shamblen, President

Firma/Signature



E. S. D.

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

ASSIGNMENT

I, **C. Frederick M. HUNTLEY**, a citizen of the United States of America, residing at 250 Howland Rd., East Greenwich, RI 02818;

I, **Erik Wayne KATAISTO**, a citizen of the United States of America, residing at 125 Providence St., #S408, West Warwick, RI 02893;

I, **Knicholaus Dudley LA LUMIERE**, a citizen of the United States of America, residing at 600 Meridian Street Ext, Apartment #1102, Groton, Connecticut 06340; and

I, **Helge Alfred REISCH**, a citizen of Germany, residing at 36 Wells Street, Westerly, RI 02891;

and each of us, if more than one person is identified above (hereinafter "ASSIGNOR"), in consideration of the sum of Ten Dollars (\$10.00), or the equivalent thereof, and other good and valuable consideration, the sufficiency of which and receipt of which are hereby acknowledged, paid to ASSIGNOR by

RHODES TECHNOLOGIES

a General Partnership organized under the laws of Delaware, located at 498 Washington Street, Coventry, Rhode Island 02816 (hereinafter "ASSIGNEE"), do hereby sell and assign to said ASSIGNEE, its successors and assigns, the below indicated right, title, and interest, **throughout the world**, in and to my Invention entitled:

LOW-TEMPERATURE SYNTHESIS OF METHYLPHENIDATE HYDROCHLORIDE

invented by me and described in the specification bearing the above Attorney Docket No. and title filed in the United States (Application No. 61/424,424, filed December 17, 2010), and all patents, divisions, reissues, continuations and any extensions thereof and rights of priority therein, and all applications for industrial property protection including, without limitation, all applications for patents, utility models, inventor's certificates and designs and rights of priority therein that may be filed for said Invention in any country, and including the right to claim the same priority rights from any previously filed applications under the International Agreement for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement, or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; said interest being my entire ownership interest in the same, to be held and enjoyed by said ASSIGNEE, its successors, assigns, or other legal representatives, to the full end of the term thereof, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by me if this Assignment and sale had not been made.

And for the consideration aforesaid, I hereby covenant and agree to and with said ASSIGNEE, its successors and assigns, that whenever ASSIGNEE, its counsel or representative, or the counsel or representative of its successors or assigns, shall advise that an amendment to, or a division of, or any other proceeding or action in connection with an application concerning said Invention, including interference proceedings, is lawful and desirable, or that a reissue or continuation or

extension of such application or patent issuing therefrom is lawful and desirable, I will sign all papers and drawings, take all rightful oaths and affidavits, and do all acts necessary or required to be done for the procurement or enforcement of all lawful rights associated with the Invention, or for the reissue or continuation or extension of the same, will do all acts necessary or required to secure in said ASSIGNEE, its successors or assigns, the title to and full benefit of all rights hereby assigned, without charge to said ASSIGNEE or its successors or assigns, but at its or their expense; and I hereby appoint every present or future officer of said ASSIGNEE as my agent to sign all such papers and to do all such necessary acts on my behalf, to the fullest extent permitted by law.

And I hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks and any other granting authority to issue any Letters Patent or other evidence or forms of industrial property protection resulting from said Invention and application(s) concerning same to said ASSIGNEE, its successors or assigns.

I hereby grant my attorney or agent identified above power to insert in this Assignment any further identification that may be necessary or desirable in order to comply with the rules of the United States Patent and Trademark Office or any other patent office for recordation of this document.

This Assignment shall have an effective date corresponding to the last date of execution.

I hereby represent that I have the full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict with this Assignment.

I declare under penalty of perjury under the laws of the United States of America, and under penalty of the laws of any other jurisdiction before which this document may be presented, that I have signed this document as my own free act and that all of the foregoing is true and correct.

Dated: <u>15 APR 2011</u>	<u>C. Frederick M. Huntley</u> C. Frederick M. HUNTLEY, Inventor
Dated: <u>15 APR 2011</u>	<u>Erik Wayne Kataisto</u> Erik Wayne KATAISTO, Inventor
Dated: <u>18 APR 2011</u>	<u>Nicholaus H. La Lamiere</u> Knicholaus Dudley LA LAMIERE, Inventor
Dated: <u>04/15/2011</u>	<u>Helge Alfred Reisch</u> Helge Alfred REISCH, Inventor

**No. de expediente de abogado: 1861.2970000/JMC/SLE
CESIÓN**

Yo, **C. Frederick M. HUNTLEY**, ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en 250 Howland Rd., East Greenwich, RI 02818;

Yo, **Erik Wayne KATAISTO**, ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en 125 Providence St., #S408, West Warwick, RI 02893;

Yo, **Knicholaus Dudley LA LUMIERE**, ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en 600 Meridian Street Ext, Apartamento #1102, Groton, Connecticut 06340; y

Yo, **Helge Alfred REISCH**, ciudadano de Alemania, residente en 36 Wells Street, Westerly, RI 02891;

y cada uno de nosotros, si más de una persona se identifica arriba (en adelante "CEDENTE"), por contraprestación de la suma de Diez Dólares (\$10.00), o el equivalente de la misma, y otra contraprestación válida y onerosa, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por la presente, pagadas al CEDENTE por

RHODES TECHNOLOGIES

una Sociedad Colectiva organizada bajo las leyes de Delaware, ubicada en 498 Washington Street, Coventry, Rhode Island 02816 (en adelante "CESIONARIO"), por la presente vendemos y cedemos a dicho CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, el derecho, título e interés indicado a continuación, **alrededor del mundo**, en relación a mi Invención titulada:

SÍNTESIS A BAJA TEMPERATURA DE CLORHIDRATO DE METILFENIDATO

inventada por mí y descrita en la descripción de la invención identificada con el No. de Expediente de Abogado arriba mencionado y en el título presentado en los Estados Unidos (Solicitud No. 61/424,424, presentada el 17 de diciembre de 2010), y todas las patentes, divisiones, reemisiones, continuaciones y cualquier extensión de las mismas y derechos de prioridad sobre las mismas, y todas las solicitudes para la protección de propiedad industrial incluyendo, mas no limitado a, todas las solicitudes para patentes, modelos de utilidad, certificados de inventor, y diseños y derechos de prioridad sobre las mismas que puedan presentarse para dicha Invención en cualquier país, e incluyendo el derecho a reivindicar los

mismos derechos de prioridad de cualquier solicitud anteriormente presentada bajo el Acuerdo Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, o cualquier otro acuerdo internacional, o las leyes nacionales del país en el cual se presente cualquiera de estas solicitudes, según sea aplicable; dicho interés siendo la totalidad de mi participación en la misma, a ser obtenido y disfrutado por dicho CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales, hasta el final del término del mismo, tan plena y completamente como los mismos habrían sido obtenidos y disfrutados por mí si no hubiese ocurrido la presente Cesión y venta.

Y por la contraprestación mencionada, por la presente pacto y acuerdo con dicho CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, que siempre que el CESIONARIO, su abogado o representante, o el abogado o representante de sus sucesores o cesionarios, aconsejen que es lícito y deseable realizar una modificación a, o una división de, o cualquier otro procedimiento o acto en relación con una solicitud relacionada con dicha Invención, incluyendo procedimientos de infracción y validez, o que una reemisión o continuación o extensión de dicha solicitud o patente otorgada de las mismas es lícita y deseable, firmaré todos los documentos y dibujos, ejecutaré todo juramento y declaración jurada, y realizaré todos los actos necesarios o requeridos para la adquisición o ejecución de todos los derechos legales asociados a la Invención, o para la reemisión o continuación o extensión de la misma, realizaré todos los actos necesarios o requeridos para asegurar en dicho CESIONARIO, sus sucesores y cesionarios, el título en relación a y todos los beneficios de todos los derechos por la presente cedidos, sin cargo a dicho CESIONARIO o sus sucesores o cesionarios, pero a su o sus expensas; y por la presente nombro cada funcionario presente o futuro de dicho CESIONARIO como mi agente para firmar todos estos documentos y realizar todos los actos necesarios en mi nombre, en la mayor medida permitida por la ley.

Y por la presente autorizo y solicito al Comisionado de Marcas y Patente y cualquier otra autoridad otorgante a emitir cualquier Carta Patente u otra evidencia o formas de protección de propiedad industrial que resulten de dicha Invención y solicitud(es) relativo a la misma a dicho CESIONARIO, sus sucesores o cesionarios.

Por la presente otorgo a mi abogado o agente identificado anteriormente, el poder de incluir en esta Cesión cualquier identificación adicional que sea necesaria o deseable para cumplir con las provisiones de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos o de cualquier otra oficina de patentes para la inscripción del presente documento.

La presente Cesión tendrá una fecha efectiva correspondiente a la última fecha de ejecución.

Por la presente declaro que tengo todo el derecho de transmitir la totalidad de los intereses por la presente asignados, y que no he ejecutado, y no ejecutaré, ningún acuerdo en conflicto con la presente Cesión.

Declaro, so pena de perjurio bajo las leyes de los Estados Unidos de América, y so pena de perjurio de las leyes de cualquier otra jurisdicción ante la cual estos documentos sean presentados, que he firmado el presente documento de manera voluntaria y que todo lo anterior es auténtico y verdadero.

Fechado: 15 abr 2011	<i>Firma ilegible</i> C. Frederick M. HUNTLEY, Inventor
Fechado: 15 abr 2011	<i>Firma ilegible</i> Erik Wayne KATAISTO, Inventor
Fechado: 18 abr 2011	<i>Firma ilegible</i> Knicholaus Dudley LA LAMIERE, Inventor
Fechado: 15/04/2011	<i>Firma ilegible</i> Helge Alfred REISCH, Inventor

SBP\SBP\ID-246312\WPC20340

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0068337

Bogotá D.C., Julio 10 de 2013 - 12:14:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	562582716	10/07/2013	10.505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-168680- -00000-0000

Fecha: 2013-07-16 16:39:53 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

00201 20340-84-001-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 10 de 2013 - 12:14:49

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/424,424 2010/12/17 US		(51) Int Cl: C07D 211/034 (71) Solicitante(s) RHODES TECHNOLOGIES (72) Inventor(es) C. FREDERICK M. HUNTLEY Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/07/17 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2011/12/16 No. de solicitud PCT/IB2011/003140		(87) Publicación internacional Fecha: 2012/06/21 N° publicación: WO 2012/080834	
(54) Título: SÍNTESIS DE CLORHIDRATO DE METILFENIDATO A BAJA TEMPERATURA			

Resumen:

La presente invención describe un proceso para la preparación de clorhidrato de metilfenidato. El proceso implica la esterificación del ácido ritalínico y metanol en presencia de un catalizador ácido a una baja temperatura. El proceso puede involucrar opcionalmente la adición de un ortoéster.



No. 13-168680-00000-0000

Fecha: 2013-07-16 16:39:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE L

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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