



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 302 145**

51 Int. Cl.:
C07D 213/55 (2006.01)
C07D 213/56 (2006.01)
C07D 211/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05253597 .8**
86 Fecha de presentación : **10.06.2005**
87 Número de publicación de la solicitud: **1607388**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.12.2005**

54 Título: **Proceso de fabricación mejorado de metilfenidato e intermedios del mismo.**

30 Prioridad: **15.06.2004 IN MU06512004**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2008

73 Titular/es: **IPCA Laboratories Limited
48, Kandivli Industrial Estate
Mumbai 400 067 (Maharashtra), IN**

72 Inventor/es: **Kumar, Ashok;
Shing, Dharmendra;
Patil, Swapnali Hemant;
Mahale, Ganesh Devidas y
Sawant, Uttamrao Arjunrao**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 302 145 T3

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

DESCRIPCIÓN

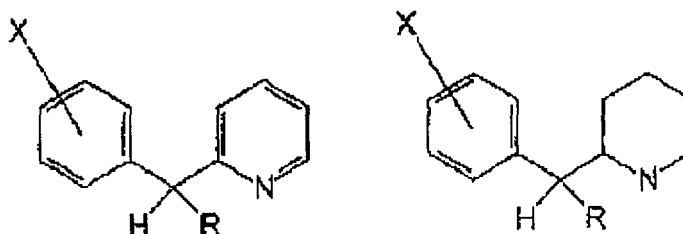
Proceso de fabricación mejorado de metilfenidato e intermedios del mismo.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la reducción selectiva del anillo de piridina en un sistema de biarilo que comprende un anillo bencénico α -sustituido o no sustituido. Esta invención también se refiere, de forma más específica pero no de manera exclusiva, a la fabricación de metilfenidato o sus derivados o sales.

10 **Antecedentes de la invención**

Los compuestos de biarilo de Fórmula I (en la que $R = \text{CONR}_1\text{R}_2, \text{COOCH}_3, \text{COOH}$; $X = \text{H, Cl, Br, OMe, NH}_2$; $\text{R}_1\text{R}_2 = \text{H}$ o grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$), específicamente ácido α -fenil- α -piridil-2-acético sustituido y sus derivados, tales como amida y éster, son los productos intermedios clave en la preparación del fármaco metilfenidato (Fórmula II, en la que $R = \text{COOCH}_3$; $X = \text{H}$) y de sus sales de adición de ácido. El metilfenidato se utiliza para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). El metilfenidato también se utiliza como un estimulante del sistema nervioso central.



Fórmula I

Fórmula II

El metilfenidato se prepara mediante la reducción selectiva del anillo de piridina de un derivado de biarilo de Fórmula I. En el estado anterior de la técnica se pueden encontrar métodos para la mencionada reducción de la Fórmula I.

En el estado de la técnica, la patente estadounidense n.º 2507631 describe un proceso mediante el cual se llevó a cabo una hidrogenación catalítica del éster metílico de ácido α -fenil- α -piridil-2-acético en un medio de ácido acético glacial, en presencia de un catalizador de metal de platino y a temperatura ambiente para obtener el éster metílico de ácido α -fenil- α -piperidil-2-acético, y dicho éster metílico se hidrolizó posteriormente con el fin de producir el ácido α -fenil- α -piperidil-2-acético.

En otro ejemplo del estado de la técnica, en la patente estadounidense n.º 2957880 se describió un proceso similar en el que se llevó a cabo la hidrogenación de 75 partes en peso de α -fenil- α -piridil-2-acetamida con hidrógeno en ácido acético glacial como disolvente, en presencia de 1 parte en peso de óxido de platino a 40°C. Según la patente n.º 2957880, la reacción tardó 26 horas en completarse. El producto se aisló mediante la evaporación del ácido acético y la basificación de la masa de reacción con NaOH acuoso. El proceso se ilustró mediante ejemplos para la α -fenil- α -piperidil-2-acetamida.

Además, se describió un proceso similar en el *Journal of Medicinal Chemistry*, 1981, Vol. (24), (10), págs. 1237-1240. En el proceso, de acuerdo con la descripción, se disolvió clorhidrato de eritro-dl y treo dl-2-(4 metoxi fenil)-2-(2'-piridil) acetamida (1,1 g, 4,5 mmol) fue disuelto en 15 ml de ácido acético glacial y se añadieron 50 mg de PtO_2 . A esta mezcla se aplicó una ligera presión positiva de hidrógeno y se agitó hasta que cesó la absorción del hidrógeno. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó bajo una presión reducida para obtener aceite, el cual se sometió a un proceso adicional de purificación. Posteriormente, se convirtió la 2-(4-metoxi fenil)-2-(2'-piperidil) acetamida obtenida a metilfenidato.

En otro proceso, publicado en el *Journal of Medicinal Chemistry* 1996, Vol. (39), (6), págs. 1201-1209, se describe la hidrogenación catalítica de una solución de 0,43 g (1,7 mmol) de 3-clorofenil piridil acetamida en 15 ml de ácido acético y 0,14 g de platino al 5% sobre carbono a 30-40°C durante un periodo de 10 horas. Se eliminó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente ácido acético hasta sequedad, se añadió un exceso de ácido clorhídrico concentrado y se volvió a evaporar hasta sequedad para producir clorhidrato de 3-clorofenil-2-piperidil acetamida.

Uno de los inconvenientes principales de los procesos descritos en los documentos anteriormente mencionados es que en todos ellos se utilizan catalizadores muy costosos, como por ejemplo el metal de platino adsorbido sobre carbono o el óxido de platino con una carga muy alta (se entiende por "carga" cantidades más elevadas con respecto al compuesto inicial (II)) para la reducción selectiva del anillo de piridina. Los catalizadores de platino son conocidos

por su alta actividad catalítica en comparación con otros metales catalizadores de metal más suaves como el níquel o el paladio. El orden de la actividad catalítica es $Rh > Pt > Pd > Ni$. Al utilizar Pt o su óxido, el catalizador de óxido de platino para la hidrogenación hace que el procedimiento resulte más costoso. En ninguno de estos procesos se describe el uso de otros catalizadores menos activos y menos costosos, como por ejemplo el Pd o el Ni. Otro inconveniente importante es la generación de impurezas debido a la reducción del anillo bencénico cuando se utiliza el metal de platino para la reducción selectiva del anillo de piridina en presencia de un anillo bencénico. Puesto que los catalizadores de platino son conocidos por la reducción de anillos de arilo.

Otro inconveniente de los procesos del estado de la técnica está relacionado con el uso del ácido acético como disolvente. El uso de estos disolventes reactivos como un medio para la reacción tiene como resultado la generación de impurezas y dificulta el proceso de aislamiento del producto del ácido acético. Se ha observado que en todos los procesos del estado anterior de la técnica se utilizó el ácido acético como disolvente. Se requiere el uso de ácido acético para protonar el átomo de nitrógeno en los anillos de piridina. El uso de ácido acético en la reacción como disolvente también genera impurezas pero alcanza un nivel más alto cuando se destila el ácido acético para aislar el producto a una temperatura elevada. Resulta difícil aislar el producto de la solución de ácido acético debido a problemas de solubilidad, y hace que el proceso y su operación sean menos aptos para su uso a escala industrial. Puesto que el compuesto final es un fármaco, la reducción de impurezas hasta los límites aceptados también requiere etapas de purificación adicionales, las cuales son responsables de pérdidas de rendimiento sustanciales y, por tanto, de un aumento proporcional en el coste.

Por consiguiente, existe en el estado de la técnica la necesidad de descubrir un proceso con un catalizador más suave y económico para la reducción del compuesto I, lo que constituye la materia de esta invención.

Objetivos

1) El objetivo principal de la presente invención es desarrollar un proceso para la hidrogenación del anillo heterocíclico selectivamente en presencia de uno o varios anillos bencénicos sustituidos o no sustituidos en un sistema de biarilo de la Fórmula I, con un catalizador moderadamente activo, es decir, un catalizador de paladio.

2) Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso en el que se reduzcan o minimicen por completo los problemas asociados con la generación de impurezas y el aislamiento del compuesto de la Fórmula II.

3) Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso sencillo, económico y que se pueda reproducir a escala industrial para la fabricación de ácido α -fenil- α -piperidinil-2-acético y de sus derivados.

4) Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un proceso específico para la fabricación del compuesto farmacéutico metilfenidato con un alto grado de rendimiento y pureza a escala industrial.

Descripción resumida de la presente invención

Por consiguiente, la presente invención describe una reducción selectiva y completa del anillo de piridina en un compuesto de Fórmula I mediante el uso de un catalizador moderadamente activo, es decir, paladio sobre carbono, en un disolvente tal como alcoholes C_1 - C_4 y en presencia de cantidades molares de ácido orgánico y/o inorgánico.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso específico para la preparación de metilfenidato mediante la reducción selectiva del anillo de piridina del compuesto de Fórmula I, en la que $R = COOCH_3, COOH, CONR_1R_2$; $X = H$; $R_1R_2 = H$ o grupos alquilo C_1 - C_3 , para formar un compuesto de Fórmula II, en la que R, X, R_1R_2 tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente. El Compuesto resultante de la Fórmula II (en la que $R = COOH$ o $CONR_1R_2$) se convierte a continuación en el éster metílico de la Fórmula II mediante métodos bien conocidos en el estado de la técnica.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la reducción selectiva del anillo de piridina en derivados sustituidos α -fenil- α -piridilo de la Fórmula I, en la que R y X tienen los siguientes significados.

En la estructura de la Fórmula I, R representa $CONR_1R_2, COOCH_3, COOH$; y $X = H, Cl, Br, OMe, NH_2$, en la que R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o grupos alquilo C_1 - C_3 que incluyen todas las formas isoméricas (por formas isoméricas se entiende carbono de cadena lineal o cadena ramificada, por ejemplo, isopropilo). Por consiguiente, la invención también implica la fabricación de metilfenidato de la Fórmula II, en la que $R = COOCH_3$; $X = H$, mediante la reducción de un compuesto de la Fórmula I, en la que $R = CONR_1R_2, COOCH_3, COOH$ y $X = H$, donde R_1R_2 son tal como se han definido anteriormente, los cuales son productos intermedios importantes para la producción de metilfenidato. El catalizador apropiado para la reducción anterior se selecciona a partir del paladio.

De acuerdo con el objetivo fundamental mencionado anteriormente de la presente invención, el procedimiento apropiado para la reducción es que el derivado α -fenil- α -piridilo de la Fórmula I que se suspende en disolventes alcohólicos de cadena lineal o ramificada C_1 - C_4 , en presencia de cantidades equimolares de ácidos orgánicos y/o inorgánicos utilizando un catalizador de paladio. La cantidad equimolar de ácido se utiliza únicamente para protonar

ES 2 302 145 T3

el átomo de nitrógeno en el anillo de piridina. Entre los ejemplos representativos de los disolventes usados están el metanol, el etanol, el isopropanol, etc. y las cantidades molares de ácidos utilizadas para protonar el anillo de piridina se seleccionan entre, pero sin limitarse a los mismos, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido perclórico, ácido fosfórico y combinaciones de los mismos. Aunque la selección de un ácido específico no resulta esencial para el éxito de la invención, se prefieren el ácido acético y el ácido perclórico.

En un procedimiento típico, se añade paladio sobre carbono a la mezcla de reacción suspendida (compuesto I en disolvente alcohólico) y la reacción continúa a una temperatura desde temperatura ambiente hasta 70°C, bajo una presión de hidrógeno de entre 5 kg/cm² y 15 kg/cm², y se completa en un periodo de 15 a 30 horas. El paladio sobre carbono de diferente capacidad que se utiliza en la presente invención se encuentra de un 5% a un 10%, aunque no sea crítico, por razones de coste se prefiere paladio al 5%. La duración para completar la reacción depende de parámetros tales como la temperatura, la presión de la hidrogenación, etc., conocidos por los expertos en esta materia. La reacción se lleva a cabo favorablemente en metanol.

Después de haberse completado la reacción, se extrajo el catalizador por filtración y se concentró el filtrado de manera ventajosa mediante la destilación del disolvente alcohol bajo presión reducida con el fin de recuperar el disolvente y el residuo obtenido, que contiene la cantidad catalítica del ácido utilizado en la reacción, se diluyó con agua y se basificó con una solución álcali acuosa para aislar el producto de la Fórmula II (en la que R = CONR₁R₂, COOCH₃, COOH; X = H, Cl, Br, OMe, NH₂; R₁R₂ = H o grupos alquilo C₁-C₃).

El catalizador utilizado en la reacción de hidrogenación del ácido α -fenil- α -piridil-2-acético y sus derivados de la Fórmula I es, más específicamente, paladio al 5% sobre carbono (50% de humedad). La cantidad de catalizador oscila entre 10 y 15 g por 100 g del derivado de ácido α -fenil- α -piridil-2-acético de partida. El volumen adecuado de disolvente para llevar a cabo la hidrogenación oscila entre 5,0 veces y 20 veces, y más preferentemente entre 10 y 12 veces, aunque este factor no es crucial. La temperatura óptima de hidrogenación varía entre 35 y 70°C, y preferentemente a 45-50°C es lo suficientemente bueno como para producir resultados consistentes. Un intervalo de presión de hidrógeno de 5-15 kg/cm² parece funcionar bien, pero se considera más preferido entre 10 y 12 kg/cm² para llevar a cabo la transformación considerada.

El compuesto de la Fórmula II, en la que R = CONR₁R₂, COOCH₃, COOH; X = H, obtenido mediante el proceso de reducción anterior, se convierte en metilfenidato de la Fórmula II, en donde R = COOCH₃; X = H, mediante métodos conocidos en el estado de la técnica, como por ejemplo la esterificación o la hidrólisis y esterificación del compuesto de la Fórmula II, etc.

El metilfenidato base que se obtiene tras el tratamiento final se convierte en sus sales de ácido farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo clorhidrato, mediante un método convencional, el cual se puede incorporar de forma apropiada en cualquier forma de dosificación convencional para la administración a pacientes humanos. Entre las formas de dosificación convencionales se incluyen comprimidos, cápsulas, inyectables, pastillas, etc.

El metilfenidato se puede convertir adicionalmente en su sal de clorhidrato.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso de fabricación mejorado para la preparación de metilfenidato y de sus productos intermedios, tal como se describe sustancialmente en la presente invención y haciendo referencia a los ejemplos 1 y 2 que se mencionan más adelante.

Los siguientes ejemplos no restrictivos ilustran la invención, pero deberán interpretarse como ilustrativos y pretenden cubrir todas las permutaciones obvias para los expertos en la materia.

Ejemplo 1

α -fenil- α -pipiridil-2-acetamida

En un recipiente de reacción se mezclaron 100 g de α -fenil- α -pipiridil-2-acetamida, 100 ml de ácido perclórico 0,1 N en ácido acético, 10 g de Pd/C al 5% (50% de humedad) y 1,0 litros de metanol, y se calentaron a 45-50°C bajo una presión de hidrógeno de 12-15 kg/cm² durante un periodo de 15 a 18 horas. Se extrajo el catalizador por filtración. Se concentró el filtrado bajo una presión reducida y la masa concentrada se diluyó con agua y se basificó con una solución acuosa de hidróxido sódico para precipitar 95 g de α -fenil- α -pipiridil-2-acetamida.

Rendimiento de producto = 95 g (92,95%).

Ejemplo 2

Acetato de α -fenil- α -pipiridil-2-metilo

En un recipiente de reacción se calentaron a 45-50°C bajo una presión de hidrógeno de 12-15 kg/cm² durante un periodo de 15 a 18 horas una mezcla de 100 g de acetato de α -fenil- α -pipiridil-2-metilo, 100 ml de ácido perclórico 0,1 N en ácido acético en presencia de 10 g de Pd/C al 5% (50% de humedad) y 1000 ml de metanol. Se extrajo el catalizador por filtración. Se concentró el filtrado bajo una presión reducida y la masa concentrada se diluyó con agua

ES 2 302 145 T3

y se basificó con una solución acuosa de hidróxido sódico para obtener el producto acetato de α -fenil- α -pipiridil-2-metilo.

Rendimiento de producto = 92 g (89,88%).

5

Ejemplo 3

Clorhidrato de metilfenidato

10 En un recipiente de reacción se mezclaron 100 g de metilfenidato y 1000 ml de alcohol isopropílico a una temperatura entre 30° y 35°C y se enfrió la mezcla hasta una temperatura entre 10° y 15°C. A esta mezcla se añadió una solución de clorhidrato de isopropanol (18-20% HCl (seco) en alcohol isopropílico) manteniendo la masa de reacción por debajo de 15°C. Esta masa de reacción se mantuvo durante unas 5 horas a 30°C, se enfrió hasta 10°C y se filtró para aislar el clorhidrato de metilfenidato. Se lavó el precipitado con alcohol isopropílico y se secó a una temperatura
15 entre 60 y 70°C.

El rendimiento fue de 88 g (78%).

Punto de fusión: 224-226°C.

20

Referencias citadas en la descripción

25 Esta lista de referencias citadas por el solicitante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado el máximo cuidado en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP se descarga de cualquier responsabilidad en este aspecto.

Documentos de patente citados en la descripción

- 30
- US 2507631 A [0004]
 - US 2957880 A [0005]

35

40

45

50

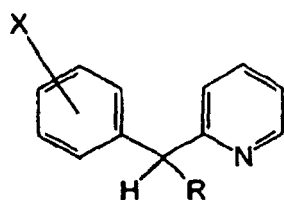
55

60

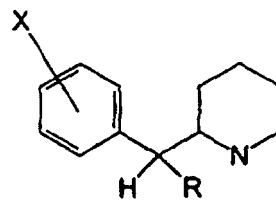
65

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la reducción de un compuesto que corresponde a la Fórmula general I, en el que R representa CONR₁R₂, COOCH₃, COOH; X representa hidrógeno, Cl, Br, OMe, NH₂; R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o grupos alquilo C₁-C₃ útil para la preparación de compuestos farmacéuticos como el metilfenidato y sus derivados,



Fórmula I



Fórmula II

dicho método comprende las siguientes etapas:

a) preparación de una mezcla de reacción mediante la mezcla de:

- i) un compuesto de Fórmula I, en la que R, X, R₁ y R₂ son tal como se han definido anteriormente;
- ii) un ácido orgánico y/o inorgánico;
- iii) uno o más disolventes alcohólicos; y
- iv) catalizador de paladio; y

b) realización de la reducción de dicha mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno para producir una masa de reacción que comprende el compuesto de Fórmula II, el cual puede reaccionar adicionalmente para producir dichos agentes farmacéuticos tales como el metilfenidato o sus derivados o sales.

2. Proceso según la reivindicación 1, en el que dicho alcohol o alcoholes se seleccionan entre: disolventes alcohólicos de cadena lineal o ramificada C₁-C₄.

3. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el dicho disolvente o disolventes alcohólicos se seleccionan entre: metanol, etanol, propanol e isopropanol.

4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho ácido o ácidos orgánicos y/o inorgánicos se seleccionan entre ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido perclórico, ácido fosfórico o la combinación de los mismos.

5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, en el que el ácido o ácidos orgánicos y/o inorgánicos se encuentran en cantidades molares equivalentes con respecto al compuesto de la Fórmula I.

6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicho catalizador de paladio es paladio del 5% al 10% adsorbido sobre carbono.

7. Proceso según la reivindicación 1 y 5, en el que dicho catalizador de paladio es paladio al 5% adsorbido sobre carbono.

8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 35 a 70°C y una presión de hidrogenación en el intervalo de 5 kg/cm² a 15 kg/cm².

9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R es -CONH₂, -COOCH₃ o -COOH y X es hidrógeno.

10. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de la Fórmula II es metilfenidato o la sal de clorhidrato del mismo.