



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 2736510 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**A61K 31/4458 (2006.01)**

**Norwegian Industrial Property Office**

---

|      |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Translation Published                                                | 2017.05.29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (80) | Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent | 2017.03.01                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (86) | European Application Nr.                                             | 12817423.2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (86) | European Filing Date                                                 | 2012.07.27                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (87) | The European Application's Publication Date                          | 2014.06.04                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| (30) | Priority                                                             | 2011.07.28, US, 201161512658 P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| (84) | Designated Contracting States:                                       | AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB<br>GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO<br>PL PT RO RS SE SI SK SM TR                                                                                                                                                                                                                                                |
| (73) | Proprietor                                                           | Kempharm, Inc., 7 Hawkeye Dr., Suite 103, North Liberty, IA 52317, US-USA                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| (72) | Inventor                                                             | GUENTHER, Sven, 913 Forest Edge Circle, Coralville, Iowa 52241, US-USA<br>CHI, Guochen, 2157 Glen Oaks Drive, Coralville, Iowa 52241, US-USA<br>BERA, Bindu, 400 Algonquin Court, Blacksburg, Virginia 24060, US-USA<br>MICKLE, Travis, 3015 Wind Ridge Drive, Coralville, Iowa 52241, US-USA<br>BERA, Sanjib, 400 Algonquin Court, Blacksburg, Virginia 24060, US-USA |
| (74) | Agent or Attorney                                                    | Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

---

(54) Title                   **METHYLPHENIDATE-PRODRUGS, PROCESSES OF MAKING AND USING THE SAME**

(56) References  
Cited:

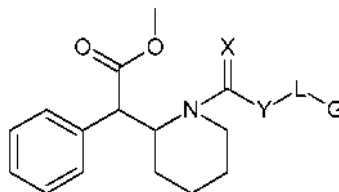
WO-A1-99/36403  
WO-A2-2004/080959  
WO-A2-2008/097546  
US-A1- 2002 132 793  
US-A1- 2006 100 243  
US-A1- 2010 145 057  
US-B1- 6 210 705  
G. Destevens: "Investigations in Heterocycles. XV. Methylphenidate : A Versatile Intermediate in the Synthesis of Bicyclic Heterocycles with Bridged Nitrogen Atom", J.Med.Chem., 1 January 1964 (1964-01-01), pages 146-149, XP055158588, Retrieved from the Internet:  
URL:<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm-00332a006> [retrieved on 2014-12-15]  
LUIZ C. DIAS ET AL: "Short Synthesis of Methylphenidate and Its p -Methoxy Derivative", SYNTHETIC COMMUNICATIONS, vol. 30, no. 7, 1 April 2000 (2000-04-01), pages 1311-1318, XP055158591, ISSN: 0039-7911, DOI: 10.1080/00397910008087153  
MISRA M ET AL: "Quantitative structure-activity relationship studies of threo-methylphenidate analogs", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 18, no. 20, 15 October 2010 (2010-10-15), pages 7221-7238, XP027357146, ISSN: 0968-0896 [retrieved on 2010-08-19]  
PILLI ET AL.: 'The Stereochemistry of the Addition of Chlorotitanium Enolates of N-Acyl Oxazolidin-2-ones to 5- and 6- Membered N-Acyliminium Ions' J. BRAZ. CHEM. SOC. vol. 12, no. 5, 2001, pages 634 - 651, XP055137254

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

# METYL FENIDAT PROMEDIKAMENTER, PROSESSER FOR FREMSTILLING OG ANVENDELSE AV DET SAMME

## PATENTKRAV

1. Sammensetning omfattende minst ett konjugat av metylfenidat som har konstruksjonen:

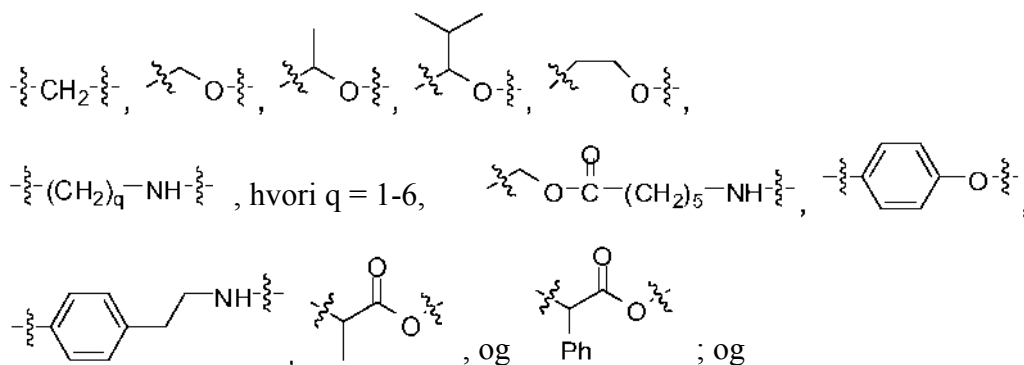


hvor

X er O;

Y er valgt fra gruppen som består av O og N;

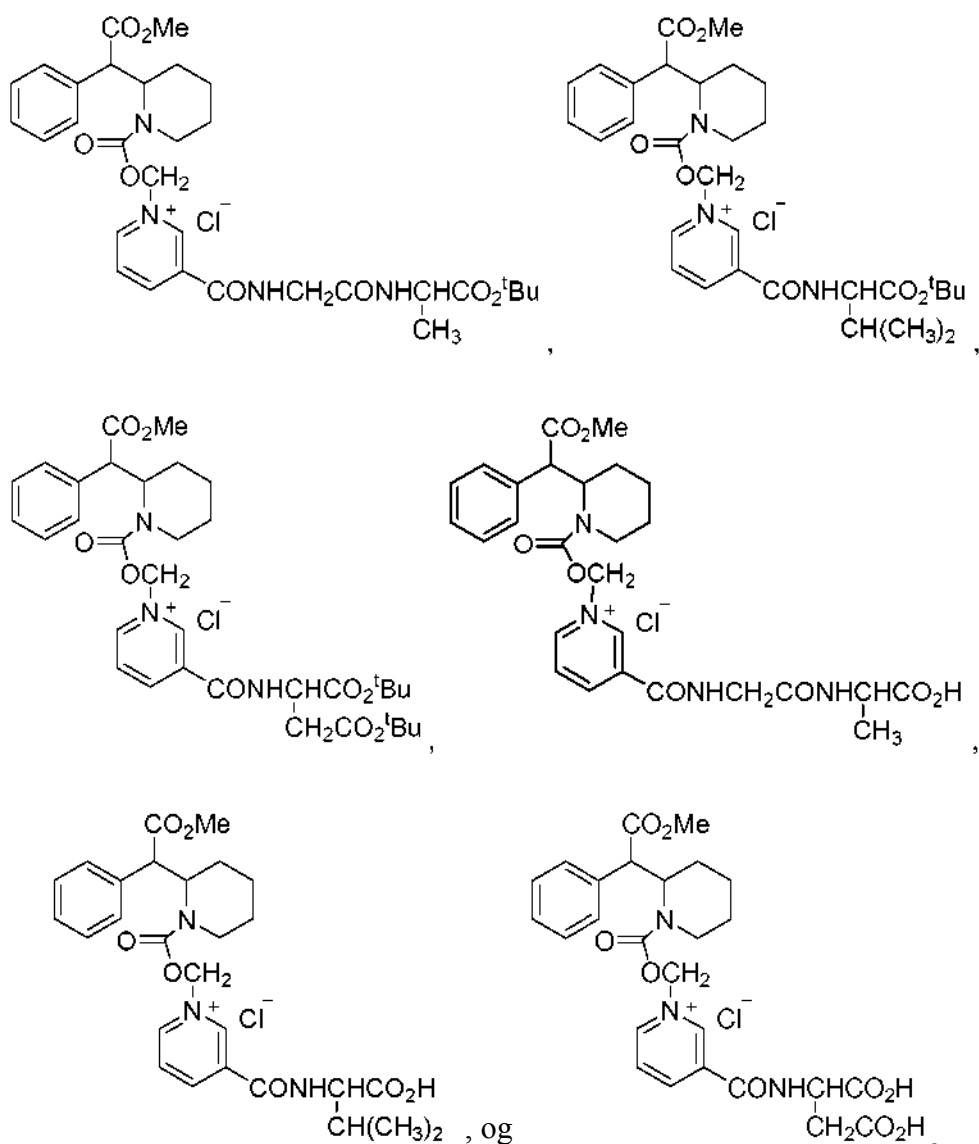
L er valgt fra gruppen som består av:



G er et karboksypyridinderivat bundet via en amidbinding til G<sup>2</sup>, hvor G er kovalent bundet til L gjennom dets tertiære nitrogen og hvor G<sup>2</sup> er en aminosyre valgt fra gruppen som består av standard aminosyrer, ikke-standard aminosyrer og syntetiske aminosyrer.

2. Sammensetningen ifølge krav 1, hvor karboksypyridinet er valgt fra gruppen som består av nikotinsyre, isonikotinsyre og pikolinsyre.
3. Sammensetningen ifølge krav 1 eller 2, hvor aminosyren er valgt fra gruppen som består av alanin, arginin, asparagin, asparaginsyre, cystein, glutaminsyre, glutamin, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysin, metionin, fenylalanin, prolin, pyrrolysin, selenocystein, serin, treonin, tryptofan, tyrosin og valin.

4. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvori konjugatet er en farmasøytisk akseptabel anionisk, amfotærisk, zwitterionisk eller kationisk saltform eller saltblandinger derav.
5. Sammensetningen ifølge krav 4, hvori den anioniske saltformen er valgt fra gruppen som består av acetat, *l*-aspartat, besylat, bikarbonat, karbonat, ~~d~~kamsylat, *l*-kamsylat, citrat, edisylat, format, fumarat, glukonat, hydrobromid/bromid, hydroklorid/klorid, *d*-laktat, *l*-laktat, ~~d~~*l*-laktat, ~~d~~*l*-malat, *l*-malat, mesylat, pamoat, fosfat, suksinat, sulfat, bisulfat, *d*-tartrat, *l*-tartrat, ~~d~~*l*-tartrat, meso-tartrat, benzoat, gluceptat, *d*-glukuronat, hybenzat, isetionat, malonat, metylsulfat, 2-napsylat, nikotinat, nitrat, orotat, stearat, tosylat, tiocyanat, acefyllinat, aceturat, aminosalicylat, askorbat, borat, butyrat, kamforat, kamfokarbonat, dekanooat, heksanoat, kolat, cypionat, dikloracetat, edentat, etylsulfat, furat, fusidat, galaktarat, galakturonat, gallat, gentisat, glutamat, glutarat, glycerofosfat, heptanoat, hydroksybenzoat, hippurat, fenylpropionat, jodid, xinafoat, laktobionat, laurat, maleat, mandelat, metansulfonat, myristat, napadisilat, oleat, oksalat, palmitat, pikrat, pivalat, propionat, pyrofosfat, salisylat, salisylsulfat, sulfosalisylat, tannat, tereftalat, tiosalisylat, tribrofenat, valerat, valproat, adipat, 4-acetamidobenzoat, kamsylat, oktanoat, estolat, esylat, glykolat, tiocyanat, og undecylenat.
6. Sammensetningen ifølge krav 4, hvori den kationiske saltformen er valgt fra gruppen som består av natrium, kalium, kalsium, magnesium, sink, aluminium, litium, kolinat, lysinium, ammonium og trometamin.
7. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvori sammensetningen er i formen omfattende en pastill, en kapsel, en tablett, en sugetablett, en pastill, et oralt pulver, en oppløsning, en tynn strimmel, en oral tynn film (OTF), en oral strimmel, en rektal film, et transdermalt plaster, en sirup, en suspensjon, en innåndingsforbindelse eller en stikkpille.
8. Sammensetningen ifølge krav 1, hvori konjugatet er valgt fra gruppen som består av:



9. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en pasient som har en sykdom, forstyrrelse eller tilstand valgt fra gruppen som består av oppmerksomhetssvikthyperaktivitetsforstyrrelse, oppmerksomhetssviktforstyrrelse, autistisk spektrumforstyrrelse, autisme, Aspergers forstyrrelse, gjennomgående utviklingsforstyrrelse, søvnforstyrrelse, fedme, depresjon, bipolar lidelse, spiseforstyrrelse, kronisk tretthetssyndrom, schizofreni, stor depressiv lidelse, narkolepsi, postural ortostatisk takykardisyndrom, letargi, og nevral fornærmelse omfattende oral administrering til en pasient av en farmasøytisk effektiv mengde av sammensetningen.