



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3066076 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 211/34 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.07.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.03.27
(86)	European Application Nr.	14799928.8
(86)	European Filing Date	2014.10.29
(87)	The European Application's Publication Date	2016.09.14
(30)	Priority	2013.11.08, US, 201361901674 P 2014.07.11, US, 201462023340 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Noramco, Inc., 1440 Olympic Drive, Athens, GA 30601, USA
(72)	Inventor	BARR, Charla, 4070 Lakeside Boulevard, Monroe, Georgia 30655, USA DOBISH, Mark C., 1270 Brighton Lane, Bogart, Georgia 30622, USA SMITH, Brian J., 1827 Delaware Avenue Apt. 4, Wilmington, Delaware 19806, USA STEFANICK, Stephen M., 249 Stonehenge Drive, Phillipsburg, New Jersey 08865, USA
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF METHYLPHENIDATE AND PHARMACEUTICAL SALTS THEREOF
(56)	References Cited:	WO-A1-2010/080787 WO-A2-03/031411 WO-A2-2008/125914 WO-A1-2011/067783 WO-A1-2004/069799

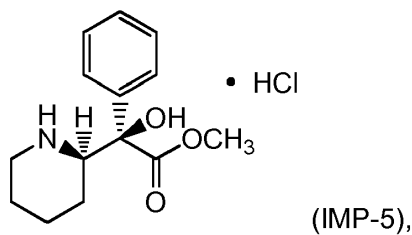
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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/>

Patentkrav

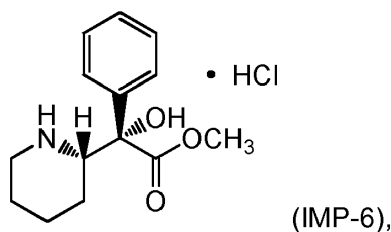
1. Framgangsmåte for rekrystallisering av di-threo-metylfenidat-hydroklorid;

hvor det rekrystalliserte di-threo-metylfenidat-hydrokloridet omfatter totalt mindre enn 0,1 areal% av en urenhetsforbindelse valgt fra gruppen bestående av

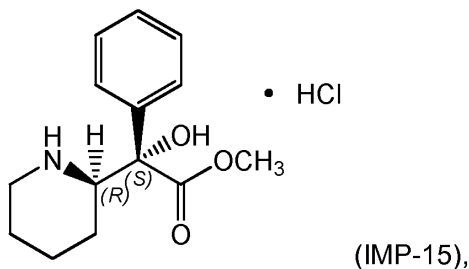
5 en urenhetsforbindelse med formel (IMP-5)



en urenhetsforbindelse med formel (IMP-6)

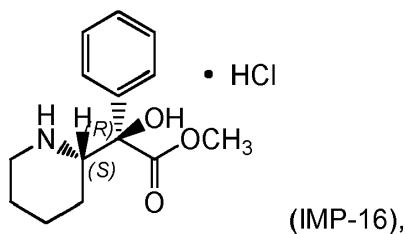


en urenhetsforbindelse med formel (IMP-15)



10

en urenhetsforbindelse med formel (IMP-16)



og blandinger av samme; omfatter trinnene med å

(a) løse opp di-threo-metylfenidat-hydroklorid i en blanding av et organisk løsningsmiddel og vann; hvor det organiske løsningsmidlet er valgt fra gruppen bestående av etanol og

15

isopropanol; og hvori vannet er til stede i en mengde i intervallet fra 0,1 vekt/vekt-ekviv. til 0,6 vekt/vekt-ekviv.;

(b) varme blandingen til omtrent reflukstemperatur;

5 (c) valgfritt destillere av mellom 20 volum% og 65 volum% fra blandingen av et organisk løsningsmiddel og vann;

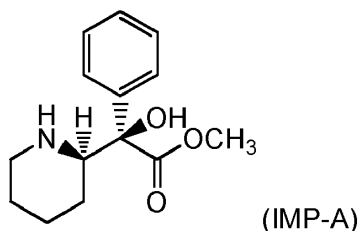
(c) kjøle blandingen til en temperatur under omtrent romtemperatur; og

(d) isolere di-threo-metylfenidatet som et fast stoff.

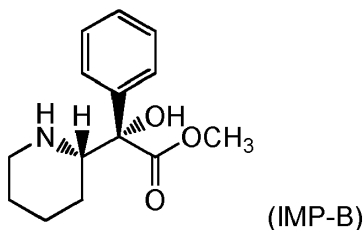
2. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori det organiske løsningsmidlet er etanol; og hvori vannet er til stede i en mengde på 0,12 vekt/vekt-ekviv..

10 3. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori det rekrystalliserte di-threo-metylfenidat-hydroklorid omfatter totalt mindre enn 0,05 areal% av urenhetsforbindelsen valgt fra gruppen bestående av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-5), urenhetsforbindelsen med formel (IMP-6), urenhetsforbindelsen med formel (IMP-15), urenhetsforbindelsen med formel (IMP-16), og blandinger av samme.

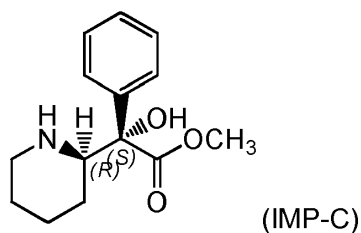
15 4. Framgangsmåte for å fjerne eller redusere mengden av én eller flere av en urenhetsforbindelse med formel (IMP-A)



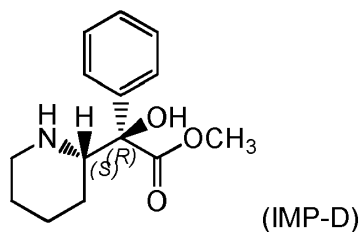
eller et salt av samme, en urenhetsforbindelse med formel (IMP-B)



20 eller et salt av samme, en urenhetsforbindelse med formel (IMP-C)



eller et salt av samme, eller en urenhetsforbindelse med formel (IMP-D)



eller et salt av samme,

5 fra et farmasøytisk akseptabelt salt av di-threo-metylphenidat;

omfatter trinnene av

I. framskaffe en blanding av

i. di-threo-metylphenidat-sulfat;

10 ii. en urenhetsforbindelse valgt fra gruppen bestående av et sulfatsalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), et sulfatsalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), et sulfatsalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), et sulfatsalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme;

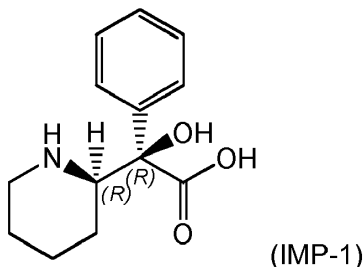
II. tilsette et organisk løsningsmiddel til blandingen i trinn 1 til å gi en andre blanding; og

15 III. reagere den andre blandingen fra trinn 2 med en syre; i nærvær av vann; hvori vannet er til stede i en mengde i intervallet fra 0,05 vekt/vekt-ekviv. til 1,0 vekt/vekt-ekviv.; til å gi et produkt som omfatter et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt av di-threo-metylphenidat i en blanding med en tilsvarende urenhetsforbindelse valgt fra gruppen bestående av et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), et
20 tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme;

hvor blandingen av trinn 1 er framstilt i henhold til en framgangsmåte som omfatter trinnene:

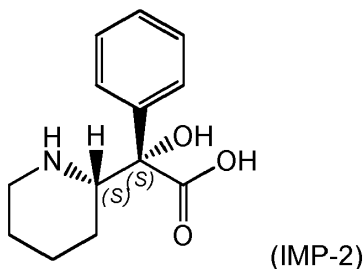
A. framskaffe en blanding som omfatter

- i. di-threo-ritalininsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme; og
- ii. én eller flere av en urenhetsforløper valgt fra gruppen bestående av en urenhetsforbindelse med formel (IMP-1)

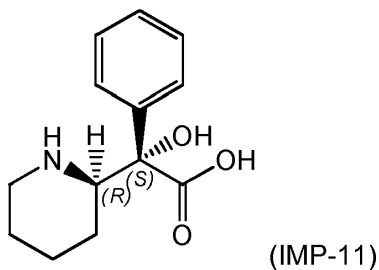


5

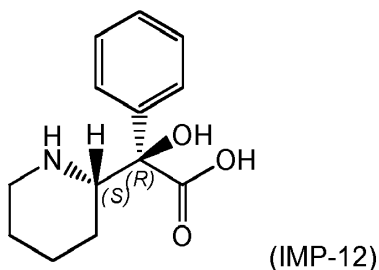
eller et salt av samme, en urenhetsforbindelse med formel (IMP-2)



eller et salt av samme, en urenhetsforbindelse med formel (IMP-11)



eller et salt av samme, og en urenhetsforbindelse med formel (IMP-12)



10

eller et salt av samme;

B. reagere blandingen fra trinn A med dimetylkarbonat, hvori nevnte dimetylkarbonat er til stede i en mengde i intervallet fra 2,5 til 8,0 mol-ekvivalenter; i nærvær av metanol, hvori nevnte metanol er til stede i en mengde i intervallet fra 0,75 til 5,0 mol-ekvivalenter, hvori

metanolen tilsettes som en separat komponent, hvori metanolen tilsettes i én eller flere porsjoner eller alikvoter, og hvori mengden av metanol er uavhengig av eventuell metanol som kan introduseres i reaksjonsblandingen senere;

i nærvær av svovelsyre, hvori svovelsyren er til stede i en mengde i intervallet fra 1,05 til 2,5 mol-ekvivalenter;

ved en temperatur i intervallet fra omtrent romtemperatur til omtrent 90°C; til å gi en blanding som omfatter:

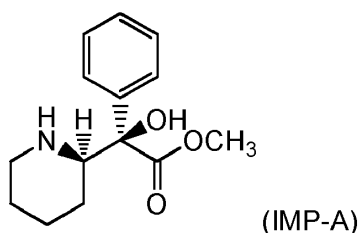
i. di-threo-metylphenidatsulfat; og

ii. urenhetsforbindelsen valgt fra gruppen bestående av sulfatsaltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), sulfatsaltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), sulfatsaltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), sulfatsaltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme.

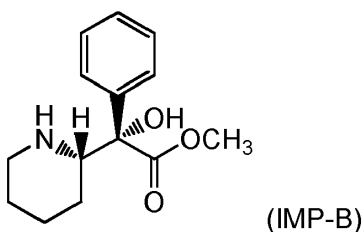
5. Framgangsmåte ifølge krav 4, hvori syren i trinn 3 er saltsyre.

6. Framgangsmåte ifølge krav 4, hvori mengden av urenheten valgt fra gruppen bestående av det farmasøytisk akseptable saltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), det farmasøytisk akseptable saltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), det farmasøytisk akseptable saltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), det farmasøytisk akseptable saltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme; er til stede i en mengde mindre enn 0,05 areal%.

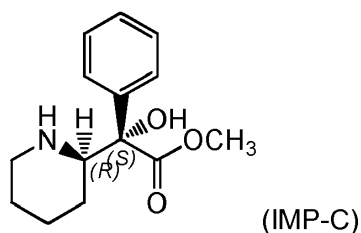
7. Framgangsmåte for å fjerne eller redusere mengden av én eller flere av en urenhetsforbindelse med formel (IMP-A)



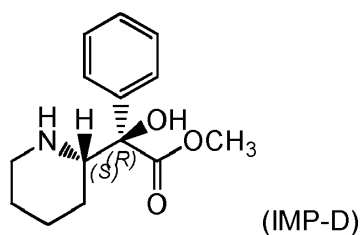
eller et salt av samme, en urenhetsforbindelse med formel (IMP-B)



eller et salt av samme, en urenhetsforbindelse med formel (IMP-C)



eller et salt av samme, eller en urenhetsforbindelse med formel (IMP-D)



- 5 eller et salt av samme; fra di-threo-metylfenidat eller et farmasøytisk akseptabelt salt av di-threo-metylfenidat;

omfatter trinnene med å

I. framskaffe en blanding av

- i. di-threo-metylfenidatsulfat;
- 10 ii. en urenhetsforbindelse valgt fra gruppen bestående av en fribase-urenhetsforbindelse med formel (IMP-A), en fribase-urenhetsforbindelse med formel (IMP-B), en fribase-urenhetsforbindelse med formel (IMP-C), en fribase-urenhetsforbindelse med formel (IMP-D), og blandinger av samme;
- iii. en organisk fase som omfatter et organisk løsningsmiddel;

- 15 II. reagere blandingen i trinn 1 med en syre; i nærvær av vann; hvori vannet er til stede i en mengde i intervallet fra 0,05 vekt/vekt-ekviv. til 1,0 vekt/vekt-ekviv.;

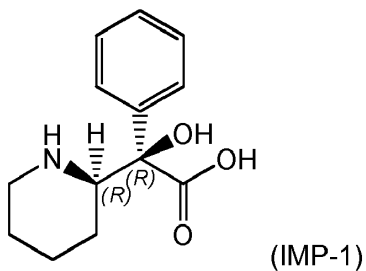
- til å gi et produkt som omfatter et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt av di-threo-metylfenidat i en blanding med en tilsvarende urenhetsforbindelse valgt fra gruppen bestående av et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt av urenhetsforbindelsen med
- 20 formel (IMP-A), et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), et tilsvarende farmasøytisk akseptabelt salt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme;

hvori blandingen fra trinn 1, framstilles i henhold til en framgangsmåte som omfatter trinnene:

A. framskaffe en blanding som omfatter

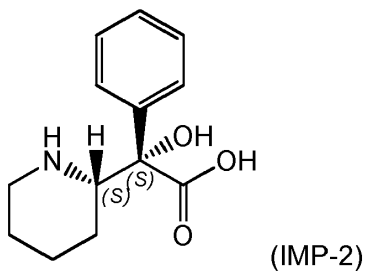
a. di-threo-ritalinisyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme; og

b. en urenhetsforløper valgt fra gruppen bestående av en urenhetsforbindelse med formel (IMP-1)

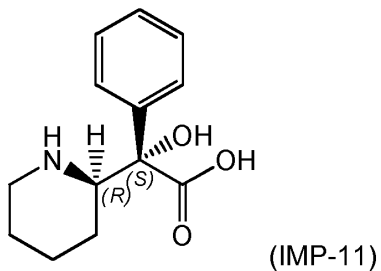


5

eller et salt av samme, en urenhetsforbindelse med formel (IMP-2)

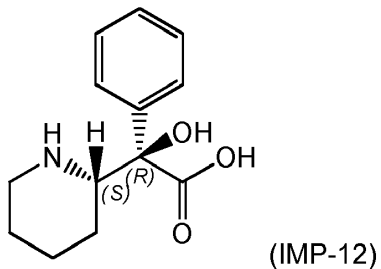


eller et salt av samme, en urenhetsforbindelse med formel (IMP-11)



10

eller et salt av samme, en urenhetsforbindelse med formel (IMP-12)



eller et salt av samme, og blandinger av samme;

B. reagere blandingen fra trinn A med dimetylkarbonat, hvori dimetylkarbonatet er til stede i en mengde i intervallet fra 2,5 til 8,0 mol-ekvivalenter; i nærvær av metanol, hvori

metanolen er til stede i en mengde i intervallet fra 0,75 til 5,0 mol-ekvivalenter, hvori nevnte metanol tilsettes som en separat bestanddel, hvori metanolen tilsettes i én eller flere porsjoner eller alikvoter, og hvori mengden metanol er uavhengig av eventuell metanol som kan introduseres i reaksjonsblandingen senere;

5 i nærvær av svovelsyre, hvori svovelsyren er til stede i en mengde i intervallet fra 1,05 til 2,5 mol-ekvivalenter;

ved en temperatur i intervallet fra romtemperatur til 90°C; til å gi en blanding som omfatter

a. di-threo-metylphenidatsulfat; og

10 b. en urenhetsforbindelse valgt fra gruppen bestående av et sulfatsalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), et sulfatsalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), et sulfatsalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), et sulfatsalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme;

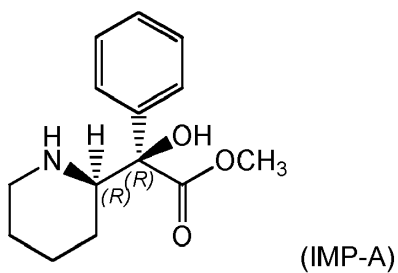
15 C. reagere blandingen framstilt i trinn B med en base; og tilsette et organisk løsningsmiddel; til å gi en blanding av di-threo-metylphenidat-fribase og urenhetsforbindelsen valgt fra gruppen bestående av fribase-urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), fribase-urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), fribase-urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), fribase-urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme; i en tofasert blanding som omfatter en vandig fase og en organisk fase;

20 D. separere fasene i den tofasede blandingen én fra den andre; hvori di-threo-metylphenidat-fribasen, og urenhetsforbindelsen valgt fra gruppen bestående av fribase-urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), fribase-urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), fribase-urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), fribase-urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme, er til stede i den organiske fasen.

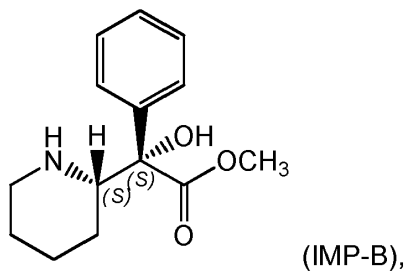
8. Framgangsmåte ifølge krav 7, hvori syren i trinn 3 er saltsyre.

25 9. Framgangsmåte ifølge krav 7, hvori mengden av urenheten, valgt fra gruppen bestående av det farmasøytisk akseptable saltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), det farmasøytisk akseptable saltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B) det farmasøytisk akseptable saltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), det farmasøytisk akseptable saltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme; er til stede i en mengde mindre
30 enn omtrent 0,05 areal%.

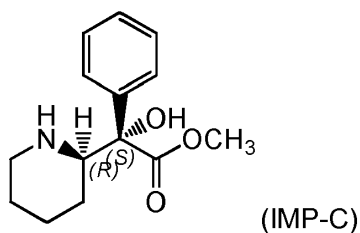
10. Framgangsmåte for å fjerne eller redusere mengden av en urenhetsforbindelse med formler (IMP-A)



eller et salt av samme, en urenhetsforbindelse med formel (IMP-B)

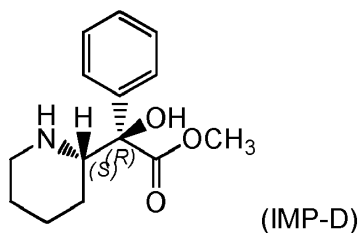


eller et salt av samme, en urenhetsforbindelse med formel (IMP-C)

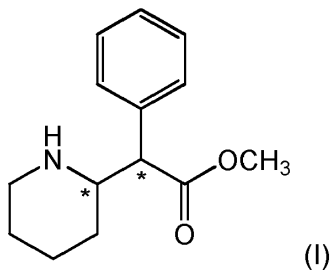


5

eller et salt av samme, en urenhetsforbindelse med formel (IMP-D)



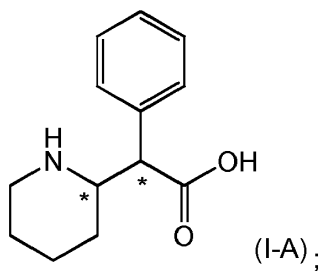
eller et salt av samme, eller blandinger av samme, fra en forbindelse med formel (I)



10 eller en stereoisomer, blanding av stereoisomerer eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme, omfatter trinnene:

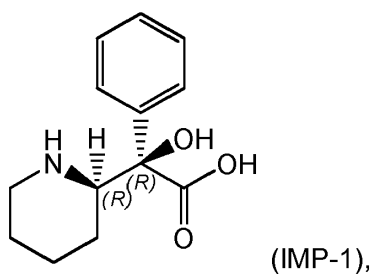
a. framskaffe en blanding som omfatter:

i. en forbindelse med formel (I-A)

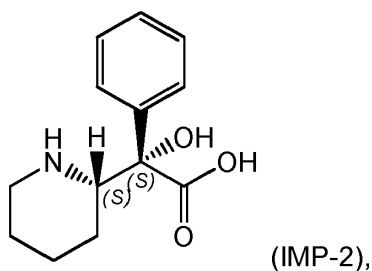


eller stereoisomer, blanding av stereoisomerer eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme; og

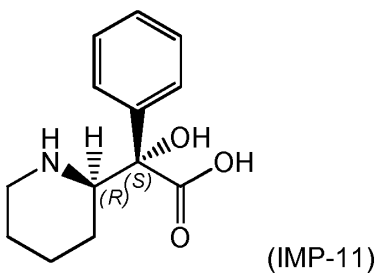
ii. en urenhetsforbindelse valgt fra gruppen bestående av en urenhetsforbindelse med formel (IMP-1)



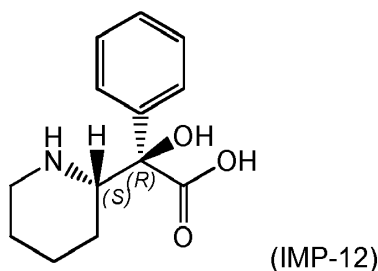
en urenhetsforbindelse med formel (IMP-2)



en urenhetsforbindelse med formel (IMP-11)



en urenhetsforbindelse med formel (IMP-12)



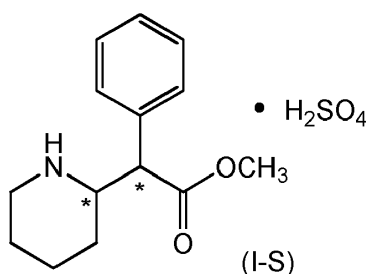
eller blandinger av samme.

b. reagere blandingen fra trinn a. med dimetylkarbonat for å danne en reaksjonsblanding; hvori dimetylkarbonatet er til stede i en mengde i intervallet fra 2,5 til 8,0 mol-ekvivalenter;

5 c. tilsette metanol til reaksjonsblanding; hvori metanol er til stede i en mengde i intervallet fra 0,75 til 5,0 mol-ekvivalenter; hvori metanolen tilsettes som en separat bestanddel; og hvori mengden metanol, tilsatt i én eller flere porsjoner eller alikvoter, er uavhengig av eventuell metanol som kan introduseres i reaksjonsblanding senere;

10 d. tilsette svovelsyre til reaksjonsblanding; hvori svovelsyren er til stede i en mengde i intervallet fra 1,05 til 2,5 mol-ekvivalenter;

hvor reaksjonsblanding er ved en temperatur i intervallet fra romtemperatur til 90°C; til å gi den tilsvarende forbindelsen med formel (I-S);



15 i en blanding med et tilsvarende sulfatsalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), et tilsvarende sulfatsalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), et tilsvarende sulfatsalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), et tilsvarende sulfatsalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), eller blandinger av samme;

20 e. reagere blandingen fra trinn d. med en base; og deretter tilsette et organisk løsningsmiddel; til å gi den tilsvarende forbindelsen med formel (I) som en fri base, i en blanding med en fribase-urenhetsforbindelse med formel (IMP-A), en fribase-urenhetsforbindelse med formel (IMP-B), en fribase-urenhetsforbindelse med formel (IMP-C), en fribase-urenhetsforbindelse med formel (IMP-D), og blandinger av samme, i en tofaset blanding som omfatter en vandig fase og en organisk fase;

f. separere fasene i den tofasede blandingen én fra den andre; hvori: i. forbindelsen med formel (I) og ii. fribase-urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), fribase-urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), fribase-urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), fribase-urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme, er til stede i den organiske fasen;

g. reagere en syre med det organiske sjiktet som omfatter: i. forbindelsen med formel (I) og ii. urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme; i nærvær av vann; hvori vannet er til stede i en mengde i intervallet fra 0,05 vekt/vekt-ekviv. til 1,0 vekt/vekt-ekviv.; til å gi et tilsvarende syre-addisjonssalt av forbindelsen med formel (I) i en blanding med et tilsvarende syre-addisjonssalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), et tilsvarende syre-addisjonssalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), et tilsvarende syre-addisjonssalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), et tilsvarende syre-addisjonssalt av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme hvori det tilsvarende syre-addisjonssaltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), det tilsvarende syre-addisjonssaltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), det tilsvarende syre-addisjonssaltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), det tilsvarende syre-addisjonssaltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme ekstraheres inn i vannet; og

h. separere vannet omfattende det tilsvarende syre-addisjonssaltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-A), det tilsvarende syre-addisjonssaltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-B), det tilsvarende syre-addisjonssaltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-C), det tilsvarende syre-addisjonssaltet av urenhetsforbindelsen med formel (IMP-D), og blandinger av samme fra det tilsvarende syre-addisjonssaltet av forbindelse med formel (I) fra blandingen i trinn g.