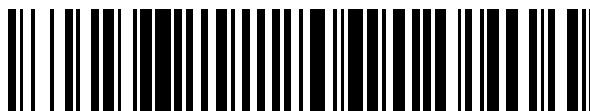


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 851**

51 Int. Cl.:

C07C 209/68 (2006.01)

C07C 209/70 (2006.01)

C07C 211/30 (2006.01)

C07C 215/30 (2006.01)

C07C 225/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2009 E 09753056 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2358659**

54 Título: **Proceso para preparación de Cinacalcet**

30 Prioridad:

28.10.2008 EP 08167762

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

25.04.2013

73 Titular/es:

**ZACH SYSTEM S.P.A. (100.0%)
Via Lillo del Duca, 10
20091 Bresso (Milano), IT**

72 Inventor/es:

**CATOZZI, NICOLA;
FOLETTO, JOHNNY;
FORCATO, MASSIMILIANO;
GIOVANETTI, ROBERTO;
SORIATO, GIORGIO y
VERZINI, MASSIMO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 401 851 T3

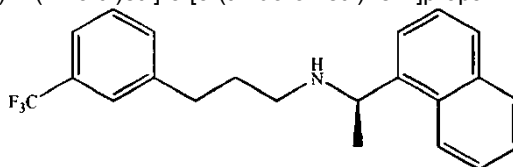
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 para preparación de Cinacalcet

- 5 La invención se refiere a un proceso para preparación del componente producto activo Cinacalcet, sus compuestos intermedios y sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente la sal hidrocloreto.

Cinacalcet (CNC), a saber N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)-fenil]propan-1-amina de fórmula (I)



(I)

- 10 se utiliza en terapia como sal hidrocloreto.

La sal hidrocloreto de Cinacalcet (CNC.HCl), comercializada como MIMPARA™ en la Unión Europea, es un agente calcimimético que reduce la secreción de la hormona paratiroidea por activación de los receptores de calcio.

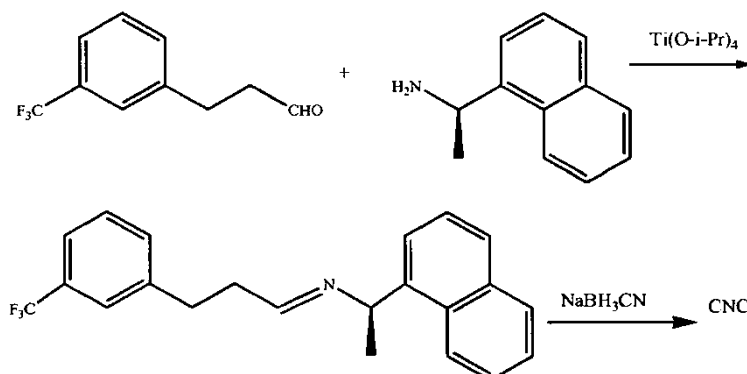
- 15 MIMPARA™ está aprobado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (SHPT) en pacientes con enfermedad renal crónica que reciben diálisis y para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario (PHPT) en pacientes para los cuales no es clínicamente apropiada o está contraindicada la paratiroidectomía.

- 20 La patente US No. 6.011.068 da a conocer una clase de arilalquilaminas que comprenden genéricamente Cinacalcet y sales de la misma.

- 25 La patente US No. 6.211.244 describe específicamente Cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable o complejo del mismo como el compuesto 22J. La patente US No. 6.211.244 da a conocer también métodos de síntesis para preparación de moléculas activadoras de los receptores de calcio, tales como aquéllas que tienen estructura análoga a la de Cinacalcet, por un método de aminación reductora que comprende la condensación del aldehído o cetona aromático apropiado con la arilamina adecuada, seguida por reducción con cianoborohidruro de sodio (NaBH₃CN) o triacetoxiborohidruro de sodio, o por una condensación mediada por hidruro de diisobutil-aluminio (DIBAL-H) de una amina aromática con un nitrilo de arilo, seguida por la reducción del complejo intermedio aluminio-imina con cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio. El método para condensación de un nitrilo con una amina primaria o secundaria en presencia de hidruro de diisobutil-aluminio para formar la imina correspondiente se dio a conocer genéricamente en la patente US No. 5.504.253.

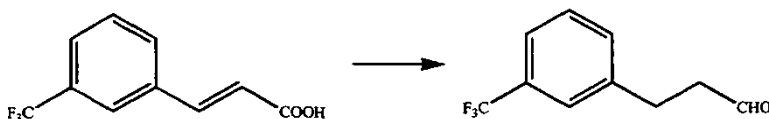
- 35 La preparación de Cinacalcet, descrita en el Esquema I de Drugs of the Future 2002, 27(9), 831-836, (2002), comprende la reacción de 1(R)-(1-naftil)etilamina (R-NEA) con 3-[3-(trifluorometil)fenil]propionaldehído por medio de tetraisopropóxido de titanio (Ti(O-i-Pr)₄) para dar la imina correspondiente, que se reduce finalmente con cianoborohidruro de sodio en etanol, como se representa en el Esquema I siguiente:

Esquema 1



- 40 Tetrahedron Letters, (45), 8355-8358, (2004), *nota a pie de página 12*, da a conocer la preparación del material de partida 3-[3-(trifluorometil)fenil]propionaldehído por reducción de ácido 3-(trifluorometil)-cinámico al alcohol correspondiente, seguida por oxidación para dar el aldehído deseado, como se representa en el Esquema 2 siguiente:

Esquema 2

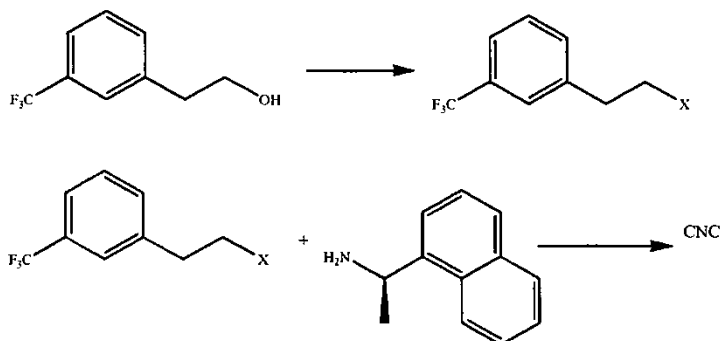


Conforme a Synthetic Communications, 38: 1512-1517 (2008), la síntesis anterior de Cinacalcet implica el uso de reactivos tales como $Ti(O-i-Pr)_4$ y DIBAL-H, que tienen que manipularse en grandes volúmenes dado que el Cinacalcet tiene que prepararse en escala comercial y la manipulación de estos reactivos sensibles a la humedad y pirofóricos en gran escala hace más difícil la síntesis.

La solicitud de patente internacional WO 2008/035212 da a conocer un proceso alternativo para preparación de 3-[3-(trifluorometil)fenil]propionaldehído, que comprende la oxidación de 3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-ol.

La patente US No. 7.250.533 da a conocer otro proceso para preparación de Cinacalcet, que comprende convertir el resto hidroxilo de 3-[3-(trifluorometil)fenil]propanol en un grupo lábil satisfactorio y combinar el compuesto resultante con (R)-(1-naftil)etilamina, preferiblemente en presencia de una base, conforme al Esquema 3 siguiente:

Esquema 3

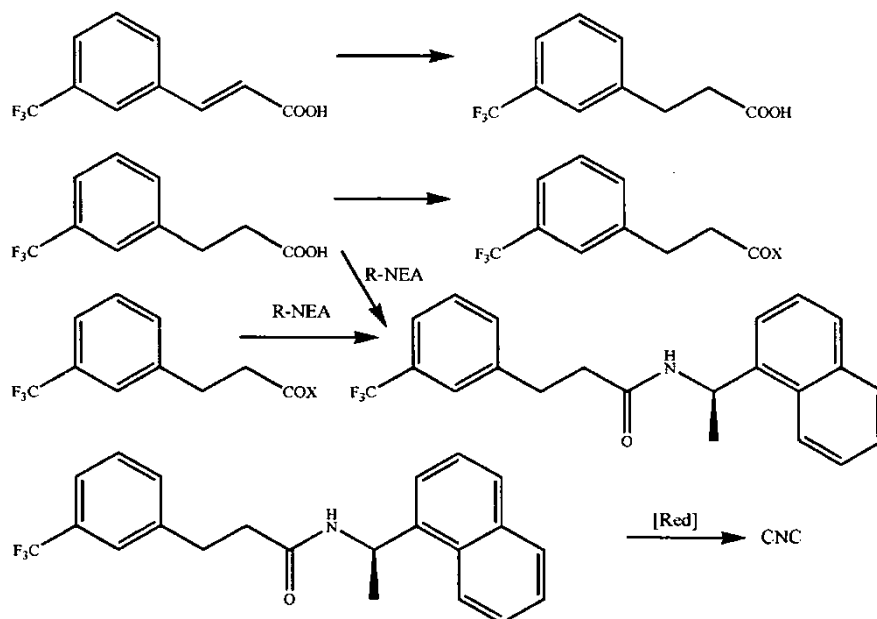


X = grupo lábil satisfactorio

Conforme a la patente US No. 7.294.735, puede producirse carbamato de Cinacalcet en diversas cantidades con utilización de diferentes disolventes durante la síntesis de Cinacalcet como se describe en la patente US No. 7.250.533 anterior. La patente US No. 7.294.735 da a conocer un proceso para la preparación de hidrocloreto de Cinacalcet, que contiene carbamato de Cinacalcet en una cantidad de aproximadamente 0,03 % de área a aproximadamente 0,15 % de área como se mide por un método cromatográfico, que comprende los pasos de (a) disolución de Cinacalcet, que contiene carbamato de Cinacalcet en una cantidad de aproximadamente 3% de área a aproximadamente 6% de área como se determina por un método cromatográfico, en acetona, un éter C_{2-8} lineal o de cadena ramificada, mezclas de los mismos o con agua; (b) adición de cloruro de hidrógeno para obtener un precipitado; y (c) recuperación del hidrocloreto de Cinacalcet.

La solicitud de patente US No. 2007/259964 proporciona un proceso para preparación de Cinacalcet que comprende reducir ácido 3-(trifluorometil)cinámico para obtener ácido 3-(3-trifluorometilfenil)propanoico, convertir opcionalmente el ácido 3-(3-trifluorometilfenil)propanoico en un derivado de ácido adecuado y combinar el ácido 3-(3-trifluorometilfenil)propanoico o, en su caso, dicho derivado con (R)-(1-naftil)etilamina para dar (R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propanamida y reducir la (R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propanamida a Cinacalcet, conforme al Esquema 4 siguiente:

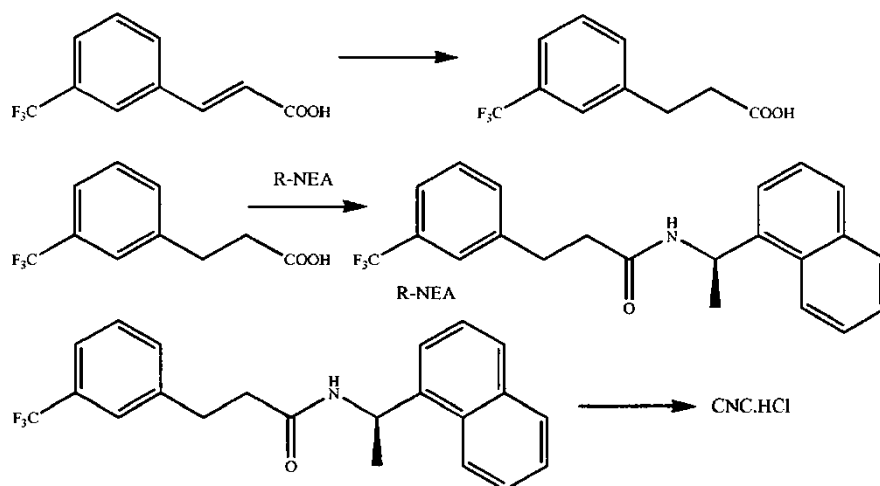
Esquema 4



X = carboxilo, alcoxi, halógeno o sulfonilo

- 5 Tetrahedron Letters, (49), 13-15, (2008), da a conocer una secuencia de síntesis para hidrocloreto de Cinacalcet que comprende reducción de ácido 3-(trifluorometil)-cinámico en presencia de hidróxido de paladio para obtener ácido 3-(3-trifluorometilfenil)-propanoico, que se acopla con (R)-1-(1-naftil)etilamina para dar la amida correspondiente. La amida se reduce luego en presencia de trifloruro de boro-THF y borohidruro de sodio como agente reductor. Después de la conversión completa, el complejo amina-borano resultante se hidroliza por adición de agua, y el Cinacalcet bruto extraído en tolueno se hace reaccionar con ácido clorhídrico para dar hidrocloreto de Cinacalcet, conforme al Esquema de reacción 5 siguiente:
- 10

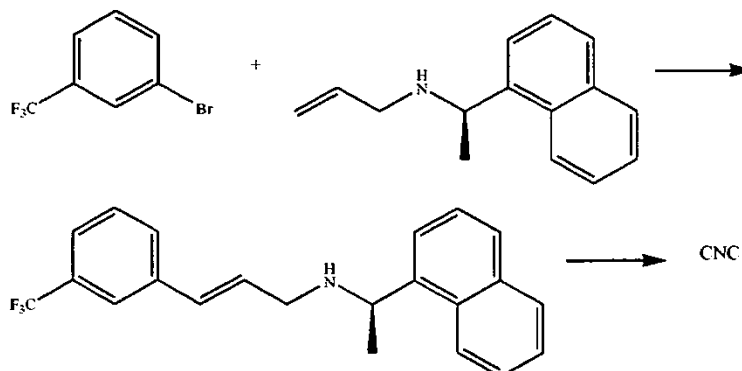
Esquema 5



- 15 En la solicitud de patente No. 2007MU00555 y en Synthetic Communications, 38:1512-1517 (2008) se da a conocer otro proceso para preparación de hidrocloreto de Cinacalcet, por la vía de (R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propanamida.

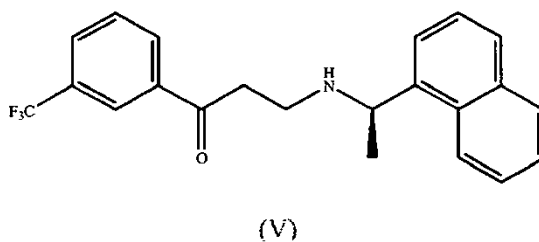
- 20 La patente US No. 7.393.967 da a conocer un proceso para preparación de Cinacalcet por acoplamiento de 3-bromotrifluorotolueno con alilamina (R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)prop-2-en-1-amina en presencia de un catalizador y al menos una base para obtener (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina (CNC-eno) y reducción del Cinacalcet insaturado para obtener Cinacalcet, como se representa en el Esquema 6 siguiente:

Esquema 6



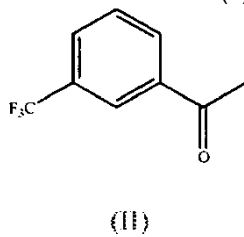
La presente invención proporciona un proceso nuevo y eficiente que conduce a Cinacalcet, sus sales farmacéuticamente aceptables y compuestos intermedios de las mismas, que es conveniente para la escala industrial y proporciona el producto deseado con rendimientos satisfactorios. En particular, los inventores encontraron que la estructura completa de Cinacalcet puede construirse en uno o unos pocos pasos de síntesis, que comprenden una reacción multi-componente de tipo Mannich, a partir de materias primas comerciales, fácilmente disponibles, baratas y seguras. De acuerdo con lo anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar un método para preparación de Cinacalcet y sus sales, particularmente la sal hidrocloreto, y compuestos intermedios de los mismos, que pueden utilizarse para producción en gran escala.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (V)

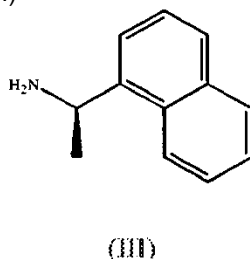


15 que comprende el paso de

a) hacer reaccionar 3-(trifluorometil)acetofenona de fórmula (II)



con (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III)



20 en presencia de formaldehído.

Alternativamente, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (V), que comprende los pasos de:

25 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) como se define arriba

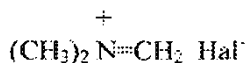
(i) con un compuesto de fórmula



en donde R_1 y R_2 representan, independientemente, hidrógeno o C_1 - C_5 alquilo, con la condición de que cuando uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, el otro no es hidrógeno; o en donde R_1 y R_2 forman juntos

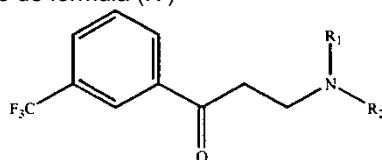
un puente C₄-C₇-alquileo, de tal manera que con la inclusión del átomo de nitrógeno al que están unidos los mismos forman un heterociclo, en donde un grupo -CH₂- del puente C₄-C₇-alquileo puede estar reemplazado por -O-, en presencia de formaldehído; o

(ii) con un haluro de N-metil-N-metilenometanaminio de fórmula



5

en donde Hal es un átomo de halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (IV)

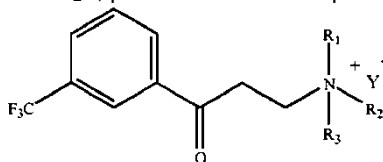


(IV)

en donde R₁ y R₂ son como se define arriba;

10 c) someter a alquilación el compuesto de fórmula (IV) con un agente alquilante seleccionado del grupo de compuestos de fórmula:

R₃-X, CO(OR₃)₂, SO₂(OR₃)₂, PO(OR₃)₃, CH₃POCOR₃)₂ y (4-NO₂C₆H₄O)PO(OR₂)₂, en donde R₃ es C₁-C₄ alquilo y X es I, Br, OSO₂CF₃ o OSO₂F, para obtener un compuesto de fórmula (IVa)



(IVa)

15 en donde Y=X como se ha definido arriba o R₃OCO₂, R₃OSO₃, (R₃O)₂PO₂, CH₃PO₂OR₃, o (4-NO₂-C₆H₄O)PO₂OR₃; y

d) acoplar un compuesto de fórmula (IVa) con (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III).

El compuesto de fórmula (V) puede utilizarse luego para preparación de Cinacalcet.

20 El término C₁-C_n-alquilo, en donde n puede tener un valor de 1 a 5, representa una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada con 1 a n átomos de carbono y que está unida al resto de la molécula por un enlace simple. Ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), y análogos.

25 En un aspecto preferido de la presente invención, el reactivo formaldehído se proporciona como paraformaldehído.

30 Cuando, en un compuesto de fórmula HNR₁R₂, R₁ y R₂ representan, independientemente, hidrógeno o C₁-C₅ alquilo, R₁ y R₂ no pueden ser hidrógeno al mismo tiempo.

35 Cuando, en un compuesto de fórmula HNR₁R₂, R₁ y R₂ se consideran junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos para formar un heterociclo, en donde un grupo -CH₂- del puente C₄-C₇-alquileo puede estar reemplazado por -O-, el heterociclo formado es pirrolidina, piperidina, oxazolidina o morfolina, preferiblemente morfolina.

Un átomo de halógeno Hal es Cl, Br, F o I, preferiblemente I.

40 Conforme a la invención, la reacción de tipo Mannich se emplea preferiblemente para lograr la condensación mediada por formaldehído del resto cetona de fórmula (II) y la amina secundaria de fórmula (III) por medio de un puente metileno. Típicamente, cuando se realiza dicha reacción de acoplamiento en el paso a) anterior, se utiliza la sal hidrocioruro de la amina de fórmula (III), que existe en equilibrio con la amina libre. Particularmente, la reacción de tipo Mannich en el paso a) puede llevarse a cabo en medio ácido, por ejemplo con un ácido seleccionado de HBr, ácido sulfúrico, HCl y ácido metanosulfónico, preferiblemente HCl o ácido metanosulfónico, mezclando las sustancias reaccionantes en un disolvente que puede seleccionarse de agua, acetonitrilo, un alcohol C₁-C₅ lineal o ramificado, tal como, por ejemplo, alcohol metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, sec-butílico o terc-butílico, metil-isobutil-cetona (MIBK) y dioxano; preferiblemente, las sustancias reaccionantes se mezclan en un alcohol de punto de ebullición elevado, por ejemplo, alcohol sec-butílico, o en condiciones puras, es decir sin disolvente. La reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado, que puede variar desde 25° a 150°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 90 horas, dependiendo del disolvente. El compuesto de fórmula (V) se precipita luego del medio de reacción por enfriamiento o por adición de un anti-

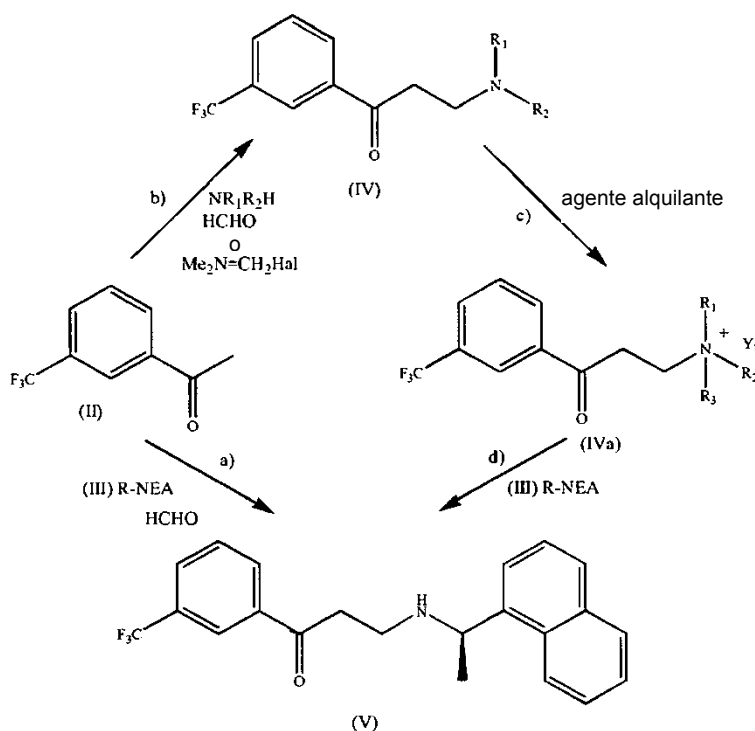
disolvente seleccionado de un éter C₄-C₈ lineal o cíclico tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, 2-metoxietil-éter, diisopropil-éter, dibutil-éter, metil-terc.butil-éter, tetrahidrofurano (THF) o 1,4-dioxano, un hidrocarburo C₅-C₈ cíclico o aromático lineal o ramificado tal como, por ejemplo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, isooctano, tolueno o xileno, preferiblemente tolueno; o el compuesto de fórmula (V) se extrae con un disolvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo, un éter C₄-C₈ como se define arriba, acetato de etilo (EtOAc), DCM o tolueno, preferiblemente tolueno.

Alternativamente, la condensación de Mannich mediada por formaldehído puede emplearse para formar la base de Mannich de fórmula (IV) por acoplamiento del compuesto de fórmula (II) con un compuesto adecuado de fórmula HNR₁R₂ como se define en (i) en el paso b) anterior, operando a una temperatura comprendida entre 25° y 120°C, dependiendo del disolvente que puede seleccionarse de agua, acetonitrilo, un alcohol C₁-C₅ lineal o ramificado como se define arriba, MIBK y dioxano, siendo más preferiblemente el disolvente un alcohol de punto de ebullición elevado, por ejemplo alcohol sec-butílico. La base de Mannich de fórmula (IV) puede obtenerse también por reacción del compuesto de fórmula (II) con haluro de N-metil-N-metilenometanaminio (sal de Eschenmoser), preferiblemente yoduro, como se define en (ii) en el paso b), operando en medio ácido, por ejemplo con un ácido seleccionado de HBr, ácido sulfúrico, HCl y ácido metanosulfónico, preferiblemente HCl o ácido metanosulfónico, mezclando las sustancias reaccionantes en un disolvente que puede seleccionarse de agua, acetonitrilo, un alcohol C₁-C₅ lineal o ramificado como se define arriba, MIBK y dioxano; más preferiblemente, las sustancias reaccionantes se mezclan en un alcohol de punto de ebullición elevado, por ejemplo, alcohol sec-butílico, o en condiciones puras, es decir sin disolvente. La reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado que puede variar desde 25° a 150°C, durante aproximadamente 1 a aproximadamente 90 horas, dependiendo del disolvente.

La reacción de alquilación realizada en el paso c) puede efectuarse a una temperatura comprendida entre 0° y 80°C. Típicamente, la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre 25°C y 40°C, y transcurre hasta completarse dentro de aproximadamente 1 a 48 horas. Preferiblemente, el agente alquilante es un compuesto de fórmula R₃X como se define arriba en donde X es preferiblemente I, y más preferiblemente el compuesto de fórmula R₃X es CH₃I.

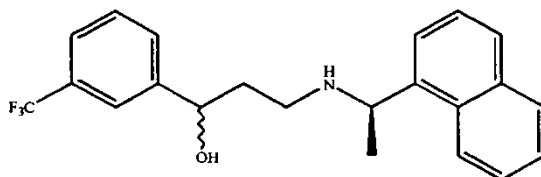
La reacción de acoplamiento realizada en el paso d) puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico seleccionado de EtOAc, dimetilformamida, acetonitrilo y tolueno, preferiblemente acetonitrilo o tolueno y más preferiblemente tolueno, opcionalmente en presencia de una base orgánica adecuada que incluya un carbonato o hidróxido de metal alcalino, por ejemplo carbonato de calcio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, preferiblemente carbonato de sodio o de potasio, y una alquilamina C₁-C₅, por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura comprendida entre 0 y 80°C, durante un periodo de aproximadamente 2 a 24 horas.

Para mayor calidad, el proceso anterior puede ilustrarse por el Esquema 7 siguiente:
Esquema 7



En otra realización, la presente invención comprende un proceso para la preparación de Cinacalcet por preparación de un compuesto de fórmula (V) como se describe arriba, y conversión del mismo en Cinacalcet.

En otra realización, la presente invención proporciona la preparación de un compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (Va)



(Va)

5 que comprende el paso de:

e) reducir el compuesto de fórmula (V) en presencia de un agente reductor o por medio de un proceso de hidrogenación catalítica.

10 El compuesto de fórmula (Va) se obtiene en el paso e) como una mezcla de diastereoisómeros, es decir como una mezcla de (R)- y (S)-3-((R-1-(naftalen-1-il)etilamino-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol.

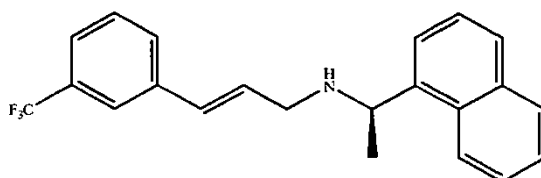
15 Agentes reductores adecuados incluyen borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de diisobutil-aluminio y 1,1,3,3-tetrametildisiloxano en combinación con un ácido de Lewis. Catalizadores de reducción adecuados a utilizar con hidrógeno gaseoso, incluyen Pd/C, PtO₂ (catalizadores de Adam), níquel Raney o PdCl₂. La reacción en el paso e) puede llevarse a cabo en un disolvente seleccionado de, por ejemplo, agua, un alcohol C₁-C₄ como se define arriba, un éter C₄-C₈ como se define arriba o una mezcla de los mismos, dependiendo del agente reductor, a una temperatura comprendida entre 0° y 40°C, durante un periodo de aproximadamente 0,5 a 10 horas. Cuando se utiliza el catalizador Pd/C, PtO₂ o PdCl₂, la presión de H₂ es típicamente 1 atmósfera. Cuando se utiliza níquel Raney, la presión de H₂ es moderadamente alta (– 1000 psi (– 6.895 kPa)). Típicamente, la hidrogenación se lleva a cabo durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 24 horas.

25 Cuando la reducción se lleva a cabo en condiciones de hidrogenación catalítica de transferencia (CTH), se emplean materias primas que contienen hidrógeno adecuadas tales como, por ejemplo, ácido fórmico, formiato de amonio o formiato de sodio, preferiblemente formiato de amonio o formiato de sodio. Con objeto de activar el material que contiene hidrógeno como donante de hidrógeno, se emplea un catalizador como se define arriba: el catalizador promueve la transferencia de hidrógeno de la materia prima que contiene hidrógeno al sustrato. La CTH puede realizarse por cualquier método conocido por una persona experta en la técnica. En particular, cuando se utilizan técnicas CTH en la reacción del paso e) el compuesto de fórmula (V) se disuelve en un disolvente seleccionado de, por ejemplo, tolueno, ácido acético y un alcohol C₁-C₅ como se define arriba, preferiblemente alcohol etílico, en presencia de ácido fórmico, formiato de amonio o formiato de sodio, preferiblemente formiato de amonio o formiato de sodio, a la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado, durante un periodo de aproximadamente 5 a 48 horas.

35 El compuesto de fórmula (Va) puede utilizarse luego para preparación de Cinacalcet.

40 En otra realización, la presente invención abarca un proceso para preparación de Cinacalcet, por preparación de un compuesto de fórmula (Va) como se describe arriba, y conversión del mismo en Cinacalcet.

En otra realización, la presente invención proporciona la preparación de un compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (VI)



(VI)

45 que comprende el paso de:

f) deshidratar un compuesto de fórmula (Va) con un agente deshidratante; o, alternativamente, g) reducir el compuesto de fórmula (V) como se define arriba con Zn, en presencia de un ácido, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI), en una mezcla con Cinacalcet de fórmula (I).

La reacción en el paso f) puede efectuarse con agentes deshidratantes adecuados seleccionados de, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, anhídrido acético, PCl_5 , ácido toluico, ácido canfosulfónico y ácido tosílico, a una temperatura entre 40° y 130°C , con o sin un disolvente seleccionado de, por ejemplo, tolueno, ácido acético y mezclas de los mismos, durante un periodo de aproximadamente 1 a 48 horas.

La reducción en el paso g) puede llevarse a cabo en presencia de polvo de cinc, en un medio ácido, seleccionándose el ácido de, por ejemplo, HBr y HCl , preferiblemente HCl , en un disolvente seleccionado de, por ejemplo, agua, un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_5$ como se define arriba, tolueno y acetonitrilo; preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en una mezcla de metanol y agua, a una temperatura comprendida entre 25° y 80°C , durante un periodo de aproximadamente 1 a 48 horas. Tanto Cinacalcet de fórmula (I) como el derivado insaturado correspondiente de fórmula (VI) se obtienen a partir de la reacción en el paso g). Típicamente, el compuesto de fórmula (VI) se recupera de la reacción en una relación HPLC de 8:1 a 1:8. En un aspecto preferido, el compuesto de fórmula (VI) se recupera de la mezcla de reacción en una relación 2:1, utilizando una mezcla 1:1 metanol/agua con un exceso de cinc, y operando a una temperatura de 25°C .

El compuesto de fórmula (VI) puede utilizarse luego para preparar Cinacalcet.

En otra realización, la presente invención abarca un proceso para preparación de Cinacalcet, por preparación de un compuesto de fórmula (VI) como se describe arriba, y conversión del mismo en Cinacalcet.

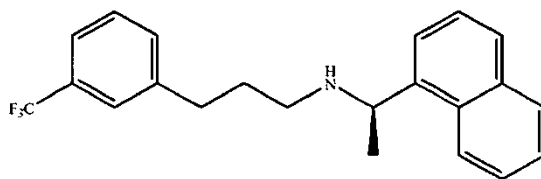
La presente invención proporciona adicionalmente la preparación de Cinacalcet de fórmula (I) como se define arriba, que comprende el paso de:

h) reducción del enlace doble del compuesto de fórmula (VI) para obtener el compuesto de fórmula (I).

La reducción del compuesto de fórmula (VI) en el paso h) puede llevarse a cabo por hidrogenación catalítica, es decir con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador o, alternativamente, por hidrogenación catalítica de transferencia (CTH), es decir con hidrógeno liberado por un material portador de hidrógeno en presencia de un catalizador. La CTH puede llevarse a cabo por cualquier método conocido por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, el Cinacalcet insaturado de fórmula (VI) puede disolverse en un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_5$ como se define arriba, y exponerse a presión de H_2 , en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, Pd/C , PtO_2 (catalizadores de Adam), níquel Raney o PdCl_2 . Cuando se utiliza Pd/C , PtO_2 o PdCl_2 , la presión de H_2 es típicamente 1 atmósfera. Cuando se utiliza níquel Raney, la presión de H_2 es moderadamente alta (~ 1000 psi (~ 6.895 kPa)). Típicamente, la hidrogenación se lleva a cabo durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 24 horas. Cuando se emplean condiciones de reacción CTH, el compuesto de fórmula (VI) se disuelve en un disolvente seleccionado de, por ejemplo, tolueno, ácido acético y un alcohol $\text{C}_1\text{-C}_5$ como se define arriba, en presencia de ácido fórmico, formiato de amonio o formiato de sodio, preferiblemente formiato de amonio o formiato de sodio, a la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado, durante un periodo de aproximadamente 5 a 48 horas.

Los pasos anteriores pueden combinarse para obtener un proceso continuo que termina en Cinacalcet de fórmula (I).

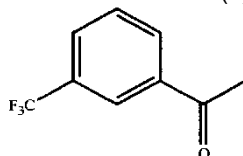
Este proceso, cuando se utilizan los pasos a), e), f) y h) anteriores, comprende preparar Cinacalcet de fórmula (I)



(I)

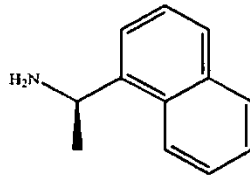
que comprende los pasos de:

a) hacer reaccionar 3-(trifluorometil)acetofenona de fórmula (II)



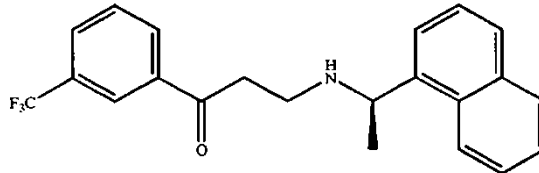
(II)

con (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III)



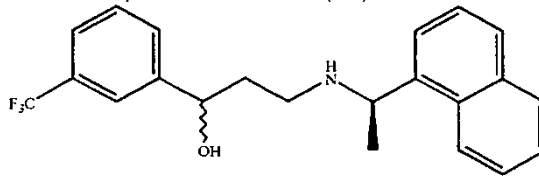
(III)

en presencia de formaldehído, para dar el compuesto de fórmula (V)



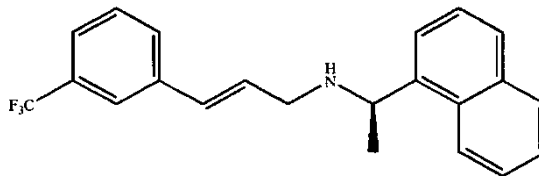
(V)

5 e) reducir el compuesto de fórmula (V) en presencia de un agente reductor o por medio de un proceso de hidrogenación catalítica para dar un compuesto de fórmula (Va)



(Va)

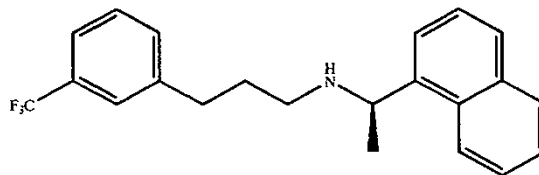
f) deshidratar un compuesto de fórmula (Va) con un agente deshidratante para dar un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

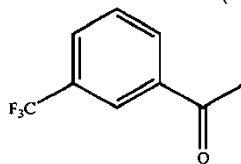
10 y h) reducir el compuesto de fórmula (VI) para dar Cinacalcet de fórmula (I).

Este proceso, cuando se utilizan los pasos a), g) y h) anteriores, comprende la preparación de Cinacalcet de fórmula (I)



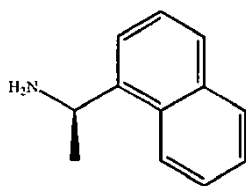
(I)

15 que comprende los pasos de:
a) hacer reaccionar 3-(trifluorometil)acetofenona de fórmula (II)



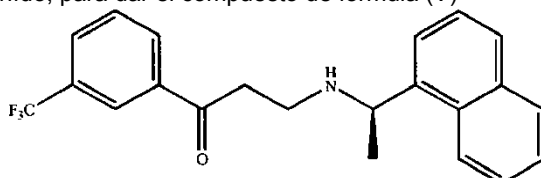
(II)

con (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III)



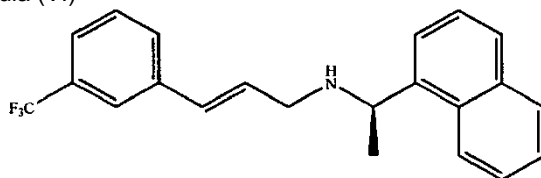
(III)

en presencia de formaldehído, para dar el compuesto de fórmula (V)



(V)

5 g) reducir el compuesto de fórmula (V) como se define arriba con Zn, en presencia de un ácido, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI)

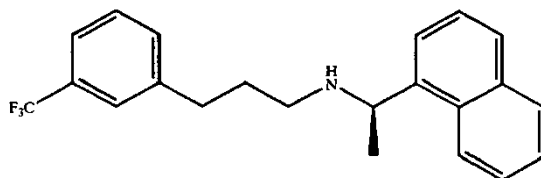


(VI)

en mixtura con Cinacalcet de fórmula (I); y

h) reducir el compuesto de fórmula (VI) para dar Cinacalcet de fórmula (I).

10 Este proceso, cuando se utilizan los pasos b), c), d), e), f) y h) anteriores, comprende la preparación de Cinacalcet de fórmula (I).



(I)

que comprende los pasos de:

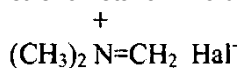
15 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) como se define arriba

(i) con un compuesto de fórmula



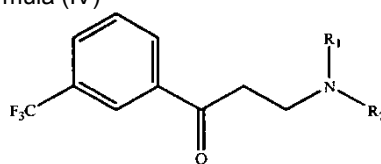
en donde R_1 y R_2 representan, independientemente, hidrógeno o C_1 - C_5 alquilo, con la condición de que cuando uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, el otro no es hidrógeno; o en donde R_1 y R_2 forman juntos un puente C_4 - C_7 -alquileo, de tal manera que con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos ambos se forma un heterociclo, en donde un grupo $-\text{CH}_2-$ del puente C_4 - C_7 -alquileo puede estar reemplazado por $-\text{O}-$, en presencia de formaldehído; o

20 (ii) con un haluro de N-metil-N-metilenometanaminio de fórmula



en donde Hal es un átomo de halógeno,

25 para obtener el compuesto de fórmula (IV)

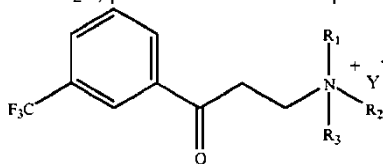


(IV)

en donde R_1 y R_2 son como se define arriba;

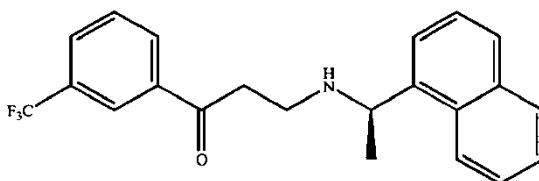
c) someter a alquilación el compuesto de fórmula (IV) con un agente alquilante seleccionado del grupo de compuestos de fórmula:

R_3 -X, $CO(OR_3)_2$, $SO_2(OR_3)_2$, $PO(OR_3)_3$, $CH_3POCOR_3)_2$ y $(4-NO_2C_6H_4O)PO(OR_2)_2$, en donde R_3 es C_1 - C_4 alquilo y X es I, Br, OSO_2CF_3 o OSO_2F , para obtener un compuesto de fórmula (IVa)

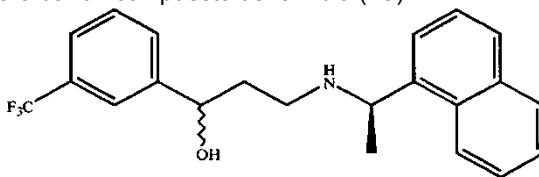


5 en donde Y=X como se ha definido arriba, R_3OCO_2 , R_3OSO_3 , $(R_3O)_2PO_2$, $CH_3PO_2OR_3$, o $(4-NO_2-C_6H_4O)PO_2OR_3$;

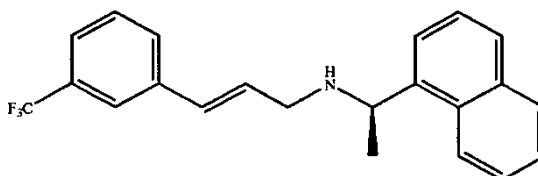
d) acoplar un compuesto de fórmula (IVa) con (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III) para dar el compuesto de fórmula (V)



10 e) reducir el compuesto de fórmula (V) en presencia de un agente reductor o por medio de un proceso de hidrogenación catalítica para dar un compuesto de fórmula (Va)

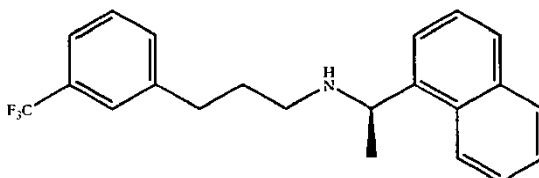


15 f) deshidratar un compuesto de fórmula (Va) con un agente deshidratante para dar un compuesto de fórmula (VI)



y h) reducir el compuesto de fórmula (VI) para dar Cinacalcet de fórmula (I).

20 Este proceso, cuando se utilizan los pasos b), c), d), g) y h) anteriores, comprende la preparación de Cinacalcet de fórmula (I)



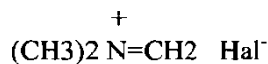
que comprende los pasos de:

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) como se define arriba

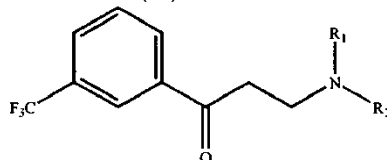
25 (i) con un compuesto de fórmula HNR_1R_2

en donde R_1 y R_2 representan, independientemente, hidrógeno o C_1 - C_5 alquilo, con la condición de que cuando uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, el otro no es hidrógeno; o en donde R_1 y R_2 forman juntos un puente C_4 - C_7 -alquileo, de tal manera que con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos se forma un heterociclo, en donde un grupo $-CH_2-$ del puente C_4 - C_7 -alquileo puede estar reemplazado por $-O-$, en presencia de formaldehído; o

(ii) con un haluro de N-metil-N-metilenometanamio de fórmula



en donde Hal es un átomo de halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (IV)

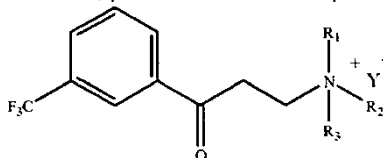


(IV)

en donde R_1 y R_2 son como se define arriba,

c) someter a alquilación el compuesto de fórmula (IV) con un agente alquilante seleccionado del grupo de compuestos de fórmula:

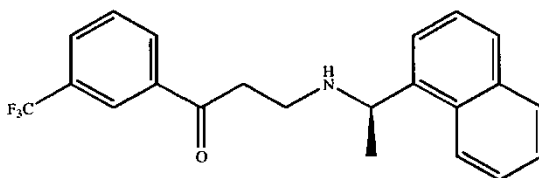
R_3 -X, $CO(OR_3)_2$, $SO_2(OR_3)_2$, $PO(OR_3)_3$, CH_3POCOR_3 y $(4-NO_2C_6H_4O)PO(OR_2)_2$, en donde R_3 es C_1 - C_4 alquilo y X es I, Br, OSO_2CF_3 o OSO_2F , para obtener un compuesto de fórmula (IVa)



(IVa)

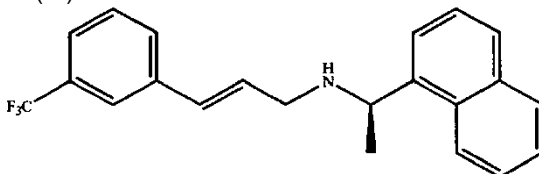
en donde $Y=X$ como se ha definido arriba, R_3OCO_2 , R_3OSO_3 , $(R_3O)_2PO_2$, $CH_3PO_2OR_3$, o $(4-NO_2-C_6H_4O)PO_2OR_3$;

d) acoplar un compuesto de fórmula (IVa) con (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III) para dar el compuesto de fórmula (V)



(V)

g) reducir el compuesto de fórmula (V) como se define arriba con Zn, en presencia de un ácido, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en mixtura con Cinacalcet de fórmula (I); y

h) reducir el enlace doble del compuesto de fórmula (VI) para obtener el compuesto de fórmula (I).

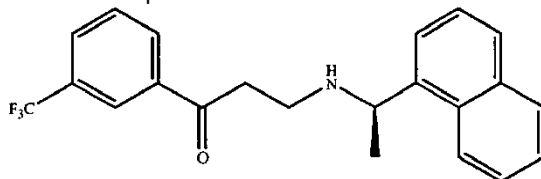
Si se desea, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con un ácido farmacéuticamente aceptable adecuado para formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ácidos farmacéuticamente aceptables adecuados que pueden utilizarse para formar sales de Cinacalcet pueden ser, por ejemplo, HCl, HBr, H_2SO_4 , ácido maleico y ácido fumárico, preferiblemente HCl.

Cinacalcet puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable de Cinacalcet por cualquier método conocido por una persona experta en la técnica. Una sal farmacéuticamente aceptable preferida es la sal hidrocloreto. Por ejemplo, la sal hidrocloreto puede prepararse por un método que comprende hacer reaccionar Cinacalcet con cloruro de hidrógeno. Típicamente, Cinacalcet base se disuelve en un disolvente orgánico y se combina con cloruro de hidrógeno acuoso o gaseoso para obtener hidrocloreto de Cinacalcet. Preferiblemente, el disolvente orgánico es tolueno o acetato de etilo o MTBE.

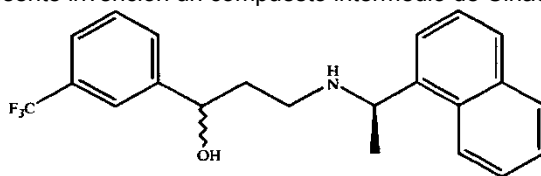
Los materiales de partida de fórmula (II) y (III) son compuestos disponibles comercialmente o se pueden preparar conforme a la bibliografía disponible en la técnica anterior. Por ejemplo, la 3-(trifluorometil)acetofenona de fórmula (II) se puede preparar siguiendo el procedimiento descrito en la patente US No. 6.420.608.

Es otro objeto de la presente invención el compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (V)



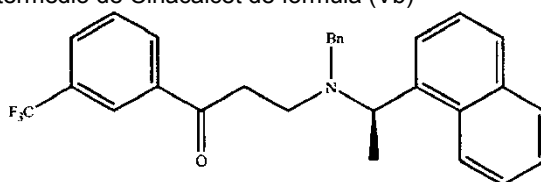
(V)

Es otro objeto adicional de la presente invención un compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (Va)



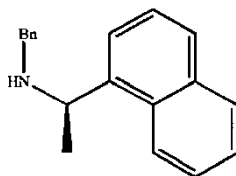
(Va)

que es una mezcla de diastereoisómeros de (R)- y (S)-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etilamino-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol. Conforme a un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona la preparación de un compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (Vb)



(Vb)

en donde Bn es bencilo, que comprende el paso de:
i) acoplar el compuesto de fórmula (IVa) como se define arriba, con (R)-N-bencil-1-(1-naftil)etilamina de fórmula (IIIa)



(IIIa)

en donde Bn es como se define arriba.

El compuesto de fórmula (Vb) puede utilizarse luego para preparar Cinacalcet.

En otra realización, la presente invención abarca un proceso para preparar Cinacalcet, por preparación de un compuesto de fórmula (Vb) como se describe arriba, y conversión del mismo en Cinacalcet.

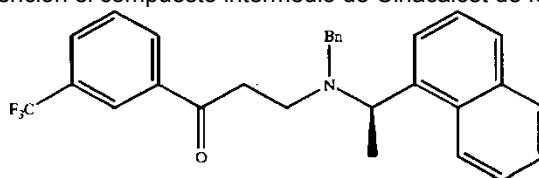
En otra realización, la presente invención proporciona la preparación de Cinacalcet de fórmula (I) que comprende el paso de:

k) reducir el compuesto de fórmula (Vb) a Cinacalcet de fórmula (I), y, si se desea, hacer reaccionar Cinacalcet de fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable adecuado para formar una sal con el compuesto de fórmula (I).

Conforme a este aspecto de la invención, la base de Mannich alquilada (IVa) se acopla con N-bencil-(R)-NEA de fórmula (IIIa) en el paso j), en condiciones análogas a las utilizadas para el acoplamiento de dicha base de Mannich alquilada con (R)-(1-naftil)-etilamina de fórmula (III) consignadas anteriormente en el paso d). La reacción puede

5 llevarse a cabo en presencia o no de una base que puede ser, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de potasio o trietilamina, preferiblemente carbonato de sodio, en un disolvente seleccionado de EtOAc, dimetilformamida, acetonitrilo y tolueno, preferiblemente acetonitrilo o tolueno, y más preferiblemente tolueno, a una temperatura comprendida entre 0° y 80°C durante un periodo de aproximadamente 2 a 24 horas.

10 Es otro objeto de la presente invención el compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (Vb)



(Vb)

en donde Bn es bencilo.

El hidrocloreto de N-bencil-(R)-NEA de fórmula (IIIa), sea adquirido de fuentes comerciales o preparado a propósito por pasos de síntesis convencionales, se convierte en la base libre antes de acoplarse a la base de Mannich alquilada de fórmula (IVa) por neutralización con una base acuosa seleccionada entre hidróxido de sodio, carbonato de potasio o carbonato de calcio, preferiblemente con hidróxido de sodio acuoso, y se extrae con un disolvente orgánico inmiscible con el agua seleccionado de un éter alifático C₄-C₈ lineal o cíclico como se define arriba, hidrocarburos alifáticos o aromáticos como se definen arriba, preferiblemente tolueno, a una temperatura

comprendida entre 10° y 40°C, preferiblemente 25°C.

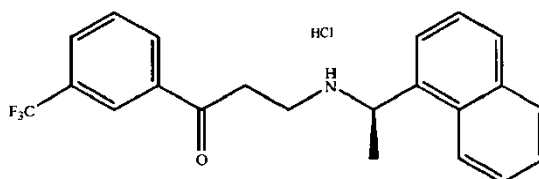
La reducción del compuesto de fórmula (Vb) en el paso k) puede lograrse por una desoxigenación de carbonilo/N-desbencilación combinada realizada en condiciones estándar de hidrogenación catalítica, es decir, con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador, para obtener Cinacalcet de fórmula (I). La hidrogenación catalítica puede efectuarse por cualquier método conocido por una persona experta en la técnica. Por ejemplo, el compuesto intermedio de fórmula (Va) puede disolverse en un alcohol C₁-C₄ como se define arriba, y someterse a presión de H₂ en presencia de un catalizador tal como Pd/C o PtO₂. Cuando se utiliza Pd/C o PtO₂, la presión de H₂ es típicamente 1 atmósfera. Típicamente, la hidrogenación se lleva a cabo durante un periodo de aproximadamente 5 a aproximadamente 24 horas.

La presente invención se ilustra por los ejemplos que siguen, que se proporcionan únicamente para ilustración.

Ejemplo 1

35 **Síntesis de la sal hidrocloreto de (R)-3-(1-(naftalen-1-il)etilamino)-1-(3-trifluorometil)fenil)propan-1-ona (V)**

Método A



Se cargaron en el reactor hidrocloreto de (R)-(1-naftil)etilamina (III) (100,0 g), paraformaldehído (15,9 g), 3-(trifluorometil)acetofenona (II) (135,7 g), ácido clorhídrico acuoso al 30% p/p (5,6 g), etanol (150,0 g) y agua (10,0 g) y se agitaron a reflujo durante 14 horas, hasta que se observó una conversión satisfactoria por HPLC. Se añadieron luego agua (300,0 g) y tolueno (305,0 g) y la mixtura se agitó a 25°C. Se separaron las capas orgánica y acuosa y se añadió agua adicional (200,0 g) a la fase orgánica a fin de favorecer la precipitación. El compuesto del título (95,6 g) se aisló por filtración a la temperatura ambiente, lavado con agua y metil-terc-butil-éter y desecación a 50°C.

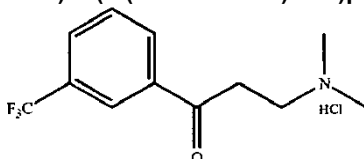
45 **NMR de la sal hidrocloreto de (R)-3-(1-(naftalen-1-il)etilamino)-1-(3-(trifluorometil)-fenil)propan-1-ona, (V)**

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm, TMS): 10,00 (1H, br s; -NH₂⁺), 9,24 (1H, br s; -NH₂⁺), 8,31 (1H, d, J = 8,4; ArH), 8,23 (1H, d, J = 8,0 Hz; ArH), 8,16 (1H, br s; ArH), 8,08-7,96 (4H, m; ArH), 7,82 (1H, t, J = 8,0 Hz; ArH), 7,69-7,58 (3H, m; ArH), 5,47-5,36 (1H, m; -CH(CH₃-)), 3,70-3,54 (2H, m; -CH₂-), 3,41-3,26 (2H, m; -CH₂-), 1,72 (3H, m, J = 6,4 Hz; -CH(CH₃-)).

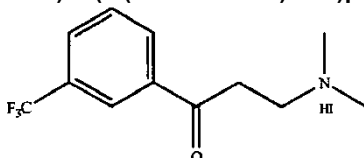
50

Método B

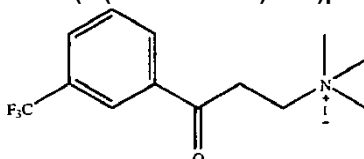
Se cargaron en el reactor hidrocloreto de (R)-(1-naftil)etilamina (III) (1,5 g) paraformaldehído (0,3g), 3-(trifluorometil)acetofenona (II) (1,8 g), ácido clorhídrico acuoso al 30% p/p (0,1 g), etanol (4,5 g) y agua (1,5 g) bajo agitación y se dejaron reaccionar durante 5 minutos bajo irradiación con microondas (máximo 250 W), hasta que se observó una conversión satisfactoria por HPLC. Se añadieron luego agua (10,0 g) y tolueno (3,0 g), y la suspensión resultante se agitó a 25°C. El compuesto del título (1,6 g) se aisló por filtración a la temperatura ambiente, lavado con agua y metil-2-propanol y desecación a 50°C.

Ejemplo 2**Síntesis de hidrocloreto de 3-(dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (IV)**

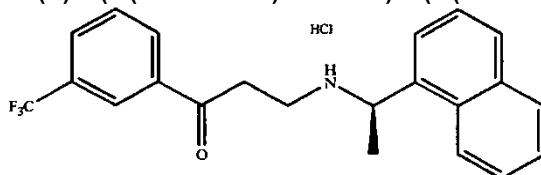
Una mezcla de 1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona (25,0 g) (II), hidrocloreto de dimetilamina (13,0 g), paraformaldehído (4,8 g), y ácido clorhídrico acuoso al 31% p/p (0,5 ml) en etanol (70 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas, se enfrió luego y se lavó el disolvente abundantemente con tolueno (50 ml). El sólido amarillo pálido precipitado se filtró luego, se lavó con tolueno y se secó para dar el compuesto del título (IV) (28,0 g).

Ejemplo 3**Síntesis de yoduro de 3-(dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (IV)**

Una mezcla de 1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona (5,0 g) (II), yoduro de N-metil-N-metilenometanaminio (5,4 g), ácido clorhídrico acuoso al 31% p/p (0,1 ml) en etanol (7 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 24 horas, se enfrió luego y el disolvente se lavó abundantemente con tolueno (50 ml). El sólido amarillo pálido precipitado se filtró luego, se lavó con tolueno y se secó para dar el compuesto del título (IV) (7,1 g).

Ejemplo 4**Síntesis de yoduro de N,N,N-trimetil-3-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-aminio (IVa)**

Una solución bifásica agitada enérgicamente de 3-(dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (IV) (15,0 g) en una mezcla 1:1 agua/tolueno (50 ml) se añadió durante 1 hora a la temperatura ambiente con hidróxido de sodio acuoso al 30% p/p hasta pH 14. Se separó luego la capa orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Se cargaron luego las aguas madre en un reactor y se añadió yoduro de metilo (22,6 g) bajo agitación enérgica durante 30 min. La mezcla se mantuvo luego a la temperatura ambiente durante 18 horas para proporcionar un sólido amarillo de la sal yoduro de la base de Mannich metilada (18,0 g), compuesto (IVa), que se filtró, se secó y se utilizó en el paso de síntesis siguiente sin purificación ulterior.

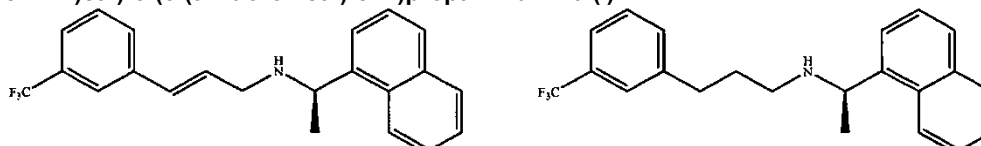
Ejemplo 5**Síntesis de la sal hidrocloreto de (R)-3-(1-(naftalen-1-il)etilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (V)**

Una suspensión agitada enérgicamente de la sal yoduro de la base de Mannich metilada, compuesto (IVa) (20,5 g), (R)-(1-naftil)etilamina (11,0 g) y carbonato de potasio (14,7 g) en acetonitrilo (50 ml) se mantuvo a la temperatura de reflujo durante 8 horas, se enfrió luego a la temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml) y se extrajo dos veces con

acetato de etilo (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron luego y se concentraron para dar el compuesto bruto del título (V) (20,8 g) como aceite amarillo. Pudo realizarse una purificación ulterior después de conversión del compuesto (V) en su sal hidrocloreto y recristalización en MTBE.

5 Ejemplo 6

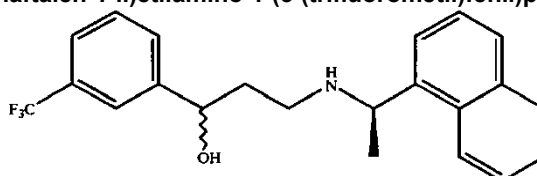
Síntesis de una mezcla de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina (VI) y (R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-amina (I)



- 10 A una suspensión de compuesto (V) como su sal hidrocloreto (3,0 g) y cinc en polvo (1,42 g) en una mezcla 1:1 metanol/agua (20 ml) a la temperatura ambiente, se añadió gota a gota durante 5 horas una solución al 31% p/p de ácido clorhídrico en agua. La mezcla de reacción se concentró luego parcialmente, se diluyó con tolueno (50 ml) y se separaron las fases. La capa orgánica se neutralizó luego con hidróxido de sodio acuoso al 30% p/p, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró para obtener un aceite amarillo (2,5 g) como una mezcla (2:1) del compuesto (VI) y
- 15 el compuesto Cinacalcet (I), que puede utilizarse en otros pasos de síntesis sin purificación ulterior.

Ejemplo 7

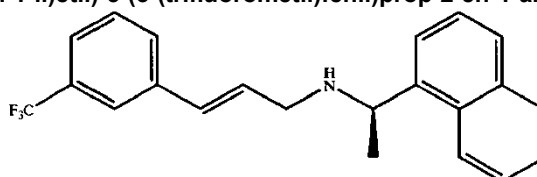
Síntesis de (R)- y (S)-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol (Va)



- 20 Se suspendió sal hidrocloreto de (R)-3-(1-(naftalen-1-il)etilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (V) (20,0 g) en metanol (61,9 g) a 5°C y se añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso al 30% p/p (6,8 g) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, y se añadió luego lentamente una solución de borohidruro de sodio (2,2 g) y sosa acuosa (30% p/p; 0,7 g) en agua (6,1 g). La suspensión se agitó a 21°C durante 0,5 horas, y una vez que
- 25 la reacción llegó a su terminación (IPC por HPLC), se añadieron tolueno (84,9 g) y metanol (28,6 g). Los disolventes se eliminaron por destilación hasta aproximadamente la mitad del volumen a 25°-30°C a presión reducida, se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con tolueno (84,3 g) y las fases orgánicas se eliminaron por destilación hasta volumen reducido a 50°C (80-100 mbar). Se utilizó la solución resultante como tal en el paso siguiente o bien se aisló el producto bruto del título (Va) por eliminación ulterior
- 30 mediante destilación del disolvente hasta residuo.

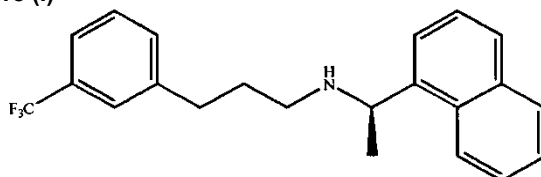
Ejemplo 8

Síntesis de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina (VI)

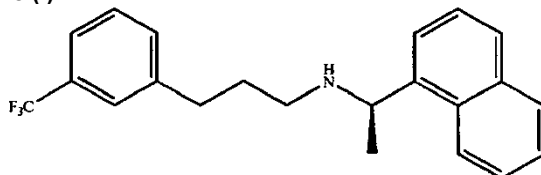


- 35 La mezcla de diastereoisómeros de (R) y (S)-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol se cargó en el reactor como una solución en tolueno (33,7 g). Se añadieron luego lentamente ácido acético (76,9 g) y ácido sulfúrico concentrado (96% p/p; 49,0 g) a 25°C, se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante 1 hora, y se enfrió luego a 5°C. La masa se diluyó por adición de tolueno (85,0 g) y gota a gota, agua (50,0 g), y se agitó luego a
- 40 25°C durante unos minutos. Se separaron las fases orgánica y acuosa y la capa de tolueno se enfrió a 5°C y se neutralizó por adición de amoníaco acuoso (28% p/p; 40,0 g) hasta pH 10. Una vez que se alcanzó la temperatura ambiente, se añadió agua (30,0 g) a fin de solubilizar las sales, se separaron las fases y se eliminó el disolvente a partir de la capa orgánica por destilación a presión reducida. Se obtuvo el compuesto bruto del título (VI) como un aceite amarillo pálido (17,7 g).

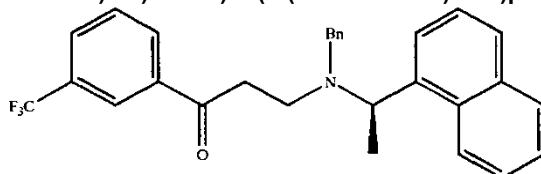
- 45 **NMR de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina (VI):**
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm, TMS): 8,21-8,17 (1H, m; ArH), 7,92-7,86 (1H, m; ArH), 7,78 (1H, d, J = 8,0 Hz; ArH), 7,72 (1H, d, J = 7,2 Hz; ArH), 7,58-7,45 (6H, m; ArH), 7,43-7,37 (1H, m; ArH), 6,48 (1H, d, J = 16,0 Hz; -ArCH=CHCH₂-), 6,39 (1H, dt, J = 16,0, 6,0 Hz; -ArCH=CHCH₂-), 4,76 (1H, q, J = 6,6 Hz; -CH(CH₃-), 3,46-3,33 (2H, m; -CH₂-), 1,57 (3H, d, J = 6,6; -CH(CH₃-).
- 50

Ejemplo 9**Síntesis de Cinacalcet base libre (I)**

5 Una mezcla de compuesto (VI) (3,0 g) y PdCl₂ (0,01 g) en etanol (10 ml) se calentó a la temperatura de reflujo y se añadió ácido fórmico (0,3 g) durante 5 horas. La mezcla se enfrió luego, se diluyó con tolueno y se lavó con hidróxido de sodio acuoso al 30% p/p hasta neutralidad. La capa orgánica se secó y se concentró para dar Cinacalcet base libre, compuesto (I) (2,0 g).

Ejemplo 10**Síntesis de Cinacalcet base libre (I)**

15 Una mezcla de compuesto (VI) (3,0 g), y PdCl₂ (0,01 g), en metanol (10 ml) se presurizó con hidrógeno a 1 bar y se agitó durante 10 horas a +25°C. La mezcla se filtró luego a través de un taco de Celite® y se concentró para dar Cinacalcet base libre, compuesto (I) (2,0 g).

Ejemplo 11**Síntesis de (R)-3-(bencil(1-(naftalen-1-il)etil)amino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (Vb)**

25 Se cargaron en el reactor hidrocloreto de (R)-N-bencil-1-(1-naftil)etilamina (8,0 g), tolueno (51,6 g), solución acuosa de hidróxido de sodio al 30% p/p (20,4 g) y agua (14,5 g), y se agitó a la temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se separó la fase orgánica y se cargó en el reactor sobre carbonato de potasio (6,2 g). La mezcla se calentó luego a 80°C y se añadió gota a gota una suspensión de sal yoduro de la base de Mannich metilada (IVa, donde Alk = R₁ = R₂ = Me, Y=I) (7,0 g) en acetonitrilo (76,4 g) durante un periodo de 20 minutos. La masa se agitó a 80°C durante 14 horas, se añadió luego agua (60,0 g) y se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 10% p/p (50,0 g) y se obtuvo el compuesto bruto del título (7,1 g) en forma de hidrocloreto como un polvo blanquecino después de eliminación del disolvente a presión reducida. La base libre se obtuvo por suspensión de la sal hidrocloreto (7,1 g) en tolueno (85,0 g) y agua (46,0 g) y tratamiento con hidróxido de sodio acuoso al 30% p/p (27,6 g) a la temperatura ambiente. La separación de fases y la eliminación del disolvente proporcionaron el compuesto bruto del título (6,5 g) como un aceite amarillo.

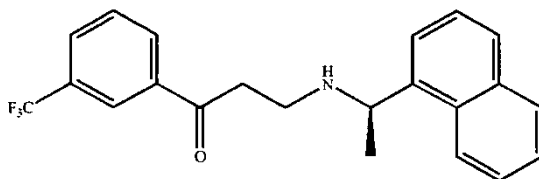
35 NMR de ((R)-3-(bencil(1-(naftalen-1-il)etil)amino)-1-(3-(trifluorometil)-fenil)propan-1-ona (Vb)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm, TMS): 8,19 (1H, d, J = 8,4 Hz; ArH), 7,92-7,86 (3H, m; ArH), 7,86-7,83 (1H, m; ArH), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz; ArH), 7,64-7,56 (2H, m; ArH), 7,45-7,36 (3H, m; ArH), 7,20-7,19 (4H, m; ArH), 7,19-7,11 (1H, m; ArH), 4,69 (1H, q, J = 6,8; -CH(CH₃-), 3,73 (1H, d, J = 14,0 Hz; PhCH₂-), 3,58 (1H, d, J = 14,0 Hz; PhCH₂-), 3,24-3,01 (2H, m; -CH₂-), 3,00-2,89 (2H, m; -CH₂-), 1,48 (3H, d, J = 6,8; -CH(CH₃-).

40

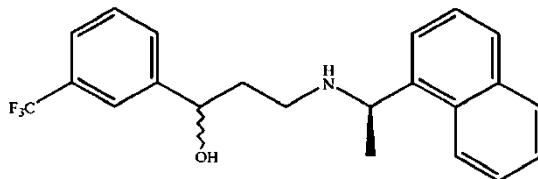
REIVINDICACIONES

1. Compuesto intermedio de Cinacalcet que tiene la fórmula (V) siguiente



(V)

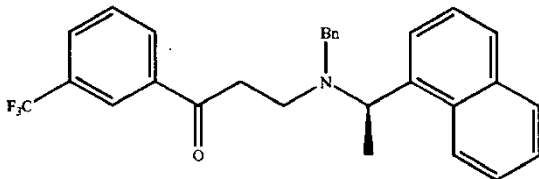
- 5 2. Compuesto intermedio de Cinacalcet que tiene la fórmula (Va) siguiente



(Va)

que es una mezcla de diastereoisómeros de (R)- y (S)-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etilamino-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol.

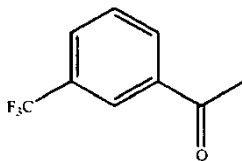
- 10 3. Compuesto intermedio de Cinacalcet que tiene la fórmula (Vb) siguiente



(Vb)

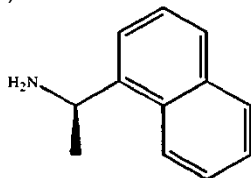
en donde Bn es bencilo.

- 15 4. Un proceso para la preparación del compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (V) como se define en la reivindicación 1, que comprende el paso de:
a) hacer reaccionar 3-(trifluorometil)acetofenona de fórmula (II)



(II)

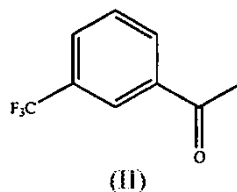
con (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III)



(III)

- 20 en presencia de formaldehído, para dar el compuesto de fórmula (V).

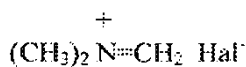
5. Un proceso para la preparación del compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (V) como se define en la reivindicación 1, que comprende los pasos de:
25 b) hacer reaccionar 3-(trifluorometil)acetofenona de fórmula (II)



(i) con un compuesto de fórmula
 HNR_1R_2

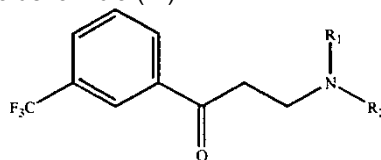
5 en donde R_1 y R_2 representan, independientemente, hidrógeno o C_1 - C_5 alquilo, con la condición de que cuando uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, el otro no es hidrógeno; o en donde R_1 y R_2 forman juntos un puente C_4 - C_7 -alquileo, de tal manera que con la inclusión del átomo de nitrógeno al que están unidos los mismos forman un heterociclo, en donde un grupo $-\text{CH}_2-$ del puente C_4 - C_7 -alquileo puede estar reemplazado por $-\text{O}-$, en presencia de formaldehído; o

(ii) con un haluro de N-metil-N-metilenometanamio de fórmula



10

en donde Hal es un átomo de halógeno, para obtener el compuesto de fórmula (IV)

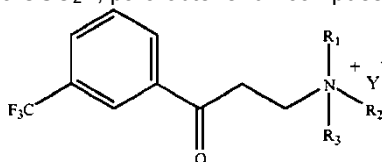


(IV)

en donde R_1 y R_2 son como se define arriba;

15 c) someter a alquilación el compuesto de fórmula (IV) con un agente alquilante seleccionado del grupo de compuestos de fórmula:

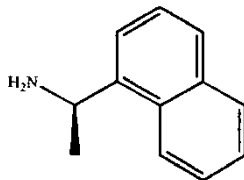
$\text{R}_3\text{-X}$, $\text{CO}(\text{OR}_3)_2$, $\text{SO}_2(\text{OR}_3)_2$, $\text{PO}(\text{OR}_3)_3$, $\text{CH}_3\text{POCOR}_3)_2$ y $(4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O})\text{PO}(\text{OR}_2)_2$, en donde R_3 es C_1 - C_4 alquilo y X es I, Br, OSO_2CF_3 o OSO_2F , para obtener un compuesto de fórmula (IVa)



(IVa)

20 en donde $\text{Y}=\text{X}$ como se ha definido arriba o R_3OCO_2 , R_3OSO_3 , $(\text{R}_3\text{O})_2\text{PO}_2$, $\text{CH}_3\text{PO}_2\text{OR}_3$, o $(4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{O})\text{PO}_2\text{OR}_3$; y

d) acoplar un compuesto de fórmula (IVa) con (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III).

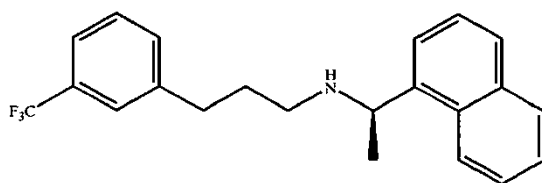


(III)

para dar el compuesto de fórmula (V).

25

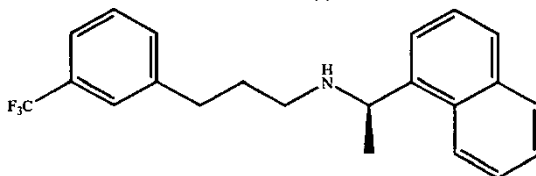
6. Un proceso para preparación de Cinacalcet de fórmula (I)



(I)

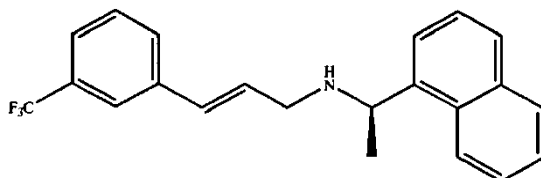
que comprende preparar el compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (V) conforme a la reivindicación 4 ó 5, y convertirlo en Cinacalcet de fórmula (I).

- 5 7. Un proceso para preparación del compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (Va) como se define en la reivindicación 2, que comprende el paso de:
 e) reducir el compuesto de fórmula (V) como se define en la reivindicación 1, en presencia de un agente reductor o por medio de un proceso de hidrogenación catalítica, para dar el compuesto de fórmula (Va).
- 10 8. Un proceso para preparación del compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (Va) conforme a la reivindicación 7, que comprende preparar el compuesto de fórmula (V) conforme a la reivindicación 4 ó 5.
9. Un proceso para preparación de Cinacalcet de fórmula (I)



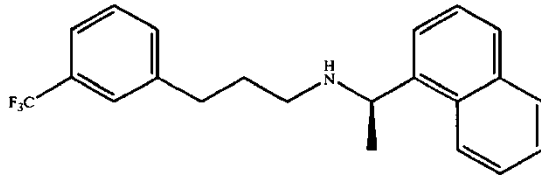
(I)

- 15 que comprende preparar el compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (Va) conforme a la reivindicación 7 ó 8, y convertirlo en Cinacalcet de fórmula (I).
10. Un proceso para la preparación de un compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (VI)



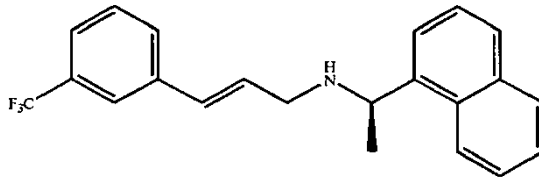
(VI)

- 20 que comprende el paso de:
 f) deshidratar el compuesto de fórmula (Va) como se define en la reivindicación 2, con un agente deshidratante, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI); o, alternativamente,
 g) reducir el compuesto de fórmula (V) como se define en la reivindicación 1, con Zn, en presencia de un ácido, obteniéndose así el compuesto de fórmula (VI), en una mixtura con Cinacalcet de fórmula (I).
- 25 11. Un proceso para preparación del compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (VI) conforme a la reivindicación 10, que comprende preparar el compuesto de fórmula (Va) conforme a la reivindicación 7 ó 8.
12. Un proceso para preparación del compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (VI) conforme a la reivindicación 10, que comprende preparar el compuesto de fórmula (V) conforme a la reivindicación 4 ó 5.
- 30 13. Un proceso para preparación de Cinacalcet de fórmula (I)



(I)

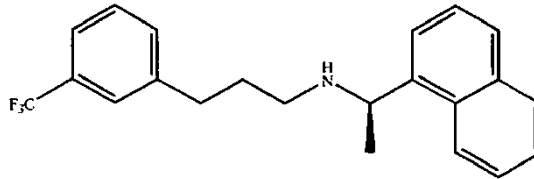
que comprende preparar el compuesto intermedio de Cinacalcet de fórmula (VI) conforme a la reivindicación 10, 11 ó 12, y convertirlo en Cinacalcet de fórmula (I) por reducción del enlace doble del compuesto de fórmula (VI)



(VI)

5 para dar Cinacalcet de fórmula (I).

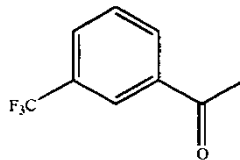
14. Un proceso para preparación de Cinacalcet de fórmula (I)



(I)

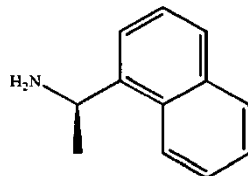
10 que comprende los pasos de:

a) hacer reaccionar 3-(trifluorometil)acetofenona de fórmula (II)



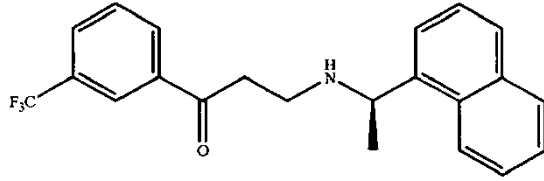
(II)

con (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III)



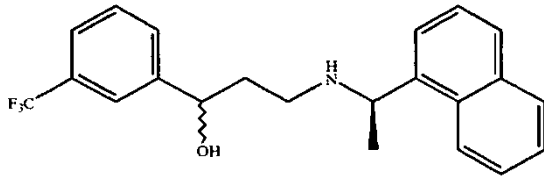
(III)

15 en presencia de formaldehído, para dar el compuesto de fórmula (V)



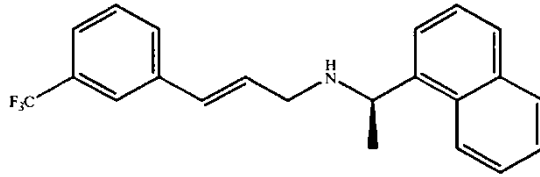
(V)

e) reducir el compuesto de fórmula (V) en presencia de un agente reductor o por medio de un proceso de hidrogenación catalítica para dar un compuesto de fórmula (Va)



(Va)

5 f) deshidratar un compuesto de fórmula (Va) con un agente deshidratante para dar un compuesto de fórmula (VI)

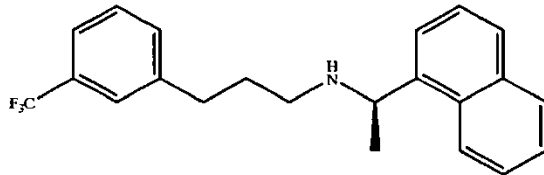


(VI)

h) reducir el compuesto de fórmula (VI), para dar Cinacalcet de fórmula (I) y, si se desea, convertir Cinacalcet en una sal farmacéuticamente aceptable.

10

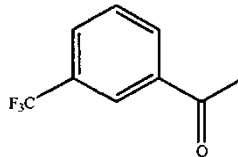
15. Un proceso para preparación de Cinacalcet de fórmula (I)



(I)

que comprende los pasos de:

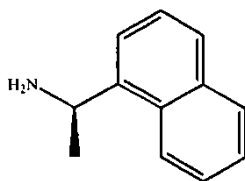
a) hacer reaccionar 3-(trifluorometil)acetofenona de fórmula (II)



(II)

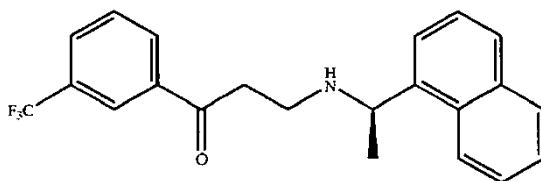
15

con (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III)



(III)

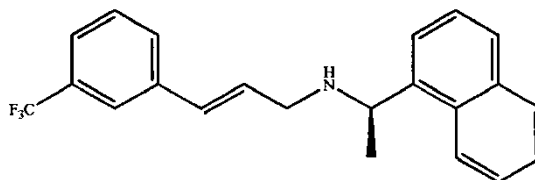
en presencia de formaldehído, para dar el compuesto de fórmula (V)



(V)

5

g) reducir el compuesto de fórmula (V) como se define arriba con Zn, en presencia de un ácido, obteniéndose así el compuesto de fórmula (VI)



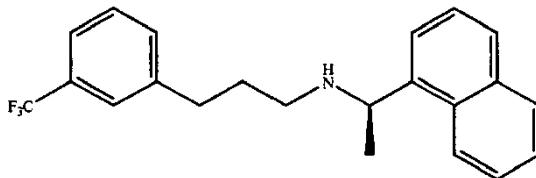
(VI)

en mixtura con Cinacalcet de fórmula (I);

h) reducir el compuesto de fórmula (VI), para dar Cinacalcet de fórmula (I) y, en caso deseado, convertir Cinacalcet en una sal farmacéuticamente aceptable.

10

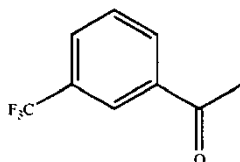
16. Un proceso para preparación de Cinacalcet de fórmula (I)



(I)

que comprende los pasos de:

b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II)



15

(i) con un compuesto de fórmula

HNR_1R_2 ,

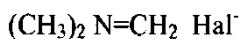
en donde R_1 y R_2 representan, independientemente, hidrógeno o C_1 - C_5 alquilo, con la condición de que cuando uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, el otro no es hidrógeno; o

20

en donde R_1 y R_2 forman juntos un puente C_4 - C_7 alquileno, de tal modo que con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos los mismos se forma un heterociclo, en donde un grupo $-\text{CH}_2-$ del puente C_4 - C_7 alquileno, puede estar reemplazado por $-\text{O}-$, en presencia de formaldehído; o

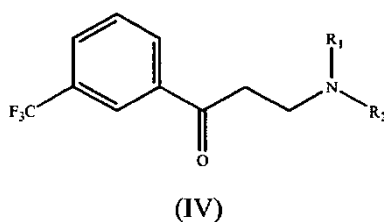
(ii) con un haluro de N-metil-N-metilenometanamino de fórmula

+



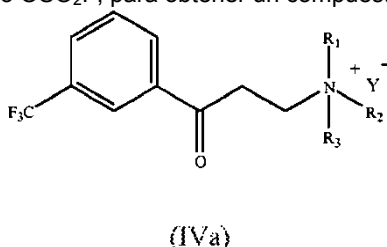
25

en donde Hal es un átomo de halógeno,
para dar el compuesto de fórmula (IV)



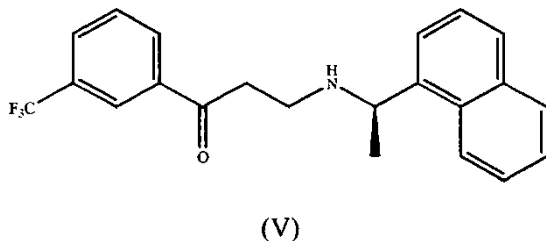
- 5 c) en donde R_1 y R_2 son como se define arriba;
someter a alquilación el compuesto de fórmula (IV) con un agente alquilante seleccionado del grupo de compuestos de fórmula:

R_3-X , $CO(OR_3)_2$, $SO_2(OR_3)_2$, $PO(OR_3)_3$, $CH_3POCOR_3)_2$ y $(4-NO_2C_6H_4O)PO(OR_2)_2$, en donde R_3 es C_1-C_4 alquilo y X es I, Br, OSO_2CF_3 o OSO_2F , para obtener un compuesto de fórmula (IVa)

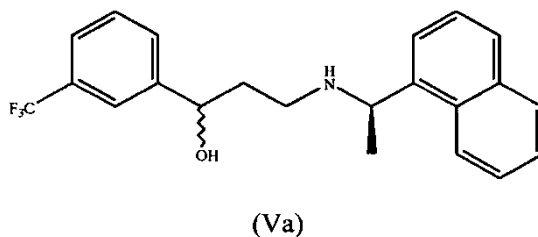


- 10 en donde $Y=X$ como se ha definido arriba o R_3OCO_2 , R_3OSO_3 , $(R_3O)_2PO_2$, $CH_3PO_2OR_3$, o $(4-NO_2-C_6H_4O)PO_2OR_3$;

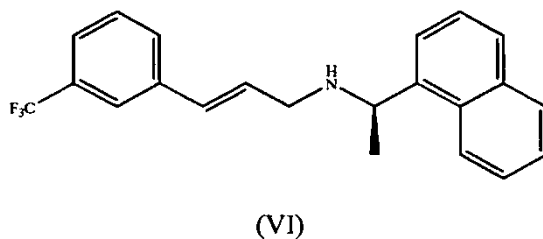
d) acoplar un compuesto de fórmula (IVa) con (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III) para dar el compuesto de fórmula (V)



- 15 e) reducir el compuesto de fórmula (V) en presencia de un agente reductor o por medio de un proceso de hidrogenación catalítica para dar un compuesto de fórmula (Va)

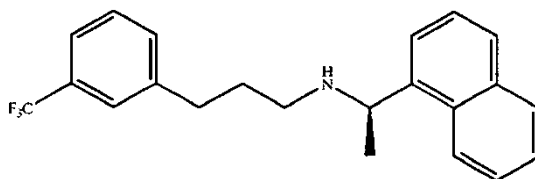


f) deshidratar un compuesto de fórmula (Va) con un agente deshidratante para dar un compuesto de fórmula (VI)



- 20 h) reducir el compuesto de fórmula (VI) para dar Cinacalcet de fórmula (I) y, en caso deseado, convertir Cinacalcet en una sal farmacéuticamente aceptable.

17. Un proceso para preparación de Cinacalcet de fórmula (I)



(I)

que comprende los pasos de:

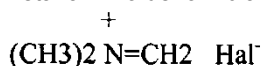
b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) como se define arriba
(i) con un compuesto de fórmula



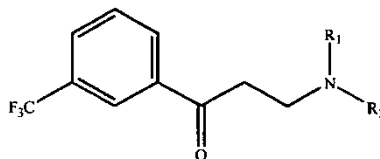
en donde R_1 y R_2 representan, independientemente, hidrógeno o C_1 - C_5 alquilo, con la condición de que cuando uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, el otro no es hidrógeno; o

en donde R_1 y R_2 forman juntos un puente C_4 - C_7 alquilenos, de tal modo que con la inclusión del átomo de nitrógeno al cual están unidos se forma un heterociclo, en donde un grupo $-\text{CH}_2-$ del puente C_4 - C_7 alquilenos, puede estar reemplazado por $-\text{O}-$, en presencia de formaldehído; o

ii) con un haluro de N-metil-N-metilenometanamino de fórmula



en donde Hal es un átomo de halógeno, para dar el compuesto de fórmula (IV)

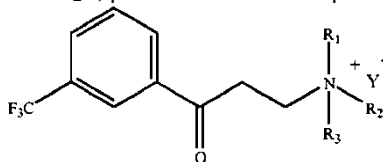


(IV)

en donde R_1 y R_2 son como se define arriba;

c) someter a alquilación el compuesto de fórmula (IV) con un agente alquilante seleccionado del grupo de compuestos de fórmula:

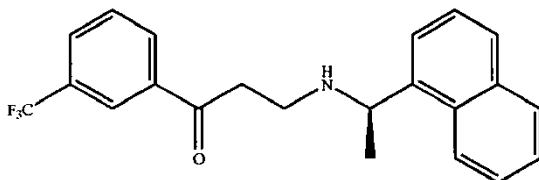
R_3 -X, $\text{CO}(\text{OR}_3)_2$, $\text{SO}_2(\text{OR}_3)_2$, $\text{PO}(\text{OR}_3)_3$, $\text{CH}_3\text{POCOR}_3$ y $(4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{O})\text{PO}(\text{OR}_2)_2$, en donde R_3 es C_1 - C_4 alquilo y X es I, Br, OSO_2CF_3 o OSO_2F , para obtener un compuesto de fórmula (IVa)



(IVa)

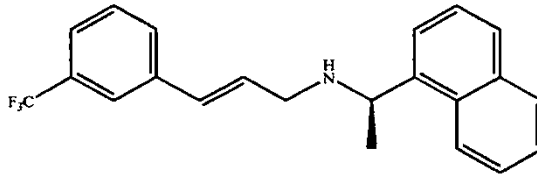
en donde $\text{Y}=\text{X}$ como se ha definido arriba o R_3OCO_2 , R_3OSO_3 , $(\text{R}_3\text{O})_2\text{PO}_2$, $\text{CH}_3\text{PO}_2\text{OR}_3$, o $(4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{O})\text{PO}_2\text{OR}_3$;

d) acoplar un compuesto de fórmula (IVa) con (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III) para dar el compuesto de fórmula (V)



(V)

g) reducir el compuesto de fórmula (V) como se define arriba con Zn, en presencia de un ácido, obteniéndose así el compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en mixtura con Cinacalcet de fórmula (I);

h) reducir el enlace doble del compuesto de fórmula (VI), para dar Cinacalcet de fórmula (I) y, en caso deseado, convertir Cinacalcet en una sal farmacéuticamente aceptable.