(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 623 785**

(51) Int. CI.:

C07C 209/52 (2006.01)
C07C 211/30 (2006.01)
C07C 249/02 (2006.01)
C07C 251/16 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 5/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2013 PCT/EP2013/068617**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14037563**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2013 E 13762092 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2892874**

(54) Título: **Procedimiento de preparación del cinacalcet**

(30) Prioridad:

07.09.2012 FR 1258408

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2017

(73) Titular/es:

PRODUITS CHIMIQUES AUXILIAIRES ET DE SYNTHESE (100.0%)
23 rue Bossuet De La Vigne Aux Loups
91160 Longjumeau, FR

(72) Inventor/es:

SCHNEIDER, JEAN-MARIE;
MADEC, JONATHAN;
KREIMERMAN, SERGIO y
GUILLAMOT, GÉRARD

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

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

Procedimiento de preparación del cinacalcet.

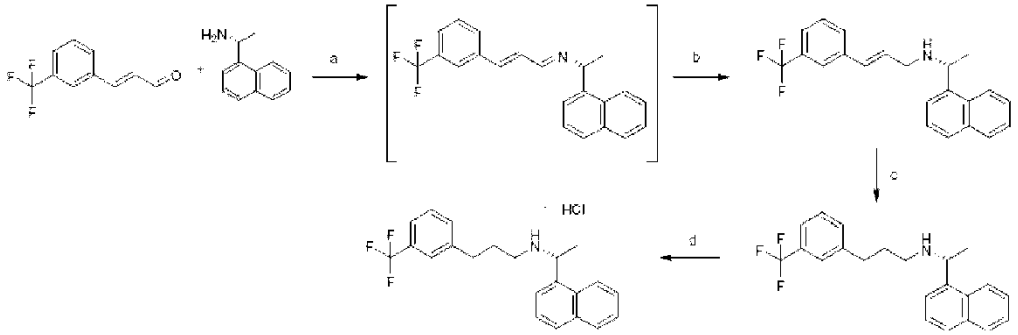
La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación del cinacalcet ((R)-α-metil-N-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-propil]-naftalenmetanamina) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que hace intervenir en particular como intermedio de síntesis el ((R)-1(1-naftil)etilamino)vinilfosfonato de dietileno.

El cinacalcet es un principio activo calcimimético utilizado en el tratamiento la hiperparatiroiditis y comercializado en particular bajo el nombre de Sensipar®.

El cinacalcet se describió por primera vez en 2006 en la patente US nº 6.211.244. A pesar de que no se describe en esta patente un procedimiento para su preparación, se han preparado unos compuestos análogos por reacción entre una amina y un aldehído seguido de una reducción de la imina obtenida en presencia de un cianoborohidruro.

Unos procedimientos de preparación del cinacalcet, de compuestos análogos y de sus sales farmacéuticamente aceptables se han descrito en los documentos US nº 6.211.244, US nº 7.250.533, US nº 5.648.541, US nº 7.247.751, US nº 7.393.967, WO 06/125026, WO 06/127933, WO 06/127941, WO 07/062147, WO 07/112280, WO 07/127445, WO 07/127449, WO 08/058235, WO 08/000423, WO 08/035212, WO 08/058236, WO 08/06862, WO 2009153814, WO 2010067204, WO 2010015935, WO 2010049293, WO 2010103531, WO 2010128388, WO 2011050499 y US 2009/093652.

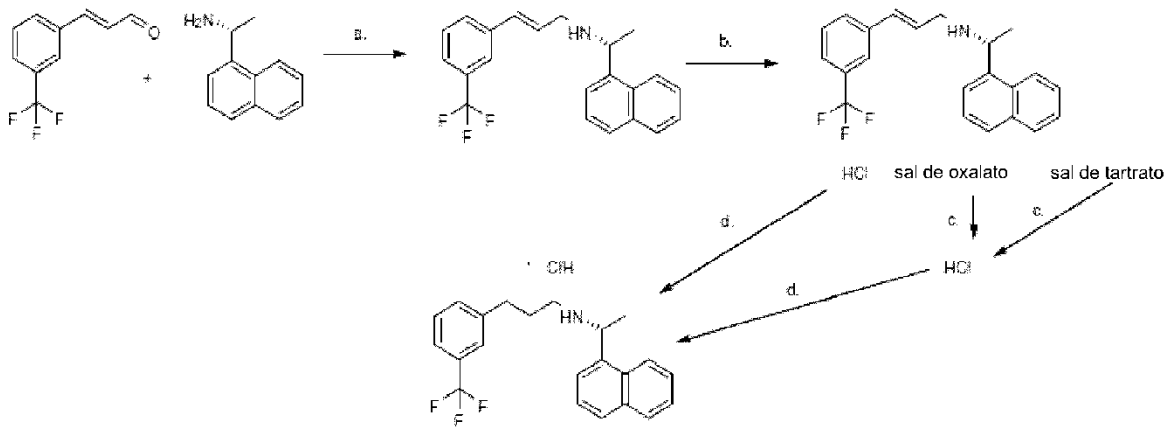
Los documentos WO 2010049293, WO 2010103531, WO 2010128388, WO 2011050499 y WO 2009/153814 describen un procedimiento de preparación del cinacalcet según el esquema de reacción siguiente:



Cinacalcet HCl Cinacalcet de base

En este procedimiento, una imina instaurada, preparada a partir de la (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina y del 3-[3-(trifluorometil)fenil]propenaldehído, se transforma en cinacalcet insaturado en forma libre, que se reduce después por hidrogenación catalizada por el paladio y el cinacalcet en forma libre se transforma en clorhidrato de cinacalcet con la ayuda del ácido clorhídrico gaseoso.

El documento WO 2010/015935 describe otro procedimiento de preparación del cinacalcet según el esquema de reacción siguiente:



en el que: a. $NaBH_4$, metanol, b. HCl, acetonitrilo/ácido oxálico, acetonitrilo/ácido di-*p*-toluoil-L-tártrico, metanol, c. (1)

NaOH, agua (2) HCl, acetonitrilo, d (1) Na_2CO_3, agua, EtOAc (2) $Pd(OH)_2$, H_2 (3) $NaHCO_3$, dicarbonato de di-*terc*-butilo, agua, tetrahidrofurano (4) HCl, metanol.

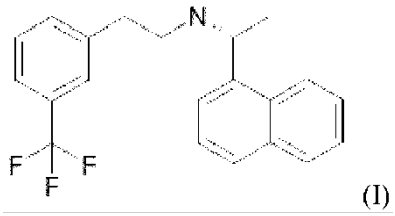
Los procedimientos de síntesis descritos en los documentos WO 2009/153814 y WO 2010/015935 tienen los inconvenientes de hacer intervenir unos borohidruros que son tóxicos y necesitar secuencias de reacciones complicadas para purificar el cinacalcet.

Además, la mayoría de estos procedimientos necesita la utilización de intermedios complejos y de reactivos que no están disponibles comercialmente y deben ser sintetizados previamente. Estos procedimientos no son por lo tanto adecuados para una aplicación industrial.

Por lo tanto, existe una necesidad real de desarrollar una nueva vía de síntesis del cinacalcet que no presente los inconvenientes de los procedimientos de la técnica anterior.

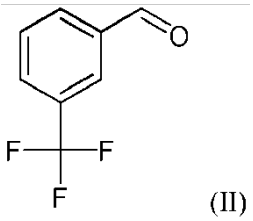
Los inventores han desarrollado así un nuevo procedimiento de síntesis del cinacalcet que permite obtener una síntesis más corta y por lo tanto más económica y más eficaz.

La presente invención se refiere por lo tanto a un procedimiento de preparación del cinacalcet de fórmula (I) siguiente:



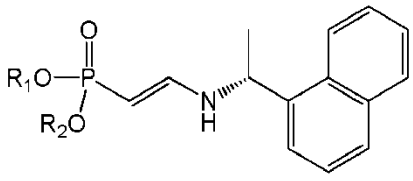
(I)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende la reacción del 3-(trifluorometil)benzaldehído de fórmula (II) siguiente:



(II)

con el derivado fosforado de fórmula (III) siguiente:



(III)

en la que R_1 y R_2, idénticos o diferentes, preferentemente idénticos, representan cada uno un grupo alquilo (C_1-C_6), tal como un grupo etilo.

En la presente invención, se entiende designar por “farmacéuticamente aceptable” aquello que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera no deseable y que es aceptable para una utilización veterinaria así como farmacéutica humana.

Se entiende designar por “sales farmacéuticamente aceptables” un compuesto de sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en la presente memoria, y que posee la actividad farmacológica deseada del componente original. Dichas sales comprenden:

(1) las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable formadas con unos ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares; o formadas con unos ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como el ácido acético, el ácido bencensulfónico, el ácido benzoico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etansulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido

glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-hidroxietansulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metansulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalensulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido dibenzoil-L-tártrico, el ácido tártrico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido trimetilacético, el ácido trifluoroacético y similares, o

(2) las sales de adición de base farmacéuticamente aceptable formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es o bien sustituido por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o bien coordinado con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases orgánicas aceptables comprenden la dietanolamina, la etanolamina, N-metilglucamina, la trietanolamina, la trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables comprenden el hidróxido de aluminio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio y el hidróxido de sodio.

Ventajosamente, se trata de una sal de adición de ácido tal como un clorhidrato o un fosfato.

Por grupo “alquilo (C_1-C_6”) se entiende, en el sentido de la presente invención, una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, que comprende de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, átomos de carbono. A título de ejemplo, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o también hexilo.

Por “alcóxido de metal alcalino” se entiende, en el sentido de la presente invención, un compuesto de fórmula AlkOM en la que M representa un metal alcalino tal como el sodio, el potasio o el litio, y preferentemente el sodio o el potasio, y Alk representa un grupo alquilo (C_1-C_6) tal como se ha definido anteriormente. Podrá tratarse en particular de terc-butóxido de potasio o de sodio.

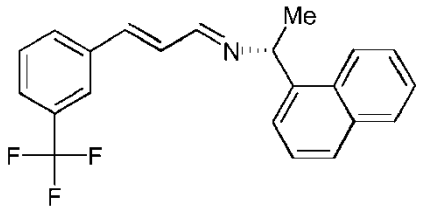
La reacción entre los compuestos de fórmula (II) y (III) se realizará ventajosamente en presencia de una base. La base se podrá seleccionar de entre el hidruro de sodio, un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo el terc-butóxido de potasio o de sodio), la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio (LiTMP), la hexametildisilazida de litio o de potasio LiHMDS o KHMDS), la diisopropilamida de litio (LDA) o también el 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La base preferida será el hidruro de sodio.

La reacción entre los compuestos de fórmula (II) y (III) se podrá realizar en un disolvente. Preferentemente, la reacción se efectuará en un disolvente aprótico polar tal como la dimetilformamida (DMF), el dimetilsulfóxido (DMSO), y los disolventes de éter.

Ventajosamente, el disolvente será un disolvente de éter tal como el tetrahidrofurano (THF), el 2-metil-tetrahidrofurano (MeTHF) o también el éter dimetílico DME).

La relación entre la cantidad molar del aldehído de fórmula (II) y la cantidad molar del derivado fosforado de fórmula (III) estará comprendida ventajosamente entre 0,9:1 y 1:0,9, en particular comprendida entre 0,95:1 y 1:0,95, preferentemente será de aproximadamente 1:1 (cantidades equimolares de los compuestos (II) y (III)).

La reacción entre los compuestos de fórmula (II) y (III) permite obtener la enamina de fórmula (IV) siguiente:



(IV)

que puede entonces ser hidrogenada para dar el cinacalcet de fórmula (I), siendo éste además eventualmente convertido en una sal farmacéuticamente aceptable.

La reducción del compuesto de fórmula (IV) se podrá realizar bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación en particular a base de un metal. El metal puede ser, por ejemplo, paladio, níquel o rodio.

Según un modo preferido de realización, la reducción se realiza con paladio sobre carbón (Pd/C) bajo atmósfera de hidrógeno.

La reducción se puede efectuar en un disolvente. Se citarán, entre los disolventes apropiados, los ésteres tales como los acetatos de alquilo (C_1-C_6), en particular el acetato de etilo, los alcanoles (C_1-C_6) (es decir un compuesto

de fórmula R-OH, siendo R = alquilo (C_1-C_6) tales como el etanol o el metanol, y sus mezclas. El disolvente preferido es el etanol.

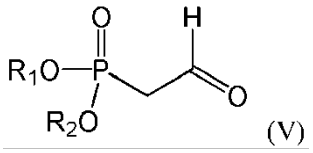
Las condiciones en las que se puede efectuar la reducción, tales como la temperatura, la cantidad de metal, la presión de hidrógeno, el tiempo de reacción y la concentración, pueden ser determinados por el experto en la materia.

Ventajosamente, la reducción se realiza a una temperatura de entre 20 y 25ºC en presencia de una cantidad catalítica del catalizador de hidrogenación, ventajosamente a base de paladio tal como Pd/C, y bajo presión de hidrógeno superior o igual a 1 bar, en particular comprendida entre 1 y 5 bares. La cantidad de catalizador es ventajosamente inferior al 10% molar con respecto a la cantidad en moles del compuesto de fórmula (IV) a hidrogenar.

El cinacalcet podrá ser aislado después de la reducción de la enamina de fórmula (IV) en forma libre o en forma de una sal según unos procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

Preferentemente, el cinacalcet se obtendrá por precipitación en forma de una sal de ácido, que puede ser farmacéuticamente aceptable, tal como la sal de fosfato o el clorhidrato de cinacalcet. La sal de cinacalcet así precipitada podrá después ser convertida en otra sal de cinacalcet que será farmacéuticamente aceptable.

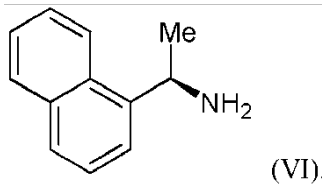
El derivado fosforado de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente se podrá obtener por reacción del derivado fosfonato de fórmula (V) siguiente:



(V)

en la que R_1 y R_2 son tal como se han definido anteriormente,

con (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina de fórmula (VI) siguiente:



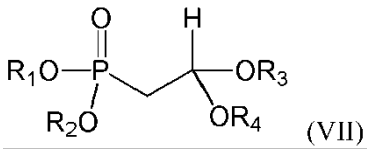
(VI)

Esta reacción se podrá realizar en un disolvente de éter tal como el tetrahidrofurano (THF), el 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF) o el éter dimetílico (DME).

La relación entre la cantidad molar del derivado fosfonato de fórmula (V) y la cantidad molar de la amina (VI) estará comprendida ventajosamente entre 0,9:1 y 1:0,9 comprendida en particular entre 0,95:1 y 1:0,95, preferentemente será de aproximadamente 1:1 (cantidades equimolares de los compuestos (V) y (VI)).

En un modo preferido de realización, la reacción entre el compuesto de fórmula (V) y el compuesto de fórmula (VI) se podrá realizar a una temperatura comprendida entre 0 y 20ºC, ventajosamente de aproximadamente 10ºC.

El derivado fosfonato de fórmula (V) tal como se ha definido anteriormente se podrá obtener por hidrólisis del compuesto de fórmula (VII) siguiente:



(VII)

en la que R_1 y R_2 son tal como se han definido anteriormente y R_3 y R_4, idénticos o diferentes, preferentemente idénticos, representan un grupo alquilo (C_1-C_6), tal como un grupo etilo.

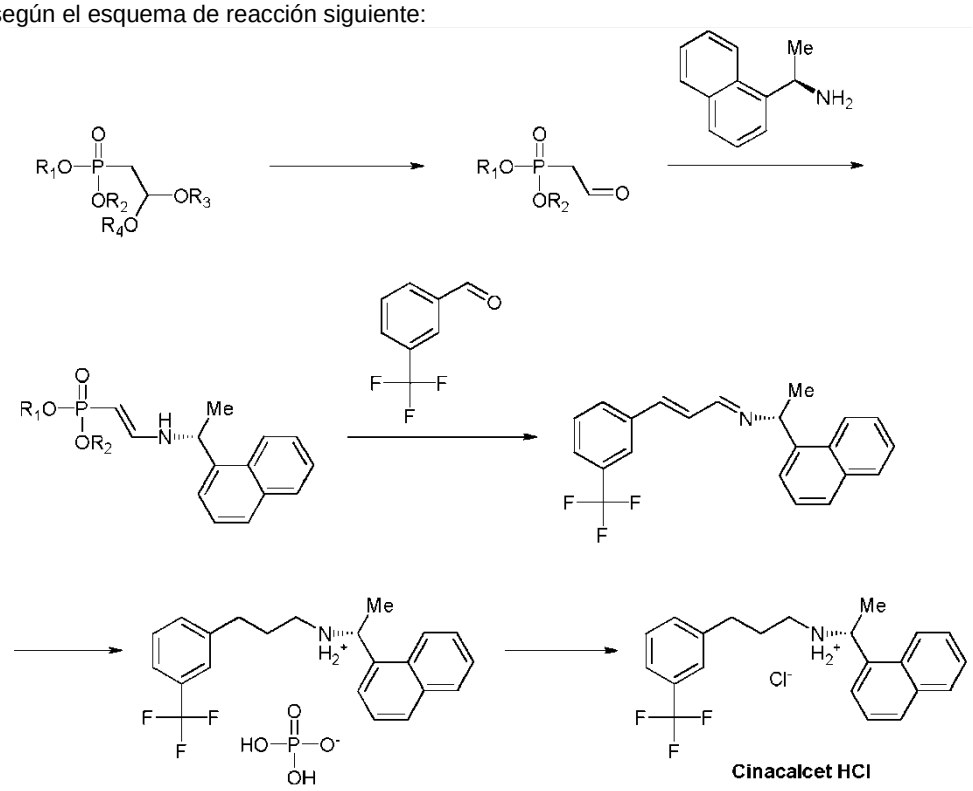
Preferentemente, el compuesto de fórmula (VII) será el 2,2-dietoxietilfosfonato de dietilo.

Esta reacción de hidrólisis se realizará ventajosamente en medio ácido, en particular en presencia de ácido oxálico o

de ácido clorhídrico.

La hidrólisis del compuesto de fórmula (VII) y la reacción del derivado fosforado de fórmula (V) con la amina de fórmula (VI) se podrán realizar en un solo y mismo reactor sin aislamiento de los intermedios de síntesis.

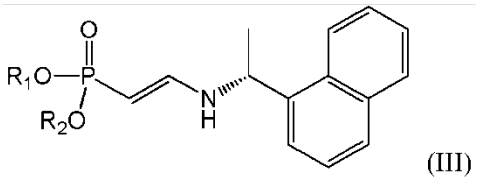
El procedimiento según la invención permite así obtener el cinacalcet o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según el esquema de reacción siguiente:



en el que R_1, R_2, R_3 y R_4 son tal como se han definido anteriormente.

Este procedimiento presenta la ventaja de ser realizable en pocas etapas, a partir de reactivos no tóxicos, baratos y disponibles fácilmente en el comercio.

La presente invención se refiere también al (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamino-vinil-dialquil-fosfonato de fórmula (III)

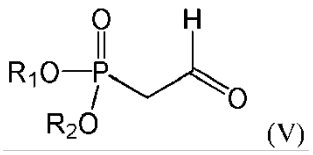


(III)

en la que R_1 y R_2 son tal como se han definido anteriormente.

La presente invención se refiere también a la utilización de un derivado fosforado de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente como intermedio de síntesis en un procedimiento de preparación el cinacalcet de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y en particular del clorhidrato de cinacalcet.

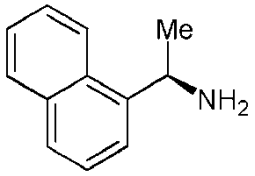
La presente invención se refiere también a un procedimiento de preparación del derivado fosforado de fórmula (III) tal como se ha definido anteriormente que comprende la reacción del derivado fosfonato de fórmula (V) siguiente:



(V)

en la que R_1 y R_2 son tal como se han definido anteriormente,

con la (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamino de fórmula (VI) siguiente:



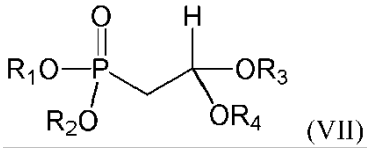
(VI)

Esta reacción se podrá realizar en un disolvente de éter tal como el tetrahidrofurano (THF), el 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF) o el éter dimetílico (DME).

La relación entre la cantidad molar del derivado fosfonato de fórmula (V) y la cantidad molar de la amina (VI) estará comprendida ventajosamente entre 0,9:1 y 1:0,9, en particular comprendida entre 0,95:1 y 1:0,95, preferentemente será de aproximadamente 1:1 (cantidades equimolares de los compuestos (V) y (VI)).

En un modo preferido de realización, la reacción entre el compuesto de fórmula (V) y el compuesto de formula (VI) se podrá realizar a una temperatura comprendida entre 0 y 20ºC, ventajosamente de aproximadamente 10ºC.

El derivado fosfonato de fórmula (V) tal como se ha definido anteriormente se podrá obtener por hidrólisis del compuesto de fórmula (VII) siguiente:



(VII)

en la que R_1 y R_2 son tal como se han definido anteriormente y R_3 y R_4, idénticos o diferentes, preferentemente idénticos, representan un grupo alquilo (C_1-C_6), tal como un grupo etilo.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (VII) será el 2,2-dietoxietilfosfonato de dietilo.

Esta reacción de hidrólisis se realizará ventajosamente en medio ácido, en particular en presencia de ácido oxálico o de ácido clorhídrico.

La hidrólisis del compuesto de fórmula (VII) y la reacción de derivado fosforado de fórmula (V) con la amina de fórmula (VI) se podrán realizar en un solo y mismo reactor sin aislamiento de los intermedios de síntesis.

Se divulga n procedimiento de obtención y/o de purificación de una forma cristalina de una sal farmacéuticamente aceptable del cinacalcet, ventajosamente a partir del cinacalcet obtenido mediante el procedimiento de preparación del cinacalcet de la invención detallado anteriormente, en particular un procedimiento de obtención de la sal de fosfato del cinacalcet o del clorhidrato de cinacalcet.

En un primer modo de realización, la forma cristalina de la sal farmacéuticamente aceptable del cinacalcet se obtendrá por la neutralización de una sal del cinacalcet seguida de la adición de un ácido farmacéuticamente aceptable. Según este primer modo de realización, el clorhidrato de cinacalcet puede ser preparado a partir de la sal de fosfato de cinacalcet.

En un segundo modo de realización, la forma cristalina de la sal farmacéuticamente aceptable del cinacalcet se obtendrá por recristalización de una sal farmacéuticamente aceptable del cinacalcet, tal como el clorhidrato de cinacalcet.

En un tercer modo de realización, la forma cristalina de la sal farmacéuticamente del cinacalcet se obtendrá por adición de un ácido farmacéuticamente aceptable al cinacalcet en forma de base libre y recristalización de la sal farmacéuticamente aceptable de cinacalcet obtenida, tal como clorhidrato de cinacalcet.

Se divulga un procedimiento de preparación del clorhidrato de cinacalcet que comprende las etapas sucesivas siguientes:

(a) neutralización de una sal de fosfato de cinacalcet para dar el cinacalcet en forma de base libre, y

(b) reacción del cinacalcet en forma de base libre obtenido en la etapa (a) anterior con el ácido clorhídrico,

eventualmente en forma gaseosa (también denominado cloruro de hidrógeno), para dar el clorhidrato de cinacalcet.

Un procedimiento de este tipo permite obtener el clorhidrato de cinacalcet en una forma purificada. La elección de la sal de fosfato en este procedimiento es importante ya que la utilización de otras sales no permite obtener el clorhidrato de cinacalcet con tan buen grado de pureza. Asimismo, la conversión directa del cinacalcet en forma de base libre en clorhidrato de cinacalcet conduce a un producto que debe ser recristalizado varias veces para obtener un grado de pureza aceptable.

Etapa (a):

La etapa de neutralización se realizará ventajosamente en el acetato de etilo como disolvente.

Se podrá utilizar una base tal como el hidróxido de sodio, en particular en solución acuosa, para liberar el cinacalcet en forma de base libre a partir de su sal de fosfato.

La neutralización se podrá efectuar así en una mezcla bifásica que comprende un disolvente orgánico, tal como el acetato de etilo, y una solución acuosa que contiene una base, tal como una solución acuosa de hidróxido de sodio.

Una vez obtenido el cinacalcet en forma de base libre, la mezcla de reacción se podrá lavar con agua, preferentemente desmineralizar, con el fin de eliminar todas las sales minerales formadas durante esta etapa.

Si es necesario, la cantidad de disolvente utilizada en esta etapa, y más particularmente de acetato de etilo, se podrá ajustar antes de realizar la etapa b) siguiendo o bien una adición de disolvente, o bien destilando una parte para disminuir el volumen. El disolvente podrá también ser completamente evaporado y ser sustituido con otro disolvente. Ventajosamente, una parte del disolvente se destilará antes de empezar la etapa b) en el mismo disolvente, que será preferentemente el acetato de etilo.

Etapa (b):

Esta etapa se podrá realizar ventajosamente en el acetato de etilo como disolvente en el que está solubilizado el cinacalcet en forma de base libre.

Se añade ácido clorhídrico en forma gaseosa o eventualmente en solución en el acetato de etilo a la mezcla de reacción para formar el clorhidrato de cinacalcet.

Una vez formado el clorhidrato de cinacalcet, éste puede ser cristalizado por adición de un anti-disolvente y/o enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura inferior o igual a 30ºC, preferentemente inferior, comprendida entre 0 y 30ºC, en particular a una temperatura de aproximadamente 0ºC.

Por “anti-disolvente” se entiende, en el sentido de la presente invención, un disolvente en el que el clorhidrato de cinacalcet no es soluble, es decir que su solubilidad en dicho disolvente es inferior o igual a 1 g/l. Se tratará en particular del heptano.

El clorhidrato de cinacalcet se podrá obtener así en forma cristalina y purificada.

La forma cristalina del clorhidrato de cinacalcet obtenido será en particular la forma cristalina I tal como se describe en la solicitud de patente EP 1 883 618, que se caracteriza por los picos siguientes obtenidos por difractometría de los rayos X sobre polvo: 13,9; 19,0; 21,3; y 25,5 ± 0,2º 2θ.

El procedimiento de preparación del clorhidrato de cinacalcet podrá así comprender las etapas sucesivas siguientes:

(i) solubilización de una sal de fosfato de cinacalcet en el acetato de etilo,

(ii) adición de una base tal como el hidróxido de sodio, en particular en solución acuosa con el fin de formar el cinacalcet en forma de base libre,

(iii) lavado del medio de reacción con agua, preferentemente desmineralizada,

(iv) eventualmente destilación de una parte del disolvente,

(v) adición de ácido clorhídrico, en particular en forma gaseosa o eventualmente en solución en el acetato de etilo, con el fin de formar el clorhidrato de cinacalcet,

(vi) adición de heptano,

(vii) enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura inferior o igual a 30ºC, preferentemente inferior, comprendida entre 0 y 30ºC, en particular a una temperatura de aproximadamente 0ºC, y

(viii) recuperación del clorhidrato de cinacalcet cristalizado así formado, en particular por filtración.

La sal de fosfato de cinacalcet podrá estar en una forma polimorfa caracterizada por los picos principales siguientes obtenidos por difracción de rayos X sobre polvo:

Valor d (Å)	Intensidad relativa (%)
19,86	100
9,95	12,9
6,62	36,7
6,29	14,1
6,02	10,8
5,62	15,4
5,24	12,8
5,04	16,0
4,87	7,2
4,72	8,4
4,53	10,1
4,37	20,1
4,29	15,5
4,18	24,3
3,97	12,9
3,84	13,1
3,56	14,8
3,49	10,2

La sal de fosfato del cinacalcet se utiliza como medicamento, utilizado ventajosamente en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes que presentan una insuficiencia renal crónica y de la hipercalcemia en los pacientes que presentan un cáncer de la glándula paratiroides.

La sal de fosfato del cinacalcet se utiliza para la preparación de un medicamento destinado en particular al tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes que presentan una insuficiencia renal crónica y de la hipercalcemia en los pacientes que presentan un cáncer de la glándula paratiroides.

Un método de tratamiento terapéutico se divulga más particularmente para tratar el hiperparatiroidismo secundario en los pacientes que presentan una insuficiencia renal crónica y la hipercalcemia en los pacientes que presentan un cáncer de la glándula paratiroides, que comprende la administración a una persona que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de sal de fosfato del cinacalcet.

La presente solicitud divulga una composición farmacéutica que comprende sal de fosfato de cinacalcet y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. Esta composición farmacéutica puede tomar la forma de cualquier forma de dosificación apropiada que corresponde a un modo de administración apropiado. Se preferirá la vía oral en forma de cápsula o de comprimido.

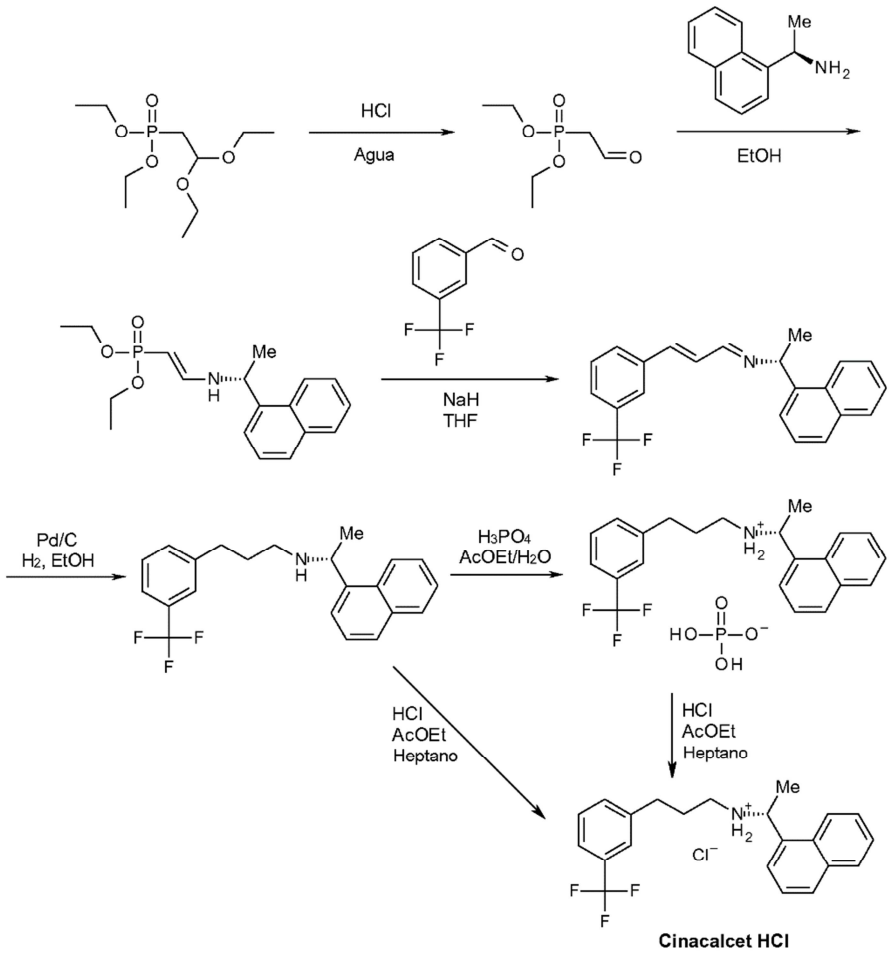
La presente invención se entenderá mejor a partir de la lectura de los ejemplos no limitativos siguientes.

Figura

Figura 1: diagrama de difracción de los rayos X sobre polvo de sal de fosfato de la (R)-(-)-α-metil-N[3[3-trifluorometilfenil]propil]-1-naftaleno-metanamina.

Ejemplos

El clorhidrato de cinacalcet se preparó según el procedimiento de la presente invención como se representa en el esquema siguiente:



Formilmetilfosfonato de dietilo (etapa 1)

En un matraz de cuatro bocas de 2 litros, equipado con un agitador mecánico, con un embudo de goteo y con una entrada de nitrógeno, se introduce el 2,2-dietoxietilfosfonato de dietilo (150 g) y agua (300 ml), y una ligera corriente de nitrógeno pasa en continuo a través del sistema. La mezcla resultante se calienta a 50ºC y se añade ácido clorhídrico (5,6 ml). La mezcla se agita entonces durante 4 horas, después se añade agua y se concentra la mezcla bajo presión reducida. Se añade entonces cloruro de sodio a la mezcla resultante, que se extrae después con 4 porciones de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se destilan bajo presión reducida.

2-((R)-1-(1-naftil)etilamino)vinilfosfonato de dietilo (etapa 2)

En un matraz de cuatro bocas de 1 litro, equipado con un agitador mecánico, con un embudo de goteo y con una entrada de nitrógeno, se introduce el formiletilfosfonato de dietilo (100 g) y etanol (500 ml). Bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla resultante se enfría a 10ºC y se añade la (R)-1-(1-naftil)etilamina (85,6 g) bajo agitación. La mezcla se agita durante una hora adicional. El disolvente se destila a partir de esta mezcla bajo presión reducida. El residuo resultante (180 g) se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional.

(R)-N-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-2-propenilimino]-N-[1-(1-naftil)etilamina] (etapa 3)

En un matraz de cuatro bocas de 1 litro equipado con un agitador mecánico, con un embudo de goteo y con una entrada de nitrógeno, se introduce el hidruro de sodio (10,72 g) (dispersión en el aceite al 60%) y el tetrahidrofurano (150 ml). El sistema se pone bajo nitrógeno y se añade una solución de 2-((R)-1-(1-naftil)etilamino)vinilfosfonato de dietilo (74,3 g) en tetrahidrofurano anhidro (220 ml). La mezcla se agita hasta que la reacción esté completa. Se añade una solución de 3-trifluorometilbenzaldehído (38,8 g) y la mezcla se agita durante una hora adicional, después se añade agua a la mezcla. La fase acuosa se extrae con éter butílico metílico. Las fases orgánicas combinadas son lavadas con agua y destiladas bajo presión reducida. El residuo resultante (78,8 g) se utiliza en la etapa siguiente sin purificación adicional.

1ª alternativa:

Clorhidrato de (R)-(-)-α-metil-N-[3-[3-trifluorometilfenil]propil]-1-naftalenmetanamina (etapa 4)

El catalizador de paladio (Pd/C 5% - 2,1 g) se añade a una solución de (R)-N-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-2-propenilimino]-N-[1(1-naftil)etilamina] (44,2 g) en etanol (440 ml) a temperatura ambiente bajo presión de dihidrógeno (3 bares). La mezcla se agita hasta que la reacción esté terminada. Se filtra la mezcla heterogénea y se añade una solución de ácido clorhídrico al 20% en isopropanol (27,4 g) a temperatura ambiente. La mezcla se evapora en seco bajo presión reducida.

Se añade acetato de etilo y se agita la mezcla. Se añade después heptano a temperatura ambiente y después se agita la mezcla. El sólido obtenido se filtra, se lava y se seca bajo presión reducida para dar 29,5 g de producto (rendimiento: 60%; pureza: 95,0%).

El producto se recristaliza una segunda vez según el mismo procedimiento (tratamiento con acetato de etilo, seguido de heptano) para dar el producto deseado con un rendimiento del 80% y una pureza del 99,3%.

2ª alternativa:

Sal de fosfato de (R)-(-)-α-metil-N-[3-[3-trifluorometilfenil]propil]-1-naftalenmetanamina (etapa 4)

En un aparato de hidrogenación de un litro provisto de un agitador mecánico, el catalizador de paladio (Pd/C 5% - 4,8 g) y una solución de (R)-N-[3-[3(trifluorometil)fenil]-2-propenilimino]-N-[1-(1-naftil)etilamina] (82,2 g) en etanol (500 ml) a temperatura ambiente bajo presión de dihidrógeno (3 bares) se agitan durante 4 horas. Una vez que la reacción está terminada, la mezcla heterogénea se filtra. El disolvente se destila a partir de la mezcla bajo presión reducida. Se añade acetato de etilo. Los disolventes se destilan a partir de la mezcla bajo presión reducida. Se añaden acetato de etilo y agua a temperatura ambiente seguidos de ácido fosfórico (85% p/p - 19,3 ml). Después de la inoculación (1% p/p), la mezcla se agita durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente y se enfría a 0ºC. La mezcla se agita a 0ºC y el sólido se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca bajo presión reducida para dar 63,5 g de producto (60%).

En un matraz de cuatro bocas de 1 litro equipado con un agitador mecánico y con una entrada de nitrógeno, se introduce la sal de fosfato de (R)-(-)-α-metil-N-[3-[3-trifluorometilfenil]propil]-1-naftalenmetanamina (100,0 g), acetato de etilo (500 ml) y agua (100 ml). La suspensión resultante se calienta a 70ºC y después se enfría. El sólido obtenido se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca bajo presión reducida para dar 95,0 g de producto (95%).

La sal de fosfato así obtenida se analizó por difracción de rayos X sobre polvo (XRPD) en las condiciones siguientes:

- difractómetro Simenes D5000
- anticátodo cobre, voltaje 10 kV, intensidad 40 mA
- montaje θ-θ, muestra fija
- temperatura ambiente
- campo de medición: 3º a 30º
- incremento entre cada medición: 0,04º
- tiempo de medición por paso: 4s
- ranuras fijas: 1,6 mm
- paso de referencia interno
- procedimiento de cero con las ranuras Siemens
- datos experimentales obtenidos tratados con el programa EVA (v. 12.0)

El diagrama de difracción de rayos X sobre polvo obtenido se presenta en la Figura 1. Los picos principales obtenidos en este diagrama están caracterizados en la tabla siguiente

Ángulo 2θ (°)	Valor d (Å)	Intensidad (recuentos)	Intensidad relativa (%)
4,445	19,86	6655	100
8,880	9,95	856	12,9
13,356	6,62	2444	36,7
14,073	6,29	941	14,1
14,714	6,02	716	10,8
15,765	5,62	1026	15,4
16,918	5,24	851	12,8
17,596	5,04	1068	16,0
18,200	4,87	476	7,2
18,787	4,72	561	8,4

Ángulo 2θ (º)	Valor d (Å)	Intensidad (recuentos)	Intensidad relativa (%)
19,600	4,53	669	10,1
20,306	4,37	1338	20,1
20,699	4,29	1030	15,5
21,239	4,18	1619	24,3
22,393	3,97	857	12,9
23,166	3,84	871	13,1
25,024	3,56	986	14,8
25,508	3,49	680	10,2

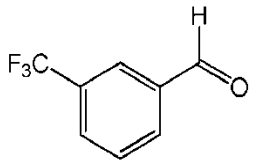
Clorhidrato de (R)-(-)-α-metil-N-[3-[3-trifluorometilfenil]propil]-1-naftalenmetanamina (etapa 5)

En un matraz de cuatro bocas de 1 litro equipado con un agitador mecánico, con un embudo de goteo y con una entrada de nitrógeno, se introduce la sal de fosfato de (R)-(-)-α-metil-N-[3-[3-trifluorometilfenil]propil]-1-naftalenmetanamina (92 g) y acetato de etilo (368 ml) a temperatura ambiente. El sistema se pone bajo nitrógeno y se añade una solución de hidróxido de sodio (NaOH 20% - 68 ml) en agua (278 ml) bajo agitación. La solución bifásica se agita durante 1 hora adicional. La fase orgánica se recupera, se lava con agua, se concentra bajo presión reducida y se introduce para continuar. Se añade gas HCl (m g) a la solución bajo agitación y a temperatura ambiente pero con control de la temperatura para garantizar que la temperatura de la solución no supere los 25ºC. La solución se enfría a 10ºC y se agita durante 30 minutos.

Se añade después heptano y a continuación se agita la mezcla. La suspensión resultante se agita a 10ºC y después se enfría a 0ºC. El sólido obtenido se filtra, se lava con una mezcla acetato de etilo/heptano 50:50 v/v y se seca bajo presión reducida para dar 75,6 g del producto deseado (rendimiento: 94%; pureza: 99,9%).

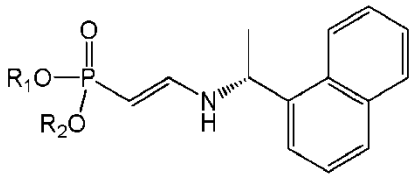
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación del cinacalcet o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables que comprende la reacción del 3-trifluorometil-benzaldehído de fórmula (II) siguiente:



(II)

con el derivado fosforado de fórmula (III) siguiente:



(III)

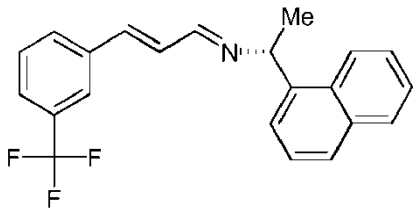
en la que R_1 y R_2, idénticos o diferentes, preferentemente idénticos, representan cada uno un grupo alquilo (C_1-C_6), tal como un grupo etilo.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que la reacción se realiza en presencia de una base, preferentemente seleccionada de entre el grupo constituido por el hidruro de sodio, un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo el terc-butóxido de potasio o de sodio), la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio (LiTMP), la hexametildisilazida de litio o de potasio LiHMDS o KHMDS), la diisopropilamida de litio (LDA) o el 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por que la reacción se realiza en un disolvente seleccionado de entre la dimetilformadida (DMF), el dimetilsulfóxido (DMSO), el tetrahidrofurano (THF), el 2-metil-tetrahidrofurano (MeTHF) y el éter dimetílico (DME).

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que tiene una relación en peso (II):(III) de aproximadamente 1:1.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que el compuesto de fórmula (IV) siguiente:



(IV),

obtenido por reacción de los compuestos de fórmula (II) y (III),

se hidrogena para dar el cinacalcet, siendo éste además eventualmente convertido en una sal farmacéuticamente aceptable.

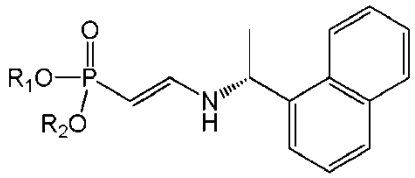
6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que la hidrogenación se realiza bajo atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador de hidrogenación.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por que el catalizador de hidrogenación es paladio sobre carbón (Pd/C).

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 y 7, caracterizado por que la reacción de hidrogenación se realiza en el etanol o el metanol como disolvente.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que la sal farmacéuticamente aceptable de cinacalcet es el clorhidrato de cinacalcet o la sal de fosfato de cinacalcet.

10. Derivado fosforado de fórmula (III) siguiente:

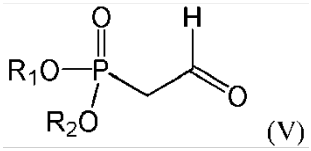


(III)

en la que R_1 y R_2 son tal como se definen en la reivindicación 1.

11. Utilización de un derivado fosforado de fórmula (III) según la reivindicación 10 como intermedio de síntesis en un procedimiento de preparación del cinacalcet o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

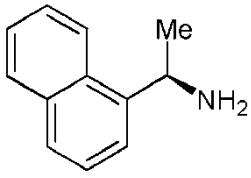
12. Procedimiento de preparación de un derivado fosforado de fórmula (III) según la reivindicación 10, que comprende la reacción del derivado fosfonato de fórmula (V) siguiente:



(V)

en la que R_1 y R_2 son tal como se definen en la reivindicación 1,

con la (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina de fórmula (VI) siguiente:



(VI).

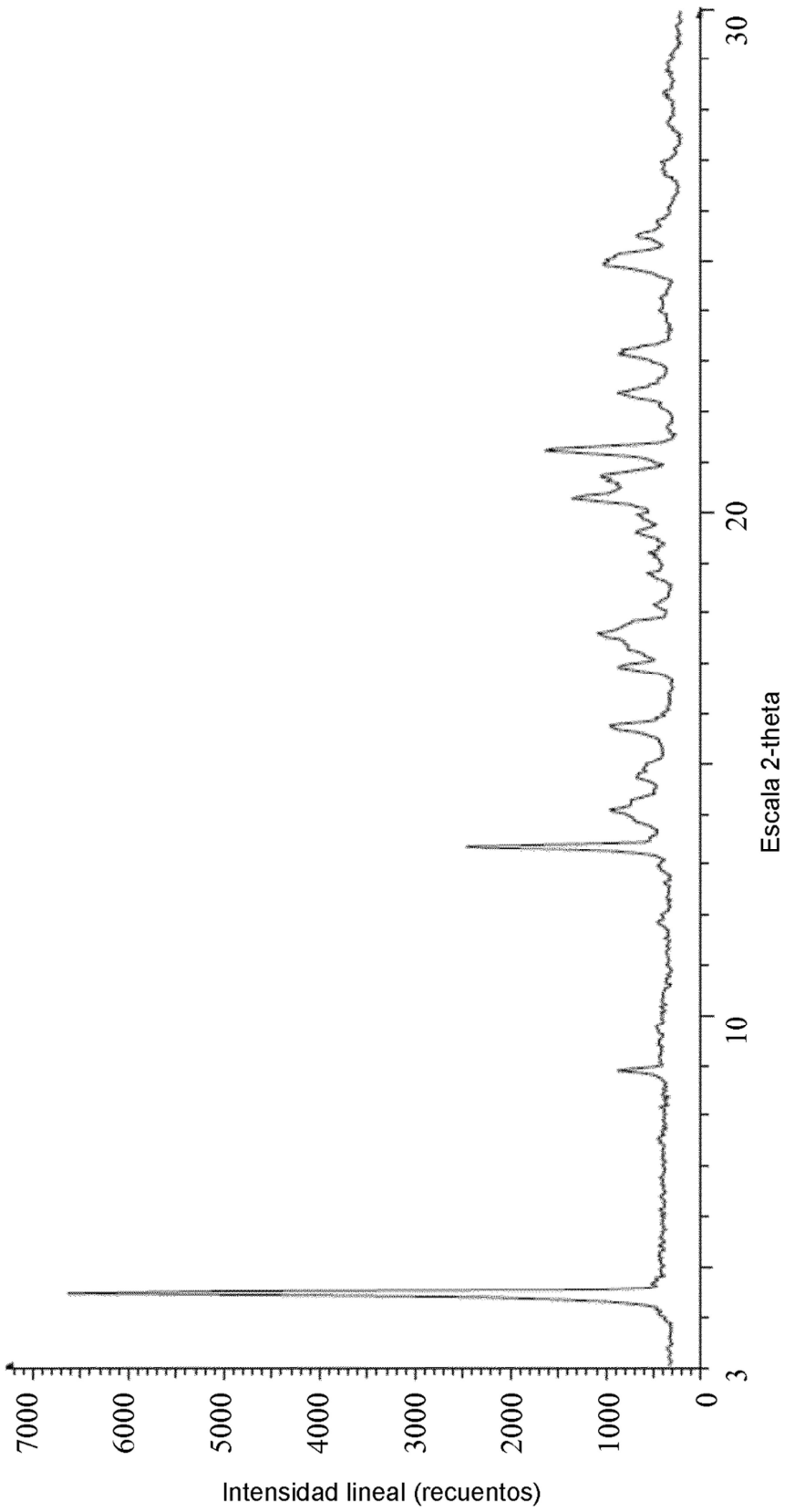

Intensidad lineal (recuentos)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
3
10
20
30
Escala 2-theta

Figura 1