

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 483**

51 Int. Cl.:

**C07C 209/70** (2006.01)

**C07C 209/22** (2006.01)

**C07C 211/30** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

**A61P 5/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2008 E 08768607 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2170805**

54 Título: **Métodos para sintetizar cinacalcet y sales del mismo**

30 Prioridad:

**21.06.2007 US 945443 P**

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

**11.05.2016**

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)  
One Amgen Center Drive  
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**THIEL, OLIVER;  
BERNARD, CHARLES;  
LARSEN, ROBERT;  
MARTINELLI, MICHAEL, JOHN y  
RAZA, MASOOMA, TAMIM**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 569 483 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

Métodos para sintetizar cinacalcet y sales del mismo

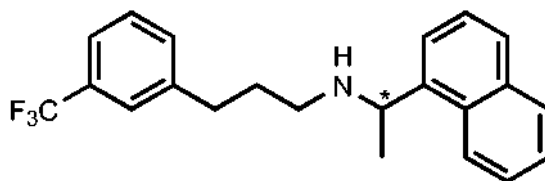
5 **Campo de la invención**

La presente divulgación se dirige a procesos de síntesis para la preparación del agente calcimimético cinacalcet y sales del mismo.

10 **Antecedentes de la invención**

Sensipar® (cinacalcet) es un agente calcimimético que tiene en nombre químico clorhidrato de N-[1-(R)-(-)-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1-aminopropano, tiene la fórmula empírica  $C_{22}H_{22}F_3NH \cdot Cl$ , y tiene la fórmula estructural

15



El peso molecular de la sal de clorhidrato es 393,9 g/mol y el de la base libre es 357,4 g/mol. En la molécula hay un centro quiral (marcado con un \*), y el enantiómero R es el enantiómero más potente.

20

El clorhidrato de cinacalcet está disponible en el mercado como Sensipar® y Mimpara®. El agente calcimimético se usa para aumentar la sensibilidad del receptor de detección de calcio para activación con calcio extracelular. Se ha mostrado que este agente calcimimético es terapéuticamente eficaz en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis que tienen hiperparatiroidismo secundario y tratamiento de hipercalcemia en pacientes con carcinoma paratiroideo. En la actualidad hay más de 300.000 pacientes de diálisis renal con enfermedad renal crónica (CKD) solamente en Estados Unidos. Casi todos estos pacientes padecen hiperparatiroidismo secundario (HPT), que es una enfermedad progresiva, asociada con aumentos de niveles de la hormona paratiroidea (PTH) y metabolismo anómalo de calcio y fósforo. En un paciente habitual que tiene HPT leve, los niveles intactos de hormona paratiroidea en suero (iPTH) son de 300 a 500 pg/ml; un paciente que tiene HPT moderado tiene un iPTH de 500 a 800 pg/ml; y un paciente con HPT grave tiene un iPTH superior a 800 pg/ml. Un nivel de iPTH normal debería estar en el intervalo de aproximadamente 250 pg/ml. El límite inferior del nivel de calcio normal en seres humanos es aproximadamente 8,4 mg/dl. El HPT se puede desarrollar inicialmente durante el transcurso de CKD y continúa evolucionando a medida que la función renal disminuye. El HPT secundario sin tratar se caracteriza por niveles anómalos de calcio y fósforo y se asocia con consecuencias graves, que incluyen morbilidad cardiovascular.

25

30

35

El aumento de la PTH estimula la actividad osteoclástica dando como resultado resorción ósea cortical y fibrosis de la médula ósea. Sensipar® es el primer tratamiento que satisface una necesidad médica significativa para pacientes con HPT secundario para disminuir los niveles de PTH, calcio, y fósforo en la sangre, para evitar la enfermedad progresiva ósea y las consecuencias sistémicas del metabolismo alterado de minerales. Se ha mostrado que la reducción de los niveles de PTH en pacientes con CKD con diálisis con HPT secundario incontrolado tiene efectos positivos en la fosfatasa alcalina específica del hueso (BALP), recambio óseo y fibrosis ósea.

40

La secreción de PTH se regula a través de la acción de un receptor de detección de calcio en la superficie celular de la glándula paratiroidea. Sensipar® disminuye directamente los niveles de PTH mediante el aumento de la sensibilidad de este receptor de detección de calcio para el calcio extracelular. La reducción de PTH se asocia con una disminución simultánea de los niveles de calcio en suero.

45

Sensipar® permite a los expertos reducir la PTH a la vez que se disminuye el producto de calcio-fósforo, que es coherente con las directrices de práctica clínica de Kidney Disease Outcomes Quality Initiative de la National Kidney Foundation (K/DOQI) metabolismo óseo y enfermedad en la enfermedad renal crónica. Antes de su desarrollo, los únicos tratamientos médicos disponibles para pacientes con HPT secundario eran aglutinantes de fosfato y esteroides de vitamina D, que pueden aumentar los niveles de calcio y/o fósforo. Tal aumento frecuentemente requeriría la interrupción del tratamiento y conduciría a un control inadecuado de la PTH.

50

55

En la actualidad se acepta bien que Sensipar® proporciona un excelente tratamiento dirigido del secundario HPT con su mecanismo de acción único que actúa directamente sobre el receptor de detección de calcio. Sensipar® proporciona mejoras significativas con respecto a la terapia tradicional para proporcionar una nueva herramienta importante para ayudar a los pacientes con diálisis que padecen HPT secundario. También es satisfactorio para la

reducción de los niveles de calcio en pacientes con hipercalcemia debido a carcinoma paratiroideo. Algunos pacientes con carcinoma paratiroideo tienen un cáncer grave, raro de la glándula paratiroidea que da como resultado exceso de secreción de PTH. Por lo tanto, el carcinoma paratiroideo es una forma del HPT primario. La enfermera se complica con niveles de calcio en sangre elevados. Los niveles de calcio elevados pueden conducir a ansiedad, depresión, náuseas, vómitos, fracturas óseas, cálculos renales y en algunos casos coma. La extirpación quirúrgica de la glándula paratiroidea es la única terapia de curación para esta enfermedad pero no es satisfactoria en todos los casos. Se mostró que Sensipar® reducía los niveles elevados de calcio en pacientes con carcinoma paratiroideo.

Sorbera, L. A. *et al.*, *Drugs of the Future*, vol. 27, n.º 9 (2002), p. 831-836 describe el clorhidrato de cinacalcet.

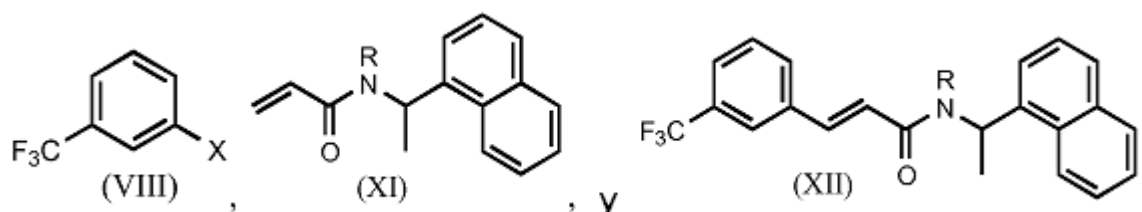
El documento WO2006/125026 describe un proceso para preparar clorhidrato de cinacalcet.

Existe una necesidad de procesos de síntesis para cinacalcet, derivados de cinacalcet, y sales del mismo.

## Sumario

La presente divulgación se dirige a procesos y compuestos intermedios para la síntesis de cinacalcet, derivados de cinacalcet, y sales del mismo. En diversas realizaciones, se prepara una sal de cinacalcet. En una clase específica de realizaciones, se prepara clorhidrato de cinacalcet.

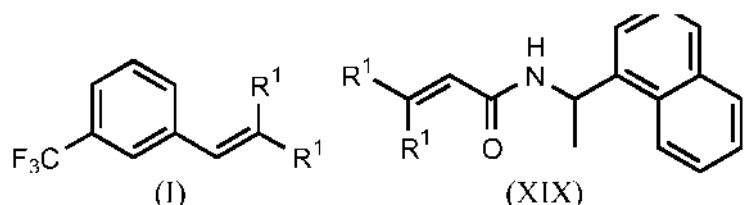
En un aspecto, la invención proporciona un método para la preparación de cinacalcet, un derivado del mismo, o salen del mismo que comprende a) mezclar un compuesto de fórmula (VIII) y un compuesto de fórmula (XI), en condiciones que favorezcan el acoplamiento del compuesto (VIII) y el compuesto (XI) para formar el compuesto (XII)



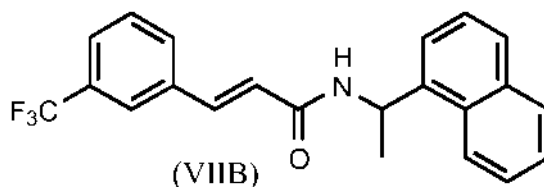
en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo, yodo,  $\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{C}_4\text{F}_9$ , y  $\text{N}_2^+$  y R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, bencilo sustituido, terc-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y acetato; y

b) reducir el compuesto (XII) en condiciones que permitan la reducción para formar cinacalcet, un derivado de cinacalcet, o una sal del mismo. En diversas realizaciones, las condiciones que favorecen el acoplamiento del compuesto (VIII) y el compuesto (XI) pueden incluir la realización de dicho acoplamiento en presencia de un catalizador de Pd o un catalizador de Ru. En diversas realizaciones, las condiciones que permiten la reducción pueden incluir la realización de dicha reducción en presencia de un agente reductor (por ejemplo, hidrógeno, hidruro, o similares) y un catalizador de Pd, Ni, Pt, Rh, Ru o Ir. En realizaciones en las que R no es hidrógeno, el método incluye además opcionalmente la desprotección del derivado de cinacalcet para formar cinacalcet o una sal del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar cinacalcet o salen del mismo que comprende a) mezclar un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (XIX) en condiciones que permiten metátesis cruzada para producir un compuesto de fórmula (VIIB):



y



en las que cada R<sup>1</sup> es el mismo o diferente y se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y b) reducir el compuesto (VIIB) en condiciones que permiten la reducción para producir cinacalcet o una sal del mismo.

En diversas realizaciones, las condiciones que permiten metátesis cruzada pueden incluir la realización de dicha metátesis cruzada en presencia de un catalizador de Ru o Mo. En diversas realizaciones, cada R<sup>1</sup> se selecciona entre hidrógeno y metilo. En diversas realizaciones, las condiciones que permiten la reducción en la etapa (b) pueden incluir la realización de dicha reducción en presencia de un agente reductor (por ejemplo, hidrógeno, hidruro, o similares) y un catalizador de Pd, Ni, Pt, Rh, Ru o Ir.

En una clase específica de realizaciones, los procesos que se desvelan en el presente documento pueden proporcionar clorhidrato de cinacalcet. En diversas realizaciones, los procesos que se desvelan en el presente documento pueden proporcionar clorhidrato de cinacalcet que tiene un patrón de difracción de rayos X con el método de polvo (XRPD) que tiene picos a un ángulo de difracción 2θ de aproximadamente 16,6942; 17,6152; 19,4992; 20,2946; y 20,5877. En diversas realizaciones, el patrón de XRPD puede comprender adicionalmente al menos un pico de ángulo 2θ de difracción seleccionado entre el grupo que consiste en 12,3402; 14,4334; 15,3545; 16,443; 18,2013; 18,6618; 19,9178; 21,7599; 21,9692; 22,4297; 24,0206; y 25,0672. En diversas realizaciones, el polimorfo cristalino de la invención tiene un patrón de XRPD que comprende al menos picos de ángulo 2θ de difracción a aproximadamente 12,3402; 14,4334; 15,3545; 16,443; 16,6942; 17,6152; 18,2013; 18,6618; 19,4992; 19,9178; 20,2946; 20,5877; 21,7599; 21,9692; 22,4297; 24,0206; y 25,0672. En otras realizaciones más, el polimorfo cristalino tiene un patrón de XRPD que comprende picos de ángulo 2θ de difracción a aproximadamente 12,3402; 14,4334; 15,3545; 16,443; 16,6942; 17,6152; 18,2013; 18,6618; 19,4992; 19,9178; 20,2946; 20,5877; 21,7599; 21,9692; 22,4297; 24,0206; y 25,0672. En una realización específica, el clorhidrato de cinacalcet producido a través de los métodos desvelados es el polimorfo III.

Se desvelan composiciones de clorhidrato de cinacalcet preparadas a través de cualquiera de los métodos desvelados. Las composiciones pueden incluir el clorhidrato de cinacalcet y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se desvelan métodos para el tratamiento de un sujeto que padece hipercalcemia que comprenden la administración ha dicho sujeto de una composición como se desvela en el presente documento, en los que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cinacalcet o sal del mismo.

### Descripción detallada

En el presente documento se desvelan procesos de síntesis para la preparación de cinacalcet, derivados de cinacalcet, o sales del mismo, denominados "cinacalcet" de forma colectiva a través de la presente divulgación.

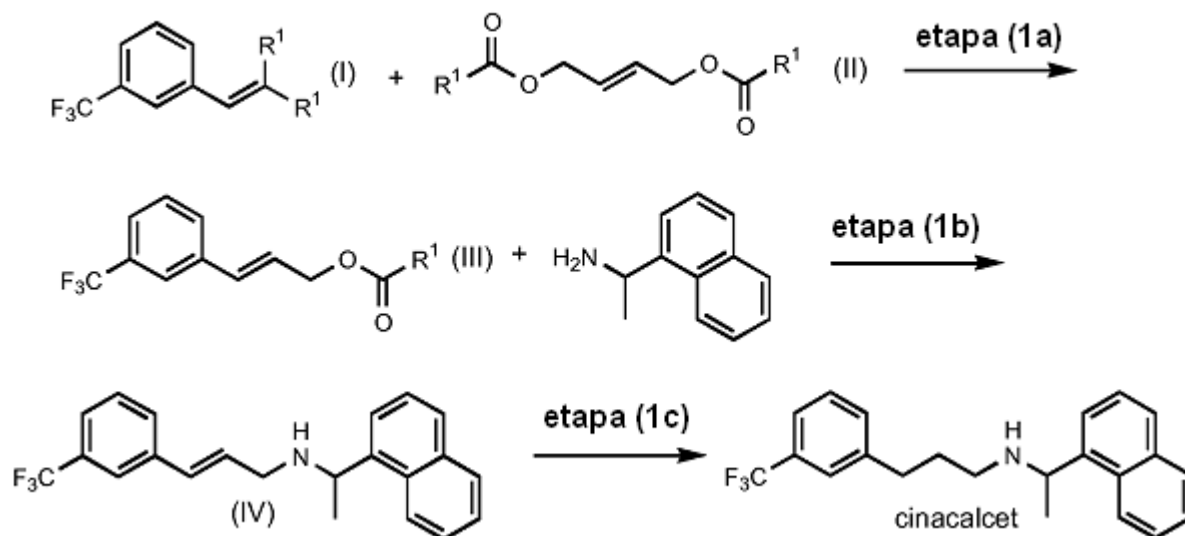
Los compuestos, compuestos intermedios, y polimorfos que se desvelan en el presente documento se pueden encontrar en forma aislada o purificada. Tales formas incluyen las que tienen una pureza de al menos aproximadamente un 80 % en peso, tal como se mide con un proceso analítico, tal como uno o más de cromatografía líquida, análisis elemental, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, cromatografía de gases, y similares. Otras formas aisladas o puras pueden incluir al menos aproximadamente un 85 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 91 %, al menos aproximadamente un 92 %, al menos aproximadamente un 93 %, al menos aproximadamente un 94 %, al menos aproximadamente un 95 %, al menos aproximadamente un 96 %, al menos aproximadamente un 97 %, al menos aproximadamente un 98 %, y al menos aproximadamente un 99 %.

A continuación se analizan con detalle los diversos procesos de síntesis.

### Rutas de Aminación Alílica

El cinacalcet se puede preparar usando una aminación alílica (no la invención reivindicada), a través de dos rutas de síntesis. En una ruta, un derivado de 3-trifluorometil-estireno (un compuesto de fórmula (I)) reacciona con un derivado de éster de 2-butendiol (un compuesto de fórmula (II)) en condiciones de metátesis cruzada para formar un compuesto de fórmula (III). (Véase el Esquema 1, la etapa (1a)). El compuesto intermedio de fórmula (III) a continuación experimenta aminación alílica con 1-(1-naftil)etilamina para proporcionar un compuesto de fórmula (IV) (Esquema 1, la etapa (1b)). A continuación, el compuesto (IV) se puede reducir en las condiciones apropiadas para formar cinacalcet o una sal del mismo (Esquema 1, la etapa (1c)).

## Esquema 1



5 Para compuestos de fórmulas (I), (II), y (III),  $\text{R}^1$  puede ser independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , Oalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , arilo, O-arilo, heteroarilo, u O-heteroarilo. En diversas realizaciones, el compuesto de fórmula (III) tiene un  $\text{R}^1$  de alquilo  $\text{C}_{1-6}$  cuando se somete a las condiciones de la etapa (1b).

10 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal y ramificada, cuyos ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, y grupos propilo y butilo de cadena lineal y ramificada.

15 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico o policíclico, preferentemente un grupo aromático monocíclico o bicíclico, por ejemplo, fenilo o naftilo. A menos que se indique de otro modo, un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, y en particular de uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre, por ejemplo, halo, alquilo, alqueno,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN, NC, OH, alcoxi, amino,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2$ alquilo, arilo, y heteroarilo. Algunos grupos arilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahydronaftilo, clorofenilo, metilfenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, nitrofenilo, 2,4-metoxiclorofenilo, y similares.

20 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos que contiene uno o dos anillos aromáticos y que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre en un anillo aromático. A menos que se indique de otro modo, un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, y preferentemente de uno a cuatro, sustituyentes seleccionados entre, por ejemplo, halo, alquilo, alqueno,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , CN, NC, OH, alcoxi, amino,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2$ alquilo, arilo, y heteroarilo. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, tienilo, furilo, piridilo, oxazolilo, quinolilo, tiofenilo, isoquinolilo, indolilo, triazinilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, y tiadiazolilo.

25 Las condiciones que permiten la metátesis cruzada (etapa (1a)) incluyen el uso de complejos basados en rutenio y molibdeno capaces de catalizar la metástasis de olefinas. Algunos catalizadores para metátesis cruzada incluyen, pero no se limitan a, catalizador de Grubbs y catalizador de Schrock. Algunos catalizadores específicos contemplados incluyen [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilid]dicloro (fenilmetileno) (triciclohexilfosfina) rutenio y [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilid]dicloro[[2-(1-metiletoksi)fenil]metileno]rutenio. Otros catalizadores que se pueden usar en los métodos desvelados en el presente documento incluyen dos se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos n.º: 5110948; 5342909; 6313365; 6316380; 6362357; 6369265; 6403801; 6403802; 6417363; 6426419; 6500975; 6583307; 6586599; 6610626; 6613910; 6620955; 6635768; 6800170; 6803429; 6818586; 6844442; 6867303; 6900347; 7026495; y 7205424.

30 Algunas condiciones que permiten la aminación alílica (etapa (1b)) incluyen reacción en presencia de un catalizador de metal de transición. Algunos catalizadores específicos contemplados incluyen complejos de Pd-fosfina tales como, pero no se limitan a, tetraquis(trifenilfosfina)paladio. El metal de transición del catalizador de metal de transición usado en la aminación alílica por lo general es Ni, Mo, Pt, Co, Ru, Rh, Ir, Mn, V, Cr, Ag, Fe, Cu o Pd. Los ligandos del catalizador de metal de transición contienen un átomo de coordinación, a través del que el ligandos se coordina con el metal de transición. Por lo general, el átomo de coordinación es N, P o S, y posiblemente O o C. Algunos ejemplos de ligandos incluyen, pero no se limitan a, ciclooctadieno, cicloheptatrieno, CO,  $\text{C}_7\text{H}_8$ , y Cl. Algunos ejemplos de catalizadores de metal de transición incluyen, pero no se limitan a, catalizadores de Pd,  $\text{Ni}(\text{COD})_2$ ,  $\text{Mo}(\text{CO})_3(\text{C}_7\text{H}_8)$ ,

Pt(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y CoCl<sub>2</sub>. Algunos catalizadores de Pd son catalizadores de metal de transición por lo general preferentes para uso en la reacción de aminación alílica. Algunos ejemplos de grupos protectores de nitrógeno para la aminación alílica incluyen, pero no se limitan a, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> - 3,4,5-(OMe)<sub>3</sub>, benzhidrido, PNP (p-nitrofenilo), Boc, y PMP (p-metoxifenilo). Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en Wuts *et al.*, *Greene's Protective Groups in Organic Syntheses*, 4<sup>a</sup> ed., (Wiley Interscience: Hoboken, NJ) 2007.

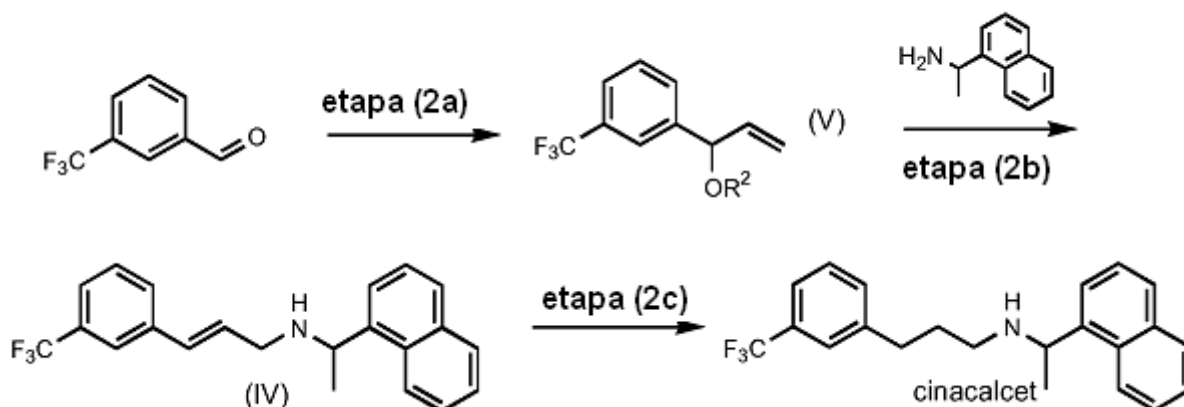
Algunos disolventes orgánicos para la aminación alílica incluyen, pero no se limitan a, hexano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, diclorometano, clorobenceno, dicloroetano, tolueno, etilo acetato, metilo t-butil éter, dietil éter, o mezclas de los mismos. La reacción de aminación alílica también se puede realizar opcionalmente en presencia de una base. Algunos ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, trietilamina y diisopropilamina.

Otras condiciones que permiten la aminación alílica incluyen las que se desvelan en las siguientes Patentes o Publicaciones de Patente: US 7173157; US 7071357; WO 2002/040491; y US 20060199728.

Algunas condiciones que permiten la reducción del doble enlace (por ejemplo, la etapa (1c)) incluyen hidrogenación usando fuente de hidrógeno y, opcionalmente como un catalizador. La reducción catalítica se puede realizar en un disolvente polar, por ejemplo en un alcohol tal como metanol, etanol, propanol y en agua y un ácido orgánico, tal como ácido acético, o mezcla de los mismos. Algunos catalizadores usados en la reacción de reducción en una atmósfera de hidrógeno son, por ejemplo, paladio, platino, níquel Raney, y similares. Por lo general, la fuente de hidrógeno es gas hidrógeno, pero puede ser otro reactivo que permita la reducción de un doble enlace a un enlace sencillo.

En una segunda ruta para la síntesis de cinacalcet a través de aminación alílica, un compuesto de fórmula (V) experimenta aminación alílica para formar un compuesto de fórmula (IV). El trifluorometilbenzaldehído se hace reaccionar con un reactivo de vinilo, antes de la aminación alílica y la reducción, como se representa en el Esquema 2, a continuación. Las etapas (2b) y (2c) se pueden producir como se ha descrito anteriormente para las etapas (1b) y (1c).

Esquema 2

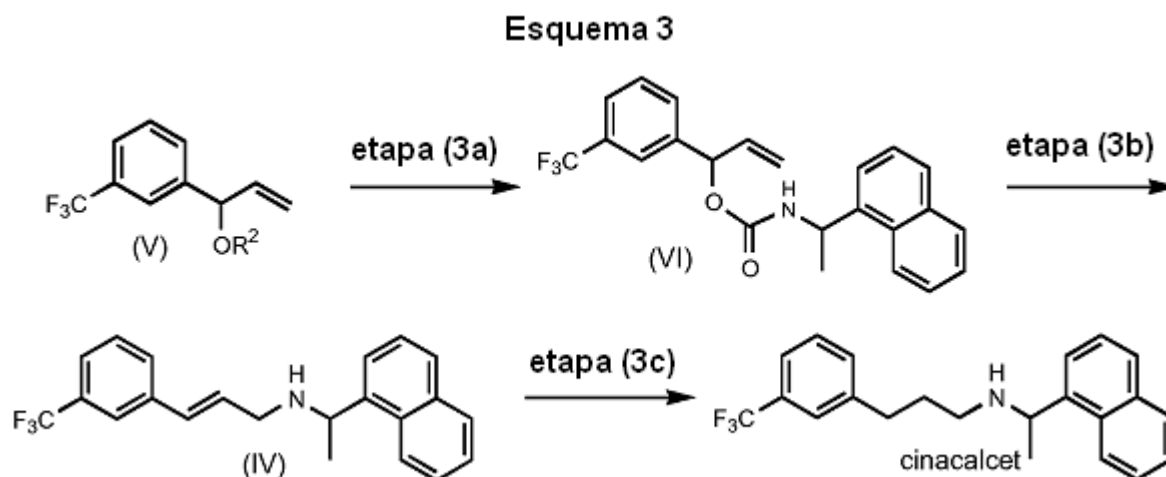


En diversas realizaciones de los métodos que se describen en el presente documento, el compuesto de fórmula (V) se prepara por mezcla de 3-trifluorometilbenzaldehído y un reactivo nucleófilo de vinilo (etapa (2a)) y opcionalmente modificando el alcohol vinílico resultante con respecto a un éter, éster, o carbonato usando técnicas conocidas, de modo que  $\text{R}^2$  puede ser alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, C(O)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, o C(O)Oalquilenarilo C<sub>1-6</sub>. En realizaciones específicas,  $\text{R}^2$  puede ser hidrógeno, acetato, Boc, o  $\text{CO}_2\text{Me}$ . Las condiciones que permiten el ataque nucleófilo mediante el reactivo de vinilo por lo general son anhidras. En una realización específica, el vinil litio se mezcla con 3-trifluorometilbenzaldehído para formar un compuesto de fórmula (V), en la que  $\text{R}^2$  es hidrógeno. Como alternativa, el compuesto (V) se puede preparar por mezcla de cloruro de vinilo con magnesio metálico (opcionalmente en presencia de yodo) para formar cloruro de vinil magnesio, que a continuación se mezcla con 3-trifluorometilbenzaldehído para formar un compuesto de fórmula (V), en la que  $\text{R}^2$  es hidrógeno. Este compuesto intermedio a continuación se modifica opcionalmente para dar un compuesto de fórmula (V) en la que  $\text{R}^2$  es acetato, Boc, o  $\text{CO}_2\text{Me}$ , antes de someter al compuesto de fórmula (V) a condiciones de aminación alílica.

#### **Transposición de C-O a C-N (no la invención reivindicada)**

Como alternativa, el cinacalcet se puede preparar usando una transposición de C-O a C-N. En este enfoque de síntesis, como se representa en el Esquema 3, un compuesto de fórmula (V), en la que  $\text{R}^2$  es hidrógeno se mezcla con un reactivo, tal como isocianato de 1-(1-naftil)etilo o un cloruro de 1-(1-naftil)etil carbamoilo, en condiciones apropiadas para formar un compuesto de fórmula (VI) (etapa 3a). El compuesto de fórmula (VI) a continuación se puede mezclar con un catalizador en condiciones que permitan la transposición de C-O a C-N para formar un compuesto de fórmula

(IV) (etapa 3b). El compuesto de fórmula (IV) puede experimentar posteriormente hidrogenación para formar cinacalcet (etapa 3c)), como se ha descrito anteriormente para la etapa (1c).

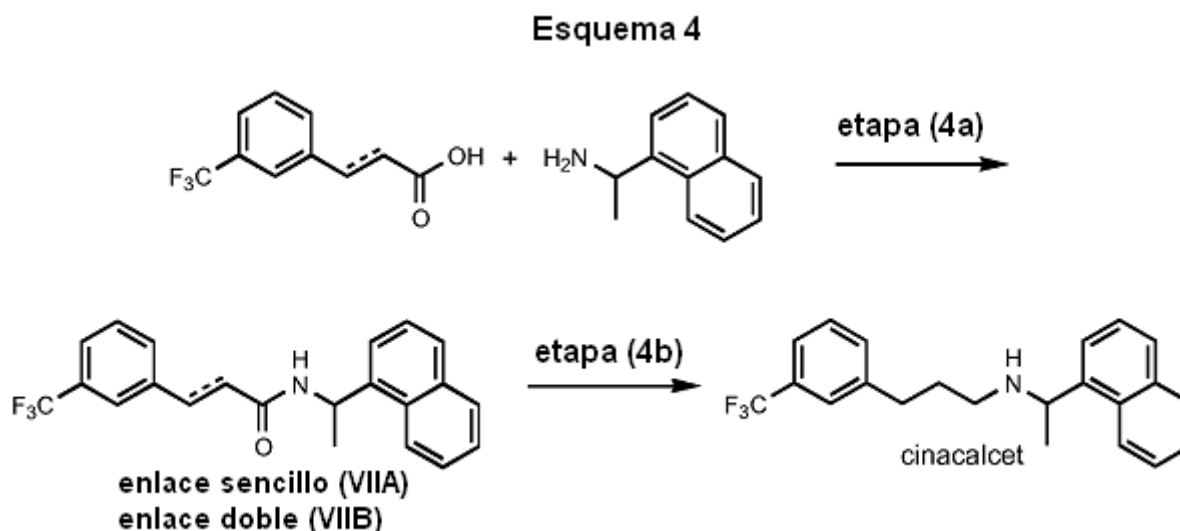


5 Las condiciones que permiten la formación de un compuesto de fórmula (VI) (etapa (3a)) pueden incluir mezcla en presencia de un catalizador metálico, tal como se describe en Kim *et al.*, *Synlett*, 3: 261-262 (1998). En diversas realizaciones, la etapa (3a) se produce en presencia de una base, tal como alcóxidos metálicos, alquil litios, hidróxidos metálicos, y similares.

10 Las condiciones que permiten la transposición de C-O a C-N incluyen poner en contacto el compuesto de fórmula (VI) con un catalizador metálico que facilita las transposiciones de C-O a C-N. tales catalizadores metálicos incluyen Pd, Ru, Ni, Hg, Au, Ir, Rh, y Pt (véase Mellegaard-Waetzig, *et al.*, *Synlett*, 18: 2759-2762 (2005)). Algunas condiciones específicas contempladas para la transposición de C-O a C-N incluyen reacción en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio o tetrámero de cloruro de (pentametilciclopentadienil) rutenio.

#### Acoplamiento de Péptidos

20 Como alternativa, el cinacalcet se puede preparar usando métodos de acoplamiento de péptidos (no de la invención reivindicada). Tal ruta de síntesis se representa, a continuación, en el Esquema 4, partiendo de ácido 3-trifluorometilcinámico o un ácido 3-trifluorometil dihidrocinámico.



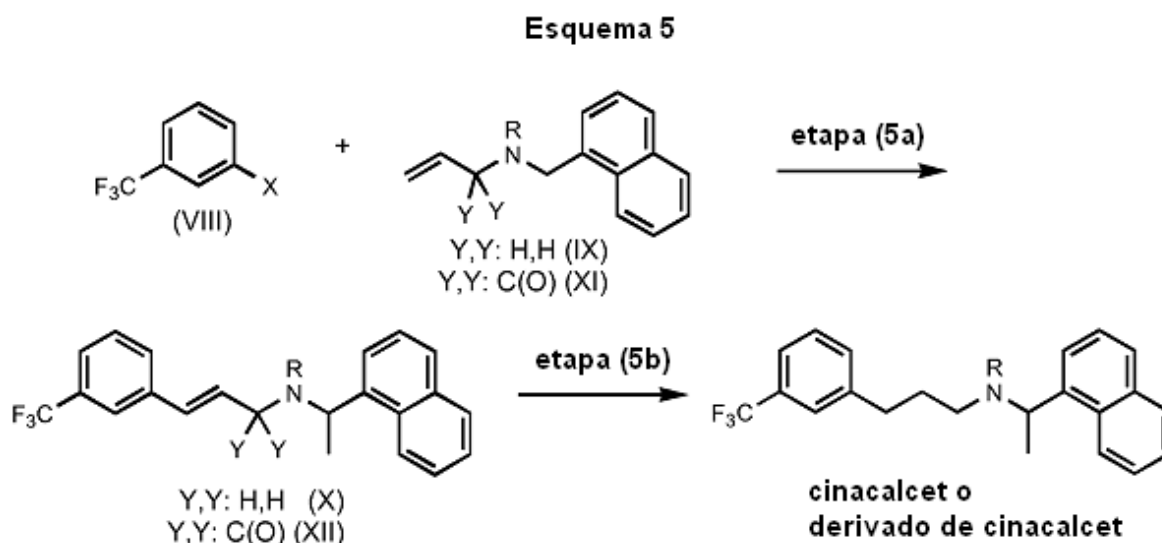
25 El acoplamiento de péptidos (por ejemplo, la etapa (4a)) se puede producir en una diversidad de condiciones. Por lo general la mezcla de un ácido o ácido activado y una amina se produce en un disolvente orgánico compatible, tal como cloruro de metileno, THF, DMF, DMSO, acetato de etilo, o similares. Se pueden usar reactivos de acoplamiento que faciliten la formación de un enlace amida entre una amina y un ácido carboxílico. Algunos agentes de acoplamiento precedentes incluyen DCC, DIC, hexafluorofosfato de O-benzotriazolil-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU); hexafluorofosfato de

O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-bis (tetrametilen uronio (HApyU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-bis (pentametilen) uronio (HApipU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,3-dimetil-1,3-trimetilen uronio (HAMTU), tetrafluoroborato de benzotriazolil-1,1,3,3-bis (tetrametilen uronio) (TBTU), TFFH, o reactivos que forman cloruros de ácidos *in situ*, anhídridos mixtos, EZDQ, ésteres activos, tales como pentafluorofenilo o ésteres de succinimida del ácido carboxílico.

Para la reducción de un compuesto de fórmula (VII B) a cinacalcet, la reducción del doble enlace y del carbonilo a un resto de metileno se puede producir de forma simultánea o en serie en las mismas condiciones o condiciones separadas. En diversas realizaciones, el compuesto intermedio parcialmente reducido – tal como reducción del doble enlace en primer lugar para formar un compuesto intermedio de fórmula (VII A) o la reducción del carbonilo en primer lugar para formar un compuesto de fórmula (IV) - se aísla antes de la reducción posterior para formar cinacalcet, aunque en otras realizaciones, el compuesto intermedio parcialmente reducido posteriormente se reduce de forma total para formar cinacalcet sin aislamiento y/o purificación. La reducción de un resto de carbonilo a un metileno se puede conseguir mediante la mezcla del compuesto de fórmula (VII B) o fórmula (VII A) con un agente reductor. Algunos agentes reductores incluyen, pero no se limitan a, hidruros metálicos tales como borohidruro sódico ( $\text{NaBH}_4$ ), borohidruro de litio ( $\text{LiBH}_4$ ), borohidruro cálcico ( $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ ), hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ) o complejos de  $\text{BH}_3$  con THF,  $\text{Et}_3\text{N}$  o  $\text{Me}_2\text{S}$ . La reducción del doble enlace del compuesto de fórmula (VII) se puede producir en las condiciones que se han descrito anteriormente, para la etapa (1c).

### Acoplamientos de Heck

El cinacalcet se puede preparar por acoplamiento de un haluro de arilo con un compuesto correspondiente apropiado. Todos los acoplamientos de Heck, Sonagashira, Suzuki, Hiyama, y Stille se contemplan como rutas de síntesis para la preparación de cinacalcet. Para el acoplamiento de Heck, un compuesto de fórmula (VIII) se hace reaccionar con un compuesto de alil amina de fórmula (IX) o un compuesto de acrilamida de fórmula (XI) en condiciones que permitan el acoplamiento de los dos compuestos, para formar un compuesto de fórmula (X) o un compuesto de fórmula (XII), respectivamente, como se muestra en el Esquema 5. Para los compuestos de fórmula (VIII), X puede ser un halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, o I), o puede ser un triflato ( $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ), tosilo ( $\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ), mesilo ( $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), nonaflato ( $\text{OSO}_2\text{C}_4\text{F}_9$ ) o cualquier otro grupo funcional que sea compatible con un acoplamiento de Heck, Sonagashira, Suzuki, Hiyama, o Stille.



Los compuestos de fórmulas (IX), (XI), (X), y (XII) pueden tener independientemente un R seleccionado entre hidrógeno, bencilo, bencilo sustituido, BOC, Cbz, y acetato. R puede ser cualquier grupo protector de amina compatible con las diversas condiciones de reacción a las que se somete el compuesto. Algunos grupos R adecuados (por ejemplo, grupos protectores de amina o amida) incluyen los que se desvelan en Greene's Protective Groups in Organic Syntheses, 4<sup>a</sup> ed (2007).

Las condiciones que permiten el acoplamiento de Heck entre el compuesto de fórmula (VIII) y la alil amina (IX) o acrilamida (XI) incluyen la mezcla en presencia de un catalizador de metal de transición. Por lo general, el catalizador de metal de transición comprende Pd o Ru. Algunos catalizadores de Pd específicos incluyen  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , y  $\text{Pd}(\text{P}(\text{Ar})_3)_4$ , en el que Ar es un fenilo sustituido o sin sustituir o una bifenil fosfina unida, tal como BINAP o dppp. Algunos catalizadores de Ru específicos incluyen, pero no se limitan a,  $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$ . Por lo general se usa un disolvente orgánico polar, tal como DMF, metanol, acetonitrilo, o mezclas de los mismos. La temperatura se puede aumentar opcionalmente para ayudar en la formación del compuesto de fórmula (X) o (XII). Además, también se puede añadir una base para facilitar la reacción de Heck. Algunas bases incluyen bases de amina, tales como



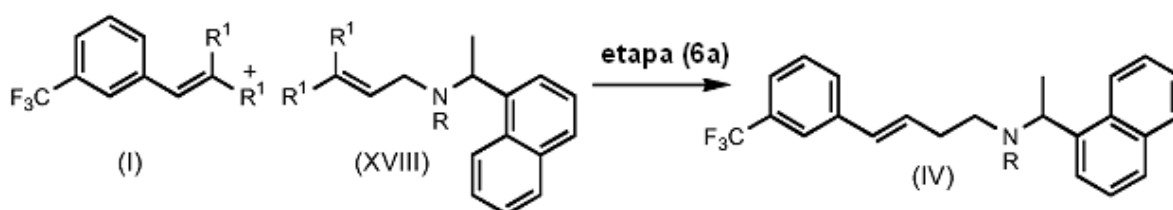
triethylamina o diisopropyletilamina, o carbonatos metálicos (por ejemplo, carbonato potásico), o acetatos metálicos (por ejemplo, acetato sódico).

La reducción de la etapa (5b) se puede realizar en las condiciones que se han descrito anteriormente para la etapa (1c) y/o la etapa 4(b).

### **Metátesis Cruzada**

El cinacalcet se puede preparar a través de metátesis cruzada de un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (XVIII) para formar un compuesto fórmula (IV), como se muestra a continuación en el Esquema 6. R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>. Las condiciones para la etapa (6a) de la metátesis cruzada son como se han descrito anteriormente para la etapa (1a) y las condiciones para formar cinacalcet a partir de un compuesto de fórmula (IV) se han descrito anteriormente para la etapa (3c).

**Esquema 6**



### **Sales de Cinacalcet**

El cinacalcet también se puede preparar con uno o más de los métodos que se desvelan en el presente documento y se puede formular como sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales de adición de ácido) y complejos de las mismas. Algunas sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas a la concentración a la que se administran. La preparación de tales puede facilitar el uso farmacológico mediante la alteración de las características físicas del cinacalcet sin evitar que este ejerza su efecto fisiológico. Algunas alteraciones útiles en las propiedades físicas incluyen la reducción del punto de fusión para facilitar la administración transmucosal y el aumento de la solubilidad para facilitar la administración de concentraciones más elevadas del fármaco.

Algunas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido tales como las que contienen sulfato, clorhidrato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. (Véase por ejemplo, el documento WO 92/020642). Algunas sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener a partir de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, y ácido quínico. En realizaciones preferentes, la sal es la sal de clorhidrato.

Algunas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, la forma de base libre de un compuesto se disuelve en un disolvente adecuado, tal como una solución acuosa o acuosa-alcohol, que contiene el ácido apropiado y a continuación se aísla mediante la evaporación de la solución. En otro ejemplo, una sal se prepara haciendo reaccionar la base libre y ácido en un disolvente orgánico.

### **Polimorfos de Cinacalcet**

En la actualidad se conocen tres formas cristalinas distintas de HCl de cinacalcet, y en el presente documento se denominan Formas I, II, y III, y se pueden denominar "polimorfos". La Forma II se ha preparado pero era inestable a temperatura ambiente. Dado que el uso pretendido del cinacalcet es en forma de un agente farmacéutico terapéuticamente activo, una realización preferente de este compuesto es una forma estable y farmacéuticamente aceptable.

El polimorfismo se puede caracterizar como la capacidad de un compuesto para cristalizar en diferentes formas cristalinas, a la vez que mantiene la misma fórmula química. Un polimorfo cristalino de una sustancia farmacológica dada es químicamente idéntico a cualquier otro polimorfo cristalino de esa sustancia farmacológica al contener los mismos átomos unidos entre sí de la misma manera, pero se diferencia en sus formas cristalinas, que pueden influir en una o más propiedades físicas, tales como estabilidad, solubilidad, punto de fusión, densidad aparente, propiedades de flujo, biodisponibilidad, etc. Por tanto, el término "polimorfo" se usa para hacer referencia a una forma cristalina de una sustancia que es distinta de otra forma cristalina pero que comparte la misma fórmula química.

Aunque de forma particular se contempla una composición aislada de un polimorfo III de clorhidrato de cinacalcet purificado, se contempla que la persona experta puede preparar composiciones en las que el polimorfo III aislado y purificado se mezcla, por ejemplo, con el polimorfo I o II.

5 Además, se debería entender que la persona experta puede preparar composiciones farmacéuticas u otras composiciones terapéuticas que comprenden el polimorfo III que se describe en el presente documento en combinación con otro agente que se usa como un agente calcimimético. Tales composiciones para terapia de combinación se pueden usar para que tengan un efecto combinado como una terapia de combinación de agentes calcimimético para producir un efecto deseado terapéutico, de mejora, inhibitorio o preventivo de disminución de PTH o de disminución de calcio.

10 Las composiciones se pueden administrar y los efectos de las composiciones se controlan de forma rutinaria para evitar que el sujeto llegue a ser hipocalcémico; por tanto, se debería evitar la disminución de los niveles de calcio en suero a menos de 7,8 mg/dl. En otras realizaciones, la terapia con agentes calcimiméticos se administra para unir los niveles de PTH en el sujeto con altos niveles de PTH se disminuyen a niveles de aproximadamente 250 pg/ml. Sin embargo, las terapias se deberían controlar y ajustar para evitar la disminución de los niveles de PTH a menos de 150 pg/ml. Por tanto, las terapias se diseñan preferentemente para disminuir y mantener los niveles de PTH con intervalo de aproximadamente 200 pg/ml a aproximadamente 300 pg/ml.

20 Por lo tanto, en un régimen de tratamiento habitual, se contempla que la administración de una dosis diaria del polimorfo III para conseguir niveles de PTH en el sujeto de aproximadamente 150 pg/ml a aproximadamente 300 pg/ml. Por lo tanto, en diversas realizaciones, el sujeto comienza con un régimen terapéutico en el que una forma de dosificación de aproximadamente 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, o 30 mg se administra diariamente. Los niveles de PTH en el sujeto se controlan antes y después de la administración de la composición. La dosificación del polimorfo puede aumentar hasta un nivel en el que la dosificación tiene el efecto terapéutico deseado de mantenimiento del nivel de PTH de aproximadamente 200 pg/ml a aproximadamente 300 pg/ml. Cuando se observa que los niveles de PTH en el sujeto son superiores a 300 pg/ml, la dosificación del polimorfo administrado se puede aumentar. Si se observa que el nivel de la PTH es de o aproximadamente 200 pg/ml, la dosificación del polimorfo se puede mantener o disminuir. Si se observa que el nivel de la PTH es inferior a 200 pg/ml, la dosificación del polimorfo se debería disminuir. La concentración de PTH se puede controlar y el régimen de administración del polimorfo se puede volver a iniciar cuando y si los niveles de PTH del paciente alcanzan de nuevo 300 pg/ml o un nivel más elevado. De forma análoga, los niveles de calcio en suero se pueden controlar como respuesta al tratamiento con el polimorfo III de modo que los niveles de calcio en suero se mantienen a o por encima del límite inferior del nivel normal de calcio en suero, que es aproximadamente 8,4 mg/dl. Si la elaboración de la sangre muestra que el tratamiento con el polimorfo está dando como resultado la disminución de los niveles de calcio en suero hasta el intervalo entre 7,8 mg/dl y aproximadamente 8,4 mg/dl, la dosificación del polimorfo se debería disminuir y/o combinar con aglutinantes de fosfato que contienen calcio y/o esteroides de vitamina D. Si los niveles de calcio caen a niveles inferiores de 7,5 mg/dl, la terapia con agentes calcimiméticos se debería detener y/o la cantidad de esteroides de vitamina D y/o aglutinantes de fosfato que contienen calcio se debería elevar hasta que los niveles de calcio en suero alcancen de nuevo niveles superiores a 8,4 mg/dl.

45 Como se usa en el presente documento, el término "amorfo" se refiere muestras que carecen de un pico bien definido o que tienen una característica ancha de "halo" en el patrón del y de rayos X con el método de polvo (XRPD) de la muestra. El término "amorfo" también puede hacer referencia a un material que contiene un contenido de cristal demasiado pequeño como para producir un patrón discernible por XRPD u otras técnicas de difracción. Se contempla que algunos materiales vítreos son amorfos. Algunos materiales amorfos no tienen una estructura reticular cristalina verdadera, y en consecuencia son sólidos vítreos en lugar de sólidos verdaderos, que técnicamente parecen líquidos no cristalinos muy viscosos. En lugar de sólidos verdaderos, los cristales se pueden describir mejor como materiales amorfos casi sólidos. Por lo tanto, un material amorfo puede hacer referencia a un material vítreo casi sólido. Se sabe que la precipitación de un compuesto a partir de solución, a menudo realizada mediante evaporación rápida de disolvente, favorecen las formas amorfas de un compuesto.

50 Como se usa en el presente documento, el término "ancho" o "ensanchado" se usa para describir líneas espectrales (picos) que incluyen XRPD, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) y líneas de espectroscopía de infrarrojos (IR) es un término activo que se refiere al ancho de línea de un espectro de valor inicial. A menudo el espectro del show valor inicial es el de una forma cristalina no manipulada (que se define a continuación) de un compuesto específico tal como se obtiene directamente a partir de un conjunto dado de condiciones físicas y químicas, que incluyen composición del disolvente y propiedades tales como temperatura y presión, por ejemplo que describen el espectro de XRPD de material cristalino molido o pulverizado con respecto al material cristalino antes de su molienda. El ancho de línea es indicativo del aumento de la aleatoriedad en la orientación de los restos químicos del compuesto, por lo tanto es indicativo de un aumento del contenido amorfo. Cuando se realizan comparaciones entre materiales cristalinos obtenidos a través de diferentes condiciones de cristalización, el ensanchamiento indica cualquiera de aumento de contenido amorfo de la muestra que tiene un ensanchamiento de las líneas espectrales, o posiblemente una mezcla de cristales que tienen espectros similares, aunque no idénticos.

65

La forma cristalina específica del agente determinará la estabilidad termodinámica del cristal. Dependiendo de la forma del tipo específico de cristal presente, estarán presentes diversas cantidades de material sólido amorfo que contienen el compuesto específico. Tal material sólido amorfo puede estar presente como un producto secundario de la cristalización inicial, y/o un producto de degradación de los cristales que comprenden el material cristalino. Por lo tanto, "cristalino" como se usa en el presente documento contempla contenido amorfo de diversos grados siempre y cuando el material tenga un patrón de difracción discernible. A menudo, el contenido amorfo del material cristalino puede aumentar por molienda o pulverización del material, que se pone en evidencia con el ensanchamiento de las líneas espectrales de difracción y otras líneas espectrales con respecto al material cristalino sin moler. Una molienda y/o pulverización suficiente puede ensanchar las líneas con respecto al material cristalino sin moler hasta el punto en el que el espectro de XRPD u otro espectro específico del cristal puede llegar a ser indiscernible, haciendo al material básicamente amorfo, o apenas discernible, que se puede denominar casi amorfo.

Como se usa en el presente documento, el término "traza" se refiere a una cantidad que se puede detectar con los métodos de detección física y química usados en el presente documento. Por ejemplo, agua, disolventes de cristalización, y formas amorfas de cinacalcet todos pueden estar presentes en cantidades traza de la Forma III aunque sin influir de forma significativa en las medidas de los espectros de XRPD, RMN, o IR de la muestra o su actividad biológica.

En algunos casos, el polimorfo puede ser un anhidrato, monohidrato, o hemihidrato cristalino. Algunos polimorfos amorfos se pueden derivar mediante una evaporación rápida del disolvente a partir del cinacalcet solvatado, o mediante molienda, pulverización o de otro modo presurización o abrasión de forma física de cualquiera de las diversas formas amorfas cristalinas que se describen en el presente documento. Algunos métodos generales para la precipitación y cristalización de compuestos orgánicos se pueden aplicar para la preparación de cualquier polimorfo de cinacalcet. Estos métodos generales los conocen los expertos en la materia de química orgánica de síntesis y formulación farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4ª Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992).

En una clase específica de realizaciones, la Forma III se prepara usando "sublimación con dedo frío". Sublimación es el término usado para la transformación de un compuesto directamente desde el estado sólido al estado gaseoso o del estado gaseoso al estado sólido sin convertirse en un líquido. El aparato para realizar este proceso por lo general tiene una sección en la que se coloca el compuesto a sublimar y una sección más fría por encima de esta sección en la que se recogerá el material purificado. Por lo general, el compuesto se calienta y se recoge en una pieza enfriada denominada dedo frío, por lo tanto, el "dedo frío" es un nombre común para un tubo enfriado usado en el experimento de sublimación. En la preparación de la forma III de cinacalcet, la Forma I sólida se calienta al estado gaseoso en un matraz al vacío y la Forma III cristalina se acumula en la superficie del dedo frío que se inserta en el matraz. Para enfriar el dedo frío normalmente se usa enfriamiento con agua o hielo seco. El polimorfo III se puede obtener de la siguiente manera. La sublimación de la Forma I conduce a la formación de la Forma III. La sublimación se realizó sobre el material de la Forma I en una escala de laboratorio usando un aparato de sublimación con dedo frío. El aparato se sumergió en un baño de aceite de silicona y el dedo frío se enfrió con agua. El sistema se cerró herméticamente al vacío. El vacío no se liberó hasta la recogida de los sólidos finales. Los sólidos se observaron a través de microscopio óptico y se caracterizaron mediante análisis de XRPD.

En otra clase de específica de otras realizaciones, la Forma III se prepara a partir de material amorfo inactivado por fusión. En este proceso, la Forma I se funde a aproximadamente 190-200 °C. A continuación, se inactiva en baño frío (hielo seco + acetona) durante al menos 15 minutos. A continuación, el material se muele en un polvo fino, que a continuación se calienta a 90 °C durante aproximadamente 3,5 horas para producir la Forma III.

La Forma III de cinacalcet es una forma metaestable. Aunque se usó una diversidad de sistemas de disolvente y métodos de cristalización, se observó un material ordenado a corto alcance mediante análisis de XRPD. Los patrones de XRPD observados en la pantalla de capilaridad eran similares al patrón observado para el cristal de la Forma III inicial. El tratamiento térmico adicional de los capilares seleccionados no parece que produzca un material diferente tal como se determina mediante microscopía óptica y posterior análisis de XRPD.

Los cristales de la Forma de III cinacalcet adecuados para la determinación de la estructura se obtuvieron a partir de una sublimación con dedo frío de sólidos de la Forma I. La estructura cristalina de la Forma III contiene dos moléculas de HCl de cinacalcet en la unidad asimétrica. La diferencia entre las dos moléculas es que el anillo aromático que contiene el grupo trifluorometilo se rota aproximadamente 180°. Las moléculas de la Forma III tienen un motivo de empaquetamiento en capas y se conectan a través de interacciones de unión de hidrógeno de unidimensionales.

La preparación de muestras amorfas se intentó a través de un número de técnicas: en particular, fusión/inactivación, secado por pulverización y también molienda criogénica de sólidos de la Forma I. Las tres técnicas proporcionaron el material amorfo, que a continuación se pudo usar para preparar la Forma III. Los materiales de criomolienda, fusión/inactivación, y secado por pulverización se analizaron por XRPD, también se pudieron analizar mediante XRPD de temperatura variable, para determinar una relación entre los materiales cristalinos y de corto alcance. La Forma III curas se preparó fácilmente a partir de material amorfo que se prepara usando las técnicas de fusión/inactivación y desecado por pulverización. La técnica de molienda criogénica tiende a producir mezclas de la Forma I y la Forma III.

Como se ha indicado anteriormente, un método para preparar la Forma III es el uso de material amorfo inactivado por fusión. Para preparar el material amorfo fundido/inactivado, la Forma I se funde a 190-200 °C. A continuación, se inactiva en un baño de hielo (hielo seco + acetona) durante al menos 15 minutos. El proceso produce el material amorfo que a continuación se puede usar para preparar la Forma III.

En el procedimiento de molienda criogénica, la Forma I se muele con liofilización en nitrógeno líquido durante aproximadamente 40 minutos. Esto produce material amorfo que a continuación se puede usar para preparar la Forma III. La Forma III se prepara por calentamiento de la forma amorfa a 90 °C durante 3,5 horas. Este procedimiento tiende a producir una mezcla de la Forma I y la Forma III.

En otro procedimiento a modo de ejemplo para la preparación de material amorfo, se puede usar secado por pulverización. En una técnica de secado por pulverización a modo de ejemplo, se secaron por pulverización 10 mg/ml de solución de la Forma I en disolvente de tolueno y se recogió en las condiciones que se muestran en la Tabla que sigue a continuación.

Tabla

Caudal de secado con N <sub>2</sub> :	350 SLPM-550 SLPM (patrón de l/min)
Presión Atómica (N <sub>2</sub> ):	30-50 psi (lb/in <sup>2</sup> ) (0,2-0,34 MPa)
T de entrada:	165 °C
T de salida:	~108 °C
Caudal:	0,5-1,0 mg/min
T de la Boquilla (baño):	20 °C
T del Ciclón (baño):	20 °C

De nuevo, el material amorfo que resulta de la técnica de secado por pulverización se usa a continuación para preparar la Forma III como se ha analizado anteriormente, por ejemplo, calentando a 90 °C durante 3,5 horas.

Los análisis de distracción de rayos X con el método de polvo se realizaron usando un difractor de rayos X con el método de polvo XRD-6000 de Shimadzu usando radiación de Cu K $\alpha$ . El instrumento está equipado con un tubo de rayos X largo de enfoque fino. El voltaje y el amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. La divergencia y las ranuras de dispersión se ajustaron a 1° y la ranura de recepción se ajustó a 0,15 mm. La radiación difractada se detectó con un detector de centelleo de NaI. Se usó un barrido continuo de  $\theta$ -2 $\theta$  a 3°/min (0,4 seg/0,02° paso) de 2,5° a 40° 2 $\theta$ . Un patrón de silicio se analizó para comprobar la alineación del instrumento. Los datos se recogieron y se analizaron usando XRD-6000 v. 4.1. Las muestras se prepararon para análisis mediante su colocación en un soporte de aluminio con inserción de silicio.

También se realizaron análisis de difracción de rayos X con el método de polvo usando un difractor Inel XRG-3000 equipado con un detector de CPS (Sensible a Posición Curvada) con un intervalo de 2 $\theta$  de 120°. Los datos en tiempo real se recogieron usando radiación de Cu-K $\alpha$  comenzando a aproximadamente 4° 2 $\theta$  con una resolución de 0,03° 2 $\theta$ . El voltaje y el amperaje del tubo se ajustaron a 40 kV y 30 mA, respectivamente. La rendija del monocromador se ajustó a 5 mm (o 2 mm) con 160  $\mu$ m. El patrón se presenta a partir de 2,5°-40° 2 $\theta$ . Las muestras se prepararon para análisis mediante su empaquetamiento en capilares de vidrio de 1,0 mm de diámetro. Cada capilar se montó en una cabeza de goniómetro que se controla para permitir el giro del capilar durante la adquisición de datos. Las muestras se analizaron durante 5 min. La calibración del instrumento se realizó usando un patrón de referencia de silicio.

También se realizaron análisis de difracción de rayos X con el método de polvo en capilares preparados usando un difractor D-8 Discover de Bruker y el Sistema de Detección de Difracción de Área General de Bruker (GADDS, v. 4.1.14). Un haz incidente de radiación de Cu K $\alpha$  se produjo usando un tubo de enfoque fino (40 kV, 40 mA), un espejo Gobel, y un colimador de doble poro de 0,5 mm. Los capilares se colocaron en un soporte de capilar asegurado a una etapa de traslación. Para colocar el área de interés para hacer intersección del haz incidente se usó una cámara de video y láser. Las muestras se analizaron en modo de transmisión usando un ángulo detector constante (2 $\theta$ ) de 20°. El haz incidente se escaneó a 10° con respecto a la superficie del capilar normal y ráster  $\pm$  1,0 mm a lo largo de la longitud del capilar durante el análisis. La exploración y el ráster del haz incidente optimiza la estadística de orientación y maximiza la señal de difracción. Los patrones de difracción se recogieron en 100 segundos usando un detector de área a Hi-Star situado a 14,94 cm de la muestra y se procesaron usando GADDS. La intensidad de la imagen de GADDS del patrón de fracción se integró desde aproximadamente 2° a 37° 2 $\theta$  y de -163° a -17° chi usando un tamaño de paso de 0,04° 2 $\theta$ . Los patrones integrados presentan la intensidad de difracción como una función de 2 $\theta$ .

Se realizó XRPD (VT-XRPD) de temperatura variable en un difractor de rayos X con el método de polvo XRD-6000 de Shimadzu equipado con una plataforma de temperatura elevada Anton Paar HTK 1200. La muestra se empaquetó en un soporte de cerámica y se analizó de 2,5° a 40° 2 $\theta$  a 3°/min (0,4 seg/0,02° paso). Las tasas de inclinación y tiempos de mantenimiento para cada experimento se pueden variar y los expertos en la materia conocen tales variaciones de funcionamiento del equipo de difractor de rayos X con el método de polvo. Un patrón de silicio se analizó para comprobar la alineación del instrumento. La calibración de la temperatura se realizó usando patrones

de vainilla y sulfapiridina. Los datos se recogieron y analizaron usando XRD-6000 v. 4.1. La VT-XRPD se realizó en un material ordenado de corto alcance tal como se recibe así como materiales preparados a través de inactivación de una molienda fundida y criogénica.

5 Para los materiales cristalinos también se puede realizar calorimetría del barrido diferencial (DSC) usando un calorímetro 2920 de barrido diferencial de TA Instruments, u otro instrumento similar. La muestra se puso en un recipiente para DSC de aluminio, y el peso se registró de forma precisa. El recipiente se cubrió con una tapa y después se corrugó. En un análisis de este tipo, la celda de la muestra se equilibra a 25 °C y se calienta bajo una purga de nitrógeno a una tasa de 10 °C/min. El material cristalino por lo general se calienta a 350 °C, y se toman las  
10 temperaturas máximas de transición.

Para el material cristalino se puede realizar análisis termogravimétrico (TG) usando un analizador termogravimétrico 2950 de TA Instruments u otro instrumento similar. La muestra se coloca en un recipiente de aluminio para muestras y se inserta en el horno de TG. El horno se equilibra primero a 25 °C, a continuación se calienta en atmósfera de nitrógeno a una tasa de 10 °C/min, hasta una temperatura final de 350 °C. Como los patrones de calibración se pueden usar níquel y Alumel™.

Para el polimorfo III también se puede adquirir espectro de FT-Raman en un espectrómetro de FT-Raman 960 (Thermo Nicolet) u otro instrumento similar. Este espectrómetro usa una longitud de onda de excitación de 1064 nm. Para irradiar la muestra se usan aproximadamente 0,7 W de potencia de láser de Nd:YVO4. El espectro de Raman se mide con un detector de arseniuro de indio y galio (InGaAs). La muestra se prepara para análisis mediante la colocación del material en un tubo de vidrio y colocando el tubo en un soporte para tubo revestido con oro en el accesorio. Los barridos de la muestra (por ejemplo, por lo general del orden de aproximadamente 250 barridos de muestra) se recogen a partir de 3600 - 98 cm<sup>-1</sup> a una resolución espectral de 4 cm<sup>-1</sup>, usando apodización de Happ-Genzel. La calibración de la longitud de onda se realizó usando azufre y ciclohexano.

Para el análisis de RMN, un espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H en solución se puede adquirir a temperatura ambiente usando por ejemplo, un espectrómetro Varian <sup>UNITY</sup>INOVA-400 u otro espectrómetro similar a una frecuencia de Larmor de <sup>1</sup>H de 399,804 MHz. La muestra se disuelve en DMSO-d<sub>6</sub>. El espectro se adquiere con un ancho de pulso de <sup>1</sup>H de 7,8 μs, un tiempo de adquisición 2,50 segundos, un retraso de 5 segundos entre barridos, un ancho espectral de 6400 Hz con 32000 puntos de datos, y 40 barridos coañadidos. La desintegración de la inducción libre (FID) se procesa usando el software Varian VRMN 6.1C con 65536 puntos y un factor de ensanchamiento de línea exponencial de 0,2 Hz para mejorar la relación de señal con respecto a ruido. El pico residual a partir de DMSO deuterado de forma incompleta por lo general se observa a aproximadamente 2,50 ppm. Se pueden tomar referencias del espectro con una referencia interna, por ejemplo, con tetrametilsilano interno (TMS) a 0,0 ppm.

El material cristalino también se puede caracterizar usando microscopía óptica por ejemplo, realizada con un microscopio de polarización DM LP de Leica (u otro instrumento similar), con un objetivo de 5,0x, polarizadores cruzados y un compensador rojo de primer orden y estereoscopios de Leica, con objetivos de 0,8x a 10x, con y sin polarizadores cruzados y un compensador rojo de primer orden. Las muestras se pueden visualizar en viales o microvasos de precipitados de vidrio, o en cubre vidrios o porta objetos de vidrio (a menudo con una gota del agente crioprotector PARATONE-N).

#### **Composiciones Farmacéuticas y Terapia Usando Cinacalcet**

45 La divulgación también proporciona composiciones y formulaciones farmacéuticas que usan tales polimorfos. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas se adaptan para diversas formas de administración que incluyen oral, inyección y/o inhalación. La divulgación también proporciona métodos para preparar polimorfo de clorhidrato de cinacalcet, métodos para preparar formulaciones farmacéuticas de polimorfo de clorhidrato de cinacalcet y métodos para el tratamiento de diversas enfermedades tales como, por ejemplo, HPT, carcinoma paratiroideo, y otros trastornos relacionados con hipercalcemia.

"Eficaz" o "terapéuticamente eficaz" se refiere a la descripción de un polimorfo de un compuesto o una composición de la presente invención eficaz como un agente calcimimético y de este modo proporciona el efecto terapéutico deseado, de mejora, inhibitorio o de prevención de Sensipar®. Aunque el nivel o grado de agente calcimimético, terapéutico, de mejora, inhibitorio o de prevención en diversas realizaciones es el mismo uniforme que el observado cuando se usa Sensipar®, el nivel o grado de tal efecto puede ser menor que el observado con Sensipar® siempre y cuando sea superior a, o mejor que el defecto observado en ausencia de cualquier agente calcimimético. El "efecto" puede ser un efecto fisiológico bioquímico tal como una disminución de los niveles de calcio en suero en un paciente hipercalcémico, disminución de los niveles de PTH, o disminución de los niveles de fósforo en suero. Como alternativa, el "efecto" puede ser uno que se observa como resultado de conseguir una disminución terapéutica de los niveles de calcio en suero, niveles de PTH y similares, tal como por ejemplo, una mejora de los síntomas de CKD, una disminución de los síntomas asociados con el aumento de los niveles de calcio (por ejemplo, disminución de ansiedad, depresión, náuseas, vómitos, fracturas óseas, cálculos renales, calcificación vascular o de tejido blando, y en algunos casos  
65 disminución de la probabilidad de coma).

En un aspecto, el polimorfo de la Forma III es capaz de modular la actividad de receptor de calcio y se usa en el tratamiento de enfermedades o trastornos que se pueden ver influidos por la modulación de una o más actividades de un receptor de calcio. Como se ha indicado anteriormente, los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  se controlan estrechamente y a su vez los niveles de  $\text{Ca}^{2+}$  controlan diversos procesos tales como coagulación sanguínea, excitabilidad nerviosa y muscular, y formación ósea adecuada. Por ejemplo, el  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular inhibe la secreción de hormona paratiroidea de las células paratiroideas, inhibe la resorción ósea mediante osteoclastos, y estimula la secreción de calcitonina de linfocitos C. En un aspecto, la enfermedad o trastorno a tratar con cinacalcet se puede caracterizar mediante homeostasis ósea y mineral anómala, tal como homeostasis de calcio. La homeostasis de calcio anómala se caracteriza por una o más de las siguientes actividades: (1) un aumento o disminución anómalos del calcio en suero; (2) un aumento o disminución anómalos de la excreción urinaria de calcio; (3) un aumento o disminución anómalos de los niveles de calcio en los huesos, por ejemplo, como se evalúa mediante medidas de densidad mineral en huesos; (4) una absorción anómala del calcio de la dieta; (5) un aumento o disminución anómalos en la producción y/o liberación de mensajeros que influyen en los niveles de calcio en suero tales como hormona paratiroidea y calcitonina; y (6) un cambio anómalo en la respuesta provocada por los mensajeros que influyen en los niveles de calcio en suero. El aumento o disminución anómalos en estos diferentes aspectos de la homeostasis del calcio es relativo al que se produce en la población general y por lo general se asocia con una enfermedad o trastorno.

Algunas enfermedades y trastornos específicos que se podrían tratar o prevenir, basándose en las células afectadas, también incluyen los del sistema nervioso central tales como ataques, apoplejía, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, daño celular nervioso inducido por hipoxia tal como en la parada cardíaca o distrés neonatal, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson, demencia, tensión muscular, depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, esquizofrenia, síndrome maligno neuroléptico, y síndrome de Tourette; enfermedades implican exceso de reabsorción de agua por el riñón tales como síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH), cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, y nefrosis; hipertensión; prevención y/o disminución de la toxicidad renal por antibióticos catiónicos (por ejemplo, antibióticos aminoglicósidos); y enfermedades autoinmunes y rechazo a trasplante de órganos. Además, también se pueden tratar algunos trastornos relacionados con huesos y minerales (como se describe en Coe y Favus, Disorders of Bone and Mineral Metabolism, Raven Press, 1990), enfermedades renales, enfermedades endocrinas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas, y enfermedades asociadas con la gestación.

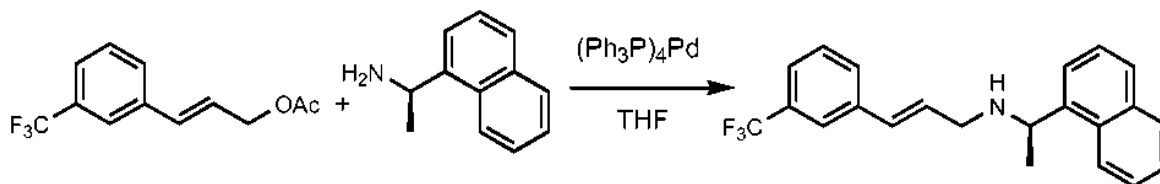
En determinadas realizaciones, las composiciones serán útiles para el tratamiento o mejora de psoriasis mediante la reducción de la proliferación de las células de piel anómalas. En otras realizaciones, las composiciones se pueden usar para reducir la retención de agua en estados de exceso de vasopresina, tales como el síndrome de secreción inapropiada de vasopresina (ADH). El polimorfo III puede ser útil para el tratamiento de hipertensión mediante: (a) reducción de la secreción de renina y/o (b) mediante la estimulación de la producción de la vasodilatadores tales como PTHrP (péptido relacionado con PTH) mediante músculo liso vascular. También se contempla que el polimorfo de la Forma III se puede usar para aumentar la capacidad de agregación plaquetaria, que puede ser útil cuando los recuentos de plaquetas son bajos. También se sabe que el calcio estimula la diferenciación de células de colon y de mama, como tal, se puede esperar que el polimorfo de la Forma III reduzca el riesgo de cáncer de colon o mama. Como un agente calcimimético, se espera que la Forma III de cinacalcet tenga una acción hipocalcémica útil en la terapia de trastornos hipercalcémicos. El efecto inhibitorio de los agentes calcimiméticos en los osteoclastos y su estimulación de la secreción de la calcitonina peptídica hipocalcémica los hace útiles en la terapia de la hipercalcemia y sus síntomas. La Forma III de cinacalcet también mejora los síntomas hipocalcémicos mediante la activación de receptores de calcio. Además, el calcio suprime la formación de la 1,25-dihidroxitamina D en el túbulo renal proximal, y este metabolito de vitamina D con frecuencia ésta producido en exceso en pacientes con cálculos renales y contribuye a su hipercalcemia. Se espera que la supresión de la formación de 1,25-dihidroxitamina D mediante un agente calcimimético tal como la Forma III de cinacalcet sea útil para el tratamiento de enfermedad de cálculos renales de calcio.

Las preparaciones terapéuticas de la Forma III de cinacalcet se usarán probablemente en el tratamiento de sujetos humanos pero se debería entender que también se contemplan tratamientos veterinarios y las composiciones se pueden usar para tratar otros primates, animales de granja tales como porcino, vacuno, y aves de corral; y animales para deporte y mascotas tales como caballos, perros y gatos.

Para métodos y composiciones adicionales para uso de composiciones relacionadas con cinacalcet y enfermedades a tratar con tales composiciones, los expertos hacen mención a los documentos de patente de Estados Unidos n.º 6.011.068; 6.031.003; 6.211.244; 6.313.146.

## Ejemplos

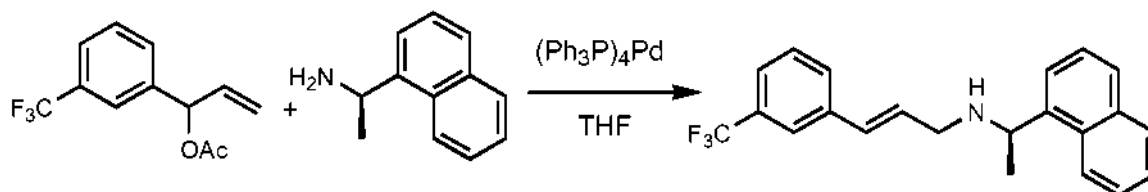
La presente invención se explica adicionalmente con los siguientes ejemplos.

**Ejemplo 1 - Aminación Alílica (no la invención reivindicada)**

5 (R)-(1-Naftil)etilamina (257 mg, 1,5 mmol) y acetato de 3-trifluorometil cinamilo (244 mg, 1 mmol) se cargaron en un matraz de 15 ml. Se añadieron tetrahidrofurano (THF, 2 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (58 mg, 5 % en moles), y el matraz se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los disolventes se evaporaron al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (10 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (5 ml) y la fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (5 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. La cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano : metanol (50:1) como eluyente proporcionó la

10 (R)-(1-naftalen-1-iletil)-[(E)-3-(3-trifluorometil-fenil)-alil]-amina deseada (294 mg, pureza de un 98,1 % por HPLC a 254 nm, 83 % de rendimiento sin corregir). El producto estaba contaminado con una cierta cantidad de trifenilfosfina. El producto dialquilado también se formó como un producto secundario.

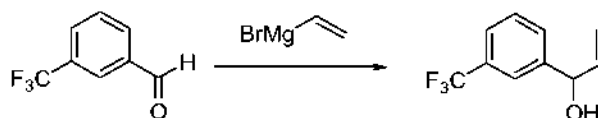
15 Esta reacción también se realizó con el acetato alílico ramificado. En condiciones no optimizadas, la HPLC mostraba un 40 % del producto N-monoalquilado y un 54,7 % del producto N,N-dialquilado.



20 A continuación, la amina alílica se redujo en presencia de paladio sobre carbono y gas hidrógeno en metanol a cinacalacet. La amina alílica (Didehidro-Sensipar®) (252 mg, 0,709 mmol), paladio (10 % en peso sobre carbón vegetal, 25 mg), y metanol (5 ml) se cargaron en un matraz de 15 ml. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y a continuación se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice usando diclorometano : metanol (20:1) como eluyente proporcionó cinacalacet

25 (229 mg, pureza de un 89,3 % por HPLC a 254 nm, 90 % de rendimiento sin corregir). El producto estaba contaminado con una cierta cantidad de trifenilfosfina.

30 Como alternativa, el cinacalacet se sintetizó mediante una reacción de acoplamiento cruzado entre (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina y 1-(3-trifluorometil-fenil)-prop-2-en-1-ol. El 1-(3-trifluorometil-fenil)-prop-2-en-1-ol se sintetizó como sigue a continuación



35 A una solución de THF 1,0 M de bromuro de vinilmagnesio (2,2 equiv.; 37,9 mmol; 37,9 ml) enfriada a 0-5 °C en un baño de hielo/agua, se añadió 3-(trifluorometil)benzaldehído (1,0 equiv.; 17,23 mmol; 2,29 ml) durante 2 minutos. El baño frío se retiró después de 15 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio. El disolvente se retiró al vacío. La fase acuosa se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. Se aislaron 3,17 g; en forma de un líquido de color amarillo, rendimiento de un 91 %. La identidad del producto se confirmó por RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,25 (s, a., 1H) 5,17-5,28 (m, 2H) 5,30-5,43 (m, 1H) 5,93-6,09 (m, 1H) 7,40-7,59 (m, 3H) 7,64 (s, 1H).

40

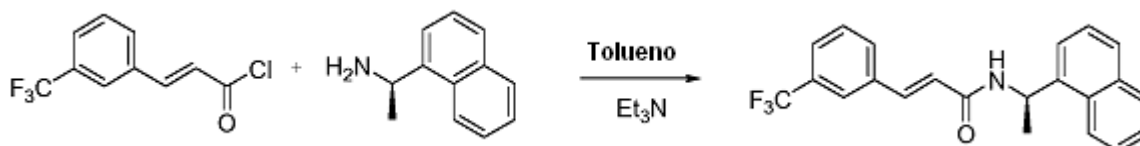
45 A continuación, se permitió que el 1-(3-trifluorometil-fenil)-prop-2-en-1-ol reaccionara con (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina para sintetizar cinacalacet. En un método representativo, a una solución de dioxano (5 ml) del 1-(3-trifluorometil-fenil)-prop-2-en-1-ol (1,0 equiv.; 1,0 mmol; 202,17 mg) y (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina (1,5 equiv.; 1,5 mmol; 0,241 ml) se cargó el catalizador Pt(cod)Cl<sub>2</sub> (1,0 % en moles; 3,7 mg) y el ligando DPEphos (2,5 moles;

10,8 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas, tiempo tras el que se diluyó con agua seguido de la extracción con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/metanol (49:1). Rendimiento: 159 mg aislados; 44 % en forma de un aceite de color amarillo. La identidad del producto se confirmó por CL/EM (M+1): 356,4.



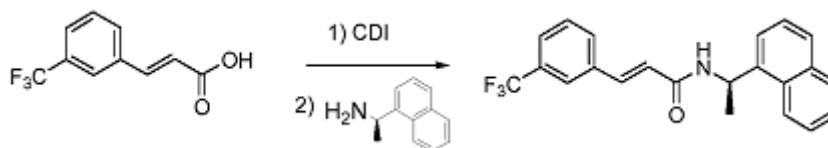
### Ejemplo 2 - Acoplamiento de Péptido (no la invención reivindicada)

En una realización alternativa, la presente invención proporciona una metodología para sintetizar cinacalcet mediante una reacción entre la amina apropiada y un ácido carboxílico activado previamente.

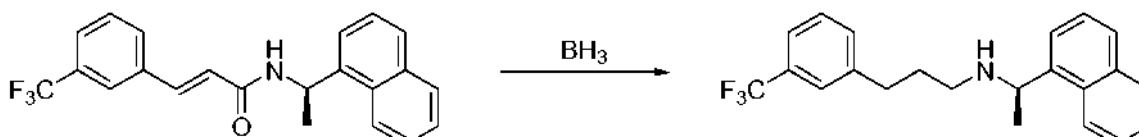


La reacción se inició mediante la adición de cloruro de trans-3-trifluorometil cinamoilo (1,0 equiv.; 21,3 mmol; 5 g) a una solución agitada de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina (1,1 equiv.; 23,4 mmol; 4 g) y trietilamina (1,1 equiv.; 23,4 mmol; 3,26 ml) en tolueno (100 ml) en una atmósfera inerte de nitrógeno. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) para precipitar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco. El sólido se filtró y se secó en un horno de vacío durante una noche a 55 °C. Rendimiento: 82 %; 6,49 g. La identidad de la (E)-N-((R)-1-Naftalen-1-il-etil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida se confirmó por RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) y espectrometría de masas de alta resolución. δ ppm 1,76 (d, 3H) 5,85 (d, 1H) 6,08 (quin, 1H) 6,39 (d, 1H) 7,43-7,73 (m, 9H) 7,80-7,91 (m, 2H) 8,14 (d, 1H) y HRMS (M+1): 370,1.

En una variación del método mencionado anteriormente, el ácido carboxílico se puede activar *in situ* durante la reacción de acoplamiento. Por ejemplo, un ácido 3-(trifluorometil)-cinámico (1,0 equiv.; 2,3 mmol; 0,5 g) se activó usando 1,1'-carbonildiimidazol (1,3 equiv.; 3,0 mmol; 0,49 g) en acetato de etilo (10 ml de EtOAc). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió una solución de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina (1,2 equiv.; 2,78 mmol; 0,45 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un periodo adicional de una hora, con la evolución de la reacción de acoplamiento controlada por RRT y CL/EM. El rendimiento de la solución en bruto era de un 14 % y la identidad del producto se confirmó por RRT y CL/EM (M+1): 370,0.



La reducción del doble enlace carbono-carbono y el grupo amida se realizó usando borano como agente reductor.



A una suspensión de (E)-N-((R)-1-naftalen-1-il-etil)-3-(3-trifluorometilfenil)-acrilamida (1,0 equiv.; 0,27 mmol; 100 mg) en tolueno (1 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo en forma de una solución 2,0 M en tolueno (1,5 equiv.; 0,44 mmol; 0,22 ml). La reacción se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 3 horas antes de enfriar y añadir HCl 2,5 N (1 ml). El calentamiento posterior de la mezcla de reacción a 50 °C durante 1 hora después de la adición de ácido, seguido de análisis de detección con espectrometría de masas-cromatografía líquida de alto rendimiento de la mezcla de reacción enfriada proporcionó el producto saturado deseado. Rendimiento de la solución: 93 %. Identidad confirmada por RRT y CL/EM (M+1): 358,4.

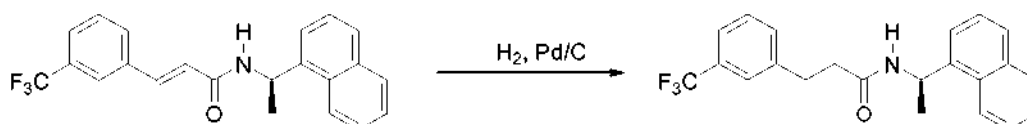


Como alternativa, un dador de hidruro tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) se puede usar como agente reductor.



5 Por consiguiente, el hidruro de diisobutilaluminio en forma de una solución 1,0 M en DCM (4,25 equiv.; 5,75 mmol; 5,75 ml) se añadió mediante una jeringa a una suspensión agitada de (E)-N-((R)-1-naftalen-1-il-etil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida (1,0 equiv.; 1,36 mmol; 0,5 g) en tolueno (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno inerte. La reacción se calentó a 50 °C durante 90 minutos, a la vez que se controlaba de  
10 forma periódica la evolución de la reacción por HPLC. Rendimiento de la solución: 60 %. Identidad confirmada por RRT y CL/EM (M+1): 358,4

Además, en otra variación, la reducción del doble enlace y carbonilo de amida de (E)-N-((R)-1-naftalen-1-il-etil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida se realiza de una manera en etapas. En primer lugar  
15 se puede reducir cualquiera del grupo carbonilo o el doble enlace del alqueno. Por ejemplo, la reducción del doble enlace del alqueno se consigue mediante hidrogenación en presencia de un catalizador metálico.



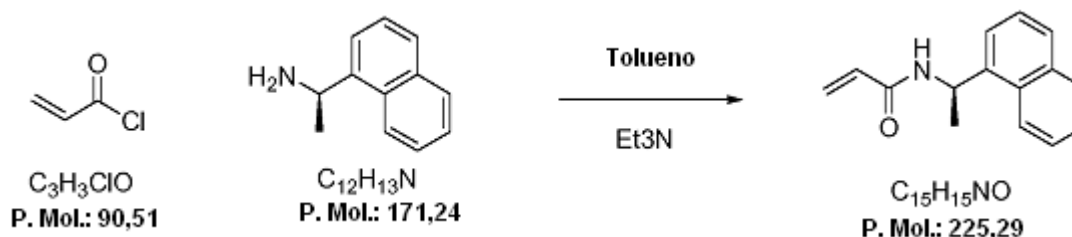
20 Una suspensión de (E)-N-((R)-1-naftalen-1-il-etil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida (1,0 equiv.; 0,67 mmol; 250 mg) y Pd/C al 10 % en peso (25 mg) se agitó en una mezcla de metanol y tolueno (7 ml/1 ml). El matraz de reacción se evacuó y se volvió a llenar usando un globo cargado con hidrógeno (tres veces). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y la evolución de la reacción se controló usando cromatografía líquida de alto rendimiento. Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de celite y el disolvente del filtrado se retiró al  
25 vacío. El sólido resultante se secó durante una noche a 45 °C usando un horno de vacío. Rendimiento aislado: 91,2 % (229 mg). La identidad de la amida se confirmó por RMN <sup>1</sup>H y espectrometría de masas. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,60 (d, 3H) 2,39-2,53 (m, 2H) 2,96-3,13 (m, 2H) 5,55 (s. a., 1H) 5,87-5,96 (m, 1H) 7,29-7,38 (m, 2H) 7,39-7,46 (m, 4H) 7,46-7,55 (m, 2H) 7,76-7,82 (m, 1H) 7,83-7,89 (m, 1H) 8,00-8,07 (m, 1H) y HRMS (M+1): 372,1

30 La amida aislada se reduce a continuación al análogo saturado correspondiente (resto de metileno) usando un dador de hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, o hidruro cálcico, como agente reductor.

### Ejemplo 3 - Reacción de Acoplamiento Cruzado Catalizada con Metal

35 El cinacalcet se puede sintetizar a través de una reacción de acoplamiento catalizada con metal entre un haluro de arilo sustituido de forma apropiada y N-((R)-1-Naftalen-1-il-etil)-acrilamida. La acrilamida se sintetizó mediante la adición de cloruro de acrililoilo (1,2 equiv.; 17,5 mmol; 1,58 g) mediante una jeringa a una solución enfriada con hielo de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina (2,50 g, 14,6 mmol, 1,0 equiv.), y trietilamina (1,2 equiv.; 17,5 mmol; 1,77 g) en tolueno (50 ml). Después de completar la adición de cloruro de acrililoilo, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió después de agitación durante una hora a temperatura ambiente mediante la  
40 adición de agua (50 ml) a la mezcla de reacción. El producto en bruto que precipita se filtró y se secó al vacío. Rendimiento en bruto de un 79 %; 3,1 g. La identidad del producto se confirmó por RMN <sup>1</sup>H y CL/EM. (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,72 (d, 3H) 5,63 (dd, 1H) 5,68-5,78 (m, 1H) 5,96-6,08 (m, 2H) 6,31 (dd, 1H) 7,42-7,59 (m, 4H) 7,77-7,89 (m, 2H) 8,11 (d, 1H) y CL/EM (M+1): 226,1.

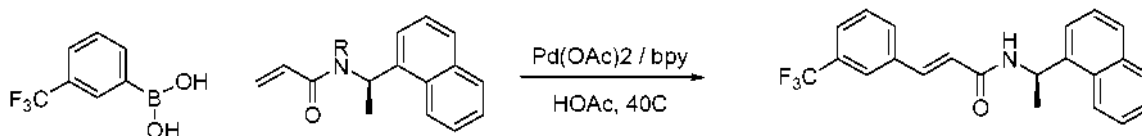
45



5 El cinacalcet se sintetizó haciendo reaccionar la acrilamida con 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno usando condiciones de acoplamiento cruzado catalizado con metal. En una realización, *N*-((*R*)-1-naftalen-1-il-etil)-acrilamida (1,0 equiv.; 0,44 mmol; 100 mg), acetato de paladio (II) (5 % en moles; 4,9 mg), tri-*o*-tolilfosfina (0,1 equiv.; 0,44 mmol; 13,4 mg) se suspendieron en acetonitrilo (25 ml). a esta suspensión se le añadió 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno (1,0 equiv.; 0,44 mmol; 99 mg) y trietilamina (30 equiv.; 13,2 mmol; 1,8 ml) mediante una jeringa. La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas para proporcionar (*E*)-*N*-((*R*)-1-naftalen-1-il-etil)-3-(3-trifluorometil-fenil)-acrilamida como el producto. Rendimiento de la solución: 79 %. Identidad confirmada por RRT y CL/EM (M+1): 370,4.

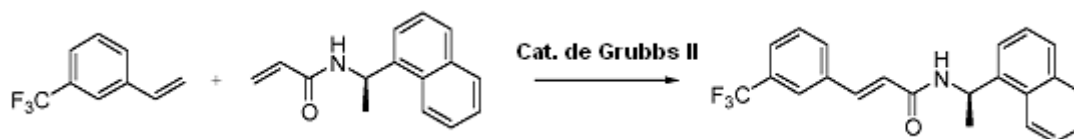


15 Una estrategia alternativa de acoplamiento cruzado para la síntesis de cinacalcet implica la reacción de ácido 3-(trifluorometil)fenil borónico (3,0 equiv.; 3 mmol; 0,57 g) con *N*-((*R*)-1-naftalen-1-il-etil)-acrilamida (1,0 equiv.; 1,0 mmol; 225 mg), en presencia de acetato de paladio (II) (5 % en moles; 11,2 mg) y 2,2-dipiridilo (10 % en moles; 15,6 mg) en ácido acético glacial (2 ml) como el catalizador. La reacción se realiza mediante calentamiento de la mezcla en una atmósfera de nitrógeno a 40 °C durante 3 días. Al final de la reacción la mezcla en bruto se diluyó con metanol en un matraz volumétrico para análisis cuantitativo. Rendimiento de la solución: 9,1 %. Identidad confirmada por RRT, LCMS (M+1): 370,4



#### Ejemplo 4 -- Metátesis de Alqueno

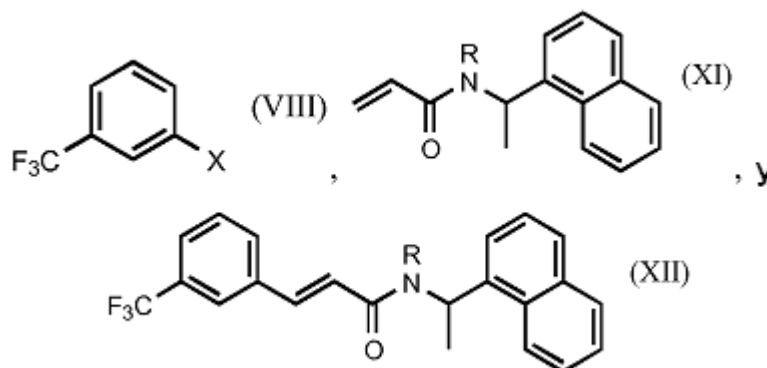
25 La invención también proporciona una metodología de síntesis para cinacalcet basada en reacción de metátesis de alqueno catalizada con metal entre un análogo de estireno y un derivado de acrilamida. Por consiguiente, se añadió 3-(trifluorometil)estireno (1,0 equiv.; 0,44 mmol; 0,065 ml), *N*-((*R*)-1-naftalen-1-il-etil)-acrilamida (1,0 equiv.; 0,44 mmol; 100 mg) y catalizador de Grubbs de segunda generación (15 % en moles; 56 mg) en tolueno (0,5 ml) a un matraz de 10 ml equipado con un condensador. La mezcla se agitó en una atmósfera inerte a 85 °C durante 7 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se diluyó en un matraz volumétrico con metanol. La identidad del producto se confirmó por RRT y CL/EM (M+1): 370,4. El porcentaje de rendimiento de la solución basándose en el cromatograma era de un 6,9 %.



## REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de cinacalcet, un derivado de cinacalcet, o una sal del mismo, que comprende:

- 5 a) mezclar un compuesto de fórmula (VIII) y un compuesto de fórmula (XI), en condiciones que favorezcan el acoplamiento del compuesto (VIII) y el compuesto (XI) para formar el compuesto (XII)



- 10 en la que X se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo, yodo,  $\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{OSO}_2\text{C}_4\text{F}_9$  y  $\text{N}_2^+$ , y R se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, bencilo, bencilo sustituido, terc-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y acetato; y  
b) reducir el compuesto (XII) en condiciones que permitan la reducción para formar cinacalcet, un derivado de cinacalcet, o una sal del mismo.

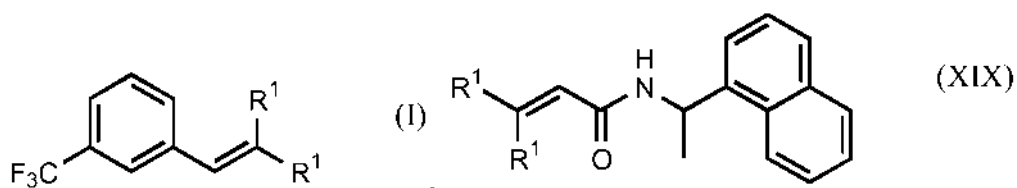
15 2. El método de la reivindicación 1, en el que las condiciones que favorecen el acoplamiento del compuesto (VIII) y el compuesto (XI) comprenden la realización de dicho acoplamiento en presencia de un catalizador de Pd o un catalizador de Ru.

20 3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que las condiciones que permiten la reducción comprenden (a) realizar dicha reducción en presencia de hidrógeno y un catalizador de Pd, Ni, Pt, Rh, Ru o Ir, (b) realizar dicha reducción en presencia de borano o hidruro de litio y aluminio, o (c) una combinación de los mismos.

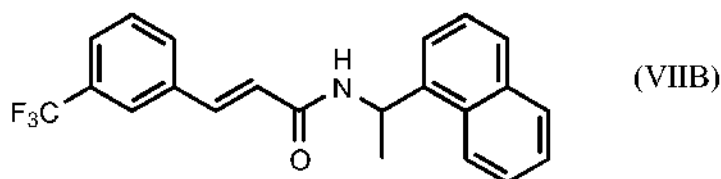
25 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que el producto de dicho método es clorhidrato de cinacalcet.

5. Un método para la preparación de cinacalcet o una sal del mismo que comprende:

- 30 a) mezclar un compuesto de fórmula (I) y un compuesto de fórmula (XIX) en condiciones que permitan la metátesis cruzada para producir un compuesto de fórmula (VIIB):



35 y



en las que cada  $\text{R}^1$  es el mismo o diferente y se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;

y

b) reducir el compuesto (VIIB) en condiciones que permitan la reducción para producir cinacalcet o una sal del mismo.

- 5 6. El método de la reivindicación 5, en el que las condiciones que permiten la metátesis cruzada comprenden la realización de dicha metátesis cruzada en presencia de un catalizador de Ru o Mo.
7. El método de la reivindicación 5 o 6, en el que cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo.
- 10 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que las condiciones que permiten la reducción en la etapa (b) comprenden (1) realizar dicha reducción en presencia de hidrógeno y un catalizador de Pd, Ni, Pt, Rh, Ru o Ir, (2) realizar dicha reducción en presencia de borano o hidruro de litio y aluminio, o (3) una combinación de los mismos.
- 15 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en las que el producto de dicho método es clorhidrato de cinacalcet.