



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1008294-8 B1



(22) Data do Depósito: 16/02/2010

(45) Data de Concessão: 17/08/2021

(54) Título: MÉTODO PARA PREPARAR HIDROCLORETO DE CINACALCET E INTERMEDIÁRIO DE CINACALCET

(51) Int.Cl.: C07C 209/68; C07C 209/70; C07C 211/62; C07C 221/00; C07C 303/24; (...).

(30) Prioridade Unionista: 19/02/2009 EP 09153208.5.

(73) Titular(es): F.I.S. - FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A..

(72) Inventor(es): NICOLA CATOZZI; LIVIUS COTARCA; JOHNNY FOLETTO; MASSIMILIANO FORCATO; ROBERTO GIOVANETTI; GIORGIO SORIATO; MASSIMO VERZINI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010051900 de 16/02/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/094674 de 26/08/2010

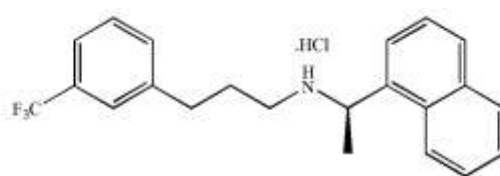
(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/08/2011

(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAR HIDROCLORETO de CINACALCET Processo para preparar sal hidrocloreto de N-(1R)-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina de fórmula (I), isto é, hidrocloreto de cinacalcet e seus intermediários de fórmulas (VII) e (VIII) onde Z é cloreto ou outro contra-íon aniônico farmaceuticamente aceitável. (I) (VII) (VIII)

**MÉTODO PARA PREPARAR HIDROCLORETO DE CINACALCET E
INTERMEDIÁRIO DE CINACALCET**

Descrição:

A invenção relaciona-se a um processo para preparar o
5 ingrediente do produto ativo hidrocloreto de cinacalcet
(CNC.HCl), quer dizer hidrocloreto de N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina de
fórmula (I).



(I)

CNC.HCl, comercializado como MIMPARA™ na União
Europeia, é um agente calcimimético que diminui a secreção
15 do hormônio da paratireoide pela ativação dos receptores de
cálcio.

MIMPARA™ é aprovado para o tratamento de
hiperparatiroidismo (SHPT) em pacientes com doença renal
crônica recebendo diálise e para o tratamento de
20 hiperparatiroidismo primário (PHPT) em pacientes em que a
paratiroidectomia não é clinicamente apropriada ou é
contra-indicada. A Patente U. S. de número 6011068 divulga
uma classe de arilalquilaminas que compreendem de maneira
geral o Cinacalcet (CNC) e sais deste. A Patente U. S. de
25 número 6211244 descreve especificamente o Cinacalcet ou um
sal ou complexo farmacologicamente aceitável deste como o
composto 22J, mas ela não fornece quaisquer exemplos
específicos para a preparação de Cinacalcet e/ou
hidrocloreto de cinacalcet.

30 A maioria dos processos do estado da técnica para
preparar o sal hidrocloreto de cinacalcet compreende

tipicamente: fornecer uma solução de cinacalcet em um solvente; tratar a referida solução com uma quantidade de ácido hidrolórico suficiente para converter o cinacalcet ao seu sal hidrocloreto; precipitar o referido sal
5 hidrocloreto e recuperar o referido sal.

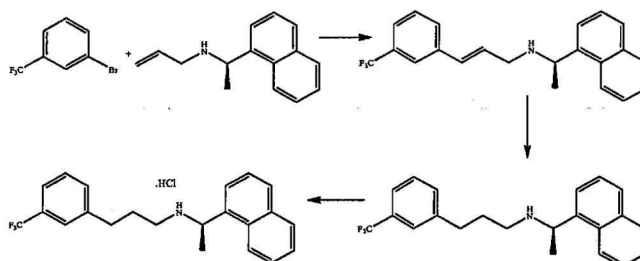
Por exemplo, a Patente U. S. de número 724751 descreve de maneira geral um método de preparação da forma cristalina I de hidrocloreto de cinacalcet, o qual compreende fornecer uma solução de base de cinacalcet em um
10 solvente no qual o hidrocloreto de cinacalcet possui baixa solubilidade; acidificar a solução com ácido hidrolórico para obter uma mistura reacional; manter a mistura reacional para obter um precipitado; e recuperar a forma cristalina I de hidrocloreto de cinacalcet precipitada.
15 Preferivelmente, o solvente é selecionado a partir do grupo consistindo de acetona, etanol, álcool isopropílico e metanol. A preparação da forma cristalina I de hidrocloreto de cinacalcet a partir do cinacalcet é especificamente descrita no Exemplo 5 da Patente U. S. de número 7247751,
20 onde uma solução de cinacalcet foi formada dissolvendo-se base de cinacalcet em etanol absoluto, ácido hidrolórico foi adicionado gota a gota à solução e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente, produzindo um precipitado. O produto foi isolado por filtração e seco a
25 vácuo, produzindo a forma cristalina I do hidrocloreto de cinacalcet. O Exemplo 9 de WO 2008/058235 divulga a preparação do hidrocloreto de cinacalcet partindo da N-
[(1R)-1-(1-naftil)etil]-3-(3-trifluorometil) fenil] propanamida sem isolamento da base livre de cinacalcet.

30 WO 2008/058235 fornece um processo para produção

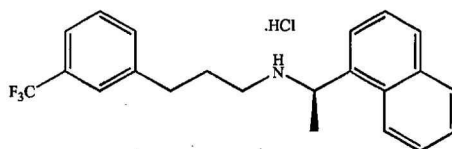
hidrocloreto de cinacalcet a partir de cinacalcet o qual inclui as etapas de: fornecer uma solução de cinacalcet em um álcool ou acetato alquílico; tratar a solução da base livre com um ácido hidrocloreto para converter a base livre
 5 ao sal hidrocloreto; adicionar um antissolvente à solução contendo o sal hidrocloreto para precipitá-lo sob a forma de um sólido; e isolar o sólido precipitado para se obter o hidrocloreto de cinacalcet. WO 2008/058235 também descreve um processo para produção de hidrocloreto de cinacalcet
 10 fornecendo-se uma solução de um sal de adição ácida de cinacalcet que não o hidrocloreto de cinacalcet; tratar a referida solução com uma quantidade de ácido hidrocloreto suficiente para converter o sal de adição ácida ao referido sal hidrocloreto; e isolar o referido hidrocloreto de
 15 cinacalcet.

A Patente U. S. de número 739367 divulga um processo para preparar hidrocloreto de cinacalcet através da união de 3-bromotrifluorotolueno com (R)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)prop-2-en-1-amina na presença de um catalisador e
 20 pelo menos uma base para se obter (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina (Exemple 1, Etapa 1), reduzir o cinacalcet insaturado para se obter o cinacalcet (Exemplo 1, Etapa 2), e converter o cinacalcet em hidrocloreto de cinacalcet (Exemplo 2 ou
 25 Exemplo 3) conforme descrito no seguinte Esquema 1.

Esquema 1:



A presente invenção fornece, em um primeiro aspecto, um novo e eficiente método que conduz a um sal de cinacalcet, especialmente o hidrocloreto, que é conveniente para a escala industria, e fornece o produto desejado com
 5 bons rendimentos. Particularmente, os inventores descobriram que o hidrocloreto de cinacalcet pode ser vantajosamente obtido com um processo que não considera o isolamento da base livre de cinacalcet. Consequentemente, é um objetivo da presente invenção fornecer um método para a
 10 preparação e hidrocloreto de cinacalcet de fórmula (I)

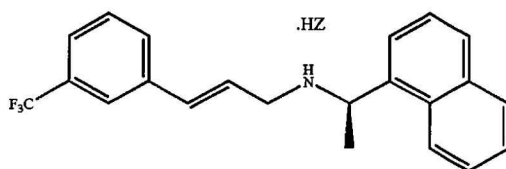


15

(I)

o qual compreende as etapas de:

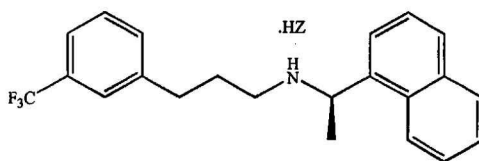
e) reduzir um composto de fórmula (VII)



20

(VII)

onde Z é um cloreto ou outro contra-íon aniônico aceitável farmacologicamente, para se obter um composto de
 25 fórmula (Ia)



(Ia)

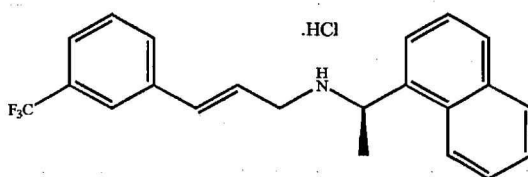
30

onde Z é conforme definido acima e, quando em um composto de fórmula (1a), Z é um contra-íon aniônico farmacologicamente aceitável diferente de cloreto,

f) converter o referido composto de fórmula (1a) em hidrocloreto de cinacalcet de fórmula (I).

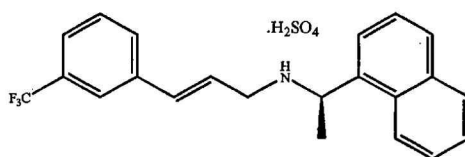
Um "contra-íon aniônico farmacologicamente aceitável" Z refere-se a uma molécula ou átomo negativamente carregado que é equilibrado pelo cinacalcet protonado carregado positivamente. Um contra-íon aniônico farmacologicamente aceitável pode ser orgânico ou inorgânico. Por exemplo, contra-íons aniônicos farmacologicamente aceitáveis incluem cloreto, brometo, bissulfato (hidrogeno sulfato), metanossulfonato, p-toluenossulfonato, fosfato, hidrogenofosfato, oxalato, formato, acetato, citrato, tartrato, succinato, maleato e malonato. Cloreto, bissulfato, p-toluenossulfonato, tartrato e succinato são preferidos; cloreto e bissulfato são mais preferidos.

Como um exemplo, o composto de fórmula (VII) onde Z é cloreto, é o composto de fórmula (VIIa),



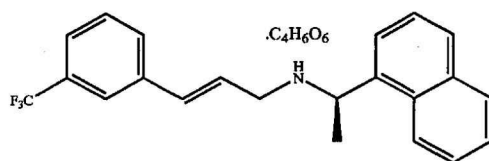
(VIIa)

o composto de fórmula (VII) onde Z é bissulfato, é o composto de fórmula (VIIb),



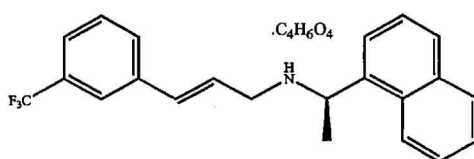
(VIIb)

o composto de fórmula (VII) onde Z é tartrato, é o composto de fórmula (VIIc),



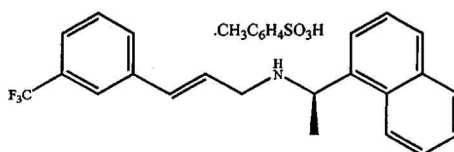
(VIIc)

o composto de fórmula (VII) onde Z é succinato, é o composto de fórmula (VIId),



(VIId)

e o composto de fórmula (VII) onde Z é p-toluenossulfonato, é o composto de fórmula (VIIe),



(VIIe)

Em um aspecto preferido, a presente invenção é dirigida a um método para preparar hidrocloreto de cinacalcet de fórmula (I), o qual compreende a etapa de reduzir o composto de fórmula (VIIa) conforme definido acima.

Em um outro aspecto, o método de acordo com a presente invenção também compreende obter o composto de fórmula (VIIa) conforme definido acima, por um processo que compreende a etapa de:

g) converter um composto de fórmula (VII) onde Z é um contra-íon farmacologicamente aceitável diferente de cloreto.

Em um outro aspecto preferido, o método de acordo com a presente invenção também compreende obter o composto de fórmula (VIIa) conforme definido acima, por um processo que compreende a etapa de:

- 5 g) converter um composto de fórmula (VIIf) conforme definido acima.

A redução de acordo com a etapa e) acima pode ser executada iniciando-se a partir de um composto de fórmula (VIII), particularmente o composto de fórmula (VIIa), por
10 hidrogenação catalítica, isto é, com hidrogênio molecular na presença de um catalisador. A hidrogenação catalítica pode ser executada por qualquer método conhecido àquele habilitados na técnica. Por exemplo, um composto de fórmula (VII), particularmente, o composto de fórmula (VIIa), pode
15 ser dissolvido em um solvente adequado e exposto à pressão de H_2 , na presença de um catalisador tal como, por exemplo, Pd/C, PtO_2 (catalisador de Adam), níquel Raney ou $PdCl_2$. Quando o catalisador é selecionado a partir de Pd/C, PtO_2 ou $PdCl_2$, a pressão de H_2 é escolhida na faixa de 50,66 kPa
20 a 506,6 kPa, enquanto que quanto o catalisador é níquel Raney, a pressão de H_2 é escolhida na faixa de 405,3 kPa a 7,09 MPa. O solvente adequado pode ser selecionado a partir do grupo consistindo de uma nitrila de C_2-C_5 tal como, por exemplo, acetonitrila; um álcool de C_1-C_4 linear ou
25 ramificado tal como, por exemplo, álcool metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, sec-butílico ou terc-butílico; uma cetona de C_3-C_9 linear ou ramificada tal como, por exemplo, metiletil cetona ou metilisobutil cetona; um éster de C_3-C_7 linear ou ramificado tal como,
30 por exemplo, acetato de etila, de isopropila ou de n-

butila; tolueno e misturas destes. Preferivelmente, o solvente pode ser selecionado a partir do grupo consistindo de metanol, etanol, isopropanol, acetato de etila e misturas destes, mais preferivelmente o solvente é metanol.

- 5 Tipicamente, a hidrogenação é executada por um período de cerca de 1 hora a 96 horas. A temperatura de reação pode variar de 0°C a 50°C, preferivelmente, de 10°C a 30°C, mais preferivelmente a 20°C.

A conversão de um composto de fórmula (Ia) em
10 hidrocloreto de cinacalcet de fórmula (I) de acordo com a etapa f) acima, e a conversão de um composto de uma fórmula (VII) onde Z é um contra-íon aniônico diferente do cloreto em um composto de fórmula (VIIa) de acordo com a etapa g), podem ser executadas dissolvendo-se um composto de fórmula
15 (Ia), conforme definido acima ou, respectivamente, um composto (VII) conforme definido acima, em um solvente selecionado a partir de água; um álcool de C₁-C₄ linear ou ramificado tal como, por exemplo, álcool metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, sec-butílico ou
20 terc-butílico; um éster de C₄-C₈ linear ou ramificado tal como, por exemplo, acetato de etila, acetato de isopropila ou acetato de n-butila; ou misturas destes, a uma temperatura variando da temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente selecionado, ou mistura de solventes,
25 e tratando-se os referidos compostos com ácido hidrolórico aquoso. Um excesso moderadamente alto de ácido hidrolórico (2-10 equivalentes) deve ser usado quando o ácido HZ é um ácido mais forte que o ácido hidrolórico.

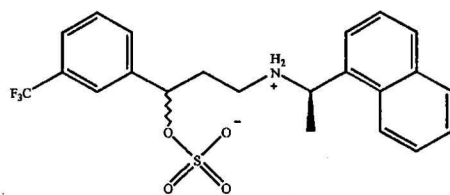
A conversão de um composto de fórmula (VII) onde Z é
30 um contra-íon aniônico diferente do cloreto em um composto

de fórmula (VIIa) de acordo com a etapa g), pode ser
alternativamente executada suspendendo-se um composto de
fórmula (VII) conforme definido acima em um solvente
selecionado a partir de tolueno; um éter de C₄-C₈ linear ou
5 ramificado tal como, por exemplo, éter metil-terc-butílico,
éter diisopropílico ou éter di-n-butílico; um éster de C₄-
C₈ linear ou ramificado tal como, por exemplo, acetato de
etila, acetato de isopropila ou acetato de n-butila; ou
misturas destes, e tratando-se o referido composto com uma
10 base aquosa, tal como, por exemplo, hidróxido de sódio,
carbonato de sódio ou de potássio, bicarbonato de sódio ou
potássio, fosfato de sódio ou potássio, extraíndo-se a
assim obtida base livre de cinacalcet insaturada (base
livre de CNC-eno) em uma camada orgânica sob tratamento com
15 ácido hidroclórico aquoso.

Um composto de fórmula (VII) pode ser obtido
convertendo-se a (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-
(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina (base livre de CNC-
eno) por qualquer método conhecido daqueles habilitados na
20 técnica. A base livre de CNC-eno pode ser preparada, por
exemplo, conforme descrito na Patente U. S. de número
7393967, Exemplo 1, Etapa 1, ou seguindo-se os ensinamentos
do Pedido de Patente Europeia co-pendente do sistema ZaCh
de número 08167762.7.

25 Alternativamente, um composto de fórmula (VII), onde Z
é um contra-íon aniônico farmaceuticamente aceitável
diferente de cloreto, pode ser obtido com um novo método
que compreende a etapa de:

j) eliminar ácido sulfúrico do composto de fórmula
30 (VIII)



(VIII)

5

onde a linha ondulada representa uma ligação conectada a um carbono possuindo configuração R ou S, com um ácido forte, neutralizando-se e acidificando-se com um ácido HZ adequado, onde Z é um contra-íon aniônico farmacologicamente aceitável diferente de cloreto.

10

Em um aspecto preferido, o composto de fórmula (VIIb), conforme definido acima, pode ser obtido por um método que compreende a etapa de:

j) eliminar ácido sulfúrico do composto de fórmula (VIII), conforme definido acima, com um ácido forte, neutralizando-se e acidificando-se com H_2SO_4 .

15

É, portanto, um outro objetivo da presente invenção fornecer um método para preparação de hidrocloreto de cinacalcet de fórmula (I) conforme definido acima, o qual também compreende preparar um composto de fórmula (VII) onde Z é um contra-íon aniônico farmacologicamente aceitável diferente de cloreto, com um processo que compreende a etapa j) acima.

20

A eliminação do ácido sulfúrico de acordo com a etapa j) acima pode ser executada reagindo-se o composto de fórmula (VIII) com um ácido forte tal como, por exemplo, ácido sulfúrico ou fosfórico, preferivelmente ácido sulfúrico concentrado, com ou sem um solvente selecionado de tolueno, acetato de n-butila e éter n-butílico de altos pontos de ebulição, preferivelmente, acetato de n-butila, e

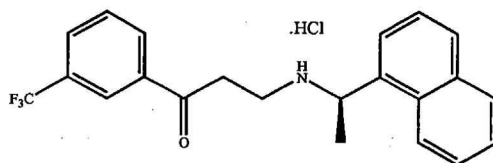
30

a uma temperatura variando da temperatura ambiente à temperatura de refluxo do solvente selecionado, preferivelmente 115°C. Uma vez que a reação chegou à finalização, um composto (VII) onde Z é um contra-íon
 5 aniônico farmacêuticamente aceitável diferente de cloreto, pode ser obtido por qualquer método desenvolvido conhecido àqueles habilitados na técnica. Por exemplo, um composto de fórmula (VII) conforme definido acima pode ser isolado neutralizando-se a mistura reacional ácida com uma base
 10 aquosa, preferivelmente, hidróxido de sódio, extraíndo-se o composto (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina (base livre de CNC-eno) na fase orgânica, preferivelmente, em acetato de n-butila, acidificando-se a referida fase orgânica com o
 15 ácido HZ adequado, onde Z é um contra-íon aniônico farmacêuticamente aceitável diferente de cloreto, preferivelmente, bissulfato e precipitando-se o composto correspondente de fórmula (VII).

É um objetivo adicional da presente invenção o
 20 intermediário de cinacalcet de fórmula (VIII) conforme definido acima.

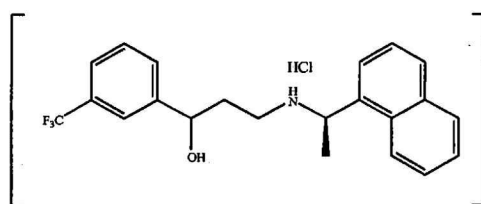
O composto de fórmula (VIII) conforme definido acima pode ser obtido com um novo método o qual compreende as etapas de:

25 k) reduzir o composto de fórmula (V)



(V)

30 ao correspondente álcool benzílico de fórmula (Va)



(Va)

5

na presença de um agente redutor ou por meio de um processo de hidrogenação catalítica, e

1) converter o composto de fórmula (Va) no éster sulfato de fórmula (VIII). Na fórmula (Va), [] significa
10 que o composto de fórmula (Va) pode ser isolado ou não a partir da mistura reacional.

A redução do composto de fórmula (V) de acordo com a etapa k) acima pode ser executada sem agentes redutores adequados incluindo borohidreto de sódio; borohidreto de
15 lítio; hidreto de diisobutil alumínio; e 1,1,3,3-tetrametildissiloxano em combinação com um ácido de Lewis. Catalisadores de redução adequada, que podem ser usados com hidrogênio gasoso, incluem Pd/C, PtO₂ (catalisadores de Adam), níquel Raney e PdCl₂. A reação pode ser executada em
20 um solvente selecionado a partir de, por exemplo, água; um álcool de C₁-C₄ linear ou ramificado tal como, por exemplo, álcool metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico ou sec-butílico; um éter de C₄-C₈ linear ou ramificado tal como o éter 1,2-dimetoxietano, éter 2-metoxietílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico,
25 éter metil terc-butílico, tetrahidrofurano ou 1,4-dioxano; ou uma mistura destes, dependendo do agente redutor; a uma temperatura variando entre -10°C e 40°C, por um período de cerca de 0,5 a 10 horas. Quando o catalisador Pd/C, PtO₂ ou
30 PdCl₂ é usado, a pressão de H₂ é tipicamente de 101,325

kPa. Quando níquel Raney é usado, a pressão de H₂ é moderadamente alta (-6,89 MPa). Tipicamente, a hidrogenação é executada por um período de cerca de 5 horas a 24 horas. Quando a redução é executada sob condições de hidrogenação de transferência catalítica (CTH), materiais de alimentação portando hidrogênio tais como, por exemplo, ácido fórmico, formato de amônio ou formato de sódio, preferivelmente formato de amônio ou formato de sódio são empregados. A fim de ativar o material portando hidrogênio como doador de hidrogênio, um catalisador conforme definido acima é empregado: o catalisador promove a transferência de hidrogênio a partir do material de alimentação portando hidrogênio ao substrato. CTH pode ser executada por qualquer método conhecido àquele habilitado na técnica. Particularmente, quando técnicas de CTH são usadas na reação sob a etapa k), o composto de fórmula (V) é dissolvido em um solvente selecionado a partir de, por exemplo, tolueno, ácido acético e álcool de C₁-C₅ conforme definido acima, preferivelmente álcool etílico, na presença de ácido fórmico, formato de amônio ou formato de sódio, preferivelmente formato de amônio ou formato de sódio, sob temperatura de refluxo do solvente selecionado, por um período de 5 a 48 horas. Em uma modalidade mais preferida, o borohidreto de sódio em metanol a uma temperatura variando de -10°C a 10°C é usada.

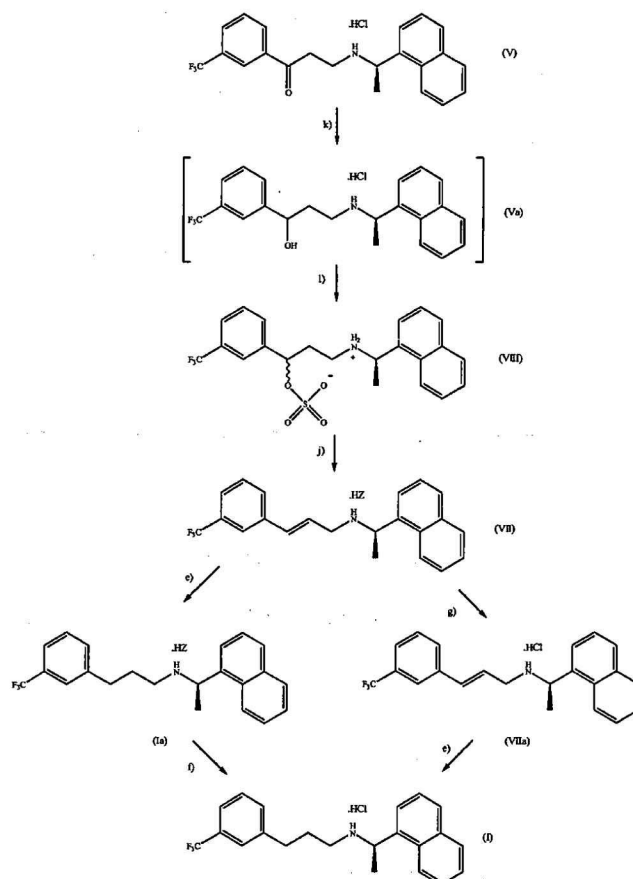
Uma vez que o álcool benzílico intermediário de fórmula (Va) é formado, estando isolado ou não, ele pode ser convertido no éster sulfato de fórmula (VIII) de acordo com a etapa l) acima pelo tratamento com ácido sulfúrico e anidrido acético, em um solvente selecionado a partir de

acetonitrila, um éter de C₄-C₈ conforme definido acima, um éster de C₄-C₆ linear ou ramificado, tal como, acetato de etila, de isopropila, de n-butila ou uma mistura destes, a uma temperatura variando de 0°C a 50°C, mais preferivelmente a 25°C.

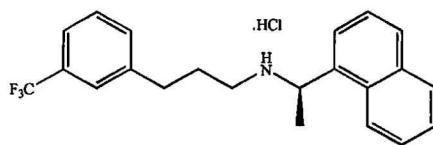
É, portanto, um outro objetivo da presente invenção fornecer um método para preparação de hidrocloreto de cinacalcet de fórmula (I) conforme definido acima, que também compreende preparar o composto de fórmula (VIII), com um processo que compreende as etapas acima k) e l), com ou sem o isolamento do composto intermediário de fórmula (Va).

Para propósito de clareza, os processos acima podem ser ilustrados pelo seguinte Esquema 2:

Esquema 2:



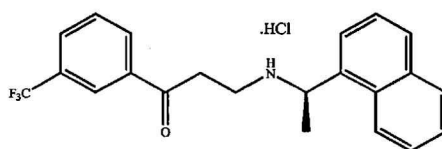
Em um aspecto particular, a presente invenção fornece um método para preparação de hidrocloreto de cinacalcet de fórmula (I)



(I)

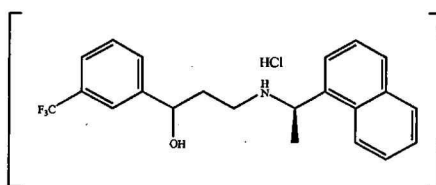
o qual compreende as etapas de:

k) reduzir o composto de fórmula (V)



(V)

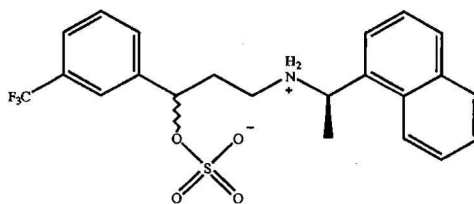
ao correspondente álcool benzílico de fórmula (Va)



(Va)

onde [] significa que o composto de fórmula (Va) pode ser isolado ou não da mistura reacional, na presença de um agente redutor ou por meio de um processo de hidrogenação catalítica,

l) converter o composto de fórmula (Va) no éster sulfato de fórmula (VIII).

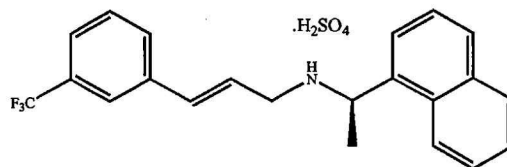


(VIII)

onde a linha ondulada represente uma ligação conectada

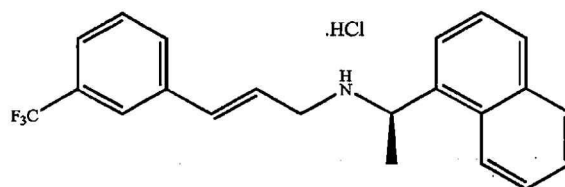
ao carbono possuindo configuração R ou S,

j) eliminar o ácido sulfúrico do composto de fórmula (VIII) com um ácido forte, neutralizando-se e acidificando-se com H_2SO_4 para fornecer o composto de fórmula (VIIb)



(VIIb)

10 g) converter o composto (VIIb) no composto (VIIa) e

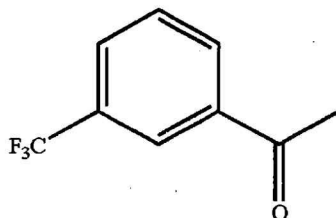


(VIIa)

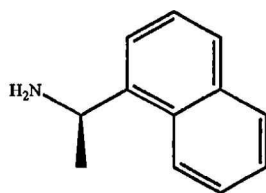
15 e) reduzir o composto (VIIa) para se obter o hidrocloreto de cinacalcet de fórmula (I).

O composto de fórmula (V) conforme definido acima pode ser preparado de acordo com os métodos descritos no Pedido de Patente Europeu co-pendente do Sistema ZaCh de número 20 08167762.7, o qual compreende a etapa de:

a) reagir 3-(trifluorometil)acetofenona de fórmula (II)



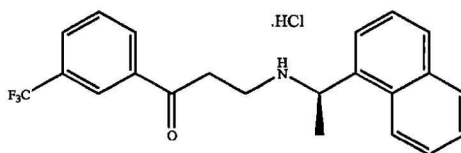
com (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III), opcionalmente na forma de hidrocloreto,



5

(III)

na presença de formaldeído e ácido hidrocloreto para fornecer o composto de fórmula (V)



10

(V)

Em um aspecto preferido da presente invenção, a reação sob a etapa acima a) é executada com sal hidrocloreto de (R)-(1-naftil)etilamina.

15

É, portanto, um objetivo adicional da presente invenção fornecer um método para preparar hidrocloreto de cinacalcet de fórmula (I) conforme definido acima, o qual compreende também preparar o composto de fórmula (V), com um processo que compreende a etapa a) acima.

20

De acordo com o Pedido de Patente Europeu co-pendente do Sistema ZaCh de número 08167762.7, o composto de fórmula (V) pode também ser preparado com um processo que compreende as etapas de:

b) reagir um composto de fórmula (II) conforme definido acima

25

(i) com um composto de fórmula

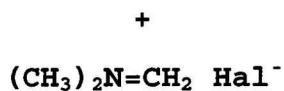


onde R_1 e R_2 representam, independentemente, hidrogênio ou alquil de $\text{C}_1\text{-C}_5$, desde que quando um de R_1 e R_2 é hidrogênio, o outro não é hidrogênio; ou

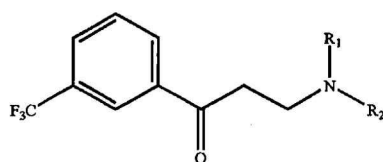
30

onde R_1 e R_2 juntos formam uma ligação de alquil de C_4 - C_7 , de forma que, com a inclusão do átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados, um heterociclo seja formado onde um grupo $-CH_2-$ da ligação de alquil de C_4 - C_7 , pode ser
 5 substituído por $-O-$, na presença de formaldeído; ou

(ii) comum haleto de N-metil-N-metilenometanamínio de fórmula:



10 onde Hal é um átomo de halogênio, para obter o composto de fórmula (IV)

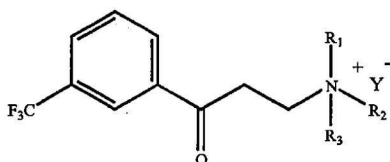


15 (IV)

onde R_1 e R_2 são como definidos acima;

c) alquilar o composto de fórmula (IV) com um agente de alquilação selecionado a partir do grupo de compostos de fórmula:

20 R_3-X , $CO(OR_3)_2$, $SO_2(OR_3)_2$, $PO(OR_3)_3$, $CH_3PO(OR_3)_2$ e $(4-NO_2C_6H_4O)PO(OR_3)_2$, onde R_3 é alquil de C_1 - C_4 e X é I, Br, OSO_2CF_3 ou OSO_2F , para se obter um composto de fórmula (IVa)

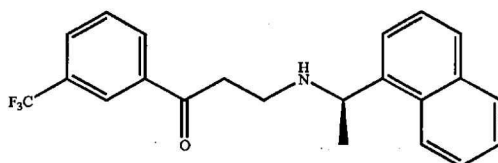


25 (IVa)

onde $Y = X$ conforme definido acima, R_3OCO_2 , R_3OSO_3 , $CH_3PO_2OR_3$ ou $(4-NO_2-C_6H_4O)PO_2OR_3$;

30 d) ligar um composto de fórmula (IVa) com (R)-(1-

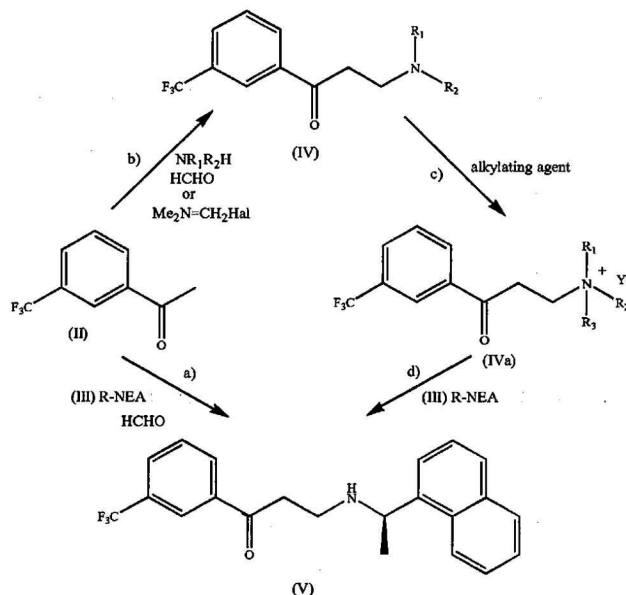
naftil)etilamina de fórmula (III) para fornecer o composto de fórmula (V)



(V)

É, portanto, um objetivo adicional da presente invenção fornecer um método para preparar hidrocloreto de cinacalcet de fórmula (I) conforme definido acima, o qual compreende também preparar o composto de fórmula (V), com um processo que compreende a etapa b) a d) acima.

Por propósitos de clareza, os processos acima para preparar o composto de fórmula (V) podem ser ilustrados pelo seguinte Esquema 3 (correspondendo ao Esquema 7 do Pedido de Patente Europeu co-pendente do Sistema ZaCh de número 08167762.7):

Esquema 3:

A preparação do composto de fórmula (V) de acordo com a etapa a) acima ou etapas b) a d) pode ser executada sob as condições de reação descritas no Pedido de Patente

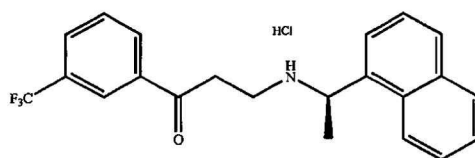
Europeu co-pendente do Sistema ZaCh de número 08167762.7.

A presente invenção é exemplificada pelos seguintes exemplos, os quais são fornecidos para ilustração apenas e não devem ser interpretados como limitantes do escopo da invenção.

Exemplo 1:

Síntese do sal hidrocloreto de (R)-3-(1-(naftalen-1-il)etilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (V)

Método A



Hidrocloreto de (R)-(1-naftil)etilamina (III) (100,0 g), paraformaldeído (15,9 g), 3-(trifluorometil)acetofenona (II) (135,7 g), ácido hidrocloreto aquoso 30% p/p (5,6 g), etanol (150,0 g) e água (10,0 g) foram carregados no reator e agitados sob refluxo por 14 horas, até que uma conversão satisfatória fosse observada através de HPLC. Então, água (300 g) e tolueno (305,0 g) foram adicionados e a mistura foi agitada a 25°C. As camadas orgânica e aquosa foram separadas e água adicional (200,0 g) foi carregada sobre a fase orgânica a fim de favorecer a precipitação. O composto do título (95,6 g) foi isolado sob filtração à temperatura ambiente, lavando-se com água e éter metil terc-butílico e dessecação a 50°C.

Método B

Hidrocloreto de (R)-(1-naftil)etilamina (III) (1,5 g), paraformaldeído (0,3 g), 3-(trifluorometil)acetofenona (II) (1,8 g), ácido hidrocloreto aquoso 30% p/p (0,1 g), etanol

(4,5 g) e água (1,5 g) foram carregados no reator sob agitação e reagidos por 5 minutos sob irradiação de microondas (max. 250 W) até que uma conversão satisfatória fosse observada através de HPLC. Então, água (10,0 g) e tolueno (3,0 g) foram adicionados e a suspensão resultante foi agitada a 25°C. O composto do título (1,6 g) foi isolado sob filtração à temperatura ambiente, lavando-se com água e metil 2-propanol e dessecação a 50°C.

Método C

(R)-(1-naftil)etilamina (III) (82,4 g), paraformaldeído (15,9 g), 3-(trifluorometil)acetofenona (II) (135,7 g), ácido hidrocloreto aquoso 30% p/p (52,9 g), etanol (150,0 g) e água (10,0 g) foram carregados no reator e agitados sob refluxo por 14 horas, até que uma conversão satisfatória fosse observada através de HPLC. Então, água (300 g) e tolueno (305,0 g) foram adicionados e a mistura foi agitada a 25°C. As camadas orgânica e aquosa foram separadas e água adicional (200,0 g) foi carregada sobre a fase orgânica a fim de favorecer a precipitação. O composto do título (95,6 g) foi isolado sob filtração à temperatura ambiente, lavando-se com água e éter metil terc-butílico e dessecação a 50°C.

NMR do sal hidrocloreto de (R)-3-(1-(naftalen-1-il)etilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (V)

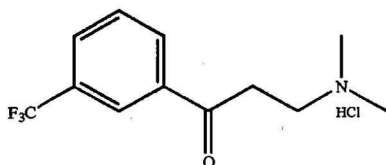
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm, TMS): 10,00 (1H, br s; -NH₂⁺-), 9,24 (1H, br s; -NH₂⁺-), 8,31 (1H, d, J = 8,4; ArH), 8,23 (1H, d, J = 8,0 Hz; ArH), 8,16 (1H, br s; ArH), 8,08-7,96 (4H, m; ArH), 7,82 (1H, t, J = 8,0 Hz; ArH), 7,69-7,58 (3H, m; ArH), 5,47-5,36 (1H, m; -CH(CH₃)-), 3,70-3,54 (2H, m; -CH₂-),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

$J = 6,4 \text{ Hz}$; $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

Exemplo 2

Síntese de hidrocloreto de 3-(dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (IV)

5

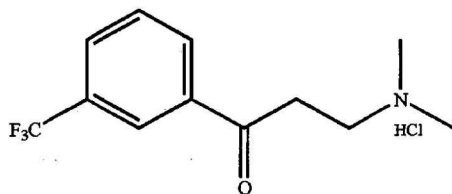


Uma mistura de 1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona
 10 (25,0 g) (II), hidrocloreto de dimetilamina (13,0 g),
 paraformaldeído (4,8 g), ácido hidrocloreto aquoso 31% p/p
 (0,5 mL) em etanol (70 mL) foi agitada sob temperatura de
 refluxo por 24 horas, foi então resfriada e o solvente
 lavado com tolueno (50 mL). O sólido amarelo pálido
 15 precipitado foi então filtrado, lavado com tolueno e seco
 para fornecer o composto (IV) do título (28,0 g).

Exemplo 3

Síntese de hidrocloreto de 3-(dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (IV)

20



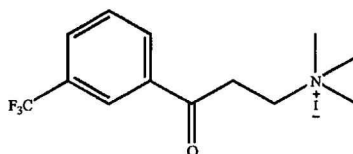
Uma mistura de 1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona (5,0
 25 g) (II), iodeto de N-metil-N-metilenometanamínio (5,4 g),
 ácido hidrocloreto aquoso 31% p/p (0,1 mL) em etanol (7 mL)
 foi agitada sob temperatura de refluxo por 24 horas, foi
 então resfriada e o solvente lavado com tolueno (50 mL). O
 sólido amarelo pálido precipitado foi então filtrado,
 30 lavado com tolueno e seco para fornecer o composto (IV) do

título (7,1 g).

Exemplo 4

Síntese de iodeto de N,N,N-trimetil-3-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-amônio (IVa)

5

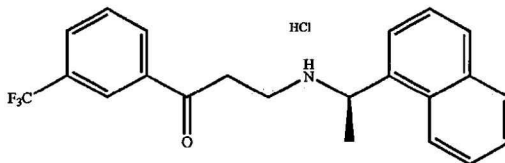


Uma solução bifásica agitada vigorosamente de 3-
 10 (dimetilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (IV)
 (15,0 g) em uma mistura água/tolueno 1:1 (50 mL) foi
 adicionada durante 1 hora à temperatura ambiente com
 hidróxido de sódio aquoso 30% p/p até que o pH = 14. A
 camada orgânica foi então separada, seca com Na₂SO₄ anidro
 15 e filtrada. A solução mãe foi então carregada em um reator
 e adicionada, sob forte agitação, com iodeto de metila
 (22,6 g) em 30 minutos. A mistura foi mantida à temperatura
 ambiente por 18 horas para produzir um sólido amarelo de
 sal iodeto da base de Mannich metilado (18,0 g), composto
 20 (IVa), que foi então filtrada, seca e usada na seguinte
 etapa sintética sem purificação adicional.

Exemplo 5

Síntese do sal hidrocloreto de (R)-3-(1-(naftalen-1-il)etilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (V)

25

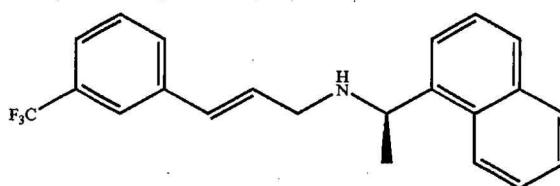


Uma suspensão vigorosamente agitada do sal iodeto da
 30 base de Mannich metilado, composto (IVa) (20,5 g), (R)-(1-

naftil)etilamina (11,0 g) e carbonato de potássio (14,7 g) em acetonitrila (50 mL) foi mantida sob temperatura de refluxo por 8 horas, foi então resfriada até temperatura ambiente, adicionada com água (20 mL) e extraída duas vezes com acetato de etila (25 mL). As fases orgânicas combinadas foram então secas e concentradas para fornecer o composto do título bruto (V) (20,8 g) como um óleo amarelo. Purificação adicional poderá ser alcançada sob conversão do composto (V) em seu sal hidrocloreto e recristalização a partir de MTBE.

Exemplo 6

Síntese de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina (base livre de CNC-eno)



A mistura diastereoisomérica de (R) e (S)-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etilamino-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ol (obtida seguindo-se os ensinamentos do Exemplo 7 do Pedido de Patente Europeu co-pendente do Sistema ZaCh de número 08167762.7) foi carregada no reator como uma solução de tolueno (33,7 g). Ácido acético (76,9 g) e ácido sulfúrico concentrado (96% p/p; 49,0 g) foram então adicionados lentamente a 25°C, a mistura reacional foi aquecida a 110°C por 1 hora, foi então resfriada a 5°C. A massa foi diluída pela adição de tolueno (85,0 g) e, gota a gota, água (50,0 g), foi então agitada a 25°C por alguns minutos. As fases orgânicas e aquosas foram separadas e a

camada de tolueno foi resfriada a 5°C e neutralizada pela
adição de amônia aquosa (28% p/p, 40,0 g) até pH = 10. Uma
vez que a temperatura ambiente foi alcançada, água (30,0 g)
foi adicionada a fim de solubilizar os sais, as fases foram
então separadas e o solvente foi removido da camada
orgânica através de destilação sob pressão reduzida. O
composto do título bruto foi obtido como um óleo amarelo
pálido (17,7 g).

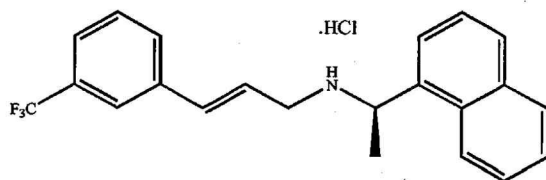
NMR de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-

(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₆), δ (ppm, TMS): 8,21-8,17
(1H, m; ArH), 7,92-7,86 (1H, m; ArH), 7,78 (1H, d, J = 8,0
Hz; ArH), 7,72 (1H, d, J = 7,2 Hz; ArH), 7,58-7,45 (6H, m;
ArH), 7,43-7,37 (1H, m; ArH), 6,48 (1H, d, J = 16,0 Hz; -
ArCH=CHCH₂-), 6.39 (1H, dt, J = 6,0, 6,0 Hz; -ArCH=CHCH₂-),
4,76 (1H, q, J = 6,6 Hz; -CH(CH₃)-), 3,46-3,33 (2H, m; -
CH₂-), 1,57 (3H, d, J = 6,6; -CH(CH₃)-).

Exemplo 7

Síntese de sal hidrocloreto de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-
il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina
(VIIa)



25

(R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)
fenil)prop-2-en-1-amina (base livre de CNC-eno) (4,3 g,
12,122 mmol) é diluída com MTBE (50 mL) e adicionada com
1,20 eqv de ácido hidrocloreto aquoso 31% p/p. O excesso de
água é removido por destilação azeotrópica. A fase orgânica

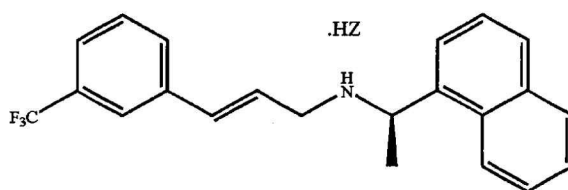
30

é então concentrada até volume de 60% e o precipitado assim formado é isolado sob resfriamento a 0°C e filtração. A secagem à vácuo fornece 4,6 g de um pó branco (VIIa, 11,739 mmol, rendimento de 96,8%).

5 Exemplo 8

Síntese de sais HZ de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina (VIIfc) (VIId) (VIIe)

10



(VIIfc) = (VII) onde Z = tartrato;

(VIId) = (VII) onde Z = succinato;

15

(VIIe) = (VII) onde Z = p-toluenossulfonato;

20

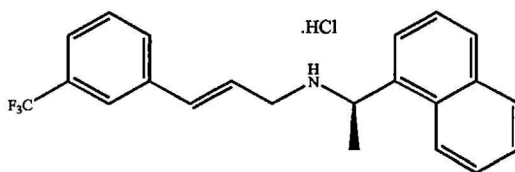
(R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina (base livre de CNC-eno) (4,3 g, 12,122 mmol) é diluída com MTBE (50 mL) e adicionada com 1,05 eqv de ácido HZ (onde HZ: (c) = ácido mesotartárico, (d) = ácido succínico e (e) = ácido p-toluenossulfônico). A filtração do assim formado precipitado e secagem à vácuo fornecem os correspondentes sais (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina (VIIfc) (VIId) (VIIe), com rendimentos variando de (VIIfc) 27,6% (pó branco), a (VIId) 69,7% (pó branco) e (VIIe) 94,5% (pó branco).

Exemplo 9

30

Conversão do sal HZ de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina (VIIe) no sal hidrocloreto de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-

il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina
(VIIa)



(VIIe) = (VII) onde Z = p-toluenossulfonato

p-toluenossulfonato de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-

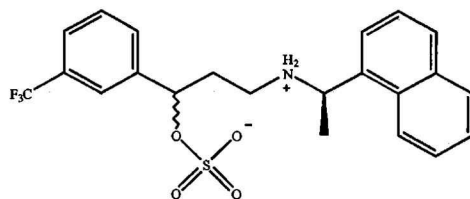
il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1- amina

(VIId) é de base livre pela adição de NaOH 30% p/p em uma
mistura de MTBE/água a 25°C até pH = 12 da camada aquosa. A
camada orgânica é então separada e acidificada com HCl
aquoso 31% p/p (1,2 eqv) até pH = 1 na camada aquosa. A
camada aquosa é separada e água residual é extraída da fase
orgânica pela destilação azeotrópica. Uma vez que a água é
completamente removida, o solvente orgânico é destilado (T
= 54°C-55°C, P = 90 kPa) até que uma redução de 40% do
volume total seja alcançada. A mistura é então resfriada
até 0°C e filtrada. O sal hidrocloreto de (R,E)-N-(1-
(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-
1-amina (VIIa) é obtido como um pó branco, com rendimentos
isolados de 87,1%.

Exemplo 10

Síntese do sulfato de (R) e (S)-3-((R)-(1-(naftalen-1-

il)etilamônio)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propila (VIII)

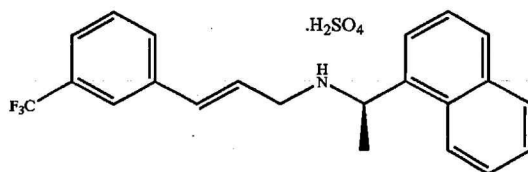


O sal hidrocloreto de (R)-3-(1-(naftalen-1-il)etilamino)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona (V) (150,0 g, 365,934 mmol) é suspenso em metanol resfriado (570 mmol) a uma temperatura entre -5°C e 0°C e uma solução de NaBH₄ (6,3 g, 166,534 mmol, 0,45 eqv), NaOH aquoso 30% (53,8 g, 403,500 mmol, 1,1 eqv) em água (45 mL) é lentamente adicionada durante 30 minutos. Uma vez que a reação está completa (IPC via HPLC), ácido acético (55,0 g, 913,903 mmol, 2,5 eqv) é carregado lentamente, mantendo-se a temperatura interna abaixo de 5°C, seguido por água (415 mL). A mistura reacional é então aquecida até 50°C e o solvente é destilado sob pressão reduzida à metade do volume. Após isso, éter isopropílico (450 mL) é carregado, a mistura é agitada e, e uma vez em camadas, a fase inferior é separada. A fase orgânica é lavada com água (75 mL), então MTBE (400 mL) é adicionado e lava-se novamente com água (3 x 75 mL). Deste modo, os solventes voláteis são lavados com éter isopropílico e água residual é removida azeotropicamente. Acetonitrila (300 mL) é adicionada a 10°C e ácido sulfúrico concentrado (35,5 g, 347,507 mmol) é carregado lentamente, seguido por anidrido acético (71,0 g, 695,275 mmol) a 20°C-25°C. A mistura reacional é agitada a 20°C-25°C por 1 hora, até completa conversão ser observada via HPLC, então é resfriada até 0°C. O precipitado resultante é isolado por filtração e lavado com éter isopropílico (3 x 65 mL) e seco à vácuo a 55°C. O composto do título (VIII) (152,9 g, 302,314 mmol) é obtido com rendimento de 82,6%.

Exemplo 11

Síntese do sal HZ de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-

3-(3-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina (VIIfb)



5

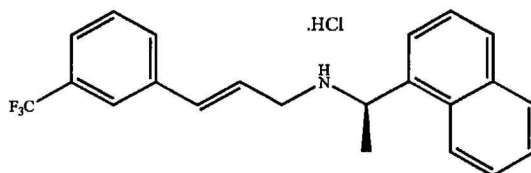
(VIIfb) = (VII) onde Z = bissulfato

Um reator de 500 mL é carregado com sulfato de (R) e (S)-3-((R)-1-(naftalen-1-il)etilamônio)-1-(3-(trifluorometil)fenil)propila (VIII) (55,0 g, 121,287 mmol) e acetato de n-butila (250 mL), e H₂SO₄ 96% (37,1 g, 363,169 mmol, 3,0 eqv) é adicionado gota a gota à temperatura ambiente. A mistura reacional é aquecida até 115°C e agitada por 15 horas, então é resfriada até 15°C. A mistura reacional é lavada com água (2 x 110 mL), NaOH aquoso 6% p/p (139,2 g) e NaHCO₃ aquoso 8% p/p (110,0 g). A solução orgânica é então tratada com carvão e filtrada, lavada com água (2 x 55 mL) e é adicionado acetato de n-butila até um volume total de 400 mL. O solvente é então destilado até metade d volume. À solução orgânica é adicionado acetato de n-butila (170 mL) e ela é acidificada com H₂SO₄ 96% p/p (11,2 g, 109,636 mmol). A suspensão resultante é aquecida até 90°C e agitada até que uma solução transparente fosse obtida (1 hora). A solução é resfriada até 65°C e mantida a esta temperatura até que a precipitação fosse observada, então é resfriada até 0°C durante 30 minutos. O sólido é filtrado, lavado com acetato de n-butila resfriado e seco a 50°C sob vácuo. O composto do título (VIIfb) (37,1 g, 81,814 mmol, rendimento de 67,5%) é obtido como um pó branco.

30

Exemplo 12

Conversão do sal bissulfato de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina (VIIfb) no sal hidrocloreto de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina (VIIa)



Método A

O sal bissulfato de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina (VIIfb) (55,1 g, 121,466 mmol) é de base livre pela adição de NaOH aquoso 30% p/p (34,8 g, 261,0 mmol, 2,2 eqv) em uma mistura de éter metil terc-butílico/água a 25°C até pH = 12 da camada aquosa. A camada orgânica é então separada e acidificada com HCl aquoso 31% p/p (17,6 g, 149,643 mmol, 1,2 eqv) até pH = 1 na camada aquosa. A camada aquosa é separada e água residual é extraída da fase orgânica por destilação azeotrópica (T = 54°C). Uma vez que a água é completamente removida, um precipitado branco é formado e o solvente orgânico é destilado (T = 54°C-55°C, P = 90 kPa) até que uma redução de 40% do volume total seja alcançada. A mistura semifluida é então resfriada até 0°C e filtrada. O sal hidrocloreto de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina (VIIa) (46,7 g, 119,175 mmol, 98,1% de rendimento) é obtido como um pó branco (análise por: 99,5% p/p).

Método B

O sal bissulfato de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-

(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina (VIIb) (5,0 g, 11,026 mmol) é dissolvido em uma mistura de água/2-propanol 7:3 v/v (55 mL). A solução é então adicionada com ácido hidrocloreto concentrado (6,5 g, 55,521 mmol) e resfriada lentamente até 25°C. Um precipitado branco é formado, a mistura semifluida é filtrada e o sólido lavado com água. O sal hidrocloreto de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina (VIIa) (3,9 g, 9,953 mmol, 90,3% de rendimento) é obtido como um pó branco.

Exemplo 13

Síntese de sal hidrocloreto de cinacalcet (I) a partir de hidrocloreto de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina (VIIa)

Uma mistura de sal hidrocloreto de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina (VIIa) (5,0 g) e catalisador paládio (0,0005 - 0,01 eqv) em solvente alcoólico ou em misturas de álcool/éster (30-50 mL) é pressurizada com hidrogênio 100 kPa e agitada a +20°C. A mistura é então filtrada através de um chumaço de Celite® e concentrada a fim de fornecer o hidrocloreto de cinacalcet (I) que é opcionalmente recristalizado dos solventes éter ou éster ou misturas destes (ver a seguinte Tabela para resultados detalhados).

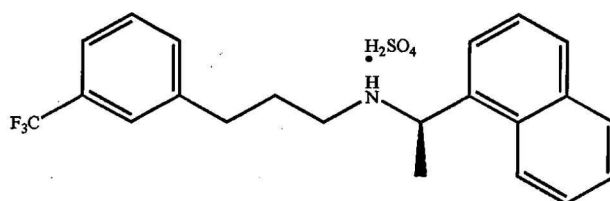
Catali -sador	% Cat. (mol/mol)	Solvente, (v/v)	Tempo, (h)	Conversão (%)	Rendimento Isolado (%)
PdCl ₂	1,0	EtOAc/MeOH 1:1	10	100,0	92,0
PdCl ₂	1,0	EtOAc/MeOH 1:1	0,5	100,0	92,5
PdCl ₂	0,6	iPrOH/MeOH 3:1	96	99,8	80,5

PdCl ₂	1,0	EtOAc/MeOH 1:1	28	99,9	88,0
Pd/C	0,5	EtOAc/MeOH 1:1	1	99,8	90,0
Pd/C	0,15	EtOAc/MeOH 1:1	2	99,9	90,0
Pd/C	0,05	EtOAc/MeOH 1:1	5	99,8	90,0
Pd/C	0,05	EtOH	9	99,9	90,0
Pd/C	0,05	MeOH	9	99,9	90,0

Exemplo 14

Síntese do sal HZ de N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]propan-1-amina (Ia) onde Z = bissulfato (bissulfato de cinacalcet) a partir de sal

5 bissulfato de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil)prop-2-en-1-amina(VIIb)



10

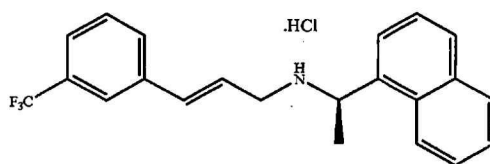
Uma mistura de sal bissulfato de (R,E)-N-(1-(naftalen-1-il)etil)-3-(3-(trifluorometil)-fenil) prop-2-en-1-amina (VIIb) (5,0 g) e paládio em carbono 5% (0,0005 eqv) em acetato de etila/metanol 1:1 v/v (40 mL) é pressurizada com

15 hidrogênio 100 kPa e agitada a +20°C por 10 horas. A mistura é então filtrada através de um chumaço de Celite® e concentrada a fim de fornecer o bissulfato de cinacalcet, que é recristalizado dos solventes éter ou éster ou misturas destes, fornecendo um rendimento de 84,0%.

20

Exemplo 15

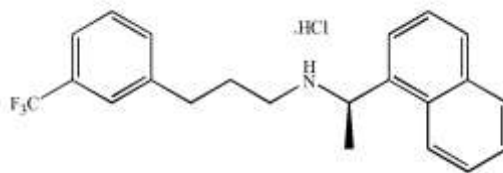
Conversão de bissulfato de cinacalcet em hidrocloreto de cinacalcet (I)



5 Bissulfato de cinacalcet (1,0 g, 2,200 mmol) é dissolvido em uma mistura de água quente/2-propanol (12-14 mL). A solução é então resfriada até 20°C e ácido hidrocloreto concentrado (1,0 g, 8,493 mmol) é adicionado. Um precipitado branco é formado, a mistura semifluida é
10 filtrada e o sólido lavado com água. O hidrocloreto de cinacalcet (I) (0,7 g, 1,777 mmol, 80,8% de rendimento) é obtido como um pó branco (análise por HPLC: 99,5% p/p).

REIVINDICAÇÕES

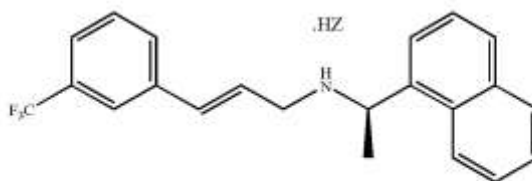
1. Método para preparar hidrocloreto de cinacalcet de fórmula (I)



(I)

caracterizado por compreender as etapas de:

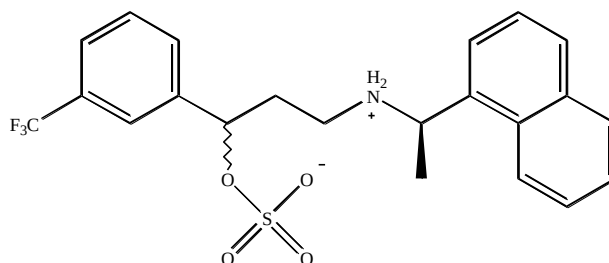
j) obter um composto de fórmula (VII)



(VII)

em que Z é um contra-íon aniônico farmacologicamente aceitável diferente de cloreto,

pela eliminação de ácido sulfúrico do composto de fórmula (VIII)



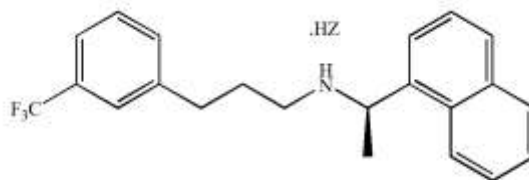
(VIII)

em que a linha ondulada representa uma ligação conectada ao carbono com configuração R ou S, com um ácido forte, neutralizando e acidificando com um ácido HZ, em que Z é um contra-íon aniônico farmacologicamente aceitável diferente de cloreto;

e) reduzir o composto de fórmula (VII)

em que Z é um contra-íon aniônico farmacologicamente aceitável diferente de cloreto, para se obter um composto de fórmula (Ia)

5

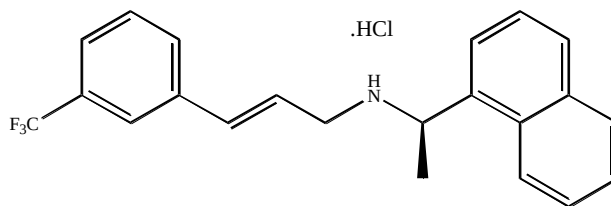


(Ia)

10 em que Z é conforme definido acima e, quando em um composto de fórmula (Ia), Z é um contra-íon aniônico farmacologicamente aceitável diferente de cloreto,

f) converter o referido composto de fórmula (Ia) em hidrocloreto de cinacalcet de fórmula (I); ou

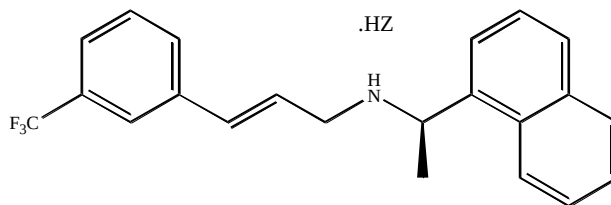
15 após a etapa j), o referido método compreender obter o composto de fórmula (VIIa)



20

(VIIa)

pela conversão de um composto de fórmula (VII)



25

(VII)

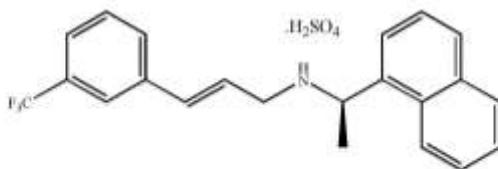
em que Z é um contra-íon aniônico farmacologicamente aceitável diferente de cloreto; e

30 e) reduzir o composto de fórmula (VIIa) para obter

cloridrato de Cinacalcet de fórmula (I).

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o contra-íon aniônico farmacologicamente aceitável diferente de cloreto é selecionado a partir de brometo, bissulfato, metanossulfonato, p-toluenossulfonato, fosfato, hidrogenofosfato, oxalato, formato, acetato, citrato, tartrato, succinato, maleato e malonato.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que no composto de fórmula (VII) Z é bissulfato, isto é, um composto de fórmula (VIIb)



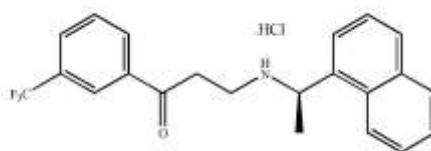
(VIIb)

4. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ácido forte é ácido sulfúrico ou fosfórico.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ácido HZ é H₂SO₄.

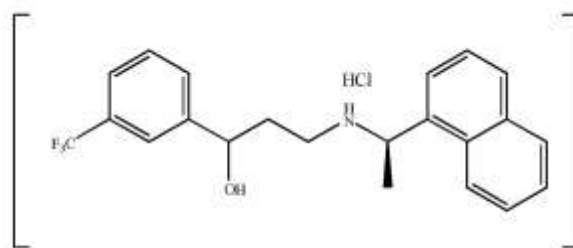
6. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de também compreender a obtenção do composto de fórmula (VIII), com um processo que compreende as etapas de:

k) reduzir o composto de fórmula (V)



(V)

5 ao correspondente álcool benzílico de fórmula (Va)



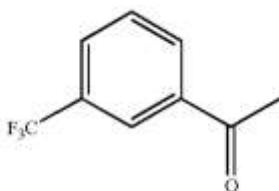
(Va)

em que [] significa que o composto de fórmula (Va) pode ser isolado ou não da mistura reacional, na presença de um agente redutor ou por meio de um processo de hidrogenação catalítica, e

15 1) converter o composto de fórmula (Va) no éster sulfato de fórmula (VIII).

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de também compreender a obtenção do composto de fórmula (V), com um processo que compreende as
20 etapas de:

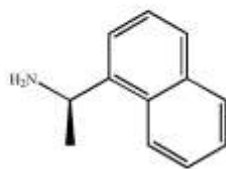
a) reagir 3-(trifluorometil)acetofenona de fórmula (II)



(II)

com (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III), opcionalmente na forma de hidrocloreto,

30

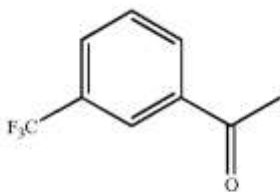


(III)

5 na presença de formaldeído e ácido hidroclicóricó.

8. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de também compreender a obtenção do composto de fórmula (V), com um processo que compreende as etapas de:

10 b) reagir um composto de fórmula (II)



(II)

15

(i) com um composto de fórmula

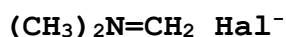


em que R_1 e R_2 representam, independentemente, hidrogênio ou alquil de $\text{C}_1\text{-C}_5$, desde que quando um de R_1 e
20 R_2 é hidrogênio, o outro não é hidrogênio; ou

em que R_1 e R_2 juntos formam uma ligação de alquil de $\text{C}_4\text{-C}_7$, de forma que, com a inclusão do átomo de nitrogênio ao qual eles são ligados um heterociclo é formado, em que um grupo $\text{-CH}_2\text{-}$ da ligação de alquil de $\text{C}_4\text{-C}_7$, pode ser
25 substituído por -O- , na presença de formaldeído; ou

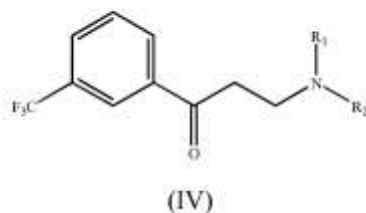
(ii) com um haleto de N-metil-N-metilenometanamínio de fórmula:

+



30 em que Hal é um átomo de halogênio,

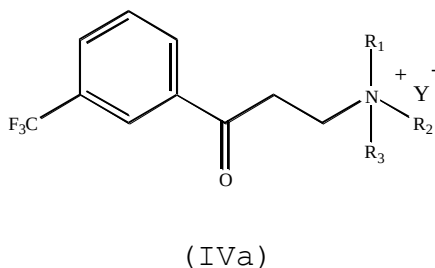
para obter o composto de fórmula (IV)



em que R_1 e R_2 são como definidos acima;

c) alquilar o composto de fórmula (IV) com um agente de alquilação selecionado a partir do grupo de compostos de fórmula:

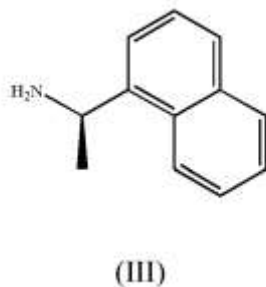
R_3-X , $CO(OR_3)_2$, $SO_2(OR_3)_2$, $PO(OR_3)_3$, $CH_3PO(OR_3)_2$ e $(4-NO_2C_6H_4O)PO(OR_3)_2$, onde R_3 é alquil de C_1-C_4 e X é I, Br, OSO_2CF_3 ou OSO_2F , para se obter um composto de fórmula (IVa),



em que $Y = X$ conforme definido acima, R_3OCO_2 , R_3OSO_3 ,

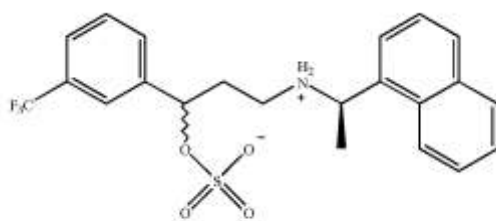
$(R_3O)_2PO_2$, $CH_3PO_2OR_3$ ou $(4-NO_2-C_6H_4O)PO_2OR_3$; e

d) ligar um composto de fórmula (IVa) com (R)-(1-naftil)etilamina de fórmula (III)



9. Intermediário de cinacalcet caracterizado por possuir a seguinte fórmula (VIII)

30



(VIII)

em que a linha ondulada representa uma ligação conectada ao carbono possuindo configuração R ou S.