

Introducción

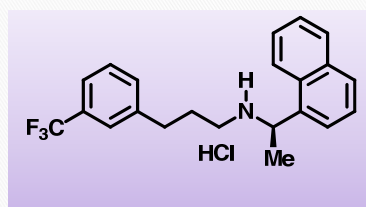
Desde hace muchos años, la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona mantiene numerosas relaciones con empresas químico-farmacéuticas del entorno.

En concreto, el grupo de investigación dirigido por el Dr. Santiago Vázquez, profesor del Laboratorio de Química Farmacéutica de la Facultad, realiza:

- Búsquedas bibliográficas
- Estudios de patentes
- Elucidación estructural de metabolitos
- Síntesis de impurezas
- Síntesis de productos de degradación
- Optimización de procesos de síntesis de fármacos genéricos.



A continuación, se presenta una colaboración Universidad-Empresa que ha permitido optimizar una ruta de síntesis del fármaco cinacalcet hidrocloreto (Mimpara®). Mimpara se utiliza en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y para la reducción de la hipercalcemia.



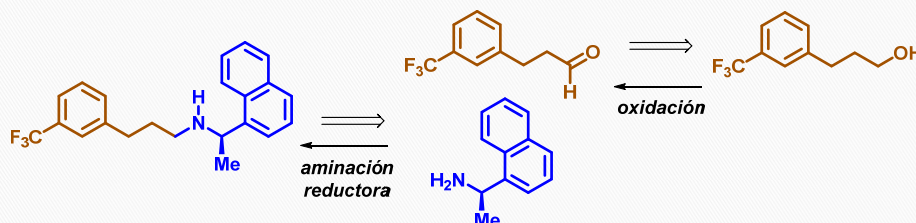
Objetivos

Numerosas empresas habían desarrollado rutas sintéticas para la preparación del cinacalcet, la mayor parte de las cuales implicaban reactivos caros, inflamables y/o nocivos.^[1,2] Los procesos sintéticos se deben mejorar minimizando su impacto medioambiental.

Por encargo de la empresa CIDQO 2012, el Laboratorio de Química Farmacéutica se planteó el desarrollo y optimización de un proceso de síntesis de cinacalcet a partir de productos fácilmente asequibles, más económicos, menos tóxicos y de menor impacto ambiental.

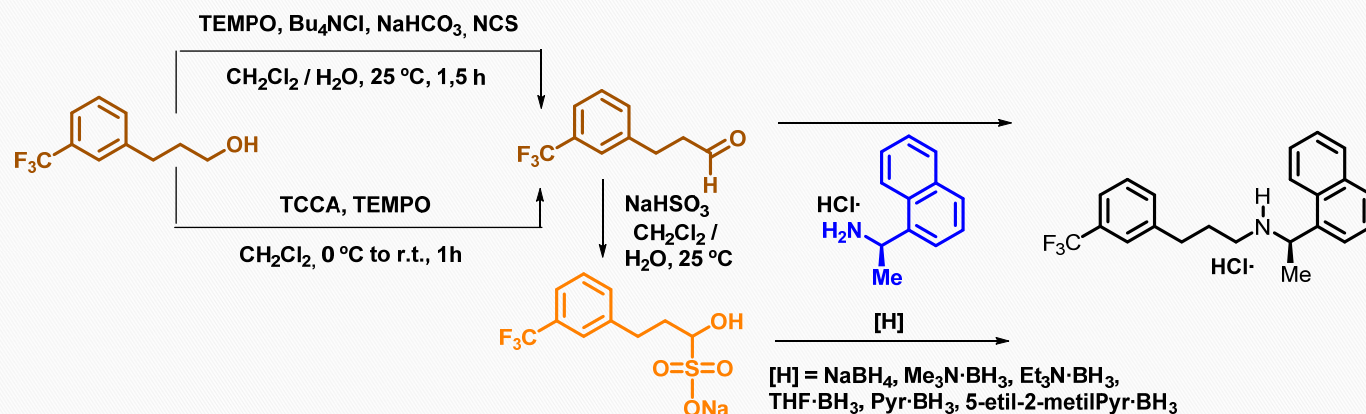
Discusión y resultados

La propuesta retrosintética, dos etapas, implicaba la formación del enlace C-N mediante una aminación reductora entre un aldehído y una amina quiral enantiopura asequible comercialmente. Dicha aproximación ya había sido utilizada con anterioridad, pero utilizando reductores tóxicos, como el Na(CN)BH₃, o caros, como el Na(OAc)₃BH. El aldehído necesario, 3-(3-trifluorometil)propanal, es relativamente inestable, por lo que su obtención por oxidación del correspondiente alcohol debe realizarse en condiciones estrictamente controladas.



Las metodologías desarrolladas para la oxidación selectiva del grupo hidroxilo del 3-(3-trifluorometil)propanol a aldehído, implicaban el uso catalítico de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxidilo (TEMPO) y *N*-clorosuccinimida (NCS) o ácido tricloroisocianúrico (TCCA). El aldehído obtenido se transformó en el correspondiente aducto bisulfítico mejorando así su estabilidad.

Varios reductores fueron evaluados para la etapa final de acoplamiento entre la amina y el aldehído o su aducto bisulfítico.



Conclusiones

Se han optimizado las dos etapas requeridas para la síntesis de cinacalcet, seleccionándose el mejor oxidante para el paso de la función aldehído a alcohol (NCS) y el reductor óptimo para la etapa de aminación reductiva (NaBH₄).^[3]

Referencias:

Precedentes: [1] Geoghegan, K.; Kelleher, S.; Evans, P. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 2187-2194. [2] Arava, V. R.; Gorentla, L.; Dubey, P. K. *Beilstein J. Org. Chem.* 2012, 8, 1366-1373.

Este trabajo: [3] Lukach, A. E.; Lozano, C.; Castañé, J.; Vázquez, S. *IP. Com 2014*, IPCOM000238567D