

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 811 271**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/14** (2006.01)

**C07B 53/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2016 PCT/EP2016/001376**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17036577**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2016 E 16750623 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3344605**

54 Título: **Método para la producción de praziquantel y sus precursores**

30 Prioridad:

**01.09.2015 EP 15183283**

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

**11.03.2021**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**EBERHARDT, LUC;  
WAECHTLER, ANDREAS;  
MAILLARD, DAVID y  
LEHMANN, STEFAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 811 271 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

Método para la producción de praziquantel y sus precursores

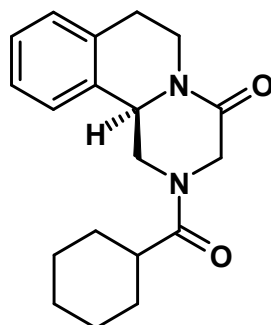
5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para la preparación de praziquantel y sus precursores y análogos, y en particular praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido y sus precursores y/o análogos.

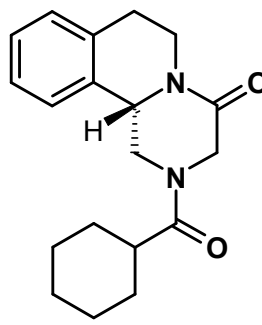
10 Antecedentes de la invención

La esquistosomiasis es una enfermedad aguda y crónica causada por gusanos parásitos. Según la OMS, afecta a prácticamente 240 millones de personas en todo el mundo, y más de 700 millones viven en zonas endémicas. Varios millones de personas de todo el mundo sufren morbilidad grave como consecuencia de la esquistosomiasis. Actualmente, praziquantel es el único fármaco recomendado para la infección y enfermedad causadas por las especies de esquistosomas que infectan a humanos.

Praziquantel (PZQ) fue registrado, autorizado y comercializado a comienzos de la década de los 80 del siglo pasado como mezcla racémica. No obstante, se ha descubierto que solo el enantiómero (R) es activo (eutómero) (P. Andrews, H. Thomas, R. Pohlke, J. Seubert Medical Research Reviews 3, 147(1983)).



(R)-PZQ



(L)-PZQ

El praziquantel racémico tiene un desagradable sabor amargo. Esto conlleva problemas de aceptación, en particular en el tratamiento de niños pequeños. Además de la diferencia de actividad, se considera que el eutómero (R)-praziquantel tiene un sabor menos amargo que el diastereoisómero (S)-praziquantel (T. Meyer y cols. (2009) PLoS Negl Trop Dis 3(1): e357). Por tanto, existe el deseo de un proceso de fabricación económico que sea adecuado para la preparación de (R)-praziquantel enantioméricamente enriquecido o incluso preferiblemente puro.

Durante las últimas décadas, se han hecho numerosos intentos para desarrollar un proceso de fabricación de (R)-praziquantel o sus análogos. Estos intentos se pueden dividir en dos grupos, en primer lugar rutas de síntesis enantioselectivas y en segundo lugar, métodos para producir una mezcla racémica en combinación con una resolución quiral. Dado que la última estrategia implica necesariamente etapas del proceso adicionales, podría ser principalmente más atractivo un proceso que lleve directamente a (R)-praziquantel. No obstante, se ha comprobado que es muy difícil la identificación de una vía de síntesis enantioselectiva adecuada que sea económicamente atractiva. El desarrollo de dicha síntesis así como de otros métodos económicos de fabricación de (R)-praziquantel sigue en curso.

Descripción de la invención

Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un método eficaz para la preparación de praziquantel y sus análogos que sea adecuado para proporcionar (R)-praziquantel enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro o sus análogos, y en particular una vía de síntesis estereoselectiva adecuada que permita la preparación de (R)-praziquantel enantioméricamente enriquecido o incluso enantioméricamente puro o sus análogos sin que se requiera necesariamente la separación quiral. No obstante, es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un método ventajoso para la preparación de los enantiómeros deseados en términos de producto final y producto intermedio, incluyendo las mezclas de enantiómeros con un porcentaje favorable de enantiómero deseado cuando se compara con el material de partida.

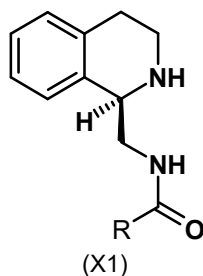
Este objeto se resolvió sorprendentemente mediante una vía de síntesis nueva, que permite una síntesis estereoselectiva de (R)-praziquantel y sus análogos. La vía de síntesis nueva ha sido posible como resultado de la identificación y preparación de un nuevo compuesto intermedio clave. Además de la síntesis estereoselectiva, el compuesto intermedio clave también abre posibilidades a vías de síntesis no estereoselectivas hacia praziquantel racémico o

enantioméricamente enriquecido o puro de análogos del mismo que se consideran ventajosas. Por supuesto, la presente invención no se limita exclusivamente a praziquantel, sino que es igualmente aplicable a sus análogos. La presente invención también proporciona un método de reciclaje atractivo para cualquier producto secundario de reacción o menos de un enantiómero ideal o una mezcla de enantiómeros, como se establecerá a continuación.

5

En especial, la presente invención proporciona, según un primer aspecto, un método de preparación de

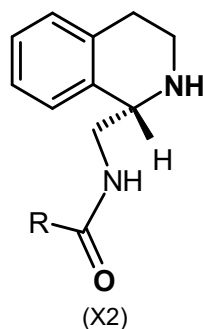
(i) un compuesto ópticamente activo según la siguiente fórmula (X1)



10

o

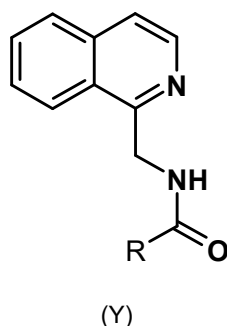
15 (ii) un compuesto ópticamente activo según la siguiente fórmula (X2)



20 o (iii) una mezcla de los dos,

donde en la fórmula (X1) y la fórmula (X2), R se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y, opcionalmente, arilo sustituido,

25 que comprende: someter a un compuesto según la siguiente fórmula (Y)



30

con R como anteriormente, a un paso de hidrogenación,

donde la mezcla comprende el compuesto según la fórmula (X1) o el compuesto según la fórmula (X2) en exceso y donde la etapa de hidrogenación es una etapa de hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador.

35

En otras palabras, la hidrogenación asimétrica rinde compuestos enantioméricamente enriquecidos o enantioméricamente puros según la fórmula (X1) o la fórmula (X2).

Huelga decir que el resto R es el mismo en el compuesto según la fórmula (Y) y en los compuestos según las fórmulas (X1) y (X2).

5 Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, y arilo tienen el significado habitual de la técnica: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> abarca grupos alquilo lineales (no ramificados) o ramificados con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y octilo, siendo los más preferidos metilo y etilo. Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> abarca sistemas de anillo de hidrocarburos cíclicos saturados con un anillo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de C y abarca ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, siendo el más preferido ciclohexilo. Arilo abarca sistemas de anillo carbocíclico aromático, siendo un ejemplo de realización el fenilo, donde el arilo puede estar no sustituido o sustituido, por ejemplo por uno, dos o más sustituyentes seleccionados entre amino, acilamino, donde el grupo acilo puede contener hasta cuatro átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, metoxi o nitro.

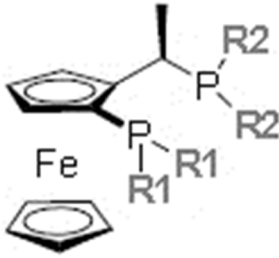
15 En realizaciones preferidas de la presente invención, R es metilo o ciclohexilo, más preferiblemente ciclohexilo. Obviamente el preferido es ciclohexilo ya que permite la síntesis directa posterior de praziquantel. De manera equivalente a la síntesis de (R)-praziquantel, es preferible que el método según la reivindicación 1 produzca el compuesto según la fórmula (X1), que tiene la configuración (R), o una mezcla de los compuestos según la fórmula (X1) o (X2), donde el compuesto según la fórmula (X1) se presenta en exceso (en comparación con el compuesto según la fórmula (X2)). Por tanto, el método según la reivindicación 1 produce preferiblemente el compuesto de fórmula (X1) en forma enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura.

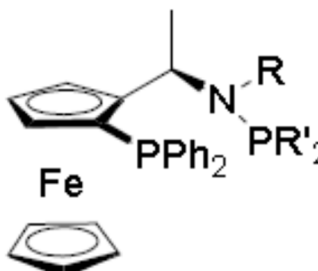
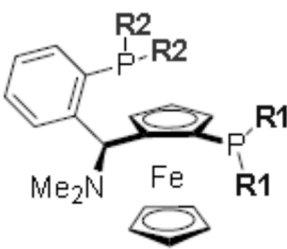
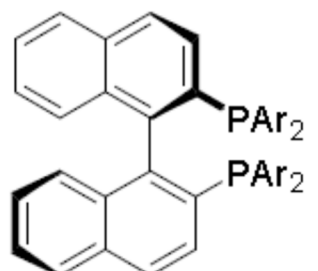
25 Preferiblemente, el compuesto según la fórmula (X1) o la fórmula (X2) está presente en la mezcla en un exceso enantiomérico de al menos el 10 %, preferiblemente al menos el 20 %, más preferiblemente al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, o evidentemente lo más preferiblemente al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o el 100 %. En la preparación de (R)-praziquantel, el compuesto de fórmula (X1) es típicamente el compuesto intermedio deseado.

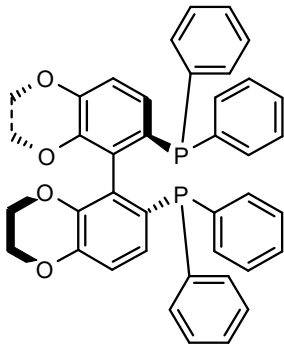
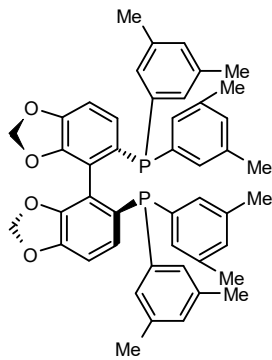
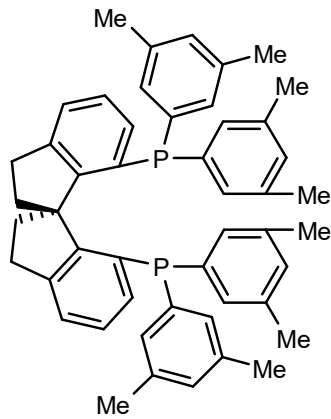
30 De manera ventajosa, el catalizador usado en la hidrogenación asimétrica es un catalizador a base de iridio. No obstante, también puede ser posible el uso de otros catalizadores, como rodio o rutenio.

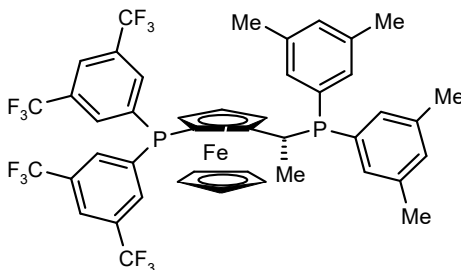
35 Preferiblemente, el catalizador a base de iridio consta o está compuesto por iridio en combinación con un ligando quiral. Más preferiblemente, el catalizador a base de iridio está compuesto o comprende una mezcla de un compuesto de iridio como [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> y un ligando fosfina quiral. Para el objetivo de la presente invención, un ligando fosfina quiral abarcará cualquier ligando que comprenda un resto fosfina y comprenda un centro de quiralidad. Por ejemplo, el catalizador a base de iridio está compuesto o comprende una mezcla de un compuesto de iridio como [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> y un ligando elegido entre la familia de ligandos Josiphos, la familia de ligandos BoPhoz, la familia de ligandos Taniaphoz, la familia de patentes de BINAP y otros ligandos, como se describe e ilustra a continuación. Preferiblemente, el catalizador a base de iridio está compuesto o comprende una mezcla de un compuesto de iridio como [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> y uno de los ligandos siguientes:

40

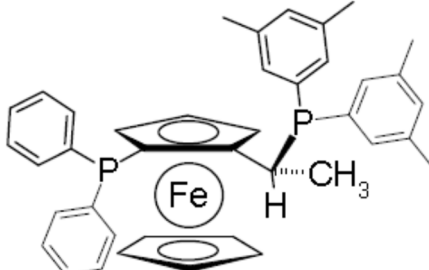
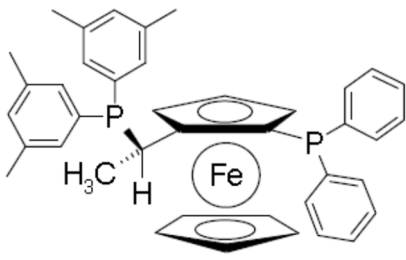
<p>Familia de ligandos Josiphos (R)-(S<sub>p</sub>)</p>	 <p>(R)-(S<sub>p</sub>)-Josiphos</p> <p>R1=t-Bu R2=Ph  R1=Ph R2=Ph  R1=Ph R2=Xililo (=R)-Xyliphos</p>
<p>Familia de ligandos Josiphos (S)-(R<sub>p</sub>)</p>	<p>(S)-(R<sub>p</sub>)-Josiphos</p> <p>R1=t-Bu R2=Ph  R1=Ph R2=Ph  R1=Ph R2=Xililo (=S)-Xyliphos</p>

<p>Familia de ligandos BoPhoz (R)</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(R)-BoPhoz</p> <p>(R)-Me-BoPhoz: R=Me, R'=Ph  (R)-Me-BoPhoz (Xil): R=Me, R'=Xililo  (R)-Me-BoPhoz (3,5-F-Ph) R=Me, R'=3,5-F-Ph</p>
<p>Familia de ligandos de BoPhoz (S)</p>	<p>(S)-Me-BoPhoz: R=Me, R'=Ph  (S)-Me-BoPhoz (Xil): R=Me, R'=Xililo  (S)-Me-BoPhoz (3,5-F-Ph) R=Me, R'=3,5-F-Ph</p>
<p>Familia de ligandos Taniaphos (R)-(S<sub>p</sub>)</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(R)-(S<sub>p</sub>)-Taniaphos  (R)-1-[(S<sub>p</sub>)-α-(dimetilamino-2-(difenilfosfino)bencil]-2-difenilfosfinoferroceno  R1= Ph R2= Ph</p>
<p>Familia de ligandos Taniaphos (S)-(R<sub>p</sub>)</p>	<p>(S)-(R<sub>p</sub>)-Taniaphos  (S)-1-[(R<sub>p</sub>)-α-(dimetilamino-2-(difenilfosfino)bencil]-2-difenilfosfinoferroceno  R1= Ph R2= Ph</p>
<p>Familia de ligandos BINAP (R)</p>	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(R)-Xilil-BINAP  Ar = 3,5-Me<sub>2</sub>-Ph</p>
<p>Familia de ligandos BINAP (S)</p>	<p>(S)-Xilil-BINAP  Ar = 3,5-Me<sub>2</sub>-Ph</p>

	 <p>(R)-6,6'-Bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetraidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina</p>
	<p>(S)-6,6'-Bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetraidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina</p>
	 <p>(S)-5,5'-Bis(di(3,5-xilil)fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol</p>
	<p>(R)-5,5'-Bis(di(3,5-xilil)fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol</p>
	 <p>(R)-7,7'-Bis[di(3,5-dimetilfenilfosfino)-2,2',3,3'-tetraidro-1,1'-espiro-biindano</p>
	<p>(S)-7,7'-Bis[di(3,5-dimetilfenilfosfino)-2,2',3,3'-tetraidro-1,1'-espiro-biindano</p>

	 <p>(R)-1-((S)-2-[Bis(3,5-di-trifluorometilfenil)fosfino]ferrocenil)etil-di-3,5-xililfosfina  <small>CAS: 166172-63-0</small></p>
	<p>(S)-1-((R)-2-[Bis(3,5-di-trifluorometilfenil)fosfino]ferrocenil)etil-di-3,5-xililfosfina</p>
	<p>(R)-C3-TunePhos  (R)-1,13-Bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxonina</p>
	<p>(S)-C3-TunePhos  (S)-1,13-Bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxonina</p>

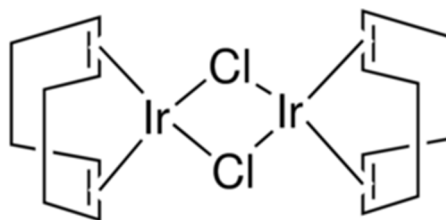
Fuera de la familia de patentes de Josiphos, los siguientes ligandos son los preferidos:

<p>A</p>	 <p>(R)-1-[(S)-2-Difenilfosfino]-ferrocenil)etil-di-3,5-xililfosfina  (R)-1-[(S<sub>p</sub>)-2-Difenilfosfino]-ferrocenil)etil-di-3,5-xililfosfina  Abreviado en este documento como: (R)-Xyliphos</p>
<p>B</p>	 <p>(S)-1-[(R)-2-Difenilfosfino]-ferrocenil)etil-di-3,5-xililfosfina  (S)-1-[(R<sub>p</sub>)-2-Difenilfosfino]-ferrocenil)etil-di-3,5-xililfosfina  Abreviado en este documento como: (S)-Xyliphos</p>
<p>C</p>	<p>(R)-1-[(S<sub>p</sub>)-2-Difenilfosfino]-ferrocenil)etil-difenilfosfina</p>
<p>D</p>	<p>(S)-1-[(R<sub>p</sub>)-2-Difenilfosfino]-ferrocenil)etil-difenilfosfina</p>

Como es de conocimiento general común en la técnica, si un determinado enantiómero en un sistema catalizador, por ejemplo, el enantiómero (R) en el sistema catalizador, permite producir un determinado enantiómero del producto hidrogenado, por ejemplo, el enantiómero (S), el otro enantiómero respectivo del sistema catalizador, por ejemplo, el enantiómero (S) en este ejemplo, llevará al otro enantiómero respectivo del producto hidrogenado, por ejemplo, el enantiómero (R) en el ejemplo presente.

En la síntesis del compuesto según la fórmula (X1) donde R es ciclohexilo, se utilizan preferiblemente los siguientes ligandos: (S)-Xyliphos, (R)-1-[(S<sub>p</sub>)-2-difenilfosfino]-ferrocenil]etil-difenilfosfina, (R)-1-[(S<sub>p</sub>)-α-(dimetilamino-2-(difenilfosfino)bencil]-2-difenilfosfino-ferroceno y (R)-xilil-BINAP. Estos ligandos se utilizan preferiblemente además junto con un aditivo, por ejemplo, yodo, por ejemplo en una cantidad de al menos el 5 % molar, más preferiblemente al menos el 50 % molar o al menos el 100 % molar.

[Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> significa dímero de cloruro de iridio ciclooctadieno, que se muestra en la siguiente estructura:



En los ejemplos de realizaciones, la etapa de hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador se lleva a cabo utilizando al menos una de las siguientes condiciones:

- temperatura elevada, siendo dicha temperatura preferiblemente de al menos 60 °C, por ejemplo al menos 80 °C, al menos 90 °C o al menos 100 °C;
- un solvente seleccionado entre dioxano, THF, Me-THF, IPA, DCE, DCM, acetato de etilo, tolueno, α,α,α-trifluorotolueno, xileno, preferiblemente m-xileno o p-xileno, mesitileno o una mezcla de dos o más cualesquiera de estos;
- al menos un aditivo, que preferiblemente se selecciona entre yodo (I<sub>2</sub>), yoduro, ácido fosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), ácido acético (AcOH), HI, HBF<sub>4</sub>, preferiblemente en una cantidad de al menos el 5 % molar, más preferiblemente al menos el 50 % molar, más preferiblemente al menos el 100 % molar;
- una concentración de sustrato de al menos 0,05 mmol/l, por ejemplo, al menos 10 mmol/l, al menos 100 mmol/l;
- una carga de catalizador de al menos 50/1 sustrato/catalizador; por ejemplo al menos 100/1, al menos 250/1, al menos 500/1 y
- presión de normal a elevada, cuya presión es preferiblemente de al menos 1 bar de H<sub>2</sub>, al menos 5 bares de H<sub>2</sub>, al menos 10 bares de H<sub>2</sub>, al menos 20 bares, al menos 25 bares de H<sub>2</sub>, al menos 50 bares o al menos 100 bares de H<sub>2</sub>.

En una realización preferida, [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> se utiliza en combinación con (S)-Xyliphos en presencia de un aditivo, como yodo (I<sub>2</sub>) o HI. En una realización preferida adicional, [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> se utiliza en combinación con (R)-xilil-BINAP en presencia de un aditivo, como yodo (I<sub>2</sub>) o HI. Estos catalizadores/ligandos son especialmente preferidos si R es ciclohexilo, por ejemplo, en la preparación de praziquantel y sus precursores.

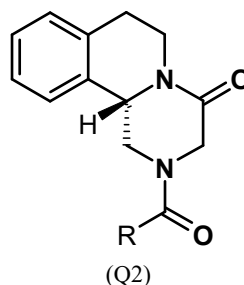
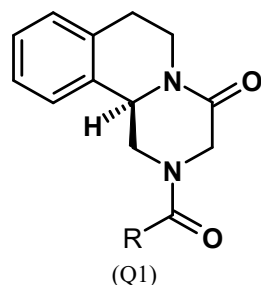
El uso de condiciones de reacción de hidrogenación de transferencia puede ser una alternativa posible para la reacción de hidrogenación asimétrica. Por ejemplo, una hidrogenación de transferencia del compuesto (Y) para obtener un compuesto (X1) con R = ciclohexilo puede usar (S,S)-Ts-DPEN RhCp\*Cl (que significa [N-[(1S,2S)-2-(amino-κN)-1,2-difeniletil]-4-metilbencenosulfonamidato-κN]cloro[(1,2,3,4,5,6-η)-1-metil-4-(1-metiletil)benceno]-rodio) y HCOOH, trietilamina 5/2 como reductor en exceso. Uso de las siguientes condiciones de reacción: aditivo KI (50 % molar), sin solvente, 40 °C, 0,1 mmol; carga de catalizador 100/1 S/C, 16 horas, que proporciona una conversión del 100 % con un exceso enantiomérico bastante modesto del 17 % de enantiómero (R) (compuesto X1 frente a X2).

En una realización alternativa, un compuesto según la fórmula (Y) puede someterse a una etapa de hidrogenación, en especial una etapa de hidrogenación no selectiva, para preparar una mezcla de los compuestos, en particular una mezcla racémica de compuestos según las fórmulas (X1) y (X2). Esta mezcla de compuestos puede utilizarse a continuación para preparar praziquantel racémico o análogos del mismo, o someterse a resolución quiral para preparar el respectivo compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido de fórmula (X1) o (X2).

Esta etapa de hidrogenación, en particular etapa de hidrogenación no estereoselectiva, puede llevarse a cabo usando cualquier proceso de reacción de hidrogenación convencional adecuado conocido, como aquellos procesos implicados en el uso de hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, como Pt-C o Pd-C.



En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según la fórmula (Q1) o la fórmula (Q2)



5

que comprende:

- (a) preparar (i) el compuesto ópticamente activo según la fórmula (X1) o (iii) la mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), en cuya mezcla el compuesto según la fórmula (X1) está presente en exceso, según el método de la presente invención, para la preparación del compuesto según la fórmula (Q1)

10

o

- (b) preparar (i) el compuesto ópticamente activo según la fórmula (X2) o (iii) la mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), en cuya mezcla el compuesto según la fórmula (X2) está presente en exceso, según el método de la presente invención, para la preparación del compuesto según la fórmula (Q2).

15

En los compuestos de fórmulas (Q1) y (Q2), R se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y opcionalmente arilo sustituido. Preferiblemente, R es el mismo en las fórmulas (X1) y (X2) como en las fórmulas (Q1) y (Q2). No obstante, es posible convertir un resto R en otro, por ejemplo intercambiando un grupo metilo por un grupo ciclohexilo, mientras que se mantiene la quiralidad por métodos conocidos en química orgánica (p. ej., Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry), en cuyo caso R en las fórmulas (Q1) y (Q2) puede denominarse R' para una mayor claridad.

20

Preferiblemente, el método de preparación del compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según la fórmula (Q1) o la fórmula (Q2) según se establece anteriormente comprende además

25

- (a) hacer reaccionar (i) el compuesto ópticamente activo según la fórmula (X1) o (iii) la mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), en cuya mezcla el compuesto según la fórmula (X1) está presente en exceso, con un compuesto Y-CO-CH<sub>2</sub>-X, donde Y es F, Cl o Br u -O-CO-alquilo y X es F, Cl o Br, más preferiblemente con cloruro de cloroacetilo (Cl-C(=O)-CH<sub>2</sub>Cl), para obtener el compuesto según la fórmula (Q1);

30

o

- (b) hacer reaccionar el compuesto ópticamente activo según la fórmula (X2) o (iii) la mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), en cuya mezcla el compuesto según la fórmula (X2) está presente en exceso, con un compuesto Y-CO-CH<sub>2</sub>-X, donde Y es F, Cl o Br u -O-CO-alquilo y X es F, Cl o Br, más preferiblemente con cloruro de cloroacetilo (Cl-C(=O)-CH<sub>2</sub>Cl), para obtener el compuesto según la fórmula (Q2).

35

En dicho método, R es el mismo en las fórmulas (X1) y (X2) y en las fórmulas (Q1) y (Q2).

40

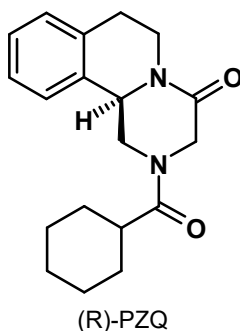
En el resto «-O-CO-alquilo», alquilo abarca un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono o cicloalquilo con un anillo de cuatro a seis átomos de C.

Como pone de manifiesto lo anterior, en la reacción del compuesto de fórmula (X1) o (X2) con el compuesto Y-CO-CH<sub>2</sub>-X, la estereoquímica/quiralidad se mantiene de modo que el producto resultante (Q1) o (Q2) tiene la misma configuración en el átomo C del anillo respectivo.

45

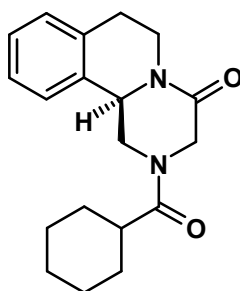
Más preferiblemente, por supuesto, los métodos anteriores se utilizan para la preparación de (R)-praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido:

50



5 en cuyo caso R es ciclohexilo en los compuestos según las fórmulas (X1) y (Q1) y en cuyo caso se emplean las etapas (a) respectivas. Por tanto, en una realización preferida, la presente invención proporciona un método de preparación de (R)-praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido que comprende el método descrito anteriormente para los compuestos (Q1) y (Q2), usando el compuesto ópticamente activo según la fórmula (X1) o (iii) la mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), en cuya mezcla el compuesto según la fórmula (X1) está presente en exceso y donde R es ciclohexilo en el compuesto según las fórmulas (X1) y (Q1).

10 Expresado de manera diferente, la presente invención proporciona un método de preparación de (R)-praziquantel enantioméricamente puro o al menos enantioméricamente enriquecido



15 que comprende:

preparar (i) el compuesto ópticamente activo según la fórmula (X1) o (iii) la mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), en cuya mezcla el compuesto según la fórmula (X1) está presente en exceso y donde R es ciclohexilo, según el método de la presente invención como se estableció anteriormente.

25 En analogía con lo que se estableció anteriormente, en realizaciones preferidas, el método de preparación de (R)-praziquantel comprende además hacer reaccionar (i) el compuesto ópticamente activo según la fórmula (X1) o (iii) la mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), en cuya mezcla el compuesto según la fórmula (X1) está presente en exceso, con un compuesto Y-CO-CH<sub>2</sub>-X, donde Y es F, Cl o Br u -O-CO-alquilo y X es F, Cl o Br, más preferiblemente con cloruro de cloroacetilo (Cl-C(=O)-CH<sub>2</sub>Cl), para obtener (R)-praziquantel enantioméricamente puro o al menos enantioméricamente enriquecido.

30 La reacción de ciclación utilizando Y-CO-CH<sub>2</sub>-X, y en particular cloruro de cloroacetilo (Cl-C(=O)-CH<sub>2</sub>Cl) como tal, es conocida en la técnica previa. Por ejemplo, la reacción se describe como un proceso en dos etapas en la conversión de una mezcla racémica de compuestos según las fórmulas (X1) y (X2) en praziquantel racémico en el documento DE 2504250. Previamente autores como Sergovskaya y Chernyak (1991), entre otros, han descrito un esquema de reacción que se inicia con un compuesto de fórmula (X1) e implica una reacción de una sola etapa con cloruro de cloroacetilo (Cl-C(=O)-CH<sub>2</sub>Cl), como reproducen Roszkowski, P. y cols. en Tetrahedron: Asymmetry 17 (2006) 1415-1419. Dicho esquema de reacción implica hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X1) con cloruro de cloroacetilo en las condiciones de Schotten-Baumann, como en una mezcla de diclorometano y NaOH al 50 % (ac.) en presencia de cloruro de TEBA (cloruro de benciltrietilamonio).

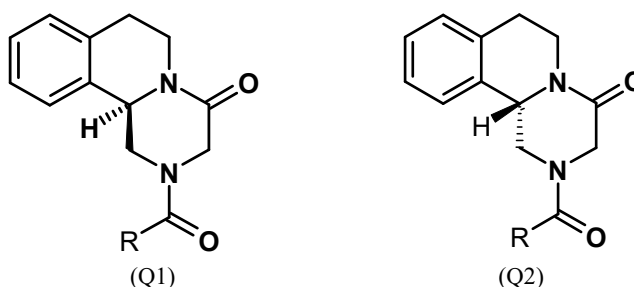
40 Mientras que la preparación de praziquantel, y en particular (R)-praziquantel, está en el centro de la presente invención, sus análogos se consideran igualmente útiles, bien por sí mismos como fármacos, o bien como compuestos intermedios de interés.

A los fines de la presente invención «enantioméricamente puro» significaría que un enantiómero está presente en una pureza enantiomérica de al menos el 95 % de ee y, preferiblemente, al menos el 98 % de ee, representando ee el exceso enantiomérico según la definición habitual:

$$ee = [(m_1 - m_2) / (m_1 + m_2)] * 100 \%$$

siendo  $m_1$  y  $m_2$  las masas de los enantiómeros 1 y 2, respectivamente. El término «enantioméricamente enriquecido», según se usa en este documento, se refiere a una mezcla de los dos enantiómeros, donde la relación de enantiómeros es más de 50:50 (que se corresponde con un ee >0 %), preferiblemente al menos 55:45 (ee ≥10 %), al menos de 60 a 40 (ee ≥20 %) o 70:30 (ee ≥40 %) u 80:20 (ee ≥60 %) o 90:10 (ee ≥80 %), pero menos de 97,5:2,5 (ee <95 %). En una «mezcla racémica», la relación enantiomérica es 50:50 y, por tanto, el exceso enantiomérico ee es igual a cero. El término «mezcla de enantiómeros» incluye mezclas racémicas, así como mezclas de cualquier otra relación o enantiómeros entre 50:50 y <100:0.

En una alternativa preferida, la presente invención proporciona un método de preparación de un compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según la fórmula (Q1) o la fórmula (Q2)



que comprende preparar una mezcla de compuestos según la fórmula (X1) o la fórmula (X2) según el método de la presente invención, es decir, empezando a partir del compuesto Y, separar el compuesto según la fórmula (X1) del compuesto según la fórmula (X2), y hacer reaccionar

(a) el compuesto según la fórmula (X1) con un compuesto Y-CO-CH<sub>2</sub>-X, donde Y es F, Cl o Br u -O-CO-alquilo y X es F, Cl o Br, más preferiblemente con cloruro de cloroacetilo (Cl-C(=O)-CH<sub>2</sub>Cl), para obtener el compuesto enantioméricamente puro o al menos enantioméricamente enriquecido según la fórmula (Q1);

o

(b) el compuesto según la fórmula (X2) con un compuesto Y-CO-CH<sub>2</sub>-X, donde Y es F, Cl o Br u -O-CO-alquilo y X es F, Cl o Br, más preferiblemente con cloruro de cloroacetilo (Cl-C(=O)-CH<sub>2</sub>Cl), para obtener el compuesto enantioméricamente puro o al menos enantioméricamente enriquecido según la fórmula (Q2).

Por tanto, en una realización alternativa, un método de preparación de (R)-praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido comprende:

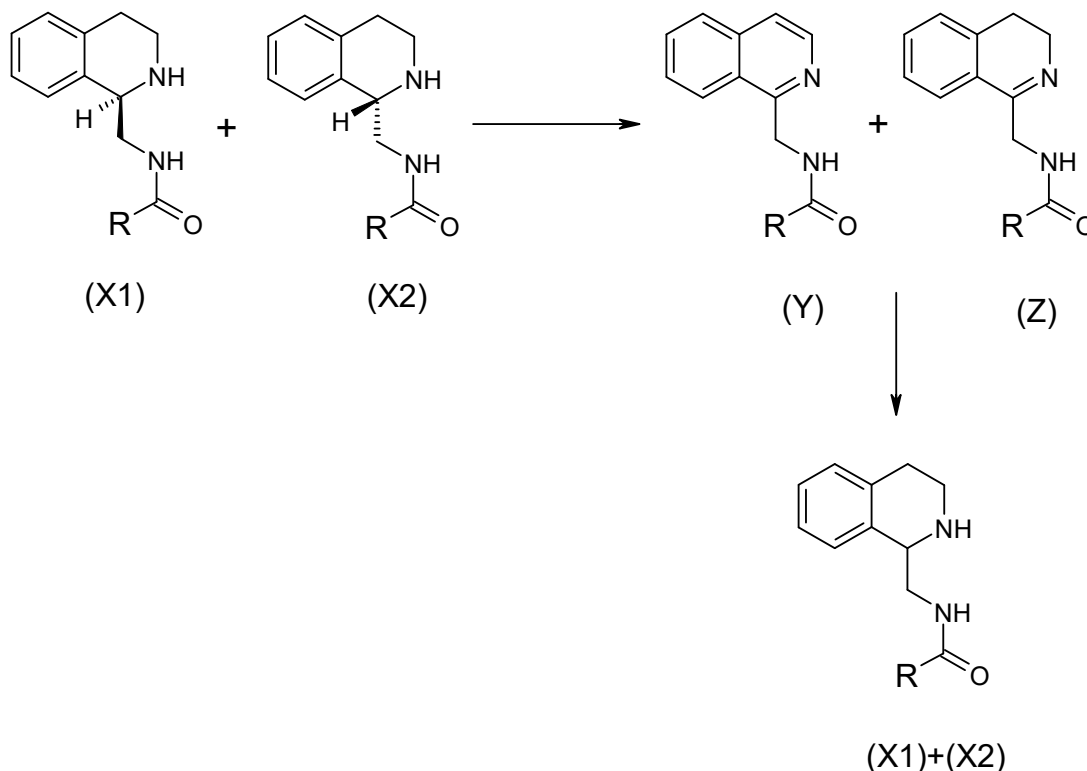
preparar una mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), donde R es ciclohexilo, según el método de la invención como se estableció anteriormente, separar el compuesto según la fórmula (X1) del compuesto según la fórmula (X2),

y hacer reaccionar el compuesto según la fórmula (X1) con Y-CO-CH<sub>2</sub>-X, con X e Y como anteriormente, más preferiblemente cloruro de cloroacetilo (Cl-C(=O)-CH<sub>2</sub>Cl) para obtener (R)-praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido.

La separación del compuesto según la fórmula (X1) del compuesto según la fórmula (X2) o viceversa, puede implicar cualquier método conocido adecuado de resolución quiral, por ejemplo resolución quiral mediante formación de sal diastereomérica o cromatografía quiral. La formación de la sal diastereomérica puede implicar ácidos ópticamente activos adecuados conocidos como las formas (+) y (-) del ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dipivaloiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácido 2-fenil-butanoico, ácido alcanfórico, ácido β-alcanforsulfónico, ácido dinitrodifénico o ácido quínico. A continuación, las sales diastereoméricas se cristalizan a partir de un solvente adecuado, como etanol, y el enantiómero deseado se aísla tras la liberación de la sal diastereomérica en condiciones adecuadas, como condiciones básicas o ácidas, y extracción típicamente con un solvente adecuado, como diclorometano o cloroformo.

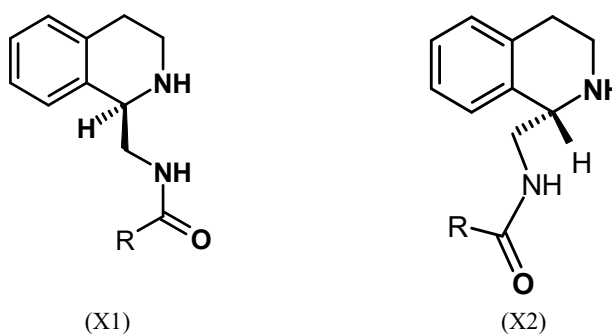
Un ejemplo preferido de separación de los compuestos de fórmulas (X1) y (X2) para obtener el compuesto (X1) en forma enantioméricamente pura o enantioméricamente enriquecida es la resolución quiral mediante la formación de una sal diastereomérica, preferiblemente con ácido D-(-)-tartárico, preferiblemente en combinación con la cristalización a partir de etanol. La sal diastereomérica típicamente se libera en condiciones básicas, por ejemplo, usando hidróxido de sodio, seguido de la extracción, por ejemplo, con diclorometano, y evaporación al vacío.

Es posible reciclar el resto de la separación quiral, es decir, el enantiómero no deseado, posiblemente mezclado con algunos de los enantiómeros deseados, mediante deshidrogenación y posterior hidrogenación, como se muestra mediante el siguiente esquema de reacción, que representa un aspecto adicional de la presente invención:



Los compuestos de fórmulas (X1) y (X2) se someten a una etapa de deshidrogenación, por ejemplo usando etileno y Pd-C como catalizador, para obtener una mezcla del compuesto (Y) y su derivado deshidrogenado (Z). Dicha mezcla puede someterse a continuación a una reacción de hidrogenación, como una reacción de hidrogenación no selectiva, por ejemplo, usando hidrógeno y Pt-C como catalizador, como se mencionó anteriormente, para obtener una mezcla, típicamente una mezcla racémica, de compuestos de fórmulas (X1) y (X2), que puede someterse a otra etapa de resolución quiral, por ejemplo.

Por consiguiente, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para la preparación de una mezcla de un compuesto ópticamente activo según la fórmula (X1) y un compuesto ópticamente activo según la fórmula (X2):



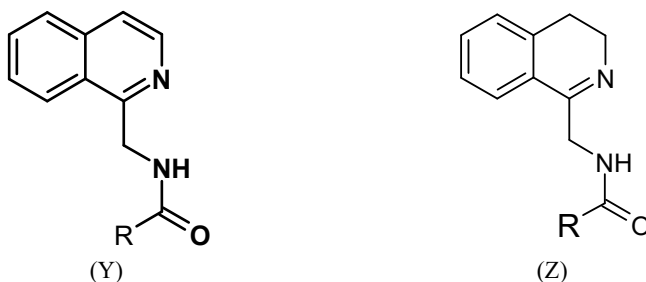
o sus sales,

donde en la fórmula (X1) y la fórmula (X2), R se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

5 donde los compuestos o sus sales se presentan en dicha mezcla en una primera relación de RM1 = X1:X2, que está en el intervalo de 0,8 a 1,2, preferiblemente de 0,9 a 1,1 y más preferiblemente 1;

que comprende las etapas de:

10 (a) deshidrogenar una mezcla de compuestos según las fórmulas (X1) y (X2), donde los compuestos están presentes en dicha mezcla en una segunda relación RM2 = X1:X2, que es menor de 0,8 o mayor de 1,2 para producir una mezcla de compuestos según la siguiente fórmula (Y) y fórmula (Z)



o sus sales

15 (b) hidrogenar dicha mezcla de compuestos según la fórmula (Y) y la fórmula (Z) o sus sales para obtener la mezcla de compuestos de fórmulas (X1) y (X2) o sus sales en la primera relación RM1.

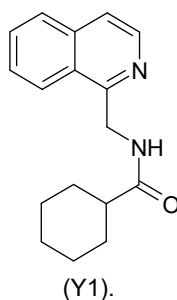
20 Como se muestra a partir de las relaciones de los compuestos de fórmulas (X1) y (X2), el objetivo de dicha reacción es disminuir la cantidad de compuesto no deseado, estando el compuesto de fórmula (X1) o (X2) en una mezcla, y llegar idealmente a una mezcla racémica, que tiene una cantidad más favorable del compuesto deseada y puede, por tanto, ser más adecuado someterlo a una etapa (adicional) de resolución quiral.

25 Típicamente, la mezcla de compuestos según las fórmulas (X1) y (X2) o sus sales en la segunda relación RM2 será el resto no deseado de una resolución quiral, es decir dicha mezcla se prepararía a continuación mediante la separación de una mezcla de compuestos según las fórmulas (X1) y (X2) como producto o producto secundario. Menos típicamente, la mezcla de compuestos según las fórmulas (X1) y (X2) o sus sales en la segunda relación RM2 puede ser el resultado de una etapa de hidrogenación asimétrica de un compuesto según la fórmula (Y) de acuerdo con el método según la invención, especialmente si dicha hidrogenación asimétrica lleva a un exceso de enantiómero no deseado.

35 La sal puede ser cualquier forma de sal del compuesto que pueda ser adecuada para someterla a una etapa de deshidrogenación e hidrogenación. Si la mezcla inicial es el resultado, o el resto, de una etapa de resolución quiral, la sal puede ser una sal diastereomérica, es decir, una sal del compuesto respectivo con un contraión diastereomérico.

Las dos etapas pueden llevarse a cabo sin aislamiento de productos intermedios. En la alternativa, es posible aislar los productos intermedios, es decir, los compuestos de fórmulas (Y) y (Z).

40 Según un aspecto adicional, en la presente invención se describe un compuesto según la siguiente fórmula (Y1)

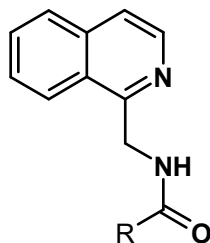


45 Este compuesto se contempla como un compuesto intermedio clave en las síntesis de la presente invención y, en particular, permite la preparación de (R)-praziquantel de manera estereoselectiva.

Por tanto, en la presente invención se describe el uso de un compuesto de fórmula (Y1) para la preparación de (R)-praziquantel o, expresado de manera diferente, un método para la preparación de (R)-praziquantel usando el compuesto (Y1) como compuesto de partida o intermedio.

5

Más en general, en la presente invención además se describe el uso de compuestos de fórmula (Y)



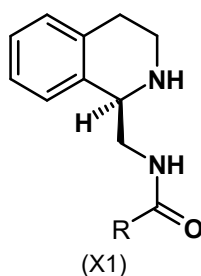
10

(Y)

para la preparación de

(i) un compuesto ópticamente activo según la siguiente fórmula (X1)

15

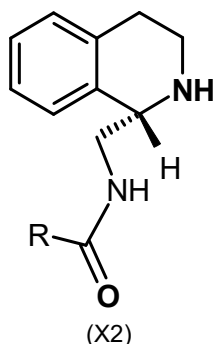


(X1)

o

20

(ii) un compuesto ópticamente activo según la siguiente fórmula (X2)



(X2)

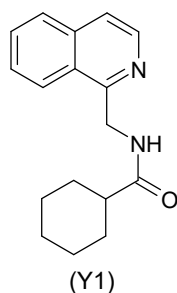
25

o

(iii) una mezcla de los dos,

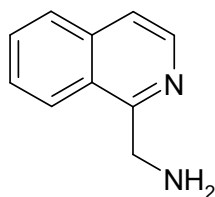
30 con R (en (Y) así como en (X1) y (X2)) seleccionándose entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y opcionalmente arilo sustituido, más preferiblemente ciclohexilo.

En la presente invención además se describe un método de preparación de un compuesto de fórmula (Y1)



que comprende hacer reaccionar [(isoquinolin-1-il)-metil]-amina

5



con un agente de acilación a base de ácido ciclohexano carboxílico. Existen diferente maneras de acoplamiento del derivado carboxiciclohexano con la amina, por ejemplo, mediante la formación y aislamiento de un agente de acilación intermedio, a continuación aminólisis; formación de un agente de acilación reactivo en una etapa independiente, seguido del tratamiento inmediato con la amina; o generación del agente de acilación *in situ* a partir del ácido ciclohexano carboxílico en presencia de la amina, mediante la adición de un agente de activación o de acoplamiento.

10

El agente de acilación a base de ácido ciclohexano carboxílico puede ser, por ejemplo, ácido ciclohexano carboxílico en presencia de un agente de activación o acoplamiento, o un derivado del ácido ciclohexano carboxílico preferiblemente seleccionado a partir de cloruro del ácido ciclohexano carboxílico, anhídrido del ácido ciclohexano carboxílico y mezcla de anhídrido del ácido ciclohexano carboxílico y ácido pivalico.

15

La mezcla de anhídrido del ácido ciclohexano carboxílico y ácido pivalico puede prepararse *in situ*, por ejemplo, a partir del ácido ciclohexano carboxílico y pivaloilcloruro en presencia de una amina terciaria como base. La reacción con el ácido ciclohexano carboxílico en sí implica el uso de un agente de activación, de acoplamiento o ambos. La formación de amidas de partida a partir de aminas está bien establecida. Ejemplos adicionales de reactivos o condiciones de reacción adecuadas, incluyendo agentes y activadores de condensación, pueden encontrarse en Montalbette C.A.G.N. y cols., «*Amide bond formation and peptide coupling*», Tetrahedron 61 (2005) págs. 10827-10852.

20

La reacción con cloruro del ácido ciclohexano carboxílico es la preferida y preferiblemente se lleva a cabo en condiciones básicas, por ejemplo en un sistema de solvente que comprende THF y una solución acuosa básica, por ejemplo una solución acuosa de NaOH. Entre otros solventes adecuados se incluyen DCM, dioxano, tolueno y metil-*terc*-butil-éter, por ejemplo.

30

En general, los materiales de partida para la preparación de compuestos de la presente invención, así como los catalizadores pueden prepararse mediante métodos como los que se describen en los siguientes ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, según se describe en la literatura sobre química orgánica sintética (p. ej., Houben-Weil, Methods of Organic Chemistry) y conocidos por el experto en la materia, o pueden obtenerse en el mercado.

35

Los compuestos y los procesos de la presente invención se ilustran con los siguientes ejemplos, que no deben considerarse como limitantes de la presente invención. Siempre que no se indique otra cosa, las variables, si las hubiera, tendrán el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

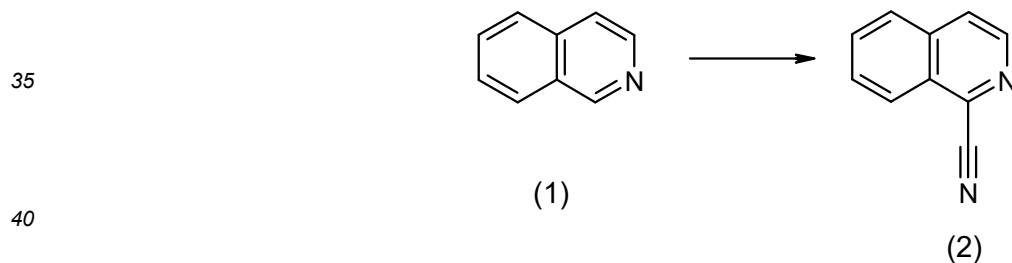
#### 40 Abreviaturas:

ee	Acceso enantiomérico
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
J	Constante de acoplamiento
45 m	Multiplete
ml	Mililitro
pf	Punto de fusión
EM	Espectrometría de masas
(S)-PZQ	(S)-Praziquantel

	(R)-PZQ	(R)-Praziquantel
	TA	Temperatura ambiente
	Temp.	Temperatura
	[S]	Concentración de sustrato
5	S	Sustrato
	C	Catalizador
	s	Singlete
	t	Triplete
	THF	Tetrahidrofurano
10	[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub>	Dímero de cloruro de iridio ciclooctadieno
	3,5-Me <sub>2</sub> -Ph	3,5-Dimetilfenilo (Xililo)
	Ph	fenilo
	t-Bu	<i>Terc</i> -butilo
	3,5-F-Ph	3,5-Difluorofenilo
15	Me <sub>2</sub> -Ph	Dimetilfenilo (Xililo)
	Me	Metilo
	Et	Etilo
	iPr	Isopropilo
	Bn	Bencilo
20	c-Hex	Ciclohexilo
	TEBAC	Cloruro de benciltrietilamonio
	Me-THF	2-Metiltetrahidrofurano
	IPA	Alcohol isopropílico
	DCE	Dicloroetano
25	DCM	Diclorometano
	EtOAc	Acetato de etilo

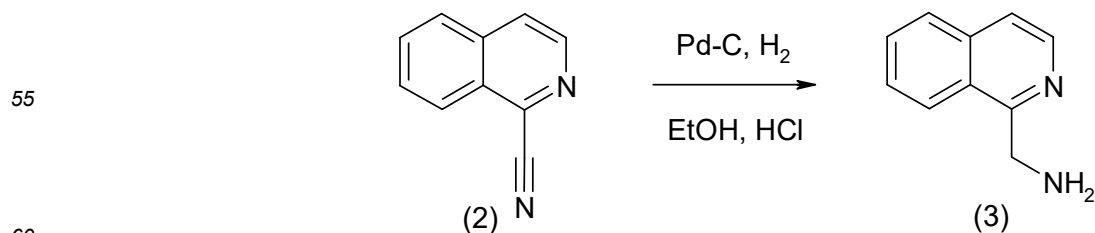
### EJEMPLO 1: Síntesis de (R)-praziquantel: VÍA 1

#### 30 Etapa 1: Preparación de isoquinaldonitrilo (2)



45 El isoquinaldonitrilo (2) está disponible en el mercado y puede prepararse a partir de isoquinolina (1) según procedimientos publicados, como el siguiente: J.M.Wefer, A.Catala, F.D.Popp, Chem. Ind. (Londres) 1965, 140-141; J.M.Wefer, A.Catala, F.D.Popp, J. Org. Chem. 1965, 30, 3075-3077; M.D. Rozwadowska, D.Brozda, Can. J. Chem. 1980, 58, 1239-1242 and D.L.Boger, C.E.Brotherton, J.S.Panek, D.Yohannes, J. Org. Chem. 1984, 49, 4056-4058.

#### 50 Etapa 2: Preparación de [(isoquinolin-1-il)-metil]-amina (3)



Se disuelven 18 g (0,117 mol) de isoquinaldonitrilo (2) en etanol (250 g) y 18,6 g de ácido clorhídrico (32 %) con agitación a temperatura ambiente. Tras la adición de 7,8 g de paladio húmedo sobre carbón activado (5 %), se aplica presión atmosférica de hidrógeno durante 17 h. Posteriormente, la mezcla resultante se filtra sobre celite y el filtrado



se concentra al vacío. A continuación el residuo se disuelve en una mezcla bifásica de diclorometano (150 g) y solución acuosa de NaOH al 32 % (55 g). Se separan las fases y la capa acuosa se extrae tres veces con diclorometano (200 g). Las capas orgánicas combinadas se evaporan finalmente para obtener [(isoquinolin-1-il)-metil]-amina (3) como un sólido de color marrón claro (20,4 g, rendimiento del 90 %).

5

#### Caracterización de [(isoquinolin-1-il)-metil]-amina:

$C_{10}H_{10}N_2$  (158,20  $g \cdot mol^{-1}$ ), pf. 211-212 °C

RMN  $^1H$  (DMSO  $d_6$ ): 8,47 (d,  $J=5Hz$ ,  $1H_{arom}$ ), 8,26 (d,  $J=8Hz$ ,  $1H_{arom}$ ), 7,96 (d,  $J=8Hz$ ,  $1H_{arom}$ ), 7,77 (t,  $J=6Hz$ ,  $1H_{arom}$ ), 7,71 (d,  $J=5Hz$ ,  $1H_{arom}$ ), 7,67 (t,  $J=6Hz$ ,  $1H_{arom}$ ), 4,39 (s, 2H), 2,70 (sa,  $NH_2$ )

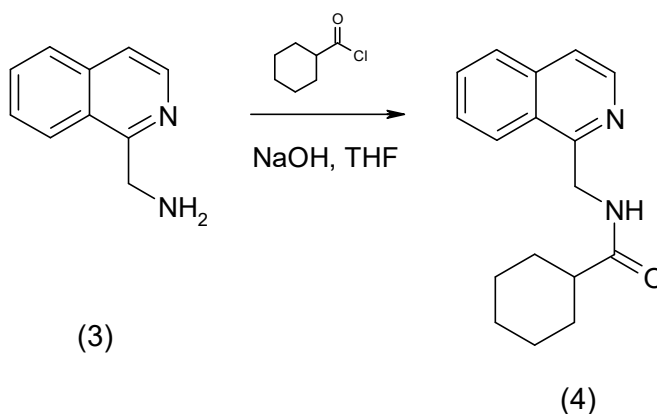
10

#### Etapa 3: Preparación de la amida del ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclohexano carboxílico (4)

15

20

25



Se disuelven 58,9 g (0,372 mol) de [(isoquinolin-1-il)-metil]-amina (3) en THF (250 g) en agitación a temperatura ambiente. Se añaden 51,2 g (0,410 mol) de solución acuosa de NaOH al 32 % y agua (150 g). La mezcla se enfría a 10 °C antes de la adición gota a gota de una solución de 60 g (0,410 mol) de cloruro del ácido ciclohexano carboxílico en THF (50 g) durante 2,5 h a 10-15 °C. La mezcla bifásica resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h antes de la adición de HCl 2 N (191 g). Se añaden 300 g de metil-THF y 350 g de agua para permitir la separación de fases, se separa la capa acuosa y la fase orgánica se extrae dos veces con HCl 1 N (190 g). Las fases acuosas se combinan, se lavan con metil-THF (200 g) y, a continuación, se neutralizan con solución acuosa de NaOH al 32 % (106 g). Se añaden metil-THF (200 g), se separan las fases, la fase acuosa se extrae dos veces con metil-THF (200 g), las fases orgánicas combinadas se evaporan finalmente y el residuo sólido sin procesar se recrystaliza a partir de acetato de etilo para obtener la amida del ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclohexano carboxílico (4) como un sólido de color blanco a amarillo claro tras su secado (69,9 g; rendimiento del 70 %). Puede aislarse una segunda tanda de cristales mediante la recrystalización del residuo de solución madre a partir de acetato de etilo (15 g; rendimiento total del 85 %).

45

#### Caracterización de la amida del ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclohexano carboxílico:

$C_{17}H_{20}N_2O$  (268,36  $g \cdot mol^{-1}$ ), pf. 126-128 °C

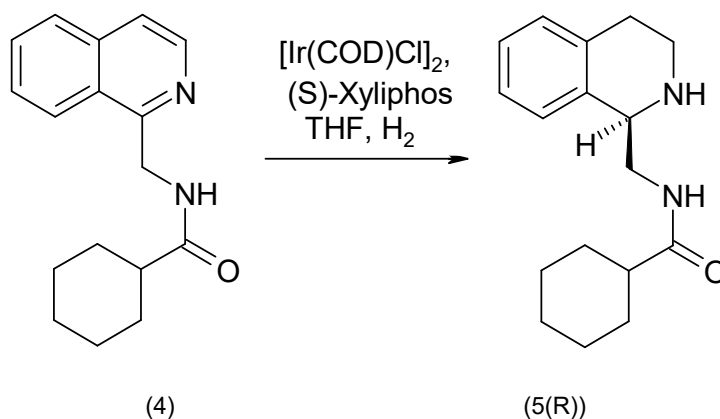
RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 8,44 (d,  $J=6Hz$ ,  $1H_{arom}$ ), 8,12 (ddd,  $J=9Hz$ ,  $J=3Hz$ ,  $J=0,5Hz$ ,  $1H_{arom}$ ), 7,85 (dt,  $J=9Hz$ ,  $J=0,5Hz$ ,  $1H_{arom}$ ), 7,59-7,75 (m,  $3H_{arom}$ ), 7,55 (sa, NH), 5,06 (d,  $J=6Hz$ , 2H), 2,31 (tt,  $J=9Hz$ ,  $J=3Hz$ , 1H), 1,96-2,03 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,67-1,73 (m, 1H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,22-1,39 (m, 3H)

50

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ): 176,2 (s,  $1C=O$ ), 154,8 (s,  $1C_{arom}$ ), 140,9 (s,  $1C_{arom}$ ), 136,0 (s,  $1C_{arom}$ ), 130,4 (s,  $1C_{arom}$ ), 127,8 (s,  $1C_{arom}$ ), 127,3 (s,  $1C_{arom}$ ), 125,9 (s,  $1C_{arom}$ ), 123,9 (s,  $1C_{arom}$ ), 120,4 (s,  $1C_{arom}$ ), 45,6 (s, CH), 41,9 (s,  $1CH_2$ ), 29,8 (s,  $2CH_2$ ), 25,9 (s,  $3CH_2$ )

55

EM (EI), m/z (%): 268 (19) [M], 250 (18), 221 (10), 195 (19), 185 (27), 182 (15), 157 (100), 142 (36), 130 (11), 115 (28), 77 (4)

**Etapla 4: Preparación de la amida del ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano carboxílico (5(R))**

5

10

15

Se mezclan 11,51 mg (0,019 mmol) de precursor del catalizador  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  y 26,17 mg (0,041 mmol) de (S)-Xyliphos y se disuelven en THF (5 g) en una caja de manipulación con guantes inertizada. Se disuelven 0,2 g (0,75 mmol) de amida del ácido N-(1-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclohexano carboxílico (4) en THF (25 g) en un autoclave bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añade la solución de catalizador con una jeringa al autoclave antes de aplicar una presión de hidrógeno de 100 bares y se calienta hasta 75 °C. La presión se eleva a 110 bares durante el tiempo de reacción de 24 h lo que permite una conversión del 56 % al compuesto objetivo amida del ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano carboxílico (5(R)), que también se denomina en este documento (R)-PZQ-carboxamida, con una enantioselectividad de ee = 64 %. La mezcla de reacción puede finalmente evaporarse, purificarse a través de cromatografía y finalmente cristalizarse a partir de n-heptano/etanol para mejorar el ee de (R)-PZQ-carboxamida (5(R)) hasta el 96 %.

**Caracterización de la amida del ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico:**

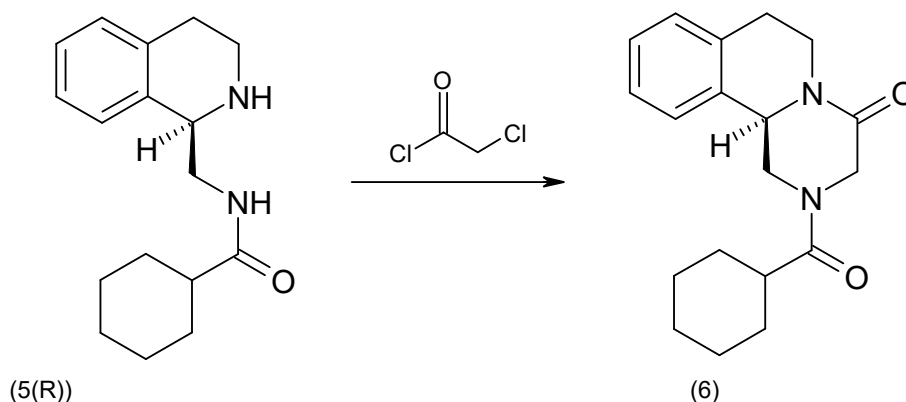
20

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$  (272,39 g·mol<sup>-1</sup>), pf. 110-112 °C

Los datos de RMN coincidían completamente con los datos del racemato (véase a continuación).

**Etapla 5: Preparación de (R)-praziquantel**

25



30

35

(R)-praziquantel ((R)-PZQ) (6) puede prepararse a partir de amida del ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexanocarboxílico (5(R)) ((R)-PZQ-carboxamida) mediante ciclación con cloruro de cloroacetilo según procedimientos conocidos, como el procedimiento descrito por Sergovskaya y Chernyak (1991), como reprodujeron Roszkowski, P. y cols. en Tetrahedron: Asymmetry 17 (2006) 1415-1419: A una solución en agitación de amina (1R)-7 [en el caso actual (5(R))] (110 mg; 0,39 mmol) en 1,0 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se añadió una solución de NaOH al 50 % (0,12 ml; 1,33 mmol), seguido de la adición de una solución de cloruro de cloroacetilo (0,034 ml; 0,43 mmol) en 0,15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de 0,5 h, se añadió TEBAAC (9 mg; 0,04 mmol) y la mezcla se calentó y agitó durante 2 h a reflujo. Tras este tiempo, se añadió una porción de 3 ml de agua y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 3 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 × 2 ml), HCl al 5 % (2 ml), de nuevo agua (2 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Tras la evaporación del solvente, el residuo se purificó con cromatografía en columna sobre gel de sílice usando cloroformo/metanol 0-0,3 % de MeOH como sistema solvente para obtener 93 mg (77 %) de (1R)-(-)-8 [en el caso actual (R)-PZQ].

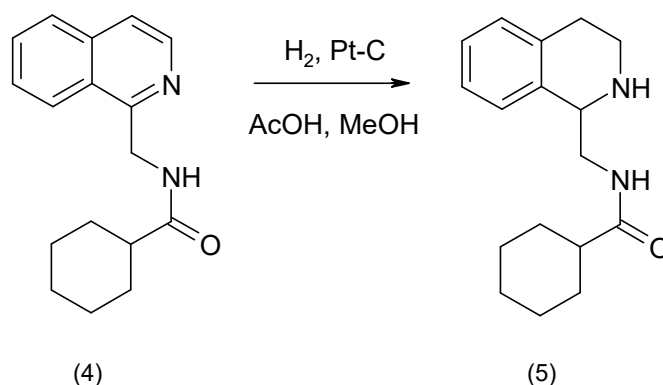
**Caracterización de (R)-PZQ:**

$C_{19}H_{24}N_2O_2$  ( $312,42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), pf. 110-111 °C

Datos analíticos ya conocidos y descritos.

**EJEMPLO 2: Síntesis de (R)-praziquantel: VÍA 2**

Las **etapas 1 a 3** de la preparación de la amida del ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclohexano carboxílico (4) son las mismas que las de la VÍA 1.

**Etapas 4: Preparación de la amida del ácido N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclohexanocarboxílico (5)**

Se disuelven 21 g (0,078 mol) de amida del ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclohexano carboxílico (4) en metanol (MeOH; 145 g) en ácido acético glacial (AcOH; 2,18 g; 0,036 mol) en agitación a temperatura ambiente. Tras la adición de 11,8 g de platino húmedo sobre carbón activado (5 %) (Pt-C), se aplica una presión de hidrógeno ( $H_2$ ) de 2,6 bares y una temperatura de 35 °C durante 16 h, la mezcla se filtra posteriormente sobre celite y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se recoge en diclorometano (200 g), se lava con NaOH (5 %) hasta alcanzar un pH de 12-13. Tras la separación de las fases, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (90 g), las fases orgánicas combinadas se lavan tres veces con agua (75 g) hasta alcanzar un pH de 7 y, finalmente, se evapora. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo obteniéndose una mezcla racémica de amida del ácido N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclohexano carboxílico (5) como cristales de color amarillo claro (14,5 g; rendimiento del 68 %).

**Caracterización de la amida del ácido N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclohexano-carboxílico:**

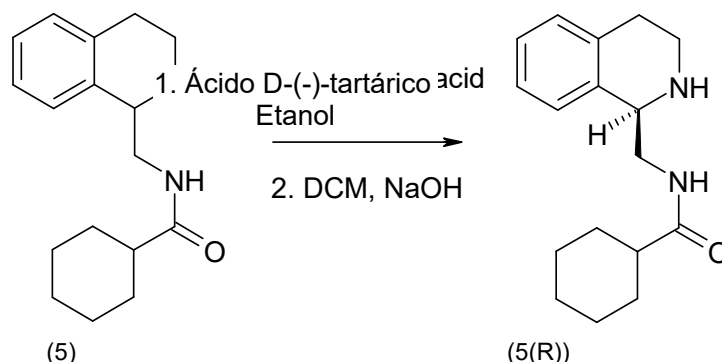
$C_{17}H_{24}N_2O$  ( $272,39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), pf. 106-108 °C

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 7,12-7,03 (m,  $3H_{arom}$ ), 7,03-6,93 (m,  $1H_{arom}$ ), 6,27 (t,  $J=6\text{Hz}$ , NH), 3,97 (dd,  $J=9\text{Hz}$ ,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,78-1,53 (m, 5H), 1,41-1,25 (m, 2H), 1,25-1,07 (m, 3H)

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ): 176,4 (s,  $1C=O$ ), 136,0 (s,  $1C_{arom}$ ), 135,4 (s,  $1C_{arom}$ ), 129,3 (s,  $1C_{arom}$ ), 126,5 (s,  $1C_{arom}$ ), 126,4 (s,  $1C_{arom}$ ), 126,1 (s,  $1C_{arom}$ ), 55,0 (s,  $1CHN$ ), 45,5 (s,  $1CH$ ), 43,3 (s,  $1CH_2$ ), 39,8 (s,  $1CH_2$ ), 29,7 (s,  $2CH_2$ ), 29,6 (s,  $1CH_2$ ), 25,7 (s,  $3CH_2$ )

EM (EI), m/z (%): 273 (100)  $[M+H]^+$

**Etapa 5: Resolución quiral de la amida del ácido racémico N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclohexano carboxílico (5)**



5

La amida del ácido N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclohexano carboxílico (5) racémica puede resolverse mediante la formación y cristalización de sales diastereoméricas con ácido D-(-)-tartárico a partir de etanol. Tras la liberación de la sal diastereomérica en condiciones básicas (NaOH), extracciones con diclorometano y evaporación al vacío se obtiene la amida del ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano carboxílico (5(R)) como un sólido de color blanco con un rendimiento del 60 % y ee del 96 %.

10

Un procedimiento adicional adecuado se describe, por ejemplo, en el documento DE2504250 (ejemplo 91): se añade una solución de 16,5 g de ácido (D)-(-)-tartárico en 300 ml de metanol a una solución de 21,7 g de amida del ácido N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclohexanocarboxílico racémico (preparado de manera diferente en DE2504250) en 300 ml de metanol. El solvente se elimina mediante destilación, y el residuo se recristaliza a partir de etanol hasta que el punto de fusión haya aumentado a aproximadamente 207 °C. La sal se disuelve en agua, la solución se alcaliniza y, a continuación, se extrae con cloroformo o diclorometano. Tras secar sobre sulfato de magnesio y eliminación del solvente mediante destilación, se obtiene la amida del ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano carboxílico (5(R)).

15

20

**Caracterización de la amida del ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano-carboxílico:**

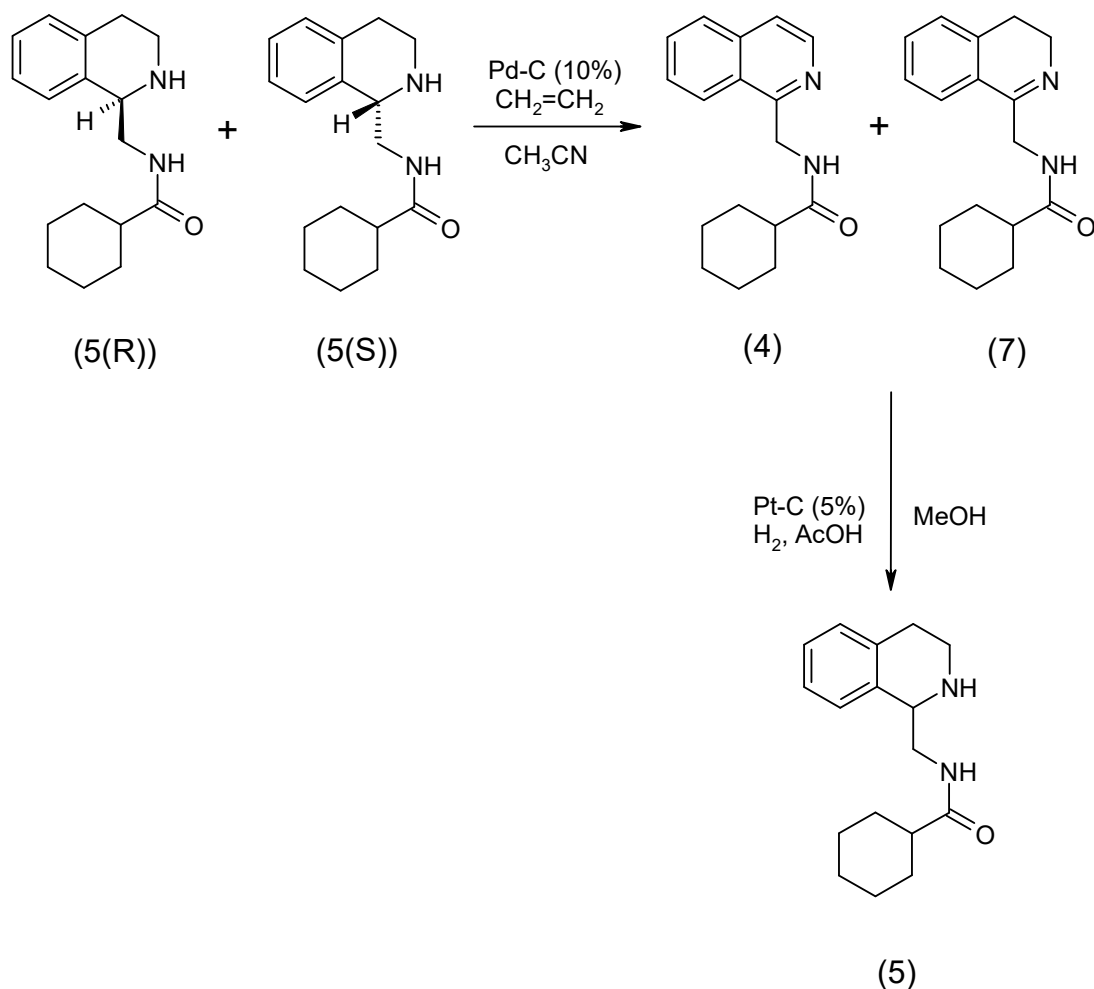
$C_{17}H_{24}N_2O$  (272,39 g·mol<sup>-1</sup>), pf. 110-112 °C

25

**Etapa 6 (opcional): Reciclaje de la amida del ácido [(S)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano-carboxílico**

La amida del ácido [(S)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano-carboxílico o mezclas de amida del ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano-carboxílico y [(S)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano-carboxílico con un exceso de compuesto configurado en (S) puede reciclarse mediante deshidrogenación y rehidrogenación para producir una mezcla racémica de los compuestos para una resolución quiral adicional del siguiente modo:

30



5 La solución madre y de lavado de la etapa 5 de resolución quiral descrita anteriormente se evapora y se trata con diclorometano e hidróxido de sodio acuoso. Tras las extracciones de la capa acuosa con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se evaporan al vacío para obtener una mezcla de amida del ácido [(S)-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano-carboxílico y algo de amida del ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano-carboxílico residual.

10 Se disuelven 5 g (0,018 mol) del residuo de evaporación en acetonitrilo (30 g) y se añaden 2,5 g de Pd-C (10 %) antes de aplicar una presión de etileno de 10 bares, y calentar posteriormente hasta 100 °C durante 18 h, mientras que la presión interna en el autoclave alcanza un máximo de 20 bares. La mezcla se filtra finalmente sobre celite, se lava en catalizador con acetonitrilo caliente y el filtrado resultante se concentra al vacío para obtener 4,5 g de un sólido de color marrón claro que contiene una mezcla de amida del ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclohexano carboxílico (4) (53,6 %) y su derivado deshidrogenado (7) (44,3 %).

15 La mezcla residual se utiliza directamente para la hidrogenación y se disuelve en metanol (63 g) y ácido acético (0,178 g; 0,003 mol). Tras la adición de 1,8 g (0,008 mol) de platino húmedo sobre carbón activado (5 %), se aplica una presión de hidrógeno de 2,8 bares y una temperatura de 36 °C durante 7 h, la mezcla se filtra posteriormente sobre celite y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se recoge en diclorometano (40 g), se lava con NaOH (5 %) hasta alcanzar un pH de 12-13. Tras la separación de las fases, la capa acuosa se extrae con diclorometano (20 g), las fases orgánicas combinadas se lavan tres veces con agua (30 g) hasta alcanzar un pH de 7 y, finalmente, se evapora. El residuo se recristaliza a partir de acetato de etilo obteniéndose la amida del ácido 1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano-carboxílico como cristales de color amarillo claro (2,92 g; rendimiento del 65 %). Este material puede utilizarse posteriormente en una etapa adicional de resolución quiral.

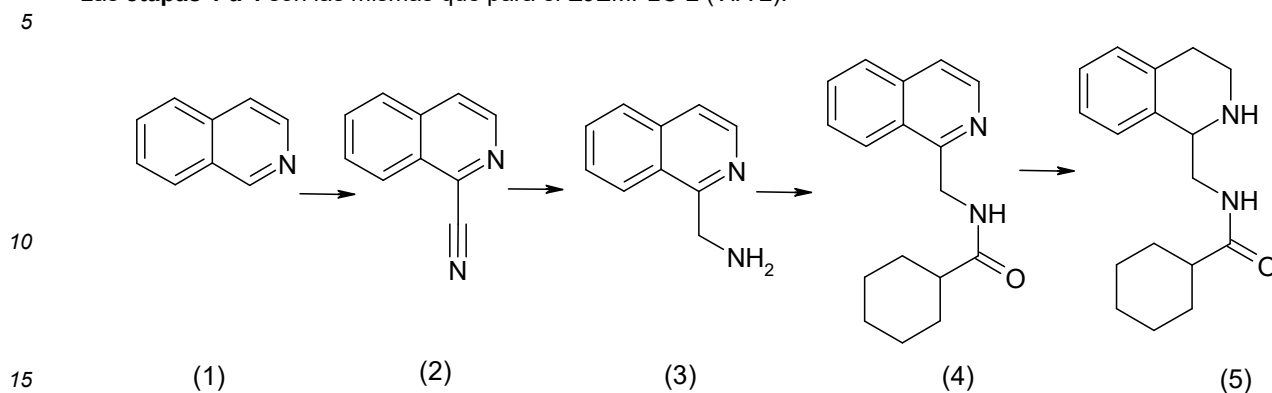
25

#### **Etapas 7: Preparación de (R)-praziquantel**

(R)-Praziquantel ((R)-PZQ) (6) puede prepararse a partir de la amida del ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano-carboxílico como se ha descrito en la etapa 5 del EJEMPLO 1.

**EJEMPLO 3: Síntesis de praziquantel racémico (compuesto de referencia)**

Las etapas 1 a 4 son las mismas que para el EJEMPLO 2 (VÍA 2):

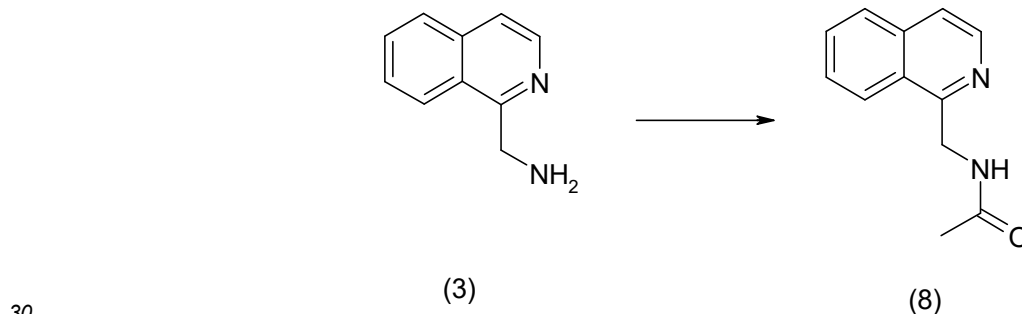
**Etapas 5: Preparación de praziquantel racémico**

20 El praziquantel (PZQ) racémico se prepara a partir de la amida del ácido 1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano-carboxílico racémica de la misma forma que en la etapa 5 del EJEMPLO 1.

**EJEMPLO 4: Síntesis de la amida del ácido [(S)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano carboxílico**

25

Las etapas 1 y 2 son las mismas que las etapas 1 y 2 de los EJEMPLO 1 a 3.

**Etapas 3: Preparación de N-isoquinolin-1-il-metil-acetamida**

35 N-isoquinolin-1-il-metil-acetamida (8) se sintetiza haciendo reaccionar [(isoquinolin-1-il)-metil]-amina (3) con ácido acético-cloruro de forma análoga a la preparación de la amida del ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclohexano carboxílico (4) (etapa 3 del EJEMPLO 1).

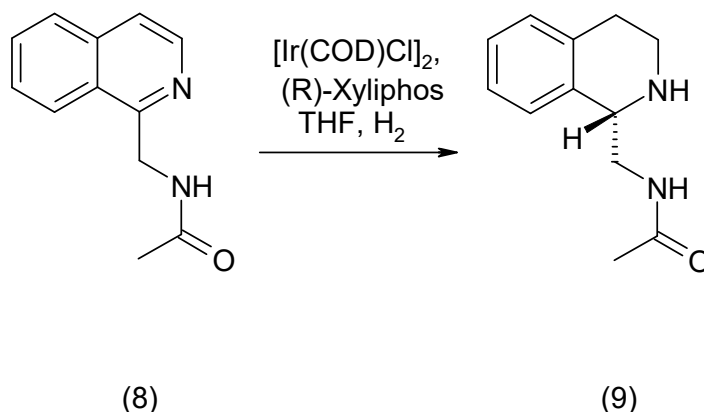
**Caracterización de N-isoquinolin-1-il-metil-acetamida:**

$C_{12}H_{12}N_2O$  (200,24  $g \cdot mol^{-1}$ ), pf. 127,5-130,5 °C

40 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): 8,41 (d,  $J=6Hz$ ,  $1H_{arom}$ ), 8,10 (ddd,  $J=9Hz$ ,  $J=3Hz$ ,  $J=0,5Hz$ ,  $1H_{arom}$ ), 7,84 (dt,  $J=9Hz$ ,  $J=0,5Hz$ ,  $1H_{arom}$ ), 7,58-7,75 (m,  $3H_{arom}$ ), 7,55 (sa, NH), 5,05 (d,  $J=6Hz$ , 2H), 2,16 (s, 3H)

RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ): 170,2 (s,  $1C=O$ ), 154,4 (s,  $1C_{arom}$ ), 140,8 (s,  $1C_{arom}$ ), 135,9 (s,  $1C_{arom}$ ), 130,4 (s,  $1C_{arom}$ ), 127,8 (s,  $1C_{arom}$ ), 127,3 (s,  $1C_{arom}$ ), 125,8 (s,  $1C_{arom}$ ), 123,8 (s,  $1C_{arom}$ ), 120,5 (s,  $1C_{arom}$ ), 42,1 (s,  $1CH_2$ ), 23,3 (s,  $1CH_3$ )

45 EM (EI), m/z (%): 200 (21) [M], 182 (34), 157 (100), 142 (18), 130 (17), 115 (16), 77 (9), 43 (8)

**Etapla 4a: Preparación de [(S)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida**

5 Se mezclan 15,30 mg (0,025 mmol) de precursor del catalizador  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  y 34,73 mg (0,054 mmol) de (R)-Xyliphos y se disuelven en THF (5 g) en una caja de manipulación con guantes inertizada. Se disuelven 0,2 g (0,99 mmol) de N-isoquinolin-1-il-metil-acetamida (8) en THF (25 g) en un autoclave bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añade la solución de catalizador con una jeringa al autoclave antes de aplicar una presión de hidrógeno de 100 bares y se calienta hasta 100 °C. La presión se eleva a 110 bares durante el tiempo de reacción de 17 h lo que  
10 permite una conversión del 77,5 % al compuesto objetivo [(S)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida (9) con una enantioselectividad de  $ee = 84$  %. La mezcla de reacción puede evaporarse finalmente, purificarse mediante cromatografía y cristalizarse finalmente para mejorar el  $ee$  de la [(S)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida (9) objetivo hasta el 96 %.

**15 Caracterización de [(S)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida:**

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  (204,27  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), pf. 55 °C

**20 Etapla 4b: Preparación de [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida**

20 Como alternativa, [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida puede prepararse en analogía con la etapa 4a usando S-Xyliphos en lugar de R-Xyliphos.

25 [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida y [(S)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida pueden utilizarse en la síntesis adicional de compuestos que son estructuralmente muy similares al praziquantel o pueden utilizarse adicionalmente en la síntesis del propio praziquantel.

**EJEMPLO 5: Ejemplos de condiciones de hidrogenación asimétrica adecuadas****30 EJEMPLO 5.1: Preparación de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida**

En la tabla 1 a continuación se muestra ejemplos de condiciones de hidrogenación asimétrica adecuadas para la preparación de [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida y/o [(S)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida:

35 Bajo atmósfera inerte, se mezclaron dímero de cloruro de iridio(I) ciclooctadieno (15,30 mg) y ligando (1 equivalente por átomo de iridio) en tetrahidrofurano (5,00 g). Tras 1 h en agitación, esta mezcla se añadió a una solución de N-isoquinolin-1-ilmetil-acetamida (200,00 mg) en tetrahidrofurano (30,00 g). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno de 110 bares durante toda la noche a 100 °C. Tras la evaporación del solvente a presión reducida, se obtuvo  
40 una mezcla de (R)-(-) y (S)-(+)-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-acetamida.

Tabla 1

	Ligando del catalizador Ir	Presión de $\text{H}_2$ (bares)	Temp. (°C)	Conversión (%)	ee (%)
1	(R)-6,6'-Bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetrahidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina	105	100	61	36(R)

2	(S)-5,5'-Bis(di(3,5-xilil)fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol	110	100	63	46(R)
3	(R)-7,7'-Bis[di(3,5-dimetilfenilfosfona)-2,2',3,3'-tetrahidro-1,1'-espirobiindano]	110	100	55	6(S)
4	(R)-1-[(S)-2-[Bis(3,5-di-trifluorometilfenil)fosfino]ferrocenil]etilidi-3,5-xililfosfina	110	75	53	18(S)
5	(S)-Xyliphos	110	75	50	62(R)
6	(R)-Xyliphos	110	100	78	84(S)

**EJEMPLO 5.2: Preparación de la amida del ácido 1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclohexano-carboxílico**

- 5 En la tabla 2 a continuación se muestran condiciones de hidrogenación asimétrica adecuadas incluidos catalizadores, y también se muestra cómo pueden ajustarse las condiciones de reacción, por ejemplo la elección del solvente o aditivo, para optimizar la conversión y/o estereoselectividad, en particular en la preparación de la amida del ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano-carboxílico y/o amida del ácido [(S)-1-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclohexano-carboxílico:

10

Tabla 2

1	Catalizador: (R)-Xyliphos 0,2 mmol, carga de catalizador 100/1 S/C, 30 bares de H <sub>2</sub> , 2 ml de solvente, [S] = 0,1 M, 16 horas				
	Aditivo (% molar)	Solvente	Temp. (°C)	Conv. (%)	ee (%)
1.1	I <sub>2</sub> (5)	dioxano:DCM (20:1)	80	46	73 (S)
1.2	I <sub>2</sub> (5)	dioxano:DCM (20:1)	100	64	60 (S)
1.3	I <sub>2</sub> (5)	PhMe:DCM (20:1)	80	64	69 (S)
1.4	I <sub>2</sub> (50)	dioxano:DCM (20:1)	100	99	77(S)
1.5	I <sub>2</sub> (100)	dioxano:DCM (20:1)	100	100	80 (S)
1.6	I <sub>2</sub> (100)	dioxano:PhMe (20:1)	100	100	76 (S)
1.7	I <sub>2</sub> (50)	dioxano:PhMe (20:1)	100	100	54 (S)
1.8	I <sub>2</sub> (100)	dioxano:PhMe (20:1)	80	100	84 (S)
2	Catalizador: varios (véase a continuación) 1 mmol, carga de catalizador 500/1 S/C, 30 bares de H <sub>2</sub> , 5 ml de solvente, [S] = 0,2 M, 16 horas, I <sub>2</sub> 50 % molar, 100 °C				
	Catalizador	Solvente		Conv. (%)	ee (%)
2.1	(S)-Xyliphos	m-xileno		79	79 (R)
2.2	(S)-Xyliphos	p-xileno		100	80 (R))
2.3	(S)-Xyliphos	PhCF <sub>3</sub>		97	82(R)
2.4	(R)-Xil-BINAP	m-xileno		100	70(R)
2.5	(R)-Xil-BINAP	PhMe:DCM (4:1)		97	76(R)
2.6	(R)-Xil-BINAP	mesitileno		93	67(R)
2.7	(R)-Xil-BINAP	m-xileno-DCM (4:1)		96	64(R)
2.8	(R)-Xil-BINAP	m-xileno-DCM (3:2)		98	50(R)
3	Catalizador: varios (véase a continuación) 0,05 mmol, carga de catalizador 50/1 S/C, 25 bares de H <sub>2</sub> , 0,5 ml de solvente dioxano:DCM 20:1, [S] = 0,1 M, 16 horas, 80 °C, I <sub>2</sub> 50 % molar				
	Catalizador			Conv. (%)	ee (%)
3.1	(R)-(S <sub>D</sub> )-Josiphos R1=Ph R2=Ph			100	45 (R)
3.2	(R)-Xyliphos			100	78 (S)



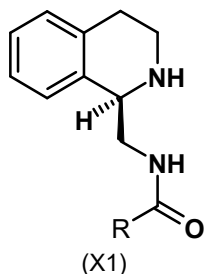
ES 2 811 271 T3

3.3	(R)-(S <sub>p</sub> )-Taniaphos R1= Ph R2= Ph				98	52(R)
3.4	(R)-Me-BoPhoz				84	72(R)
3.5	(R)-Me-BoPhoz (3,5-F-Ph)				27	68(R)
3.6	(R)-C3-TunePhos				97	52(S)
3.7	(R)-Xil-BINAP				100	79(R)
4						
Catalizador: varios (véase a continuación) 0,05 mmol, carga de catalizador 50/1 S/C, 25 bares de H <sub>2</sub> , mezcla de solvente con: 0,5 ml de solvente:DCM 20:1, [S] = 0,1 M, 16 horas, 80 °C						
	Catalizador	Aditivo 1 (% molar)	Aditivo 2 (% molar)	Solvente	Conv. (%)	ee (%)
4.1	(R)-Xyliphos	I <sub>2</sub> (50)	-	Me-THF	100	81(S)
4.2	(R)-Xyliphos	I <sub>2</sub> (50)	-	THF	99	77(S)
4.3	(R)-Xyliphos	I <sub>2</sub> (50)	-	IPA	49	82(S)
4.4	(R)-Xyliphos	I <sub>2</sub> (50)	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (100)	dioxano	32	78(S)
4.5	(R)-Xyliphos	I <sub>2</sub> (50)	AcOH (100)	dioxano	100	79(S)
4.6	(R)-Xyliphos	I <sub>2</sub> (50)	HI (100)	dioxano	48	80(S)
4.7	(R)-Xyliphos	-	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (100)	dioxano	87	56(S)
4.8	(R)-Xyliphos	-	HI (100)	dioxano	99	70(S)
4.9	(R)-Xyliphos	-	HBF <sub>4</sub> (100)	dioxano	100	67(S)
4.10	(S)-Me-BoPhoz	I <sub>2</sub> (50)	-	dioxano	89	75(S)
4.11	(S)-Me-BoPhoz	I <sub>2</sub> (50)	-	THF	99	77(S)
4.12	(S)-Me-BoPhoz	I <sub>2</sub> (50)	-	Me-THF	82	77(S)
4.13	(S)-Me-BoPhoz	I <sub>2</sub> (50)	-	EtOAc	80	73(S)
4.14	(S)-Me-BoPhoz	-	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (100)	dioxano	45	72(S)
4.15	(S)-Me-BoPhoz	-	HI (100)	dioxano	94	74(S)
4.16	(S)-Me-BoPhoz	-	HBF <sub>4</sub> (100)	dioxano	63	67(S)
4.17	(R)-Xil-BINAP	I <sub>2</sub> (50)	-	dioxano	100	80(R)
4.20	(R)-Xil-BINAP	I <sub>2</sub> (50)	-	THF	100	78(R)
4.21	(R)-Xil-BINAP	I <sub>2</sub> (50)	-	Me-THF	95	78(R)
4.22	(R)-Xil-BINAP	I <sub>2</sub> (50)	-	Ph-Me	43	76(R)
4.23	(R)-Xil-BINAP	I <sub>2</sub> (50)	-	EtOAc	33	78(R)
4.24	(R)-Xil-BINAP	I <sub>2</sub> (50)	H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (100)	dioxano	97	79(R)
4.25	(R)-Xil-BINAP	I <sub>2</sub> (50)	AcOH (100)	dioxano	100	78(R)
4.26	(R)-Xil-BINAP	I <sub>2</sub> (50)	HI (100)	dioxano	89	75(R)
4.27	(R)-Xil-BINAP	-	HI (100)	dioxano	95	81(R)
5						
Catalizador: (S)-Xyliphos 1 mmol, carga de catalizador 200-500/1 S/C, 30 bares de H <sub>2</sub> , 2-5 ml de solvente dioxano, [S] = 0,2-0,5 M, 16 horas, I <sub>2</sub> 50 % molar						
	Conc. de sustr. [M]	Temp. [°C]	Cat. [% molar]		Conv. (%)	ee (%)
5.1	0,2	70	0,5		95	76(R)
5.2	0,2	100	0,2		99	80(R)
5.3	0,5	100	0,5		99	74(R)
6						
Catalizador: (R)-Xil-BINAP 1 mmol, carga de catalizador 200-500/1 S/C, 30 bares de H <sub>2</sub> , 2-5 ml de solvente dioxano, [S] = 0,2-0,5 M, 16 horas, I <sub>2</sub> 50 % molar						
	Conc. de sustr. [M]	Temp. [°C]	Cat. [% molar]		Conv. (%)	ee (%)
6.1	0,2	100	0,2		99	78(R)
6.2	0,5	100	0,5		100	71(R)

## REIVINDICACIONES

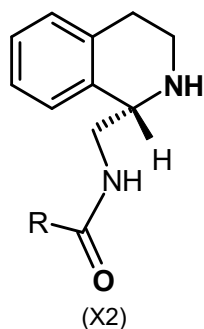
1. Un método de preparación de

5 (i) un compuesto ópticamente activo según la siguiente fórmula (X1)



10 o

(ii) un compuesto ópticamente activo según la siguiente fórmula (X2)



15 o

o

(iii) una mezcla de los dos,

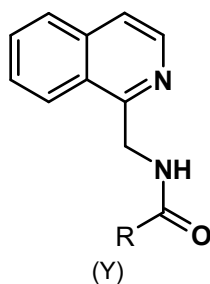
20

donde R se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, y arilo sustituido o no sustituido,

que comprende:

25

someter a un compuesto según la siguiente fórmula (Y)



30

con R como anteriormente,

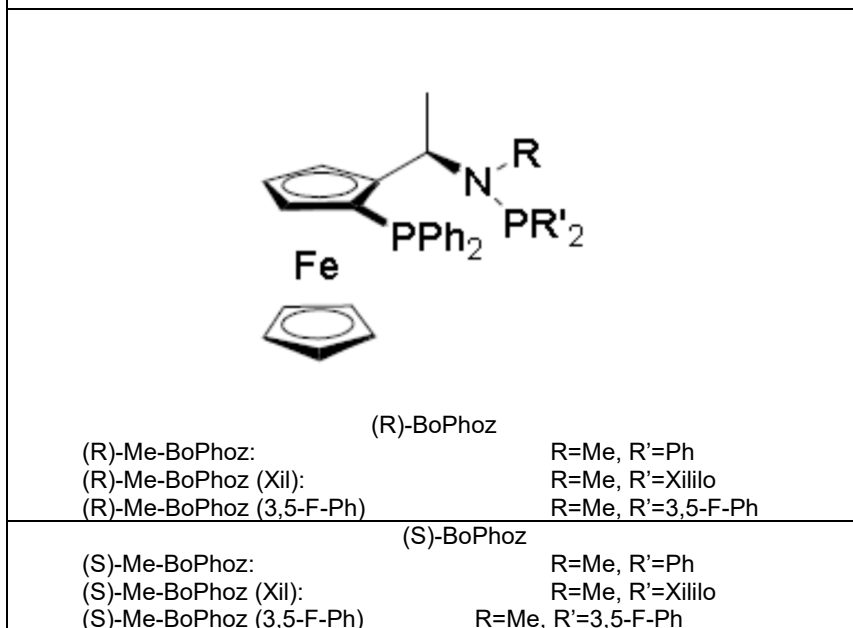
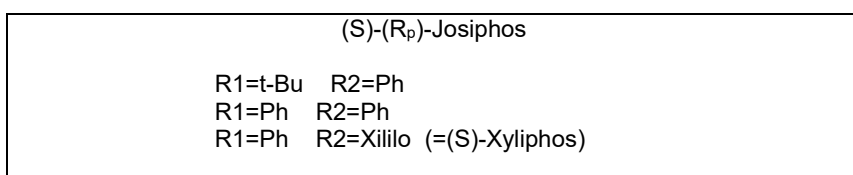
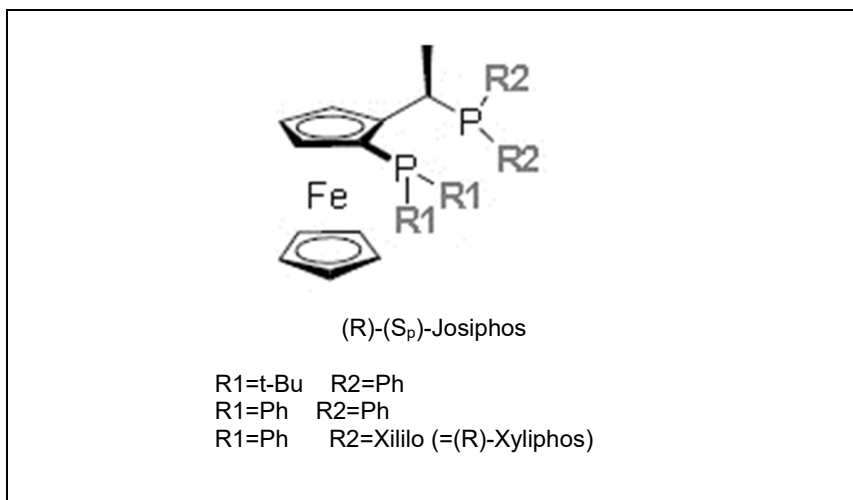
a una etapa de hidrogenación,

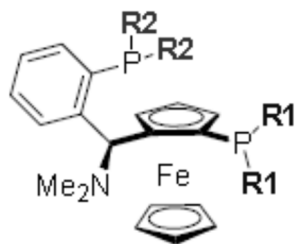
donde la mezcla comprende el compuesto según la fórmula (X1) o el compuesto según la fórmula (X2) en exceso y donde la etapa de hidrogenación es una etapa de hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador.

35

2. Método según la reivindicación 1, donde R es metilo o ciclohexilo.

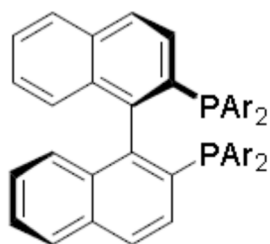
3. Método según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto según la fórmula (X1) está presente en la mezcla en un exceso enantiomérico de al menos 10 %, preferiblemente al menos el 20 %, más preferiblemente al menos el 30 %, más preferiblemente al menos el 80 %.
- 5 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que el catalizador es un catalizador a base de iridio.
5. Método según la reivindicación 4, en el que el catalizador comprende un compuesto de iridio en combinación con un ligando de fosfina quiral.
- 10 6. Método según la reivindicación 4 o 5, donde el catalizador a base de iridio es o comprende una mezcla de  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  y un ligando seleccionado entre





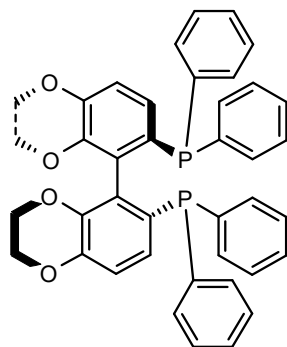
(R)-(S<sub>p</sub>)-Taniaphos  
 (R)-1-[(S<sub>p</sub>)-α-(dimetilamino-2-(difenilfosfino)bencil]-2-difenilfosfinoferroceno  
 R1= Ph R2= Ph

(S)-(R<sub>p</sub>)-Taniaphos  
 (S)-1-[(R<sub>p</sub>)-α-(dimetilamino-2-(difenilfosfino)bencil]-2-difenilfosfinoferroceno  
 R1= Ph R2= Ph



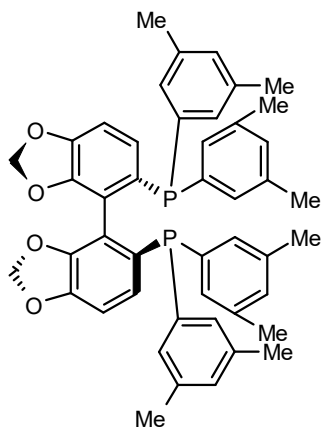
(R)-Xilil-BINAP  
 Ar = 3,5-Me<sub>2</sub>-Ph

(S)-Xilil-BINAP  
 Ar = 3,5-Me<sub>2</sub>-Ph



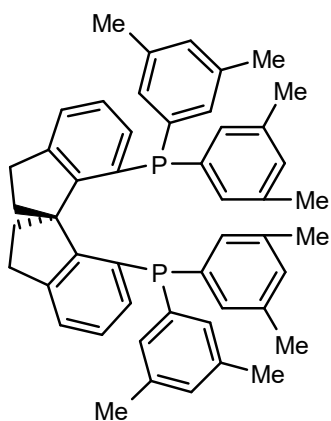
(R)-6,6'-Bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetrahidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina

(S)-6,6'-Bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetrahidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina



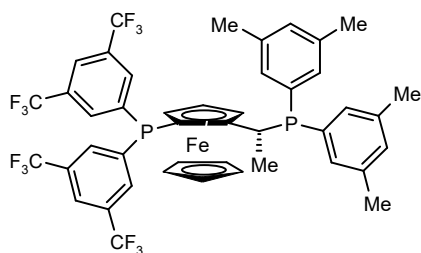
(S)-5,5'-Bis(di(3,5-xilil)fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol

(R)-5,5'-Bis(di(3,5-xilil)fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol



(R)-7,7'-Bis[di(3,5-dimetilfenilfosfino)]-2,2',3,3'-tetrahidro-1,1'-espirobiindano

(S)-7,7'-Bis[di(3,5-dimetilfenilfosfino)]-2,2',3,3'-tetrahidro-1,1'-espirobiindano

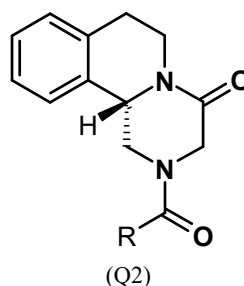
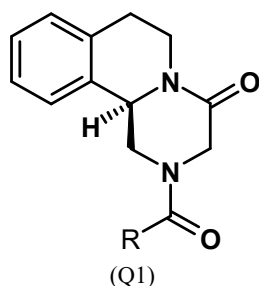


(R)-1-((S)-2-[Bis[3,5-di-trifluorometilfenil]fosfino]ferrocenil)etil-di-3,5-xililfosfina
(S)-1-((R)-2-[Bis[3,5-di-trifluorometilfenil]fosfino]ferrocenil)etil-di-3,5-xililfosfina
(R)-C3-TunePhos
(R)-1,13-Bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxonina
(S)-C3-TunePhos
(S)-1,13-Bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxonina

7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la etapa de hidrogenación asimétrica en presencia de un catalizador utilizando al menos uno de:

- 5 - temperatura elevada, siendo dicha temperatura preferiblemente de al menos 60 °C, por ejemplo al menos 80 °C, al menos 90 °C o al menos 100 °C;
- un solvente seleccionado entre dioxano, THF, Me-THF, IPA, DCE, DCM, acetato de etilo, tolueno,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotolueno, xileno;
- 10 - al menos un aditivo, que preferiblemente se selecciona entre yodo ( $I_2$ ), yoduro, ácido fosfórico ( $H_3PO_4$ ), ácido acético (AcOH), HI,  $HBF_4$ ,
- una concentración de sustrato de al menos 0,05 mmol/l;
- una carga de catalizador de al menos 50/1 de sustrato/catalizador, y
- presión elevada.

15 8. Método de preparación de un compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según la fórmula (Q1) o la fórmula (Q2)



que comprende:

20 (a) preparar (i) el compuesto ópticamente activo según la fórmula (X1) o (iii) la mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), en cuya mezcla el compuesto según la fórmula (X1) está presente en exceso, según el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para la preparación del

25 compuesto según la fórmula (Q1)

o

30 (b) preparar (i) el compuesto ópticamente activo según la fórmula (X2) o (iii) la mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), en cuya mezcla el compuesto según la fórmula (X2) está presente en exceso, según el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para la preparación del

35 compuesto según la fórmula (Q2),

donde R en las fórmulas (Q1) y (Q2) se seleccionan entre alquilo  $C_1$ - $C_8$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  y, opcionalmente, arilo sustituido.

9. Método de preparación del compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según la fórmula (Q1) o la fórmula (Q2) según la reivindicación 8, que además comprende

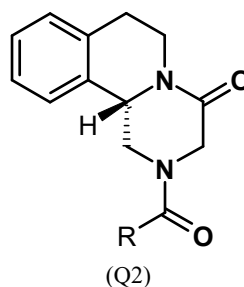
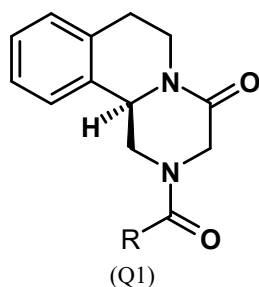
40 (a) hacer reaccionar (i) el compuesto ópticamente activo según la fórmula (X1) o (iii) la mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), en cuya mezcla el compuesto según la fórmula (X1) está presente en exceso, con un compuesto  $Y-CO-CH_2-X$ , donde Y es F, Cl o Br u  $-O-CO$ -alquilo y X es F, Cl o Br, más

preferiblemente con cloruro de cloroacetilo ( $\text{Cl-C(=O)-CH}_2\text{Cl}$ ), para obtener el compuesto según la fórmula (Q1);

o

(b) hacer reaccionar el compuesto ópticamente activo según la fórmula (X2) o (iii) la mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), en cuya mezcla el compuesto según la fórmula (X2) está presente en exceso, con un compuesto  $\text{Y-CO-CH}_2\text{-X}$ , donde Y es F, Cl o Br u  $-\text{O-CO-}$ alquilo y X es F, Cl o Br, más preferiblemente con cloruro de cloroacetilo ( $\text{Cl-C(=O)-CH}_2\text{Cl}$ ), para obtener el compuesto según la fórmula (Q2).

10. Método de preparación de un compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según la fórmula (Q1) o la fórmula (Q2)



que comprende preparar una mezcla de los compuestos según la fórmula (X1) o la fórmula (X2) según el método de la reivindicación 1,

separar el compuesto según la fórmula (X1) del compuesto según la fórmula (X2),

y hacer reaccionar

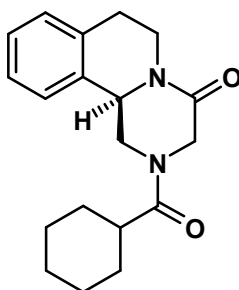
(a) el compuesto según la fórmula (X1) con un compuesto  $\text{Y-CO-CH}_2\text{-X}$ , donde Y es F, Cl o Br u  $-\text{O-CO-}$ alquilo y X es F, Cl o Br, más preferiblemente con cloruro de cloroacetilo ( $\text{Cl-C(=O)-CH}_2\text{Cl}$ ), para obtener el compuesto enantioméricamente puro o al menos enantioméricamente enriquecido según la fórmula (Q1);

o

(b) el compuesto según la fórmula (X2) con un compuesto  $\text{Y-CO-CH}_2\text{-X}$ , donde Y es F, Cl o Br u  $-\text{O-CO-}$ alquilo y X es F, Cl o Br, más preferiblemente con cloruro de cloroacetilo ( $\text{Cl-C(=O)-CH}_2\text{Cl}$ ), para obtener el compuesto enantioméricamente puro o al menos enantioméricamente enriquecido según la fórmula (Q2),

donde R es el mismo en las fórmulas (Q1) y (Q2) que en las fórmulas (X1) y (X2).

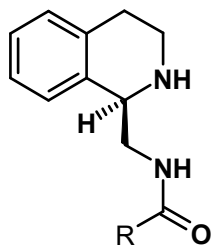
11. Método de preparación de (R)-praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido



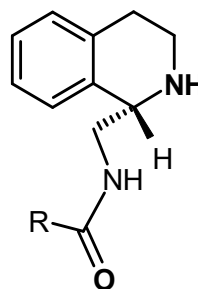
(R)-PZQ

que comprende el método según cualquier de las reivindicaciones 9 o 10, usando el compuesto ópticamente activo según la fórmula (X1) o (iii) la mezcla de compuestos según la fórmula (X1) y la fórmula (X2), en cuya mezcla el compuesto según la fórmula (X1) está presente en exceso, donde R es ciclohexilo en el compuesto según la fórmula (X1).

12. Método de preparación de una mezcla de un compuesto ópticamente activo según la fórmula (X1) y un compuesto ópticamente activo según la siguiente fórmula (X2)



(X1)



(X2)

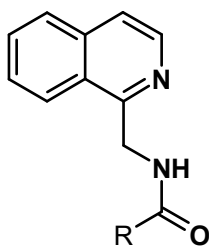
5 o sus sales,

donde R se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>;

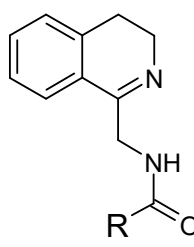
10 donde los compuestos o sus sales se presentan en dicha mezcla en una primera relación de RM1 = X1:X2, que está entre 0,8 y 1,2, preferiblemente entre 0,9 y 1,1 y más preferiblemente 1;

que comprende las etapas de:

15 (a) deshidrogenación de una mezcla de compuestos según las fórmulas (X1) y (X2), donde los compuestos están presentes en dicha mezcla en una segunda relación RM2 = X1:X2, que es menor de 0,8 o mayor de 1,2, para producir una mezcla de compuestos según la siguiente fórmula (Y) y fórmula (Z), donde R es el mismo en las fórmulas (X1) y (X2)



(Y)



(Z)

20 o sus sales y

(b) hidrogenar dicha mezcla de compuestos según la fórmula (Y) y la fórmula (Z) o sus sales para obtener la mezcla de compuestos de fórmula (X1) y (X2) o sus sales en la primera relación RM1,

25 donde la mezcla de compuestos según las fórmulas (X1) y (X2) o sus sales en la segunda relación RM2 se prepara preferiblemente mediante hidrogenación asimétrica de un compuesto según las fórmulas (Y) según el método según una de las reivindicaciones 1 a 7 o mediante la separación de una mezcla de compuestos según las fórmulas (X1) y (X2), cuya mezcla se preparaba preferiblemente según al método de acuerdo con la reivindicación 1.