

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 314**

51 Int. Cl.:

C07D 217/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07C 59/64 (2006.01)

C07C 59/84 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2015** **E 15807800 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** **EP 3221296**

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

30 Prioridad:

21.11.2014 EP 14003933

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

28.03.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

MAILLARD, DAVID;
WAECHTLER, ANDREAS;
MAURIN, JEREMY;
WAKARESKO, EWGENIJ y
JASPER, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 706 314 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 precursores del mismo

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a métodos para la producción de precursores de praziquantel enantiopuros o entioenriquecidos y a métodos para la producción de praziquantel enantiopuro o entioenriquecido que comprenden los métodos para la producción de los precursores de praziquantel. La presente invención además se refiere a compuestos finales o intermedios útiles en dichos métodos.

Antecedentes de la invención

- 10 El antihelmíntico praziquantel se registró, autorizó y comercializó a comienzos de los años 80 del siglo pasado como un racemato. Sin embargo, la molécula activa (eutómero) es el (*R*)-enantiómero (P. Andrews, H. Thomas, R. Pohlke, J. Seubert Medical Research Reviews 3, 147(1983)).

- 15 El praziquantel racémico tiene un desagradable sabor amargo. Esto conlleva problemas de aceptación, en particular en el tratamiento de niños pequeños. Se considera que el eutómero (*R*)-praziquantel tiene un sabor menos amargo que el diastereómero (*S*)-praziquantel (T. Meyer y cols. (2009) PLoS Negl Trop Dis 3(1): e357). Por tanto, existe una fuerte demanda de un proceso de fabricación rentable de (*R*)-praziquantel enantioméricamente puro.

Se han hecho muchos esfuerzos en las últimas décadas para desarrollar un proceso de fabricación de (*R*)-praziquantel o sus análogos. Este proceso se puede dividir en dos grupos, en primer lugar rutas de síntesis enantioselectivas y en segundo lugar métodos que usan un proceso racémico en combinación con una resolución quiral. Hasta ahora se han descrito algunos procesos enantioselectivos, pero todos ellos son laboriosos y costosos.

- 20 Woelfle y cols. describieron una resolución quiral del precursor de praziquantel praziquanamina (1,2,3,6,7,11b-hexahidro-pirazino[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona) mediante ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (Resolution of Praziquantel, M. Woelfle, J-P. Seerden, J. de Gooijer, Krees Pouwer, P. Oliaro, M.H. Todd, (2011) PLoS Negl. Trop. Dis 5(9):e1260.doi:10.1371/ journal.pntd.000260). Esta resolución consigue rendimientos más bien bajos debido al hecho de que son necesarios dos etapas de cristalización para lograr una pureza óptica suficientemente alta. Otro problema asociado con este procedimiento es el laborioso y largo proceso de reciclado de (*S*)-praziquanamina que podría realizarse usando la secuencia: acilación, deshidrogenación oxidativa, hidrogenación y finalmente desacilación. Aparte de esto, el reciclado del ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico causa problemas, puesto que es propenso a la saponificación y a la trans-esterificación. Ambos aspectos son especialmente difíciles en la escala de producción.

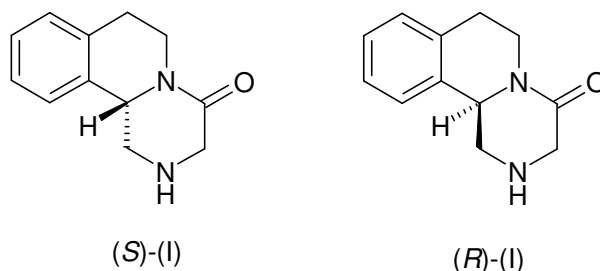
- 30 Alberto Cedillo Cruz y cols. Tetrahedron: Asymmetry (2014), 25(2), 133-140 describen una separación cromatográfica de los diastereómeros naproxeno-(*R*)/(*S*)-praziquanamida, ((11b*S*)- y (11b*R*)-[(2*S*)-2-(6-metoxi-2-naftalenil)-1-oxopropil]-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-2-4*H*-pirazino[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona que se sintetizan a partir de (*S*)-naproxeno-ácido clorhídrico y praziquanamina racémica, en una fase aquiral. Para obtener (*R*)-praziquanamina, el enlace covalente de (11b*R*)-[(2*S*)-2-(6-metoxi-2-naftalenil)-1-oxopropil]-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-2-4*H*-pirazino[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona debe escindirse en condiciones drásticas (ácido fosfórico al 85 %, 150 °C). Este proceso es laborioso y no es rentable. Además, no existe un proceso de reciclado eficiente de la (*S*)-praziquanamina no deseada.

Descripción de la invención

- 40 Es un objeto de la presente invención proporcionar un método eficaz para la resolución quiral de un precursor de praziquantel racémico (en particular praziquanamina y *N*-[[[(1*R*)-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolin-1-il]metil]acetamida [en adelante praziquanacetamida]], que funciona de forma fiable incluso a gran escala y que se puede utilizar en un método para la producción de (*R*)-praziquantel enantiopuro o entioenriquecido.

Este objeto se ha resuelto sorprendentemente mediante un método para la producción de (*R*)-praziquanamina enantiopura o enriquecida enantioméricamente, que comprende las siguientes etapas:

- 45 • Resolución quiral de una mezcla de los enantiómeros (*S*)-(I) y (*R*)-(I) de una praziquanamina,

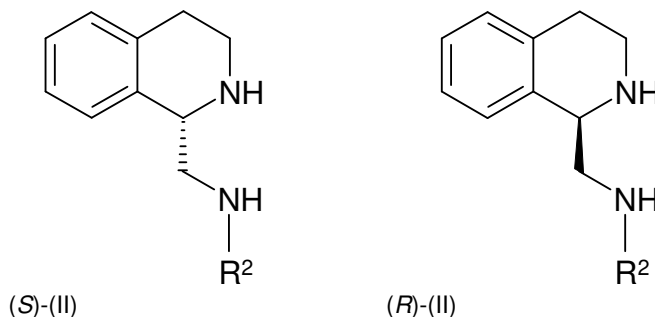


a través de la precipitación de una sal diastereomérica formada por uno de los enantiómeros (S)-(I) o (R)-(I) con un ácido 2-aril-propiónico quiral enantiopuro o enantioenriquecido que contiene al menos 14 átomos de C.

La resolución quiral de una mezcla de los enantiómeros (S)-(I) y (R)-(I) del precursor de praziquantel bien conocido praziquanamina ([4-oxo-1,2,3,6,7,11-hexahidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolina]) (I) según la invención proporciona un procedimiento simple y eficaz que se puede integrar en los procesos existentes para praziquantel racémico. Esto permite la preparación de (R)-praziquantel mediante una adaptación apropiada de los procesos existentes para praziquantel racémico. Estos procesos existentes (p. ej., el proceso de Shin-Poong o el proceso original de Merck) están bien establecidos y altamente optimizados incluso a gran escala. La (R)-praziquanamina enantiopura o enantioméricamente enriquecida obtenida por el método según la invención se puede utilizar para obtener (R)-praziquantel enantiopura o enantioméricamente enriquecida en grandes cantidades.

El objeto de la invención también se ha resuelto mediante un método para la producción de [(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolin-1-il]metanamina N-sustituida ((R)-praziquandiamina N-sustituida), que comprende las siguientes etapas:

- Resolución quiral de una mezcla de los enantiómeros (S)-(II) y (R)-(II) de praziquandiamina N-sustituida



a través de la precipitación de una sal diastereomérica formada por uno de los enantiómeros (S)-(II) o (R)-(II) con un ácido 2-aril-propiónico enantiopuro o enantioenriquecido que contiene al menos 14 átomos de C, donde R² indica *terc*-butiloxicarbonilo, benzilo, ciclohexanoilo o acetilo, preferiblemente acetilo (-(C=O)-CH₃).

De acuerdo con las estructuras químicas mostradas anteriormente, en el contexto de la presente invención, el término «(R)-praziquandiamina» se refiere a 1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolin-1-il]metanamina y el término «(R)-praziquandiamina N-sustituida» se refiere a derivados de 1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolin-1-il]metanamina, que porta un sustituyente R² en el átomo de nitrógeno exocíclico.

Praziquandiamina también es un precursor conocido para la síntesis de praziquantel. Por tanto, de acuerdo con lo que se describe anteriormente para praziquanamina, el método para la producción de (R)-praziquandiamina N-sustituida también proporciona un procedimiento simple y eficaz que puede implementarse en uno de los procesos a gran escala bien establecidos y altamente optimizados para la síntesis de praziquantel racémico. Después de todo, (R)-praziquandiamina N-sustituida enantiopura o enantioméricamente enriquecida obtenida por el método según la invención se puede utilizar para obtener (R)-praziquantel enantiopura o enantioméricamente enriquecida en grandes cantidades.

Para los fines de la presente invención, el término «mezcla de enantiómeros» incluye mezclas racémicas en las que la proporción enantiomérica es 50:50, al igual que las mezclas enantioenriquecidas (enantioméricamente enriquecidas). El término «enantiopuro» (enantioméricamente puro) significa que un enantiómero está presente con

una pureza óptica >95 % ee, preferiblemente >98 % ee. De este modo, el término «enantioenriquecido» (enantioméricamente enriquecido) se refiere a una mezcla de los dos enantiómeros, en donde la proporción enantiomérica es superior a 50:50, pero inferior a 97,5:2,5.

Según la invención, el ácido 2-aril-propiónico quiral enantiopuro o enantioenriquecido contiene al menos 14 átomos de C, preferiblemente entre 14 y 20 átomos de C e incluso más preferiblemente entre 14 y 16 átomos de C. Para los fines de la presente invención, «arilo» se refiere a un resto que comprende al menos un sistema de hidrocarburo aromático con 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono que forman la estructura central del sistema. De este modo, «arilo» incluye restos monocíclicos que comprenden 6 átomos de carbono que forman la estructura central, es decir, un resto fenilo, así como un resto bicíclico que comprende 10 átomos de carbono que forman la estructura central, por ejemplo, un resto naftilo o azuleno. Los restos monocíclicos o bicíclicos no están sustituidos o están sustituidos con sustituyentes adicionales como, en particular, metilo, metoxi, F, Cl, CF₃, benzoilo o similares. De este modo, el ácido 2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico o el ácido 2-(3-benzoilfenil)propiónico son ejemplos específicos de ácidos 2-aril-propiónico quirales enantiopuros que contienen al menos 14 átomos de C. Se hará referencia al ácido (S)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico, que es el principio activo de naproxeno, como (S)-naproxeno, mientras que se hará referencia a su ácido (R)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico enantiómero como (R)-naproxeno. En consecuencia, se hará referencia al (S)-enantiómero del ácido 2-(3-benzoilfenil)propiónico como (S)-ketoprofeno, mientras que se hará referencia al correspondiente ácido del (R)-enantiómero como (R)-ketoprofeno.

La precipitación de la sal diastereomérica (formada por el uso del precursor de praziquantel praziquanamina o del precursor de praziquantel N-sustituido praziquandiamina) a partir de un solvente adecuado o una mezcla de solventes se puede realizar a diferentes temperaturas. Debe utilizarse enfriamiento para facilitar la formación de la sal. A este respecto, los solventes o mezclas de solventes adecuados son solventes hidroxílicos como alcoholes y agua o solventes polares no hidroxílicos como acetonitrilo, acetona, acetato de etilo y mezclas de los mismos. En realizaciones muy específicas se usan mezclas de 2-propanol.

Posteriormente a su precipitación, la sal diastereomérica se separa y se aísla el precursor de (R)-praziquantel enantiopuro o enantioméricamente enriquecido [(R)-praziquanamina o (R)-praziquandiamina N-sustituido]. Por tanto, una importante realización de la presente invención es un método que además comprende las siguientes etapas:

- Separación de la sal diastereomérica;
- Aislamiento de (R)-praziquanamina.

Aún, otra importante realización es un método que además comprende las siguientes etapas:

- Separación de la sal diastereomérica;
- Aislamiento de (R)-praziquandiamina N-sustituida (preferiblemente (R)-praziquanacetamida).

Según la invención, la sal diastereomérica precipitada se separa preferiblemente mediante separación simple líquido/sólido.

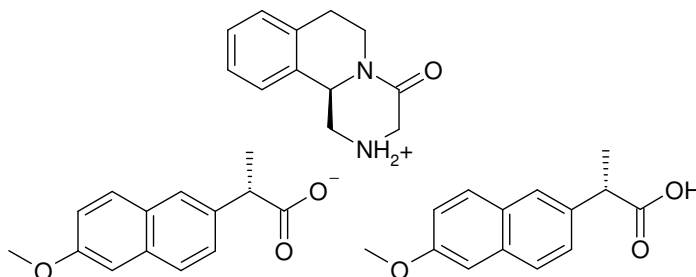
Para el posterior aislamiento del precursor de (R)-praziquantel ((R)-praziquanamina o (R)-praziquandiamina N-sustituida, como en particular (R)-praziquanacetamida) se pueden usar procedimientos punteros para separar los dos componentes de una sal de amonio orgánica, como por ejemplo, en particular, métodos que implican el tratamiento de la sal con una base alcalina acuosa en presencia de un solvente orgánico. En este caso, la amina orgánica se extrae en la fase orgánica, mientras que el ácido orgánico se mantiene en la fase acuosa como una sal alcalina. En otras realizaciones la sal diastereomérica derivada de (R)-praziquanamina o de (R)-praziquandiamina N-sustituida, como por ejemplo en particular (R)-praziquanacetamida se trata con ácido mineral acuoso o el ácido orgánico se extrae mediante un solvente orgánico, mientras que la sal orgánica del ácido mineral de amonio permanece en la solución acuosa. La amina orgánica derivada del precursor de (R)-praziquantel se puede aislar a partir de la solución acuosa mediante el tratamiento con una solución alcalina acuosa y la posterior extracción de la amina orgánica en una fase orgánica. En caso de que se use (R)-praziquanamina como precursor de (R)-praziquantel, otra posibilidad es transformar la amina orgánica a partir de la solución acuosa de su sal de amonio directamente (sin aislamiento previo) en la correspondiente ciclohexil carboxamida usando un sistema de dos fases (acuosa/orgánica) que se forma por la adición de un solvente como diclorometano, tolueno, metil-THF, THF y otros. El valor de pH se ajusta a aproximadamente pH 8 mediante una base acuosa como NaOH, KOH u otras. A continuación, el reactivo orgánico (por ejemplo un cloruro de ácido orgánico, preferiblemente cloruro de ácido ciclohexanocarboxílico) se añade puro o disuelto en un solvente orgánico como los mencionados anteriormente, manteniendo a la vez el pH aproximadamente a 8 mediante la adición simultánea de una base acuosa. En caso de que se use (R)-praziquanacetamida, el grupo amida se escinde fácilmente para obtener (R)-praziquanamina mediante el tratamiento con HCl acuoso, el cual se describe en la literatura por Rupe y Frey en Helv. Chim. Acta (1939), 22, 673 para la benzamida racémica, así como el aislamiento de 1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinmetanamina

racémica sin procesar. Z. Czarnocki y cols. (Tetrahedron Asymmetry 17 (2006)1415) describen la acilación selectiva de (*R*)-1,2,3,4,tetrahidro-1-isoquinolinmetanamina en el nitrógeno exocíclico.

En aquellos casos en los que la solubilidad en agua del ácido 2-aril-propiónico quiral enantiopuro aplicado sea baja, también es posible acidificar la mezcla de reacción que contiene la sal diastereomérica con ácido acuoso (preferiblemente un ácido inorgánico o un ácido sulfónico orgánico o ácido trifluoroacético o una mezcla de cualquiera de los mencionados) para lograr la desintegración de la sal diastereomérica, por la cual (*R*)-praziquanamina y (*R*)-*N*-[(1,2,3,4,tetrahidro-1-isoquinolinil)metil]-carboxamida (preferiblemente (*R*)-praziquanacetamida) se mantienen en solución como sal de amonio, mientras que el ácido 2-aril-propiónico quiral enantiopuro libre precipita y se elimina por filtración. De este modo, (*R*)-praziquanamina y *R*-*N*-[(1,2,3,4,tetrahidro-1-isoquinolinil)metil]-carboxamida (como por ejemplo en particular (*R*)-praziquanacetamida) se pueden separar del ácido quiral mediante separación líquido/sólido. En realizaciones muy específicas, el ácido hidrosoluble, que se usa para acidificar la mezcla de reacción se selecciona entre el grupo compuesto por HCl, HBr, HI, H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, ácido metano sulfónico, ácido trifluorometano sulfónico, ácido tolueno sulfónico y sus mezclas en todas las proporciones.

Otra realización específica de la invención comprende métodos en los que el ácido 2-aril-propiónico utilizado como ácido quiral para la resolución del precursor de praziquantel racémico (praziquanamina o praziquandiamina *N*-sustituida) es (*S*)-naproxeno [ácido (*S*)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propiónico] o (*S*)-ketoprofeno. El uso de estos ácidos quirales es especialmente ventajoso porque ambos son principios activos que están fácilmente disponibles en grandes cantidades y con altas purezas.

Además de esto, se ha demostrado que (*S*)-naproxeno se puede separar con facilidad de los precursores de praziquantel aplicados según la presente invención [esto es, (*R*)- o (*S*)-praziquanamina, así como (*R*)- o (*S*)-praziquandiamina *N*-sustituida], que es muy importante para un proceso de reciclado sencillo y eficiente del compuesto. Por tanto, una realización muy importante de la invención comprende métodos, en los que el ácido 2-aril-propiónico es (*S*)-naproxeno y la sal diastereomérica precipitada comprende (*S*)-naproxeno y (*R*)-praziquanamina (*R*)-(I). En realizaciones específicas esta sal tiene una estequiometría de X:1, donde X es un número real entre 1 y 3. En realizaciones importantes particulares, la sal diastereomérica se caracteriza por una estequiometría de 2:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] como se muestra a continuación:



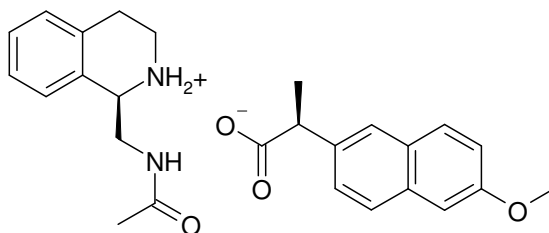
La sal 2:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] se puede separar con alto rendimiento y alta selectividad a partir de (*S*)-praziquanamina en las aguas madre mediante una separación simple líquido/sólido, ya que precipita a partir de un solvente o mezcla de solventes adecuada en refrigeración. En consecuencia, la precipitación se puede realizar en la misma etapa de reacción que la formación de la sal. Los solventes o mezclas de solventes adecuados son solventes hidroxílicos como alcoholes y agua o solventes polares no hidroxílicos como acetonitrilo, acetona, acetato de etilo y mezclas de cualquiera de los mencionados. En realizaciones específicas se usan mezclas de 2-propanol y agua.

Por supuesto, el proceso de separación descrito anteriormente tiene una imagen especular cuando se usa (*R*)-naproxeno. A continuación, precipita la sal 2:1 [(*R*)-naproxeno:(*S*)-praziquanamina] y (*R*)-praziquanamina se mantiene en solución para el procesamiento adicional a (*R*)-praziquantel. Este proceso especular específico es, por supuesto, otro aspecto de la presente invención. Un aspecto adicional podría ser la separación de naproxeno racémico de *R*-praziquanamina. Sin embargo, debido a consideraciones de calidad y viabilidad, en realizaciones preferidas (*R*)-praziquanamina derivada de la sal 2:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] se procesa adicionalmente para obtener (*R*)-praziquantel.

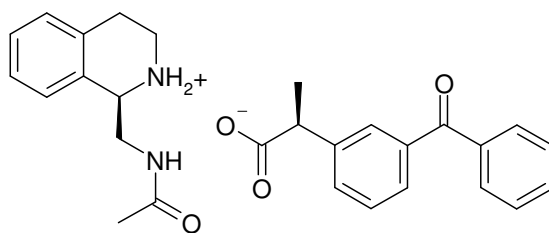
En una realización preferida en particular, la separación de la sal 2:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] se realiza mediante precipitación de la sal a partir de una mezcla de solventes que contiene 2-propanol y agua (preferiblemente en una proporción entre 10:1 y 1:10, y más preferiblemente en una proporción de 4:1 o 3:2). El sólido precipitado (sal diastereomérica) se elimina por filtración (con lavado opcional de la torta de filtración, preferiblemente con 2-propanol frío o una mezcla fría de 2-propanol/agua, p. ej., en una proporción de 4:1 o 3:2). El

(*S*)-enantiómero (*S*)-(I) permanece en las aguas madre. La sal 2:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] obtenida después de la precipitación se puede usar directamente o se puede secar antes de su procesamiento adicional.

Una realización más de la invención comprende un método, en el que el ácido 2-aril-propiónico es (*S*)-naproxeno, la praziquandiamina *N*-sustituida (*R*)-(II) es (*R*)-praziquanacetamida ((*R*)-N[(1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinil)metil]-acetamida) y la sal diastereomérica precipitada comprende (*S*)-naproxeno y (*R*)-praziquanacetamida. En realizaciones específicas esta sal tiene una estequiometría de X:1, donde X es un número real entre 1 y 3. En realizaciones importantes particulares, la sal diastereomérica se caracteriza por una estequiometría de 1:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanacetamida] como se muestra a continuación:



En otra realización, el ácido 2-aril-propiónico es (*S*)-ketoprofeno, la praziquandiamina *N*-sustituida según la fórmula (*R*)-(II) es (*R*)-praziquanacetamida y la sal diastereomérica precipitada comprende (*S*)-ketoprofeno y (*R*)-praziquanacetamida. En una realización específica de la invención esta sal tiene una estequiometría de X:1, donde X es un número real entre 1 y 3. En realizaciones importantes particulares, la sal diastereomérica se caracteriza por una estequiometría de 1:1 [(*S*)-ketoprofeno:(*R*)-praziquanacetamida] como se muestra a continuación:



La sal [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanacetamida], así como [(*S*)-ketoprofeno:(*R*)-praziquanacetamida] se pueden separar con alto rendimiento y alta selectividad a partir de (*S*)-praziquanacetamida en las aguas madre mediante una separación simple líquido/sólido, ya que precipita a partir de un solvente o mezcla de solventes adecuada en refrigeración. En consecuencia, la precipitación se puede realizar en la misma etapa de reacción que la formación de la sal. Los solventes o mezclas de solventes adecuadas son solventes hidroxílicos como alcoholes y agua o solventes polares no hidroxílicos como acetonitrilo, acetona, acetato de etilo y mezclas de los mismos. Se prefieren las mezclas de 2-propanol y agua.

Por supuesto, el proceso de separación descrito anteriormente también tiene una imagen especular cuando se usan (*R*)-naproxeno o (*R*)-ketoprofeno. A continuación, precipita la sal diastereomérica [(*R*)-naproxeno:(*S*)-praziquanacetamida] y [(*S*)-ketoprofeno:(*R*)-praziquanacetamida], respectivamente) y (*R*)-praziquanacetamida se mantiene en solución para el procesamiento adicional para obtener (*R*)-praziquantel. Este proceso especular específico es otro aspecto de la presente invención. Sin embargo, debido a consideraciones de calidad y viabilidad, en realizaciones preferidas (*R*)-praziquanacetamida derivada de la sal 1:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanacetamida] correspondiente o la sal 1:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanacetamida] correspondiente se procesa adicionalmente para obtener (*R*)-praziquantel.

El posterior aislamiento del precursor de (*R*)-praziquantel [(*R*)-praziquanamina o (*R*)-praziquanacetamida *N*-sustituida] a partir de la sal puede lograrse mediante el tratamiento de la sal diastereomérica con una base alcalina acuosa en presencia de un solvente orgánico. En este caso, la amina orgánica se extrae en la fase orgánica, mientras que el ácido orgánico se mantiene en la fase acuosa como una sal alcalina. Este procedimiento se puede aplicar al aislamiento del precursor de (*R*)-praziquantel [p. ej., (*R*)-praziquanamina], aunque la extracción del precursor de (*R*)-praziquantel [p. ej. (*R*)-praziquanamina] en una fase orgánica (como diclorometano) es tediosa y va acompañada de una pérdida de rendimiento.

El ácido libre de (*S*)-naproxeno es prácticamente insoluble en agua. Esta propiedad se puede usar para el aislamiento del precursor de (*R*)-praziquantel [(*R*)-praziquanamina o (*R*)-praziquanacetamida]. En consecuencia, una realización muy importante comprende métodos en los que la sal diastereomérica es la sal 2:1 [(*S*)-

naproxeno:(*R*)-praziquanamina] y donde el aislamiento de (*R*)-praziquanamina a partir de la sal 2:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] se realiza mediante la suspensión de la sal en agua y la posterior adición de un ácido hidrosoluble. En tales casos, el ácido hidrosoluble es preferiblemente un ácido inorgánico o un ácido sulfónico orgánico o ácido trifluoroacético o una mezcla de cualquiera de los mencionados anteriormente. A aproximadamente pH 1 la sal se desintegra y (*R*)-praziquanamina permanece en solución como sal de amonio, mientras que el ácido libre de (*S*)-naproxeno precipita y se elimina mediante filtración. Debido a la muy baja solubilidad del (*S*)-naproxeno libre, este proceso puede realizarse a diferentes temperaturas como por ejemplo en particular a temperatura ambiente. El proceso descrito permite el reciclado de (*S*)-naproxeno en alta pureza con muy buenos rendimientos sin ninguna purificación adicional. En consecuencia, el método según la invención proporciona un proceso muy eficiente para reciclar y reusar (*S*)-naproxeno. Este concepto es aplicable a sales que contienen (*S*)-naproxeno y (*R*)-praziquanacetamida y la correspondiente realización es otro aspecto de la presente invención.

En consecuencia, un método específico según la invención comprende las siguientes etapas:

- Separación de la sal 2:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] mediante la separación líquido/sólido;
- Aislamiento de (*R*)-praziquanamina a partir de la sal 2:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] mediante la acidificación de la mezcla de reacción y la separación líquido/sólido (posterior).

Y otro método específico según la invención comprende las siguientes etapas:

- Separación de la sal 1:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanacetamida] mediante la separación líquido/sólido;
- Aislamiento de (*R*)-praziquanacetamida a partir de la sal 1:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanacetamida] mediante la acidificación de la mezcla de reacción y la separación líquido/sólido (posterior).

Un método específico adicional según la presente invención comprende las siguientes etapas:

- Separación de la sal 1:1 [(*S*)-ketoprofeno:(*R*)-praziquanacetamida] mediante la separación líquido/sólido;
- Aislamiento de (*R*)-praziquanacetamida a partir de la sal 1:1 [(*S*)-ketoprofeno:(*R*)-praziquanacetamida] mediante la acidificación de la mezcla de reacción y la separación líquido/sólido (posterior).

Como se describe anteriormente, en realizaciones importantes particulares se utiliza un ácido inorgánico o un ácido sulfónico orgánico o ácido trifluoroacético para la acidificación y en realizaciones muy específicas este ácido hidrosoluble se selecciona entre un grupo compuesto por HCl, HBr, HI, H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, ácido metano sulfónico, ácido trifluorometano sulfónico, ácido tolueno sulfónico y mezclas de los mismos.

Después de todo, una realización importante particular de la presente invención comprende un método, donde

- el ácido 2-aril-propiónico es (*S*)-naproxeno y la sal diastereomérica precipitada comprende (*S*)-naproxeno y (*R*)-praziquanamina (*R*)-(I);
- la sal diastereomérica es [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina], que tiene una estequiometría de X:1, donde X es un número real entre 1 y 3;
- el método además comprende las siguientes etapas:
 - Separación de la sal diastereomérica [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] mediante la separación líquido/sólido;
 - Aislamiento de (*R*)-praziquanamina mediante la acidificación de la mezcla de reacción y la separación líquido/sólido (posterior).

De forma análoga, otra realización importante particular de la presente invención comprende un método, donde

- el ácido 2-aril-propiónico es (*S*)-naproxeno o (*S*)-ketoprofeno y la (*R*)-praziquandiamina *N*-sustituida según la fórmula (*R*)-(II) es (*R*)-praziquanacetamida;
- la sal diastereomérica tiene una estequiometría de X:1, donde X es un número real entre 1 y 3;
- el método además comprende las siguientes etapas:
 - Separación de la sal diastereomérica mediante la separación líquido/sólido;
 - Aislamiento de (*R*)-praziquanacetamida (como solución acuosa de sal de amonio) mediante la acidificación de la mezcla de reacción y la separación líquido/sólido (posterior).

La (*R*)-praziquanamina aislada se puede convertir a (*R*)-praziquantel mediante *N*-acilación usando un derivado reactivo del ácido ciclohexanocarboxílico.

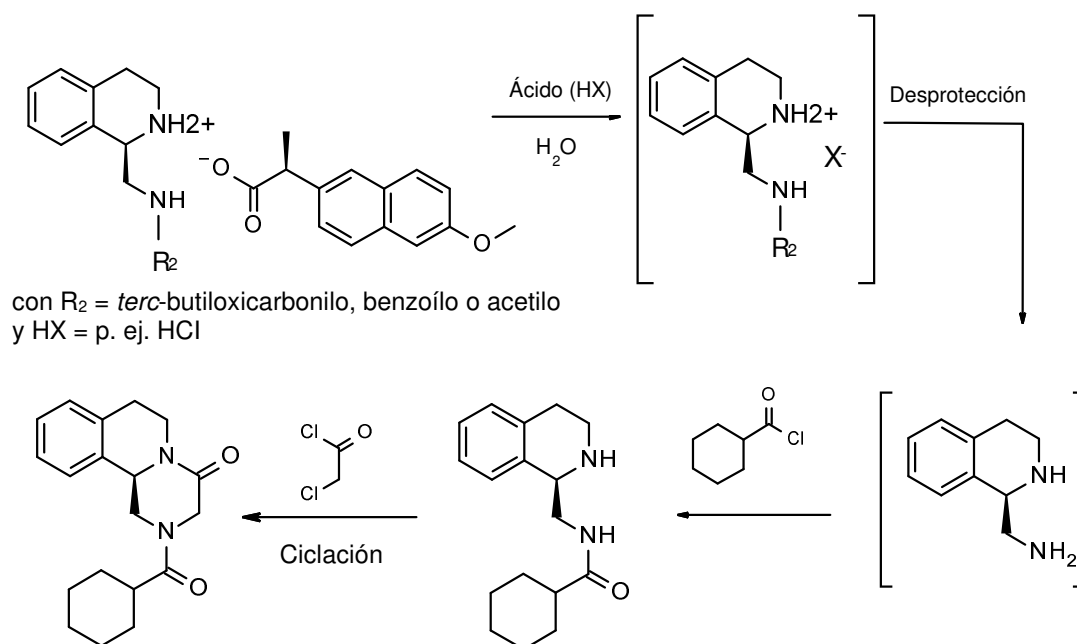
De este modo, otro aspecto de la invención comprende métodos que combinan el método para la producción de (*R*)-praziquanamina como se describe anteriormente con las siguientes etapas:

- Reacción de la (*R*)-praziquanamina con un derivado de ácido ciclohexanocarboxílico.

En una realización sencilla particular, el filtrado acuoso obtenido después de la precipitación de (*S*)-naproxeno se aplica directamente (o después de la concentración al vacío) para la reacción de *N*-acilación sin procedimiento de desarrollo previo como extracción y/o evaporación (parcial) del solvente. Esto es especialmente ventajoso en caso de que se realice la reacción de *N*-acilación en un sistema de solventes bifásico, donde un solvente es agua (preferiblemente en las condiciones de Schotten-Baumann). En tales casos, el filtrado acuoso se mezcla preferiblemente con un solvente orgánico (p. ej., diclorometano) para formar un sistema bifásico y el pH se ajusta a 5,6 o por encima usando una base apropiada (p. ej., una solución acuosa de NaOH) antes de la adición del derivado reactivo del ácido ciclohexilcarboxílico. Todas las etapas posteriores de la reacción de *N*-acilación se pueden realizar según procedimientos conocidos.

En una realización particular preferida de la presente invención, el derivado reactivo del ácido ciclohexanocarboxílico usado en la reacción de *N*-acilación es cloruro del ácido ciclohexanocarboxílico, aunque la reacción también se puede realizar usando otros derivados reactivos como anhídridos mezclados o métodos apropiados de formación de enlaces amida que son conocidos a partir de la formación de enlaces peptídicos y descritos en la literatura (p. ej., Madeleine M. Joullie y Kenneth M. Lassen ARKIVOC 2010 (viii) 189-250).

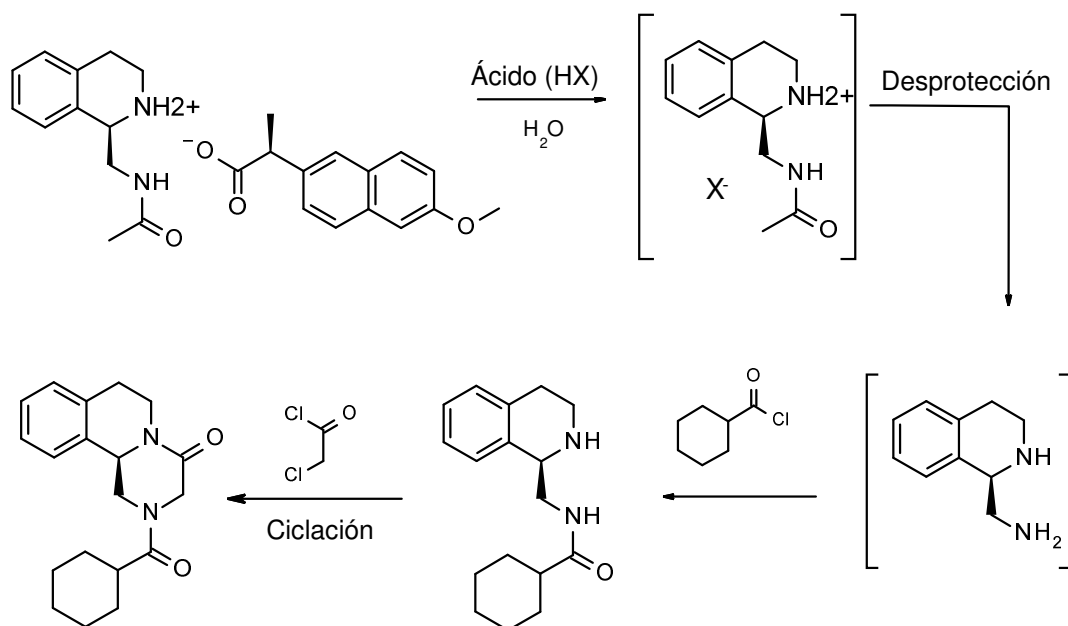
En realizaciones en las que el precursor de praziquantel es una (*R*)-praziquandiamina *N*-sustituida, en donde R² indica *tert*-butiloxicarbonilo, benzoilo o acetilo. La (*R*)-praziquandiamina *N*-protegida aislada puede convertirse, por ejemplo, a (*R*)-praziquantel mediante la siguiente secuencia de reacciones, en donde las diferentes etapas de reacción pueden realizarse, por ejemplo, de forma análoga a los procedimientos descritos por Rupe y Frey en *Hev. Chim. Acta* 1939, 22, 673 y Z. Carnocky y cols. *Tetrahedron Asymmetry* 17 (2006) 1415:



Por tanto, otra realización de la presente invención incluye un método para la producción de (*R*)-praziquantel enantiopuro o enantioméricamente enriquecido que comprende un método como el descrito anteriormente y las siguientes etapas:

- Desprotección de (*R*)-praziquandiamina *N*-sustituida (*R*)-(II);
- Reacción de (*R*)-praziquandiamina desprotegida obtenida en a) con un derivado del ácido ciclohexilcarboxílico reactivo;
- Ciclación de la carboxamida obtenida en b) con cloruro de cloroacetilo.

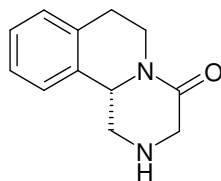
En una realización muy particular, el sustituyente R² de (*R*)-praziquandiamina *N*-sustituida (*R*)-(II) es un grupo acetilo. En este caso específico, la secuencia de reacciones es la siguiente (de nuevo, las etapas pueden realizarse por ejemplo de forma análoga a los procedimientos descritos por Rupe y Frey en *Hev. Chim. Acta* 1939, 22, 673 y Z. Carnocky y cols. *Tetrahedron Asymmetry* 17 (2006) 1415).



En realizaciones donde R es ciclohexanoilo, no hay necesidad de realizar una etapa de desprotección y la ciclación de la carboxamida se puede realizar inmediatamente después del aislamiento del derivado de praziquandiamina.

Otra realización importante de la invención comprende métodos para la producción de (*R*)-praziquantel enantiopuro o enantioméricamente enriquecido, que además comprende la siguiente etapa:

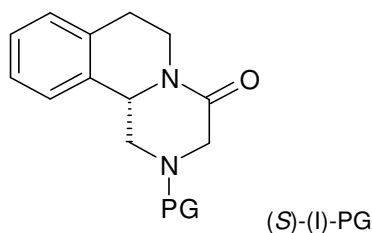
- Racemización de (*S*)-praziquanamina o derivados de la misma



(*S*)-praziquanamina se puede obtener a partir de las aguas madre después de la precipitación y la separación de la sal diastereomérica. La combinación de la resolución quiral con la etapa de racemización proporciona un procedimiento de reciclado muy valioso, que se puede realizar solo una vez en el proceso de producción según la invención o varias veces consecutivas. El reciclado de la (*S*)-praziquanamina no deseada reduce el residuo y mejora de ese modo significativamente la eficiencia global. El método según la invención proporciona un proceso simple y eficiente para la preparación de (*R*)-praziquanamina enantiopura o enantioméricamente enriquecida y por tanto para (*R*)-praziquantel, lo que puede integrarse en el proceso de producción racémico ya existente y bien establecido para mejorar su eficiencia.

El método según la invención incluye procesos en los que el material de partida está completa o parcialmente racemizado. Una racemización parcial podría ser útil para mantener bajas las reacciones laterales y dicho procedimiento aún puede utilizarse de forma eficiente por ejemplo en procedimientos cíclicos, donde la secuencia de racemización/resolución quiral se realiza varias veces consecutivas.

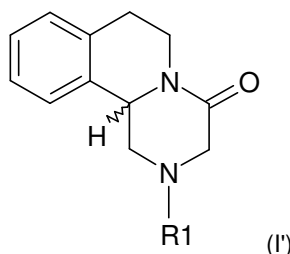
Según la invención, los derivados de (*S*)-praziquanamina incluyen en particular derivados con nitrógeno protegido según la fórmula (*S*)-(I)-PG:



donde
el grupo protector PG indica *tert*-butiloxicarbonilo, benzoílo o acetilo, preferiblemente *tert*-butiloxicarbonilo.

De este modo, otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos que comprenden la siguiente etapa:

- 5
- Racemización del compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según la fórmula (I')



10 donde
se usa una base, y

R¹ indica H, *tert*-butiloxicarbonilo, benzoílo o acetilo, preferiblemente H, o *tert*-butiloxicarbonilo.

De nuevo, este método según la invención incluye procesos en los que el material de partida está completa o parcialmente racemizado. Una racemización parcial podría ser útil para mantener bajas las reacciones laterales y dicho procedimiento aún puede utilizarse de forma eficiente por ejemplo en procedimientos cíclicos, donde la
15 secuencia de racemización/resolución quiral se realiza varias veces consecutivas. En un proceso para la producción de (*R*)-praziquantel se puede utilizar el procedimiento de racemización para reciclar el (*S*)-enantiómero (*S*)-(I') obtenido después de la resolución quiral para mejorar la eficiencia global.

Para nuestra sorpresa, encontramos que (*R*)- o (*S*)-praziquanamina enantiopura, así como praziquanamina N-
20 protegida enantiopura como (*S*)-(I)-PG, se racemiza mediante el tratamiento con las bases apropiadas en las condiciones apropiadas.

Se pueden usar diferentes bases para conseguir las condiciones básicas apropiadas para la racemización del precursor de praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según la fórmula (I'). Sin embargo, se ha demostrado que una selección apropiada de la base es un factor importante en vista de las posibles reacciones laterales, lo que normalmente conlleva la descomposición del material de partida.

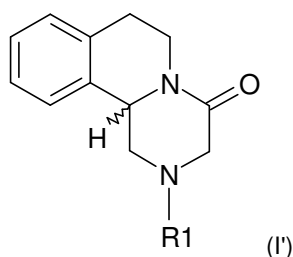
25 Una realización muy importante de la presente invención comprende métodos, donde la base utilizada para la racemización del precursor de praziquantel según la fórmula (I') es un alcóxido de álcali terciario. Los alcóxidos de álcali terciarios como *tert*-butoxidos de álcali o *tert*-pentóxidos de álcali, así como sus homólogos superiores, son reactivos estándar fácilmente disponibles, pero sobre todo, permiten realizar la reacción de racemización con muy buen rendimiento con un bajo nivel de reacciones de descomposición no deseada. En una realización ventajosa
30 particular de la invención se usa *tert*-butoxido de sodio o preferiblemente de potasio para la racemización. Este reactivo permite realizar la racemización con un rendimiento considerablemente alto y con un tiempo de reacción muy corto.

En otra realización específica de la presente invención, la racemización del precursor de praziquantel según la fórmula (I') se realiza en un medio de reacción dipolar aprótico. En realizaciones específicas, el medio de reacción
35 dipolar aprótico se selecciona entre un grupo compuesto por *N*-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano (metil-THF), dioxano y mezclas de los mismos en todas las proporciones, preferiblemente el medio de reacción es tetrahidrofurano. Las mezclas adecuadas incluyen por

ejemplo mezclas de tetrahydrofurano y dimetilsulfóxido (en particular tetrahydrofurano en combinación con 0,3 eq a 1,0 eq de dimetilsulfóxido), lo que podría ser útil para acelerar la reacción de racemización. No obstante, más preferiblemente el medio dipolar aprótico es tetrahydrofurano solo. Se apreció que las reacciones laterales no deseadas pueden reducirse si la mezcla de reacción contiene solo poca o ninguna agua.

- 5 Otros parámetros que afectan a la reacción de racemización son la estequiometría de la base y la temperatura. Las realizaciones importantes de la invención comprenden métodos en los que la cantidad de base utilizada en el proceso de racemización está en el intervalo de 0,05 eq a 1,5 eq, preferiblemente de 0,3 eq a 1,0 eq y más preferiblemente de 0,4 eq a 0,8 eq. Asimismo, la racemización del precursor de praziquantel según la fórmula (I') se realiza preferiblemente a una temperatura en el intervalo entre -50 °C y +40 °C, preferiblemente entre -25 °C y +30 °C y, en particular en caso de que R¹ sea H, la temperatura está más preferiblemente entre 0 °C y 30 °C.

Después de todo, una realización muy específica de la invención se refiere a un método para la racemización de compuestos enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos según la fórmula (I') usando condiciones básicas

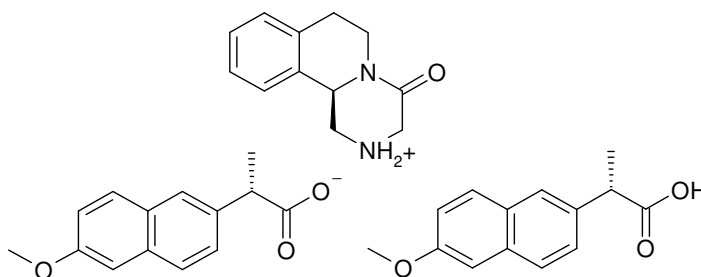


donde

- R¹ indica H, *tert*-butiloxycarbonilo, benzoílo o acetilo, preferiblemente H, o *tert*-butiloxycarbonilo;
- la base es un alcóxido de álcali terciario, preferiblemente *tert*-butóxido de sodio o potasio e incluso más preferiblemente *tert*-butóxido de potasio;
- el medio de reacción dipolar aprótico se selecciona entre un grupo compuesto por *N*-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano, dioxano y mezclas de los mismos en todas las proporciones, preferiblemente el medio de reacción es tetrahydrofurano;
- la cantidad de base utilizada en la racemización está en el intervalo de 0,05 eq a 1,5 eq, preferiblemente de 0,3 eq a 1,0 eq y más preferiblemente de 0,4 eq a 0,8 eq;
- la racemización se realiza a una temperatura en el intervalo entre -50 °C y +40 °C, preferiblemente entre -25 °C y +30 °C y, en particular en realizaciones en las que R¹ sea H, más preferiblemente entre 0 °C y 30 °C.

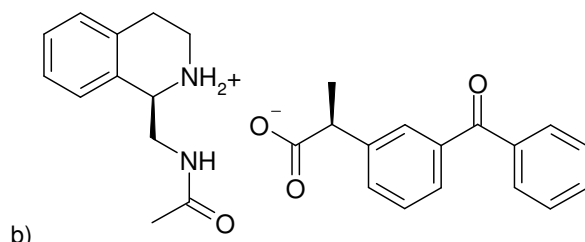
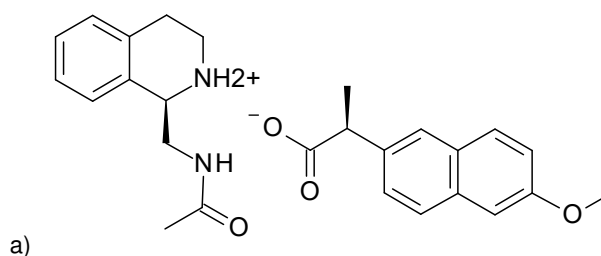
En esta realización específica el enantiómero utilizado en la racemización podría ser en particular (*S*)-praziquanamina. Como se indica anteriormente, las reacciones laterales pueden reducirse si la mezcla de reacción contiene solo poca o ninguna agua. Se prefiere utilizar este proceso de racemización específico para mejorar los procesos para la preparación de (*R*)-praziquantel enantiopuro o enantioméricamente enriquecido basado en la resolución quiral de praziquanamina racémica mediante la transferencia de (*S*)-praziquanamina enantiopura o enantioméricamente enriquecida en su racemato (o próxima a la composición racémica), que a continuación es sometida a una resolución quiral.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a una sal que consta de (*R*)-praziquanamina y (*S*)-naproxeno o sus solvatos. Esta sal se caracteriza preferiblemente por una estequiometría de X:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina], donde X es cualquier número real entre 1 y 3, pero preferiblemente X es 2 como se muestra a continuación:



Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal que consta de (*R*)-praziquanamina y (*S*)-naproxeno con una estequiometría preferida de 2:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] o sus solvatos en un método según la invención como se describe anteriormente.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a una sal que consta de un derivado de (*R*)-praziquanacetamida y (*S*)-naproxeno o (*S*)-ketoprofeno y sus solvatos. Estas sales se caracterizan preferiblemente por una estequiometría de X:, donde X es un número real entre 1 y 3, pero preferiblemente X es 1 como por ejemplo se muestra a continuación (a) sal de (*S*)-naproxeno y (b) sal de (*S*)-ketoprofeno:



10

15

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una sal que consta de (*R*)-praziquanacetamida y (*S*)-naproxeno o (*R*)-praziquanacetamida y (*S*)-ketoprofeno o solvatos de cualquiera de los anteriores en un método según la invención como se describe anteriormente.

20

El término «solvatos» significa formas de adición de los compuestos de la presente invención con solventes, preferiblemente solventes farmacéuticamente aceptables, que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen tendencia a *atrapar* una relación molar fija de moléculas de solvente en estado de sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato, por ejemplo, un mono o multihidrato. Si el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato, por ejemplo, un metanolato o etanolato. Si el solvente es un éter, el solvato formado es un eterato, por ejemplo, eterato de dietilo.

25

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos.

La invención se ilustrará, pero sin limitaciones, en referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos. Siempre que no se indique lo contrario en los esquemas, las variables tienen el mismo significado que el descrito anteriormente.

30

Los materiales de partida para la preparación de compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante métodos como los que se describen en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, según se describe en la literatura sobre química orgánica sintética y conocidos por el experto, o pueden obtenerse en el mercado.

35

Siempre que no se especifique lo contrario, todos los materiales de partida, excepto los precursores de praziquantel, como por ejemplo *rac*-praziquanamina, se obtienen de proveedores comerciales y se usan sin purificaciones adicionales. Los precursores de praziquantel (p. ej., praziquanamina y praziquandiamina) son compuestos intermedios en procedimientos conocidos para la síntesis de praziquantel, como en particular el proceso original de Merck, así como el proceso de Shin-Poong para *rac*-praziquantel. Siempre que no se especifique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C y todas las reacciones se realizan a TA.

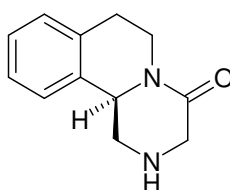
Sección experimental:

Abreviaturas

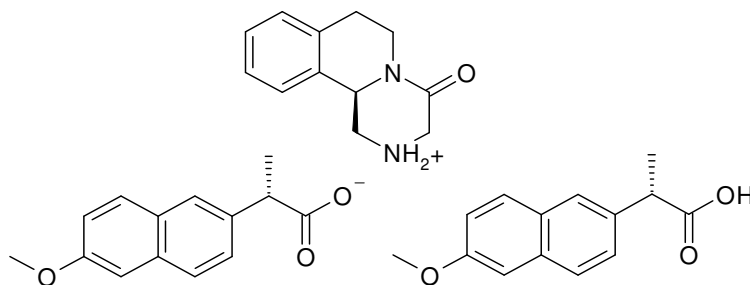
Abreviaturas:

	<i>ee</i>	Acceso enantiomérico
	<i>rac</i>	Racémico
5	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	J	Constante de acoplamiento
	KOtBu	<i>tert</i> -Butóxido de potasio
	m	Multiplete
	ml	Mililitro
10	pf	Punto de fusión
	EM	Espectrometría de masas
	(<i>S</i>)-PZQ	(<i>S</i>)-Praziquantel
	(<i>R</i>)-PZQ	(<i>R</i>)-Praziquantel
	TA	Temperatura ambiente
15	s	Singlete
	t	Triplete
	THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 1: Preparación de (*R*)-praziquanamina a partir de praziquanamina racémica utilizando un proceso cíclico



1.1: Resolución quiral de praziquanamina racémica mediante la formación de la sal (*S*)-2-(6-metoxi-naftalen-2-il)-propionato de (*R*)-praziquanamonio (estequiometría 1:2)



Se calientan 520 g (2,54 mol) de praziquanamina racémica (pureza en HPLC 98,8 %) y 585 g (2,54 mol) de (*S*)-naproxeno con agitación en una mezcla de solventes compuesta de 2-propanol (4010 g) y agua desionizada

(1005 g) a un máximo de 65 °C hasta la disolución completa. La solución resultante se agita y enfría por debajo de -19 °C mientras la precipitación de la sal se inicia aproximadamente a 45 °C. Cuando se alcanza la temperatura objetivo, el precipitado se elimina mediante filtración, la torta de filtración se lava una vez con 780 g de una mezcla de solventes fría (-20 °C) de 2-propanol y agua (4/1) y luego dos veces, con 780 g de 2-propanol frío (-20 °C) cada vez. Después del secado (24 h a 50 °C al vacío), se obtienen 746,7 g (1,13 mol) de la sal *R*-praziquanamina/naproxeno (*R*/*SS*) como un sólido de color blanco (88,7 % del teórico) con un exceso enantiomérico con respecto a (*R*)-praziquanamina del 98,6 %.

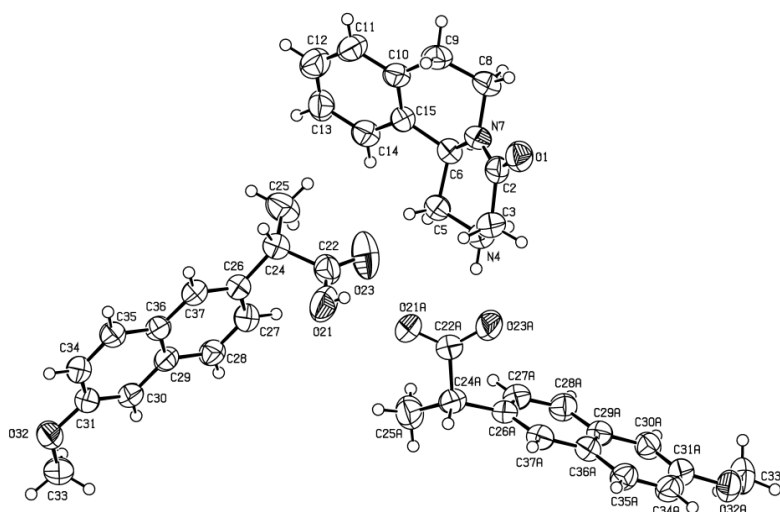
Tras la evaporación de las aguas madre y las porciones de lavado, se aísla un residuo de color amarillo de 351,1 g que contiene (*S*)-naproxeno y (*S*)-praziquanamina residuales con un exceso enantiomérico con respecto a (*S*)-praziquanamina del 70,2 %.

$C_{40}H_{42}O_7N_2$ (662,77 g.mol⁻¹), pf: 157-159 °C

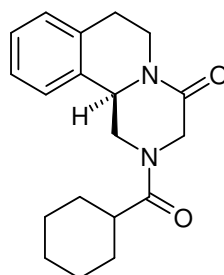
RMN ¹H (CD₃OD): 6,14-6,19 (m, 6H_{arom}), 5,87 (dt, J=8, 2Hz, 2H_{arom}), 5,62-5,72 (m, 6H_{arom}), 5,56 (ddd, J=8, 4, 2Hz, 2H_{arom}), 3,31 (dd, J=8, 4 Hz, 1H), 3,14-3,18 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,28 (dd, J=12, 8Hz, 2H), 2,23 (dd, J=8, 4Hz, 1H), 1,98 (AB, J=18Hz, 2H), 1,77-1,79 (m, 4H), 1,21-1,38 (m, 4H), 0,01 (d, J=8 Hz, 6H).

RMN ¹³C (CD₃OD): 177,2 (s, 2CO₂H), 167,5 (s, 1C=O), 157,6 (s, 2COMe), 136,2 (s, 2qC_{arom}), 134,5 (s, 1qC_{arom}), 133,7 (s, 2qC_{arom}), 133,6 (s, 1qC_{arom}), 129,0 (s, 2qC_{arom}), 128,8 (s, 1C_{arom}), 128,7 (s, 2C_{arom}), 126,7 (s, 1C_{arom}), 126,6 (s, 2C_{arom}), 126,4 (s, 1C_{arom}), 125,8 (s, 2C_{arom}), 125,4 (s, 2C_{arom}), 124,5 (s, 1C_{arom}), 118,4 (s, 2C_{arom}), 105,2 (s, 2C_{arom}), 55,7 (s, 1CH), 54,3 (s, 2OCH₃), 48,3 (s, 1CH₂), 48,1 (s, 1CH₂), 45,3 (s, 2CH), 38,8 (s, 1CH₂), 28,2 (s, 1CH₂), 17,6 (s, 2CH₃).

Análisis mediante DRX: Difractómetro/detector: SuperNova (Agilent), detector Atlas CCD; radiación: Cu Kα (1,5418 Å), espejos de rayos X; temperatura 200 K; sistema cristalino ortorrómbico; grupo espacial: P2₁2₁2₁; parámetros reticulares: *a*, *b*, *c*: 5,98347(19) Å, 22,2133(8) Å, 25,4991(9) Å; α, β, γ: 90,00°, 90,00°, 90,00°.



1.2: Liberación de (*R*)-praziquanamina, precipitación de (*S*)-naproxeno y conversión de (*R*)-praziquanamina a (*R*)-praziquantel



Se resuspenden 300 g (0,453 mol) de la sal (*R*)-praziquanamina/(*S*)-naproxeno, obtenida según la etapa 1.1, con agitación en 1200 g de agua desionizada. Se añaden 145,2 g (1 mol) de ácido clorhídrico acuoso (25 % en peso) gota a gota a 20 °C. El pH de la mezcla se baja hasta aproximadamente 1 lo que facilita la agitación de la suspensión. Tras completar la adición, la mezcla se agita durante 30 minutos más antes de la filtración. La torta de filtración se lava a continuación tres veces, con 200 g de agua desionizada cada vez. Después del secado (24 h a 50 °C al vacío), se aíslan 204,8 g (0,890 mol) de naproxeno como un sólido de color blanco (97,9 % del teórico) y se puede reutilizar para la resolución de (*R*)-praziquanamina.

El filtrado acuoso y las porciones de lavado se recogen y se añade diclorometano (1330 g). Mientras se mantiene en agitación, se añaden 113,2 g (0,906 mol) de NaOH acuoso (32 % en peso) a temperatura ambiente, lo que hace que el pH aumente a aproximadamente 5,6. Posteriormente se añade cloruro de ácido ciclohexanocarboxílico (69,60 g; 0,475 mol) gota a gota durante 30 minutos, mientras se mantiene el pH en el intervalo entre 7,5 y 11,5 mediante la adición en paralelo de 56,3 g (0,453 mol) de NaOH acuoso (32 % en peso). Tras completar la adición, se añaden 20 g (0,16 mol) más de NaOH acuoso (32 % en peso) alcanzándose un pH de 13 y la mezcla bifásica se agita durante 90 min más. Finalmente se detiene la agitación y se deja decantar las fases. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae dos veces, cada una con 332,5 g de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan repetidamente y de forma exhaustiva con agua desionizada y se evaporan. Se recoge el residuo en una mezcla de metanol (129 g) y *n*-heptano (300 g) y se disuelve en agitación a 55 °C. La solución resultante se enfría hasta -35 °C y se agita durante 30 min a -35 °C antes de la filtración. La torta de filtración se lava tres veces, con 143 g de una mezcla fría (-25 °C) de *n*-heptano/metanol (7/3 p/p) cada vez. Después del secado (16 h a 40 °C al vacío), se aíslan 122,9 g (0,391 mol) de (*R*)-praziquantel como un sólido de color blanco (86 % del teórico) con una pureza en HPLC del 99,6 % y un exceso enantiomérico del 99,8 % (*R*).

$C_{19}H_{24}N_2O_2$ (312,42 g.mol⁻¹), pf: 109-110 °C.

1.3: Racemización de (*S*)-praziquanamina a partir de las aguas madre de resolución

El residuo de color marrón claro (351,1 g) procedente de las aguas madre y de los lavados de resolución de rac-praziquanamina obtenida según la etapa 1.1 se resuspende con agitación en 1400 g de agua destilada. Se añaden 386,4 g (2,65 mol) de ácido clorhídrico acuoso (25 % en peso) gota a gota a 20 °C. El pH de la mezcla desciende hasta aproximadamente 1 mientras se disuelve el sólido marrón. Después de 3 h en agitación, solo queda un sólido blanco resuspendido que se filtra. La torta de filtración se lava con HCl acuoso diluido y se seca (24 h a 40 °C al vacío) obteniéndose 60,7 g (0,264 mol) de un sólido de color blanco a rojo claro caracterizado como (*S*)-naproxeno.

Se toma una alícuota de dos tercios del filtrado acuoso y se añaden 99 g (2,47 mol) de NaOH sólido con agitación y control de temperatura a aproximadamente 25 °C, llegando el pH a 12-13. La praziquanamina liberada se extrae exhaustivamente con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se evaporan finalmente para obtener 167,6 g (0,829 mol) de un residuo de color naranja amarillento de praziquanamina con una pureza en HPLC del 96,4 % y un exceso enantiomérico de *ee* = 78,9 % (*S*).

Se disuelve una alícuota de 40 g (0,191 mol) de este residuo con agitación en 250 g de THF a 35 °C y a continuación se enfría hasta temperatura ambiente. Bajo atmósfera inerte (oxígeno y humedad excluidos), se añade una solución de 11 g (0,098 mol) de *tert*-butoxido de potasio disuelto en 140 g de THF gota a gota con control de temperatura. La mezcla de reacción adquiere inmediatamente un color morado oscuro y se agita durante 6 horas a 23 °C después de completar la adición. Finalmente se añaden 56 g (0,383 mol) de HCl acuoso (25 % en peso), a continuación se ajusta el pH a 9-10 mediante la adición de NaOH acuoso (35 % en peso). Se añaden 600 g de agua y 700 g de diclorometano, se separan las fases y la capa acuosa se extrae exhaustivamente con diclorometano. La evaporación de las capas orgánicas combinadas permite obtener 34,9 g (0,167 mol) de un residuo oleoso de color naranja de praziquanamina racémica con una pureza en HPLC del 96,8 % y un exceso enantiomérico del 2 % (*S*) (rendimiento de la racemización: 87,4 % del teórico).

1.4: Resolución de praziquanamina racémica mediante la formación de la sal (*R*)-PZQ-amina/naproxeno

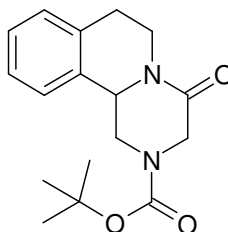
Se procesan 17 g (0,084 mol) de praziquanamina racémica obtenida según la etapa 1.3 y 19,35 g (0,084 mol) de naproxeno según el procedimiento de formación de la sal diastereomérica como se ha descrito anteriormente. Se obtienen 21,3 g (0,0317 mol) de la sal (*R*)-praziquanamina/naproxeno (*R/SS*) como un sólido de color blanco (76 % del teórico) con un exceso enantiomérico del 99,2 % (*R*).

El recálculo muestra que la secuencia de reacciones descrita anteriormente, que incluye el reciclado del (*S*)-enantiómero falso permite un incremento del rendimiento de resolución global de hasta el 60 % (siendo el rendimiento global teóricamente posible del 75 %) en comparación con el proceso sin una etapa de reciclado.

El procedimiento cíclico descrito en este ejemplo se puede modificar fácilmente en caso de que se usen otros compuestos según la fórmula (I') o (*S*)-(I)-PG en el proceso de racemización. A modo de ejemplo, en caso de que

se use praziquanamina protegida con BOC ($R^1 = \text{terc-butiloxicarbonilo}$) en la racemización, el material racémico se desprotege para producir praziquanamina ($R^1 = H$) antes de la resolución quiral. Además, el proceso cíclico debe usarse también para la síntesis de cualquiera de los precursores de praziquantel según la fórmula (I'), en este caso se realiza la correspondiente conversión química de (*R*)-praziquanamina enantioméricamente pura o enantioméricamente enriquecida ($R^1 = H$) después de la etapa de resolución quiral.

Ejemplo 2: Síntesis del éster *terc*-butilico del ácido 4-oxo-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-pirazino[2,1-a]isoquinolin-2-carboxílico (praziquanamina protegida con BOC)



Se añaden lentamente 10,8 g (0,049 mol) de *terc*-butiloxicarbonil-*terc*-butil carbonato en 20 ml de diclorometano a 10 g (0,049 mol) de *rac*-praziquanamina (1,2,3,6,7,11b-hexahidro-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona) disuelto en 60 ml de diclorometano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 4 horas. Tras la dilución con 50 ml de diclorometano, la mezcla de reacción se lava con 72 g (0,049 mol) de HCl acuoso (2,5 % en peso) y posteriormente con agua desionizada. La evaporación de la capa orgánica permite obtener 14,52 g (0,048 mol) de *rac*-praziquanamina protegida con BOC como un sólido de color blanco con una pureza en HPLC del 99,6 % (98 % del teórico).

$C_{17}H_{22}N_2O_3$ (302,38 g.mol⁻¹), pf: 118-121 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 7,16-7,28 (m, 4H_{arom}), 4,81-4,88 (m, 2H), 4,63-4,76 (m, 1H), 4,50 (AB, J=18Hz, 1H), 3,87 (AB, J=18Hz, 1H), 2,74-3,03 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 165,3 (s, 1C=O), 153,8 (s, 1C=O), 135,0 (s, 1qC_{arom}), 132,8 (s, 1qC_{arom}), 129,3 (s, 1C_{arom}), 127,4 (s, 1C_{arom}), 126,8 (s, 1C_{arom}), 125,3 (s, 1C_{arom}), 81,0 (s, 1qC), 55,3 (s, 1CH), 47,8 (s, 1CH₂), 46,5 (s, 1CH₂), 38,9 (s, 1CH₂), 28,8 (s, 1CH₂), 28,4 (s, 3CH₃).

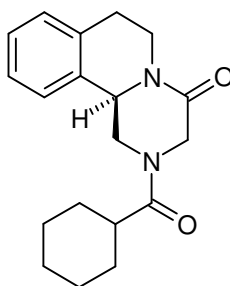
La (*S*)-praziquanamina protegida con BOC enantioméricamente enriquecida se puede preparar de forma análoga partiendo de (*S*)-praziquanamina enriquecida, que se puede obtener por ejemplo a partir de las aguas madre de la resolución quiral.

Ejemplo 3: Racemización de (*S*)-praziquanamina protegida con BOC enantioméricamente enriquecida

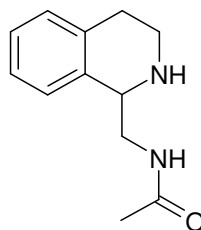
A una solución de 16,7 g de (*S*)-praziquanamina protegida con BOC enantioméricamente enriquecida (0,054 mol; pureza en HPLC 97,9 %, *R/S* = 11/89) en 130 ml de THF se añade lentamente una solución de 1,5 g (0,013 mol) de *terc*-butoxido de potasio en 14 ml de THF con exclusión de humedad y oxígeno. La mezcla de color naranja oscuro se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vierte en 100 ml de agua que contiene 1,1 g (0,018 mol) de ácido acético. Tras la adición de diclorometano, la separación de fases y las extracciones con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se evaporan para obtener 16,2 g (0,052 mol) de *rac*-praziquanamina protegida con BOC como un sólido de color amarillo/naranja con una pureza en HPLC del 96,7 % y un exceso enantiomérico del 1,6 % (*S*) (96% del teórico).

La *rac*-praziquanamina protegida con BOC finalmente se desprotege para obtener *rac*-praziquanamina mediante condiciones estándar y se puede reutilizar para una nueva etapa de resolución como se describe anteriormente.

Ejemplo 4: Preparación de (*R*)-praziquantel a partir de praziquanacetamida racémica [N-((1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinil)metil)-acetamida]



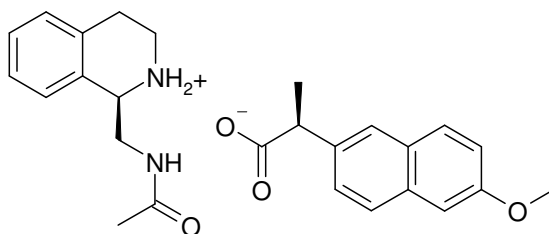
4.1. Preparación de rac-praziquanacetamida [N-((1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolinil)metil)-acetamida]



RMN ^1H (CD_3SOCD_3): 7,9 (t, $J=8\text{Hz}$, 1NH), 7,05-7,15 (m, 4H_{arom}), 3,89 (dd, $J=8\text{ Hz}$, 4Hz, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,11-3,20 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 1H), 2,79-2,86 (m, 1H), 2,67 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 1,85 (s, 3H)

La preparación se realiza según el conocido proceso de Merck como se describe por ejemplo en el documento DE 25 04 250.

4.2: Resolución quiral de rac-praziquanacetamida [N-((1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolinil)metil)-acetamida] y aislamiento de la sal (*R*)-praziquanacetamida/naproxeno



Se calientan 8 g (39,2 mmol) de praziquanacetamida racémica y 9 g (39,1 mmol) de naproxeno con agitación en acetonitrilo (125 g) hasta 80 °C hasta completar la disolución. La solución resultante se agita y se enfría hasta 10 °C mientras se produce la precipitación de la sal. Cuando se alcanza la temperatura objetivo, el precipitado se elimina inmediatamente mediante filtración y la torta de filtración se lava una vez con 20 g de acetonitrilo frío (4 °C). Después del secado (24 h a 40°C al vacío), se obtienen 4,5 g (10,4 mmol) de la sal (*R*)-praziquanacetamida/naproxeno (R/S) como un sólido de color blanco (53 % del teórico) con un exceso enantiomérico del 97,4 % de enantiómero (*R*).

Alternativamente, esta sal podría también aislarse por ejemplo a partir de acetona o mezclas de isopropanol/agua.

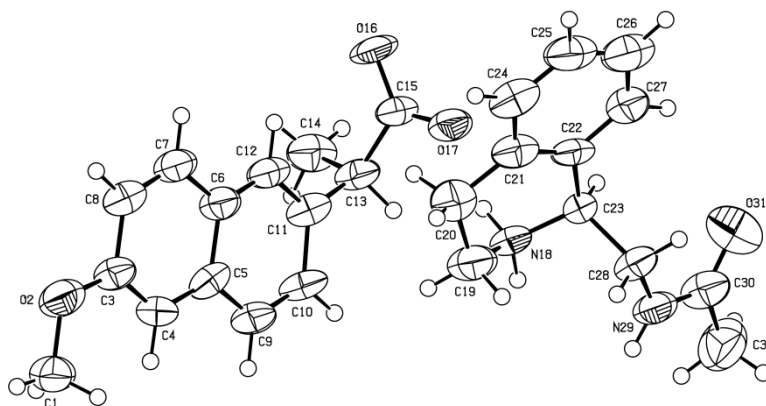
Es posible recrystallizar esta sal a partir de acetonitrilo para aumentar el exceso enantiomérico hasta el 100 %. De todos modos no es necesario para la síntesis de *R*-praziquantel enantiopuro debido al número de etapas siguientes, mientras que la enantiopureza de los compuestos intermedios mejorará a lo largo de las etapas de purificación.

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_2$ (434,53 g.mol $^{-1}$), pf: 155-156 °C

RMN ^1H (CD_3OD): 6,14-6,17 (m, 3H_{arom}), 5,93 (dd, $J=8$, 2Hz, 1H_{arom}), 5,70-5,72 (m, 3H_{arom}), 5,63-5,65 (m, 2H_{arom}), 5,56 (m, 1H_{arom}), 2,88 (dd, $J=12\text{ Hz}$, 4Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (dd, $J=14$, 8Hz, 1H), 2,14-2,18 (m, 1H), 2,01-2,07 (m, 1H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,78-1,82 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 1H), 1,37-1,47 (m, 2H), 0,42 (s, 3H), 0,01 (d, $J=8\text{ Hz}$, 3H).

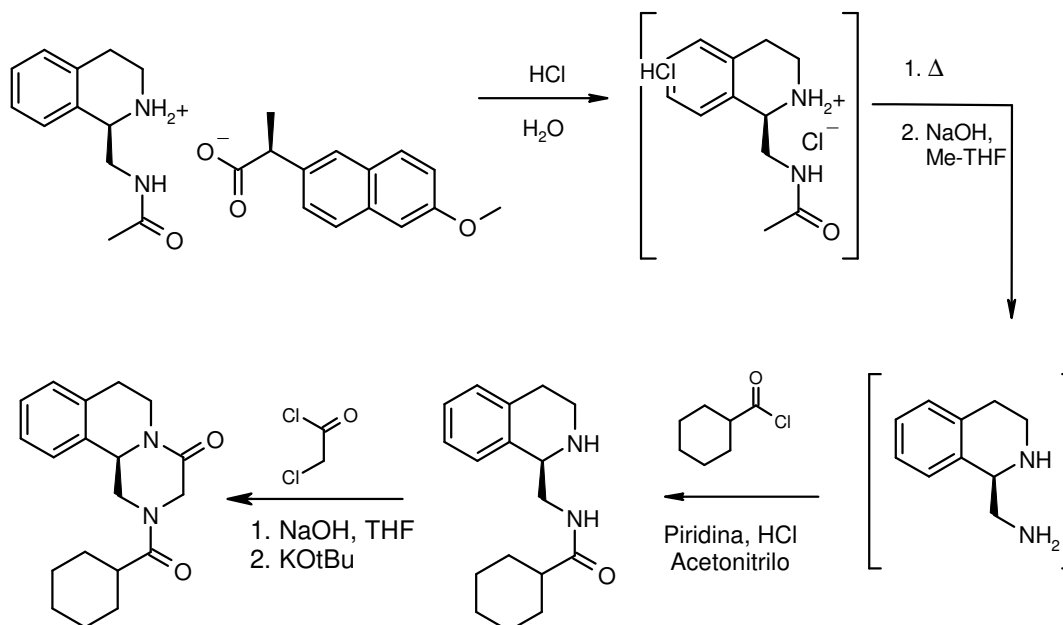
5 RMN ^{13}C (CD_3OD): 181,4 (s, 1 CO_2H), 173,1 (s, 1 $\text{C}=\text{O}$), 157,4 (s, 1 COMe), 138,1 (s, 1 qC_{arom}), 133,5 (s, 1 qC_{arom}), 132,9 (s, 1 qC_{arom}), 131,2 (s, 1 qC_{arom}), 129,0 (s, 1 qC_{arom}), 128,9 (s, 1 C_{arom}), 128,7 (s, 1 C_{arom}), 127,4 (s, 1 C_{arom}), 126,5 (s, 1 C_{arom}), 126,4 (s, 1 C_{arom}), 126,3 (s, 1 C_{arom}), 126,2 (s, 1 C_{arom}), 125,2 (s, 1 C_{arom}), 118,2 (s, 1 C_{arom}), 105,2 (s, 1 C_{arom}), 55,1 (s, 1 CH), 54,3 (s, 1 OCH_3), 47,5 (s, 1 CH), 42,5 (s, 1 CH_2), 38,7 (s, 1 CH_2), 26,0 (s, 1 CH_2), 21,1 (s, 1 CH_3), 18,1 (s, 1 CH_3).

Análisis mediante DRX: Difractómetro/detector: SuperNova (Agilent), detector Atlas CCD; radiación: Cu K α (1,5418 Å), espejos de rayos X; temperatura 200 K; sistema cristalino ortorrómbico; grupo espacial: P2 $_1$ 2 $_1$ 2 $_1$; parámetros reticulares: a, b, c: 6,1006(4) Å, 16,783(2) Å, 22,818(5) Å; α , β , γ : 90,00°, 90,00°, 90,00°.



10

4.3. Aislamiento de (*R*)-praziquanacetamida y preparación de (*R*)-praziquantel



15

(*R*)-praziquanacetamida se obtiene fácilmente a partir de su sal (con naproxeno o ketoprofeno) mediante la adición de un exceso (4 eq) de ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) a la suspensión salina en agua. Tras la filtración del ácido quiral libre liberado (naproxeno o ketoprofeno) y el lavado exhaustivo de la torta con agua (tasa de recuperación de ácido quiral: al menos el 97 %), se libera cuantitativamente la sal clorhidrato de (*R*)-praziquanacetamida y se puede convertir *in situ* a (*R*)-praziquandiamina simplemente calentando hasta 95-100 °C durante varias horas. Tras el enfriamiento, la neutralización con hidróxido sódico y las extracciones con metil-THF,

(*R*)-praziquandiamina está directamente implicada en la síntesis del correspondiente precursor carboxamida según un procedimiento descrito [J. Seubert (Merck Patent GmbH), DE 25 04 250(A1)].

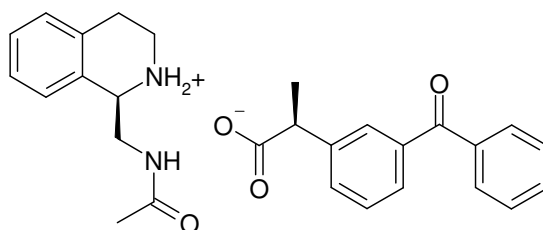
(*R*)-praziquantel se prepara posteriormente a partir del precursor carboxamida mediante la ciclación con cloruro de cloro-acetilo también según los procedimientos notificados como por ejemplo:

5 Houben-Weyl, Vol. XI/2, Stuttgart 1958, 518-546;

J. Seubert (Merck Patent GmbH), DE 25 04 250; o

R. Pohlke, F. Loeblich, J. Seubert, H. Thomas, P. Andrews (Merck Patent GmbH), US 3 993 760.

Ejemplo 5: Sal (*R*)-praziquanacetamida/ketoprofeno [sal del ácido (*R*)-N-((1,2,3,4-tetrahidro-1-isoquinolinil)-metil)-acetamida-(*S*)-2-(3-benzoil-fenil-2-il)-propiónico]



10

Se calientan 8 g (39,2 mmol) de praziquanacetamida racémica y 9,96 g (39,2 mmol) de ketoprofeno con agitación en acetonitrilo (340 g) hasta 80 °C hasta completar la disolución. La solución resultante se agita y enfría hasta -20 °C. Cuando se alcanza la temperatura objetivo, la mezcla se agita durante otras 2 h permitiendo la precipitación de la sal. El precipitado se elimina posteriormente mediante filtración y la torta de filtración se lava una vez con 16 g de acetonitrilo frío (-20 °C). Después del secado (24 h a 40 °C al vacío), se obtienen 3,5 g (7,6 mmol) de la sal (*R*)-praziquanacetamida/ketoprofeno (*R/S*) como un sólido de color blanco (39 % del teórico) con un exceso enantiomérico del 93,9 % de enantiómero (*R*).

15

$C_{28}H_{30}O_4N_2$ (458,55 g.mol⁻¹), pf: 116-118 °C

20

RMN ¹H (CD₃OD): 6,2-6,32 (m, 3Harom), 6,11-6,18 (m, 3Harom), 6,03-6,07 (m, 2Harom), 5,95-5,99 (t, J=8Hz, 1Harom), 5,76-5,82 (m, 3Harom), 5,71-5,74 (m, 1Harom), 3,02 (dd, J=8, 4Hz, 1H), 2,20-2,28 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,84-1,86 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,47-1,60 (m, 2H), 0,47 (s, 3H), 0,01 (d, J=8 Hz, 3H).

25

RMN ¹³C (CD₃OD): 197,2 (s, 1C=O), 180,0 (s, 1CO₂H), 173,2 (s, 1C=O), 143,8 (s, 1qCarom), 37,5 (s, 1qCarom), 137,3 (s, 1qCarom), 132,6 (s, 1qCarom), 132,3 (s, 1Carom), 131,7 (s, 1Carom), 130,6 (s, 1qCarom), 129,6 (s, 2Carom), 128,9 (s, 1Carom), 128,8 (s, 1Carom), 128,0 (s, 2Carom), 127,9 (s, 1Carom), 127,7 (s, 1Carom), 127,6 (s, 1Carom), 126,5 (s, 1Carom), 126,3 (s, 1Carom), 55,1 (s, 1CH), 50,3 (s, 1CH), 42,3 (s, 1CH₂), 38,7 (s, 1CH₂), 25,7 (s, 1CH₂), 21,1 (s, 1CH₃), 18,2 (s, 1CH₃)

Alternativamente, esta sal podría también aislarse por ejemplo a partir de acetato de etilo.

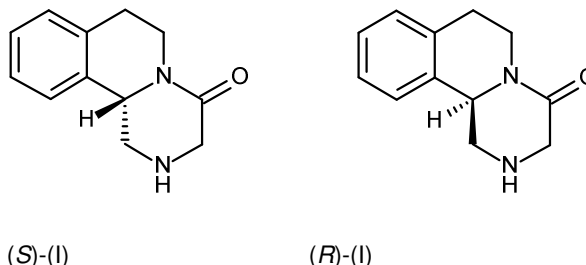
30

Es posible recrystalizar esta sal a partir de acetonitrilo para aumentar el exceso enantiomérico hasta el 100 %. De todos modos no es necesario para la síntesis de (*R*)-praziquantel enantiopuro debido al número de etapas siguientes, mientras que la enantiopureza de los compuestos intermedios mejorará a lo largo de las etapas de purificación.

REIVINDICACIONES

1. Método para la producción de (*R*)-praziquanamina enantiopura o enantioméricamente enriquecida que comprende las siguientes etapas:
 - Resolución quiral de una mezcla de los enantiómeros (*S*)-(I) y (*R*)-(I) de praziquanamina,

5

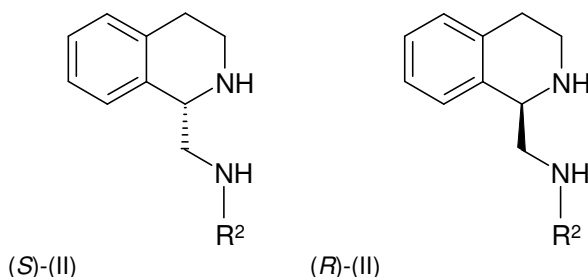


a través de la precipitación de una sal diastereomérica formada por uno de los enantiómeros (*S*)-(I) o (*R*)-(I) con un ácido 2-aril-propiónico quiral enantiopuro o enantioenriquecido que contiene al menos 14 átomos de C.

10

2. Método según la reivindicación 1, en el que el ácido 2-aril-propiónico es (*S*)-naproxeno o (*S*)-ketoprofeno.
3. Método según la reivindicación 1 o 2, en el que el ácido 2-aril-propiónico es (*S*)-naproxeno y la sal diastereomérica precipitada comprende (*S*)-naproxeno y (*R*)-praziquanamina (*R*)-(I).
4. Método según la reivindicación 3 y en el que la sal diastereomérica es [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina], que tiene una estequiometría de X:1, donde X es un número real entre 1 y 3.
5. Método según la reivindicación 4, en el que el método comprende las siguientes etapas:
 - Separación de la sal 2:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] mediante la separación líquido/sólido;
 - Aislamiento de (*R*)-praziquanamina a partir de la sal 2:1 [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] mediante la acidificación de la mezcla de reacción y la separación líquido/sólido.
6. Método según la reivindicación 5, en el que se usa un ácido inorgánico o un ácido sulfónico orgánico para la acidificación.
7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que
 - el ácido 2-aril-propiónico es (*S*)-naproxeno y la sal diastereomérica precipitada comprende (*S*)-naproxeno y (*R*)-praziquanamina (*R*)-(I);
 - la sal diastereomérica es [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina], que tiene una estequiometría de X:1, donde X es un número real entre 1 y 3;
 - el método además comprende las siguientes etapas:
 - Separación de la sal diastereomérica [(*S*)-naproxeno:(*R*)-praziquanamina] mediante la separación líquido/sólido;
 - Aislamiento de (*R*)-praziquanamina mediante la acidificación de la mezcla de reacción y la separación líquido/sólido.
8. Método para la producción de (*R*)-praziquantel enantiopuro o enantioméricamente enriquecido que comprende un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y las siguientes etapas:
 - Reacción de (*R*)-praziquanamina (*R*)-(I) con un derivado de ácido ciclohexilcarboxílico.
9. Método según la reivindicación 8, en el que el derivado del ácido ciclohexilcarboxílico usado es cloruro de ácido ciclohexilcarboxílico.
10. Método según la reivindicación 9, en el que la reacción con cloruro de ácido ciclohexilcarboxílico se realiza en presencia de un sistema de solventes bifásico, en el que un solvente es agua.
11. Método para la producción de (*R*)-praziquanacetamida enantiopura o enantioméricamente enriquecida que comprende las siguientes etapas:
 - Resolución quiral de una mezcla de los enantiómeros (*S*)-(II) y (*R*)-(II) de praziquandiamina *N*-sustituida

50



mediante la precipitación de una sal diastereomérica formada por uno de los enantiómeros (S)-(II) o (R)-(II) con un ácido 2-aril-propiónico quiral enantiopuro o enantioméricamente enriquecido que contiene al menos 14 átomos de C, donde R² indica *tert*-butiloxicarbonilo, benzoílo, ciclohexanoílo o acetilo.

12. Método según la reivindicación 11, en el que el ácido 2-aril-propiónico es (S)-naproxeno o (S)-ketoprofeno.

13. Método según la reivindicación 12, en el que el método comprende las siguientes etapas:

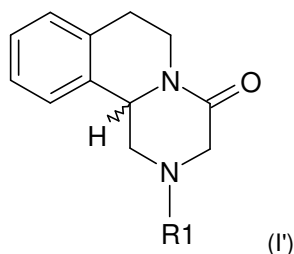
- Separación de la sal diastereomérica mediante la separación líquido/sólido;
- Aislamiento de (R)-praziquandiamina N-sustituida a partir de la sal diastereomérica mediante la acidificación de la mezcla de reacción y separación líquido/sólido.

14. Método para la producción de (R)-praziquantel enantiopuro o enantioméricamente enriquecido que comprende un método según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 y las siguientes etapas:

- Desprotección de (R)-praziquandiamina N-sustituida (R)-(II);
- Reacción de (R)-praziquandiamina desprotegida obtenida en a) con un derivado del ácido ciclohexilcarboxílico reactivo;
- Ciclación de la carboxamida obtenida en b) con cloruro de cloroacetilo.

15. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el método comprende además las siguientes etapas:

- Racemización del compuesto enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según la fórmula (I')



donde
se usa una base, y
R¹ indica H, *tert*-butiloxicarbonilo, benzoílo o acetilo.

16. Método según la reivindicación 15, en el que la base es un alcóxido de álcali terciario.

17. Método según cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, en el que:

- la base es un alcóxido de álcali terciario;
- el medio de reacción dipolar aprótico se selecciona entre un grupo compuesto por N-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano y mezclas de los mismos en todas las proporciones, preferiblemente el medio de reacción es tetrahidrofurano;
- la cantidad de base utilizada en la racemización está en el intervalo de 0,05 eq a 1,5 eq;
- la racemización se realiza a una temperatura en el intervalo entre -50 °C y +40 °C.

18. Sal diastereomérica que comprende (R)-praziquanamina y (S)-naproxeno y sus solvatos.

19. Sal diastereomérica que comprende (R)-praziquanacetamida y (S)-naproxeno o (S)-ketoprofeno y sus solvatos.

20. Uso de un compuesto según la reivindicación 18 en un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o uso de un compuesto según la reivindicación 19 en un método según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17.