

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 258**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2015 PCT/EP2015/002296**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16078758**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2015 E 15807798 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3221311**

54 Título: **Método para la producción de praziquantel**

30 Prioridad:

21.11.2014 EP 14003934

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

17.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WAECHTLER, ANDREAS;
SALEH-KASSIM, HADIA;
JASPER, CHRISTIAN;
KOLB, JOERN y
MAILLARD, DAVID**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 767 258 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

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para la racemización de praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido utilizando condiciones básicas y a un método para la producción de praziquantel en forma enantiopura o enantioméricamente enriquecida, que comprende el método de racemización.

10 Antecedentes de la invención

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 Praziquantel racémico puede obtenerse mediante múltiples procesos (véase Dömling y cols. ChemMedChem 2010, 5, 1420-1434). Los procesos a escala técnica más desarrollados son el proceso original de Merck y el proceso de Shing-Poong o una de sus modificaciones. 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 distómero (*S*)-praziquantel (T. Meyer y cols. [2009] PLoS Negl Trop Dis 3[1]: e357).
 20 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. Estos procesos se pueden 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
 25 descrito algunos procesos enantioselectivos, pero todos ellos son laboriosos y costosos.

Woelfle y cols. describieron una resolución quiral del precursor de praziquantel praziquanamina (1,2,3,6,7,11b-hexahidropirazino[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 necesarias dos
 30 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.
 35

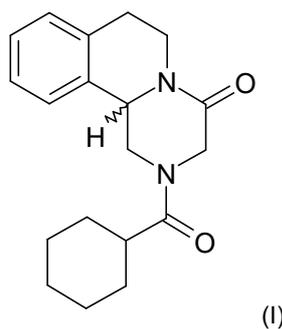
Alberto Cedillo Cruz y cols. Tetrahedron: Asymmetry (2014), 25(2), 133-140 describen una separación cromatográfica de los diastereoisómeros naproxeno-(*R*)/(*S*)-praziquanamida, ((11b*S*)- y (11b*R*)-[(2*S*)-2-(6-metoxi-2-naftalenil)-1-oxopropil]-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-2-4*H*-pirazino[2,1-*a*]isoquinolin-4-ona 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 escindir
 40 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.

45 Praziquantel racémico puede separarse en sus enantiómeros mediante cromatografía. Es especialmente eficaz a gran escala la cromatografía a contracorriente simulada (en lecho móvil simulado) (Chi-Bung Chin y cols. Journal of Chromatography A, 734 [1996] 247-258, J. Pharm. Sciences 93, 3039 [2004], J. Chrom 634, 215[1993]). La desventaja de la separación quiral de un principio farmacéutico activo (PFA) quiral en la etapa final es que se desecha el enantiómero no deseado, el distómero, a menos que exista un procedimiento de reciclado. A pesar de la secuencia tediosa y prácticamente
 50 no aplicable: deshidrogenación selectiva (oxidación con azufre, Ahmed Muneer y cols. PLoS One 7[10], e 47224, 2012) de (*S*)-praziquantel seguida de hidrogenación, no existe un procedimiento de reciclado que pueda aplicarse fácilmente para (*S*)-praziquantel.

55 Descripción de la invención

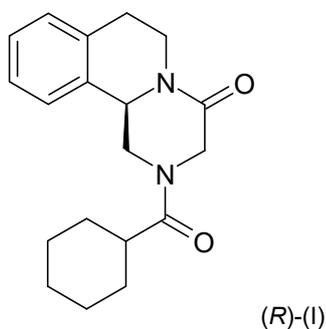
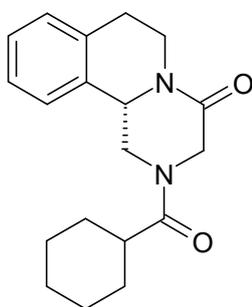
Es un objeto de la presente invención proporcionar un método eficaz para el reciclado de (*S*)-praziquantel, que funcione de manera fiable y rentable incluso a gran escala y que puede utilizarse en un método para la producción de praziquantel en forma enantiopura o enantioméricamente enriquecida.

60 Sorprendentemente, este objeto se ha resuelto mediante un método de racemización de praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según la fórmula (I):



en el que se utiliza una base y en el que la base es un alcóxido de álcali terciario.

- 5 Praziquantel tiene un centro de quiralidad y, por consiguiente, se encuentra en dos formas enantioméricas (*S*)-(I) y (*R*)-(I):



- 10 El método de racemización según la invención proporciona un proceso de reciclado sencillo y eficaz y es un prerrequisito económico para la preparación de praziquantel enantioméricamente puro y enantioméricamente enriquecido (en especial (*R*)-praziquantel) mediante separación quiral del racemato, que puede producirse mediante procesos conocidos altamente eficaces. 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.

- 15 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, aunque inferior a 97,5:2,5.

- 20 En principio, ambas formas enantioméricas (*S*)-(I) y (*R*)-(I) puede racemizarse con el proceso según la invención. No obstante, obviamente una realización especialmente importante de la invención comprende métodos en los que el enantiómero utilizado en la racemización es el (*S*)-enantiómero (*S*)-(I) de praziquantel. En este caso, el proceso puede utilizarse para mejorar el proceso de preparación de (*R*)-praziquantel enantiopuro o enantioméricamente enriquecido reciclando el (*S*)-enantiómero no deseado del producto.

- 25 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 secundarias y dicho procedimiento aún puede utilizarse de forma eficiente, por ejemplo, en procedimientos cíclicos, donde la secuencia de racemización se combina con un paso de resolución quiral.

- 30 Para nuestra sorpresa, encontramos que (*R*)- o (*S*)-praziquantel enantiopuro se racemiza mediante el tratamiento con las bases apropiadas en las condiciones apropiadas. Podrían utilizarse diferentes bases para obtener las condiciones básicas adecuadas. Sin embargo, se ha demostrado que una selección apropiada de la base es un factor importante en vista de las posibles reacciones secundarias, lo que normalmente conlleva la descomposición del material de partida.

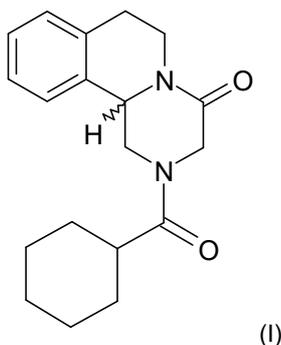
- 35 La presente invención se refiere a métodos en los que la base utilizada para la racemización es un alcóxido de álcali terciario. Los alcóxidos de álcali terciarios como *tert*-butóxidos de álcali o *tert*-pentóxidos de álcali, así como sus homólogos superiores, son reactivos estándar fácilmente disponibles, pero sobre todo, permiten realizar la reacción de racemización con muy buen rendimiento y con un bajo nivel de reacciones de descomposición no deseadas. En una realización

especialmente ventajosa de la invención, el alcóxido de álcali terciario es *terc*-butóxido de sodio o preferiblemente de potasio. Este reactivo permite realizar la racemización con un rendimiento considerablemente alto y con un tiempo de reacción muy corto.

5 En otra realización específica de la presente invención, la racemización se realiza en un medio de reacción dipolar aprótico, como por ejemplo, éteres o *N*-metil-2-pirrolidona, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. En particular, 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. Las mezclas adecuadas incluyen, por ejemplo, mezclas de tetrahidrofurano y dimetilsulfóxido (en particular tetrahidrofurano 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 tetrahidrofurano. Se apreció que las reacciones secundarias no deseadas pueden reducirse si la mezcla de reacción contiene solo poca agua o ninguna (p. ej., contenido en agua: 0,001-0,1 %).

15 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 entre 0,3 eq y 1,0 eq y más preferiblemente entre 0,4 eq y 0,8 eq. Adicionalmente, la racemización se realiza preferiblemente a una temperatura de entre -50 °C y +40 °C, más preferiblemente entre -25 °C y +25 °C y lo más preferible entre -20 °C y -5 °C.

20 Después de todo, una realización muy específica de la invención se refiere a un método para la racemización de praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según la fórmula (I) usando condiciones básicas



25 en el que

- se usa una base alcóxido de álcali terciario para la racemización, preferiblemente *terc*-butóxido de sodio o potasio e incluso más preferiblemente *terc*-butóxido de potasio;
- 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, preferiblemente de 0,3 eq a 1,0 eq y más preferiblemente de 0,4 eq a 0,8 eq;
- la racemización se realiza preferiblemente a una temperatura en el intervalo entre -50 °C y +40 °C, preferiblemente entre -25 °C y +25 °C y lo más preferible entre -20 °C y -5 °C.

35 En esta realización específica, el enantiómero utilizado en la racemización podría ser en particular (*S*)-praziquantel. Como se indica anteriormente, las reacciones secundarias pueden reducirse si la mezcla de reacción contiene solo poca agua o ninguna (p. ej., contenido en agua: 0,001-0,1 %). Se prefiere utilizar este proceso de racemización específico para mejorar los procesos de preparación de (*R*)-praziquantel enantiopuro o enantioméricamente enriquecido en base a una estrategia racémica mediante reciclado del (*S*)-enantiómero no deseado de praziquantel mediante racemización.

Otro aspecto importante de la invención se refiere a un método para la producción de (*R*)-praziquantel en forma enantiopura o enantioméricamente enriquecida, que comprende los pasos siguientes:

- a. racemización de (*S*)-praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según la invención como se describe anteriormente; y
- b. resolución quiral de la mezcla de los enantiómeros (*S*)-(I) y (*R*)-(I) obtenidos en a).

50 La combinación de la racemización según la invención con una etapa de resolución quiral proporciona un procedimiento de reciclado muy valioso, que se puede realizar solo una vez en un proceso de producción según la invención o varias veces consecutivas. El reciclado del enantiómero no deseado reduce el residuo y mejora de ese modo significativamente la eficiencia global. El método según la invención proporciona un proceso sencillo y eficaz que puede utilizarse para la

5 preparación de (*R*)-praziquantel enantiopuro o enantioméricamente enriquecido, que puede integrarse en el proceso existente muy bien establecido para la preparación de praziquantel racémico. Por tanto, una realización especialmente importante de la invención comprende métodos en los que el (*S*)-enantiómero utilizado en la racemización según la etapa a) deriva de una resolución quiral realizada previamente de una mezcla racémica de praziquantel obtenido mediante una ruta de síntesis racémica.

Según la invención, el material obtenido en el proceso de racemización a) podría aplicarse directamente en la etapa de resolución quiral b), aunque también podrían purificarse de antemano.

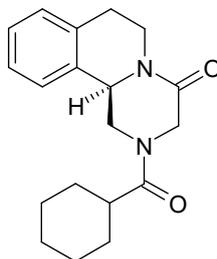
10 La resolución quiral del compuesto según la fórmula (I) puede realizarse utilizando diferentes métodos como, por ejemplo, separación cromatográfica, en especial, cromatografía en lecho móvil (SMB). Por ejemplo, podrían usarse los métodos descritos en Chi-Bung Chin y cols. Journal of Chromatography A, 734 (1996) 247-258, J. Pharm. Sciences 93, 3039 (2004), J. Chrom 634, 215(1993).

15 Sección experimental:

Abreviaturas:

ee	acceso enantiomérico
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
20 KOtBu	<i>tert</i> -Butóxido de potasio
ml	Mililitro
(<i>S</i>)-PZQ	(<i>S</i>)-Praziquantel
(<i>R</i>)-PZQ	(<i>R</i>)-Praziquantel
TA	Temperatura ambiente
25 THF	Tetrahidrofurano

Ejemplo 1: Preparación de (*R*)-2-ciclohexanocarbonil-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-ona ((*R*)-praziquantel) mediante resolución quiral de la mezcla racémica correspondiente usando HPLC



30 El praziquantel racémico se separa/resuelve bien con cromatografía preparativa usando numerosas fases estacionarias quirales. Podría conseguirse una alta productividad tras la optimización de las condiciones de separación.

35 Ejemplos de condiciones:

Fase estacionaria: Chiralpak AD (20 μm)
Longitud de onda: 230 nm
Eluyente: metanol

40 Fase estacionaria: Chiralpak ID (20 μm)
Longitud de onda: 230 nm
Eluyente: acetonitrilo/metanol

45 Fase estacionaria: Chiralpak IA o IC (20 μm)
Longitud de onda: 230 nm
Eluyente: metanol/diclorometano

Ejemplo 2: Racemización de (*S*)-praziquantel

50 Se disuelven 8,94 g (79,7 mmol) de *tert*-butóxido de potasio con agitación en 150 ml de THF seco bajo atmósfera inerte (sin oxígeno ni humedad). Tras enfriar hasta -10 °C se añade gota a gota una solución de 50 g (159,4 mmol) de (*S*)-praziquantel (pureza en HPLC: 99,6 %, ee = 98,2 % (*S*)) en 130 ml de THF seco manteniendo la temperatura por debajo de -7 °C. Tras 4 h de agitación a -10 °C, la mezcla se vierte en una solución enfriada en hielo de 27 g (449,6 mmol) de ácido acético en 300 ml de agua desionizada. Tras agitar durante otros 30 min mientras se deja que la solución se

55

5 atempere lentamente hasta temperatura ambiente, se añaden 250 ml de diclorometano, se separan las fases y se extrae la capa acuosa dos veces con 150 ml de diclorometano. A continuación, las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y se seca sobre sulfato sódico. Tras la filtración y evaporación, se aíslan 45,75 g (146,4 mmol) de un residuo cristalino de color naranja claro y se caracteriza como praziquantel racémico (92 % del teórico, pureza en HPLC 96,2 %, ee = 2,5 % (R)).

Ejemplo 3: Racemización de (S)-praziquantel usando condiciones de reacción diferentes

10 En la tabla 1 se muestran a modo de ejemplo algunos resultados que se pueden obtener en la racemización de (S)-praziquantel en condiciones de reacción diferentes.

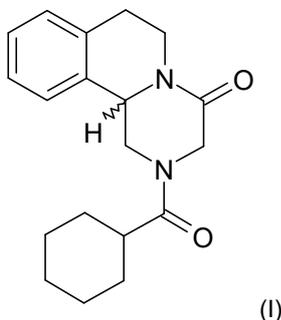
Tabla 1:

Material de partida	Solvente	Base	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Resultado
(S)-PZQ 99 %	THF	KOtBu 0,7 eq	-25	225	(S)-PZQ 83 % (R)-PZQ 16 % Impurezas 1 %
(S)-PZQ 99 %	THF	KOtBu 0,7 eq	TA	220	(S)-PZQ 29 % (R)-PZQ 34 % Impurezas 36 %
(S)-PZQ 99 %	THF	KOtBu 0,7 eq	-15	180	(S)-PZQ 71 % (R)-PZQ 27 % Impurezas 2 %
(S)-PZQ 99 %	THF+ 0,5 eq de DMSO	KOtBu 0,8 eq	-15	165	(S)-PZQ 50 % (R)-PZQ 47 % Impurezas 3 %

15

REIVINDICACIONES

1. Método para la racemización de praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido:



5 en el que se utiliza una base y en el que la base es un alcóxido de álcali terciario.

- 10 2. Método según la reivindicación 1, donde el alcóxido de álcali terciario es *tert*-butóxido de potasio se usa para la racemización.
3. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la racemización se realiza en un medio de reacción dipolar aprótico.
- 15 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 3, en el que 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.
- 20 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la racemización se realiza a una temperatura en un intervalo de entre -50 °C y +40 °C.
6. Método según cualquier de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la cantidad de base utilizada en para la racemización está en el intervalo de 0,05 eq a 1,5 eq.
- 25 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que:
- se utiliza un alcóxido de álcali terciario para la racemización;
 - 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;
 - la cantidad de base utilizada en para la racemización está en el intervalo de 0,05 eq a 1,5 eq;
 - la racemización se realiza a una temperatura en el intervalo de -50 °C a +40 °C.
- 30 8. Método para la producción de (*R*)-praziquantel en forma enantiopura o enantioméricamente enriquecida, que comprende los pasos siguientes:
- 35 a. Racemización de (*S*)-praziquantel enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7;
- y
- b. Resolución quiral de la mezcla de los enantiómeros (*S*)-(I) y (*R*)-praziquantel obtenidos en a).
- 40 9. Método según la reivindicación 8, en el que la resolución quiral según la etapa b) se realiza utilizando cromatografía.