



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

(11) BR 112018002881-9 B1



(22) Data do Depósito: 10/08/2016

(45) Data de Concessão: 07/06/2022

(54) Título: MÉTODOS PARA PRODUÇÃO DE PRAZIQUANTEL E DE SEUS PRECURSORES

(51) Int.Cl.: C07D 217/14; C07B 53/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/09/2015 EP 15183283.9.

(73) Titular(es): MERCK PATENT GMBH.

(72) Inventor(es): LUC EBERHARDT; ANDREAS WAECHTLER; DAVID MAILLARD; STEFAN LEHMANN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2016001376 de 10/08/2016

(87) Publicação PCT: WO 2017/036577 de 09/03/2017

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/02/2018

(57) Resumo: MÉTODO PARA PRODUÇÃO DE PRAZI-QUANTEL E PRECURSORES DO MESMO. A presente invenção refere-se a métodos de preparação de Praziquantel, em particular (R)-Praziquantel, e análogos do mesmo de uma maneira estereosseletiva. Um método envolve hidrogenação assimétrica do composto (I) intermediário que segue e ciclização subsequente.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"MÉTODOS PARA PRODUÇÃO DE PRAZIQUANTEL E DE SEUS
PRECURSORES".**

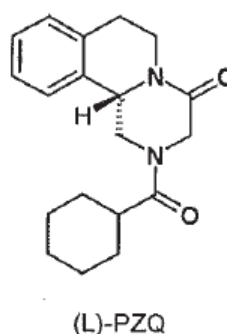
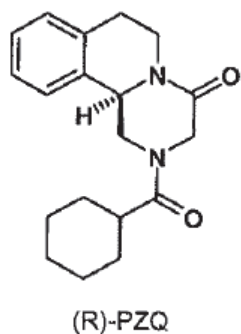
CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção se refere a um método para preparação de Praziquantel e precursores e análogos do mesmo e, em particular, Praziquantel enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido e precursores e/ou análogos do mesmo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] A esquistossomose é uma doença aguda e crônica causada por vermes parasíticos. De acordo com a OMS, ela afeta quase 240 milhões de pessoas em todo o mundo e mais de 700 milhões de pessoas vivem em áreas endêmicas. Vários milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de morbidez severa como uma consequência de esquistossomose. Praziquantel é atualmente o único fármaco recomendado para infecção e doença causada pela espécie de esquistossomo que infecta humanos.

[0003] Praziquantel (PZQ) foi registrado, aprovado e comercializado no início dos anos 80 como uma mistura racêmica. No entanto, acabou que apenas o enantiômero (R) é ativo (eutômero) (P. Andrews, H. Thomas, R. Pohlke, J. Seubert *Medical Research Reviews* 3, 147(1983)).



[0004] Praziquantel racêmico tem um gosto repugnantemente

amargo. Isto leva a questões de aceitação – em particular no tratamento de crianças pequenas. Em adição a uma diferença em atividade, o eutômero (*R*)-Praziquantel é também considerado ter um gosto menos amargo do que o distômero (*S*)-Praziquantel (T. Meyer e outros (2009) *PLoS Negl. Trop. Dis.* 3(1): e357). Desta maneira, há um desejo de um processo de fabricação econômico que seja adequado para preparar (*R*)-Praziquantel enantiomericamente enriquecido ou preferivelmente até mesmo puro.

[0005] Durante as décadas passadas, várias tentativas foram feitas para desenvolver um processo de fabricação para (*R*)-Praziquantel ou seus análogos. Essas tentativas podem ser divididas em dois grupos, primeiro vias de síntese enantiosseletiva e segundo métodos produzindo uma mistura racêmica em combinação com resolução quiral. Dado que a última abordagem envolve necessariamente etapas de processo adicionais, um processo levando diretamente a (*R*)-Praziquantel seria principalmente mais atrativo. No entanto, identificação de uma via de síntese enantiosseletiva que seja economicamente atraente provou ser muito difícil. A busca por tal síntese bem como outros métodos de fabricar economicamente (*R*)-Praziquantel está ainda em andamento.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

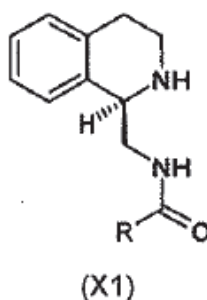
[0006] É então um objetivo da presente invenção prover um método eficiente para a preparação de Praziquantel e análogos do mesmo que seja adequado para prover (*R*)-Praziquantel enantiomericamente enriquecido ou enantiomericamente puro ou análogos do mesmo, e em particular uma via de síntese estereosseletiva adequada que permita a preparação de (*R*)-Praziquantel enantiomericamente enriquecido ou até mesmo enantiomericamente puro ou análogos do mesmo sem necessariamente requerer separação quiral. Não obstante, é um

objetivo adicional da presente invenção prover um método vantajoso para a preparação de enantiômeros desejados ambos em termos de produto final e produto intermediário, incluindo misturas de enantiômeros com uma porcentagem mais favorável de enantiômero desejado comparado com o material de partida.

[0007] Este objetivo foi surpreendentemente atingido através de uma nova via de síntese, a qual permite uma síntese estereosseletiva de (*R*)-Praziquantel e análogos do mesmo. A nova via de síntese foi tornada possível como um resultado da identificação e preparação de um novo composto intermediário-chave. Além da síntese estereosseletiva, o composto intermediário-chave também abre possibilidades de vias sintéticas não estereosseletivas em direção a Praziquantel racêmico ou enantiomericamente enriquecido ou puro de análogos do mesmo que são considerados vantajosos. Por certo, a presente invenção não é limitada apenas a Praziquantel propriamente dito, mas se aplica igualmente a análogos do mesmo. A presente invenção também provê um método de reciclagem atraente para qualquer subproduto de reação ou enantiômero ou mistura de enantiômero menos do que ideal, como será mostrado abaixo.

[0008] Em particular, a presente invenção provê, sob um primeiro aspecto, um método de preparação de

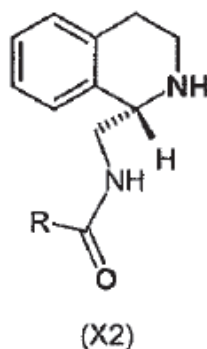
(i) um composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X1) que segue



ou

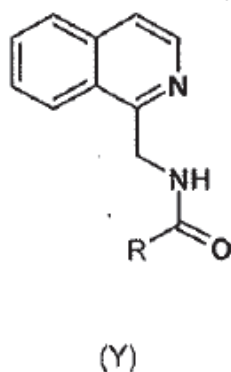
(ii) um composto opticamente ativo de acordo com a

Fórmula (X2) que segue



ou (ii) uma mistura dos dois,

onde na Fórmula (X1) e Fórmula (X2), R é selecionado de C₁-C₈ alquila, C₃-C₈ cicloalquila e arila opcionalmente substituída, compreendendo: submissão de um composto de acordo com a Fórmula (Y) que segue



com R como acima, a uma etapa de hidrogenação.

[0009] Desnecessário mencionar, a porção R é igual no composto de acordo com a Fórmula (Y) e no composto de acordo com as Fórmulas (X1) e (X2).

[0010] C₁-C₈ alquila, C₃-C₈ cicloalquila e arila têm o significado comum na técnica: C₁-C₈ alquila compreende grupos alquila retos (não ramificados) ou ramificados tendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de C, por exemplo, metila, etila, n-propila, isopropila, butila, terc-butila, pentila, hexila, heptila e octila, com metila e etila sendo os mais preferidos. C₃-C₈ cicloalquila compreende sistemas de anel de hidrocarboneto cíclico saturado tendo 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de C

que compreendem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, cicloepila e ciclo-octila, com ciclo-hexila sendo mais preferido. Arila compreende sistemas de anel carbocíclico aromático, fenila sendo uma modalidade exemplar, onde a arila pode ser não substituída ou substituída, tal como por um, dois ou mais substituintes selecionados de amino, acilamino, onde o grupo acila pode conter até quatro átomos de carbono, halogênio, hidróxi, metóxi ou nitro.

[0011] Em modalidades preferidas da presente invenção, R é metila ou ciclo-hexila, mais preferivelmente ciclo-hexila. Ciclo-hexila é obviamente preferida uma vez que ela permite síntese direta subsequente de Praziquantel. Igualmente para a síntese de (*R*)-Praziquantel, é preferido que o método de acordo com a reivindicação 1 produza o composto de acordo com a Fórmula (X1), que tem a configuração (*R*), ou uma mistura dos compostos de acordo com a Fórmula (X1) ou (X2), onde o composto de acordo com a Fórmula (X1) está presente em um excesso (comparado com o composto de acordo com a Fórmula (X2)). Desta maneira, o método de acordo com a reivindicação 1 produz preferivelmente o composto de Fórmula (X1) em forma ou enantiomericamente enriquecida ou enantiomericamente pura.

[0012] Em modalidades mais preferidas da presente invenção, no método de preparação de um composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X1) ou Fórmula (X2) ou uma mistura dos dois, a etapa de hidrogenação é uma etapa de hidrogenação assimétrica na presença de um catalisador e, se uma mistura de compostos opticamente ativos de acordo com a Fórmula (X1) ou Fórmula (X2) for obtida, a mistura compreende ou o composto de acordo com a Fórmula (X1) ou o composto de acordo com a Fórmula (X2) em excesso. Em outras palavras, a hidrogenação assimétrica fornece compostos enantiomericamente enriquecidos ou enantiomericamente

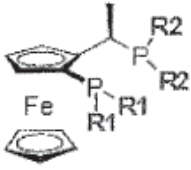
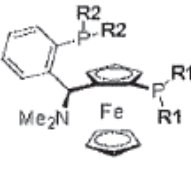
puros de acordo com a Fórmula (X1) ou Fórmula (X2).

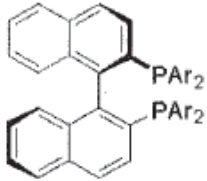
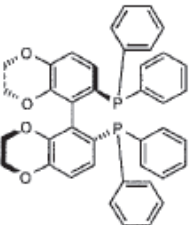
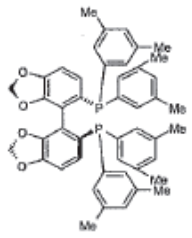
[0013] Preferivelmente, o composto de acordo com a Fórmula (X1) ou Fórmula (X2) está presente na mistura em um excesso enantiomérico de pelo menos 10%, preferivelmente pelo menos 20%, mais preferivelmente pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80% ou evidentemente mais preferivelmente pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95% ou 100%.

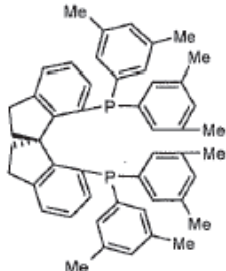
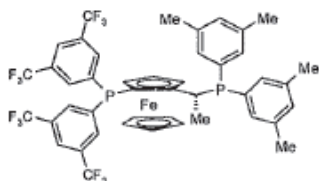
[0014] Na preparação de (*R*)-Praziquantel, o composto de Fórmula (X1) é tipicamente o intermediário desejado.

[0015] Vantajosamente, o catalisador usado na hidrogenação assimétrica é um catalisador à base de irídio. No entanto, o uso de outros catalisadores, tal como ródio ou rutênio, pode ser também possível.

[0016] Preferivelmente, o catalisador à base de irídio consiste em ou compreende irídio em combinação com um ligante quiral. Mais preferivelmente, o catalisador à base de irídio consiste em ou compreende uma mistura de um composto irídio, tal como $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, e um ligante fosfina quiral. Para o propósito da presente invenção, um ligante fosfina quiral deve compreender qualquer ligante compreendendo uma porção fosfina e compreendendo um centro de quiralidade. Por exemplo, o catalisador à base de irídio consiste em ou compreende uma mistura de um composto irídio, tal como $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ e um ligante escolhido da família de ligante Josifos, da família de ligante BoPhoz, da família de ligante Taniaphoz, da família da patente BINAP, e outros ligantes, como descrito e ilustrado abaixo. Preferivelmente, o catalisador à base de irídio consiste em ou compreende uma mistura de um composto irídio, tal como $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ e um dos ligantes que seguem:

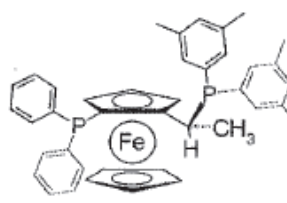
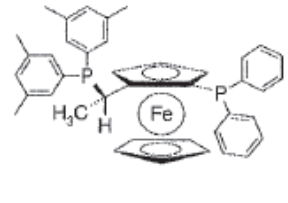
Família de ligante BoPhoz (R)	 <p>(R)-(S_p)- Josifos R1=t-Bu R2=Ph R1=Ph R2=Ph R1=Ph R2=Xilila (=S)- Xilifos)</p>
Família de ligante BoPhoz (S)	<p>(S)-Me-BoPhoz R=Me, R=Ph (S)-Me-BoPhoz (Xyl) R=Me, R2=Xilila (S)-Me-BoPhoz (3,5-F-Ph) R=Me, R=3,5-F-Ph</p>
Família de ligante Taniafos (R)- (S _p)	 <p>Taniafos (R)-(S_p) (R)-1-[(S_p)-α-Dimetilamino-2-(difenilfosfino)benzil]-2-difenilfosfinoferroceno R1= Ph R2=Ph</p>
Família de ligante Taniafos (S)- (R _p)	<p>Taniafos (S)-(R_p) (R)-1-[(S_p)-α-Dimetilamino-2-(difenilfosfino)benzil]-2-difenilfosfinoferroceno R1= Ph R2=Ph</p>

<p>Família de ligante Taniafos (<i>R</i>)-(<i>R_p</i>)</p>	<p>Taniafos (<i>R</i>)-(<i>R_p</i>) <i>(S)</i>-1-[(<i>R_p</i>)-α-Dimetilamino-2-(difenilfosfino)benzil]-2-Difenilfosfinoferroceno R1= Ph R2=Ph</p>
<p>Família de ligante BINAP (<i>R</i>)</p>	 <p><i>R</i>)-Xilil-BINAP Ar = 3,5-Me₂-Ph</p>
<p>Família de ligante BINAP (<i>S</i>)</p>	<p><i>(S)</i>-Xilil-BINAP Ar = 3,5-Me₂-Ph</p>
	 <p><i>(R)</i>-6,6'-Bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetra-hidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina</p>
	<p><i>(S)</i>-6,6'-Bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetra-hidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina</p>
	

	(S)-5,5'-Bis(di(3,5-xilil)fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
	(R)-5,5'-Bis(di(3,5-xilil)fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
	 <p>(R)-7,7'-Bis[di(3,5-dimetilfenilfosfino)]-2,2',3,3'-tetrahidro-1,1'-espirobi-indano</p>
	(S)-7,7'-Bis[di(3,5-dimetilfenilfosfino)]-2,2',3,3'-tetrahidro-1,1'-espirobi-indano
	 <p>(R)-1-{(S)-2-[Bis[3,5-difluorometilfenil]fosfino]ferrocenil}etil-di-3,5-xililfosfina</p>
	(S)-1-{(R)-2-[Bis[3,5-difluorometilfenil]fosfino]ferrocenil}etil-di-3,5-xililfosfina
	(R)-C3-TunePhos (R)-1,13-Bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-

	dibenzo[f,h][1,5]dioxonina
	(<i>S</i>)- <i>C3-TunePhos</i> (<i>R</i>)-1,13-Bis(difenilfosfino)-7,8-dihidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxonina

[0017] Fora da família de patente Josifos, os ligantes que seguem são preferidos:

A	 <p>(<i>R</i>)-1-[(<i>S</i>)-2-Difenilfosfino)-ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfina (<i>R</i>)-1-[(<i>S_p</i>)-2-Difenilfosfino)-ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfina Abreviado aqui: (<i>R</i>)-Xilifos</p>
B	 <p>(<i>S</i>)-1-[(<i>R</i>)-2-Difenilfosfino)-ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfina (<i>S</i>)-1-[(<i>R_p</i>)-2-Difenilfosfino)-ferrocenil]etil-di-3,5-xililfosfina Abreviado aqui: (<i>S</i>)-Xilifos</p>
C	(<i>R</i>)-1-[(<i>S_p</i>)-2-Difenilfosfino)-ferrocenil]etil-difenilfosfina
D	(<i>S</i>)-1-[(<i>R_p</i>)-2-Difenilfosfino)-ferrocenil]etil-difenilfosfina

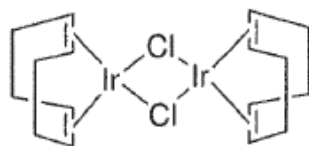
[0018] Como é conhecimento geral comum na técnica, se um certo enantiômero em um sistema de catalisador, por exemplo, o

enantiômero (R) no sistema de catalisador, permitir produzir um certo enantiômero do produto hidrogenado, por exemplo, o enantiômero (S), o outro respectivo enantiômero do sistema de catalisador, por exemplo, o enantiômero (S) neste exemplo, levará ao respectivo outro enantiômero do produto hidrogenado, por exemplo, o enantiômero (R) no presente exemplo.

[0019] Na síntese do composto de acordo com a Fórmula (X1) onde R é ciclo-hexila, os ligantes que seguem são preferivelmente usados:

(S)-Xilifos, (R)-1-[(S_p)-2-Difenilfosfino)-ferrocenil]etil-difenilfosfina, (R)-1-[(S_p)-α-(Dimetilamino-2-(difenilfosfino)benzil]-2-difenilfosfino-ferroceno e (R)-Xilil-BINAP. Esses ligantes são ainda preferivelmente usados junto com um aditivo, por exemplo, iodo, por exemplo, em uma quantidade de pelo menos 5% em mol, mais preferivelmente pelo menos 50% em mol ou pelo menos 100% em mol.

[0020] [Ir(COD)Cl]₂ significa dímero de cloreto de ciclo-octadieno irídio, que é ilustrado pela estrutura que segue:



[0021] Em modalidades exemplares, a etapa de hidrogenação assimétrica na presença de um catalisador é realizada envolvendo pelo menos um de:

- temperatura elevada, temperatura que é preferivelmente pelo menos 60° C, por exemplo, pelo menos 80° C, pelo menos 90° C ou pelo menos 100° C;

- um solvente selecionado de dioxano, THF, Me-THF, IPA, DCE, DCM, acetato de etila, tolueno, α,α,α-trifluortolueno, xileno, preferivelmente m-xileno ou p-xileno, mesitileno ou uma mistura de

dois ou mais dos mesmos;

- pelo menos um aditivo, que é preferivelmente selecionado de iodo (I_2), iodeto, ácido fosfórico (H_3PO_4), ácido acético ($AcOH$), HI, HBF_4 , preferivelmente em uma quantidade de pelo menos 5% em mol, mais preferivelmente pelo menos 50% em mol, mais preferivelmente pelo menos 100% em mol;

- uma concentração de substrato de pelo menos 0,05 mmol/L, por exemplo, pelo menos 10 mmol/L, pelo menos 100 mmol/L;

- uma carga de catalisador de pelo menos 50/1 substrato/catalisador; por exemplo, pelo menos 100/1, pelo menos 250/1, pelo menos 500/1 e

- pressão normal a elevada, pressão que é preferivelmente pelo menos 0,1 MPa (1 bar) de H_2 , pelo menos 0,5 MPa (5 bar) de H_2 , pelo menos 1 MPa (10 bar) de H_2 , pelo menos 2 MPa (20 bar), pelo menos 2,5 MPa (25 bar) de H_2 , pelo menos 5 MPa (50 bar) ou pelo menos 10 MPa (100 bar) de H_2 .

[0022] Em uma modalidade preferida, $[Ir(COD)Cl]_2$ é usado em combinação com (*S*)-Xilifos na presença de um aditivo, tal como iodo (I_2) ou HI. Em uma modalidade preferida adicional, $[Ir(COD)Cl]_2$ é usado em combinação com (*R*)-Xilil-BINAP na presença de um aditivo, tal como iodo (I_2) ou HI. Esses catalisadores/Ligantes são particularmente preferidos se R for ciclo-hexila, isto é, na preparação de Praziquantel e seus precursores.

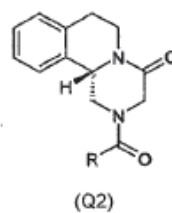
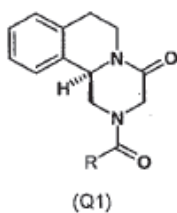
[0023] Uso de condições de reação de hidrogenação de transferência pode ser uma alternativa possível para a reação de hidrogenação assimétrica. Por exemplo, uma hidrogenação de transferência de composto (Y) para fornecer composto (X1) com R = ciclo-hexila pode usar (*S,S*)- T_s -DPEN $RhCp^*Cl$ (que significa $[N-[(1S,2S)-2-Amino-κN]-1,2-difeniletil]-4-metilbenzenossulfonamidato-κN]cloro[(1,2,3,4,5,6,-η)-1-metil-4-(1-metiletil)benzeno]-ródio$ e $HCOOH$,

trietilamina 5/2 como um redutor em excesso. Uso das condições de reação que seguem: aditivo KI (50% em mol), nenhum solvente, 40° C, 0,1 mmol, carga de catalisador 100/1 S/C, 16 horas, forneceu 100% de conversão com um excesso enantiomérico levemente modesto de 17% de enantiômero (R) (composto X1 vs. X2).

[0024] Em uma modalidade alternativa, um composto de acordo com a Fórmula (Y) pode ser submetido a uma etapa de hidrogenação, em particular uma etapa de hidrogenação não seletiva, para preparar uma mistura dos compostos, em particular mistura racêmica de compostos de acordo com as Fórmulas (X1) e (X2). Esta mistura de compostos pode ser então usada para preparar Praziquantel racêmico, ou análogos do mesmo, ou ser submetida à resolução quiral para preparar o respectivo composto enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido de Fórmula (X1) ou (X2).

[0025] Tal etapa de hidrogenação, em particular etapa de hidrogenação não estereosseletiva particular, pode ser realizada usando quaisquer processos de reação de hidrogenação convencionais adequados, tais como aqueles processos envolvendo o uso de hidrogênio na presença de um catalisador adequado, tal como Pt-C ou Pd-C.

[0026] Em um aspecto adicional, a presente invenção provê um método de preparação de um composto enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido de acordo com a Fórmula (Q1) ou Fórmula (Q2).



compreendendo

(a) preparação (i) do composto opticamente ativo de

acordo com a Fórmula (X1) ou (iii) a mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), em que mistura do composto de acordo com a Fórmula (X1) está presente em excesso, de acordo com o método da presente invenção, para a preparação do composto de acordo com a Fórmula (Q1)

ou

(b) preparação (i) do composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X2) ou (iii) a mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), em que mistura do composto de acordo com a Fórmula (X2) está presente em excesso, de acordo com o método da presente invenção, para a preparação do composto de acordo com a Fórmula (Q2).

[0027] Nos compostos de Fórmula (Q1) e (Q2), R é selecionado de C₁-C₈ alquila, C₃-C₈ cicloalquila e arila opcionalmente substituída. Preferivelmente, R é o mesmo nas Fórmulas (X1) e (X2) que nas Fórmulas (Q1) e (Q2). No entanto, é possível converter uma porção R em uma outra, por exemplo, troca de um grupo ciclo-hexila por um grupo metila, enquanto mantendo a quiralidade através de métodos conhecidos em química orgânica (por exemplo, Houben-Weyl, *Methods of Organic Chemistry*), caso em que R nas Fórmulas (Q1) e (Q2) pode ser referido como R' por questão de clareza.

[0028] Preferivelmente, o método de preparação do composto enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido de acordo com a Fórmula (Q1) ou Fórmula (Q2) como mostrado acima compreende ainda

(a) reação (i) do composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X1) ou (iii) a mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), em que mistura do composto de acordo com a Fórmula (X1) está presente em excesso, com um composto Y-CO-CH₂-X, onde Y é F, C ou Br ou -O-CO-alquila e X é F, Cl ou Br,

mais preferivelmente com cloreto de cloroacetila ($\text{Cl-C(=O)-CH}_2\text{Cl}$), para fornecer o composto de acordo com a Fórmula (Q1);

ou

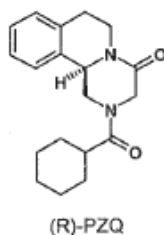
(b) reação do composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X2) ou (iii) a mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), em que mistura do composto de acordo com a Fórmula (X2) está presente em excesso, com um composto $\text{Y-CO-CH}_2\text{-X}$, onde Y é F, Cl ou Br ou $-\text{O-CO-}$ alquila e X é F, Cl ou Br, mais preferivelmente com cloreto de cloroacetila ($\text{Cl-C(=O)-CH}_2\text{Cl}$), para fornecer o composto de acordo com a Fórmula (Q2).

[0029] No dito método, R é o mesmo nas Fórmulas (X1) e (X2) que nas Fórmulas (Q1) e (Q2).

[0030] Na porção “-O-CO-alquila”, alquila compreende um grupo alquila tendo de um a seis átomos de carbono ou cicloalquila tendo de quatro a seis átomos de C.

[0031] Como é evidente a partir do acima, na reação do composto ou da Fórmula (X1) ou (X2) com composto $\text{Y-CO-CH}_2\text{-X}$, a estereoquímica/quiralidade é mantida de maneira que o produto resultante (Q1) ou (Q2) tem a mesma configuração que o respectivo átomo de C.

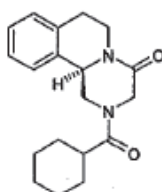
[0032] Mais preferivelmente, por certo, os métodos acima são usados para preparação de (*R*)-Praziquantel enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido:



caso em que R é ciclo-hexila nos compostos de acordo com a Fórmula (X1) e (Q1) e caso em que as respectivas etapas (a) são empregadas. Desta maneira, em uma modalidade preferida, a

presente invenção provê um método de preparação de (*R*)-Praziquantel enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido compreendendo o método como acima descrito para compostos (Q1) e (Q2), usando o composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X1) ou (iii) a mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), mistura em que o composto de acordo com a Fórmula (X1) está presente em excesso e onde R é ciclo-hexila no composto de acordo com as Fórmulas (X1) e (Q1).

[0033] Expresso de modo diferente, a presente invenção provê um método de preparação de (*R*)-Praziquantel enantiomericamente puro ou pelo menos enantiomericamente enriquecido



compreendendo:

preparação (i) do composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X1) ou (iii) a mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), mistura em que o composto de acordo com a Fórmula (X1) está presente em excesso, e onde R é ciclo-hexila, de acordo com o método da presente invenção como mostrado abaixo.

[0034] Em analogia ao que foi mostrado antes, em modalidades preferidas, o método de preparação de (*R*)-Praziquantel compreende ainda reação (i) do composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X1) ou (iii) a mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), mistura em que o composto de acordo com a Fórmula (X1) está presente em excesso, com um composto Y-CO-CH₂-X, onde Y é F, Cl ou Br ou -O-CO-alquila e X é F, Cl ou Br, mais preferivelmente com cloreto de cloroacetila (Cl-C(=O)-CH₂Cl, para fornecer (*R*)-Praziquantel enantiomericamente puro ou pelo menos

enantiomericamente enriquecido.

[0035] A reação de ciclização usando Y-CO-CH₂-X e, em particular, cloreto de cloroacetila (Cl-C(=O)-CH₂Cl) desta maneira é conhecida da técnica anterior. Por exemplo, a reação é descrita como um processo de duas etapas na conversão de uma mistura racêmica de compostos de acordo com as Fórmulas (X1) e (X2) em Praziquantel na DE 2504250, que é aqui incorporada a título de referência em sua totalidade. Um esquema de reação partindo de um composto de Fórmula (X1) envolvendo uma reação de uma etapa com cloreto de cloroacetila (Cl-C(=O)-CH₂Cl) foi anteriormente descrito, dentre outros, por Sergovskaya e Chernyak (1991), conforme reproduzido por Roszkowski, P. e outros em *Tetrahedron: Asymmetry* 17 (2006) 1415-1419, que é igualmente aqui incorporado a título de referência em sua totalidade. O dito esquema de reação envolve reação do composto de Fórmula (X1) com cloreto de cloroacetila sob condições Schotten-Baumann, tal como em uma mistura de diclorometano e NaOH 50% (aq.) na presença de cloreto de TEBA (cloreto de benziltriethylamônio).

[0036] Embora a preparação de Praziquantel e, em particular, (*R*)-Praziquantel, esteja no centro da presente invenção, seus análogos são igualmente considerados úteis, ou sozinhos como agentes farmacêuticos ou como compostos intermediários.

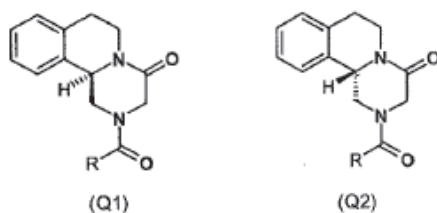
[0037] Para o propósito da presente invenção, “enantiomericamente puro” deve significar que um enantiômero está presente em uma pureza enantiomérica de pelo menos 95% ee e preferivelmente pelo menos 98% ee, com ee representando excesso enantiomérico de acordo com a definição comum:

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

com m₁ e m₂ sendo as massas de enantiômeros 1 e 2, respectivamente. O termo “enantiomericamente enriquecido”, como aqui usado, deve se referir a uma mistura dos dois enantiômeros, onde

a razão de enantiômeros é mais do que 50:50 (correspondendo a $ee > 0\%$), preferivelmente pelo menos 55:45 ($ee \geq 10\%$), pelo menos 60 a 40 ($ee \geq 20\%$) ou 70:30 ($ee \geq 40\%$) ou 80:20 ($ee \geq 60\%$) ou 90:10 ($ee \geq 80\%$), mas menos do que 97,5:2,5 ($ee < 95\%$). Em uma “mistura racêmica”, a razão enantiomérica é 50:50 e então o excesso enantiomérico ee é igual a zero. O termo “mistura de enantiômeros” inclui misturas racêmicas bem como misturas de qualquer outra razão ou enantiômeros entre 50:50 e $< 100:0$.

[0038] Em uma alternativa preferida, a presente invenção provê um método de preparação de um composto enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido de acordo com a Fórmula (Q1) ou Fórmula (Q2)



compreendendo preparação de uma mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) ou Fórmula (X2) de acordo com o método da presente invenção, isto é, partindo do composto Y,

separação do composto de acordo com a Fórmula (X1) do composto de acordo com a Fórmula (X2),

e reação

(a) do composto de acordo com a Fórmula (X1) com um composto $Y-CO-CH_2-X$, onde Y é F, Cl ou Br ou $-O-CO$ -alquila e X é F, Cl ou Br, mais preferivelmente com cloreto de cloroacetila ($Cl-C(=O)-CH_2Cl$), para obter o composto enantiomericamente puro ou pelo menos enantiomericamente enriquecido de acordo com a Fórmula (Q1);

ou

(b) o composto de acordo com a Fórmula (X2) com um

composto Y-CO-CH₂-X, onde Y é F, Cl ou Br ou -O-CO-alquila e X é F, Cl ou Br, mais preferivelmente com cloreto de cloroacetila (Cl-C(=O)-CH₂Cl), para obter o composto enantiomericamente puro ou pelo menos enantiomericamente enriquecido de acordo com a Fórmula (Q2).

[0039] Desta maneira, em uma modalidade alternativa, um método de preparação de (*R*)-Praziquantel enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido compreende:

preparação de uma mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), onde R é ciclo-hexila, de acordo com o método da invenção como mostrado acima,

separação do composto de acordo com a Fórmula (X1) do composto de acordo com a Fórmula (X2),

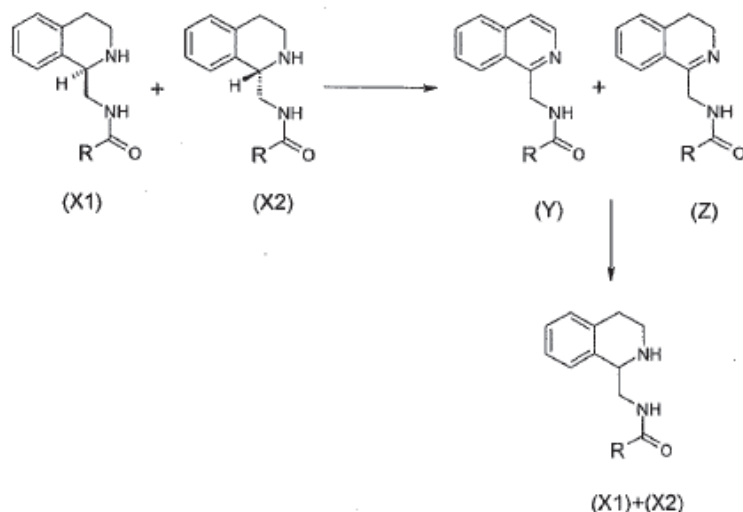
e reação do composto de acordo com a Fórmula (X1) com Y-CO-CH₂-X, com X e Y como acima, mais preferivelmente cloreto de cloroacetila (Cl-C(=O)-CH₂Cl) para fornecer o (*R*)-Praziquantel enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido.

[0040] Separação do composto de acordo com a Fórmula (X1) do composto de acordo com a Fórmula (X2) ou vice versa pode envolver qualquer método conhecido adequado de resolução quiral, por exemplo, resolução quiral através de formação de sal diastereomérico ou cromatografia quiral. Formação de sal diastereomérico pode envolver ácidos opticamente ativos adequados conhecidos, tais como as formas (+)- e (-)- de ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dipivaloiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácido-2-fenil-butanoico, ácido canférico, ácido β-canforsulfônico, ácido dinitrofênico ou ácido quínico. Sais diastereoméricos são então cristalizados a partir de um solvente adequado, tal como etanol, e o enantiômero desejado é então isolado após liberação do sal diastereomérico sob condições adequadas, tais

como ou condições básicas ou ácidas, e tipicamente extração com um solvente adequado, tal como diclorometano ou clorofórmio.

[0041] Um exemplo preferido de separação dos compostos de Fórmulas (X1) e (X2) para fornecer composto (X1) em forma enantiomericamente pura ou enantiomericamente enriquecida é resolução quiral através de formação de um sal diastereomérico, preferivelmente com ácido D-(-)-tartárico, preferivelmente em combinação com cristalização a partir de etanol. O sal diastereomérico é tipicamente liberado sob condições básicas, por exemplo, usando hidróxido de sódio, seguido por extração, por exemplo, com diclorometano, e evaporação a vácuo.

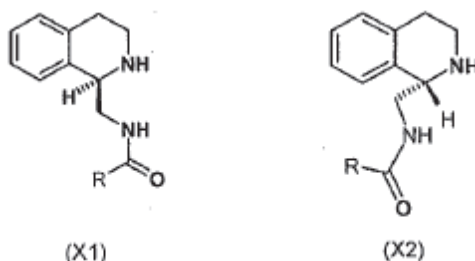
[0042] É possível reciclar os restos da separação quiral, isto é, o enantiômero indesejado, possivelmente em mistura com um pouco do enantiômero desejado, através de desidrogenação e subsequente hidrogenação, como ilustrado pelo esquema de reação que segue, que representa um aspecto adicional da presente invenção.



[0043] Os compostos de Fórmulas (X1) e (X2) são submetidos a uma etapa de desidrogenação, por exemplo, usando etileno e Pd-C como um catalisador, para fornecer uma mistura de composto (Y) e seu derivado desidro (Z). A dita mistura pode então ser submetida a uma reação de hidrogenação, tal como uma reação de hidrogenação

não seletiva, por exemplo, usando hidrogênio e Pt-C como um catalisador, como mencionado acima, para fornecer uma mistura, tipicamente mistura racêmica, de compostos de Fórmulas (X1) e (X2), que pode ser submetida a uma outra etapa de resolução quiral, por exemplo.

[0044] Desta maneira, em um aspecto adicional, a presente invenção provê um método de preparação de uma mistura de um composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X1) e um composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X2):



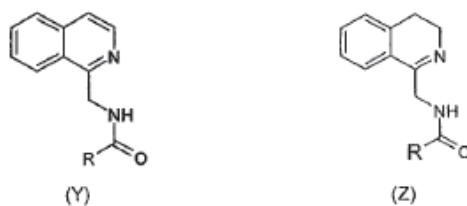
ou sais do mesmo,

onde na Fórmula (X1) e Fórmula (X2), R é selecionado de C₁-C₈ alquila e C₃-C₈ cicloalquila;

onde os compostos ou sais dos mesmos estão presentes na dita mistura em uma primeira razão de RM1 = X1:X2, que está na faixa de 0,8 a 1,2, preferivelmente de a partir de 0,9 a 1,1 e sobretudo preferivelmente 1;

compreendendo as etapas que seguem:

(a) desidrogenação de uma mistura de compostos de acordo com as Fórmulas (X1) e (X2), onde os compostos estão presentes na dita mistura em uma segunda razão RM2 = X1:X2, que é ou menor do que 0,8 ou maior do que 1,2, para produzir uma mistura de compostos de acordo com a Fórmula (Y) e a Fórmula (Z) que seguem



ou sais dos mesmos

(b) hidrogenação da dita mistura de compostos de acordo com a Fórmula (Y) e Fórmula (Z) ou sais dos mesmos para obter a mistura de compostos de Fórmulas (X1) e (X2) ou sais dos mesmos na primeira razão RM1.

[0045] Como evidente a partir das razões de compostos de Fórmulas (X1) e (X2), é o propósito da dita reação diminuir a quantidade de composto indesejado, seja composto de Fórmula (X1) ou (X2) em uma mistura, e chegar idealmente a uma mistura racêmica, que tem uma quantidade mais favorável do composto desejado e pode então ser mais adequadamente submetida a uma etapa de resolução quiral (adicional).

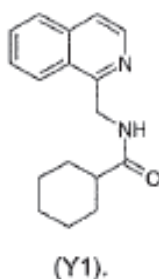
[0046] Tipicamente, a mistura de compostos de acordo com as Fórmulas (X1) e (X2) ou sais dos mesmos na segunda razão RM2 será os restos indesejados de uma resolução quiral, isto é, a dita mistura seria então preparada através de separação de uma mistura de compostos de acordo com as Fórmulas (X1) e (X2), ou como um produto ou como um subproduto. Menos tipicamente, a mistura de compostos de acordo com as Fórmulas (X1) e (X2) ou sais dos mesmos na segunda razão RM2 pode ser o resultado de uma etapa de hidrogenação assimétrica de um composto de acordo com a Fórmula (Y) de acordo com o método de acordo com a invenção, particularmente se a dita hidrogenação assimétrica levar a um excesso de enantiômero indesejado.

[0047] O sal pode ser qualquer forma de sal do composto que pode ser adequada submetida a uma etapa de desidrogenação e

hidrogenação. Se a mistura inicial for o resultado, ou permanecer, de uma etapa de resolução quiral, o sal pode ser um sal diastereomérico, isto é, um sal do respectivo composto com um contraíon diastereomérico.

[0048] As duas etapas podem ser realizadas sem isolamento de produtos intermediários. Na alternativa, é possível isolar os produtos intermediários, isto é, os compostos de Fórmulas (Y) e (Z).

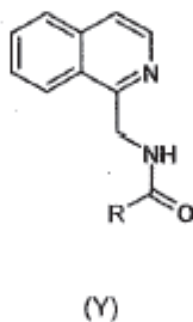
[0049] Sob um aspecto adicional, a presente invenção se refere a um composto de acordo com a Fórmula (Y1) que segue



[0050] Este composto é considerado um intermediário-chave na síntese da presente invenção e, em particular, permite preparação de (*R*)-Praziquantel de uma maneira estereosseletiva.

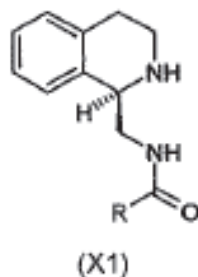
[0051] A presente invenção provê ainda o uso de um composto de Fórmula (Y1) para a preparação de (*R*)-Praziquantel ou, expresso diferentemente, um método para preparação de (*R*)-Praziquantel usando composto (Y1) como um composto de partida ou intermediário.

[0052] De um modo mais geral, a presente invenção provê ainda uso de compostos de Fórmula (Y)



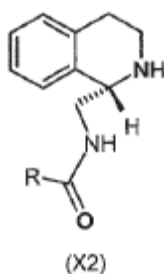
para a preparação de

(i) um composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X1) que segue



ou

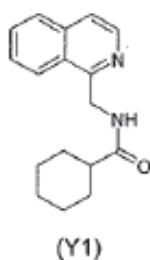
(ii) um composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X2) que segue



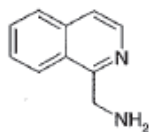
ou

(iii) uma mistura dos dois,
com R (em (Y) bem como (X1) e (X2)) sendo selecionados de C₁-C₈ alquila, C₃-C₈ cicloalquila e arila opcionalmente substituída, sobretudo preferivelmente ciclo-hexila.

[0053] A presente invenção provê ainda um método de preparação de um composto de Fórmula (Y1)



compreendendo reação de [(isoquinolina-1-il)-metil]-amina



com um agente de acilação baseado em ácido ciclo-hexano carboxílico. Há maneiras diferentes de acoplamento do derivado de ciclo-hexano carbóxi com a amina, por exemplo, através de formação de um agente de acilação intermediário e isolamento, então aminólise; formação de um agente de acilação reativo em uma etapa separada, seguido por tratamento intermediário com a amina; ou geração do agente de acilação *in situ* a partir do ácido ciclo-hexano carboxílico na presença da amina, através da adição de um agente de ativação ou acoplamento. O agente de acilação baseado em ácido ciclo-hexano carboxílico pode ser, por exemplo, ácido ciclo-hexano carboxílico na presença de um agente de ativação ou acoplamento ou um derivado do ácido ciclo-hexano carboxílico preferivelmente selecionado de cloreto de ácido ciclo-hexano carboxílico, anidrido do ácido ciclo-hexano carboxílico e anidrido misto de ácido ciclo-hexanocarboxílico e ácido pivalico.

[0054] O anidrido misto de ácido ciclo-hexano carboxílico e ácido pivalico pode ser preparado *in situ*, por exemplo, a partir de ácido ciclo-hexano carboxílico e cloreto de pivaloila, na presença de uma amina terciária como uma base. A reação com ácido ciclo-hexano carboxílico sozinho envolve o uso de um agente de ativação ou acoplamento ou ambos. A formação de amidas partindo de aminas é bem estabelecida. Exemplos adicionais de reagentes ou condições de reação adequados, incluindo agentes de condensação e ativadores, podem ser encontrados em Montalbette, C.A.G.N. e outros “Amide bond formation and peptide coupling”, *Tetrahedron* 61 (2005) pp. 10827-10852, cujos conteúdos em sua totalidade são aqui incorporados a título de referência.

[0055] A reação com cloreto do ácido ciclo-hexano carboxílico é preferida e preferivelmente realizada sob condições básicas, por exemplo, em um sistema de solvente compreendendo THF e uma solução aquosa básica, por exemplo, uma solução aquosa de NaOH. Outros solventes adequados incluem DCM, dioxano, tolueno e metil-terc-butil éter, por exemplo.

[0056] Em geral, os materiais de partida para a preparação de compostos da presente invenção bem como os catalisadores podem ser preparados através de métodos como descrito nos Exemplos que seguem ou através de métodos conhecidos *per se*, como descrito na literatura de química orgânica sintética (por exemplo, Houben-Weil, *Methods of Organic Chemistry*) e conhecido dos versados na técnica ou podem ser obtidos comercialmente.

[0057] Os compostos e processos da presente invenção são ilustrados pelos Exemplos que seguem, que não devem ser considerados como limitantes da presente invenção. A menos que de outro modo indicado, variáveis, se alguma, devem ter o mesmo significado que acima descrito.

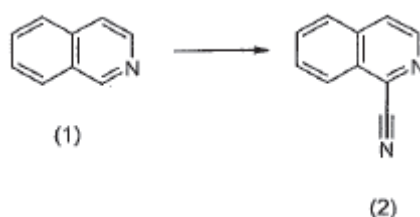
Abreviações:

ee	excesso enantiomérico
HPLC	Cromatografia Líquida de Alto Desempenho
J	Constante de acoplamento
m	Multiplete
mL	Mililitro
pf	Ponto de Fusão
MS	Espectrometria de Massa
(S)-PZQ	(S)-Praziquantel
(R)-PZQ	(R)-Praziquantel
TA	Temperatura Ambiente
Temp	Temperatura

[S]	Concentração de substrato
S	Substrato
C	Catalisador
s	Singleto
t	Tripleto
THF	Tetra-hidrofurano
[Ir(COD)Cl] ₂	Dímero de cloreto de ciclo-octadieno irídio
3,5-Me ₂ -Ph	3,5-Dimetilfenila (Xilila)
Ph	Fenila
t-Bu	terc-Butila
3,5-F-Ph	3,5-Difluorfenila
Me ₂ -Ph	Dimetilfenila (Xilila)
Me	Metila
Et	Etila
iPr	Isopropila
Bn	Benzila
c-Hex	Ciclo-hexila
TEBAC	Cloreto de benziltriethylamônio
Me-THF	2-Metiltetra-hidrofurano
IPA	Álcool isopropílico
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
EtOAc	Acetato de etila

EXEMPLO 1: síntese de (R)-Praziquantel: VIA 1

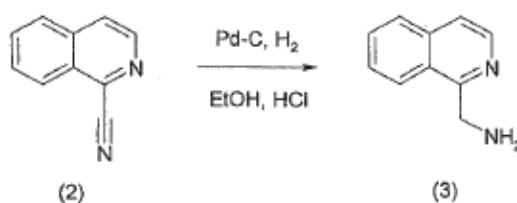
Etapa 1: preparação de isoquinaldonitrila (2)



[0058] Isoquinaldonitrila (2) está comercialmente disponível e pode

ser preparada a partir de isoquinolina (1) de acordo com procedimentos relatados, tais como os que seguem: J. M. Wefer, A. Catala, F. D. Popp, Chem. Ind. (Londres) 1965, 140-141; J. M. Wefer, A. Catala, F. D. Popp, J. Org. Chem. 1965, 30, 3075-3077; M. D. Rozwadowska, D. Brozda, Can. J. Chem. 1980, 58, 1239-1242 e D. L. Borger, C. E. Brotherton, J. S. Panek, D. Yohannes, J. Org. Chem. 1984, 49, 4056-4058; que são aqui incorporados a título de referência em sua totalidade.

Etapa 2: preparação de [(Isoquinolin-1-il)-metil]-amina (3)



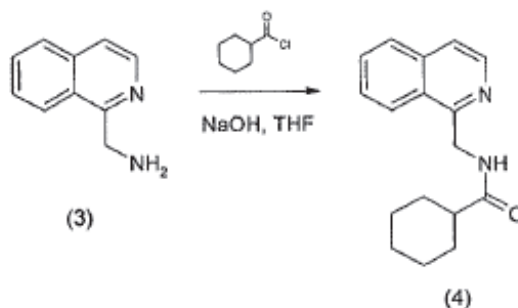
[0059] 18 g (0,117 mol) de isoquinaldonitrila (2) são dissolvidos em etanol (250 ml) e 18,6 g de ácido clorídrico (32%) sob agitação em temperatura ambiente. Após adição de 7,8 g de paládio sobre carbono úmido (5%), pressão atmosférica de hidrogênio é aplicada por 17 h. Em seguida, a mistura resultante é filtrada em celite e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo é então dissolvido em uma mistura bifásica de diclorometano (150 g) e solução aquosa de NaOH 32% (55 g). As fases são separadas e a camada aquosa é extraída três vezes com diclorometano (200 g). As camadas orgânicas combinadas são finalmente evaporadas fornecendo [(isoquinolina-1-il)-metil]-amina (3) como um sólido marrom claro (20,4 g, 90% de rendimento).

Caracterização de [(Isoquinolin-1-il)-metil]-amina:

C₁₀H₁₀N₂ (158,20 g·mol⁻¹), p.f. 211-212°C

¹H RMN (d⁶-DMSO): 8,47 (d, J=5Hz, 1H_{arom}), 8,26 (d, J=8Hz, 1H_{arom}), 7,96 (d, J=8Hz, 1H_{arom}), 7,77 (t, J=6Hz, 1H_{arom}), 7,71 (d, J=5Hz, 1H_{arom}), 7,67 (t, J=6Hz, 1H_{arom}), 4,39 (s, 2H), 2,70 (s amplo, NH₂)

Etapa 3: preparação de amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4)



[0060] 58,9 g (0,372 mol) de [(Isoquinolin-1-il)-metil]-amina (3) são dissolvidos em THF (250 g) sob agitação em temperatura ambiente. 51,2 g (0,410 mol) de solução aquosa de NaOH 32% e água (150 g) são adicionados. A mistura é esfriada para 10° C antes da adição em gotas de uma solução de 60 g (0,410 mol) de cloreto de ácido ciclo-hexano carboxílico em THF (50 g) dentro de 2,5 h a 10-15° C. A mistura bifásica resultante é agitada em temperatura ambiente por 2 h antes da adição de HCl 2N (191 g). 300 g de Metila-THF e 350 g de água são adicionados para permitir separação de fase, a camada aquosa é separada e a fase orgânica é extraída duas vezes com HCl 1N (190 g). As fases aquosas são combinadas, lavadas com metila-THF (200 g) e então neutralizadas com solução aquosa de NaOH 32% (106 mg). Metila-THF (200 g) é adicionada, as fases são separadas, a fase aquosa é extraída duas vezes com metila-THF (200 g), as fases orgânicas combinadas são finalmente evaporadas e o resíduo sólido bruto é recristalizado a partir de acetato de etila fornecendo amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) como um sólido branco a amarelo claro após secagem (69,9 g, 70% de rendimento). Segundos cristais de cultura podem ser isolados através de recristalização de resíduo de licor-mãe a partir de acetato de etila (15 g, rendimento total 85%).

Caracterização de amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexano carboxílico:

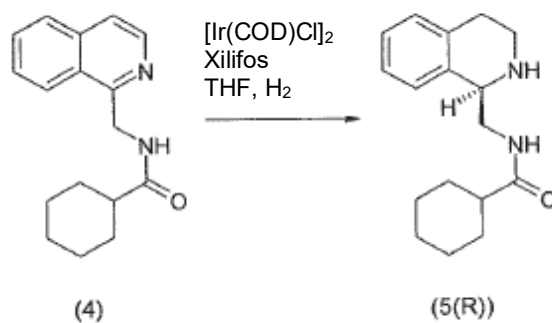
$C_{17}H_{20}N_2O$ (268,36 g·mol⁻¹), p.f. 126-128° C

¹H RMN (CDCl₃): 8,44 (d, J=6Hz, 1H_{arom}), 8,12 (ddd, J=9Hz, J=3Hz, J=0,5Hz, 1H_{arom}), 7,85 (dt, J=9Hz, J=0,5Hz, 1H_{arom}), 7,59-7,75 (m, 3H_{arom}), 7,55 (s amplo, NH), 5,06 (d, J=6Hz, 2H), 2,31 (tt, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 1,96-2,03 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,67-1,73 (m, 1H), 1,50-1,57 (m, 2H), 1,22-1,39 (m, 3H)

¹³C RMN (CDCl₃): 176,2 (s, 1C=O), 154,8 (s, 1qC_{arom}), 140,9 (s, 1 C_{arom}), 136,0 (s, 1qC_{arom}), 130,4 (s, 1C_{arom}), 127,8 (s, 1C_{arom}), 127,3 (s, 1C_{arom}), 125,9 (s, 1qC_{arom}), 123,9 (s, 1C_{arom}), 120,4 (s, 1C_{arom}), 45,6 (s, CH), 41,9 (s, 1CH₂), 29,8 (s, 2CH₂), 25,9 (s, 3CH₂)

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

Etapas 4: preparação de amida do ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-il-metil)]-ciclo-hexanocarboxílico (5(R))



[0061] 11,51 mg (0,019 mmol) de precursor de catalisador [Ir(COD)Cl]₂ e 26,17 mg (0,041 mmol) de (S)-Xilifos são misturados juntos e dissolvidos em THF (5 g) em uma caixa de luva inerte. 0,2 g (0,75 mmol) de amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) é dissolvido em THF (25 g) em uma autoclave sob nitrogênio em temperatura ambiente. A solução de catalisador é adicionada com uma seringa a uma autoclave antes de aplicação de uma pressão de hidrogênio de 10 MPa (100 bar) e aquecimento para 75° C. A pressão aumentou para 11 MPa (110 bar) durante um tempo

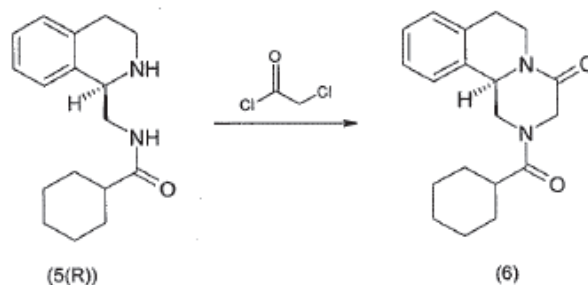
de reação de 24 h fornecendo uma conversão de 56% para a amida do ácido [(*R*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico (5(*R*)) alvo, que é também referida aqui como (*R*)-PZQ-Carboxamida, com uma enantiosseletividade de $ee=64\%$. A mistura de reação pode ser finalmente evaporada, purificada através de cromatografia e finalmente cristalizada a partir de n-heptano/etanol para aperfeiçoar o ee de (*R*)-PZQ-Carboxamida (5(*R*)) até 96%.

Caracterização de amida do ácido [(*R*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-iso-quinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico:

$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,39 g·mol⁻¹), p.f. 110-112° C

Dados de RMN estavam totalmente de acordo com os dados do racemato (vide abaixo).

Etapa 5: preparação de (*R*)-Praziquantel



[0062] (*R*)-Praziquantel ((*R*)-PZQ) (6) pode ser preparado a partir de amida do ácido [(*R*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico (5(*R*)) ((*R*)-PZQ-Carboxamida) através de ciclização com cloreto de cloroacetila de acordo com procedimentos conhecidos, tal como o procedimento descrito por Sergovskaya e Chernyak (1991), conforme reproduzido por Roszkowski, P. e outros em *Tetrahedron: Asymmetry* 17 (2006) 1415-1419: a uma solução agitada de amina (1*R*)-7 [no presente caso (5(*R*))] (110 mg, 0,39 mmol) em 1,0 mL de CH₂Cl₂, uma solução de NaOH 50% (0,12 mL, 1,33 mmol) foi adicionada, seguido pela adição de uma solução de cloreto de cloroacetila (0,034 mL, 0,43 mmol) em 0,15 mL de CH₂Cl₂. Após 0,5 h, TEAC (9 mg, 0,04 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida e

agitada por 2 h em refluxo. Depois desse momento, uma porção de 3 mL de água foi adicionada e a mistura extraída com CH₂Cl₂ (2 x 3 mL). A fase orgânica lavada com água (2 x 2 mL), HCl 5% (2 mL), novamente com água (2 mL) e seca em Na₂SO₄. Após evaporação do solvente, o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel usando clorofórmio/metanol MeOH 0-0,3% como um sistema de solvente para fornecer 93 mg (77%) de (1R)-(-)-8 [no presente caso (*R*)-PZQ].

Caracterização de (*R*)-PZQ:

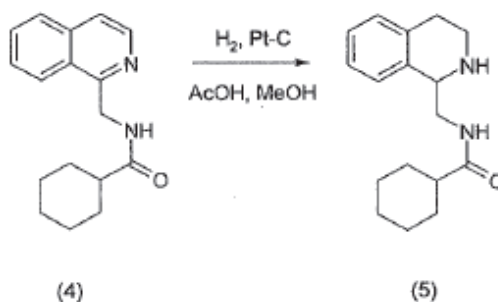
C₁₉H₂₄N₂O₂ (312,42 g·mol⁻¹) p.f. 110-111° C

Dados analíticos já conhecidos e descritos.

EXEMPLO 2: síntese de (*R*)-Praziquantel: VIA 2

As **Etapas 1 a 3** na preparação de amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) são iguais às da VIA 1.

Etapa 4: preparação de amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexanocarboxílico (5)



[0063] 21 g (0,078 mol) de amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) são dissolvidos em metanol (MeOH, 145 g) e ácido acético glacial (AcOH, 2,18 g, 0,036 mol) sob agitação em temperatura ambiente. Após adição de 11,8 g de platina úmida sobre carvão ativado (5%) (Pt-C), uma pressão de hidrogênio (H₂) de 0,26 MPa (2,6 bar) e uma temperatura de 25° C são aplicadas por 16 h, a mistura é em seguida filtrada em celite e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo é absorvido em diclorometano (200 g), lavado com

NaOH (5%) até um pH de 12-13 ter sido atingido. Após separação de fase, a camada aquosa foi extraída com diclorometano (90 g), as fases orgânicas combinadas são lavadas três vezes com água (75 g) atingindo um pH de 7 e finalmente evaporadas. O resíduo é cristalizado a partir de acetato de etila fornecendo uma mistura racêmica de amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexanocarboxílico (5) como cristais amarelados claros após secagem (14,5 g, 68% de rendimento).

Caracterização de amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexano-carboxílico

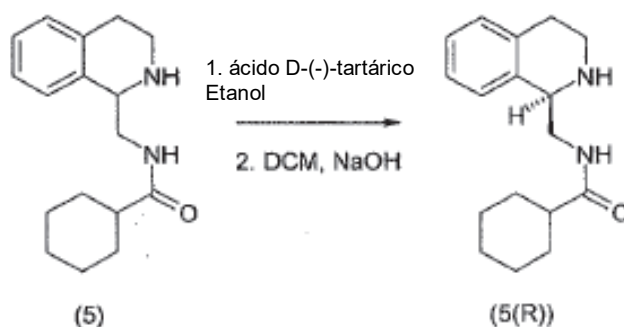
$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,39 g·mol⁻¹), p.f. 106-108° C

¹H RMN (CDCl₃): 7,12-7,03 (m, 3H_{arom}), 7,03-6,93 (m, 1H_{arom}), 6,27 (t, J=6Hz, NH), 3,97 (dd, J=9Hz, J=5Hz, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,78-1,53 (m, 5H), 1,41-1,25 (m, 2H), 1,25-1,07 (m, 3H)

¹³C RMN (CDCl₃): 176,4 (s, 1C=O), 136,0 (s, 1qC_{arom}), 135,4 (s, 1C_{arom}), 129,3 (s, 1C_{arom}), 126,5 (s, 1C_{arom}), 126,4 (s, 1C_{arom}), 126,1 (s, 1C_{arom}), 55,0 (s, 1CHN), 45,5 (s, 1CH), 43,3 (s, 1CH₂), 39,8 (s, 1CH₂), 29,7 (s, 2CH₂), 29,6 (s, 1CH₂), 25,7 (s, 3CH₂)

MS (EI) m/z (%): 273 (100) [M+H]⁺

Etapa 5: resolução quiral de amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexanocarboxílico racêmica (5)



[0064] Amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-

ciclo-hexanocarboxílico racêmica (5) pode ser resolvida através da formação e cristalização de sais diastereoméricos com ácido D-(-)-tartárico a partir de etanol. Após liberação do sal diastereomérico sob condições básicas (NaOH), extrações com diclorometano e evaporação a vácuo, amida do ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico (5(R)) é obtida como um sólido branco com 60% de rendimento e ee 96%.

[0065] Um procedimento adequado adicional é descrito, por exemplo, na DE2504250 (Exemplo 91): uma solução de 16,5 g de ácido (D)-(-)-tartárico em 300 mL de metanol é adicionada a uma solução de 21,7 g de amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexanocarboxílico racêmica (preparada de modo diferente na DE2504250) em 300 mL de etanol. O solvente é destilado e o resíduo do etanol recristalizado até que o ponto de fusão fosse aumentado para cerca de 207° C. O sal é dissolvido em água, a solução tornada alcalina e então extraída com clorofórmio ou diclorometano. Após secagem em sulfato de magnésio e destilação do solvente, amida do ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico (5(R)) é obtida.

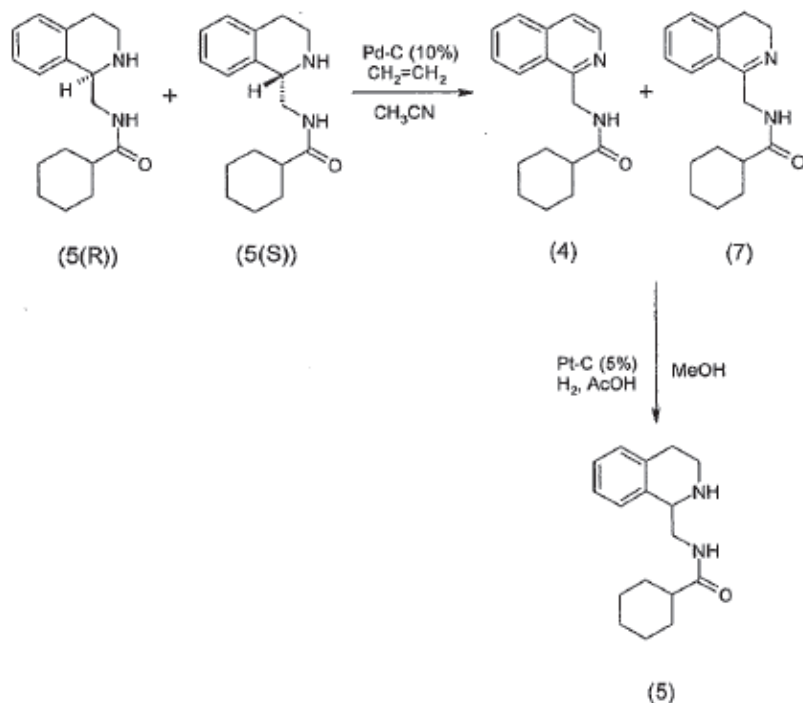
Caracterização de amida do ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico:

$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,39 g·mol⁻¹), p.f. 110-112°C

Etapa 6 (opcional): reciclagem de amida do ácido [(S)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico

[0066] Amida do ácido [(S)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico ou misturas de amida do ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico e amida do ácido [(S)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico com um excesso do composto configurado (S) pode ser reciclada através de desidrogenação e reidrogenação para

produzir uma mistura racêmica dos compostos para resolução quiral adicional como segue:



[0067] O licor-mãe e o de lavagem da etapa de resolução quiral 5 descrita acima são evaporados, tratados com diclorometano e hidróxido de sódio aquoso. Após extrações da camada aquosa com diclorometano, as camadas orgânicas combinadas são evaporadas a vácuo fornecendo uma mistura de e amida do ácido [(S)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico e um pouco de amida do ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico.

[0068] 5 g (0,018 mol) do resíduo evaporado são dissolvidos em acetonitrila (30 g) e 2,5 g de Pd-C (10%) são adicionados antes da aplicação de uma pressão de etileno de 1 MPa (10 bar) e subsequentemente aquecimento para até 100° C por 18 h, enquanto a pressão interna na autoclave atingiu um máximo de 2 MPa (20 bar). A mistura é finalmente filtrada em celite, o catalisador lavado com acetonitrila morna e o filtrado resultante concentrado a vácuo fornecendo 4,5 g de um sólido marrom claro contendo uma mistura de

amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)ciclo-hexano carboxílico (4) (53,6%) e seu derivado desidro (7) (44,3%).

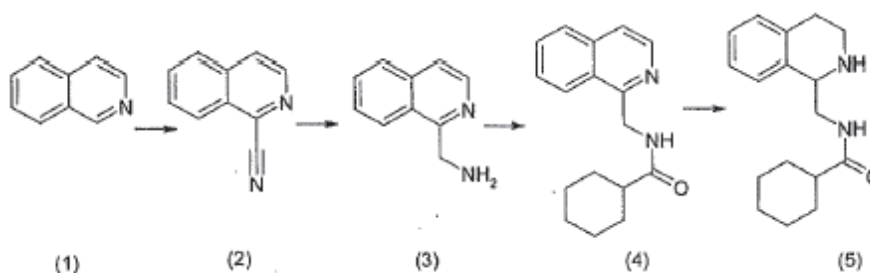
[0069] A mistura residual é diretamente usada para hidrogenação e dissolvida em metanol (63 g) e ácido acético (0,178 g, 0,003 mol). Após adição de 1,8 g (0,008 mol) de platina úmida sobre carvão ativado (5%), uma pressão de hidrogênio de 0,28 MPa (2,8 bar) e uma temperatura de 36° C são aplicadas por 7 h, a mistura é em seguida filtrada em celite e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo é absorvido em diclorometano (40 g), lavado com NaOH (5%) até que um pH de 12-13 tenha sido atingido. Após separação de fase a camada aquosa é extraída com diclorometano (20 g), as fases orgânicas combinadas são lavadas três vezes com água (30 g) atingindo um pH de 7 e finalmente evaporadas. O resíduo é recristalizado a partir de acetato de etila fornecendo amida do ácido 1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico como cristais amarelados claros após secagem (2,92 g, 65% de rendimento). Este material pode ser subsequentemente usado para uma etapa adicional de resolução quiral.

Etapa 7: preparação de (R)-Praziquantel

[0070] (R)-Praziquantel ((R)-PZQ) (6) pode ser preparado a partir de amida do ácido [(R)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico como descrito na Etapa 5 do EXEMPLO 1.

EXEMPLO 3: síntese de Praziquantel racêmico

As **Etapas 1 a 4** são iguais às do EXEMPLO 2 (VIA 2):



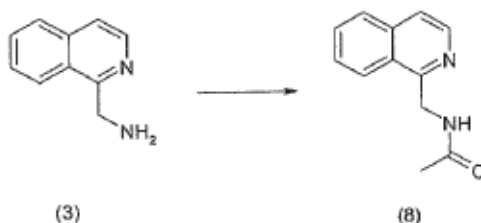
Etapa 5: preparação de Praziquantel racêmico

[0071] Praziquantel racêmico (PZQ) é preparado a partir de amida do ácido 1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexanocarboxílico racêmica da mesma maneira que a descrita na Etapa 5 do EXEMPLO 1.

EXEMPLO 4: síntese de amida do ácido [(S)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)}-ciclo-hexanocarboxílico

As **Etapas 1 e 2** são iguais às etapas 1 e 2 nos EXEMPLOS 1 a 3.

Etapa 3: preparação de N-Isoquinolin-1-il-metil-acetamida



[0072] N-Isoquinolin-1-il-metil-acetamida (8) é sintetizada através de reação de [(Isoquinolin-1-il)-metil]-amina (3) com cloreto de ácido acético em analogia à preparação de amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) (Etapa 3 no EXEMPLO 1).

Caracterização de N-isoquinolin-1-il-metil-acetamida:

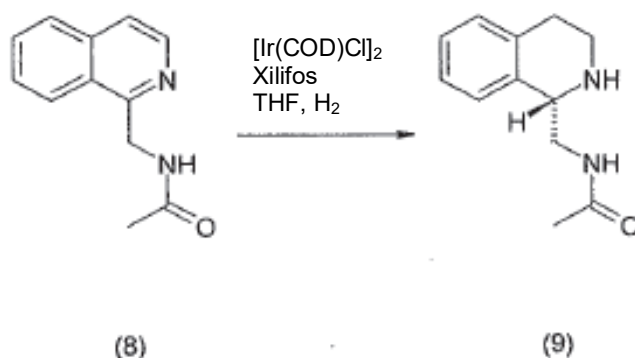
$C_{12}H_{12}N_2O$ (200,24 g·mol⁻¹), p.f. 127,5-130,5° C

¹H RMN (CDCl₃): 8,41 (d, J=6Hz, 1H_{arom}), 8,10 (ddd, J=9Hz, J=3Hz, J=0,5Hz, 1H_{arom}), 7,84 (dt, J=9Hz, J=0,5 Hz, 1H_{arom}), 7,58-7,75 (m, 3H_{arom}), 7,55 (s amplo, NH), 5,05 (d, J=6Hz, 2H), 2,16 (s, 3H)

¹³C RMN (CDCl₃): 170,2 (s, 1C=O), 154,4 (s, 1qC_{arom}), 140,8 (s, 1C_{arom}), 135,9 (s, 1C_{arom}), 130,4 (s, 1C_{arom}), 127,8 (s, 1C_{arom}), 127,3 (s, 1C_{arom}), 125,8 (s, 1C_{arom}), 123,8 (s, 1C_{arom}), 120,5 (s, 1C_{arom}), 42,1 (s, 1CH₂), 23,3 (s, 1CH₃)

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

Etapa 4a: preparação de [(S)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)] acetamida



[0073] 15,30 mg (0,025 mmol) de precursor de catalisador $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ e 34,73 mg (0,054 mmol) de (*R*)-Xilifos são misturados juntos e dissolvidos em THF (5 g) em uma caixa de luva inerte. 0,2 g (0,99 mmol) de N-isoquinolin-1-il-metil-acetamida (8) são dissolvidos em THF (25 g) em uma autoclave sob nitrogênio em temperatura ambiente. A solução de catalisador é adicionada com uma seringa à autoclave antes da aplicação de uma pressão de hidrogênio de 10 MPa (100 bar) e aquecimento até 100° C. A pressão aumentou para até 11 MPa (110 bar) durante o tempo de reação de 17 h fornecendo uma conversão de 77,5% para a [(*S*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida (9) com uma enantiosseletividade de ee = 84%. A mistura de reação foi finalmente ser evaporada, purificada através de cromatografia e finalmente cristalizada para aperfeiçoar o ee de [(*S*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida alvo (9) para até 96%.

Caracterização de [(*S*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida:

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (204,27 g·mol⁻¹) p.f. 55° C

Etapa 4b: preparação de [(*R*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida

[0074] Na alternativa, [(*R*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida pode ser preparada em analogia à etapa 4 usando S-Xilifos ao invés de R-Xilifos.

[0075] [(*R*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida e [(*S*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida podem ser usadas na síntese adicional de compostos que são estruturalmente muito similares a Praziquantel ou podem ser ainda usados na síntese do próprio Praziquantel.

EXEMPLO 5: exemplos de condições de hidrogenação assimétrica adequadas

EXEMPLO 5.1: preparação de 1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida

[0076] A Tabela 1 que segue ilustra condições de hidrogenação assimétrica exemplares adequadas para a preparação de [(*R*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida e/ou [(*S*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-acetamida.

[0077] Sob uma atmosfera inerte, dímero de cloreto de ciclo-octadieno de irídio(I) (15,30 mg) e ligante (1 equivalente por átomo de irídio) foram misturados em tetra-hidrofurano (5,00 g). Após 1 h de agitação, esta mistura foi adicionada a uma solução de *N*-Isoquinolin-1-ilmetil-acetamida (200,00 mg) em tetra-hidrofurano (30,00 g). A mistura foi agitada sob uma atmosfera de 11 MPa (110 bar) de hidrogênio de um dia para o outro a 100° C. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida, uma mistura de (*R*)-(-) e (*S*)-(+)-*N*-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-acetamida foi obtida.

Tabela 1

	Ligante de Catalisador de Ir	Pressão H ₂ (MPa (bar))	Temp (°C)	Conversão (%)	ee (%)
1	(<i>R</i>)-6,6'-Bis(difenilfosfino)-2,2'-3,3'-tetra-hidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina	10,5 (105)	100	61	36(R)
2	(<i>S</i>)-5,5'-Bis(di(3,5-xilil)fosfino)-4,4'-bi-1,3-	11 (110)	100	63	46(R)

	Ligante de Catalisador de Ir	Pressão H ₂ (MPa (bar))	Temp (°C)	Conversão (%)	ee (%)
	benzodioxol				
3	(<i>R</i>)-7,7'-Bis[di(3,5-dimetilfenilfosfona)-2,2',3,3'-tetra-hidro-1,1'-espirobi-indano	11 (110)	100	55	6(S)
4	(<i>R</i>)-1-{(S)-2-[Bis[3,5-di-trifluormetilfenil)fosfina]ferroceno}etil-di-3,5-xililfosfina	11 (110)	75	53	18(S)
5	(<i>S</i>)-Xilifos	11 (110)	75	50	62(R)
6	(<i>R</i>)-Xilifos	11 (110)	100	78	84(S)

EXEMPLO 5.2: preparação de amida do ácido 1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico

[0078] A Tabela 2 que segue ilustra condições de hidrogenação assimétrica adequadas, incluindo catalisadores, e também ilustra como as condições de reação, por exemplo, escolha de solvente ou aditivo, podem ser ajustadas para otimizar conversão e/ou estereosseletividade, em particular na preparação de amida do ácido [(*R*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico e/ou amida do ácido [(*S*)-1-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico.

Tabela 2

1	Catalisador: (<i>R</i>)-Xilifos 0,2 mmol, carga de catalisador 100/1 S/C, 3 MPa (30 bar) de H ₂ , solvente 2 mL, [S]=0,1 M, 16 horas				
	Aditivo (% em mol)	Solvente	Temp (°C)	Conv (%)	ee (%)
1.1	I ₂ (5)	dioxano:DCM (20:1)	80	46	73 (S)
1.2	I ₂ (5)	dioxano:DCM (20:1)	100	64	60 (S)
1.3	I ₂ (5)	PhMe:DCM (20:1)	80	64	69 (S)
1.4	I ₂ (50)	dioxano:DCM (20:1)	100	99	77 (S)

1	Catalisador: (<i>R</i>)-Xilifos 0,2 mmol, carga de catalisador 100/1 S/C, 3 MPa (30 bar) de H ₂ , solvente 2 mL, [S]=0,1 M, 16 horas				
	Aditivo (% em mol)	Solvente	Temp (°C)	Conv (%)	ee (%)
1.5	I ₂ (100)	dioxano:DCM (20:1)	100	100	80 (S)
1.6	I ₂ (100)	dioxano:PhMe (20:1)	100	100	76 (S)
1.7	I ₂ (50)	dioxano:PhMe	100	100	54 (S)
1.8	I ₂ (100)	dioxano:PhMe	80	100	84 (S)
2	Catalisador: vários (vide abaixo) 1 mmol, carga de catalisador 500/1, 3 MPa (30 bar) de H ₂ , solvente 5 mL, [S]=0,2 M, 16 horas, I ₂ 50 % em mol, 100° C				
	Catalisador	Solvente	Conv (%)	ee (%)	
2.1	(<i>S</i>)-Xilifos	m-xileno	79	79 (R)	
2.2	(<i>S</i>)-Xilifos	p-xileno	100	80 (R)	
2.3	(<i>S</i>)-Xilifos	PhCF ₃	97	82 (R)	
2.4	(<i>R</i>)-Xil-BINAP	m-xileno	100	70 (R)	
2.5	(<i>R</i>)-Xil-BINAP	PhMe:DCM (4:1)	97	76 (R)	
2.6	(<i>R</i>)-Xil-BINAP	Mesitileno	93	67 (R)	
2.7	(<i>R</i>)-Xil-BINAP	m-xileno-DCM (4:1)	96	64 (R)	
2.8	(<i>R</i>)-Xil-BINAP	m-xileno-DCM (3:2)	98	50 (R)	
3	Catalisador: vários (vide abaixo) 0,05 mmol, carga de catalisador 50/1 S/C, 2,5 MPa (25 bar) de H ₂ , solvente Dioxano:DCM 20:1 0,5 mL, [S]=0,1 M, 16 horas, 80° C, I ₂ 50 % em mol				
	Catalisador		Conv (%)	Ee (%)	
3.1	(<i>R</i>)-(S _p)-Josifos R1=Ph R2=Ph		100	45(R)	
3.2	(<i>R</i>)-Xilifos		100	78(S)	
3.3	(<i>R</i>)-(S _p)-Taniafos R1=Ph R2=Ph		98	52(R)	
3.4	(<i>R</i>)-Me-BoPhos		84	72(R)	
3.5	(<i>R</i>)-Me-BoPhoz (3,5-F-Ph)		27	68(R)	
3.6	(<i>R</i>)-C3-TunePhos		97	52(S)	
3.7	(<i>R</i>)-Xil-BINAP		100	79(R)	

1	Catalisador: (<i>R</i>)-Xilifos 0,2 mmol, carga de catalisador 100/1 S/C, 3 MPa (30 bar) de H ₂ , solvente 2 mL, [S]=0,1 M, 16 horas					
	Aditivo (% em mol)	Solvente	Temp (°C)	Conv (%)	ee (%)	
4	Catalisador: vários (vide abaixo) 0,05 mmol, carga de catalisador 50/1 S/C, 2,5 MPa (25 bar) de H ₂ , mistura de solvente com: solvente:DCM 20:1 0,5 mL, [S]=0,1 M, 16 horas, 80° C					
	Catalisador	Aditivo 1 (% em mol)	Aditivo 2 (% em mol)	Solvente	Conv (%)	ee (%)
4.1	(<i>R</i>)-Xilifos	I ₂ (50)	-	Me-THF	100	81(S)
4.2	(<i>R</i>)-Xilifos	I ₂ (50)	-	THF	99	77(S)
4.3	(<i>R</i>)-Xilifos	I ₂ (50)	-	IPA	49	82(S)
4.4	(<i>R</i>)-Xilifos	I ₂ (50)	H ₃ PO ₄ (100)	dioxano	32	78(S)
4.5	(<i>R</i>)-Xilifos	I ₂ (50)	AcOH (100)	dioxano	100	79(S)
4.6	(<i>R</i>)-Xilifos	I ₂ (50)	HI (100)	dioxano	48	80(S)
4.7	(<i>R</i>)-Xilifos	-	HBF ₄ (100)	dioxano	87	56(S)
4.8	(<i>R</i>)-Xilifos	-	-	dioxano	99	70(S)
4.9	(<i>R</i>)-Xilifos	-	-	dioxano	100	67(S)
4.10	(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	I ₂ (50)	-	dioxano	89	75(S)
4.11	(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	I ₂ (50)	-	THF	99	77(S)
4.12	(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	I ₂ (50)	H ₃ PO ₄	Me-THF	82	77(S)
4.13	(<i>S</i>)-Me-BoPhoz	I ₂ (50)	HI (100)	EtOAc	80	73(S)

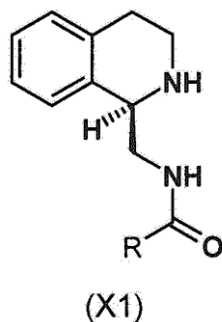
1	Catalisador: (<i>R</i>)-Xilifos 0,2 mmol, carga de catalisador 100/1 S/C, 3 MPa (30 bar) de H ₂ , solvente 2 mL, [S]=0,1 M, 16 horas					
	Aditivo (% em mol)	Solvente	Temp (°C)	Conv (%)	ee (%)	
4.14	(<i>S</i>)-Me- BoPhoz	-	HBF ₄ (100)	dioxano	45	72(S)
4.15	(<i>S</i>)-Me- BoPhoz	-	-	dioxano	94	74(S)
4.16	(<i>S</i>)-Me- BoPhoz	-	-	dioxano	63	67(S)
4.17	(<i>R</i>)-Xil- BINAP	I ₂ (50)	-	dioxano	100	80(R)
4.20	(<i>R</i>)-Xil- BINAP	I ₂ (50)	-	THF	100	78(R)
4.21	(<i>R</i>)-Xil- BINAP	I ₂ (50)	-	Me-THF	95	78(R)
4.22	(<i>R</i>)-Xil- BINAP	I ₂ (50)	-	Ph-Me	43	76(R)
4.23	(<i>R</i>)-Xil- BINAP	I ₂ (50)	-	EtOAc	33	78(R)
4.24	(<i>R</i>)-Xil- BINAP	I ₂ (50)	H ₃ PO ₄ (100)	dioxano	97	79(R)
4.25	(<i>R</i>)-Xil- BINAP	I ₂ (50)	AcOH (100)	dioxano	100	78(R)
4.26	(<i>R</i>)-Xil- BINAP	I ₂ (50)	HI (100)	dioxano	89	81(R)
4.27	(<i>R</i>)-Xil- BINAP	I ₂ (50)	HI (100)	dioxano	95	
5	Catalisador: (<i>S</i>)-Xilifos					

1	Catalisador: (<i>R</i>)-Xilifos 0,2 mmol, carga de catalisador 100/1 S/C, 3 MPa (30 bar) de H ₂ , solvente 2 mL, [S]=0,1 M, 16 horas				
	Aditivo (% em mol)	Solvente	Temp (°C)	Conv (%)	ee (%)
	1 mmol, carga de catalisador 100-500/1 S/C, 3 MPa (30 bar) de H ₂ , solvente dioxano 2-5 mL, [S]=0,2-0,5 M, 16 horas, I ₂ 50% em mol				
	Conc. Substr.	Temp. [°C]	Cat. [% em mol]	Conv (%)	ee (%)
5.1	0,2	70	0,5	95	76(R)
5.2	0,2	100	0,2	99	80(R)
5.3	0,5	100	0,5	99	74(R)
6	Catalisador: (<i>R</i>)-Xil-BINAP 1 mmol, carga de catalisador 200-500/1 S/C, 3 MPa (30 bar) de H ₂ , solvente dioxano 2-5 mL, [S]=0,2-0,5 M, 16 horas, I ₂ 50 % em mol				
	Conc. Substr. [M]	Temp. [°C]	Cat. [% em mol]	Conv (%)	ee (%)
6.1	0,2	100	0,2	99	78(R)
6.2	0,5	100	0,5	100	71(R)

REIVINDICAÇÕES

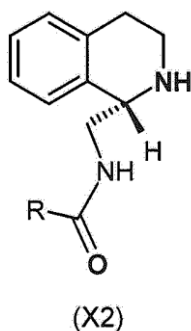
1. Método para preparação de:

(i) um composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X1) que segue



ou

(ii) um composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X2) que segue



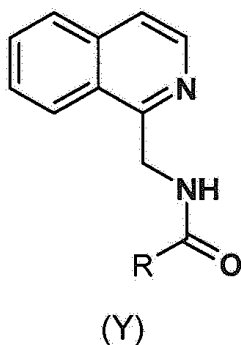
ou

(ii) uma mistura dos dois,
nas quais

R é selecionado de C₁-C₈ alquila, C₃-C₈ cicloalquila, e não substituída ou substituída com arila,

o referido método sendo caracterizado pelo fato de que compreende:

submeter um composto de acordo com a Fórmula (Y) que segue



com R, como acima citado,
a uma etapa de hidrogenação;

sendo que a mistura compreende o composto de acordo com a Fórmula (X1) ou o composto de acordo com a Fórmula (X2), em excesso, e

sendo que a etapa de hidrogenação é uma etapa de hidrogenação assimétrica na presença de um catalisador.

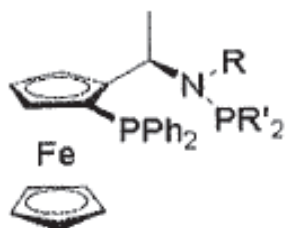
2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R é metila ou ciclo-hexila.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto de acordo com a Fórmula (X1) está presente na mistura em um excesso enantiomérico de pelo menos 10%, preferivelmente, pelo menos 20%, mais preferivelmente, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, mais preferivelmente, pelo menos 80%.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o catalisador é um catalisador à base de irídio.

5. Método, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o catalisador compreende um composto de irídio em combinação com um ligante fosfina quirais.

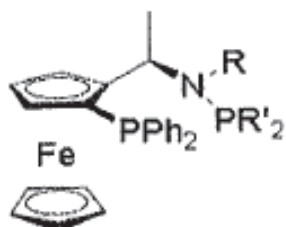
6. Método, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que o catalisador à base de irídio é ou compreende uma mistura de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ e um ligante selecionado de:

(R)-(S_p)- Josifos

R1=t-Bu R2=Ph

R1=Ph R2=Ph

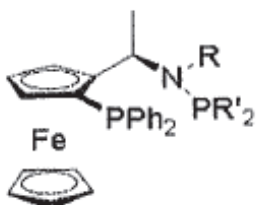
R1=Ph R2=Xilila (=R)-Xilifos

(S)-(R_p)- Josifos

R1=t-Bu R2=Ph

R1=Ph R2=Ph

R1=Ph R2=Xilila (=S)-Xilifos



(R)- BoPhoz

(R)-Me-BoPhoz

R=Me, R'=Ph

(R)-Me-BoPhoz (Xil)

R=Me, R'=Xilila

(R)-Me-BoPhoz (3,5-F-Ph)

R=Me, R'=3,5-F-Ph

(S)-Me-BoPhoz

(S)-Me-BoPhoz

R=Me, R'=Ph

(S)-Me-BoPhoz (Xil)

R=Me, R'=Xilila

(S)-Me-BoPhoz (3,5-F-Ph)

R=Me, R'=3,5-F-Ph



(R)-(*S_p*)-Taniafos

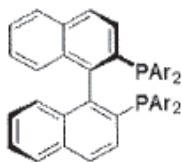
(R)-1-[(*S_p*)- α -Dimetilamino-2-(difenilfosfino)benzil]-2-difenilfosfinoferroceno

R1= Ph R2=Ph

(S)-(*R_p*)-Taniafos

(S)-1-[(*R_p*)- α -Dimetilamino-2-(difenilfosfino)benzil]-2-difenilfosfinoferroceno

R1= Ph R2=Ph

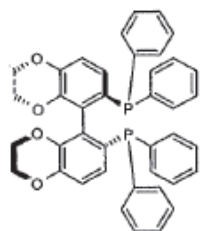


(R)-Xilil-BINAP

Ar = 3,5-Me₂-Ph

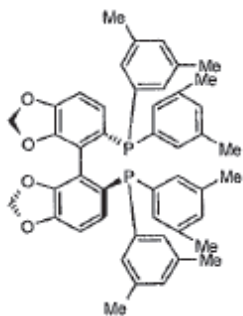
(S)-Xilil-BINAP

Ar = 3,5-Me₂-Ph



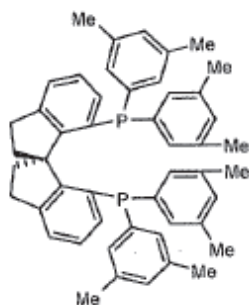
(R)-6,6'-Bis(difenilfosfino)-2,2',3,3'-tetra-hidro-5,5'-bi-1,4-benzodioxina

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



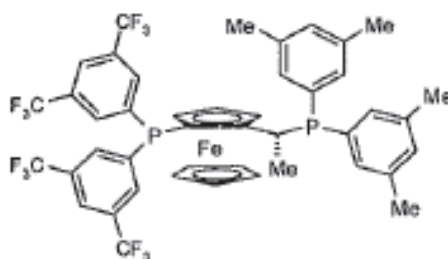
(S)-5,5'-Bis(di(3,5-xilil)fosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol

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



(R)-7,7'-Bis[di(3,5-dimetilfenilfosfino)]-2,2',3,3'-tetra-hidro-1,1'-espirobi-indano

(S)-7,7'-Bis[di(3,5-dimetilfenilfosfino)]-2,2',3,3'-tetra-hidro-1,1'-espirobi-indano



(R)-1-{(S)-2-[Bis[3,5-di-trifluormetilfenil]fosfino]ferrocenil}etil-di-3,5-xililfosfina

(S)-1-{(R)-2-[Bis[3,5-di-trifluormetilfenil]fosfino]ferrocenil}etil-di-3,5-xililfosfina

(R)-C3-TunePhos

(R)-1,13-Bis(difenilfosfino)-7,8-di-hidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxonina

(S)-C3-TunePhos

(S)-1,13-Bis(difenilfosfino)-7,8-di-hidro-6H-dibenzo[f,h][1,5]dioxonina

7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a etapa de hidrogenação assimétrica na presença de um catalisador é realizada envolvendo pelo menos um de:

- temperatura elevada, temperatura que é preferivelmente pelo menos 60° C, por exemplo, pelo menos 80° C, pelo menos 90° C ou pelo menos 100° C;

- um solvente selecionado de dioxano, THF, Me-THF, IPA,

DCE, DCM, acetato de etila, tolueno, α,α,α -trifluortolueno, xileno, preferivelmente m-xileno ou p-xileno, mesitileno ou uma mistura de dois ou mais dos mesmos;

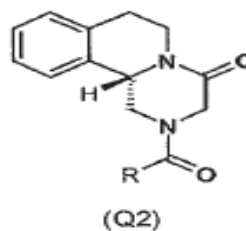
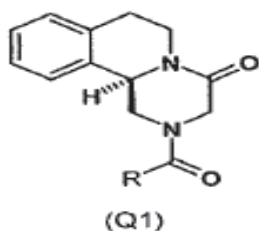
- pelo menos um aditivo, que é preferivelmente selecionado de iodo (I_2), iodeto, ácido fosfórico (H_3PO_4), ácido acético (AcOH), HI, HBF_4 , preferivelmente, em uma quantidade de pelo menos 5% em mol, mais preferivelmente, pelo menos 50% em mol, mais preferivelmente, pelo menos 100% em mol;

- uma concentração de substrato de pelo menos 0,05 mmol/L, por exemplo, pelo menos 10 mmols/L, pelo menos 100 mmols/L;

- uma carga de catalisador de pelo menos 50/1 substrato/catalisador; por exemplo, pelo menos 100/1, pelo menos 250/1, pelo menos 500/1 e

- pressão elevada, pressão que é preferivelmente pelo menos 0,1 MPa (1 bar) de H_2 , pelo menos 0,5 MPa (5 bar) de H_2 , pelo menos 1 MPa (10 bar) de H_2 , pelo menos 2 MPa (20 bar), pelo menos 2,5 MPa (25 bar) de H_2 , pelo menos 5 MPa (50 bar) ou pelo menos 10 MPa (100 bar) de H_2 .

8. Método para preparação de um composto enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido, de acordo com a Fórmula (Q1) ou Fórmula (Q2):



caracterizado pelo fato de que compreende

(a) preparar (i) o composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X1) ou (iii) a mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), sendo que a mistura do composto de

acordo com a Fórmula (X1) está presente em excesso, de acordo com o método como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 8, para preparação do composto de acordo com a Fórmula (Q1)

ou

(b) preparar (i) o composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X2) ou (iii) a mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), em que a mistura do composto de acordo com a Fórmula (X2) está presente em excesso, de acordo com o método como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 8, para preparação do composto de acordo com a Fórmula (Q2),

sendo que R, nas Fórmulas (Q1) e (Q2), é selecionado de C₁-C₈ alquila, C₃-C₈ cicloalquila e arila opcionalmente substituída.

9. Método para preparação do composto enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido, de acordo com a Fórmula (Q1) ou Fórmula (Q2), de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que compreende ainda:

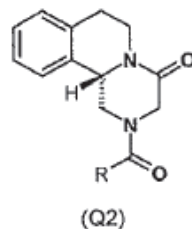
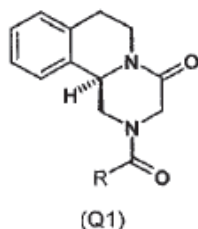
(c) reagir (i) o composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X1) ou (iii) a mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), em que a mistura do composto de acordo com a Fórmula (X1) está presente em excesso, com um composto Y-CO-CH₂-X, sendo que Y é F, Cl ou Br ou -O-CO-alquila e X é F, Cl ou Br, mais preferivelmente com cloreto de cloroacetila (Cl-C(=O)-CH₂Cl), para fornecer o composto de acordo com a Fórmula (Q1);

ou

(d) reagir o composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X2) ou (iii) a mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), em que a mistura do composto de acordo com a Fórmula (X2) está presente em excesso, com um composto Y-CO-CH₂-X, em que Y é F, Cl ou Br ou -O-CO-alquila e X é F, Cl ou Br, mais preferivelmente com cloreto de cloroacetila (Cl-C(=O)-CH₂Cl),

para fornecer o composto de acordo com a Fórmula (Q2).

10. Método para preparação de um composto enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido, de acordo com a Fórmula (Q1) ou Fórmula (Q2)



o referido método sendo caracterizado pelo fato de que compreende a preparação de uma mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) ou Fórmula (X2) de acordo com o método como definido na reivindicação 1,

separação do composto de acordo com a Fórmula (X1) do composto de acordo com a Fórmula (X2),

e reação

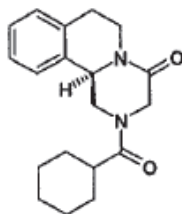
(a) do composto de acordo com a Fórmula (X1) com um composto Y-CO-CH₂-X, em que Y é F, Cl ou Br ou -O-CO-alquila e X é F, Cl ou Br, mais preferivelmente com cloreto de cloroacetila (Cl-C(=O)-CH₂Cl), para obter o composto enantiomericamente puro ou pelo menos enantiomericamente enriquecido de acordo com a Fórmula (Q1);

ou

(b) o composto de acordo com a Fórmula (X2) com um composto Y-CO-CH₂-X, em que Y é F, Cl ou Br ou -O-CO-alquila e X é F, Cl ou Br, mais preferivelmente com cloreto de cloroacetila (Cl-C(=O)-CH₂Cl), para obter o composto enantiomericamente puro ou pelo menos enantiomericamente enriquecido de acordo com a Fórmula (Q2),

sendo que R é igual nas Fórmulas (Q1) e (Q2) como nas Fórmulas (X1) e (X2).

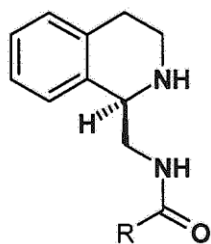
11. Método para preparação de (*R*)-Praziquantel enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido



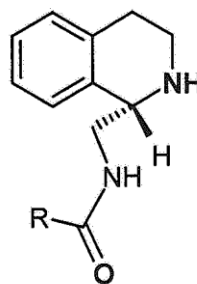
(*R*)-PZQ

o referido método sendo caracterizado pelo fato de que compreende o método, como definido em qualquer uma das reivindicações 10 a 12, usando o composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X1) ou (iii) a mistura de compostos de acordo com a Fórmula (X1) e Fórmula (X2), sendo que a mistura do composto de acordo com a Fórmula (X1) está presente em excesso, sendo que R é ciclo-hexila no composto de acordo com a Fórmula (X1).

12. Método para preparação de uma mistura de um composto opticamente ativo, de acordo com a Fórmula (X1) que segue, e um composto opticamente ativo de acordo com a Fórmula (X2) que segue



(X1)



(X2)

ou sais do mesmo,

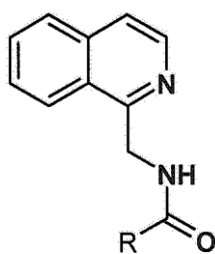
sendo que R é selecionado de C₁-C₈ alquila e C₃-C₈ cicloalquila;

sendo que os compostos ou sais dos mesmos estão presentes na dita mistura em uma primeira razão de RM1 = X1:X2, que é de a partir de 0,8 a 1,2, preferivelmente de a partir de 0,9 a 1,1 e

mais preferivelmente 1;

o referido método sendo caracterizado pelo fato de que compreende as etapas que seguem:

(a) desidrogenar uma mistura de compostos de acordo com as Fórmulas (X1) e (X2), sendo que os compostos estão presentes na dita mistura em uma segunda razão $RM2 = X1:X2$, que é ou menor do que 0,8 ou maior do que 1,2, para produzir uma mistura de compostos de acordo com a Fórmula (Y) e Fórmula (Z), na qual R é igual ao das Fórmulas (X1) e (X2)



(Y)



(Z)

ou sais dos mesmos

(b) hidrogenar a dita mistura de compostos de acordo com a Fórmula (Y) e a Fórmula (Z) ou sais dos mesmos para obter a mistura de compostos de Fórmulas (X1) e (X2) ou sais dos mesmos na primeira razão $RM1$,

sendo que a mistura de compostos de acordo com as Fórmulas (X1) e (X2) ou sais dos mesmos na segunda razão $RM2$ é preferivelmente preparada ou através de hidrogenação assimétrica de um composto de acordo com a Fórmula (Y), de acordo com o método como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 8, ou através da separação de uma mistura de compostos de acordo com as Fórmulas (X1) e (X2), cuja mistura foi preferivelmente preparada de acordo com o método como definido na reivindicação 1.