

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041122

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.15

(51) Int. Cl. C07D 303/36 (2006.01)
C01G 45/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201990442

(22) Дата подачи заявки
2017.08.03

(54) СИНТЕЗ (S)-2-АМИНО-4-МЕТИЛ-1-((R)-2-МЕТИЛОКСИРАН-2-ИЛ)ПЕНТАН-1-ОНА И ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ

(31) 62/371,686; 62/536,862

(32) 2016.08.05; 2017.07.25

(33) US

(43) 2019.07.31

(86) PCT/US2017/045274

(87) WO 2018/027021 2018.02.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бивер Мэттью, Цуй Шен, Ши
Сяньцин (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

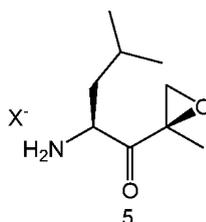
(56) JIANKANG ZHANG ET AL.: "Design, Synthesis and Biological Evaluation of Peptidyl Epoxyketone Proteasome Inhibitors Composed of [beta]-amino Acids", CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN., vol. 84, no. 5, 3 June 2014 (2014-06-03), pages 497-504, XP55381018, GB ISSN: 1747-0277, DOI: 10.1111/cbdd.12342 scheme 1; page 498

US-A1-2005256324

BIN WANG ET AL.: "Manganese Catalysts with C1-Symmetric N4 Ligand for Enantioselective Epoxidation of Olefins", CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, 24 April 2012 (2012-04-24), pages n/a-n/a, XP55086443, ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/chem.201103802 Scheme 1 and 2; page 6752 - page 6753

DUYI SHEN ET A.: "A Mononuclear Manganese Complex of a Tetradentate Nitrogen Ligand - Synthesis, Characterizations, and Application in the Asymmetric Epoxidation of Olefins: Bioinspired Manganese Complex for Olefin Epoxidation", EUROPEAN JOURNAL OF INORGANIC CHEMISTRY - CHEMISCHE BERICHTE, vol. 2014, no. 33, 1 November 2014 (2014-11-01), pages 5777-5782, XP55412802, DE ISSN: 1434-1948, DOI: 10.1002/ejic.201402663 tables 1, 2

(57) Изобретение предусматривает новые способы получения соединения (5) и его фармацевтически приемлемых солей структуры



Соединение (5) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой важное промежуточное соединение в синтезе карфилзомиба. Изобретение дополнительно предусматривает способы получения пригодного содержащего марганец катализатора, который можно применять на стадии эпексидирования согласно настоящему изобретению.

B1

041122

041122 B1

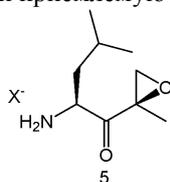
Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к улучшенному, эффективному масштабируемому способу получения промежуточного соединения (S)-2-амино-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)пентан-1-она, применимого для синтеза карфилзомиба.

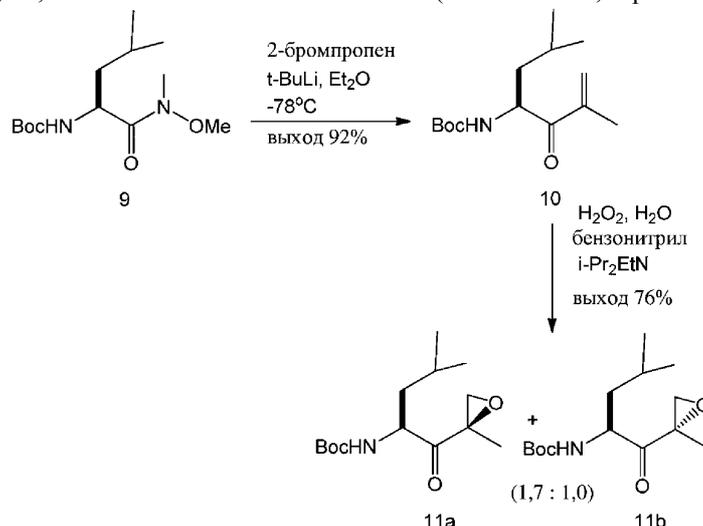
Предпосылки создания изобретения

Карфилзомиб, также известный как Kuprolis®, представляет собой ингибитор протеасом, представляющий собой тетрапептидэпоксикетон, который связывается селективно и необратимо с конститутивной протеасомой и иммунопротеасомой. Более конкретно, электрофильная основная часть эпоксикетона связывается с каталитически активным треониновым остатком β 5-субъединицы белка протеасомы. Карфилзомиб одобрен для применения в отношении человека для лечения множественной миеломы. Карфилзомиб и различные способы получения карфилзомиба описаны в публикациях патентов США US 20050245435, US 20140105921 и в опубликованных согласно РСТ заявках на патент WO 2006017842, WO 2009045497, WO 2014169897, WO 2013169282, WO 2014011695, WO 2006063154, WO 2014015016 и WO 2010048298, описание каждого из которых, таким образом, включено в данный документ посредством ссылки в его полном объеме.

Одно промежуточное соединение, которое можно применять в синтезе карфилзомиба, представляет собой соединение 5 или его фармацевтически приемлемую соль, где присутствует X⁻ формулы



Соединение 5 имеет химическое название (S)-2-амино-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)пентан-1-он (названное при помощи программного обеспечения ChemBioDraw Ultra, версии 12.0). Sin и коллеги в Йеле применяли данное промежуточное соединение в синтезе эпоксомицина (Sin N. et al., Bioorg. Med. Chem. Letters, 9 2283-2288, 1999). Они синтезировали данное промежуточное соединение, начиная с Вос-лейцин-амида Вайнреба 9 и продолжая путем получения соответствующего α,β -ненасыщенного кетона 10 с помощью многостадийного синтеза и, наконец, эпоксицирования двойной связи с использованием пероксида водорода в качестве окислителя с получением смеси соединений 11a и 11b в соотношении 1,7:1, как показано схематически ниже (также см. Sin, стр. 2285, схема 1).

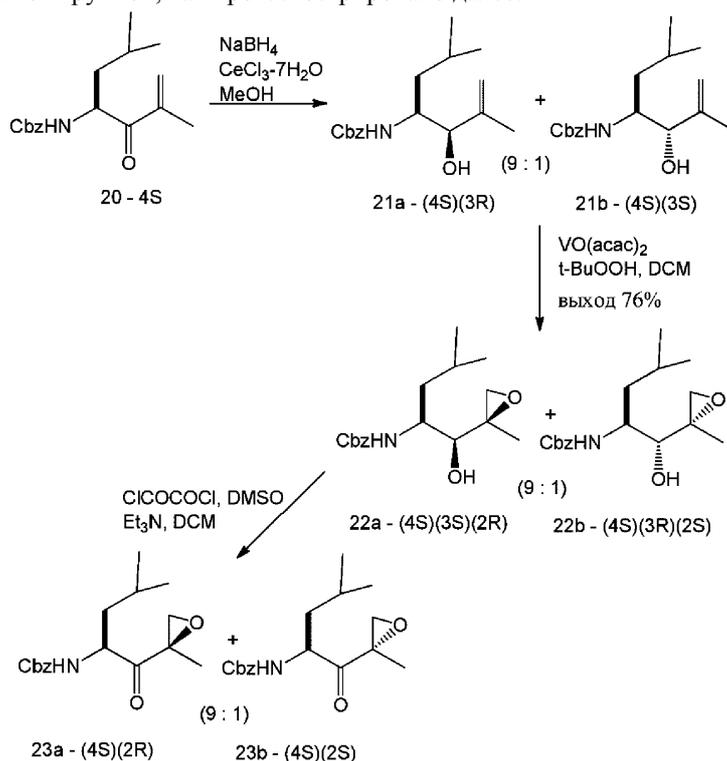


Соединения 11a и 11b можно разделять посредством колоночной хроматографии, а защитную группу Вос из соединения 11a удаляют с использованием кислоты, такой как трифторуксусная кислота (TFA), с получением необходимого эпоксидного промежуточного соединения, представляющего собой (S)-2-амино-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)пентан-1-он, в виде соли с TFA.

В патентной публикации WO 2009045497 описан синтез промежуточного соединения 11a, представляющего собой эпоксикетон с защитной группой Вос или другой защитной группой для аминогруппы (амин с защитной группой Вос показан выше), с использованием водного гипохлорита кальция или водного гипохлорита натрия (отбеливающее средство) в качестве окислительного средства в присутствии соразтворителя, такого как пиридин, ацетонитрил, DMF, DMSO, N-метилпирролидинон (NMP), DMA, THF и нитрометан, с превращением соединения 10 (выше) в смесь 1:1 продукта 11a и 11b.

В публикации патента США US 20050256324 описан синтез аминокислотных эпоксикетонов и, в частности, синтез промежуточного соединения 5. В данной публикации сообщается, что промежуточное соединение 5 можно получать из аминокислотного α,β -ненасыщенного кетона 20 с защитной карбоксибензильной

группой (cbz) (см. схему ниже) путем превращения в соответствующий аминокетон 23а с защитной карбоксибензильной группой, как проиллюстрировано далее.



Соединения 23а и 23b можно выделять из смеси с применением колоночной хроматографии (предполагается, что для смеси соединений 21а:21b с соотношением 9:1 не выполняли разделение), а защитную карбоксибензильную группу для аминокетона соединения 23а удаляют с применением известных традиционных способов, таких как гидрогенизация с использованием подходящего металлического катализатора, такого как палладий на угле, с получением необходимого эпоксидного промежуточного соединения, представляющего собой (S)-2-амино-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)пентан-1-он (23а), в виде свободного основания.

В публикации патента США US 20050256324 также раскрыт способ, при котором промежуточное соединение 23а в качестве альтернативы можно получать с использованием метахлорпербензойной кислоты (mCPBA) в дихлорметане (DCM), или периодинана Десса-Мартина в диметилсульфоксиде (DMSO), или перрутената тетрапропиламмония (TPAP) с 4-метилморфолин-N-оксидом (NMO) в DCM в качестве окислительных средств соответственно. Было описано, что в способе с использованием mCPBA заменяют окислительное средство VO(acac)₂ (показанное выше), изученное ранее, на данные средства в качестве таких средств.

В более поздней публикации (Wang, B. et al., Chemistry European Journal, 18, 6750-6753, 2012) раскрыто применение содержащего марганец катализатора для энантиоселективного превращения олефина в эпоксид. Также упоминается применение данной методики для получения эпоксидных промежуточных соединений эпоксимицина и карфилзомиба. Более конкретно, начиная с Вос-L-Leu-OH, в данной ссылке сообщается, что соответствующее промежуточное соединение, представляющее собой эпоксикетон, можно получать в диастереомерном соотношении 7:1 в сторону нежелательного (S,S)-диастереомера эпоксидного промежуточного соединения с использованием пероксида водорода в качестве окислительного средства (см. Wang, схема 2).

Поскольку данные процедуры получения соединения 5, представляющего собой промежуточное соединение, представляют собой способы, при которых получают промежуточное соединение 5 (показанное выше), они являются недостаточно практичными, недостаточно рентабельными с точки зрения времени, усилий и затрат и недостаточно эффективными. Таким образом, такие способы не являются оптимальными для получения промежуточного соединения 5 в отношении получения в глобальном масштабе и продажи карфилзомиба коммерческого продукта, представляющего собой лекарственное средство. Например, в способе, изученном в Sin, используются высокопирофорные реагенты (t-BuLi) и криогенные условия реакций (-78°C), и это приводит к общему выходу промежуточного соединения 11а, который меньше оптимального значения. Конечная стадия эпоксидирования обеспечивает общий выход продукта, содержащего смесь диастереомеров (1,7:1), составляющий 76%, таким образом, требуя затрат времени и дорогостоящего разделения при помощи колоночной хроматографии для выделения необходимого продукта. В случае крупномасштабного получения такая колоночная хроматография будет обуславливать отходы растворителя в огромных количествах, что является экологически неблагоприятным.

Таким образом, 35-40% продукта реакции являются нежелательными и непригодными с несоответствующей, нежелательной стереохимией, исходя из способа, изученного в Sin, что приводит к повышению общих затрат и способствует образованию химических отходов, что добавляет затраты на утилизацию и потенциальный вред для окружающей среды.

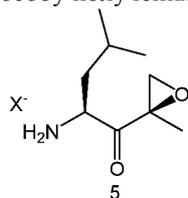
Способ, изученный в US 20050256324, включает большее количество стадий, чем способ, изученный в Sin, и в нем используются дорогостоящие реагенты. Данный способ предусматривает дополнительную стадию восстановления кетона с применением экологически неблагоприятных и дорогостоящих катализаторов, содержащих бор и церий, с получением соответствующего спирта. Несмотря на то, что соотношение необходимого диастереомера 22a к нежелательному диастереомеру 22b составляет 9:1, затем необходимо осуществлять другую реакцию с окислением гидроксильной группы диастереомерной смеси до соответствующего кетона. В данном способе обеспечивается эффективное восстановление кетона, затем повторное окисление того же кетона. Таким образом, в то время как диастереоселективность может быть улучшена относительно Sin, данный способ является неэффективным с точки зрения синтеза в силу повышенных затрат, времени, уровня образования отходов и трудовых затрат, связанных с производством.

В способе, изученном в WO 2009045497, используется отбеливающее средство для осуществления реакции эпоксицирования, что позволяет избежать неэффективного цикла восстановления/окисления смежного кетона. Тем не менее, данная реакция эпоксицирования обеспечивает соотношение стереоизомеров (R) и (S) при атоме углерода эпоксидного соединения, составляющее приблизительно 1:1. Кроме того, окислительная реакция с использованием отбеливающего средства представляет собой экзотермическую реакцию, в определенной степени представляющую потенциальную опасность, в частности, в случае осуществления более крупномасштабного получения. В связи с этим данный способ требует затратных и длительных хроматографического разделения и операций повторной кристаллизации для выделения необходимого стереоизомерного продукта, что приводит к значительному количеству отходов.

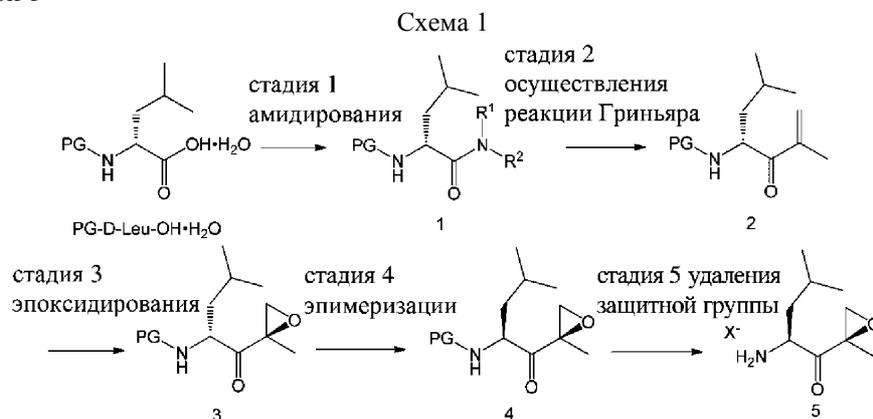
Способ, изученный в Wang, предусматривает реакцию диастереоселективного эпоксицирования, способствующую образованию эпоксидного соединения с нежелательной стереохимией. Необходимый диастереомер эпоксидного соединения составляет лишь 12% неочищенной реакционной смеси. Следовательно, применение данного способа характеризуется низким общим выходом и будет требовать трудоемкой стадии колоночной хроматографии, приводящей к повышению времени и расходов, а также к возможности необходимости утилизации дополнительных химических отходов. В связи с этим в литературе изучены способы эпоксицирования, которые являются просто недостаточно эффективными и/или недостаточно оптимальными для крупномасштабного производства карфилзомиба - коммерческого продукта, представляющего собой лекарственное средство. Следовательно, существует необходимость разработки альтернативных способов синтеза, характеризующихся повышенной производительностью и эффективностью, для получения ключевого промежуточного соединения 5 для получения карфилзомиба.

Краткое описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к способу получения соединения 5



или его фармацевтически приемлемой соли, причем способ предусматривает стадии 1-5 в соответствии со схемой 1



где PG представляет собой защитную группу, выбранную из трет-бутоксикарбонильной группы (Boc) и карбоксибензильной группы (cbz);

R^1 представляет собой CH_3 ,

R^2 представляет собой $-OCH_3$,

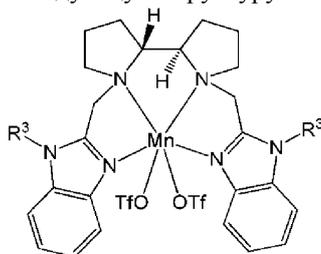
или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолиновое кольцо;

X^- отсутствует или X^- представляет собой анион, выбранный из $CF_3C(O)O^-$, Cl^- , Br^- , I^- и $CH_3(SO)_2O^-$;

стадия 1 амидирования предусматривает применение кислотного активирующего средства и основного амина, выбранного из $(CH_3)_3NH(OCH_3)$ и морфолина;

стадия 2 осуществления реакции Гриньяра предусматривает применение изопропилмагнийхлорида, Mg и 2-бромпропена или изопропенилмагнибромид;

стадия 3 эпоксицирования предусматривает применение окислительного средства и катализатора, содержащего марганец, который имеет следующую структуру:



где каждый R^3 независимо представляет собой метил или этил;

стадия 4 эписмеризации предусматривает применение основания; и

стадия 5 удаления защитной группы предусматривает применение катализатора или кислоты.

В предпочтительных вариантах осуществления предложенного способа PG представляет собой Boc или карбоксибензильную группу (cbz).

В предпочтительных вариантах осуществления предложенного способа стадия 1 амидирования предусматривает применение морфолина и кислотного активирующего средства, выбранного из 1,1'-карбонилдиимдазола (CDI), дициклогексилкарбодиимида (DCC), N-[(1H-бензотриазол-1-ил)(диметиламино)метил]-N-метилметанаминий тетрафторборат-N-оксида (TBTU), N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметанаминий гексафторфосфата (HATU), (бензотриазол-1-илокси)трис(пирролидин)фосфоний гексафторфосфата (PyBOP), O-(6-хлор-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния тетрафторбората (TCTU), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI), пивалоилхлорида, изобутилхлорформиата, пропилфосфинового ангидрида, трифенилфосфина и N,N-диизопропилкарбодиимида.

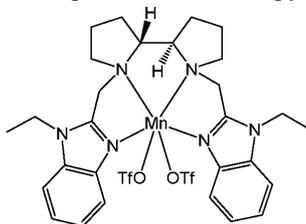
В предпочтительном варианте осуществления предложенного способа кислотное активирующее средство, применяемое на стадии 1 амидирования, представляет собой 1,1'-карбонилдиимдазол (CDI).

В предпочтительном варианте осуществления предложенного способа стадия 2 осуществления реакции Гриньяра предусматривает применение изопропилмагнийхлорида, Mg и 2-бромпропена.

В предпочтительном варианте осуществления предложенного способа окислительное средство, применяемое на стадии 3 эпоксицирования, выбрано из пероксида водорода, перуксусной кислоты, t-BuOOH и PhIO.

В предпочтительном варианте осуществления предложенного способа окислительное средство, применяемое на стадии 3 эпоксицирования, представляет собой пероксид водорода.

В предпочтительном варианте осуществления предложенного способа содержащий марганец катализатор, применяемый на стадии 3 эпоксицирования, имеет структуру

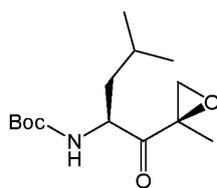


В предпочтительном варианте осуществления предложенного способа основание, применяемое на стадии 4 эписмеризации, выбрано из DBU, триазабициклодецена (TBD), пирролидина, карбоната калия и гидроксида натрия, где DBU или TBD наиболее предпочтительны.

В предпочтительном варианте осуществления предложенный способ дополнительно предусматривает замену растворителя, включающую переход на спиртовой растворитель или основной растворитель.

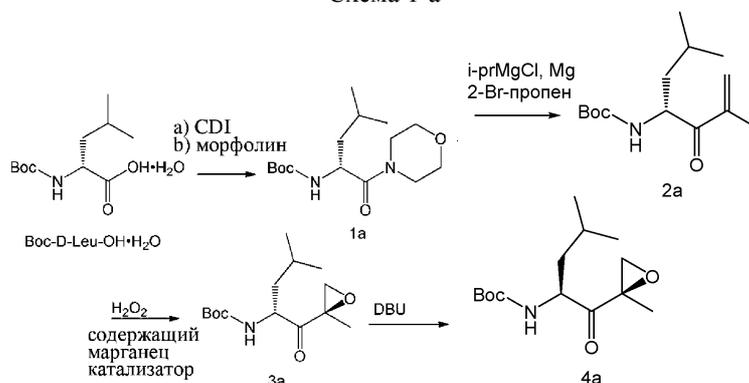
В предпочтительном варианте осуществления предложенный способ дополнительно предусматривает замену растворителя, включающую переход на метанол, изопропанол или N-метилпирролидин.

Ещё одним аспектом настоящего изобретения является способ получения соединения 4a

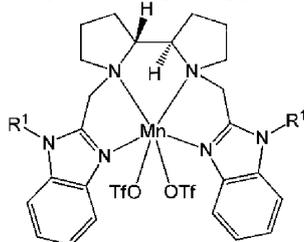


4a,

причем способ предусматривает стадии 1-4 в соответствии со схемой 1-а

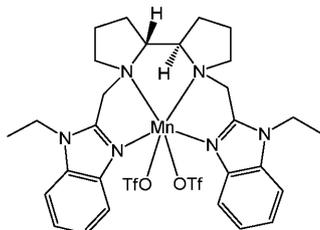


где содержащий марганец катализатор имеет структуру



где R¹ представляет собой метил или этил.

В предпочтительном варианте осуществления предложенного способа содержащий марганец катализатор имеет структуру



В предпочтительном варианте осуществления предложенного способа CDI применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1,0 до приблизительно 2,5 экв.;

морфолин применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1,2 до приблизительно 2,0 экв.;

2-бромпропен применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1,5 до приблизительно 3,5 экв.;

пероксид водорода применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1,5 до приблизительно 3,0 экв.;

при этом содержащий марганец катализатор применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,0002 до приблизительно 0,001 экв.

и DBU применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 экв.

В предпочтительном варианте осуществления вышеуказанных предложенных способов содержащий марганец катализатор применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,0001 до приблизительно 0,002 мол.экв. в пересчете на количество моль соединения 2 или 2а, представляющего собой исходное вещество, наиболее предпочтительно содержащий марганец катализатор применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,0002 до приблизительно 0,001 мол.экв. в пересчете на количество моль соединения 2 или 2а, представляющего собой исходное вещество, где наиболее предпочтительно применение содержащего марганец катализатора в количестве, составляющем при-

близительно 0,001 мол.экв. в пересчете на количество моль исходного вещества 2 или 2а.

В предпочтительном варианте осуществления вышеуказанных способов замена растворителя предусматривает переход с ACN на метанол между стадией осуществления реакции Гриньяра и стадией эпоксидирования.

В предпочтительном варианте осуществления вышеуказанные способы дополнительно предусматривают замену растворителя, включающую переход на метанол, изопропанол или N-метилпирролидинон.

Способ согласно настоящему изобретению является эффективным с точки зрения образования связей. Например, он предусматривает соединение 2, представляющее собой α,β -ненасыщенный кетон с защищенной аминогруппой, и обеспечивает превращение двойной связи непосредственно в соответствующую эпоксидную группу со строгим предпочтением в отношении необходимого 2R-эпоксидного изомера, такого как показанный в случае соединения 3 (выше). Данный способ является преимущественно диастереоселективным на его стадии 3 эпоксидирования. Данный способ обеспечивает высокие значения общего выхода соединения 5 и обеспечивает масштабирование способа до получения в крупных масштабах. В настоящем изобретении предусмотрено меньшее количество стадий синтеза, не требуется колоночная хроматография для разделения диастереомерных смесей и/или образует меньшее количество материалов, представляющих собой химические и экологически вредные отходы, чем в различных способах, известных из уровня техники. В связи с этим настоящее изобретение приводит к неожиданным и непредвиденным преимуществам, включающим без ограничения сниженные затраты времени, сниженные расходы и сниженное количество отходов по сравнению со способами получения кетоэпоксидного промежуточного соединения 5, описание которого известно из уровня техники.

Подробное описание настоящего изобретения

В настоящем изобретении предусмотрены новые способы получения кетоэпоксидного промежуточного соединения 5 либо в виде его свободного основания, либо в виде его фармацевтически приемлемой соли, для синтеза карфилзомиба.

Термины "аспект" и "вариант осуществления" используются взаимозаменяемо в данном документе.

Если не указано иное, все применяемые в данном документе технические и научные термины имеют аналогичное значение, обычно понимаемое специалистом в данной области техники, к которой принадлежит данное изобретение. В данном документе описаны способы и материалы для применения в настоящем изобретении; можно также применять другие подходящие способы и материалы, известные из уровня техники. Материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, последовательности, значения в базе данных и другие ссылки, упомянутые в кратком описании настоящего изобретения и дальнейших разделах в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В случае противоречия настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из следующего дополнительного описания, примеров и из формулы изобретения, изложенной в данном документе ниже.

Определения.

Следующие определения должны дополнительно способствовать пониманию терминов, применяемых в данном документе, и объема настоящего изобретения, описанного в данном документе.

Термин " C_{x-y} -алкил" относится к замещенным или незамещенным насыщенным углеводородным группам, включая алкильные группы с линейной цепью и алкильные группы с разветвленной цепью, которые содержат атомы углерода в цепи в количестве от x до y. Термин "галогеналкил" относится к алкильным группам, в которых по меньшей мере один атом водорода заменен галогеном (например, фтором, хлором, бромом, йодом), например CH_2F , CHF_2 , трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

Термин "содержащий" подразумевается как неограничивающий, включающий указанный(указанные) компонент(компоненты), но не исключающий другие элементы.

Термин "эквиваленты" предназначен для обозначения молярных эквивалентов, обычно понимаемых рядовыми специалистами в данной области техники.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичным солям соединения 5 согласно настоящему изобретению, представляющим собой соли присоединения неорганических и органических кислот. Природа соли не является ключевой при условии, что она является фармацевтически приемлемой. Такие соли могут быть получены *in situ* в ходе заключительного выделения и очистки соединения(соединений) или посредством отдельного осуществления реакции очищенного соединения в форме его свободного основания с подходящей органической или неорганической кислотой и выделения полученной таким образом соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединения, представляющие собой соли присоединения кислоты, можно получать с помощью неорганической кислоты или с помощью органической кислоты. Примеры таких неорганических кислот включают без ограничения хлористоводородную, бромистоводородную, йодистоводородную, азотную, угольную, серную и фосфорную кислоты. Примеры органических кислот включают без ограничения алифатический, циклоалифатический, ароматический, арилалифатический, гетероциклический, карбоновый и сульфоновый классы органических кислот, примеры которых представляют собой муравьиную, уксусную, адипиновую,

масляную, пропионовую, янтарную, гликолевую, глюконовую, молочную, яблочную, винную, лимонную, аскорбиновую, глюкуроновую, малеиновую, фумаровую, пировиноградную, аспарагиновую, глутаминовую, бензойную, антралиловую, мезиловую, 4-гидроксибензойную, фенилуксусную, миндальную, эмбоновую (памовую), метансульфоновую, этансульфоновую, этандисульфоновую, бензолсульфоновую, пантотеновую, 2-гидроксиэтансульфоновую, толуолсульфоновую, сульфаниловую, циклогексиламиносульфоновую, камфорную, камфорсульфоновую, диглюконовую, циклопентанпропионовую, додецилсульфоновую, глюкогептановую, глицерофосфоновую, гептановую, гексановую, 2-гидроксиэтансульфоновую, никотиновую, 2-нафталинсульфоновую, щавелевую, пальмитиновую, пектиновую, надсерную, 2-фенилпропионовую, пикриновую, пивалиновую пропионовую, янтарную, винную, тиоциановую, мезиловую, ундекановую, стеариновую, альгеновую, β -гидроксималяную, салициловую, галактаровую и галактуроновую кислоты (см., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19).

Общий синтез и иллюстративные примеры настоящего изобретения.

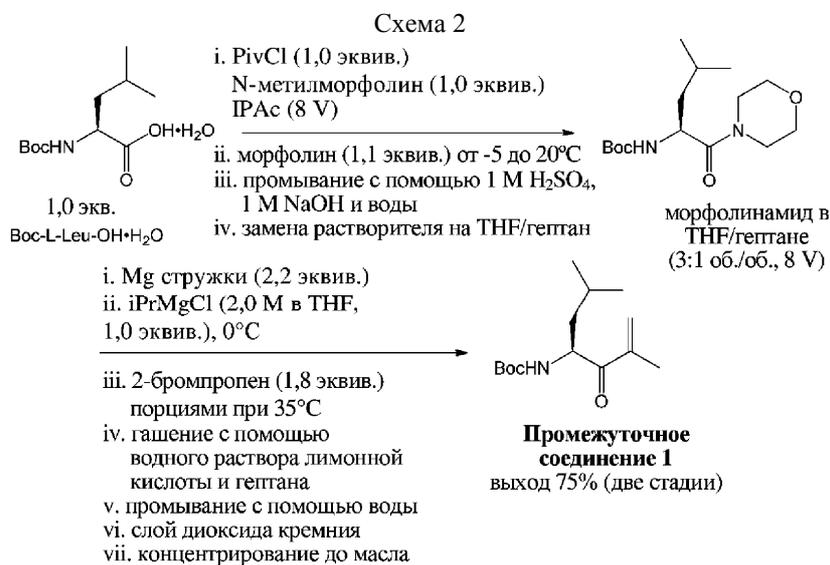
Следующие сокращения, применяемые повсеместно в описании, включая общие схемы и примеры, означают следующее.

ACN - ацетонитрил,
 Вос - трет-бутоксикарбонильная группа,
 cbz - карбоксибензильная группа,
 CDI - карбонилдиимдазол (кислотное активирующее средство),
 DBU - 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен,
 DCM - дихлорметан, метилендихлорид,
 DMF - диметилформамид,
 DMSO - диметилсульфоксид,
 экв. - эквивалент (молярный),
 EtOAc - этилацетат,
 г - грамм,
 HOAc - уксусная кислота,
 IPAc - изопропилацетат,
 MeOH - метанол,
 мл - миллилитр,
 Mg - магний,
 Mn - марганец,
 мг/кг - миллиграмм на килограмм,
 к.т. - комнатная температура,
 NaCl - хлорид натрия,
 NaOH - гидроксид натрия,
 tBuOH - трет-бутанол; трет-бутиловый спирт,
 THF - тетрагидрофуран,

Иллюстративные примеры настоящего изобретения

Следующие соединения, представляющие собой пролекарство карфилзомиба, представляют собой иллюстративные примеры по настоящему изобретению и не предназначены для истолкования в качестве ограничивающих объем настоящего изобретения.

Пример 1.



Синтез (S)-трет-бутил-(2,6-диметил-3-оксогепт-1-ен-4-ил)карбамата (промежуточное соединение 1).
Стадия 1. (S)-трет-бутил-(4-метил-1-морфолино-1-оксопентан-2-ил)карбамат.

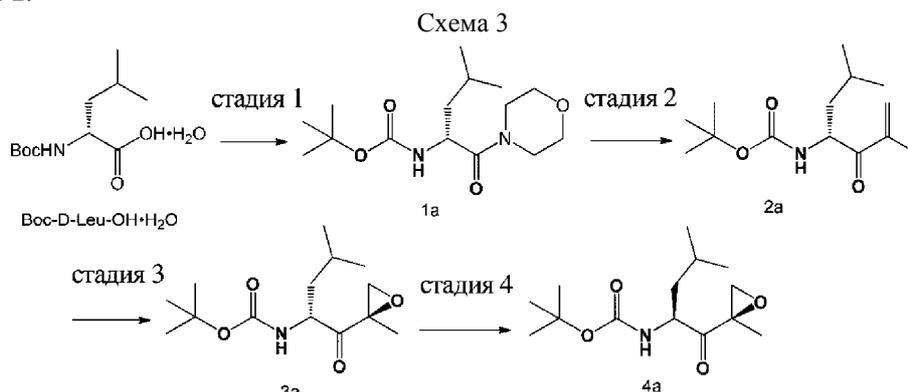
Исходное вещество, моногидрат (S)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино-4-метилпентановой кислоты (Woc-Leu-OH·H₂O; 1,0 экв.), загружали в реакционный сосуд. В сосуд добавляли изопропилацетат (8 мл на 1 г Woc-Leu-OH·H₂O) и смесь перемешивали при температуре от 15 до 25°C до растворения Woc-Leu-OH·H₂O. Затем раствор охлаждали до температуры от -10 до -5°C. К раствору добавляли пивалиновую кислоту (1,0 экв.) на протяжении 5-30 мин при поддержании температуры раствора на уровне от -10 до 0°C. Смесь перемешивали в течение 20-40 мин. Смесь охлаждали до температуры от -10 до -5°C и добавляли морфолин (1,1 экв.) на протяжении 10-30 мин при поддержании температуры реакции на уровне от -10 до 0°C. Смесь перемешивали при температуре от -5 до 0°C в течение 30-60 мин, затем нагревали до 15-25°C. Затем добавляли 1-молярный раствор H₂SO₄ (0,8 мл на 1 г Woc-Leu-OH·H₂O; 0,2 экв.) на протяжении 5-30 мин при поддержании температуры на уровне 15-30°C. Смесь перемешивали в течение 15-30 мин, затем удаляли водный слой. Добавляли 1-молярный раствор NaOH (4,4 мл на 1 г Woc-Leu-OH·H₂O; 1,1 экв.) на протяжении 5-30 мин при поддержании температуры на уровне 15-30°C. Смесь перемешивали в течение 15-30 мин, затем удаляли водный слой. Добавляли воду (5 мл на 1 г Woc-Leu-OH·H₂O) на протяжении 5-30 мин при поддержании температуры на уровне 15-30°C. Смесь перемешивали в течение 15-30 мин, затем удаляли водный слой. Раствор, содержащий изопропилацетат, концентрировали под вакуумом до 3-4 объемов, затем добавляли гептан (4 мл на 1 г) на протяжении 5-15 мин. Смесь концентрировали под вакуумом до 3-4 объемов, затем добавляли гептан (4 мл на 1 г) на протяжении 5-15 мин. Смесь снова концентрировали под вакуумом до 3-4 объемов, затем добавляли гептан (4 мл на 1 г) на протяжении 5-15 мин. Данную стадию азеотропной перегонки повторяли до тех пор, пока не оставалось <1% изопропилацетата (посредством GC-анализа). Затем содержимое перегоняли до приблизительно 1 объема гептана, затем загружали THF (3 мл на 1 г) и хранили при 15-25°C или применяли на стадии 2.

Выход: 90% (по результатам HPLC-анализа).

Стадия 2. (S)-трет-бутил-(2,6-диметил-3-оксогепт-1-ен-4-ил)карбамат (промежуточное соединение 1).

(S)-трет-бутил-(4-метил-1-морфолинооксопентан-2-ил)карбамат (1,0 экв.), растворенный в THF (3 мл на 1 г), и гептан (1 мл на 1 г) загружали в реакционный сосуд, который продували газообразным азотом. Добавляли THF (3 мл на 1 г) и гептаны (1 мл на 1 г) для доведения раствора до общего объема 8 мл на 1 г морфолиносодержащего исходного вещества. Добавляли порошок магния (2,2 экв.; Sigma Aldrich или Alfa Aesar) и раствор охлаждали до температуры от -10 до -5°C. К реакционной смеси добавляли i-PrMgCl (2,0M раствор в THF; 1,0 экв.) при поддержании температуры на уровне от -10 до 0°C. Затем раствор нагревали до 35°C и добавляли 2-бромпропен (0,15 экв.). Температуру контролировали до установления инициации реакции Гриньяра, которая обеспечивала экзотермический эффект, составляющий приблизительно 5-10°C. Как только температура падала до значения <40°C, добавляли оставшийся 2-бромпропен (1,56 экв., 1,8 экв. в сумме) при скорости, обеспечивающей поддержание температуры на уровне ниже 42°C. После завершения добавления бромидов раствор перемешивали при 30-35°C в течение 3 ч или до регистрации степени превращения >99% посредством HPLC. Раствор охлаждали до температуры окружающей среды, затем добавляли в реакционный сосуд, содержащий лимонную кислоту (8 мл на 1 г морфолиносодержащего исходного вещества, 30% вес./вес. в H₂O) и гептан (2 мл на 1 г), охлажденный до температуры от -10 до -5°C при поддержании температуры на уровне от -10 до -5°C. В ходе гашения было важно поддерживать перемешивание негашенного реакционного раствора, поскольку неподвижный раствор мог затвердеть и вызвать закупоривание насоса. Гашенный раствор нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 15-30 мин, удаляли водный слой. Добавляли воду (5 мл на 1 г) на протяжении 5-30 мин при поддержании температуры на уровне 15-30°C. Смесь перемешивали в течение 15-30 мин и удаляли водный слой. К раствору добавляли SiO₂ (2 г/г, 60 мкм 70-230 меш) и взвесь перемешивали в течение 15-30 мин. Затем взвесь фильтровали через влажный слой SiO₂ (2 г SiO₂/г морфолиносодержащего исходного вещества), промывали с помощью 2% IPAс в гептанах (10 мл на 1 г). Раствор концентрировали с получением промежуточного соединения 1, которое либо хранили для последующего применения, либо непосредственно применяли на следующей стадии. Выход: 83% (по результатам HPLC-анализа). Данный способ получения вышеуказанного морфолиносодержащего промежуточного соединения является эффективным, поскольку он обеспечивает снижение объема относительно предшествующих способов от 50 до 25 V и замену трудоемкой и времязатратной колоночной хроматографии для очистки на фильтрацию с использованием пробки с силикагелем. Продукт из примера 1 выделяли из Woc-L-Leu-моногидрата с выходом согласно анализу, составляющим 75% за две стадии.

Пример 2.



Синтез трет-бутил-((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (также называемого соединение А в данном документе).

Стадия 1. Синтез (R)-трет-бутил-(4-метил-1-морфолино-1-оксопентан-2-ил)карбамата.

Раствор моногидрата (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентановой кислоты (1,0 экв.) в THF (2,5 мл/г) концентрировали под вакуумом для удаления остаточной воды. Добавляли метил-трет-бутиловый эфир (5 мл/г) и раствор охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли взвесь 1,1'-карбонилдимидазола (1,2 экв.) в метил-трет-бутиловом эфире (3 мл/г) при скорости, обеспечивающей поддержание температуры реакции на уровне ≤5°C, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К охлажденной реакционной смеси добавляли морфолин (1,5 экв.) при скорости, обеспечивающей поддержание температуры реакции на уровне ≤10°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Добавляли 1М водный раствор хлороводорода (3,5 мл/г) и двухфазную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 15 мин. Обеспечивали разделение слоев и удаляли нижний водный слой. Органический слой промывали последовательно с помощью 1М водного раствора хлороводорода (1,5 мл/г), 8 вес.% водного раствора бикарбоната натрия (1 мл/г) и насыщенного водного раствора хлорида натрия (3 мл/г). Органический раствор, содержащий (R)-трет-бутил-(4-метил-1-морфолино-1-оксопентан-2-ил)карбамат, концентрировали под вакуумом для удаления остаточной воды, повторно растворяли с помощью метил-трет-бутилового эфира (5 мл/г) с получением соединения 1а и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 99% (по результатам HPLC-анализа).

¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃): 5,26 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,45-3,72 (m, 8H), 1,71 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,92 (d, J=6,5 Гц, 3H).

HRMS (ESI-TOF) масса/заряд расч. для C₁₅H₂₉N₂O₄ (M+H)⁺ 301,2127, найденное значение 301,2126.

Стадия 2. Синтез (R)-трет-бутил-(2,6-диметил-3-оксогепт-1-ен-4-ил)карбамата (2а).

В реактор, который продували с помощью газообразного азота, загружали стружки Mg (2,1 экв.), раствор со стадии 1, содержащий (R)-трет-бутил-(4-метил-1-морфолино-1-оксопентан-2-ил)карбамат, и THF (3 мл/г). Взвесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор изопропенилмагнийхлорида (1,9М в THF, 0,9 экв.) при скорости, обеспечивающей поддержание температуры реакции на уровне ≤10°C. Затем реакционную смесь нагревали до 40°C и добавляли 2-бромпропен (0,2 экв.) для инициирования образования по Гриньяру. Как только начальный экзотермический эффект (~5-10°C) снижился, порциями добавляли 2-бромпропен (1,8 экв.) (порции по 0,3 экв.) с поддержанием температуры реакции на уровне ≤50°C. Реакционную смесь перемешивали в течение >2 ч при 40°C, охлаждали до 20°C и затем добавляли в отдельный предварительно охлажденный (0°C) сосуд, содержащий 25 вес.% водный раствор лимонной кислоты (9 мл/г) и метил-трет-бутиловый эфир (5 мл/г), при скорости, обеспечивающей поддержание температуры реакции на уровне ≤5°C. Двухфазную смесь нагревали до 20°C, обеспечивали разделение слоев и удаляли нижний водный слой. Органический слой промывали последовательно с помощью воды (5 мл/г), 8 вес.% водного раствора бикарбоната натрия (5 мл/г) и насыщенного водного раствора хлорида натрия (5 мл/г). Органический раствор, содержащий (R)-трет-бутил-(2,6-диметил-3-оксогепт-1-ен-4-ил)карбамат, концентрировали под вакуумом, повторно растворяли с помощью ацетонитрила (10 мл/г) с получением соединения 2а, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 85% (по результатам HPLC-анализа).

¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 6,09 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,10 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,34 (m, 1H), 1,01 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,92 (d, J=6,6 Гц, 3H).

HRMS (ESI-TOF) масса/заряд расч. для C₁₄H₂₅NNaO₃ (M+Na)⁺ 278,1732, найденное значение 278,1731.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-((R)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (3а).

В реактор, содержащий раствор (R)-трет-бутил-(2,6-диметил-3-оксогепт-1-ен-4-ил)карбамата (1,0 экв.) в ACN (10 мл/г) со стадии 2, добавляли содержащий марганец катализатор (0,0004 экв.) и HOAc (5,0

экв.). Реакционную смесь охлаждали до -20°C и добавляли 50 вес.% водный раствор пероксида водорода (2,0 экв.) при скорости, обеспечивающей поддержание температуры реакции на уровне $\leq -10^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 2 ч, нагревали до 5°C и гасили с помощью 25 вес.% водного раствора бисульфита натрия (3,7 экв.). Двухфазную смесь нагревали до 20°C , обеспечивали разделение слоев и удаляли нижний водный слой. Органический раствор концентрировали под вакуумом и повторно растворяли с помощью изопропанола (4 мл/г). Добавляли воду (6 мл/г) на протяжении 2 ч. и полученную белую взвесь охлаждали до 5°C и фильтровали с получением трет-бутил-((R)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (соединение 3a) в виде белого кристаллического твердого вещества (выход 77%).

^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3): 4,88 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,04 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,86 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (m, 2H), 0,98 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,93 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

HRMS (ESI-TOF) масса/заряд расч. для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 294,1681, найденное значение 294,1680.

Стадия 4. Синтез трет-бутил-((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (4a).

В раствор трет-бутил-((R)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (1,0 экв.) в метил-трет-бутиловом эфире (10 мл/г), температура которого составляла 20°C , загружали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,20 экв.). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 20°C в течение 12 ч и затем промывали с помощью 5 вес.% водного раствора бисульфата натрия (0,50 экв.). Обеспечивали разделение слоев и удаляли нижний водный слой. Органический слой промывали с помощью воды (5 мл/г), концентрировали под вакуумом и повторно растворяли с помощью N-метилпирролидинона (5 мл/г). Одновременное добавление органического раствора и воды (5 мл/г) к предварительно охлажденной (5°C) взвеси трет-бутил-((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (0,05 экв.) в смеси N-метилпирролидинон/вода (1:1 об./об., 5 мл/г) обеспечивало образование взвеси, которую фильтровали с обеспечением соединения 4a, трет-бутил-((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)карбамата, в виде белого кристаллического твердого вещества (выход 84%).

^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3): 4,86 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,29 (d, $J=4,9$ Гц, 1H), 2,88 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,17 (m, 1H), 0,96 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,93 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

HRMS (ESI-TOF) масса/заряд расч. для $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 294,1681, найденное значение 294,1681.

Стадию 1 амидирования с использованием морфолина можно осуществлять с применением ряда кислотных реагентов для реакции сочетания, каждый из которых упоминается в данном документе как "кислотное активирующее средство". Термин "кислотное активирующее средство" предназначен для обозначения средства, которое обеспечивает возможность превращения гидроксильной группы функциональной группы карбоновой кислоты в неустойчивый фрагмент, подверженный замещению при нуклеофильной атаке. Например, кислотная активирующая группа может обеспечивать превращение гидроксильной группы фрагмента карбоновой кислоты Вос-D-лейцин-OH в группу, которая легко замещается атомом азота морфолина, выступающего в качестве нуклеофила, тем самым обеспечивая получение продукта стадии 1, представляющего собой морфолинамид.

Подобным образом "активированная" функциональная группа карбоновой кислоты может быть замещена посредством $\text{CH}_3\text{NHOCH}_3$ с образованием соответствующего амида Вайнреба (см. соединение 9 в данном документе). Примеры классов и типов кислотных активирующих реагентов включают без ограничения (a) образование хлорангидрида посредством применения тионилхлорида, оксалилхлорида, оксихлорида фосфора или реагента Вильсмейера; (b) образование ангидрида посредством применения ангидридов карбоновой/угольной кислоты, смешанных ангидридов сульфоновых кислот, таких как метансульфонилхлорид (MsCl) или п-толуолсульфонилхлорид (TsCl); смешанного ангидрида фосфорсодержащей кислоты, такого как ангидрид n-пропанфосфоновой кислоты (ТЗР) или ангидрид этилметилфосфоновой кислоты; (c) образование активированного фрагмента сложного эфира посредством применения карбодиимида, такого как дициклогексилкарбодиимид (DCC), N,N-диизопропилкарбодиимид (DIC) или 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимид (ECD), или HOBT (1-гидроксibenзотриазол), HOAt (1-гидрокси-7-азабензотриазол); (d) образование солей гуанидиния или урония, таких как соли, образованные с использованием гексафторфосфата N,N,N',N'-тетраметил-O-(1H-бензотриазол-1-ил)урония (HBTU), гексафторфосфата N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-1-ил-метилен]-N-метилметанаминия (HATU), тетрафторборат-N-оксида N-[(1H-бензотриазол-1-ил)(диметиламино)метилен]-N-метилметанаминия (TBTU), тетрафторбората 2-(2-оксо-1(2H)-пиридил-11,3,3-тетраметилурония (TPTU) и тетрафторбората O-[(циано(этоксикарбонил)метиленамино)-N,N,N',N'-тетраметилурония (TOTU); (e) образование ангидрида с применением 1,1'-карбонилдидимидазола (CDI) или (f) образование соли фосфония с применением средства, такого как гексафторфосфат бензотриазол-1-илокси)трис-(диметиламино)фосфония (реагент Кастро или BOP) или гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис(пирролидин)фосфония (PyBOP). Такие и другие кислотные активирующие средства описа-

ны более подробно в *Org. Process Res. Dev.*, 20, 140-177, 2016.

Способ из примера 2 является новым, поскольку он начинается с D-лейцина, с обеспеченной защитой аминогруппой в качестве исходного вещества. Пример 2 также предусматривает преимущество снижения объема на стадии осуществления реакции Гриньяра с 50 до 25 V. Это в значительной степени улучшает масштабируемость и производительность и обеспечивает защиту окружающей среды путем снижения количества образующихся отходов растворителя. В примере 2 также полностью исключена трудоемкая и времязатратная операция колоночной хроматографии на обеих стадиях 2 и 3. Примеси, которые можно было удалять посредством хроматографии, теперь могут быть удалены посредством кристаллизации продуктов стадии 3 и стадии 4. Наконец, в примере 2 применяются мягкие условия реакции с уменьшением, таким образом, рисков, связанных с эимеризацией.

Следует отметить, что избыток воды может быть удален из Вос-D-Leu-OH-моногидрата посредством азеотропной перегонки в THF (2×2,5 об.). Однако, если значения молярного эквивалента CDI выше, то азеотропная перегонка воды может не потребоваться. Конечный уровень воды, составляющий <1000 ppm, был достигнут для стадии кислотного активирования. Применяли различные кислотные активирующие средства для Вос-D-Leu-OH (Piv-Cl, CDI, T₃P, DIC/оксима, хлорангидрид циануровой кислоты и хлорангидрид дифенилфосфоновой кислоты). Применение T₃P приводило к образованию эмульсии при водной обработке, что приводило к дополнительным затратам времени для разделения. Применение хлорангидрида дифенилфосфоновой кислоты обеспечивало реакцию с высоким выходом, но характеризовалось сложностью удаления побочного продукта. Применение DIC обеспечивало выход 88% для стадии 1 после колоночной хроматографии, при этом также было выявлено содержание побочного продукта, который необходимо было отделять. Применение пивалоилхлорида, осуществляемое при приблизительно 0°C, также обеспечивало высокие значения выхода (приблизительно 95%) и обуславливало наличие примеси, представляющей собой пивалоиламид, что влекло за собой необходимость дополнительной очистки. CDI был выбран в качестве предпочтительного активирующего средства, поскольку он обеспечивал чистый профиль реакции с высоким выходом при наиболее коротком времени реакции. Было выявлено, что температура реакции в случае применения CDI являлась важным параметром и оказывала значительное влияние на выход продукта. Например, было обнаружено, что наилучшие результаты получали в случае осуществления реакции при температуре, составляющей 20°C или ниже. В одном аспекте настоящего изобретения в настоящем изобретении предусмотрена стадия 1 амидирования с использованием морфолина, которую необходимо проводить при температуре, составляющей 20°C или ниже. В другом аспекте настоящего изобретения в настоящем изобретении предусмотрена стадия 1 амидирования с использованием морфолина, которую необходимо проводить при температуре, составляющей 10°C или ниже. В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрены способы, описанные в данном документе, где стадия 1 амидирования с использованием морфолина предусматривает образование активированной кислоты с помощью CDI при температуре, составляющей 5°C или ниже, и этап, в ходе которого осуществлению подлежит реакция образования морфолинамида при температуре 10°C или ниже. Стадию 1 осуществления реакции с образованием морфолинамида осуществляли в ряде растворителей, включая THF, Me-THF, толуол и MTBE. В одном аспекте настоящего изобретения растворитель MTBE (10 V) был выбран для данной стадии. В другом аспекте настоящего изобретения применяли растворитель MeTHF. Среди растворителей, которые оценивали с применением программного обеспечения для моделирования DuponChem в отношении прямой замены растворителя, метил-трет-бутиловый эфир (MTBE) был идентифицирован как предпочтительный растворитель для обмена на ACN по причине минимального количества необходимых операций перегонки. Поэтому оптимизацию последовательности из двух стадий проводили с применением MTBE или комбинации MTBE и THF для улучшения растворимости. Кроме того, хотя на стадии 3 эпоксирирования можно использовать растворители, отличные от ACN, было обнаружено, что ACN является предпочтительным растворителем для данных условий и обеспечивает оптимальный выход.

Хотя CDI может применяться в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1,0 до приблизительно 2,5 экв., было обнаружено, что оптимальное количество CDI, применяемого для активирования на стадии 1, составляет приблизительно 2,0 экв. Если бы использовалось меньшее количество эквивалентов CDI, например всего приблизительно 1,2 экв. CDI, то, вероятно, нужно было бы удалять воду из реакционной смеси путем азеотропной перегонки. Было обнаружено, что оптимальное время активирования составляет приблизительно 3,0 ч. Время может варьировать в зависимости от применяемого режима работы устройства. Некоторые режимы работы устройства, например режим непрерывного получения, могут занимать меньше времени, например менее 2 мин. Такие условия обеспечивали выход продукта, составляющий приблизительно 98% (табл. 2, строка 1). Было обнаружено, что при незначительном избытке CDI количество морфолина, составляющее 1,5 экв., являлось оптимальным для осуществления реакции сочетания. Аддукт, представляющий собой морфолинамид, выделяли в виде кристаллического твердого вещества и его можно было применять в виде раствора в MTBE, поскольку как выход, так и чистота после обработки были высокими (выход 99,0% согласно анализу, >99,5 LCAP), при этом каких-либо признаков рацемизации не наблюдалось при стандартных условиях. Следовательно,

продукт переносили в виде раствора в МТВЕ и подвергали азеотропной перегонке для удаления остаточной воды (целевое содержание <500 ppm).

Было обнаружено, что протекание стадии 2 осуществления реакции Гриньяра являлось оптимальным в случае проведения с применением раствора морфолинамида в МТВЕ (5 V). Важной задачей на данной стадии с точки зрения соотношения продукт/качество и с точки зрения безопасности являлось подтверждение способа активирования с образованием реактива Гриньяра *in situ* и контроль данного экзотермического процесса. Потенциальной проблемой в отношении безопасности являлось накопление 2-бромпропена и задержка при иницировании/активировании стружек Mg(0). Латентный экзотермический эффект, возникающий из-за отложенной активации, мог привести к неконтролируемому изменению температуры, с которым, возможно, было бы трудно справиться в условиях крупномасштабного получения.

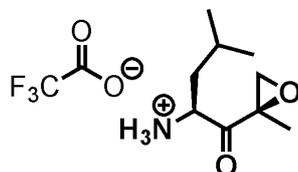
Было обнаружено, что THF (3 V) является подходящим соразтворителем на данной стадии, поскольку было обнаружено, что он способствует уменьшению образования твердых веществ в ходе реакции, которые приводили бы к недостаточному перемешиванию реакционной смеси. Раствор изопропилмагнийхлорида (2M в THF, 0,9 экв.) применяли в качестве расходного основания для депротонирования амида и для активирования стружек Mg (2,1 экв.) перед добавлением 2-бромпропена. Значение стехиометрического коэффициента изопропилмагнийхлорида являлось важным для снижения или устранения потенциальной примеси в результате добавления изопропилмагнийхлорида к морфолинамиду. С другой стороны, в зависимости от применяемого устройства, применение изопропилмагнийхлорида вообще могло не требоваться. Это был случай, где применяли режим непрерывного получения. Как образование реактива Гриньяра (изопропенилмагнийбромид), так и осуществление его реакции с использованием морфолинамида было быстрым и эффективным, как было обнаружено с использованием UPLC и геаст-IR. Бромид расходовался через приблизительно 20-30 мин после каждой загрузки 2-бромпропена, и образование соответствующего продукта наблюдали посредством UPLC. Результаты, полученные с использованием геаст-IR, демонстрировали, что накопления 2-бромпропена не происходило, и реакционная смесь оставалась безопасной в ходе всего процесса при контролируемом добавлении доз. На основании данных, собранных в ходе эксплуатационных испытаний и этапов масштабирования, способ обеспечивал достижение степени превращения, находящейся в диапазоне от >97 до приблизительно 99,7%, или практически полного превращения с использованием лишь приблизительно 1,2-2,0 экв. 2-бромпропена. Было обнаружено, что количество 2-бромпропена, составляющее приблизительно 1,4-1,5 экв., являлось оптимальным и обеспечивало степень превращения, составляющую приблизительно 99%, для стадии 2. Профиль распределения концентрации примесей на стадии 2 осуществления реакции Гриньяра зависел отчасти от качества 2-бромпропена. Такие примеси важно было контролировать, чтобы удостовериться в том, что колоночная хроматография могла быть исключена. Потенциальная примесь в 2-бромпропене, как установлено, является полимерной по своей природе и приводит к остановке дальнейшего процесса эпексидирования. Было обнаружено, что с применением повторно перегнанного 2-бромпропена (93,3 вес.% посредством количественного ЯМР-анализа), продукт, полученный в результате осуществления реакции Гриньяра на стадии 2, являлся эффективным на следующей стадии 3 эпексидирования.

Соответствующее гашение в способе Гриньяра являлось важным для обеспечения качества продукта и исключения рацемизации. Примесь, представляющую собой аддукт реакции Гриньяра, образующуюся в результате двукратного добавления реактива Гриньяра, выявляли посредством LCMS при ~2 LCAP при обратном добавлении реакционной смеси к смеси МТВЕ (5 V) и 25% водного раствора лимонной кислоты (10 V). Повышение уровня содержания побочного продукта, образующегося в результате двукратного добавления (до 11 LCAP), наблюдали в случае гашения реакционной смеси в растворе лимонной кислоты (в отсутствие МТВЕ) с соответствующим снижением выхода продукта на $\geq 35\%$. Реактив Гриньяра, присутствующий в избытке, мог реагировать с продуктом стадии 2, который был гидролизован после обработки, что приводило к образованию примеси. Следует отметить, что примеси, образующиеся в результате двукратного добавления, морфолиновый аддукт и димеры могли быть не выявлены посредством HPLC вследствие их относительно низких коэффициентов отклика, но могли быть выявлены посредством LCMS и TLC (EtOAc/гептан 1:4, нингидрин). Таким образом, важным являлся тщательный контроль количества применяемых реактивов Гриньяра и осторожное гашение реакционной смеси по завершении. Рацемизацию продукта стадии 2 не наблюдали в ходе оптимизации способа Гриньяра или в ходе стадии обратного гашения. Концентрированный продукт с ВНТ являлся устойчивым при температуре окружающей среды в течение одного месяца; ВНТ в данном образце образовывался из растворителя (250 ppm в стабилизированном THF), применяемого при способе Гриньяра. Раствор, содержащий продукт стадии 2 в 2-10 V ACN или МТВЕ, являлся устойчивым при комнатной температуре или при 5°C в течение по меньшей мере 4 дней или 18 ч при 35°C, что было необходимо для оптимизации замены растворителя на ACN в течение стадии 3 эпексидирования.

Описанный в данном документе улучшенный способ, предусматривающий стадии 1 и 2, был продемонстрирован начиная с приблизительно 1,93 кг гидрата Вос-D-лейцина и был признан успешно масштабируемым и надежным с хорошим выходом согласно анализу раствора (83%) и приемлемым качеством продукта (96,7% LCAP и хиральная чистота 100%) для последующей стадии эпексидирования. Реак-

цию Гриньяра со стадии 2 можно контролировать посредством контроля скорости добавления 2-бромпропена и общих объемов реакционной смеси, поддерживаемых на уровне ниже 25 V, при исключении необходимости очистки посредством колоночной хроматографии и снижении риска рацемизации получаемых продуктов.

Пример 3. Синтез 2,2,2-трифторацетата (S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-аминия



К охлажденному (0°C) раствору трет-бутил-((S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (1,0 экв.) в DCM (3 мл/г) добавляли TFA (5,0 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до 20°C и выдерживали в течение 4 ч. К раствору добавляли метил-трет-бутиловый эфир (6,6 мл/г) и затем н-гептан (13,3 мл/г). Полученную взвесь охлаждали до 0°C и затем фильтровали с получением 2,2,2-трифторацетата (S)-4-метил-1-((R)-2-метилоксиран-2-ил)-1-оксопентан-2-аминия в виде белого кристаллического твердого вещества (выход 88%).

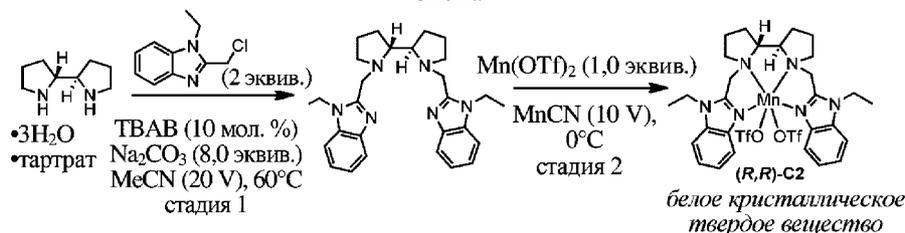
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8,20 (bs, 3H), 4,05 (dd, J=9,7, 3,2 Гц, 1H), 3,13 (d, J=4,4 Гц, 1H), 2,95 (4,5 Гц, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,57 (m, 4H), 1,00 (dd, J=6,5, 2,4 Гц, 6H).

HRMS (ESI-TOF) масса/заряд расч. для C₉H₁₈NO₂ (M+H)⁺ 172,1338, найденное значение 172,1333.

В настоящем изобретении предусмотрены способы получения важного промежуточного соединения, соединения 5, применимого для получения карфилзомиба. Например, в настоящем изобретении предусмотрены производственные затраты (COG) для синтеза соединения 5 в виде соли с TFA посредством способов согласно настоящему изобретению, составляющие приблизительно 5975 долларов США/кг соли TFA и соединения 5, с общим выходом, составляющим приблизительно 50%, и E-фактором, составляющим 304. Напротив, способ, изученный в публикации WO 2009045497 согласно PCT, приводит к COG, составляющим приблизительно 53124 долларов США на 1 кг соли TFA и соединения 5, с общим выходом, составляющим приблизительно 14%, и E-фактором, составляющим 2639. Кроме того, способ согласно WO 2009045497 предполагает трудоемкую и затратную колоночную хроматографию, что приводит к проявлению недостаточной производительности и высоких COG.

Пример 4. Синтез содержащего марганец катализатора, применяемого в настоящем изобретении.

Схема 4



Стадия 1. Синтез (2R,2'R)-1,1'-бис-((1-этил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидина (лиганда катализатора).

К раствору (20°C) тригидрата (2R,2'R)-2,2'-бипирролидин-L-тартрата (1,0 экв., коммерчески доступный) в ACN (15 мл/г) добавляли 2-(хлорметил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол (2,0 экв.), бромид тетрабутиламмония (0,10 экв.) и карбонат натрия (8,0 экв.) и затем реакционную смесь нагревали до 55°C. После выдерживания в течение 20 ч при 55°C реакционную смесь охлаждали до 20°C, фильтровали через слой целита и концентрировали под вакуумом. Полученное масло повторно растворяли с помощью DCM (20 мл/г) и промывали с помощью 1M водного раствора NaOH (20 мл/г).

Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×10 мл/г) и объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (10 мл/г) и насыщенного водного раствора NaCl (10 мл/г). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением (2R,2'R)-1,1'-бис-((1-этил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидина в виде масла с массовой долей выхода, составляющей >95%. Неочищенное масло применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) 7,54 (m, 4H), 7,18 (m, 4H), 4,32 (m, 6H), 3,53 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,86-1,45 (m, 8H), 1,33 (t, J=7,1 Гц, 6H).

HRMS (ESI-TOF) масса/заряд расч. для C₂₈H₃₇N₆ (M+H)⁺ 457,3080, найденное значение 457,3086.

Стадия 2. Синтез содержащего марганец катализатора C2.

К раствору (20°C) (2R,2'R)-1,1'-бис-((1-этил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-2,2'-бипирролидина (1,0 экв.) в ACN (5 мл/г) добавляли предварительно полученный раствор бис-(трифторметансульфоната) марганца (1,0 экв.) в ACN (5 мл/г). Обеспечивали выдерживание полученной взвеси в течение 20 ч при

20°C, охлаждали до 0°C и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью ACN (2×2 мл/г) с получением Mn-содержащего комплекса в виде белого кристаллического твердого вещества (выход 35%).

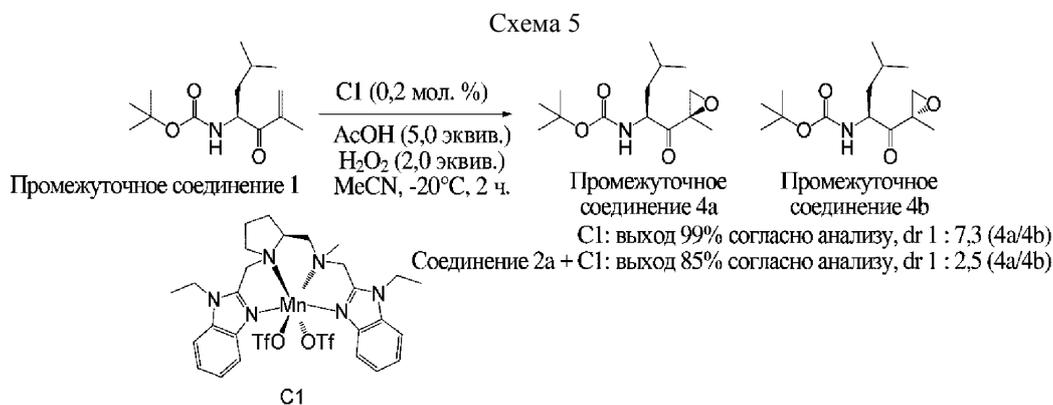
HRMS (ESI-TOF) масса/заряд расч. для $C_{29}H_{36}F_3MnN_6O_3S$ (M-OTf)⁺ 660,1902, найденное значение 660,1913.

Количества лиганда, составляющие несколько граммов, получали для внутреннего пользования; посредством комплексообразования с использованием $Mn(OTf)_2$ получали кристаллический устойчивый на воздухе комплекс, представляющий собой Mn-содержащий катализатор, который мог быть выделен из ACN. Способ получения данного катализатора работает в масштабе производственной степени чистоты, и при помощи него успешно получают 44 г Mn-содержащего катализатора, что является достаточным количеством для получения приблизительно 20 кг соединения 4a с применением способов согласно настоящему изобретению.

Разработка Mn-содержащего катализатора для асимметрического эпоксирирования (стадия 3 примера 2).

В опубликованных в литературе способах эпоксирирования для получения соединения 2a из примера 2 применяли протоколы, в которых отсутствовала совместимость со схемой замещения енона соединения 2a. Во-первых, электронодефицитная природа олефина в 2a обуславливает необходимость применения способа нуклеофильного эпоксирирования. Это исключает более распространенные способы асимметрического эпоксирирования, такие как эпоксирирование по Якобсену, Шарплессу и Ши. Кроме того, стерическая масса, окружающая кетон соединения 2a, представляет затруднение для катализа с участием иона иминия, который был признан перспективным подходом для асимметрического эпоксирирования еналей (см., например, Bonzic, B.P. et al., *Org. Lett.* 2010, 12, 5434-5437). По этой причине признаны затруднительными также способы катализа с использованием кислот Льюиса (см. Hinch, M. et al., *J. Mol. Catal.* 2006, 251, 123-128; Nemoto, T. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2725-2732) и способы активирования, основанные на применении тиомочевины. Недостатком протоколов межфазного катализа (см., например, Lifchits, O. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 6677-6693) были недостаточные значения степени превращения или эпимеризации лабильной боковой цепи аминокислоты.

Асимметрическое эпоксирирование, катализируемое при помощи марганца, описано в литературе (см. Wang, B. et al., *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 6750-6753). В способе согласно Wang применяется некоммерческий Mn-содержащий катализатор (C1) в присутствии H_2O_2 и AcOH. В случае, если в способе согласно Wang применяется промежуточное соединение 1 (см. пример 1; также показанный на схеме 5 ниже) для получения соединения 4a (пример 2), это приводит к получению эпоксида при надлежащем значении выхода с надлежащей диастереоселективностью, что способствует образованию нежелательного продукта.



Применение содержащего марганец катализатора (C1) согласно Wang в отношении D-энантиомера (соединение 2a из примера 2) приводило к уменьшенному выходу и сниженной селективности, что все еще способствовало образованию нежелательного диастереомера 4b эпоксида. Эти данные указывали на то, что содержащий марганец катализатор C1 согласно Wang и енон, полученный из Вос-L-лейцина, можно было не применять для образования необходимого продукта 4a, представляющего собой эпоксид, с высокими значениями выхода. Вместо этого улучшенный содержащий марганец катализатор и енон, полученный из синтетического Вос-D-лейцина, были необходимы для масштабируемого способа. Поэтому в изобретении, представленном заявителями, в данном документе дополнительно предусмотрен содержащий марганец катализатор, способный к поддержанию эффективных, повышенных значений выхода для эпоксирирования соединения 2a и пригодный для более крупномасштабного уровня получения.

Широкая оптимизация лиганда, металла, кислоты, добавки, окислителя, температуры и растворителя не оказалась успешной в отношении идентифицирования условий реакции, подходящих для обращения диастереоселективности реакции эпоксирирования. Контрольные эксперименты продемонстрирова-

ли непредсказуемую природу каждого реагента в реакционной системе, т.е. каждый реагент являлся важным для необходимых степени превращения и стереоселективности. Было обнаружено, что среди различных разработанных и протестированных содержащих марганец катализаторов: С2 (см. схему 4) является наиболее эффективным катализатором для преобразования соединения 2а в соединение 3а (на схеме 3) в отношении загрузки катализатора (0,04 мол.%), степени превращения в реакции (>99,5%) и диастереоселективности реакции (с получением стереоизомерного соотношения, составляющего приблизительно 10:1, способствующего образованию необходимого продукта 3а). Более конкретно, Мп-содержащий катализатор согласно настоящему изобретению обеспечивает превращение соединения 2а в соединение 3а при диастереоселективности, составляющей приблизительно 90-95%, способствующей образованию необходимого продукта (3а). Было обнаружено, что структура содержащего марганец катализатора и, в частности, тонкая структура лиганда оказывает существенное влияние на диастереоселективность стадии эпоксицирования.

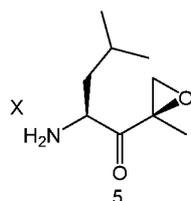
Несмотря на то, что данный способ эпоксицирования с использованием Мп-содержащего катализатора является предпочтительным для получения нежелательного диастереомера эпоксида, в результате исследований в отношении эпимеризации боковой цепи аминокислоты неожиданно было выявлено термодинамическое предпочтение для необходимой стереохимии соединения 4а (пример 2). Таким образом, неожиданно было обнаружено, что посредством стереоселективного синтеза соединения 3а из D-энантиомера соединения 2а с помощью эпоксицирования с использованием Мп-содержащего катализатора с последующей стадией, термодинамически способствующей эпимеризации, был обеспечен подходящий путь получения необходимого продукта 4а. Поэтому настоящее изобретение направлено на решение некоторых из основных задач, связанных с коммерческим получением соединения 4а, включая без ограничения безопасность, производительность, общий выход и производственные затраты.

Важно, что промежуточный синтез соединения 3а позволил разработать способ кристаллизации, обеспечивающий очистку примесей, образующихся выше по потоку и исключающий необходимость колоночной хроматографии на стадии 1 или 2. Кристаллизация соединения 4а в качестве способа очистки соединения 4а представляла сложности вследствие его низкой точки плавления (41°C) и высокой растворимости в практически всех органических растворителях. Например, было обнаружено, что растворимость соединения 4а в n-гексане при -20°C составляет приблизительно 34 мг/мл. Напротив, соединение 3а плавится при 78°C и демонстрирует улучшенный профиль растворимости, обеспечивая более высокую гибкость при разработке условий выделения. Было обнаружено, что гептан и IPA/вода представляют собой две потенциальные системы растворителей для выделения соединения 3а. В качестве альтернативы трехкомпонентная система из трех (3) растворителей, такая как ацетонитрил/вода/уксусная кислота, также будет обеспечивать выделение соединения 3а. Кроме того, стадия 3 эпоксицирования на схеме 3 с применением катализатора Мп-у76t согласно настоящему изобретению с последующей кристаллизацией с использованием системы IPA/вода обеспечивала не только надлежащую очистку от диастереомерной примеси, но также очистку от примесей, образующихся выше по потоку. Наконец, химический механизм эпоксицирования на стадии 3 на схеме 3 неожиданно продемонстрировал превосходное соответствие в широком диапазоне в отношении соединения 2а варьируемого качества и чистоты, таким образом демонстрируя надежный способ.

Вышеизложенное является лишь иллюстративным в отношении настоящего изобретения и не предназначено для ограничения настоящего изобретения раскрытыми вариантами применения. Предполагается, что вариации и изменения, которые являются стандартными для специалиста в данной области, находятся в пределах объема и сущности настоящего изобретения, которые определены в прилагаемой формуле изобретения. Все упомянутые ссылки, патенты, заявки и публикации, таким образом, включены посредством ссылки во всей своей полноте в рамках описанного в данном документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения 5



или его фармацевтически приемлемой соли, причем способ предусматривает стадии 1-5 в соответствии со схемой 1

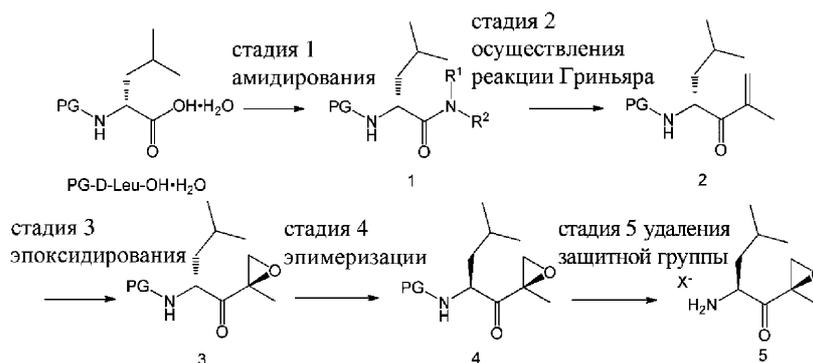


Схема 1

где PG представляет собой защитную группу, выбранную из трет-бутоксикарбонильной группы (Boc) и карбоксибензильной группы (cbz);

R^1 представляет собой CH_3 ,

R^2 представляет собой $-\text{OCH}_3$, или

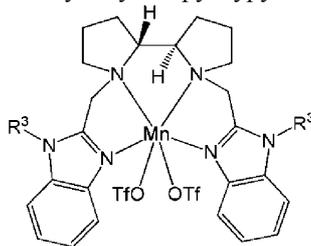
R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолиновое кольцо;

X отсутствует или X представляет собой анион, выбранный из $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$, Cl, Br, I и $\text{CH}_3(\text{SO})_2\text{O}$;

стадия 1 амидирования предусматривает применение кислотного активирующего средства и основного амина, выбранного из $(\text{CH}_3)_2\text{NH}(\text{OCH}_3)$ и морфолина;

стадия 2 осуществления реакции Гриньяра предусматривает применение изопропилмагнийхлорида, Mg и 2-бромпропена или изопропенилмагнийбромиды;

стадия 3 эпексидирования предусматривает применение окислительного средства и катализатора, содержащего марганец, который имеет следующую структуру:



где каждый R^3 независимо представляет собой метил или этил;

стадия 4 эпимеризации предусматривает применение основания; и

стадия 5 удаления защитной группы предусматривает применение катализатора или кислоты.

2. Способ по п. 1, где PG представляет собой Boc.

3. Способ по п. 1, где PG представляет собой карбоксибензильную группу (cbz).

4. Способ по любому из пп. 1-3, где стадия 1 амидирования предусматривает применение морфолина и кислотного активирующего средства, выбранного из 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI), дициклогексилкарбодиимида (DCC), N-[(1H-бензотриазол-1-ил)(диметиламино)метил]-N-метилметанаминий тетрафторборат-N-оксида (TBTU), N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-1-илметил]-N-метилметанаминий гексафторфосфата (HATU), (бензотриазол-1-илокси)трис(пирролидин)фосфоний гексафторфосфата (PyBOP), O-(6-хлор-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия тетрафторбората (TSTU), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI), пивалоилхлорида, изобутилхлорформиата, пропилфосфинового ангидрида, трифенилфосфина и N,N-диизопропилкарбодиимида.

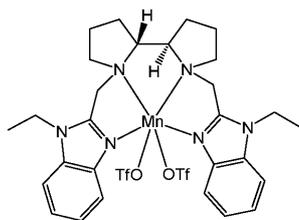
5. Способ по любому из пп. 1-4, где кислотное активирующее средство, применяемое на стадии 1 амидирования, представляет собой 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI).

6. Способ по любому из пп. 1-5, где стадия 2 осуществления реакции Гриньяра предусматривает применение изопропилмагнийхлорида, Mg и 2-бромпропена.

7. Способ по любому из пп. 1-6, где окислительное средство, применяемое на стадии 3 эпексидирования, выбрано из пероксида водорода, перуксусной кислоты, t-BuOOH и PhIO.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где окислительное средство, применяемое на стадии 3 эпексидирования, представляет собой пероксид водорода.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где содержащий марганец катализатор, применяемый на стадии 3 эпексидирования, имеет структуру



10. Способ по любому из пп.1-9, где основание, применяемое на стадии 4 эпитермизации, выбрано из DBU, триазабициклодецена (TBD), пирролидина, карбоната калия и гидроксида натрия.

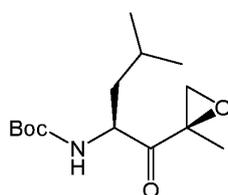
11. Способ по любому из пп.1-10, где основание, применяемое на стадии 4 эпитермизации, представляет собой DBU.

12. Способ по любому из пп.1-10, где основание, применяемое на стадии 4 эпитермизации, представляет собой TBD.

13. Способ по любому из пп.1-12, дополнительно предусматривающий замену растворителя, включающую переход на спиртовой растворитель или основной растворитель.

14. Способ по любому из пп.1-12, дополнительно предусматривающий замену растворителя, включающую переход на метанол, изопропанол или N-метилпирролидинон.

15. Способ получения соединения 4a



4a,

причем способ предусматривает стадии 1-4 в соответствии со схемой 1-а

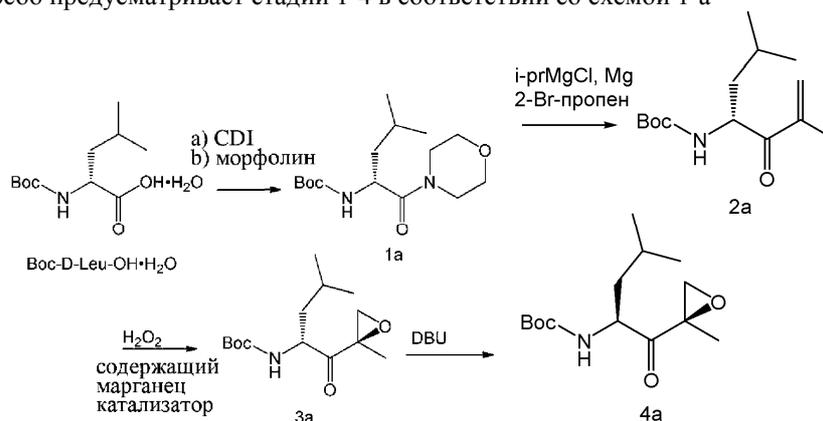
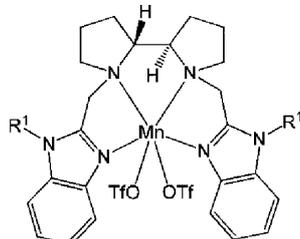


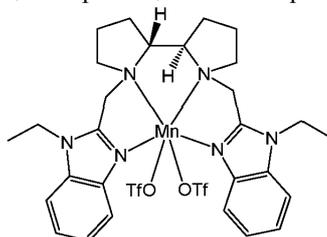
Схема 1-а

где содержащий марганец катализатор имеет структуру



где R¹ представляет собой метил или этил.

16. Способ по п.15, где содержащий марганец катализатор имеет структуру



17. Способ по любому из пп.15, 16, где CDI применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1,0 до приблизительно 2,5 экв.;
- морфолин применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1,2 до приблизительно 2,0 экв.;
- 2-бромпропен применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1,5 до приблизительно 3,5 экв.;
- пероксид водорода применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 1,5 до приблизительно 3,0 экв.;
- при этом содержащий марганец катализатор применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,0002 до приблизительно 0,001 экв., и DBU применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 экв.
18. Способ по любому из пп.1-16, где содержащий марганец катализатор применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,0001 до приблизительно 0,002 мол.экв. в пересчете на количество моль соединения 2 или 2а, представляющего собой исходное вещество.
19. Способ по любому из пп.1-16 и 18, где содержащий марганец катализатор применяют в количестве, находящемся в диапазоне от приблизительно 0,0002 до приблизительно 0,001 мол.экв. в пересчете на количество моль соединения 2 или 2а, представляющего собой исходное вещество.
20. Способ по любому из пп.1-19, где содержащий марганец катализатор применяют в количестве, составляющем приблизительно 0,001 мол.экв. в пересчете на количество моль исходного вещества 2 или 2а.
21. Способ по любому из пп.13-15, 19, 20, где замена растворителя предусматривает переход с ACN на метанол между стадией осуществления реакции Гриньяра и стадией эпоксицирования.
22. Способ по любому из пп.1-12 и 15-21, дополнительно предусматривающий замену растворителя, включающую переход на метанол, изопропанол или N-метилпирролидинон.

