

SÍNTESIS DE (S)-2-AMINO-4-METIL-1-((R)-2-METILOXIRANO-2-IL)-PENTAN-1-ONA Y SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DE LA MISMA

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos 62/371,686 presentada el 5 de agosto de 2016 y el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos 62/536,862 presentada el 25 de julio de 2017, ambas
10 memorias descriptivas incorporadas en el presente documento por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

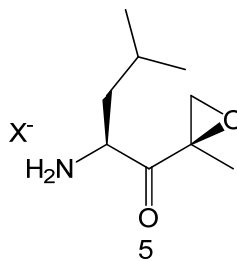
 La presente invención se refiere a un proceso mejorado, eficiente y escalable para preparar un
15 intermedio, (S)-2-amino-4-metil-1-((R)-2-metiloxirano-2-il)pentan-1-ona, útil para la síntesis de carfilzomib.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

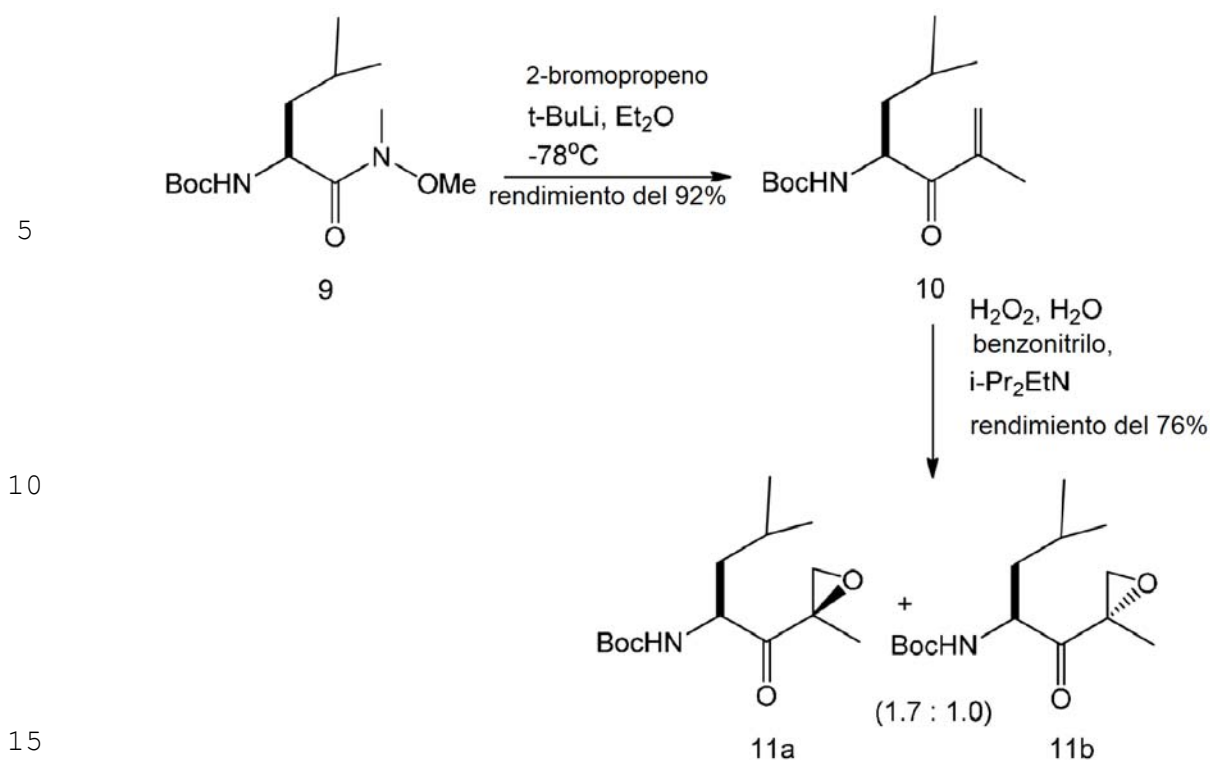
 Carfilzomib, también conocido como Kyprolis®, es un inhibidor del proteosoma de epoxi cetona tetrapeptídico que
20 se une de forma selectiva e irreversible al proteosoma constitutivo y al inmunoproteosoma. Más específicamente, la ojiva de epoxicetona electrófila se une al residuo de treonina catalítica de la subunidad β5 de la proteína proteasoma. Carfilzomib está aprobado para uso humano, para
25 el tratamiento de mieloma múltiple. Carfilzomib y diversos métodos para elaborar carfilzomib se describen en las publicaciones de patente de los Estados Unidos US20050245435, US20140105921 y en las solicitudes de
30 patente PCT publicadas WO2006017842, WO2009045497, WO2014169897, WO2013169282, WO2014011695, WO2006063154, WO2014015016 y WO2010048298, cada memoria descriptiva de

las cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Un intermediario que puede usarse en la síntesis de carfilzomib es un compuesto 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde X⁻ está presente, de la fórmula:



El compuesto 5 que tiene un nombre químico de (*S*)-2-amino-4-metil-1-((*R*)-(2-metilo-xirano-2-il)pentan-1-ona (nombrado mediante el software ChemBioDraw Ultra, versión 12.0). Sin y colaboradores en Yale utilizaron este intermediario en la síntesis de epoxomicina (N. Sin et al., *Bioorg. Med Chem. Letters*, 9 2283-2288, 1999). Sintetizaron este intermediario partiendo con Boc-leucina-amida de Weinreb 9 y procedieron a través de una síntesis multietapa que generaba la cetona α,β -insaturada 10 correspondiente, y finalmente epoxidación del doble enlace usando peróxido de hidrógeno como oxidante para proporcionar una mezcla de 11a y 11b en una proporción 1.7:1, como se muestra esquemáticamente a continuación (véase también Sin, página 2285, esquema 1).

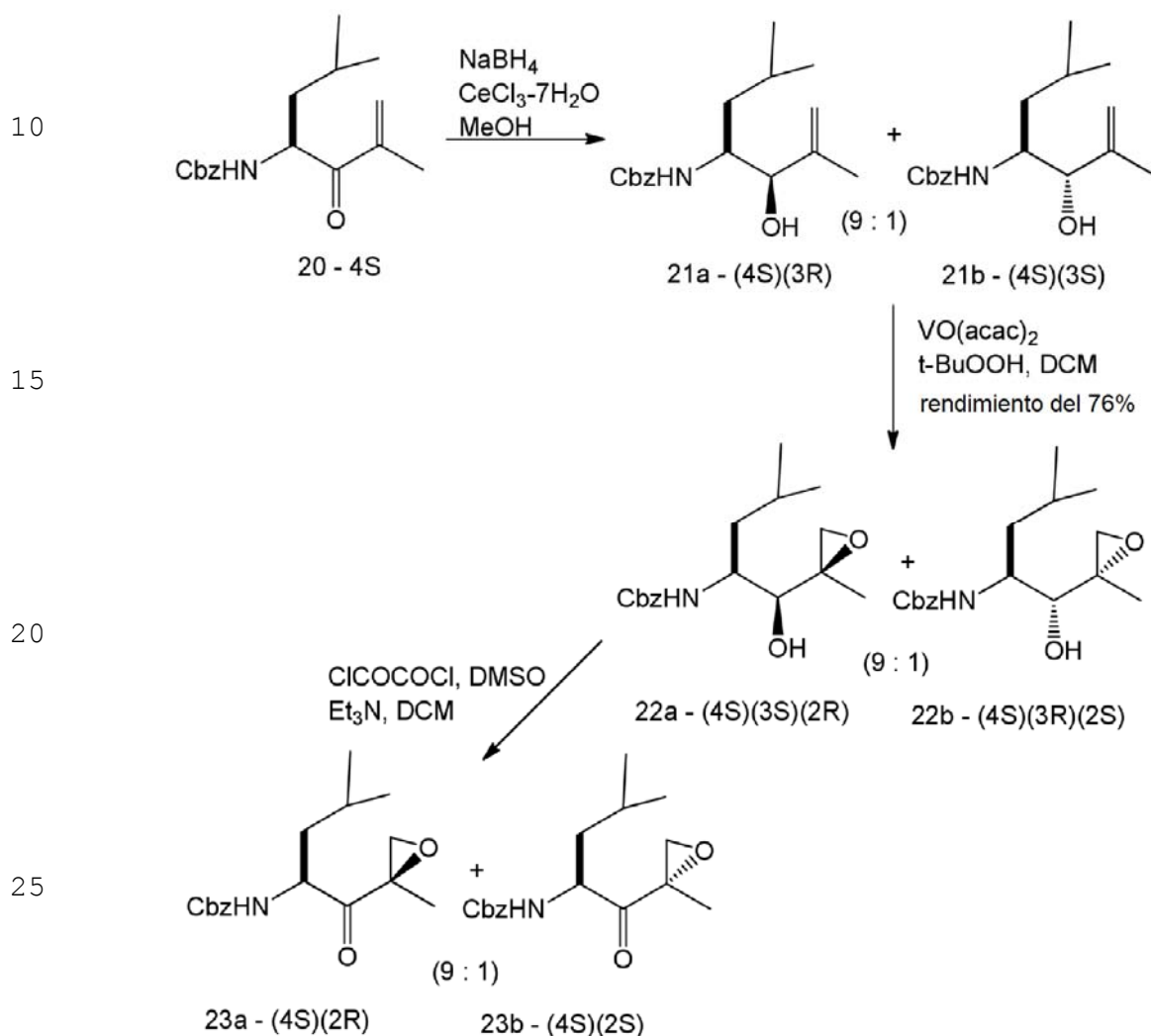


Los compuestos 11a y 11b pueden separarse por cromatografía en columna, y el grupo protector de Boc del compuesto 11a se retira con ácido, tal como ácido trifluoroacético (TFA), para proporcionar el intermedio de epóxido deseado (*S*)-2-amino-4-metil-1-((*R*)-2-metiloxirano-2-il)pentan-1-ona en forma de una sal TFA.

La publicación de patente WO2009045497 describe la síntesis del intermedio de epoxicetona 11a protegido con Boc o con otro amino (amina protegida con Boc mostrada anteriormente) usando hipoclorito de calcio acuoso o hipoclorito de sodio acuoso (lejía), como agente oxidante, en presencia de un co-disolvente tal como piridina, acetonitrilo, DMF, DMSO, N-metilpirrolidinona (NMP), DMA, THF y nitrometano, para convertir el compuesto 10 (anterior) en una mezcla 1:1 de producto 11a y 11b.

La publicación de patente de los Estados Unidos

US20050256324 describe la síntesis de epoxicetonas aminoacídicas, y particularmente la síntesis del intermedio 5. Esta publicación enseña que el intermedio 5 puede prepararse a partir de la cetona amino- α,β -insaturada 20 protegida con carboxibencilo (cbz) (véase el esquema a continuación) en la amino epoxicetona 23a protegida con carboxibencilo correspondiente, como se ilustra:



Los compuestos 23a y 23b pueden separarse de la mezcla usando cromatografía en columna (se asume que la mezcla 9 : 1 de 21a : 21b se llevó a cabo sin separación), y el grupo carboxibencilo protector de amina del compuesto 23a se

retira usando métodos convencionales conocidos tales como hidrogenación con un catalizador de metal adecuado, tal como paladio sobre carbono, para proporcionar el intermedio de epóxido deseado (S)-2-amino-4-metil-1-((R)-2-metiloxirano-2-il)pentan-1-ona (23a) en forma de base libre.

La publicación de patente de los Estados Unidos US20050256324 también desvela un proceso en el que el intermedio 23a puede prepararse, como alternativa, usando ácido metacloroperbenzoico (mCPBA) en diclorometano (DCM), o Peryodinano de Dess-Martin en dimetilsulfóxido (DMSO) o perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) con N-Óxido de 4-metilmorfolina (NMO) en DCM, como agentes oxidantes, respectivamente. El método de mCPBA se describió para reemplazar al agente oxidante de VO(acac)₂ enseñado previamente (mostrado anteriormente) con estos como agentes.

Una publicación más reciente (Wang, B et al, *Chemistry European Journal*, 18, 6750-6753, 2012) desvela el uso de un catalizador de manganeso para convertir enantioselectivamente una olefina en un epóxido. Menciona además la aplicación de esta técnica para preparar los intermedios de epóxido de epoxomicina y de carfilzomib. Más específicamente, partiendo con Boc-L-Leu-OH, esta referencia enseña que el intermedio de epoxicetona correspondiente puede prepararse en una proporción diastereomérica 7:1 en favor del diastereómero del intermedio de epóxido (S,S) indeseado usando peróxido de hidrógeno como agente oxidante (véase *Wang* esquema 2).

Aunque estos procedimientos para preparar el compuesto intermedio 5 son métodos que proporcionan el intermedio 5

(mostrado anteriormente), no son muy prácticos, ni muy eficientes desde el punto de vista del tiempo, esfuerzo y coste, ni muy efectivos. Por lo tanto, estos métodos no son óptimos para la fabricación del intermedio 5 para la fabricación y venta global del producto farmacéutico comercial carfilzomib. Por ejemplo, el proceso enseñado en *Sin* utiliza reactivos altamente piróforos (t-BuLi) y condiciones de reacción criogénicas (-78 °C) y da como resultado un rendimiento global inferior al óptimo del intermedio 11a. La etapa de epoxidación final proporciona un rendimiento global del producto del 76 % que contiene una mezcla de diastereómeros (1.7 : 1), lo que requiere por tanto una separación cromatográfica en columna costosa y que requiere mucho tiempo para aislar el producto deseado. En la fabricación a gran escala, dicha cromatografía en columna generará enormes residuos de disolventes que son perjudiciales para el medio ambiente. Por lo tanto, el producto de reacción al 35-40 % indeseado e inutilizable con la estereoquímica incorrecta e indeseable del método enseñado en *Sin* aumenta los costes generales y contribuye a los desechos químicos que incrementan los gastos de eliminación y los daños potenciales al medio ambiente.

El proceso enseñado en el documento US20050256324 consta de más etapas de las que se enseñan en *Sin* y utiliza reactivos costosos. Este proceso supone la etapa adicional de reducir la cetona usando catalizadores de borano y cerio costosos y perjudiciales para el medio ambiente para proporcionar el alcohol correspondiente. A pesar de la proporción 9:1 del diastereómero deseado 22a con respecto al diastereómero indeseado 22b, después debe realizarse otra reacción para oxidar el grupo hidroxilo de la mezcla

diastereomérica hasta conseguir la cetona correspondiente. Este proceso reduce efectivamente la cetona y después reoxida la misma cetona. Por lo tanto, aunque la diastereoselectividad puede mejorarse con respecto a *Sin*, este proceso es sintéticamente ineficiente, lo que aumenta los costes asociados, el tiempo, la generación de desechos y el trabajo de producción.

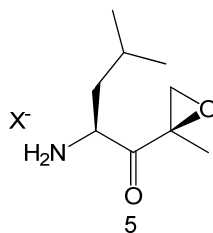
El proceso enseñado en el documento WO2009045497 utiliza lejía para llevar a cabo la reacción de epoxidación evitando el ciclo ineficiente de reducción/oxidación de la cetona adyacente. Sin embargo, esta reacción de epoxidación da como resultado una proporción de aproximadamente 1:1 de estereoisómeros (*R*) y (*S*) en el carbono del epóxido. Además, la reacción de oxidación con lejía es una reacción exotérmica hasta el punto de suponer un riesgo potencial para la seguridad, particularmente cuando se realiza a una escala de fabricación más grande. Con este fin, este proceso requiere una separación cromatográfica larga y costosa y recristalizaciones para aislar el producto estereoisomérico deseado, lo que resulta en un desperdicio significativo.

El proceso enseñado en *Wang* proporciona una reacción de epoxidación diastereoselectiva que favorece la estereoquímica del epóxido indeseado. El diastereómero del epóxido deseado solo supone el 12 % de la mezcla de reacción en bruto. Por lo tanto, el uso de este proceso es de bajo rendimiento general, y requeriría una etapa de cromatografía en columna laboriosa que resultaría en un aumento del tiempo y el gasto, así como a la posibilidad de tener que desechar residuos químicos adicionales. Con este fin, la bibliografía enseña procesos de epoxidación que

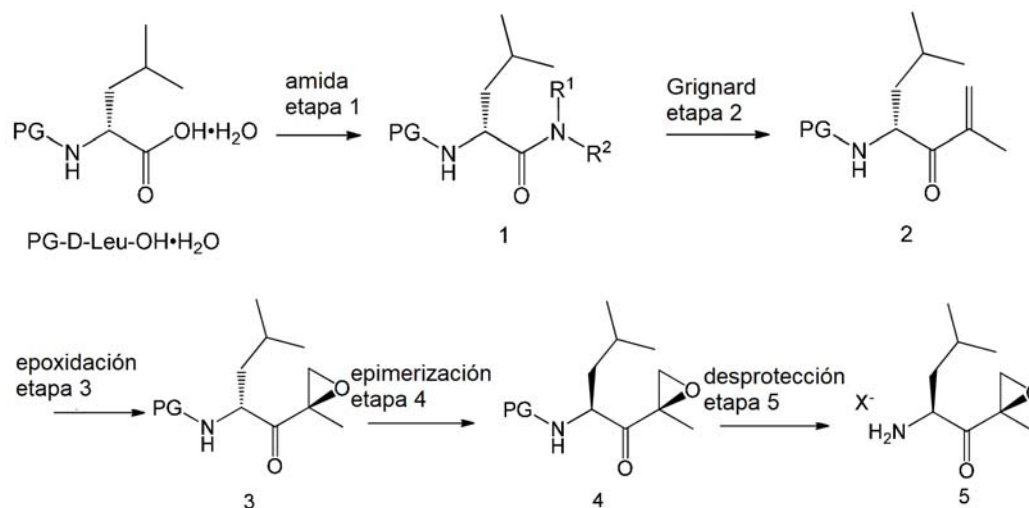
sencillamente no son muy eficientes y/o son subóptimos para la producción a gran escala del producto farmacéutico comercial carfilzomib. Por lo tanto, existe la necesidad de identificar métodos sintéticos alternativos, de mayor eficiencia y eficacia, para preparar el intermedio clave 5 para la fabricación de carfilzomib.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un nuevo método para la síntesis del compuesto intermedio de ceto-epóxido 5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X^- está presente, comprendiendo el método las etapas 1-5 de acuerdo con el esquema 1



en donde

PG es un grupo protector seleccionado de t-butoxicarbonilo (Boc) y carboxibencilo (cbz);

R^1 es CH_3 y R^2 es $-OCH_3$ o R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de morfolina;

5 X^- está ausente o X^- es un anión de una sal de adición seleccionado de TFA, Cl, Br, I y mesilato;

la etapa de amida 1 comprende el uso de un agente activador de ácido y una amina básica seleccionada de $(CH_3)NH(OCH_3)$ y morfolina;

10 la etapa de Grignard 2 comprende el uso de cloruro de isopropil magnesio, Mg y 2-bromopropeno o bromuro de isopropenilmagnesio;

la etapa de epoxidación 3 comprende el uso de un agente oxidante y un catalizador de manganeso;

15 la etapa de epimerización 4 comprende el uso de una base; y

la etapa de desprotección 5 comprende el uso de un catalizador o un ácido.

20 La invención también proporciona diversos reactivos y condiciones de reacción que pueden usarse para preparar el compuesto 5, como se analiza adicionalmente en el presente documento. El método de la presente invención es eficiente desde una perspectiva de construcción de unión. Por ejemplo, implica un compuesto de cetona α,β -insaturada 2 protegido con amina y convierte el doble enlace
25 directamente en el grupo epóxido correspondiente con una fuerte preferencia para el isómero del epóxido 2*R* deseado, tal como el que se muestra en el compuesto 3 (arriba). El proceso es ventajosamente diastereoselectivo en su etapa de epoxidación 3. El método da como resultado altos
30 rendimientos globales del compuesto 5 y permite que el proceso sea ampliable a fabricaciones a gran escala. La

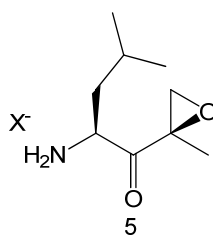
presente invención proporciona menos etapas sintéticas, no requiere cromatografía en columna para separar las mezclas diastereoméricas y/o produce menos materiales de desecho químicos y dañinos para el medio ambiente que los diversos métodos diferentes enseñados en la técnica. Para este fin, la presente invención da como resultado ventajas sorprendentes e inesperadas que incluyen, sin limitación, tiempos reducidos, costes reducidos y desechos reducidos, en comparación con los métodos para preparar el compuesto intermedio de ceto-epóxido 5 descrito en la técnica.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

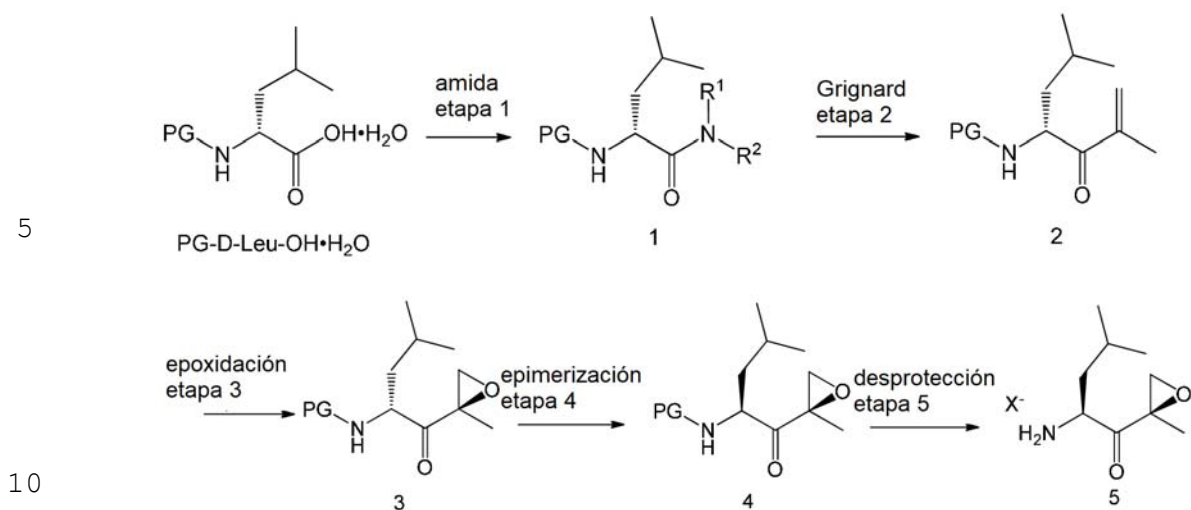
La presente invención proporciona métodos novedosos para preparar un compuesto intermedio de ceto-epóxido 5, como una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la síntesis de carfilzomib.

Los términos "aspecto" y "realización" se usan indistintamente en el presente documento.

En el aspecto 1 de la invención, la invención proporciona un método para preparar el compuesto 5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X⁻ está presente, comprendiendo el método las etapas 1-5 de acuerdo con el esquema 1



Esquema I

en donde

PG es un grupo protector seleccionado de t-butoxicarbonilo y carboxibencilo;

R¹ es CH₃ y R² es -OCH₃ o R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de morfolina;

X⁻ está ausente o X⁻ es un anión de una sal de adición seleccionado de TFA, Cl, Br, I y mesilato;

la etapa de amida 1 comprende el uso de un agente activador de ácido y una amina básica seleccionada de (CH₃)NH(OCH₃) y morfolina;

la etapa de Grignard 2 comprende el uso de cloruro de isopropil magnesio, Mg y 2-bromopropeno o bromuro de isopropenilmagnesio;

la etapa de epoxidación 3 comprende el uso de un agente oxidante y un catalizador de manganeso;

la etapa de epimerización 4 comprende el uso de una base; y

la etapa de desprotección 5 comprende el uso de un catalizador o un ácido.

En el aspecto 2 de la invención, la invención proporciona el método del aspecto 1 en donde PG es Boc.

5 En el aspecto 3 de la invención, la invención proporciona el método del aspecto 1 en donde PG es carboxibencilo.

En el aspecto 4, la invención proporciona el compuesto de producto 1 de la etapa de amida 1 en donde R¹ es CH₃ y R² es -OCH₃.
10

En el aspecto 4a, la invención proporciona el compuesto de producto 1 de la etapa de amida 1 en donde R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de morfolina.

15 En el aspecto 5 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1, 2, 3, 4 y 4a en donde la etapa de amida 1 comprende el uso de un agente activador de ácido.

En el aspecto 5a de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1, 2, 3, 4 y 4a en donde el agente activador de ácido usado en la etapa de amida 1 es un cloruro de ácido, un anhídrido, una carbodiimida, un CDI, una sal de fosfonio o una sal de guanidinio o uranio.
20

25 En el aspecto 5b de la invención, la invención proporciona el método de los aspectos 5a y 4b en donde el agente activador de ácido es una carbodiimida seleccionada de DCC, DIC y EDC.

En el aspecto 5c de la invención, la invención proporciona el método de los aspectos 5a y 4b en donde el
30

agente activador de ácido es una sal de fosfonio seleccionada de BOP y PyBOP.

En el aspecto 5d de la invención, la invención proporciona el método de los aspectos 5a y 4b en donde el
5 agente activador de ácido es (a) un cloruro de ácido preparado usando un agente seleccionado de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y oxiclорuro de fósforo; o (b) un anhídrido preparado usando un agente seleccionado de etilcloroformiato (ECF), cloroformiato de isobutilo (IBCF),
10 anhídrido de boc, EEDQ, anhídrido acético y cloruro de pivaloílo.

En el aspecto 5e de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1, 2, 3, 4 y 4a en donde el agente activador de ácido usado en
15 la etapa de amida 1 es CDI.

En el aspecto 5f de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1, 2, 3, 4, 4a y 5 en donde el agente activador de ácido usado en la etapa de amida 1 es CDI y la reacción de la etapa de
20 amida 1 se realiza a una temperatura de, o por debajo de, 20 °C.

En el aspecto 5f-1 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1, 2, 3, 4, 4a y 5 en donde el agente activador de ácido usado en la etapa de amida 1 es CDI y la reacción de la etapa de
25 amida 1 se realiza a una temperatura de, o por debajo de, 10 °C.

En el aspecto 5g de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1, 2, 3, 4, 4a, 5e y 5f en donde el agente activador de ácido usado en la etapa de amida 1 es CDI y en donde el CDI se
30

añade a una temperatura de 5 °C o menos y la morfolina se añade a una temperatura de 10 °C o menos.

En el aspecto 6 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5 y 5a-5g en donde la etapa de Grignard 2 comprende el uso de cloruro de isopropil magnesio, Mg y 2-bromopropeno.

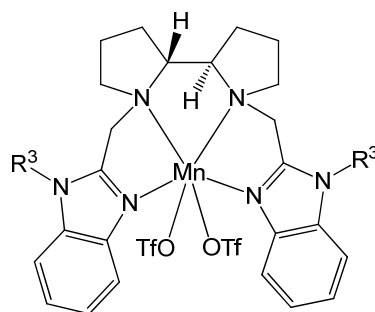
En el aspecto 6a de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5 y 5a-5g en donde la etapa de Grignard 2 comprende el uso de bromuro de isopropenilmagnesio.

En el aspecto 7 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g y 6 en donde el agente oxidante usado en la etapa de epoxidación 3 es peróxido de hidrógeno, ácido peracético, t-BuOOH y PhIO.

En el aspecto 7a de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g y 6 en donde el agente oxidante usado en la etapa de epoxidación 3 es peróxido de hidrógeno.

En el aspecto 7b de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g y 6 en donde el agente oxidante usado en la etapa de epoxidación 3 es t-BuOOH y PhIO.

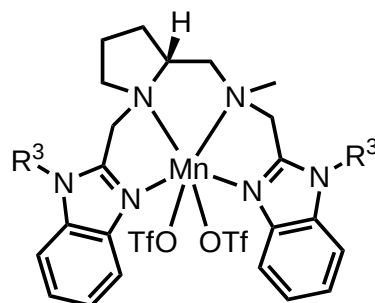
En el aspecto 8 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7 y 7a-7b en donde el catalizador de manganeso usado en la etapa de epoxidación 3 tiene una estructura de



en donde cada R^3 , independientemente, es alquilo C_{1-6} .

En el aspecto 8a, la invención proporciona un método del aspecto 8 en donde cada R^3 , independientemente, es metilo o etilo.

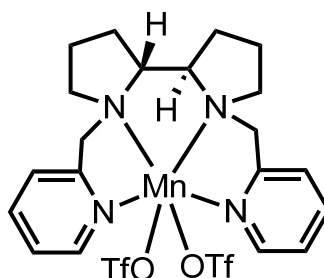
En el aspecto 8b de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7 y 7a-7b en donde el catalizador de manganeso usado en la etapa de epoxidación 3 tiene una estructura de



en donde cada R^3 , independientemente, es metilo o etilo.

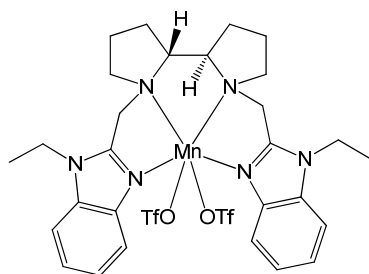
En el aspecto 8c de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7 y 7a-7b en donde el catalizador de manganeso usado en la etapa de epoxidación 3 tiene una estructura de

5



En el aspecto 9 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b y 8 en donde el catalizador de manganeso usado en la etapa de epoxidación 3 tiene una estructura de

15



En el aspecto 10 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c y 9 en donde la base usada en la etapa de epimerización 4 se selecciona de DBU, triazabicyclodeceno (TBD), pirrolidina, carbonato potásico e hidróxido sódico.

En el aspecto 11 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c, 9 y 10 en donde la base usada en la etapa de epimerización es DBU.

En el aspecto 11a de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c, 9 y 10 en donde la base usada en la etapa de epimerización es TBD.

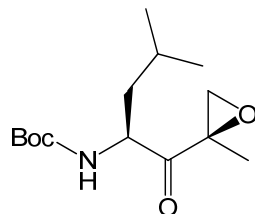
En el aspecto 11b de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c, 9 y 10 en donde la base usada en la etapa de epimerización es TBD en una cantidad que varía de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1 equivalentes.

En el aspecto 12 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c, 9, 10 y 11 que comprende adicionalmente un intercambio de disolventes que implica un cambio a un disolvente alcohólico o un disolvente básico.

En el aspecto 13 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c, 9, 10 y 11 que comprende adicionalmente un intercambio de disolventes que implica un cambio a metanol, isopropanol o N-metilpirrolidinona.

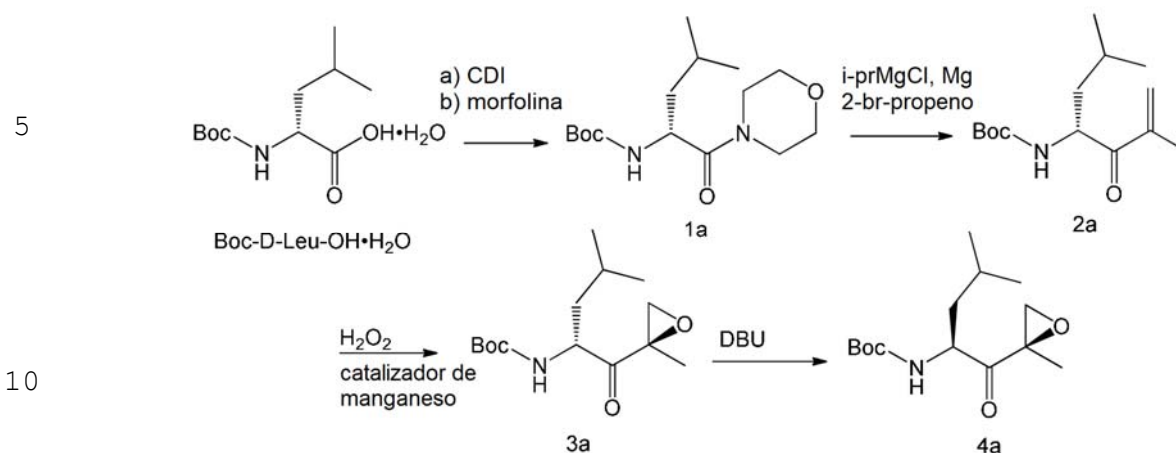
En el aspecto 13a de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c, 9, 10 y 11 que comprende adicionalmente un intercambio de disolventes que implica un cambio a metanol.

En el aspecto 14a, la invención proporciona un método para preparar el compuesto 4a

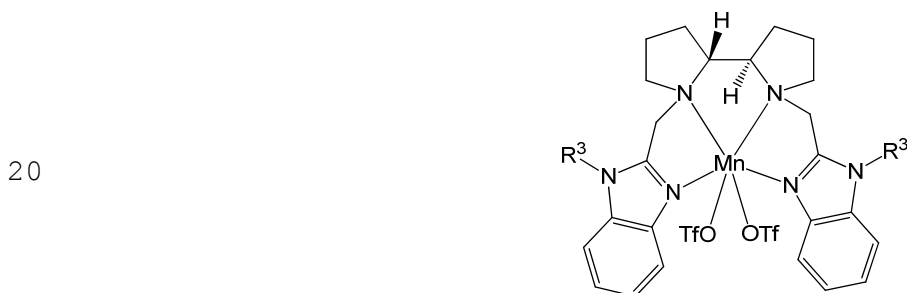


4a

comprendiendo el método las etapas 1-4 de acuerdo con el esquema 1-a



en donde R^1 es CH_3 y R^2 es $-\text{OCH}_3$ o R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de morfolina, y el catalizador de manganeso tiene una estructura de

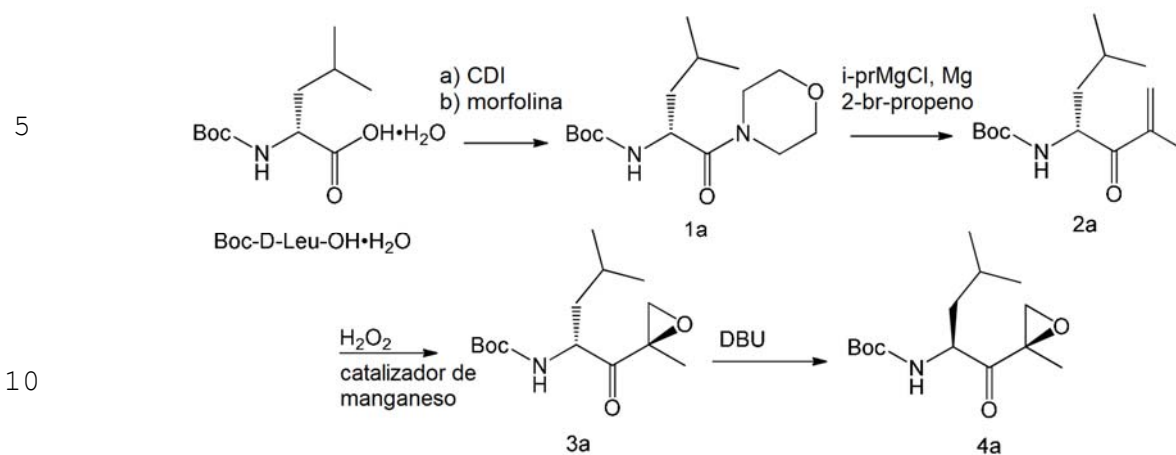


en donde cada R^3 , independientemente, es metilo o etilo.

En el aspecto 14a, la invención proporciona un método para preparar el compuesto 4a

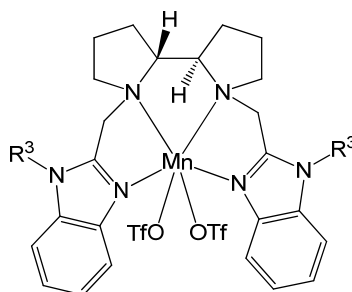


comprendiendo el método las etapas 1-4 de acuerdo con el esquema 1-a



en donde el catalizador de manganeso tiene una estructura de

15

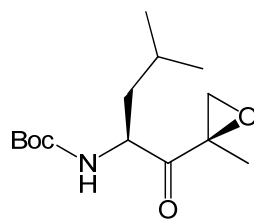


20

en donde cada R^3 , independientemente, es metilo o etilo.

En el aspecto 14b, la invención proporciona un método para preparar el compuesto 4a

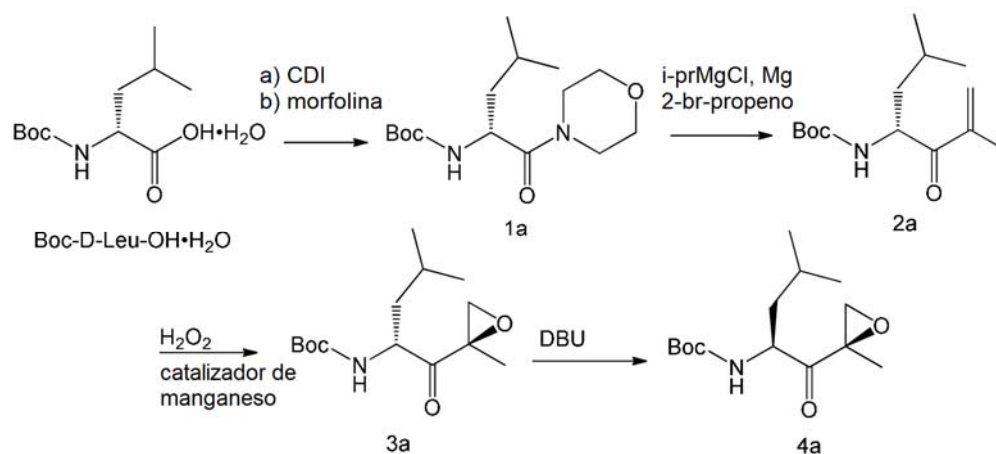
25



30

4a

comprendiendo el método las etapas 1-4 de acuerdo con el esquema 1-a



Esquema 1-a

en donde

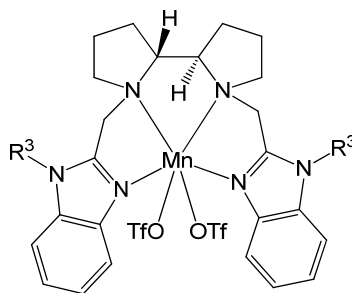
CDI se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 1.0 equivalentes a aproximadamente 2.5 equivalentes;

morfolina se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 1.2 equivalentes a aproximadamente 2.0 equivalentes;

2-bromopropeno se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 1.5 equivalentes a aproximadamente 3.5 equivalentes;

peróxido de hidrógeno se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 1.5 equivalentes a aproximadamente 3.0 equivalentes;

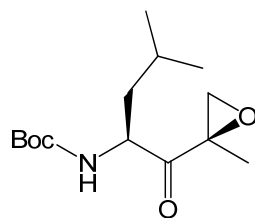
el catalizador de manganeso tiene una estructura de



en donde cada R^3 , independientemente, es metilo o etilo, y se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 0.0002 equivalentes a aproximadamente 0.001 equivalentes; y

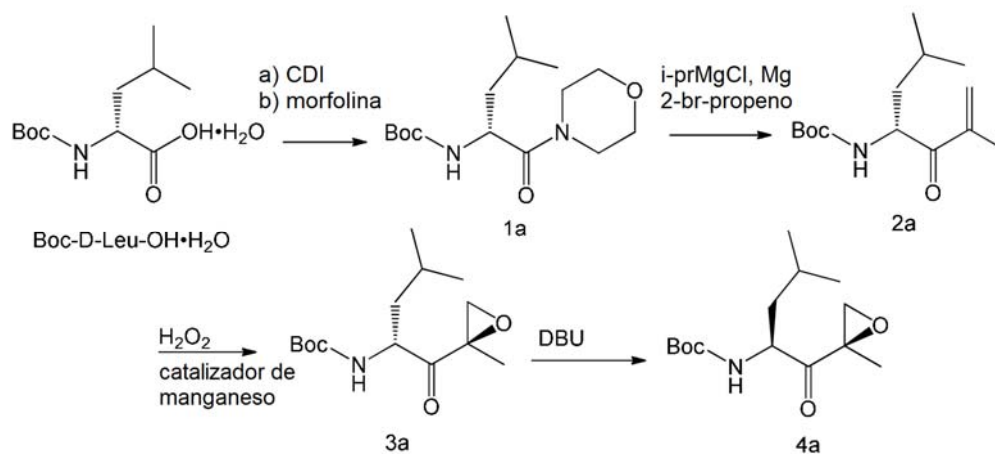
DBU se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 0.5 equivalentes.

En el aspecto 14c, la invención proporciona un método para preparar el compuesto 4a



4a

comprendiendo el método las etapas 1-4 de acuerdo con el esquema 1-a



Esquema 1-a

en donde

CDI se usa en una cantidad de aproximadamente 2.0 equivalentes;

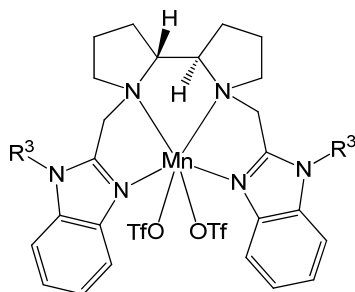
morfolina se usa en una cantidad de aproximadamente 1.5 equivalentes;

2-bromopropeno se usa en una cantidad de aproximadamente 3.0 equivalentes;

peróxido de hidrógeno se usa en una cantidad de aproximadamente 2.0 equivalentes;

5 el catalizador de manganeso tiene una estructura de

10



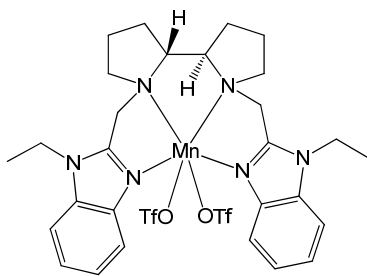
en donde cada R³, independientemente, es etilo, y se usa en una cantidad de aproximadamente 0.001 equivalentes; y

15

TBD se usa en una cantidad de aproximadamente 0.1 equivalentes.

En el aspecto 15 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 14 y 14a en donde el catalizador de manganeso tiene una estructura de

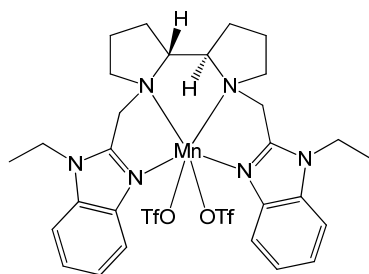
20



25

En el aspecto 15a de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 14, 14a y 15 en donde el catalizador de manganeso usado en la etapa de epoxidación 3 tiene una estructura de

30



5

En el aspecto 16 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 14a, 15 y 15a en donde el catalizador de manganeso se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 0.002 equivalentes molares con respecto a los moles del compuesto de material de partida 2a.

10

En el aspecto 16a de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 14a, 15 y 15a en donde el catalizador de manganeso se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 0.0002 a aproximadamente 0.0006 equivalentes molares con respecto a los moles del compuesto de material de partida 2a.

15

20

En el aspecto 17 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 14a, 15, 15a, 16 y 16a en donde el catalizador de manganeso se usa en una cantidad de aproximadamente 0.0004 equivalentes molares con respecto a los moles del material de partida 2 o 2a.

25

En el aspecto 17a de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 14a, 15, 15a, 16 y 16a en donde el catalizador de manganeso se usa en una cantidad de aproximadamente 0.001

30

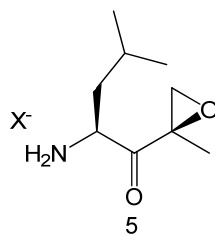
equivalentes molares con respecto a los moles del material de partida 2 o 2a.

En el aspecto 18 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 12-13 y 17 en donde el intercambio de disolventes comprende un cambio de ACN a isopropanol entre la etapa de Grignard y la etapa de epoxidación.

En el aspecto 19 de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c, 9, 10, 11, 14, 14a-14c, 15, 15a y 16-18 que comprende adicionalmente un intercambio de disolventes que implica un cambio a metanol, isopropanol o N-metilpirrolidinona.

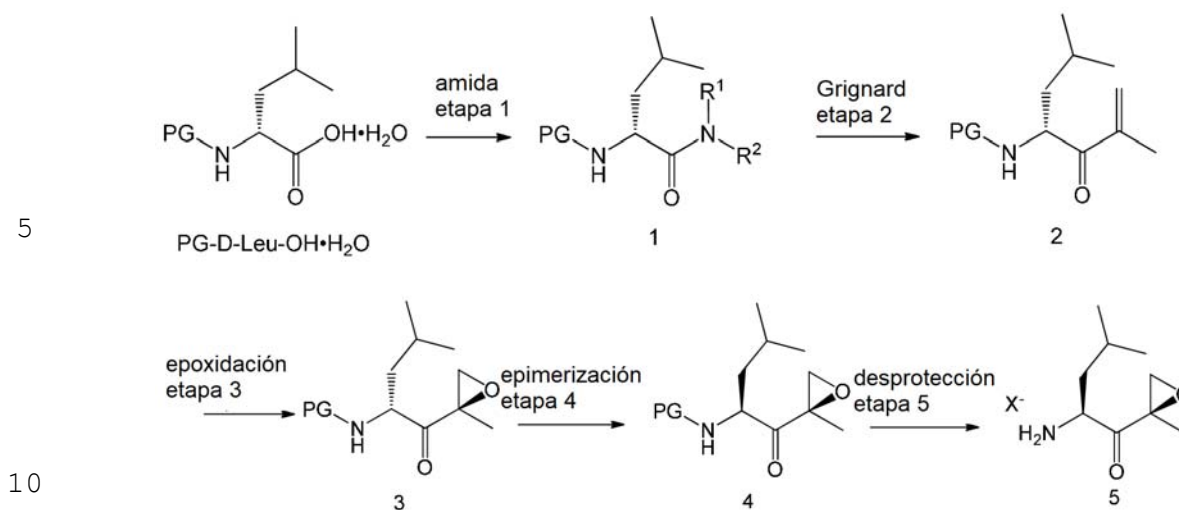
En el aspecto 19a de la invención, la invención proporciona el método de uno cualquiera de los aspectos 1 - 4, 4a, 5, 5a-5g, 6, 6a, 7, 7a-7b, 8, 8a-8c, 9, 10, 11, 14, 14a-14c, 15, 15a y 16-18 que comprende adicionalmente un intercambio de disolventes que implica un cambio a metanol.

En el aspecto 20, la invención proporciona un compuesto de estructura 5



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde X^- está presente, preparado por el proceso de acuerdo con el esquema 1



Esquema I

en donde

PG es un grupo protector seleccionado de t-butoxicarbonilo y carboxibencilo;

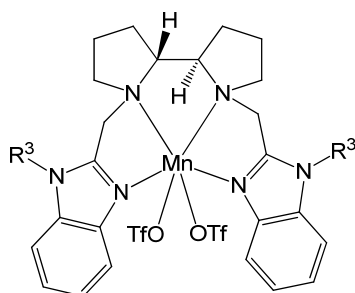
R¹ es CH₃ y R² es -OCH₃ o R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de morfolina;

X⁻ está ausente o X⁻ es un anión de una sal de adición seleccionado de TFA, Cl, Br, I y mesilato;

la etapa de amida 1 comprende el uso de un agente activador de ácido seleccionado de CDI, DCC, TBTU, HATU, PyBOP, TCTU, EDCI, cloruro de pivaloílo, cloroformiato de isobutilo, anhídrido propilfosfónico y N,N-diisopropilcarbodiimida (DIC) y una amina básica seleccionada de (CH₃)NH(OCH₃) y morfolina;

la etapa de Grignard 2 comprende el uso de cloruro de isopropil magnesio, Mg y 2-bromopropeno o bromuro de isopropenilmagnesio;

la etapa de epoxidación 3 comprende el uso de un agente oxidante y un catalizador de manganeso en donde el catalizador de manganeso tiene una estructura de

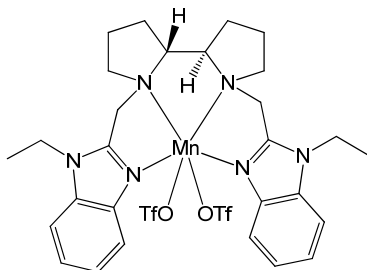


en donde cada R³, independientemente, es metilo o etilo;

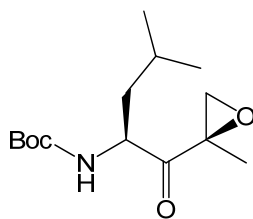
la etapa de epimerización 4 comprende el uso de una base; y

la etapa de desprotección 5 comprende el uso de un catalizador o un ácido.

En el aspecto 20a de la invención, la invención proporciona el método del aspecto 20 en donde el catalizador de manganeso tiene una estructura de

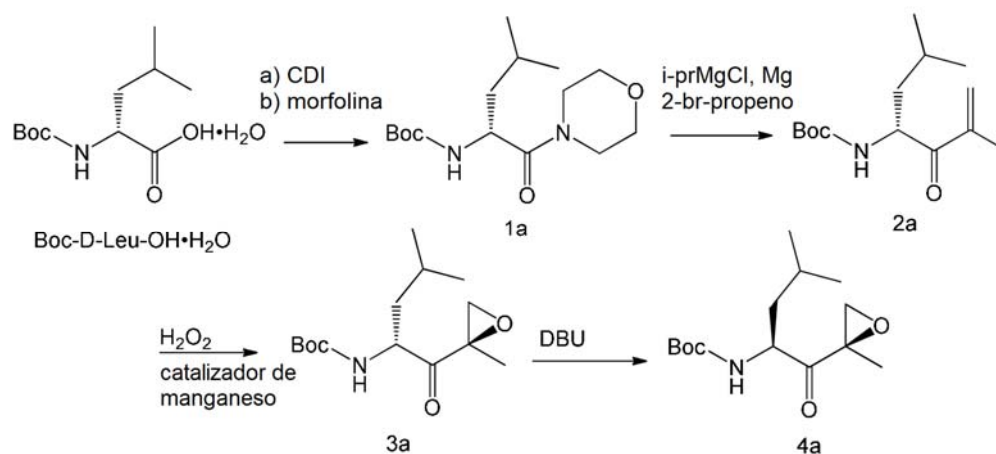


En el aspecto 21, la invención proporciona un compuesto 4a



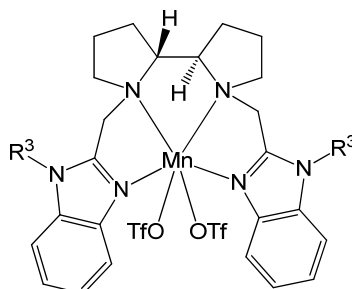
4a

preparado por el proceso de acuerdo con el esquema 1-a



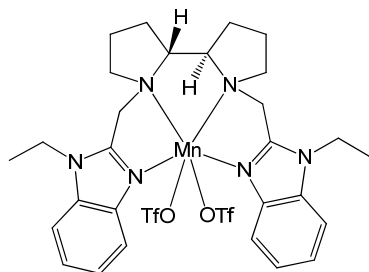
Esquema 1-a

en donde el catalizador de manganeso tiene una estructura de

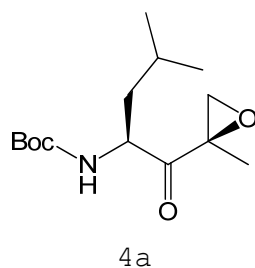


en donde cada R³, independientemente, es metilo o etilo.

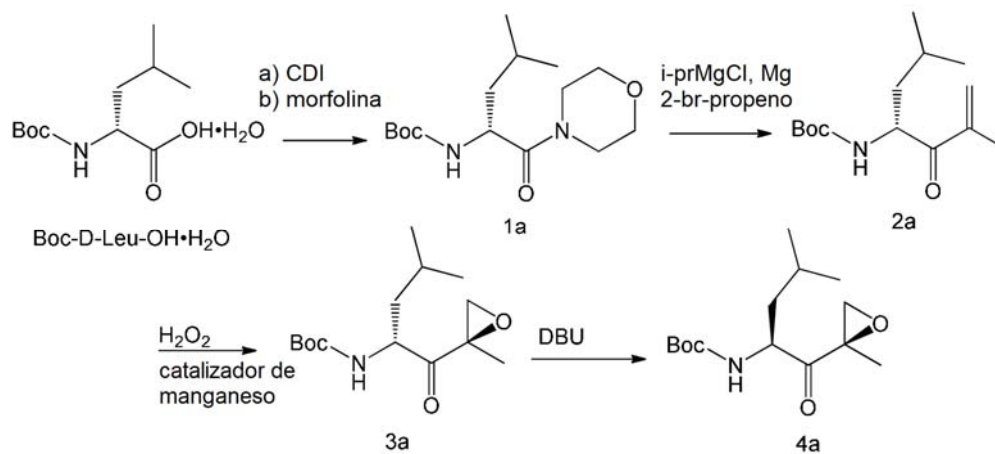
En el aspecto 21a de la invención, la invención proporciona el método del aspecto 21 en donde el catalizador de manganeso tiene una estructura de



En el aspecto 21b, la invención proporciona el compuesto 4a



preparado por el proceso de acuerdo con el esquema 1-a



en donde

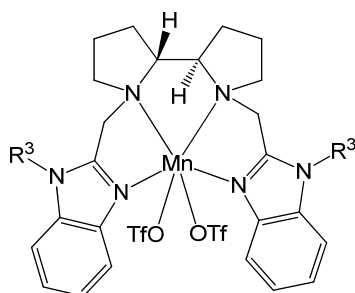
CDI se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 1.0 equivalentes a aproximadamente 2.5 equivalentes;

morfolina se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 1.2 equivalentes a aproximadamente 2.0 equivalentes;

2-bromopropeno se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 1.5 equivalentes a aproximadamente 3.5 equivalentes;

peróxido de hidrógeno se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 1.5 equivalentes a aproximadamente 3.0 equivalentes;

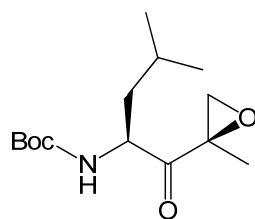
el catalizador de manganeso tiene una estructura de



en donde cada R^3 , independientemente, es metilo o etilo, y se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 0.0002 equivalentes a aproximadamente 0.001 equivalentes; y

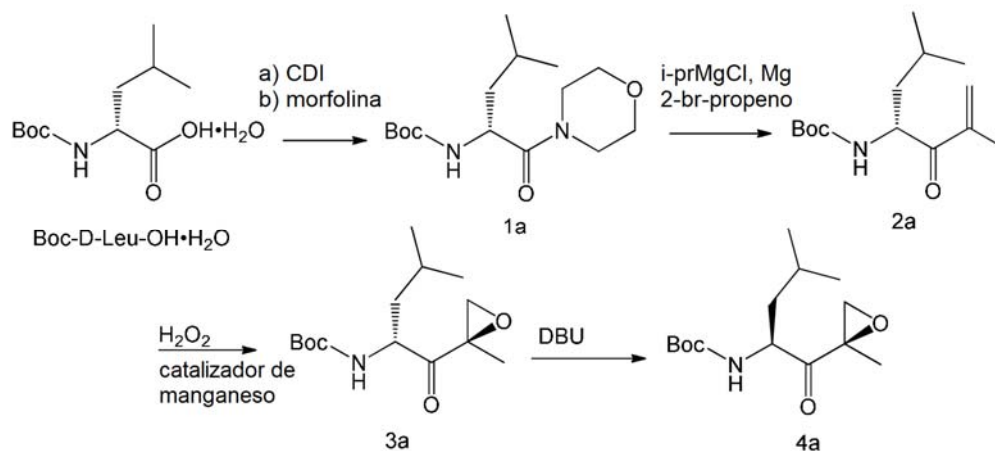
TBD se usa en una cantidad que varía de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1 equivalentes.

En el aspecto 21c, la invención proporciona el compuesto 4a



4a

preparado por el proceso de acuerdo con el esquema 1-a



Esquema 1-a

en donde

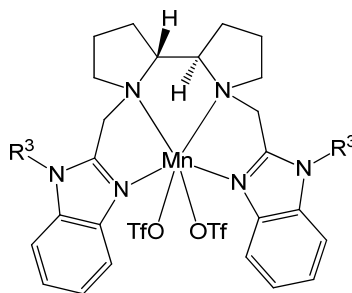
CDI se usa en una cantidad de aproximadamente 2.0 equivalentes;

morfolina se usa en una cantidad de aproximadamente 1.5 equivalentes;

5 2-bromopropeno se usa en una cantidad de aproximadamente 3.0 equivalentes;

peróxido de hidrógeno se usa en una cantidad de aproximadamente 2.0 equivalentes;

10 el catalizador de manganeso tiene una estructura de



15

en donde cada R^3 , independientemente, es etilo, y se usa en una cantidad de aproximadamente 0.001 equivalentes molares; y

20 TBD se usa en una cantidad de aproximadamente 0.1 equivalentes.

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece esta divulgación. En el presente documento se describen métodos y materiales para uso en la presente divulgación; también pueden usarse otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, métodos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

25

30 Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes, secuencias, entradas de bases de datos y otras referencias

5 mencionadas en la breve descripción de la invención y secciones posteriores en el presente documento se incorporan por referencia en el presente documento en su totalidad. En caso de conflicto, prevalece la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Otras características y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la siguiente descripción adicional, de los ejemplos y de las reivindicaciones expuestas más adelante en el presente documento.

10 DEFINICIONES

Las siguientes definiciones deberían ayudar a comprender los términos que se usan en el presente documento y el alcance de la invención descrita en el presente documento.

15 La expresión "alquilo C_{x-y}" se refiere a grupos hidrocarburo saturados, sustituidos o sin sustituir, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena. El término "haloalquilo" se refiere a grupos alquilo en los que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un halo (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), por ejemplo, CH₂F, CHF₂, trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

25 El término "que comprende" pretende ser abierto, incluyendo el componente o componentes indicados pero sin excluir otros elementos.

El término "equivalentes" pretende indicar equivalentes molares, como se entiende habitualmente por las personas expertas en la materia.

30 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácidos orgánicos e

inorgánicos relativamente no tóxicas del compuesto 5 de la invención. La naturaleza de la sal no es crítica, con la condición de que sea farmacéuticamente aceptable. Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación finales del compuesto o compuestos, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de esta manera. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas del compuesto pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, sin limitación, las clases de ácidos orgánicos alifático, cicloalifático, aromático, arilalifático, heterocíclico, carboxílico y sulfónico, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxietanosulfónico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico,

pícrico, piválico, propiónico, succínico, tartárico, tiociánico, mesílico, undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico (véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19.).

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más átomos no hidrógeno de la molécula. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimente espontáneamente ninguna transformación tal como redistribución, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en el presente documento, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un amplio aspecto, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes aromáticos y no aromáticos, carbocíclicos y heterocíclicos, ramificados y sin ramificar, acíclicos y cíclicos, de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más, e iguales o diferentes, para los compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta divulgación, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descrito en el presente documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster,

un tioacetato o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Se entenderá por los expertos en la materia que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden estar sustituidos por sí mismos, si es apropiado y si la valencia lo permite.

Síntesis general y ejemplos representativos de la invención

Las siguientes abreviaturas usadas a lo largo de la descripción, incluyendo los esquemas generales y los ejemplos, significan lo siguiente:

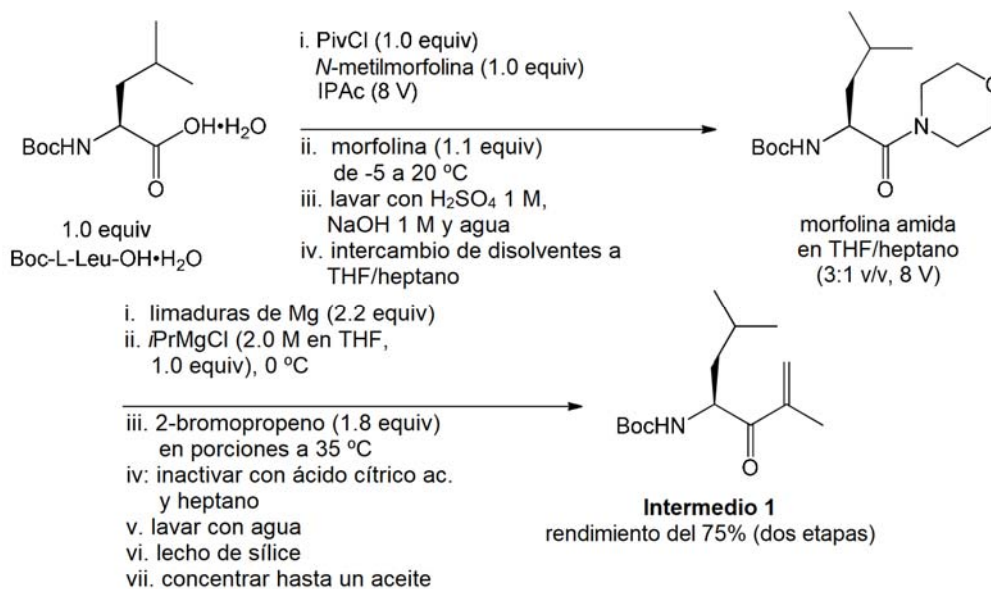
ACN	acetonitrilo
Boc	t-butoxicarbonilo
cbz	carboxibencilo
CDI	carbonyldiimidazol (agente activador de ácido)
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano; dicloruro de metileno
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq., equiv.	equivalente (molar)
EtOAc	acetato de etilo
g	gramo
HOAc	ácido acético
IPAc	acetato de ispropilo
MeOH	metanol
ml	mililitro

Mg magnesio
 Mn manganeso
 mpk, mg/kg miligramo por kilogramo
 TA, ta temperatura ambiente
 NaCl cloruro sódico
 NaOH hidróxido de sodio
 tBuOH t-butanol; t-butyl alcohol
 THF tetrahidrofurano

Ejemplos representativos de la invención

Los siguientes compuestos de profármaco de carfilzomib son ejemplos representativos de la invención y no se pretenden que se consideren como limitación del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Esquema 2



Síntesis de (2,6-dimetil-3-oxohept-1-en-4-il)carbamato de (S)-terc-butilo (Intermedio 1)

Etapas 1: (4-metil-1-morfolino-1-oxopentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo

El material de partida ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoico monohidrato (Boc-Leu-OH·H₂O; 1.0 equivalente) se cargó en un recipiente de reacción. Se añadió acetato de isopropilo (8 ml por g de Boc-Leu-OH·H₂O) al recipiente y la mezcla se agitó de 15 °C a 25 °C para disolver el Boc-Leu-OH·H₂O. Después, la solución se enfrió de -10 °C a -5 °C. Se añadió ácido píválico (1.0 equiv.) a la solución durante 5-30 minutos mientras la temperatura de la solución se mantenía entre -10 °C y 0 °C. La mezcla se agitó durante 20-40 minutos. La mezcla se enfrió de -10 °C a -5 °C y se añadió morfolina (1.1 equiv.) durante 10-30 minutos mientras la temperatura de reacción se mantenía entre -10 °C y 0 °C. La mezcla se agitó de -5 °C a 0 °C durante 30-60 minutos y después se calentó a 15-25 °C. Después, se añadió una solución 1 molar de H₂SO₄ (0.8 ml por g de boc-Leu-OH, H₂O; 0.2 equiv.) durante 5-30 minutos mientras se mantenía la temperatura entre 15-30 °C. La mezcla se agitó durante 15-30 minutos y después la capa acuosa se retiró. Se añadió una solución 1 molar de NaOH (4.4 ml por g de boc-Leu-OH·H₂O; 1.1 equiv.) durante 5-30 minutos mientras se mantenía la temperatura entre 15-30 °C. La mezcla se agitó durante 15-30 minutos y después la capa acuosa se retiró. Se añadió agua (5 ml por g de boc-Leu-OH·H₂O) durante 5-30 minutos mientras se mantenía la temperatura entre 15-30 °C. La mezcla se agitó durante 15-30 minutos y después la capa acuosa se retiró. La solución de acetato de isopropilo se concentró al vacío de 3 a 4 volúmenes y después se añadió heptano (4 ml por g) durante 5-15 minutos. La mezcla se concentró al vacío de 3 a 4 volúmenes y después se añadió heptano (4 ml por g) durante 5-15 minutos. La mezcla se concentró de nuevo al

vacío de 3 a 4 volúmenes y después se añadió heptano (4 ml por g) durante 5-15 minutos. Esta etapa azeotrópica se repitió hasta que quedó <1 % de acetato de isopropilo (mediante análisis por GC). Después, los contenidos se destilaron a aproximadamente 1 volumen de heptano, después se cargaron con THF (3 ml por g) y se almacenaron a 15-25 °C o se usaron en la etapa 2.

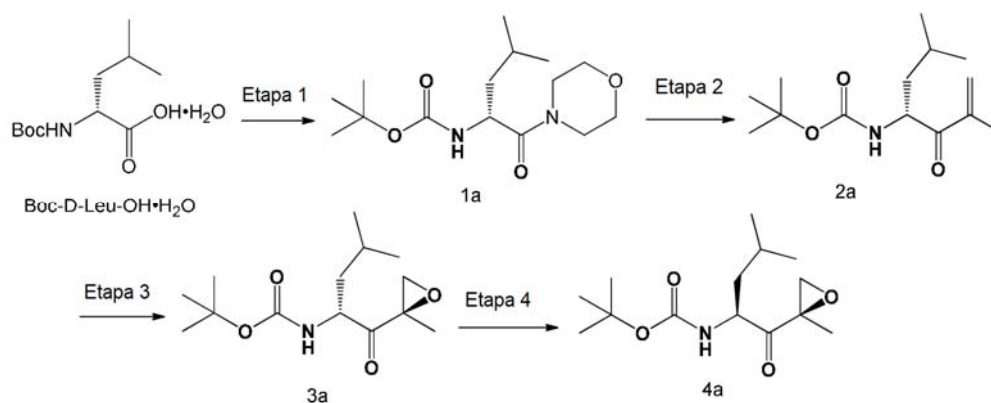
Rendimiento: 90 % (basado en el ensayo de HPLC)

Etapas 2: (2,6-dimetil-3-oxohept-1-en-4-il)carbamato de (S)-terc-butilo (Intermedio 1)

Se cargó (4-metil-1-morfolino-oxopentan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (1.0 equiv.) disuelto en THF (3 ml por g) y heptano (1 ml por g) en un recipiente de reacción que se lavó abundantemente con gas nitrógeno. Se añadieron THF (3 ml por g) y heptanos (1 ml por g) para llevar la solución a un total de 8 ml por g de material de partida de morfolino. Se añadió polvo de magnesio (2.2 equiv.; Sigma Aldrich o Alfa Aesar) y la solución se enfrió de -10 °C a -5 °C. A la reacción se le añadió i-PrMgCl (solución 2.0 M en THF; 1.0 equiv.) mientras se mantenía la temperatura entre -10 °C y 0 °C. Después, la solución se calentó a 35 °C y se añadió 2-bromopropeno (0.15 equiv.). La temperatura se monitorizó para observar el inicio de la reacción de Grignard que produce una exotermia de aproximadamente 5-10 °C. Cuando la temperatura disminuyó a <40 °C, se añadió el 2-bromopropeno restante (1.56 equiv., 1.8 equiv. en total) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura por debajo de 42 °C. Después de que se completara la adición del bromuro, la solución se agitó a 30-35 °C durante 3 horas, o hasta que se observó una conversión de >99 % por HPLC. La solución se enfrió a

temperatura ambiente, después se añadió a un recipiente de reacción que contenía ácido cítrico (8 ml por g de material de partida de morfolino, 30 % p/p en H₂O) y heptano (2 ml por g) y se enfrió de -10 °C a -5 °C, mientras se mantenía la temperatura entre -10 °C a -5 °C. Durante la inactivación, era importante mantener en agitación la solución de reacción que no se había inactivado, ya que la solución estancada podría solidificar y causar la obstrucción de la bomba. La solución inactivada se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15-30 minutos y la capa acuosa se retiró. Se añadió agua (5 ml por g) durante 5-30 minutos mientras se mantenía la temperatura a 15-30 °C. La mezcla se agitó durante 15-30 minutos y la capa acuosa se retiró. A la solución se le añadió SiO₂ (2 g/g, 60 um, malla 70-230) y la suspensión se agitó durante 15-30 minutos. Después, la suspensión se filtró a través de un lecho húmedo de SiO₂ (2 g de SiO₂/g de material de partida de morfolino) y se lavó con IPAc al 2 % en heptanos (10 ml por g). La solución se concentró para proporcionar el Intermedio 1, que se almacenó para su uso posterior o se usó inmediatamente en la siguiente etapa. Rendimiento: 83 % (basado en el ensayo de HPLC). Este método para generar el intermedio de morfolino anterior es eficiente ya que reduce el volumen de los métodos previos de 50 V a 25 V y la tediosa y prolongada cromatografía en columna para la purificación se reemplaza por una filtración en lecho de gel de sílice. El producto del ejemplo 1 se aisló a partir de Boc-L-Leu•monohidrato con un rendimiento del ensayo del 75 % en dos etapas.

Ejemplo 2: Esquema 3



10 Síntesis de ((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentán-2-il)carbamato de terc-butilo (También denominado Compuesto A en el presente documento)

Etapas 1: Síntesis de (4-metil-1-morfolino-1-oxopentán-2-il)carbamato de (R)-terc-butilo

15 Una solución de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilpentanoico monohidrato (1.0 equiv.) en THF (2.5 ml/g) se concentró al vacío para retirar el agua residual. Se añadió metil **terc**-butil éter (5 ml/g) y la solución se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadió una suspensión de 1,1'-carbonildiimidazol (1.2 equiv.) en metil **terc**-butil éter (3 ml/g) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de reacción ≤5 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió morfolina (1.5 equiv.) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de reacción ≤10 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (3.5 ml/g) y la mezcla bifásica se calentó a 20 °C y se agitó durante 15 min. Se dejó que las capas se separaran y la capa acuosa del fondo se retiró. La

20

25

30 La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (1.5 ml/g), una solución

acuosa al 8 % en peso de bicarbonato sódico (1 ml/g) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (3 ml/g). La solución orgánica que contenía (4-metil-1-morfolino-1-oxopentan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo se concentró al vacío para retirar el agua residual, se reconstituyó con metil *terc*-butil éter (5 ml/g), para proporcionar el compuesto 1a y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 99 % (basado en el ensayo de HPLC)

¹H RMN (400 MHz CDCl₃): 5.26 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.45-3.72 (m, 8H), 1.71 (m, 1H), 1.42 (m, 11 H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calc. para C₁₅H₂₉N₂O₄ (M + H)⁺ 301.2127, observado 301.2126.

Etapa 2: Síntesis de (2,6-dimetil-3-oxohept-1-en-4-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (2a)

En un reactor lavado con gas nitrógeno se cargaron limaduras de Mg (2.1 equiv.), la solución de la etapa 1 que contenía (4-metil-1-morfolino-1-oxopentan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo y THF (3 ml/g). La suspensión se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de isopropenil magnesio (solución 1.9 M en THF, 0.9 equiv.) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de reacción ≤10 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se añadió 2-bromopropeno (0.2 equiv.) para iniciar la formación de Grignard. Cuando disminuyó la exotermia inicial (~5-10 °C), se añadió 2-bromopropeno (1.8 equiv.) en porciones (porciones de 0.3 equiv.) para mantener la temperatura de reacción ≤50 °C. La mezcla de reacción se agitó durante >2 h a 40 °C, se enfrió a 20 °C y después se añadió a un recipiente aparte enfriado previamente (0 °C) que contenía

una solución acuosa al 25 % en peso de ácido cítrico (9 ml/g) y metil *terc*-butil éter (5 ml/g) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de reacción ≤ 5 °C. La mezcla bifásica se calentó a 20 °C, se dejó que las capas se separaran y la capa acuosa inferior se retiró. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (5 ml/g), una solución acuosa al 8 % en peso de bicarbonato sódico (5 ml/g) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (5 ml/g). La solución orgánica que contenía (2,6-dimetil-3-oxohept-1-en-4-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo se concentró al vacío y se reconstituyó con acetonitrilo (10 ml/g) para proporcionar el compuesto 2a, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 85 % (basado en el ensayo de HPLC)

¹H RMN (400 MHz CDCl₃): ¹H RMN (400 MHz, 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 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

HRMS (ESI-TOF) *m/z* calc. para C₁₄H₂₅NNaO₃ (M + Na)⁺ 278.1732, observado 278.1731.

Etapa 3: Síntesis de ((*R*)-4-metil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (3a)

A un reactor que contenía la solución de (2,6-dimetil-3-oxohept-1-en-4-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (1.0 equiv.) en ACN (10 ml/g) de la Etapa 2 se le añadieron el catalizador de manganeso (0.0004 equiv.) y HOAc (5.0 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a -20 °C y se añadió una solución acuosa al 50 % en peso de peróxido de hidrógeno (2.0 equiv.) a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de reacción ≤ -10 °C. La mezcla de

reacción se agitó a -20 °C durante 2 h, se calentó a 5 °C y se inactivó con una solución acuosa al 25 % en peso de bisulfito sódico (3.7 equiv.). La mezcla bifásica se calentó a 20 °C, se dejó que las capas se separaran y la
5 capa acuosa inferior se retiró. La solución orgánica se concentró al vacío y se reconstituyó con isopropanol (4 ml/g). Se añadió agua (6 ml/g) durante 2 h y la suspensión de color blanco resultante se enfrió a 5 °C y se filtró para proporcionar ((*R*)-4-metil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-
10 1-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (compuesto 3a) en forma de un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 77 %).

¹H RMN (400 MHz CDCl₃): 4.88 (m, ¹H), 4.58 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.71
15 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

HRMS (ESI-TOF) *m* / *z* calc. para C₁₄H₂₅NNaO₄ (*M* + Na)⁺ 294.1681, observado 294.1680.

Etapa 4: Síntesis de ((*S*)-4-metil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (4a)

En una solución a 20 °C de ((*R*)-4-metil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1.0 equiv.) en metil *terc*-butil éter (10 ml/g) se cargó
25 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.20 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 20 °C durante 12 h y después se lavó con una solución acuosa al 5 % en peso de bisulfato sódico (0.50 equiv.). Se dejó que las capas se separaran y la capa acuosa del fondo se retiró. La capa orgánica se lavó con agua (5 ml/g), se concentró al vacío y
30 se reconstituyó con *N*-metilpirrolidinona (5 ml/g). La

adición simultánea de la solución orgánica y agua (5 ml/g) a una suspensión enfriada previamente (5 °C) de ((*S*)-4-metil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0.05 equiv.) en *N*-metilpirrolidinona/agua (1:1 v/v, 5 ml/g) generó una suspensión, que se filtró para proporcionar el compuesto 4a, ((*S*)-4-metil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo, en forma de un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 84 %).

¹H RMN (400 MHz CDCl₃): 4.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.88 (d, *J* = 5.0 Hz, 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 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)

HRMS (ESI-TOF) *m* / *z* calc. para C₁₄H₂₅NNaO₄ (M + Na)⁺ 294.1681, observado 294.1681.

La etapa de morfolina amida 1 puede realizarse usando una diversidad de reactivos de acoplamiento de ácido, cada uno de los cuales se denomina en el presente documento "agente activador de ácido". La expresión "agente activador de ácido" pretende referirse a un agente que es capaz de convertir el grupo hidroxilo de un grupo funcional de ácido carboxílico en un resto lábil susceptible para el desplazamiento después del ataque nucleófilo. Por ejemplo, un grupo activador de ácido que puede convertir al grupo hidroxilo del resto ácido carboxílico de Boc-D-leucina-OH en un grupo que se desplaza fácilmente por el nitrógeno de nucleófilo de la morfolina, produciendo de esta manera el producto de morfolina amida de la etapa 1. De forma análoga, el grupo funcional de ácido carboxílico "activado" puede desplazarse con CH₃NHOCH₃ para formar la amida de

weinreb correspondiente (véase el compuesto 9 en el presente documento). Los ejemplos de clases y tipos de reactivos activadores de ácidos incluyen, sin limitación, (a) formación de un cloruro de ácido mediante el uso de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, oxiclорuro de fósforo, o un reactivo de vilsmeier; (b) formación de un anhídrido mediante el uso de anhídridos de ácido carboxílico/carbónico, un anhídrido mixto de sulfonato tal como cloruro de metano sulfonilo (MsCl) o cloruro de p-tolueno sulfonilo (TsCl); un anhídrido mixto a base de fósforo tal como anhídrido del ácido *n*-propanofosfónico (T3P) o anhídrido etilmetilfosfónico; (c) formación de un resto de éster activado mediante el uso de una carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N,N*-diisopropilcarbodiimida (DIC) o 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (ECD), o HOBt (1-hidroxibenzotriazole), HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol); (d) formación de sales de guanidinio o uronio tal como con hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (HBTU), hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metileno]-*N*-metilmetanaminio (HATU), tetrafluoroborato de *N*-[(1H-benzotriazol-1-il)(dimetilamino)metileno]-*N*-metilmetanaminio-*N*-óxido (TBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1(2H)-piridil-11,3,3-tetrametiluronio (TPTU) y tetrafluoroborato de O-[(ciano(ehtoxicarbonil)-metilenoamino]-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TOTU); (e) formación de un anhídrido usando 1,1'-carbonildiimidazol (CDI); o (f) formación de una sal de fosfonio usando un agente tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris-(dimetilamino)fosfonio (reactivo de Castro o

BOP) o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(pirrolidina)-fosfonio (PyBOP). Estos y otros agentes activadores de ácido se describen con más detalle en *Org Process Res. Dev.*, 20, 140-177, 2016.

5 El método del Ejemplo 2 es novedoso ya que comienza con D-leucina protegida con amina como material de partida. El Ejemplo 2 también presenta la ventaja de reducir el volumen de la etapa de Grignard de 50 V a 25 V. Esto mejora significativamente la escalabilidad y la producción, y
10 protege al medio ambiente reduciendo la generación de residuos de disolventes. El Ejemplo 2 también elimina completamente la tediosa y larga operación de cromatografía en columna en las dos etapas 2 y 3. Las impurezas que se eliminarían mediante la cromatografía pueden eliminarse
15 ahora a través de la cristalización de los productos de la etapa 3 y la etapa 4. Finalmente, el ejemplo 2 utiliza condiciones de reacción moderadas, mitigando así los riesgos de epimerización.

Debe apreciarse que el exceso de agua puede eliminarse
20 del Boc-D-Leu-OH•monohidrato por destilación azeotrópica en THF (2 x 2.5 vol). Sin embargo, cuando los equivalentes molares de CDI son mayores, puede no ser necesaria la destilación azeotrópica del agua. Se consiguió el nivel final de agua de <1000 ppm para la etapa de activación de
25 ácido. Se usaron diversos agentes activadores de ácido para Boc-D-Leu-OH (Piv-Cl, CDI, T₃P, DIC/oxima, cloruro cianúrico y cloruro difenilfosfónico). El uso de T₃P dio como resultado una emulsión en el tratamiento acuoso que contribuye a un tiempo adicional para la separación. El uso
30 de cloruro difenilfosfónico dio como resultado una reacción de alto rendimiento, pero que contiene un subproducto

difícil de eliminar. El uso de DIC dio como resultado un rendimiento del 88 % para la etapa 1 después de la cromatografía en columna, pero se descubrió que también contenía un subproducto que debía separarse. El uso de

5 cloruro de Piv, a aproximadamente 0 °C, también dio como resultado altos rendimientos (de aproximadamente el 95 %) y contenía una impureza de piv-amida que requiere una purificación adicional. Se eligió CDI como agente activador de elección ya que proporcionaba un perfil de reacción

10 limpio con un alto rendimiento en el tiempo de reacción más corto. Se descubrió que la temperatura de la reacción cuando se usaba CDI era importante y afectaba de manera significativa al rendimiento del producto. Por ejemplo, se descubrió que se obtenían los mejores resultados cuando la

15 reacción se realizaba a una temperatura de, o por debajo de, 20 °C. En un aspecto de la invención, la invención proporciona la etapa de morfolina amida 1 que se realizará a una temperatura de, o por debajo de, 20 °C. En otro aspecto de la invención, la invención proporciona la etapa

20 de morfolina amida 1 que se realizará a una temperatura de, o por debajo de, 10 °C. En otro aspecto, la invención proporciona los métodos descritos en el presente documento en donde la etapa de morfolina amida 1 comprende la formación del ácido activado con CDI a una temperatura de,

25 o por debajo de, 5 °C, y la parte de formación de morfolina amida de la reacción que se realizará a, o por debajo de, 10 °C. La etapa de reacción 1 para formar la morfolina-amida se realizó en una diversidad de disolventes, incluyendo THF, Me-THF, tolueno y MTBE. En un aspecto de la

30 invención, para esta etapa se seleccionó el disolvente MTBE (10 V). En otro aspecto de la invención, se usó el

disolvente MeTHF. Entre los disolventes que se evaluaron usando el software de modelado dynochem para un intercambio de disolventes directo, se identificó metil *terc*-butil éter (MTBE) como disolvente de elección para el intercambio a ACN debido a las operaciones de destilación mínimas requeridas. Por lo tanto, se realizó una optimización de la secuencia de dos etapas usando MTBE o una combinación de MTBE y THF para mejorar la solubilidad. Además, aunque se pueden usar otros disolventes distintos de ACN en la etapa de epoxidación 3, se encontró que el ACN es el disolvente de elección para las condiciones dadas y que proporciona un rendimiento óptimo.

Aunque el CDI se puede usar en una cantidad que varía de aproximadamente 1.0 equivalente a aproximadamente 2.5 equiv., se descubrió que la cantidad óptima de CDI usada para la activación en la etapa 1 era de aproximadamente 2.0 equivalentes. Si se usan menos equivalentes de CDI, tal como solo aproximadamente 1.2 equivalentes de CDI, entonces es probable que sea necesario eliminar azeotrópicamente el agua de la reacción. Se descubrió que el tiempo de activación óptimo era de aproximadamente 3.0 horas. El tiempo puede variar dependiendo de la configuración del aparato usado. Determinadas configuraciones del aparato, tales como la configuración de fabricación continua, pueden llevar menos tiempo, como tan solo 2 minutos. Estas condiciones daban como resultado un rendimiento de producto de aproximadamente el 98 % (Tabla 2, entrada 1). Con un ligero exceso de CDI, se descubrió que 1.5 equivalentes de morfolina eran óptimos para la reacción de acoplamiento. El aducto de morfolina-amida se aisló en forma de un sólido cristalino y puede usarse como una solución de MTBE ya que

tanto el rendimiento como la pureza después del tratamiento eran superiores (rendimiento del ensayo del 99.0 %, >99.5 LCAP) sin ninguna racemización observada en condiciones convencionales. Por lo tanto, el producto se extendió
5 telescópicamente como una solución de MTBE y se sometió a destilación azeotrópica para retirar el agua residual (diana <500 ppm).

Se descubrió que la etapa de reacción de Grignard 2 era óptima cuando se realizaba usando la solución de
10 morfolina-amida en MTBE (5 V). Un desafío importante en esta etapa tanto desde la perspectiva de la calidad del producto como desde la seguridad, era la confirmación del proceso de activación para formar el reactivo de Grignard in situ y el control de este proceso exotérmico. Un
15 problema de seguridad potencial era la acumulación de 2-bromopropeno y el retraso en el inicio/activación de las limaduras de Mg(0). La exotermia latente generada debido a la activación retardada podría haber conducido a una variación incontrolada de la temperatura que podría haber
20 sido difícil de manejar en un entorno de fabricación a gran escala.

Se descubrió que el THF (3 V) era un co-disolvente adecuado en esta etapa ya que se descubrió que mitigaba la
generación de sólidos durante la reacción, sólidos que
25 habrían dado como resultado una deficiente agitación de la mezcla de reacción. Se usó una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en THF, 0.9 equiv.) como base sacrificial para desprotonar la amida y para la activación de las limaduras de Mg (2.1 equiv.) antes de la adición de
30 2-bromopropeno. La estequiometría del cloruro de isopropilmagnesio era importante para reducir o eliminar la

potencial impureza de la adición de cloruro de isopropilmagnesio a la morfolina amida. De nuevo, dependiendo del aparato usado, puede no ser necesario en absoluto el uso de cloruro de isopropilmagnesio. Este era el caso en el que se usó una configuración de fabricación continua. Se descubrió que tanto la formación de Grignard (bromuro de isopropenilmagnesio) como su reacción con morfolina-amida eran rápidas y eficientes mediante UPLC y React-IR. El bromuro se consumió en aproximadamente 20-30 minutos después de cada carga de 2-bromopropeno y la formación del producto correspondiente se observó por UPLC. Los resultados de React-IR demostraron que no hubo acumulación de 2-bromopropeno y la reacción se mantuvo segura a lo largo del proceso de adición controlado por la dosis. Basándose en los datos recogidos durante el ensayo de uso y el escalado, el proceso consiguió una conversión que variaba de >97 % a aproximadamente el 99.7 % o prácticamente la conversión completa con solo aproximadamente 1.2 - 2.0 equivalentes de 2-bromopropeno. Se descubrió que aproximadamente 1.4 - 1.5 equivalentes de 2-bromopropeno eran óptimos, dando como resultado aproximadamente una conversión del 99 % para la etapa 2. El perfil de impurezas de la etapa de Grignard 2 era dependiente, en parte, de la calidad del 2-bromopropeno. Era importante controlar estas impurezas para asegurarse de que pudiera evitarse la cromatografía en columna. Se estima que la impureza potencial en 2-bromopropeno es de naturaleza polimérica y da como resultado el estancamiento del proceso de epoxidación aguas abajo. Usando 2-bromopropeno re-destilado (93.3 % en peso por qRMN), se descubrió que el producto de Grignard resultante de la

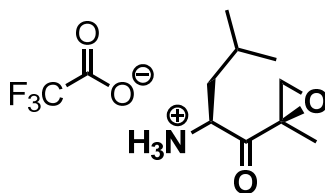
etapa 2 funcionaba bien en la siguiente etapa de epoxidación 3.

La inactivación apropiada del proceso de Grignard es importante para asegurar la calidad del producto y para eliminar la racemización. Se detectó una impureza del aducto de Grignard como resultado de la doble adición del reactivo de Grignard por LCMS a ~2 LCAP durante la adición inversa de la mezcla de reacción a una mezcla de MTBE (5 V) y solución acuosa al 25 % de ácido cítrico (10 V). Se observó un aumento en el nivel del subproducto de doble adición (hasta 11 LCAP) al inactivar la mezcla de reacción en solución de ácido cítrico (en ausencia de MTBE) con una disminución asociada en el rendimiento del producto de ≥ 35 %. El exceso de Grignard podía reaccionar con el producto de la etapa 2 que se hidrolizó después del tratamiento que conducía a la formación de la impureza. Cabe destacar que las impurezas de la doble adición, el aducto de morfolina y los dímeros no podían detectarse por HPLC debido a sus factores de respuesta relativamente bajos, pero podían detectarse por LCMS y TLC (EtOAc/heptano 1:4, Nihidrina). Por lo tanto, es importante controlar cuidadosamente la cantidad de reactivos de Grignard usada e inactivar cuidadosamente la reacción una vez completada. No se observó racemización del producto de la etapa 2 durante el transcurso de la optimización del proceso de Grignard o durante la etapa de inactivación inversa. El producto concentrado con BHT era estable a temperatura ambiente durante un mes; en el proceso de Grignard se usó el BHT de esta muestra originado a partir del disolvente (250 ppm en THF estabilizado). La solución que contenía el producto de la etapa 2 en 2-10 V de ACN o MTBE era estable a

temperatura ambiente o a 5 °C durante al menos 4 días o 18 horas a 35 °C, que era necesario para optimizar el intercambio de disolventes a ACN para la epoxidación de la etapa 3.

El proceso mejorado de las etapas 1 y 2 descrito en el presente documento se demostró partiendo de aproximadamente 1.93 kg de boc-D-leucina hidrato y se descubrió que era satisfactoriamente escalable y robusto con buen rendimiento de ensayo de solución (83 %) y con una calidad de producto aceptable (96.7 % de LCAP y 100 % de pureza quiral) para la etapa de epoxidación posterior. La reacción de Grignard de la etapa 2 puede controlarse con la velocidad de adición del 2-bromopropeno y los volúmenes de reacción totales mantenidos por debajo de 25 V, eliminando al mismo tiempo la necesidad de realizar la purificación por cromatografía en columna y mitigando el riesgo de racemización de los productos resultantes.

Ejemplo 3: Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-aminio



A una solución enfriada (0 °C) de ((S)-4-metil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1.0 equiv.) en DCM (3 ml/g) se le añadió TFA (5.0 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C y se dejó que se desarrollara durante 4 h. A la solución se le añadió metil *terc*-butil éter (6.6 ml/g) y después *n*-heptano (13.3 ml/g). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y después se filtró para proporcionar 2,2,2-

trifluoroacetato de (*S*)-4-metil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopentan-2-aminio en forma de un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 88 %)

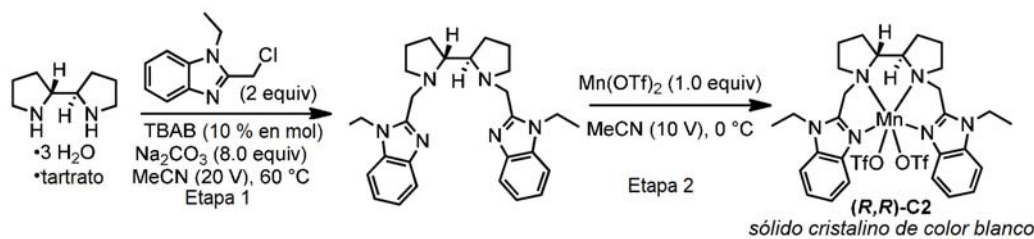
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8.20 (s a, 3H), 4.05 (dd, *J* = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.95 (4.5 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.57 (m, 4H), 1.00 (dd, *J* = 6.5, 2.4 Hz, 6H)

HRMS (ESI-TOF) *m* / *z* calc. para C₉H₁₈NO₂ (M + H)⁺ 172.1338, observado 172.1333.

La presente invención proporciona métodos para elaborar un intermedio importante, compuesto 5, útil para la fabricación de carfilzomib. Por ejemplo, la invención proporciona un coste de productos (COG) para la síntesis del compuesto 5 en forma de una sal TFA, por métodos de la invención, de aproximadamente USD \$5,975/kg de la sal TFA del compuesto 5 con un rendimiento global de aproximadamente el 50 % y un factor E de 304. Por el contrario, el método enseñado en la publicación PCT WO2009045497 resulta en un COG de aproximadamente USD \$53.124 por kg de la sal TFA del compuesto 5 con un rendimiento global de aproximadamente 14 % y un factor E de 2639. Además, el proceso del documento WO2009045497 requiere una cromatografía en columna laboriosa y costosa, lo que da como resultado una eficiencia de rendimiento pobre y un alto COG mostrado.

Ejemplo 4: Síntesis del catalizador de manganeso usado en la invención

Esquema 4



Etapa 1: Síntesis de (2R,2'R)-1,1'-bis((1-etil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2,2'-bipirrolidina (ligando del catalizador)

A una solución (20 °C) de L-tartrato de (2R,2'R)-2,2'-bipirrolidina trihidrato (1.0 equiv., disponible en el mercado) en ACN (15 ml/g) se le añadieron 2-(clorometil)-1-etil-1H-benzo[d]imidazol (2.0 equiv.), bromuro de tetrabutylamonio (0.10 equiv.) y carbonato sódico (8.0 equiv.) y después la mezcla de reacción se calentó a 55 °C. Después de dejar que se desarrollara durante 20 h a 55 °C, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío. El aceite resultante se reconstituyó con DCM (20 ml/g) y se lavó con una solución acuosa 1 M de NaOH (20 ml/g). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml/g) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (10 ml/g) y una solución saturada acuosa de NaCl (10 ml/g). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar (2R,2'R)-1,1'-bis((1-etil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2,2'-bipirrolidina en forma de un aceite con una recuperación de masa de >95 %. El aceite en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 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, $J = 7.1$ Hz, 6H)

HRMS (ESI-TOF) m / z calc. para $C_{28}H_{37}N_6$ (M + H)⁺ 457.3080, observado 457.3086.

Etapa 2: Síntesis de catalizador de manganeso C2

5 A una solución (20 °C) de (2*R*,2'*R*)-1,1'-bis((1-etil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-2,2'-bipirrolidina (1.0 equiv.) en ACN (5 ml/g) se le añadió una solución preparada previamente de bis(trifluorometanosulfonato) de manganeso (1.0 equiv.) en ACN (5 ml/g). Se dejó que la suspensión resultante se desarrollara durante 20 h a 20 °C, se enfrió
10 a 0 °C y después se filtró. La torta de filtro se lavó con ACN (2 x 2 ml/g) para generar el complejo de Mn en forma de un sólido cristalino de color blanco (rendimiento del 35 %).

HRMS (ESI-TOF) m / z calc. para $C_{29}H_{36}F_3MnN_6O_3S$ (M - OTf)⁺ 660.1902, observado 660.1913.
15

Se prepararon internamente cantidades multigramo del ligando; la complejación con Mn(OTf)₂ proporcionó un complejo de catalizador de Mn cristalino, estable al aire, que podía aislarse de ACN. El proceso para preparar este
20 catalizador funciona en la fabricación a gran escala y proporciona satisfactoriamente 44 g del catalizador de Mn, que era una cantidad suficiente para preparar aproximadamente 20 kg de compuesto 4a usando los métodos de la presente invención.

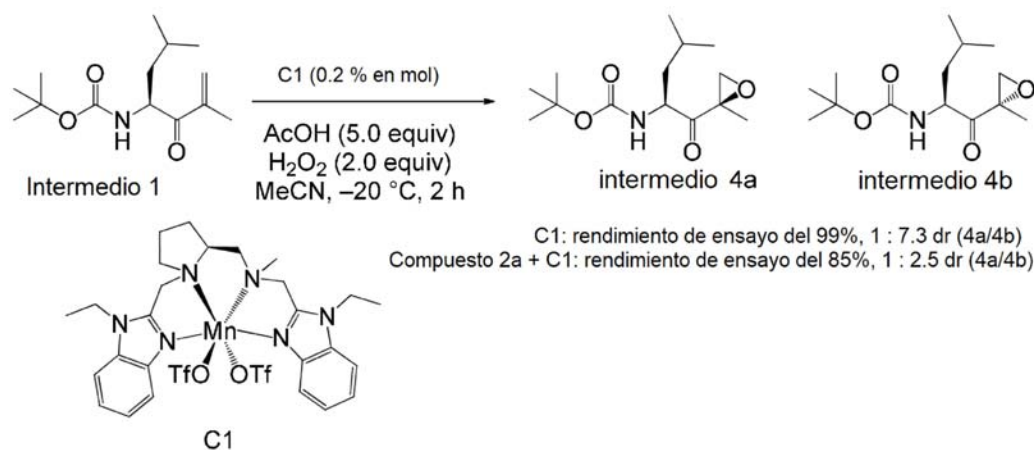
25 Descubrimiento del catalizador de Mn para la epoxidación asimétrica (Etapa 3 del Ejemplo 2)

Los métodos de epoxidación publicados en la bibliografía para preparar el compuesto 2a del Ejemplo 2 usaban protocolos que carecían de compatibilidad con el
30 patrón de sustitución de enona del compuesto 2a. En primer lugar, la naturaleza deficiente en electrones de la olefina

de 2a requiere un método de epoxidación nucleofílica. Esto excluye los métodos de epoxidación asimétrica elegidos habitualmente tales como epoxidación de Jacobsen, Sharpless y Shi. Además, el volumen estérico que rodea a la cetona del compuesto 2a supone un desafío para la catálisis con ion iminio, que ha demostrado ser un enfoque prometedor para la epoxidación asimétrica de enales (véase, por ejemplo, Bonzic, B.P et al, *Org Lett.* 2010, 12, 5434-5437). La catálisis de ácido de Lewis (véase Hinch, M. et al. *J. Mol. Catal.* 2006, 251, 123-128; Nemoto, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2725-2732) y los métodos de activación basados en tiourea también resultaron ser desafiantes por esta razón. Los protocolos de catálisis de transferencia de fase (véase, por ejemplo: Lifchits, O. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 6677-6693) sufrían de pobres conversiones o epimerización de la cadena lateral de aminoácidos lábil.

Se ha descrito una epoxidación asimétrica catalizada con manganeso en la bibliografía (véase Wang, B.; et al. *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 6750-6753). El método de Wang utiliza un catalizador de Mn no comercial (C1) en presencia de H₂O₂ y AcOH. Cuando se aplicó el método de Wang al compuesto intermedio 1 (véase el Ejemplo 1; también mostrado a continuación en el Esquema 5 más abajo), para preparar el compuesto 4a (Ejemplo 2), dio como resultado que se proporcionara el epóxido con buen rendimiento y buena diastereoselectividad favoreciendo al producto indeseado.

Esquema 5



El uso del catalizador de manganeso de *Wang* (C1) en el enantiómero D (compuesto 2a del Ejemplo 2) dio como resultado un menor rendimiento y una menor selectividad favoreciendo aún al diastereómero del epóxido indeseado 4b. Estos datos indicaban que el catalizador de manganeso de *Wang* C1 y la enona obtenida a partir de Boc-L-Leucina no podían usarse para formar el producto de epóxido deseado 4a con altos rendimientos. En su lugar, se requería un catalizador de manganeso mejorado y la enona obtenida a partir de la Boc-D-Leucina no natural para un proceso escalable. Con este fin, la invención de los solicitantes también proporciona en el presente documento un catalizador de manganeso que puede soportar los rendimientos de epoxidación eficientes y mejorados del compuesto 2a y susceptible de una escala de nivel de fabricación mayor.

La extensa optimización del ligando, el metal, el ácido, el aditivo, el oxidante, la temperatura y el disolvente no lograron identificar las condiciones de reacción adecuadas para revertir la diastereoselectividad de la reacción de epoxidación. Los experimentos de control demostraron la naturaleza impredecible de cada reactivo en el sistema de reacción, es decir, cada reactivo era

importante para la conversión y la estereoselectividad deseadas. De los diversos catalizadores de manganeso descubiertos y ensayados, se descubrió que C2 (véase el esquema 4) era el catalizador más eficiente para la transformación del compuesto 2a en el compuesto 3a (en el esquema 3) en términos de carga de catalizador (0.04 mol %), conversión de reacción (>99.5 %) y diastereoselectividad (produciendo una proporción estereoisomérica aproximadamente 10:1 favorable al producto deseado 3a). Más específicamente, el catalizador de Mn de la presente invención es capaz de convertir el compuesto 2a en el compuesto 3a con una diastereoselectividad de aproximadamente el 90-95 % favorable al producto deseado (3a). Se descubrió que la estructura del catalizador de manganeso, y en particular, la estructura del ligando preciso, tenía un impacto significativo en la diastereoselectividad de la etapa de epoxidación.

A pesar de la preferencia por este proceso de epoxidación catalizado con Mn para producir el diastereómero de epóxido indeseado, los esfuerzos en la epimerización de la cadena lateral de aminoácidos revelaron sorprendentemente una preferencia termodinámica por la estereoquímica deseada del compuesto 4a (Ejemplo 2). Por lo tanto, se descubrió inesperadamente que la síntesis estereoselectiva del compuesto 3a a partir del enantiómero D del compuesto 2a con la epoxidación catalizada con Mn, seguida de una etapa de epimerización favorecida termodinámicamente, proporcionaba una ruta conveniente para el producto deseado 4a. Con este fin, la presente invención aborda algunos de los principales desafíos asociados con la fabricación comercial del compuesto 4a incluyendo, sin

limitación, la seguridad, eficiencia de producción, rendimiento global y coste de los productos.

Notablemente, la síntesis intermedia del compuesto 3a permitió el desarrollo de un proceso de cristalización capaz de purgar impurezas aguas arriba y eliminar la necesidad de realizar la cromatografía en columna en la etapa 1 o 2. La cristalización del compuesto 4a como método de purificación del compuesto 4a presentó desafíos debido a su bajo punto de fusión (41 °C) y alta solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos. Por ejemplo, se descubrió que la solubilidad del compuesto 4a en *n*-hexano a -20 °C es de aproximadamente 34 mg/ml. A la inversa, el compuesto 3a se funde a 78 °C y ha demostrado un mejor perfil de solubilidad que permite una mayor flexibilidad en el desarrollo de las condiciones de aislamiento. Se descubrió que el heptano e IPA/agua eran dos sistemas de disolventes potenciales para el aislamiento del compuesto 3a. Como alternativa, un sistema ternario de tres (3) disolventes, tal como acetonitrilo/agua/ácido acético también funcionará para aislar el compuesto 3a. Además, la etapa de epoxidación 3 del esquema 3 que usa el catalizador de Mn-y76t de la presente invención seguida de cristalización con IPA/agua funcionaba bien no solo para purgar la impureza del diastereómero sino también para purgar las impurezas del proceso aguas arriba. Finalmente, la química de epoxidación de la etapa 3 del esquema 3 demostró inesperadamente una excelente consistencia en una amplia gama de compuestos 2a de calidad y pureza variadas, demostrando así ser un proceso robusto.

Lo anterior es meramente ilustrativo de la invención y no pretende limitar la invención a los usos desvelados. Las

variaciones y cambios, que son rutinarios para un experto en la materia, pretenden estar dentro del alcance y la naturaleza de la invención, que se definen en las reivindicaciones adjuntas. Todas las referencias, patentes, solicitudes y publicaciones mencionadas, se incorporan aquí por referencia en su totalidad, como si se escribieran aquí.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.