

QT

RO 4-
0



Libertad y Orden

REPUBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio

05-111045

TITULO INTERMEDIOS UTILES EN LA SINTESIS DE LOS INHIBIDORES DE
LAS PROTEASAS DE VIH Y PROCEDIMIENTOS PARA PREPARAR LOS
MISMOS.

SOLICITANTE PFIZER INC

DIRECCIÓN 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E.U A

SS

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, N embre 1 de 2005

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 0511045 0000000

Folios: 157

Fecha (MM): 2005-11-01 14:16:29

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

08-12-2005

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd Street, New York, NY
10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
AP DERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) KIM FRANCIS ALBIZATI, (2) SRINIVASAN BABU.

Dirección: 10777 Science Center Drive, San Diego, California 92121,
Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001380

Fecha Abril 28, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/099129

Fecha Noviembre 18, 2004

4

Título (54) INTERMEDIOS UTILES EN LA SINTESIS DE LOS INHIBIDORES DE
LAS PROTEASAS DE VIH Y PROCEDIMIENTOS PARA PREPARAR LOS MISMOS

Clasificación Internacional (51) C07C 319/20, 323/25, 323/31, 323/32, C07D
209/48, 217/00, 317/46.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 8, 2003

(31) Número de Solicitud

60/469,235

5

Comprobante de pago No. 82,320

Fecha octubre 26, 2005

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 82.320
FECHA : OCTUBRE 26 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 05111045 00000000
Fecha (ANO): 2005-11-01 14:56:29
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 157

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8370494	25/10/2005	2,215.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

PFIZER-INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NOROCCIDENTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento Público
3. ha sido firmado por K. Greenwood
4. ejerce funciones de Notario Público
5. Lleva el sello de dicho Notario Público

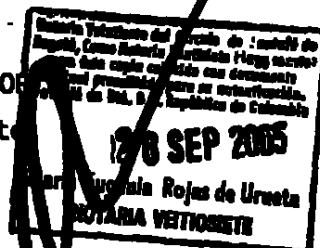
CERTIFICADO

6. En Londres 8. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

Marlén Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1997



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-85 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

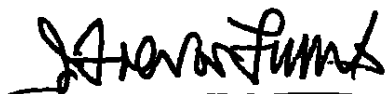
Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma: 

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA

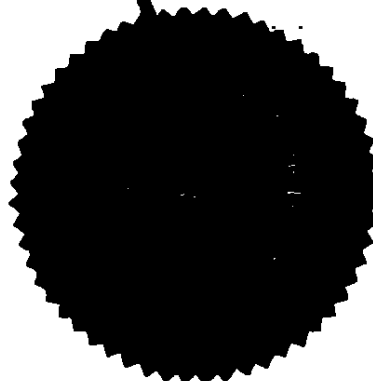
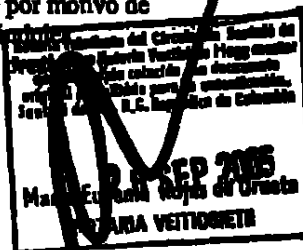
Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dando poder asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

J. Trevor Lumb
J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
New York, USA
New York
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

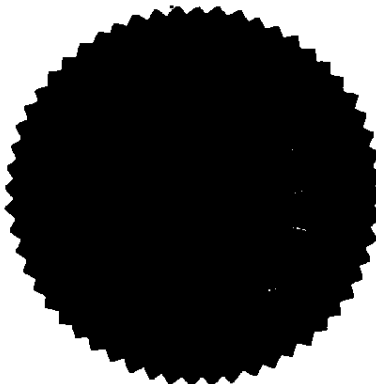
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORN ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)
UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G210434

9. Stamp:
timbre:

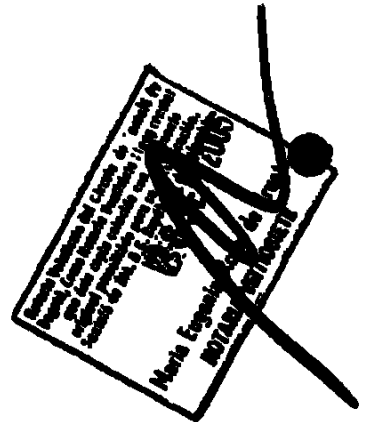
10. Signature: R. Bawden



A large, stylized handwritten signature, likely of R. Bawden, written in dark ink.

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 November 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/099129 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07C 319/20, 323/25, 323/31, 323/32, C07D 209/48, 217/00, 317/46

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/001380

(22) International Filing Date: 28 April 2004 (28.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
60/469,235 8 May 2003 (08.05.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALBIZATI, Kim, Francis [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US). BABU, Srinivasan [US/US]; Agouron Pharmaceuticals, Inc., A Pfizer Company, 10777 Science Center Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

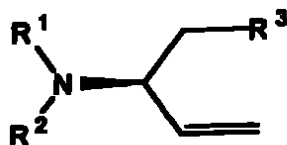
Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
13 January 2005

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INTERMEDIATES USEFUL IN THE SYNTHESIS OF HIV-PROTEASE INHIBITORS AND METHODS FOR PREPARING THE SAME



(57) Abstract: Optically active 3-amino-butene and 1,2-dihydroxy-3-amino-butane intermediate compounds, useful in the synthesis of HIV-protease inhibitors and methods of preparing these intermediate compounds are disclosed (Formula I).

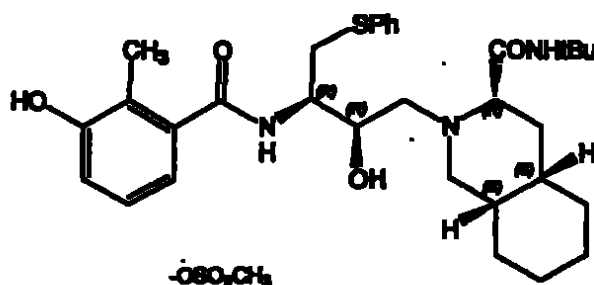
INTERMEDIATES USEFUL IN THE SYNTHESIS OF HIV-PROTEASE INHIBITORS AND METHODS FOR PREPARING THE SAME

Field of the Invention

5 This invention relates generally to 1,2-dihydroxy-3-amino-butan-3-ols, their 3-amino-butane precursors and chemical methods for preparing the same. The butane and butane compounds of the invention are useful as intermediates in the synthesis of the protease inhibitor nelfinavir mesylate and its free base, which in turn are useful for the treatment of HIV-infected individuals.

Background of the Invention

10 Treatment of HIV infected individuals is one of the most pressing biomedical problems of recent times. A promising new therapy has emerged as an important method for preventing or inhibiting the rapid proliferation of the virus in human tissue. HIV protease inhibitors block a key enzymatic pathway in the virus resulting in substantially decreased viral loads, which slows the steady decay of the immune system and its resulting deleterious effects on human health. The
15 HIV protease inhibitor nelfinavir mesylate, having the following formula:



20 has been shown to be an effective treatment for HIV infected individuals. Nelfinavir mesylate is disclosed in U.S. Patent No. 5,484,828, which issued January 16, 1996. This patent, in its entirety, is incorporated herein by reference.

 Prior to the present invention, the stereochemistry of nelfinavir mesylate products and intermediates prepared by conventional processes was determined by the stereochemistry of the starting materials. Thus, different stereoisomers of nelfinavir mesylate or its free base could only
25 be prepared by the use of specific enantiomeric starting materials. The present invention provides a versatile and useful synthetic route for the preparation of nelfinavir whereby key stereocenters are established at a relatively late stage in the synthesis of the 1,2-dihydroxy-3-amino-butane substituent.

30 HIV-Protease inhibitors prepared by use of cyclic sulfates are discussed, for example, in U.S. Patent No. 5,705,847. Asymmetric dihydroxylation, utilized in the present invention to make nelfinavir mesylate intermediates, is discussed generally in WO 93/07142 and in Reetz et al., *Asymmetric Dihydroxylation of Chiral γ -Amino α , β -Unsaturated Esters: Turning the Mismatched*

into the Matched Case via Protective Group Tuning, Tetrahedron Letters Vol. 37 8293-8298 (1996).

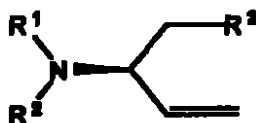
Other background processes related to the invention are found in U.S. Patent No. 5,587,481. Processes for producing amide derivatives useful as intermediates in the synthesis of nelfinavir mesylate are found in WO 97/11937 and WO 97/11938. These references are incorporated herein by reference.

Summary of the invention

This invention relates to a method for the preparation of an optically active 3-amino-butane, the stereoselective conversion of the optically active 3-amino-butane to an optically active 1,2-dihydroxy-3-amino-butane, and the optically active 3-amino-butane and 1,2-dihydroxy-3-amino-butane produced thereby.

In one embodiment, this invention provides a method for the stereoselective preparation of R,S or R,R amino-hydroxy alkanols by dihydroxylation of the corresponding protected R-amino alkenes. Specifically, this invention provides a 3(R)-amino-butane, a 1,2(R)-dihydroxy-3(R)-amino-butane or a 1,2(S)-dihydroxy-3(R)-amino-butane, a method for the preparation of the 3(R)-amino-butane and a method for the stereoselective dihydroxylation of the protected R-amino butene to form the 1,2(R)-dihydroxy-3(R)-amino-butane or 1,2(S)-dihydroxy-3(R)-amino-butane.

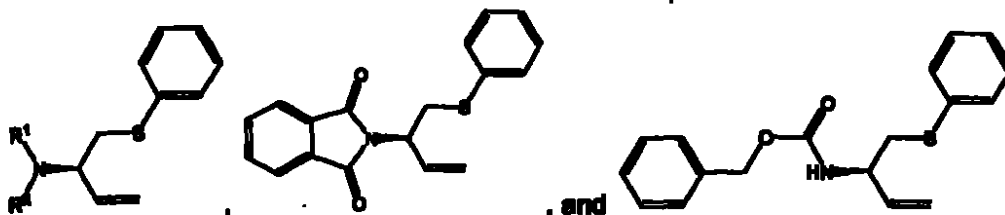
In one of its aspects, the present invention relates to a compound having the formula:



1

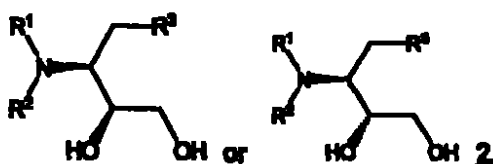
wherein R¹ is a suitable nitrogen protecting group, R² is H or R¹ together with R² form a suitable nitrogen protecting group, and R³ is thioalkyl or thioaryl.

In another of its aspects, the present invention relates to compounds according to formula 1, which may be selected from the following group:



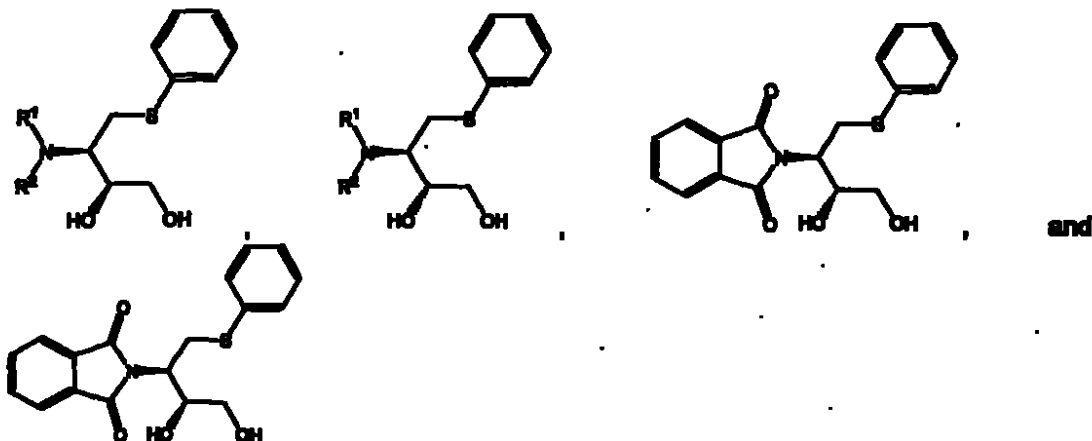
In yet another of its aspects, the present invention relates to a compound having the following formula:

- 3 -

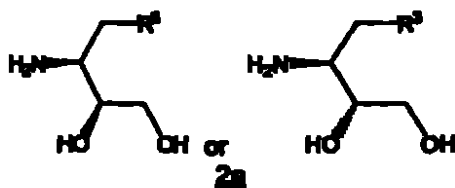


wherein R^1 is a suitable nitrogen protecting group and R^2 is H or R^1 together with R^2 form a suitable nitrogen protecting group, and R^3 is thioalkyl or thioaryl. Compounds related to formula 2 may include:

6

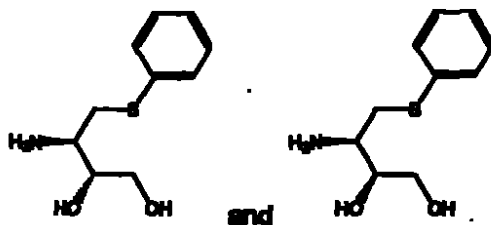


In another aspect, the present invention relates to a compound with the following formula:

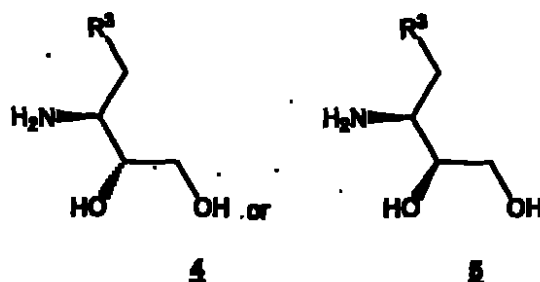


10

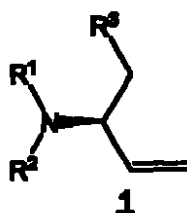
wherein R^2 is thioalkyl or thioaryl. Compounds related to formula 2a include:



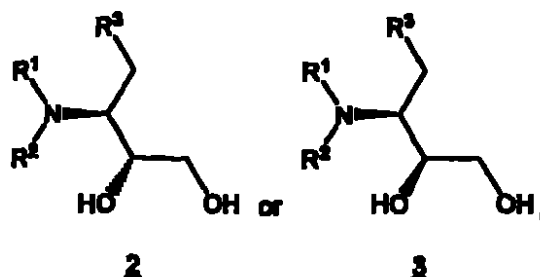
In a further one of its aspects, the present invention relates to a method for the stereoselective preparation of a compound having the formula 4 or 5:



comprising converting a compound of formula 1:



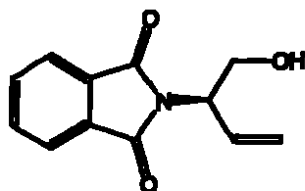
to a compound of formula 4 or formula 5, by treating the respective starting compounds with an osmium-containing oxidizing reagent combination of $K_2OsO_5(OH)_4$, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ and $CH_3SO_2NH_2$ in the presence of DHQD, PHAL as a chiral auxiliary reagent to provide the compound represented by formula 4 or 5, respectively, wherein R^1 is a suitable nitrogen protecting group and R^2 is H or R^1 together with R^2 form a suitable nitrogen protecting group, and R^3 is thioalkyl or thioaryl. Preferably, R^3 is an thioaryl group or a thiophenyl group. This present method may further include stereoselectively converting a compound of formula 1 to one of the following compounds:



In a further aspect, the invention relates to a method for converting a compound of formula 2 to a compound of formula 4, and/or converting a compound of formula 3 to a compound of formula 5, by removing the nitrogen protection group without inducing racemization to provide the compounds represented by formula 4 or 5, respectively.

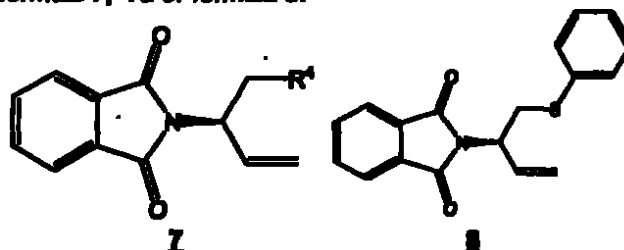
In yet a further aspect, the invention relates to a method for converting a compound of formula 6:

- 6 -



1

to a compound of formula 7, 7a or formula 8:

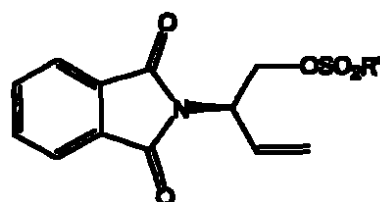


6

7

8

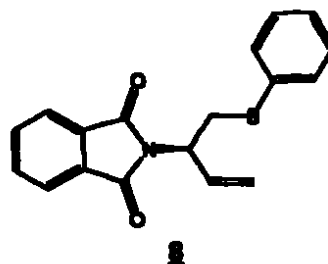
wherein R^4 in formula 7 is a leaving group, by treating the hydroxy-butene 1 with methane sulfonyl chloride in the presence of a suitable solvent to provide compound 7 or with methane sulfonyl chloride in the presence of an amine base in a polar aprotic solvent to provide butene-mesylate 7a; and



7a

treating butene-mesylate 7a with thiophenoxide, wherein the thiophenoxide is formed in situ using thiophenol and a non-nucleophilic base in a polar aprotic solvent, to provide thiophenyl-butene 8

15



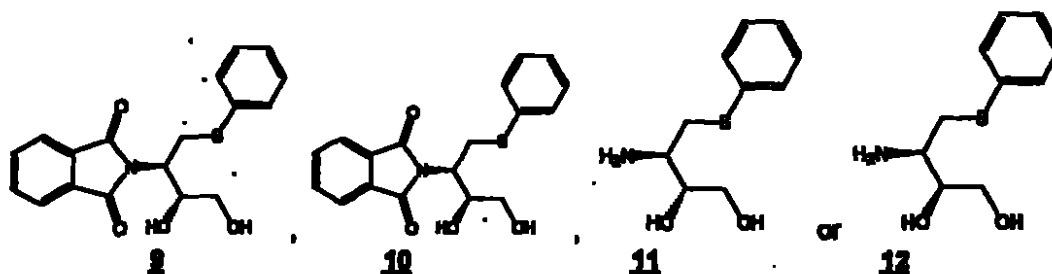
8

In this reaction, preferably R^4 is chloro, bromo or $-OSO_2R'$, wherein R' is alkyl or aryl.

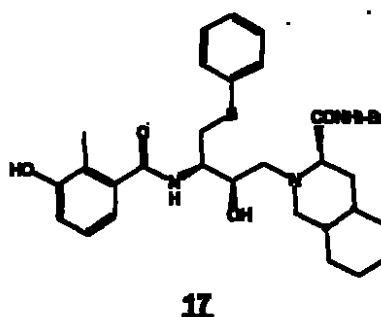
In addition, compound 7a may be stereoselectively converted to a compound of formula 8, and a compound of formula 8 may be converted to a compound of formulae 9, 10, 11 or 12, respectively:

20

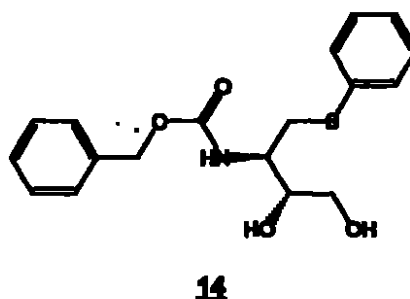
- 8 -



In addition, the inventive methods include converting the compound of formula 9 or 10, or a mixture thereof, to a compound of formula 11 or 12 or a mixture thereof by deprotecting the amine. The compounds of formulae 9, 10, 11 or 12 may then be converted to the nefinavir free base compound, formula 17:



In a further one of its aspects, the present invention relates to a method for converting a compound of formula 9 to a compound of formula 11 by deprotecting the amine, and then converting a compound of formula 11 to a compound of formula 14:

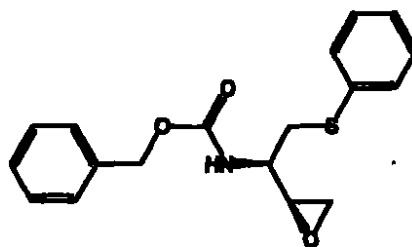


by substituting a new amine protecting group, i.e., a carbamate group, through conventional procedures.

A compound of formula 14 may then be further converted to a compound of formula 15:

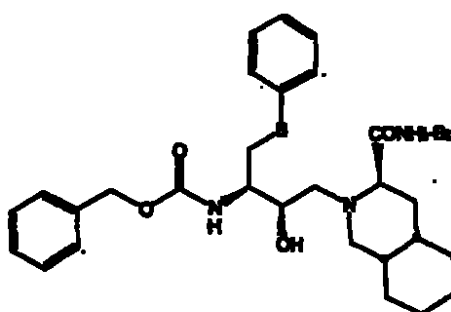
14

- 7 -

**15**

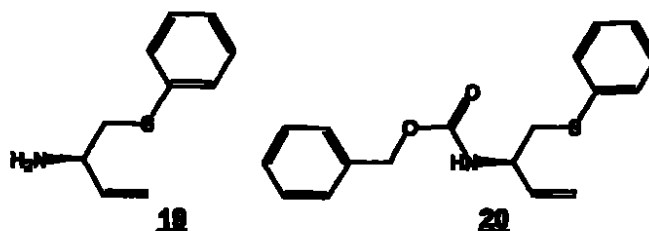
by treating compound of formula 14 with methylphenyl sulfonyl chloride and an amine base
 5 solvent followed by treatment with an aqueous base to yield the compound of formula 15.

A compound of formula 15 may be further converted to a compound of formula 16:

**16**

10 A compound of formula 16 may be further converted to nelfinavir free base, formula 17.

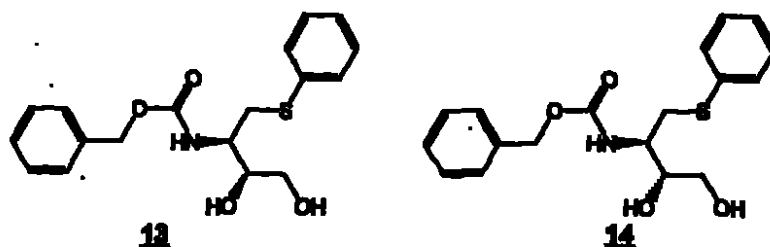
In another of its aspects, the present invention relates to a method for converting a
 compound of formula 8 to a compound of formula 19 or 20:

**19****20**

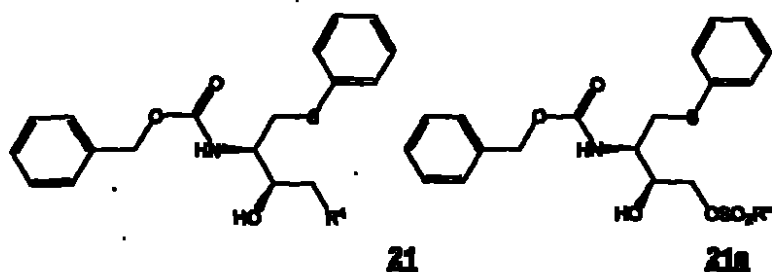
15

by a two-step process wherein the phthalimide is removed using conventional procedures (i.e., by
 treatment with ethanolic amine) to give 3-amino-4-phenyl-1-butene, followed by treatment with
 carbobenzyloxy chloride (Cbz-Cl) under conventional conditions (e.g., in the presence of base) to
 give compound 20.

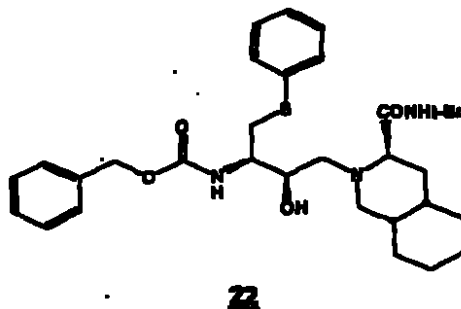
20 Compound 20 may be converted to a compound of formula 13 or formula 14:



or a mixture thereof by stereoselective dihydroxylation of Cbz-3(R)-amino-4-phenyl-1-butene
 20 using the osmium-containing oxidizing reagent combination of $K_2OsO_2(OH)_6/K_3Fe(CN)_6$,
 K_2CO_3 , $NaHCO_3$ and $CH_3SO_2NH_2$ in the presence of a chiral auxiliary reagent. Further, the
 invention includes a method for converting a compound of formula 13 to a compound of formula
 17, 21 or 21a



wherein R^4 is a leaving group in formula 21 and R^m is alkyl or aryl in formula 21a. See Scheme B
 herein. Further, the invention includes a method of converting a compound of formula 21a to a
 compound of formula 22 (shown below) and a method of converting a compound of formula 22 to
 nelfinavir free base, formula 17, according to Scheme B herein.



With regard to the respective formulae described above, preferably R^1 is alkylcarbonyl,
 alkoxycarbonyl, arylalkylcarbonyl, arylalkoxycarbonyl, arylcarbonyl, arylloxycarbonyl or arylalkyl
 and R^2 is H. More preferably, R^1 is arylalkoxycarbonyl or arylalkyl and R^2 is H. Even more
 preferably, R^1 is benzyloxycarbonyl or benzyl and R^2 is H. Further, R^1 and R^2 together with the
 nitrogen to which they are bound may form a phthalimido or succinimido moiety.

Definitions

As used herein, the terms "comprising" and "including" are used herein in their open,

non-limiting sense.

The term "alkyl" refers to a straight- or branched-chain alkyl group having from 1 to 12 carbon atoms in the chain. Exemplary alkyl groups include methyl (Me, which also may be structurally depicted by "T"), ethyl (Et), n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl (tBu),
5 pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, and the like.

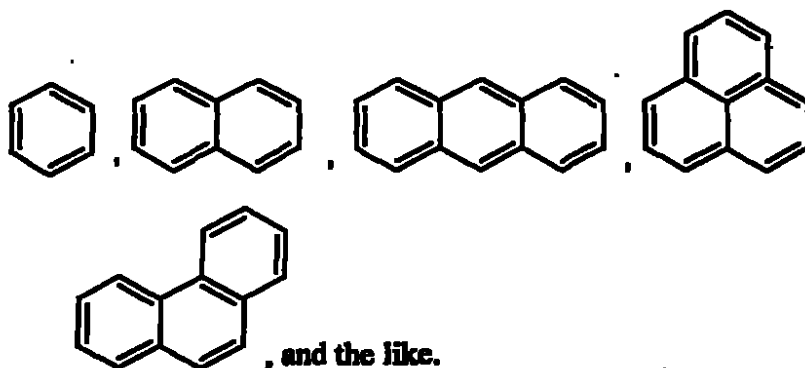
The term "heteroalkyl" refers to a straight- or branched-chain alkyl group having from 2 to 12 atoms in the chain, one or more of which is a heteroatom selected from S, O, and N. Exemplary heteroalkyls include alkyl ethers, secondary and tertiary alkyl amines, alkyl sulfides, and the like.

10 The term "alkenyl" refers to a straight- or branched-chain alkenyl group having from 2 to 12 carbon atoms in the chain. Illustrative alkenyl groups include prop-2-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, 2-methylprop-2-enyl, hex-2-enyl, and the like.

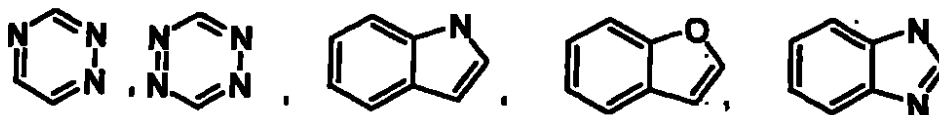
The term "alkynyl" refers to a straight- or branched-chain alkynyl group having from 2 to 12 carbon atoms in the chain. Illustrative alkynyl groups include prop-2-ynyl, but-2-ynyl, but-3-ynyl, 2-methylbut-2-ynyl, hex-2-ynyl, and the like.
15

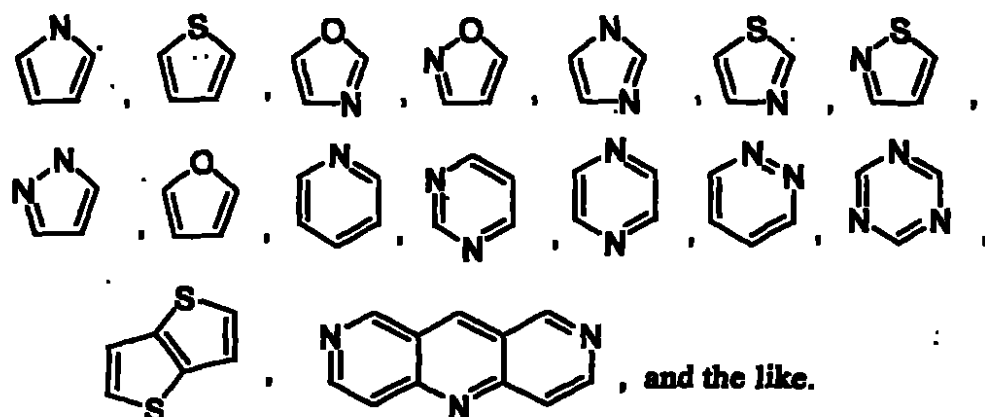
The term "haloalkyl" refers to a straight- or branched-chain alkyl group having from 2-12 carbon atoms in the chain and where one or more hydrogens is substituted with a halogen. Illustrative haloalkyl groups include trifluoromethyl, 2-bromopropyl, 3-chlorohexyl, 1-iodo-isobutyl, and the like.

20 The term "aryl" (Ar) refers to a monocyclic, or fused or spiro polycyclic, aromatic carbocycle (ring structure having ring atoms that are all carbon) having from 3 to 12 ring atoms per ring. Illustrative examples of aryl groups include the following moieties:

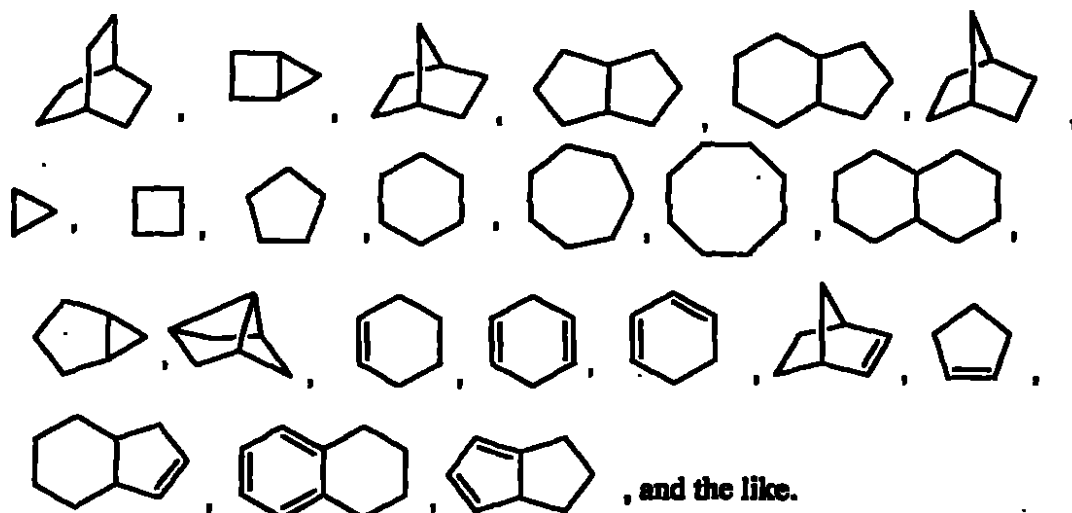


25 The term "heteroaryl" (heteroAr) refers to a monocyclic, or fused or spiro polycyclic, aromatic heterocycle (ring structure having ring atoms selected from carbon atoms as well as nitrogen, oxygen, and sulfur heteroatoms) having from 3 to 12 ring atoms per ring. Illustrative examples of aryl groups include the following moieties:



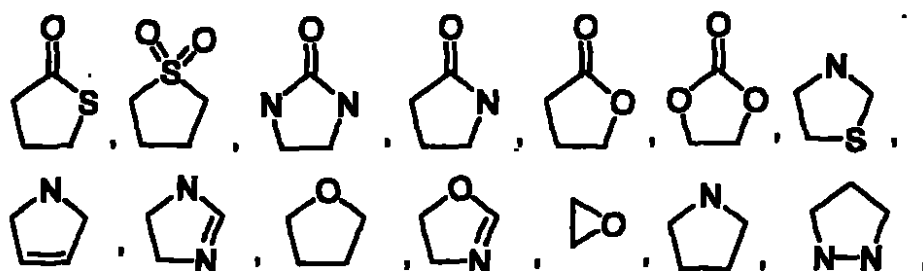


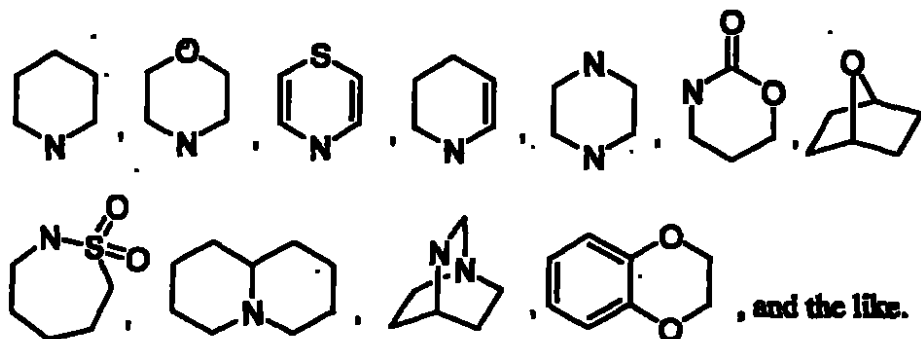
5 The term "cycloalkyl" refers to a saturated or partially saturated, monocyclic or fused or spiro polycyclic, carbocycle having from 3 to 12 ring atoms per ring. Illustrative examples of cycloalkyl groups include the following moieties:



10

15 A "heterocycloalkyl" refers to a monocyclic, or fused or spiro polycyclic, ring structure that is saturated or partially saturated and has from 3 to 12 ring atoms per ring selected from C atoms and N, O, and S heteroatoms. Illustrative examples of heterocycloalkyl groups include:





The term "halogen" represents chlorine, fluorine, bromine or iodine. The term "halo" represents chloro, fluoro, bromo or iodo.

The term "substituted" means that the specified group or moiety bears one or more substituents. The term "unsubstituted" means that the specified group bears no substituents. The term "optionally substituted" means that the specified group is unsubstituted or substituted by one or more substituents.

"Alkylthio" is intended to mean the radical $-SR^a$, wherein R^a is an alkyl group, as defined above.

"Arylthio" is intended to mean the radical $-SR^a$, wherein R^a is an aryl group, as defined above.

"Acy" is intended to mean a $-C(O)-R$ radical, wherein R is an alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl group. "Acyloxy" is intended to mean an $-OC(O)-R$ radical, wherein R is an alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl group. "Thioacyl" is intended to mean a $-C(S)-R$ radical, wherein R is an alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl or heteroaryl group. "Sulfonyl" is intended to mean an $-SO_2-$ biradical. "Sulfonyl" is intended to mean an $-SO-$ biradical. "Sulfo" is intended to mean an $-SO_2H$ radical.

"Hydroxy" is intended to mean the radical $-OH$. "Amine" or "Amino" is intended to mean the radical $-NH_2$. "Alkylamino" is intended to mean the radical $-NHR_a$, wherein R_a is an alkyl group. "Dialkylamino" is intended to mean the radical $-NR_aR_b$, wherein R_a and R_b are each independently an alkyl group, and is intended to include heterocycloalkyl groups, wherein R_a and R_b , taken together, form a heterocyclic ring that includes the amine nitrogen. "Alkylenedioxy" is intended to mean the divalent radical $-OR_aO-$ which is bonded to adjacent atoms (e.g., adjacent atoms on a phenyl or naphthyl ring), wherein R_a is a lower alkyl group. "Alkoxy" is intended to mean the radical $-C(O)OR_a$, wherein R_a is an alkyl group. "Alkylsulfonyl" is intended to mean the radical $-SO_2R_a$, wherein R_a is an alkyl group.

"Alkylaminocarbonyl" is intended to mean the radical $-C(O)NHR_a$, wherein R_a is an alkyl group. "Dialkylaminocarbonyl" is intended to mean the radical $-C(O)NR_aR_b$, wherein R_a and R_b are each independently an alkyl group.

"Mercapto" is intended to mean the radical $-SH$.

"Carboxyl" is intended to mean the radical $-C(O)OH$.

"Keto" or "oxo" is intended to mean the radical $=O$. "Thio keto" is intended to mean the radical $=S$.

"Carbamoyl" is intended to mean the radical $-C(O)NH_2$.

- 5 "Cycloalkylalkyl" is intended to mean the radical alkyl-cycloalkyl, wherein alkyl and cycloalkyl are defined as above, and is represented by the bonding arrangement present in the groups $-CH_2$ -cyclohexane or $-CH_2$ -cyclohexene. "Arylalkyl" is intended to mean the radical alkylaryl, wherein alkyl and aryl are defined as above; and is represented by the bonding arrangement present in a benzyl group. "Aminocarbonylalkyl" is intended to mean the radical
- 10 $alkylC(O)NH_2$ and is represented by the bonding arrangement present in the group $-CH_2CH_2C(O)NH_2$. "Alkylaminocarbonylalkyl" is intended to mean the radical $alkylC(O)NHR_a$, wherein R_a is an alkyl group and is represented by the bonding arrangement present in the group $-CH_2CH_2C(O)NHCH_3$. "Alkylcarbonylaminoalkyl" is intended to mean the radical $alkylNHC(O)-alkyl$ and is represented by the bonding arrangement present in the group
- 15 $-CH_2NHC(O)CH_3$. "Dialkylaminocarbonylalkyl" is intended to mean the radical $alkylC(O)NR_aR_b$, wherein R_a and R_b are each independently an alkyl group. "Aryloxy" is intended to mean the radical $-OR_a$, wherein R_a is an aryl group. "Heteroaryloxy" is intended to mean the radical $-OR_a$, wherein R_a is a heteroaryl group. "Heteroarythio" is intended to mean the radical $-SR_a$, wherein R_a is a heteroaryl group.

- 20 A "suitable nitrogen-protecting group" is a group that is stable to the reaction conditions used in this invention and that can be removed under conditions that do not induce racemization at the 3-amino or 2-hydroxyl centers of the dihydroxylated compounds prepared herein.

- The term "a leaving group" as used herein refers to any group that departs from a molecule in a substitution reaction by breakage of a bond. Examples of leaving groups include, but are not limited to, halides, aryl sulfonates, alkylsulfonates, and triflates.
- 25

- The alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl and heteroaryl groups and the substituents containing these groups, as defined hereinabove, may be optionally substituted by at least one substituent. The term "optionally substituted" is intended to expressly indicate that the specified group is unsubstituted or substituted by one or more suitable substituents. Various groups may be unsubstituted or substituted (i.e., they are optionally substituted) as indicated. The term
- 30 "substituent" or "suitable substituent" is intended to mean any suitable substituent that may be recognized or selected, such as through routine testing, by those skilled in the art.

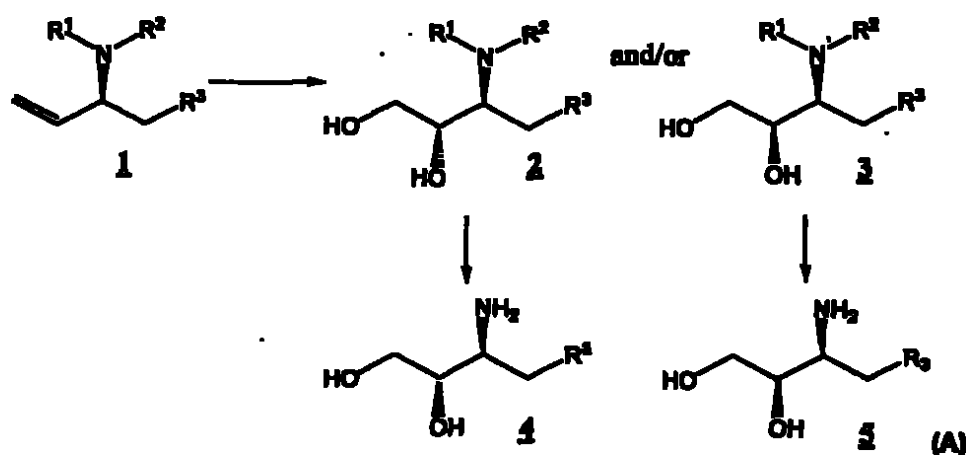
- The compounds of the present invention may have asymmetric carbon atoms. The carbon-carbon bonds in the compounds of the present invention may be depicted herein using
- 35 a solid line (——), a solid wedge (▴), or a dotted wedge (▴·····). The use of a solid line to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that all possible stereoisomers at that carbon atom are included. The use of either a solid or dotted wedge to

depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that only the stereoisomer shown is meant to be included. It is possible that compounds of the invention may contain more than one asymmetric carbon atom. In those compounds, the use of a solid line to depict bonds to asymmetric carbon atoms is meant to indicate that all possible stereoisomers are meant to be included. The use of a solid line to depict bonds to one or more asymmetric carbon atoms in a compound of the invention and the use of a solid or dotted wedge to depict bonds to other asymmetric carbon atoms in the same compound is meant to indicate that a mixture of diastereomers is present.

Other features and advantages of the invention will be apparent from the description that follows, which illustrate the invention and its preferred embodiments.

Detailed Description of the Invention and Preferred Embodiments

The method of this invention comprises treatment of an amino-butene with an osmium-containing oxidizing agent to provide the corresponding dihydroxyamino-butane, according to the following general scheme (Scheme A)



wherein:

- R¹ is a suitable nitrogen protecting group; and
- R² is H or
- R¹ together with R² form a suitable nitrogen protecting group; and
- R³ is thioalkyl or thioaryl.

When used in the preparation of nelfinavir, R³ is preferably an thioaryl group or a moiety that can be converted into an thioaryl group. More preferably, R³ is a thiophenyl group (-S-Ph), as the thiophenyl group is present in the nelfinavir free base compound.

In the processes described herein involving the imidoxy protection, e.g., phthalimide, succinimide or N-diformyl protection on the nitrogen, a high degree of stereoselection is obtained in the dihydroxylation step. If the phthalimamid protection group is removed and substituted with

other protection groups, e.g., carbamate, alkyl or amide, the high degree of stereoselection is not achieved. Thus, it is preferred to have imide-type protection on the nitrogen prior to dihydroxylation.

This invention also provides compounds that are useful in the method described herein
 5 having the formula 1, 2, 3, 4 and 5, described above.

Intermediate Compounds

Intermediate compounds in accordance with the invention include tautomeric and stereoisomeric forms of the compounds of Formula 1, which may be readily obtained using techniques known in the art. For example, optically active (R) and (S) isomers may be prepared
 10 via a stereospecific synthesis, e.g., using chiral synthons and chiral reagents, or racemic mixtures may be resolved using conventional techniques.

It is understood that while a compound may exhibit the phenomenon of tautomerism, the formula drawings within this specification expressly depict only one of the possible tautomeric forms. It is therefore to be understood that a formula is intended to represent any tautomeric form
 15 of the depicted compound and is not to be limited merely to a specific compound form depicted by the structural formula.

It is also understood that a compound of Formula 1 may exist as an "E" or "Z" configurational isomer, or a mixture of E and Z isomers. It is therefore to be understood that a formula is intended to represent any configurational form of the depicted compound and is not to
 20 be limited merely to a specific compound form depicted by the formula drawings.

Some of the inventive compounds may exist as single stereoisomers (i.e., essentially free of other stereoisomers), racemates, and/or mixtures of enantiomers and/or diastereomers. All such single stereoisomers, racemates and mixtures thereof are intended to be within the scope of the present invention. In one preferred embodiment, the inventive compounds that are optically
 25 active (i.e., enantiomerically or diastereomerically enriched, as described herein) are used in optically pure form.

Additionally, Formula 1 is intended to cover, where applicable, solvated as well as unsolvated forms of the compounds. Thus, each formula includes compounds having the indicated structure, including the hydrated as well as the non-hydrated forms.

Exemplary substituted aryle contain with one or more substituents, preferably one to three substituents, independently selected from halo, hydroxy, mercapto, thioether, nitro (NO₂), amino, aryloxy, halogen, hydroxyl, alkoxy, halo (C₁-C₄)alkyl, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, carboxyl, C₁-C₄ alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, amino, C₁-C₄alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino or a group of the formula -(CH₂)_a-R⁷ where a is 1, 2, 3 or 4; and R⁷ is hydroxy, C₁-C₄ alkoxy, carboxyl, C₁-C₄ alkoxycarbonyl, amino, carbamoyl, C₁-C₄ alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, aryl, saturated or partially saturated heterocycles, acyl, morpholino(C₁-C₄)alkoxy carbonyl and pyridyl (C₁-C₄)alkoxycarbonyl.
 35

Exemplary substituted alkyls contain one or more substituents selected from aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, nitro, amino, cyano, halo, hydroxyl, alkoxy, aryloxy, heterocycloalkoxy, heteroaryloxy, alkylcarbonyl, alkylloxycarbonyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyl, arylcarbonyloxy, aryloxycarbonyl, heteroarylcabonyl, heteroarylcabonyloxy, heteroaryloxycarbonyl, heterocycloalkylcarbonyl, heterocycloalkylcarbonyloxy, heterocycloalkyloxycarbonyl, alkylamino, arylamino, heterocycloalkylamino, heteroarylamino, dialkylamino, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, heterocycloalkylaminocarbonyl, heteroarylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, mercapto, alkylthio, arylthio and heteroarylthio. Exemplary substituted alkyl groups include lower alkylmercaptoalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, nitroalkyl, aminoalkyl, aryloxyalkyl, acyl, halo(C₁-C₄)alkyl, hydroxy (C₁-C₄)alkyl, C₁-C₄ alkylthio(C₁-C₄)alkyl, heteroaryl(C₁-C₄)alkyl, heterocycloalkyl(C₁-C₄)alkyl and aryl(C₁-C₄)alkyl groups, such as chloromethyl, 2-bromoethyl, 1-chloroisopropyl, 3-fluoropropyl, 2,3-dibromobutyl, 3-chloroisobutyl, iodo-4-butyl, trifluoromethyl, hydroxymethyl, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxyisopropyl, 4-hydroxybutyl, methylthiomethyl, ethylthiomethyl, propylthiopropyl, sec-butylthiomethyl, pyrrolymethyl, quinolinymethyl, 1-indolylethyl, 2-furylethyl, 3-thien-2-ylpropyl, 1-imidazolylisopropyl, 4-thiazolylbutyl, phenylmethyl, 2-phenylethyl, 3-naphthyl-propyl, 1-naphthylisopropyl, 4-phenylbutyl and the like.

If an inventive compound is a base, a desired salt may be prepared by any suitable method known in the art, including treatment of the free base with an inorganic acid, such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like, or with an organic acid, such as acetic acid, maleic acid, succinic acid, mandelic acid, fumaric acid, malonic acid, pyruvic acid, oxalic acid, glycolic acid, salicylic acid, pyranosidyl acid, such as glucuronic acid or galacturonic acid, alpha-hydroxy acid, such as citric acid or tartaric acid, amino acid, such as aspartic acid or glutamic acid, aromatic acid, such as benzoic acid or cinnamic acid, sulfonic acid, such as p-toluenesulfonic acid or ethanesulfonic acid, or the like.

If an inventive compound is an acid, a desired salt may be prepared by any suitable method known to the art, including treatment of the free acid with an inorganic or organic base, such as an amine (primary, secondary, or tertiary); an alkali metal or alkaline earth metal hydroxide; or the like. Illustrative examples of suitable salts include organic salts derived from amino acids such as glycine and arginine; ammonium; primary, secondary, and tertiary amines; and cyclic amines, such as piperidine, morpholine, and piperazine; as well as inorganic salts derived from sodium, calcium, potassium, magnesium, manganese, iron, copper, zinc, aluminum, and lithium.

All compounds of this invention contain at least one chiral center and may exist as single stereoisomers, and/or mixtures of enantiomers and/or diastereomers. All such stereoisomers, diastereomers and mixtures thereof are intended to be encompassed within the scope of the present invention. Where the stereochemistry of the chiral carbons present in the chemical

structures illustrated herein is not specified, the chemical structure is intended to encompass compounds containing either stereoisomer of each chiral carbon.

When used to describe a particular compound, the term "optically active" is used herein to indicate that the compound is enantiomerically or diastereomerically enriched. Compounds that are enantiomerically enriched contain greater than 50% of a single stereoisomer, and preferably contain greater than 75% of a single stereoisomer. Compounds that are diastereomerically enriched contain greater than 50% of a single stereoisomer of each chiral carbon center present in the diastereomer, and preferably contain greater than 75% of a single stereoisomer of each chiral carbon present in the diastereomer. Preferably, however, the compounds are present in optically pure form.

When used to describe a particular compound, the term "optically pure" is used herein to indicate that the compound is substantially enantiomerically or diastereomerically pure. Compounds that are substantially enantiomerically pure contain at least 90% of a single isomer and preferably contain at least 95% of a single isomer. Compounds that are substantially diastereomerically pure contain at least 90% of a single isomer of each chiral carbon center present in the diastereomer, and preferably contain at least 95% of a single isomer of each chiral carbon. More preferably, the optically pure compounds in this invention contain at least 97.5% of a single isomer and most preferably contain at least 99% of a single isomer. Compounds identified herein as single stereoisomers are meant to describe compounds that are present in a form that contains at least 90% of a single isomer.

The dihydroxylation reaction in the method of this invention may be conducted using stoichiometric or catalytic amounts of the osmium-containing oxidizing agent. If catalytic amounts of the oxidizing agent are used, the dihydroxylation may be conducted in the presence of stoichiometric amounts of a second oxidizing agent that serves as an osmium re-oxidizing agent. If a stoichiometric amount of the oxidizing agent is used, the oxidizing reagent is used in an amount that is equi-molar to the amount of butene present in the reaction mixture. If a catalytic amount of the oxidizing agent is used, the oxidizing reagent is used in an amount that is about 1% to about 15% of the molar amount of butene present in the reaction mixture.

Preferably the dihydroxylation is conducted using catalytic amounts of the osmium-containing oxidizing agent in combination with potassium ferricyanide. A particularly useful osmium oxidizing agent combination is $K_2OsO_4(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ and $CH_3SO_2NH_2$, which may be used in the presence of DHQD₂PHAL as a chiral auxiliary reagent.

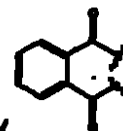
Preferably, the amino-moety of the amino-butene is protected with a protecting group prior to treatment with the oxidizing agent. In formula 1, above, R^1 and/or R^2 represent a suitable nitrogen protecting group. Thus, for example referring to scheme A herein, compounds 2 and 3 are the dihydroxylated forms of compound 1. Suitable nitrogen protection groups R^1 and/or R^2 are those that when removed to form compounds 4 and/or 5 do not induce racemization. The

- 17 -

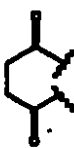
nitrogen-protecting group may be removed at a suitable point in the reaction sequence of the method to provide a desired intermediate or target compound. Suitable nitrogen-protecting groups and the methods for protecting and de-protecting an amino moiety are known to those skilled in the art; examples of which may be found in T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3rd Ed.), John Wiley & Sons, NY (1999), which is incorporated herein by reference in its entirety. In some instances, a nitrogen-protecting group may be specifically selected to be reactive under the reaction conditions used in the methods of this invention. Under these circumstances, the reaction conditions convert the selected protecting group into a substituent that is either useful as an intermediate compound in this invention or is a desired amino-substituent in a target compound.

Generally, the nitrogen protecting groups may be selected from the moieties wherein R^1 is alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, arylalkylcarbonyl, arylalkoxy carbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl or arylalkyl and R^2 is H. Exemplary suitable nitrogen protecting groups include those moieties wherein R^1 is benzyloxy carbonyl, benzylcarbonyl, t-butylcarbonyl, t-butyl oxy carbonyl, allyl, benzyl or substituted benzyl groups (e.g., 4-methoxybenzyl) and R^2 is H. In especially preferred embodiments, R^1 is selected from arylalkoxy carbonyl (e.g., benzyloxy carbonyl) or arylalkyl (e.g., benzyl) and R^2 is H. In other preferred embodiments, R^1

and R^2 together with the nitrogen to which they are bound form a phthalimido(



) or

succinimido () moiety.

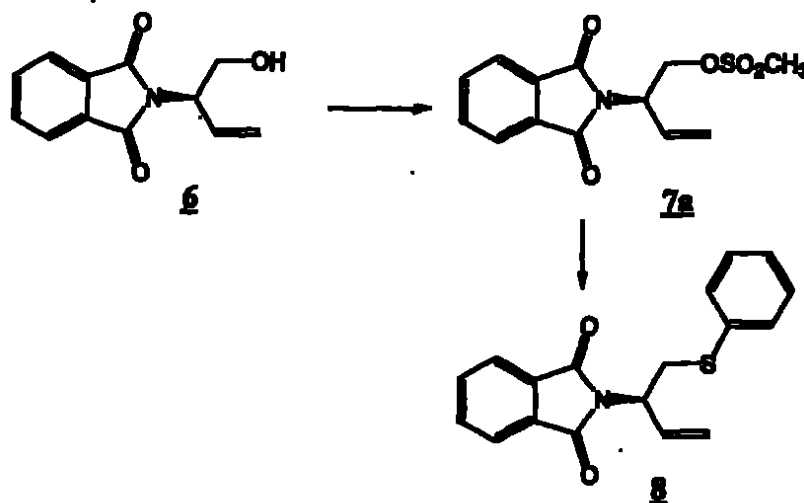
As indicated above, the dihydroxylation reaction in the method of this invention preferably occurs stereoselectively, wherein one of the possible diastereomeric products is formed in preference to the other. Thus, the dihydroxybutane product obtained in the method of this invention is a mixture of both R and S isomers, wherein the two isomers are present in unequal concentrations. The amino-butene used herein is substantially enantiomerically pure (containing at least 95% of a single enantiomer). Accordingly, the resulting amino-butane diol product is obtained as a mixture of diastereomers, wherein the diastereomeric excess is constant with the enantiomeric purity of the product. Preferably, the diastereomeric ratio should reflect the enantiomeric integrity of the product. Optionally, the diastereomers may be separated using conventional procedures to obtain a diastereomerically pure product. Exemplary methods that may be useful for the separation of diastereomers prepared by the method of this invention include chromatography and crystallization/re-crystallization. Other useful methods may be found in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions," J. Jacques et al., 1981, John Wiley and Sons,

25
New York, NY, the disclosure of which is incorporated herein by reference. The stereoselectivity of the dihydroxylation reaction is achieved by conducting the reaction in the presence of a chiral auxiliary reagent. As used herein the term "chiral auxiliary reagent" refers to an optically active compound that is stable to the dihydroxylation reaction conditions used herein and is capable of
5 influencing the stereochemical outcome of the dihydroxylation reaction. Advantageously, the dihydroxylation reaction may be conducted using a quinine or quinidine alkaloid as chiral auxiliary reagent to form, stereoselectively, 1,2(R)-dihydroxy-3(R)-amino-butan-3-ol or 1,2(S)-dihydroxy-3(R)-amino-butan-3-ol. Examples of chiral auxiliary reagents that may be useful in the dihydroxylation reaction of this invention include dihydroquinidine 1,4-phthalazinediyl diether ((DHQD)₂PHAL),
10 hydroquinone 2,6-diphenyl-4,6-pyrimidinediyl diether, (DHQ)₂PYR, hydroquinone anthraquinone-1,4-diyl diether (DHQ)₂AQN and the optically active reagents disclosed in WO 93/07142, the disclosure of which is incorporated herein by reference. Particularly useful chiral auxiliary reagents include: (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, and (DHQ)₂AQN. Generally, the dihydroxylation reaction is conducted using the chiral auxiliary reagent in an amount that is about 1 % to about 6
15 % of the molar amount of butene present in the reaction mixture.

Generally, the dihydroxylation reaction may be conducted in polar solvents or mixtures of polar solvents and organic solvents or mixtures of organic solvents and water. Preferably, the reaction may be conducted in polar protic solvents. Useful solvents include t-butanol, acetone, t-butanol/water and acetone/water. The dihydroxylation reaction may be conducted at any suitable
20 temperature. Generally, the reaction may be conducted at temperatures from about 0°C to about room temperature.

In one embodiment of this invention, a protected (R)-amino-butane is stereoselectively converted into an amino-hydroxy butanol using DHQD₂PHAL as the chiral auxiliary reagent. A useful starting material for this process is the commercially available (from NSC Technologies, Mt. Prospect, Illinois) phthalimide of 3(R)-amino-4-hydroxy-1-butane. This material contains a 4-hydroxyl group that is a useful precursor in the preparation of nelfinavir, wherein the 4-hydroxyl moiety may be converted into a thiophenyl substituent that will be useful for the preparation of nelfinavir. This conversion process may be accomplished by first transforming the hydroxyl group into a leaving group, then replacing the leaving group with a thiophenyl group. Substitution
25 processes of this type are well studied and may be accomplished using any of a variety of transformations. Leaving groups refer to any group that departs from a molecule in a substitution reaction by breakage of a bond, and include, but are not limited to, halides, aryl sulfonates, alkylsulfonates, and triflates. For example, the hydroxyl group may be converted into a halo moiety, a mesylate (-OSO₂CH₃), a triflate (-OSO₂CF₃), a tosylate (-OSO₂(p-tolyl)) or other
30 commonly recognized leaving groups that may be replaced by a nucleophilic reagent. The nucleophilic reagent may be in any form, for example, a reagent containing a nucleophilic moiety, particularly, a thiophenoxide moiety (e.g., Ph-SK⁺), or an organometallic reagent.

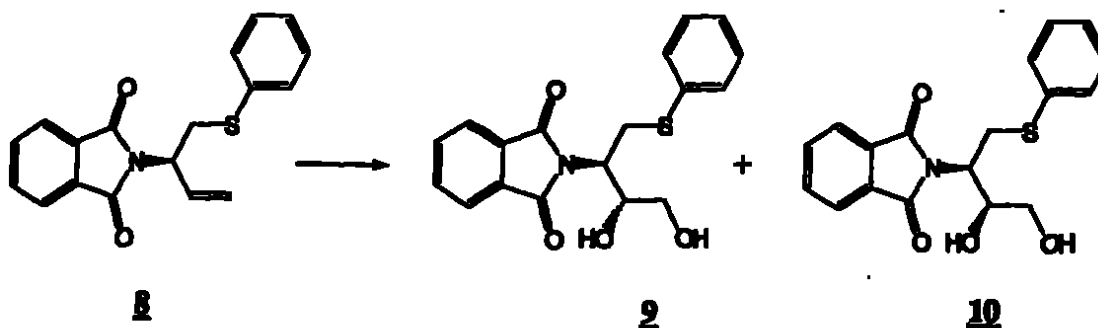
This embodiment of the method of this invention is exemplified by the conversion of the 3(R)-phthalimido-4-hydroxy-1-butene **6** to the 3(R)-phthalimido-4-thiophenyl-butane **8** as illustrated below:



5

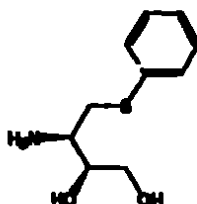
In this method, the hydroxy-butene **6** is first converted to a butene-mesyate **7a** by treatment with methane sulfonyl chloride, under conventional conditions (e.g., in the presence of an amine base, e.g., triethyl amine or diisopropyl ethylamine, in a polar aprotic solvent, e.g., N,N-dimethyl formamide, N,N-dimethylacetamide, methyl-t-butyl ether, or tetrahydrofuran). One skilled in the art will recognize that the chemical transformations in the methods of this invention may be performed using any pharmaceutically acceptable solvent that is compatible with the intermediate substrates and the transformation conducted. The resulting mesyate may then be treated with thiophenoxide (formed *in situ* using thiophenol and a non-nucleophilic base, e.g., diisopropyl ethylamine, potassium carbonate, and the like) in a polar aprotic solvent, to form the thiophenyl-butene compound **8**. Stereoselective dihydroxylation of compound **8** can be conducted using the osmium-containing oxidizing reagent combination of K₂OsO₂(OH)₄/K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, NaHCO₃, and CH₃SO₂NH₂ in the presence of DHQD₂PHAL as the chiral auxiliary reagent, to provide the 1,2(R)-dihydroxy-3(R)-phthalimido-4-(phenylthio)-butane **9** and 1,2(S)-dihydroxy-3(R)-phthalimido-4-(phenylthio)-butane **10** in a 13:1 ratio.

20



- 20 -

Removal of the phthalimide amino-protecting group may be conducted using any conventional method that does not induce racemization at the 3-amino or 2-hydroxyl centers of the butane compound. General methods for removing protecting groups are described in Greene and Wuts, *supra*. For example, treatment with methylamine converts phthalimide 9 to dihydroxy-amino-butane 11.



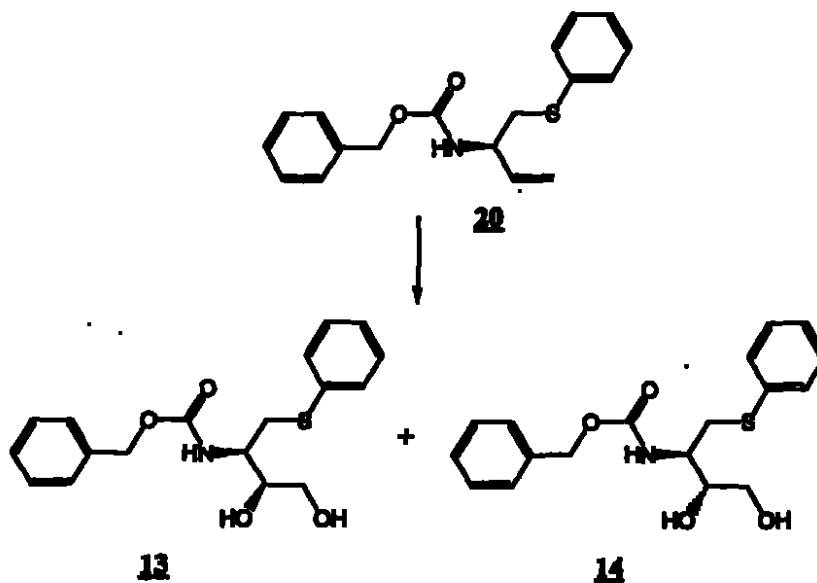
11

This compound may be subsequently derivatized and transformed into other intermediate compounds useful for the preparation of nelfinavir or nelfinavir mesylate.

One skilled in the art will recognize that the stereoisomer that is stereoselectively formed by the dihydroxylation method of this invention may be changed by using a different chiral auxiliary reagent. One skilled in the art will also recognize that stereoselective dihydroxylation of 3(R)-amino-butenes containing different nitrogen-protecting groups and/or different butene substituents, in the presence of different auxiliary reagents, may produce mixtures of 1,2(R)-dihydroxy-3(R)-amino-butenes and 1,2(S)-dihydroxy-3(R)-amino-butenes in different ratios. That is, the stereoselectivity of the dihydroxylation reaction may vary depending on the specific substrate and the specific chiral auxiliary reagent used in the reaction (e.g. using different quinine or quinidine alkaloid chiral auxiliary reagents). However, based on the teachings herein and through routine experimentation (e.g., preparing compounds having different nitrogen protecting groups or compounds having different substituents and conducting the dihydroxylation reaction using different chiral auxiliary reagents), one skilled in the art will be able to select a chiral auxiliary reagent that stereoselectively provides the desired stereoisomer of a specific amino-butane.

For example, the dihydroxylation of 3(R)-amino-butenes may be conducted to stereoselectively provide 1,2(S)-dihydroxy-3(R)-amino-4-(phenylthio)-butane, using a chiral auxiliary reagent other than DHQD₂PHAL and optionally, using an amino-butane having a nitrogen-protecting group different from the phthalimide, illustrated above. The nitrogen protecting groups may be exchanged, if desired, by converting the phthalimide-protected 3(R)-amino-4-thiophenyl-1-butene 8, prepared as described above, to a Cbz-protected 3(R)-amino-4-thiophenyl-1-butene prior to dihydroxylation. Specifically, Cbz-protected 3(R)-amino-4-thiophenyl-1-butene 20 may be prepared from the phthalimide-protected 3(R)-amino-4-thiophenyl-1-butene 8, above, by a two-step process wherein the phthalimide is removed using conventional

procedures (i.e., by treatment with ethanolamine) to give 3-amino-4-thiophenyl-1-butene, followed by treatment with carbobenzyloxy chloride (Cbz-Cl) under conventional conditions (e.g., in the presence of base). Stereoselective dihydroxylation of Cbz-3(R)-amino-4-thiophenyl-1-butene 20 may be conducted using the osmium-containing oxidizing reagent combination of $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ and $CH_3SO_2NH_2$ in the presence of quinuclidine as the chiral auxiliary reagent, to provide the 1,2(S)-dihydroxy-3(R)-Cbz-4-(phenylthio)-butane 13 and 1,2(R)-dihydroxy-3(R)-Cbz-4-(phenylthio)-butane 14, in a 4:1 ratio.

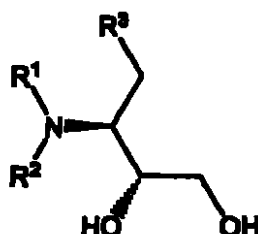


Advantageously, the 2-hydroxyl moiety of the major dihydroxybutane 13 possesses the same absolute configuration as the hydroxyl moiety in nelfinavir. Accordingly, this material is also useful for the preparation of nelfinavir or nelfinavir mesylate.

The rate of dihydroxylation of the amino-butenes described herein may be accelerated by the addition of alkylamines. For example, it has been discovered that use of DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) accelerates the rate of dihydroxylation. Moreover, it has been discovered that complex alkyl amines, such as DABCO may be used as chiral auxiliary reagents in the method of this invention. For example, dihydroxylation of the Cbz-amino-butene 20 using $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ and $CH_3SO_2NH_2$ in the presence of DABCO, as the chiral auxiliary reagent, provided a 30% yield of the 1,2(S)-dihydroxy-3(R)-Cbz-4-(phenylthio)-butane 13 and 1,2(R)-dihydroxy-3(R)-Cbz-4-(phenylthio)-butane 14 in a ratio of about 2:1. Generally, acceleration of the dihydroxylation reaction may be achieved by using DABCO in an amount that is about 10 % about 100 % of the molar amount of butene present in the reaction mixture. When used as a chiral auxiliary reagent, DABCO may be used in amounts that are the same as that of the other chiral auxiliary reagents, described above.

- 22 -

Accordingly, a compound of formula 1 is stereoselectively converted to a compound of formula 2:

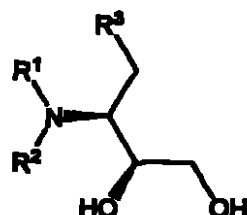


6

2

by treating the compound of formula 1 with an osmium-containing oxidizing reagent combination of $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ and $CH_3SO_2NH_2$ in the presence of DHQD₂PHAL as a chiral auxiliary reagent to provide the compound represented by formula 2.

The compound of formula 1 may also be stereoselectively converted to a compound of formula 3:

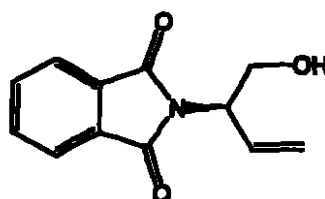


3

15 by treating a compound of formula 1 with an osmium-containing oxidizing reagent combination of $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ and $CH_3SO_2NH_2$ in the presence of DHQD₂PHAL as a chiral auxiliary reagent to provide the compound represented by formula 3.

The compound of formula 2 may also be converted to a compound of formula 4, while the compound of formula 3 may be converted to a compound of formula 5 by removing the nitrogen protection group without inducing racemization to provide the compounds represented by formula 4 or 5, respectively.

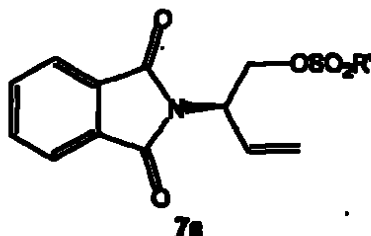
The compound of formula 6:



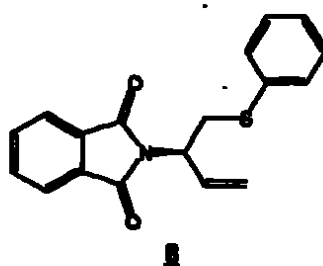
6

25

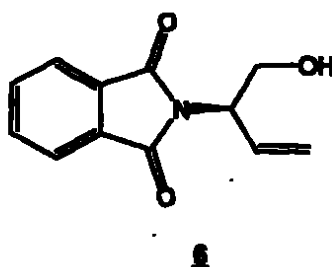
is converted to a compound of formula 8, by treating a compound of formula 6 with methane sulfonyl chloride in the presence of an amine base in a polar aprotic solvent to provide butene-mesylate 7a; and



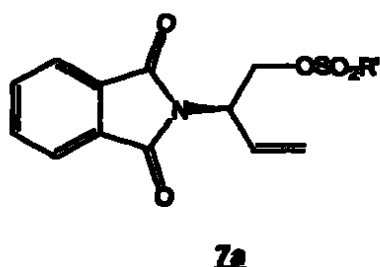
treating butene-mesylate 7a with thiophenoxide, wherein the thiophenoxide is formed in situ using thiophenol and a non-nucleophilic base in a polar aprotic solvent, to provide thiophenyl-butene 8



in particular, the compound of formula 6:

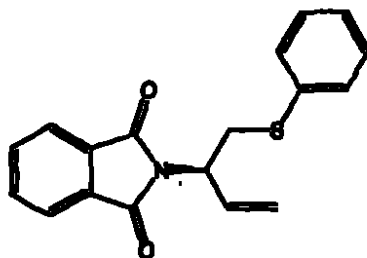


is converted to a compound of formula 7a:



wherein R' is alkyl or aryl, preferably, methyl, trifluoromethyl or p-tolyl, and converting the compound of formula 7a, to a compound of formula 8 by treating the compound of formula 6 or 7a with an osmium-containing oxidizing reagent combination of $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 ,

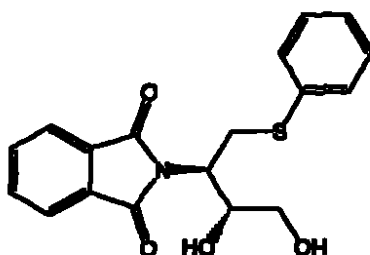
NaHCO₃ and CH₃SO₂NH₂ in the presence of DHQD₂PHAL as a chiral auxiliary reagent to provide the compound represented by formula 7a or 8, respectively.



5

8

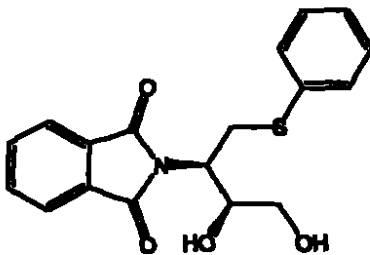
In turn, the compound of formula 8 is stereoselectively converted to the compound of formula 9:



10

9

or to a compound of formula 10:



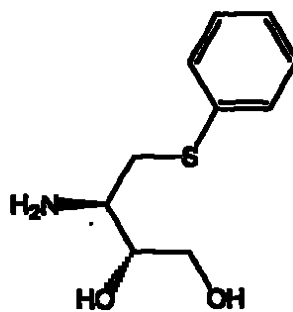
15

10

or a mixture thereof, by treating a compound of formula 8 with an osmium-containing oxidizing reagent combination of K₂OsO₂(OH)₄/K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, NaHCO₃ and CH₃SO₂NH₂ in the presence of DHQD₂PHAL as a chiral auxiliary reagent to provide the compound represented by formula 9 or 10.

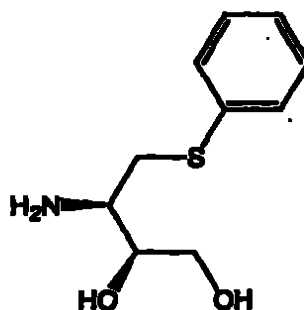
20

Alternatively, the compound of formula 9 is converted to the compound of formula 11:



11

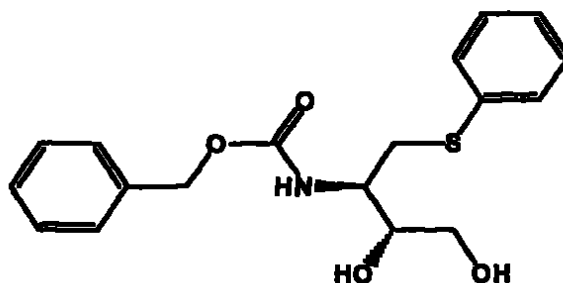
5 and/or the compound of formula 10 is converted to the compound of formula 12:



12

10 by treating the respective starting compounds with a reagent that de-protects the nitrogen protection group to provide the compound represented by formula 11 or 12, respectively, without inducing racemization.

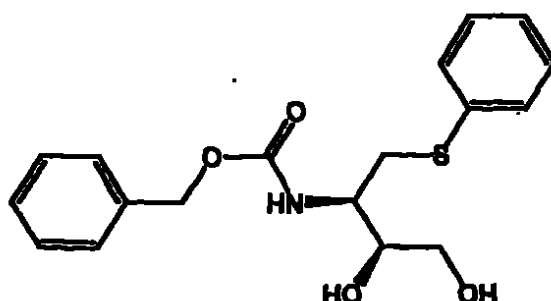
Further, a compound of formula 9 is converted to a compound of formula 14:



14

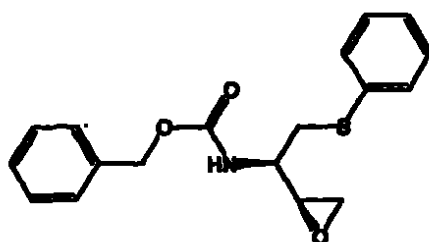
and/or a compound of formula 11 is converted to a compound of formula 14 by treating the respective starting materials with reagents that will open the bicyclic ring of the nitrogen protecting group, e.g., the compound 9 to 14 conversion, or add a nitrogen protecting group in a single step, e.g., converting compound 11 to 14. In similar fashion to the formula 9 to 14 conversion, a compound of formula 10 is converted to a compound of formula 13

- 26 -

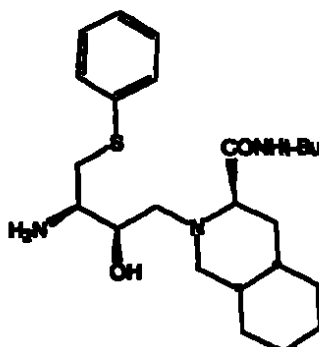
**13**

5 by deprotecting the nitrogen followed by benzocarbamate formation. A compound of formula 12 is converted to a compound of formula 13 by treating the respective starting compound by using the carbamate formation step described above.

The invention also includes the method of converting a compound of formula 14 to a compound of formula 15:

**15**

10 by treating the compound of formula 14 with methoxyphenyl sulfonyl chloride and an amine base solvent followed by treatment with an aqueous base to yield the compound of formula 15. The compound of formula 15 is further converted to a compound of formula 16

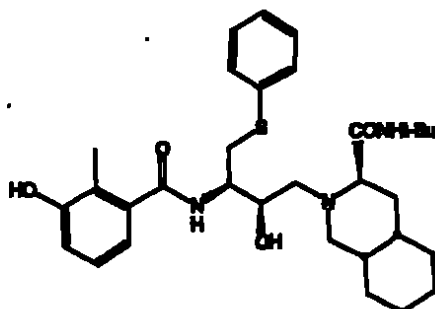
**16**

20 by heating a solution comprising (2S, 3R)-3-benzoyloxycarbonylamino-4-phenylthio-1-butaneoxide 15 and (3S, 4aS, 8aS)-decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid 1-butylamide in isopropyl alcohol; adding an aqueous solution of 2N potassium hydroxide; adding toluene and washing with water and 1N hydrochloric acid; extracting and combining the aqueous layers;

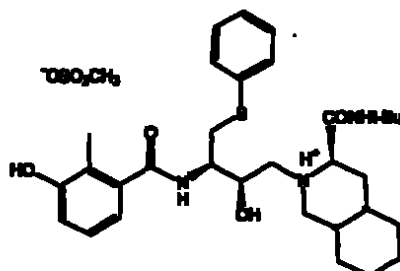
- 27 -

and drying the extracted product to provide (3S, 4aS, 8aS)-2-((2R, 3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylthiobutyl)-decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid t-butylamide 16.

The compound of formula 16 is then converted to nelfinavir and/or nelfinavir mesylate, compounds having the formula 17 and 18, respectively,



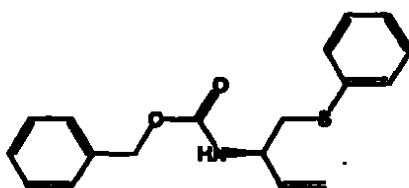
17



18

according to the methods described in WO 97/11937 and WO 97/11938, which are incorporated herein by reference.

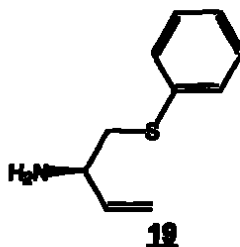
The compound of formula 8 is alternatively converted to a compound of formula 20:



20

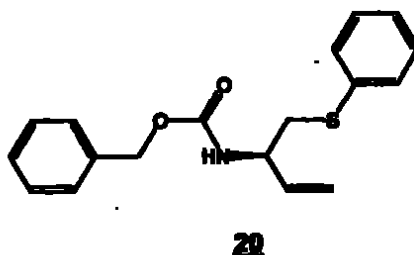
by first converting the compound of formula 8 to a compound of formula 19:

- 28 -

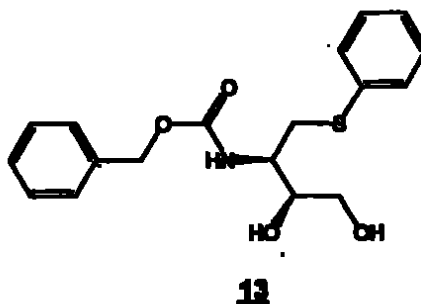


and then converting the compound of formula 19 to a compound of formula 20 by adding different protection groups as described herein. The compound of formula 8 is a preferred substrate for adding different protection groups as it provides high stereoselection in the subsequent dihydroxylation step.

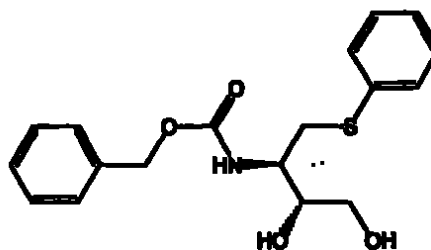
The compound of formula 20



is also stereoselectively converted to a compound of formula 13:

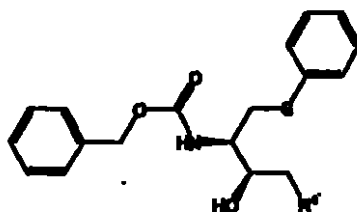


or to a compound of formula 14:



or a mixture thereof, by treating the respective starting compounds with an osmium-containing oxidizing reagent combination of $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ and $CH_3SO_2NH_2$ in the presence of DHQD₂PHAL as a chiral auxiliary reagent to provide the compound represented by formula 13 or 14, respectively.

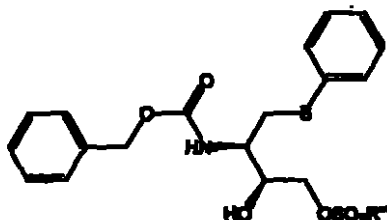
In similar fashion, a compound of formula 13 is converted to a compound of formula 21:



21

- 5 wherein R^4 is a leaving group as defined herein. In particular, the compound of formula 21a is formed by reacting the compound of formula 13 with p-toluenesulfonyl chloride (tosyl chloride) and a base, such as triethylamine, in methylene chloride. Preferably R^4 is chloro, bromo, $-\text{OSO}_2\text{R}'$, wherein R' is alkyl or aryl, preferably, methyl, trifluoromethyl or p-tolyl.

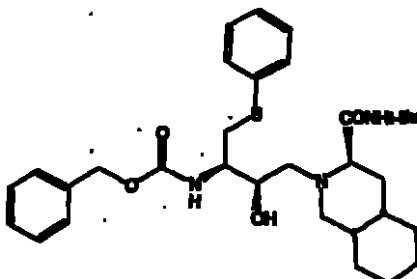
The compound of formula 20 is converted to a compound of formula 21a:



21a

10

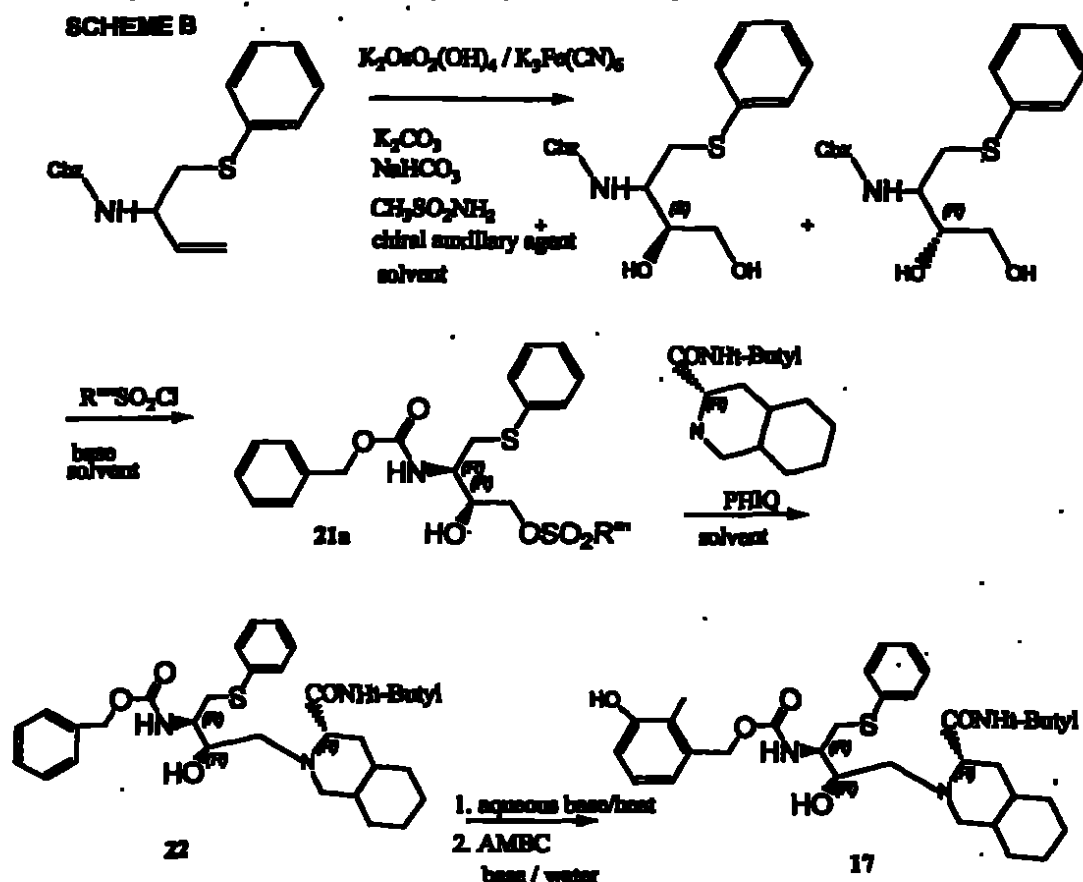
wherein R'' is alkyl or aryl, and preferably, methyl, trifluoromethyl or p-tolyl, and converting the compound of formula 21a to a compound of formula 22:



22

15

by treating the respective starting compounds with an osmium-containing oxidizing reagent combination of $K_2OsO_4(OH)_4$ / $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ and $CH_3SO_2NH_2$ in the presence of DHQD₂PHAL as a chiral auxiliary reagent to provide the compound represented by formula 21a or 22, respectively. The reaction may take place according to the following scheme (Scheme B).



6

Formation of the compound of formula 22 may be achieved by treatment of a compound of formula 21a with PHIQ (3S, 4aR, 8aR, 3-N-t-butyl carboxamido-decahydroisoquinoline). Removal of the benzylloxycarbonyl nitrogen protecting group from compound 22, under conventional conditions (provided that the selected conditions do not induce racemization of the stereocenters), provides the compound of formula 16, which may be converted to neftinavir and neftinavir mesylate, as described above.

10

Examples

The structures of the compounds of the following examples were confirmed by one or more of the following: proton magnetic resonance spectroscopy, infrared spectroscopy, elemental microanalysis and melting point. Proton magnetic resonance (^1H NMR) spectra were determined using either a Varian UNITYplus 300 or a General Electric QE-300 spectrometer operating at a

15

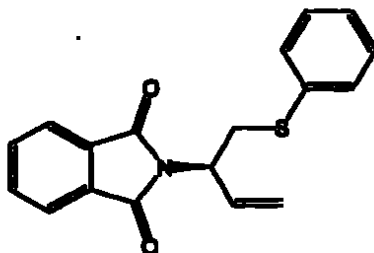
- 31 -

field strength of 300 megahertz (MHz). Chemical shifts are reported in parts per million (ppm, δ) downfield from an internal tetramethylsilane standard. Alternatively, ^1H NMR spectra were referenced to residual protic solvent signals as follows: $\text{CHCl}_3 = 7.26$ ppm; DMSO = 2.49 ppm, $\text{C}_6\text{HD}_5 = 7.15$ ppm. Peak multiplicities are designated as follows: s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublets; t, triplet; q, quartet; br, broad resonance; m, multiplet. Coupling constants are given in Hertz. Infrared absorption (IR) spectra were obtained using a Perkin-Elmer 1600 series FTIR spectrometer. Elemental microanalyses were performed by Atlantic Microlab Inc., Norcross, GA. Melting points were determined on a Mel-Temp apparatus and are uncorrected. All reactions were conducted in septum-sealed flasks under a slight positive pressure of argon unless otherwise noted. All commercial reagents were used as received from their respective suppliers with the following exceptions. Tetrahydrofuran (THF) was distilled from sodium-benzophenone ketyl prior to use. Dichloromethane (CH_2Cl_2) was distilled from calcium hydride prior to use.

Abbreviations used herein include: Et_2O (diethyl ether), DMF (N,N-dimethylformamide), DMSO (dimethylsulfoxide), MTBE (tert-butyl methyl ether), CH_3OH (methanol), EtOH (ethanol), EtOAc (ethyl acetate), DME (ethylene glycol dimethyl ether) Ac (acetyl), Me (methyl), Ph (phenyl), Tr (triphenylmethyl), Ts (tosylate), Cbz (benzyloxycarbonyl), Boc (tert-butoxycarbonyl), TFA (trifluoroacetic acid), DIEA (N,N-diisopropylethylamine), TMEDA (N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine), AcOH (acetic acid), Ac_2O (acetic anhydride), NMM (4-methylmorpholine), DCC (dicyclohexyl-carbodiimide), DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone), DMAP (4-dimethylaminopyridine), DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene), DMAC (N,N-dimethylacetamide), PNB (p-nitrobenzoyl), and PHIQ (3S, 4aR, 8aR, 3-N-(4-butyl carboxamidodecahydroisoquinoline).

Specific examples of various compounds according to the invention may be advantageously prepared as set out in the Examples below. These examples and the compounds contained therein are not meant to limit the scope of the present invention in any way.

EXAMPLE 1: Preparation of 3-phthalimido 4-thiophenylbutene 8



8

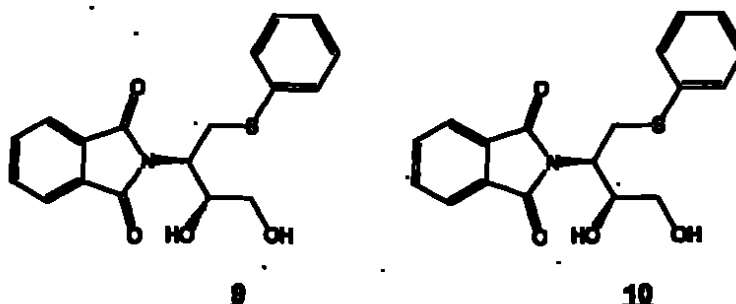
A solution of methanesulfonyl chloride (1.2 mol, 1.2 equiv, 137.5 g, 93 ml) in 150 ml of ethyl acetate was added to an ice-cooled (0°C) solution of phthalimido-alcohol 6 (217.2g, 1.0 mol,

- 32 -

available from NSC Technologies, Mt. Prospect, IL) and triethylamine (1.3 mol, 1.3 equiv, 131 g and 181 ml) in 800 ml of ethyl acetate at a rate sufficient to maintain the temperature of the resulting reaction mixture below 20°C. At the end of the addition, the mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 3 hours. HPLC analysis showed no starting material. Water (500 ml) was added and the resulting mixture was stirred for 16 minutes, after which the aqueous phase was removed. This extraction process was repeated twice using 500 ml water, followed by extraction with 500 ml brine. The bulk of the ethyl acetate was removed by distillation under vacuum at 36°C - 45°C (pot temperature at 50°C - 70°C) over a 2 hour period. DMF (1 L) was added and distillation of the ethyl acetate was continued under vacuum at 75°C for 1 hour. After the resulting mixture was cooled to ambient temperature, thiophenol (2.0 mol, 2.0 equiv, 221 g, 206 ml) and diisopropyl ethylamine (2.0 mol, 2.0 equiv, 256.6 g, 350 ml) were added and the resulting mixture was heated to 85°C (internal temperature). HPLC analysis indicated that < 1% starting mesylate remained after 22 hours (¹H NMR analysis indicated 1-3% mesylate), ¹H NMR of mesylate 7a: (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 6.12 (ddd, J = 7, 10, 18 Hz, 1H), 5.40 (overlapping m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.88 (dd, J = 10, 10 Hz), 4.60 (dd, J = 5, 10 Hz), 2.98 (s, 3H). The reaction mixture was cooled to ambient temperature and allowed to stand for 28 hours.

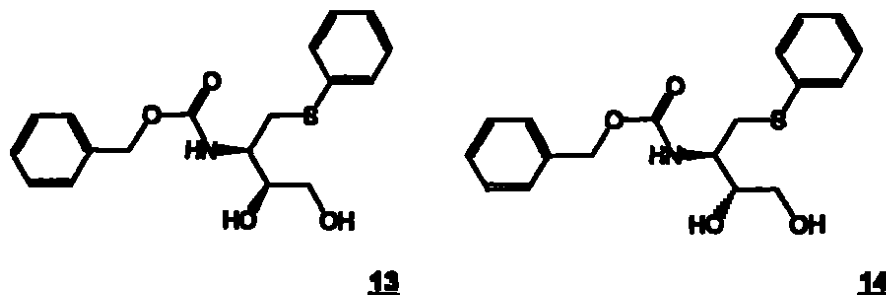
The mixture was poured into 2 L of MTBE and washed successively with 1 L portions of 1 N HCl (2x), aq. saturated NaHCO₃ (1x) and brine (1x). The resulting organic phase was dried with Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was distilled at atmospheric pressure to remove the MTBE until the pot temperature reached 95°C. Distillation was stopped and the mixture was cooled to ambient temperature. The resulting solution was diluted with hexanes (1 L) then stirred. Seed crystals were added to the stirred mixture. After 10 minutes, a light orange precipitate formed. After stirring for an additional 2 hours, the solids were allowed to settle and the hexanes were decanted off. The resulting slurry was diluted with fresh hexanes (500 ml) and stirred for 30 minutes. The mixture was filtered and the light orange solid was washed with 1 L of hexanes and dried under vacuum to yield 231.9 g (75%) of 8, as an easily filterable light orange solid. The compound of formula 8 was obtained in enantiomerically pure form, as defined herein. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (m 2H), 7.89 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7, 7 Hz, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.20, (ddd, J = 7, 10, 17 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 10, 14 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 5, 14 Hz, 1H).

EXAMPLE 2: Preparation of 1,2(R)-dihydroxy-3(R)-phthalimido-4-(phenylthio)-butane (9) and 1,2(S)-dihydroxy-3(R)-phthalimido-4-(phenylthio)-butane (10)



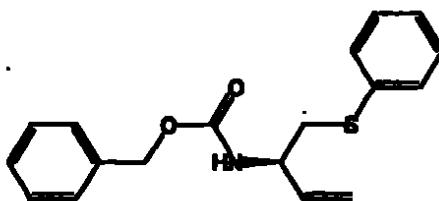
Into a 2 L Erlenmeyer flask was placed potassium ferricyanide (197.6 g, 0.60 mol, 3.0 equiv), potassium osmate (0.366 g, 0.001 mol, 0.005 equiv), sodium bicarbonate (50.4 g, 0.60 mol, 3.0 equiv), potassium carbonate (82.9 g, 0.60 mol, 3.0 equiv), methanesulfonamide (22.8 g, 0.24 mol, 1.2 equiv) and DHQD₂PHAL (1.55 g, 0.002 mol, 0.01 equiv). This mixture was dissolved in 900 ml of t-butanol/water (1 : 1 v/v) and cooled to 0°C-5°C. Compound 8 (61.84 g, 0.20 mol, 1.0 equiv) was added as a solid in one portion. The mixture was stirred vigorously for 18 hours and quenched with 30 g of sodium bisulfite. Water (800 ml) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate (800 ml x 2 and 300 ml x 2). The combined ethyl acetate extracts were washed successively with 1N NaOH (1 L x 1), 1N HCl (500 ml x 1) and brine (1 L x 1), dried with sodium sulfate and concentrated under vacuum to provide 61.7 g of a mixture of diols 9 and 10 as a gold oil, which slowly solidified on standing. The yield was approximately 90%. ¹H NMR analysis indicated that the product was a 13:1 mixture of diol stereoisomers 9 and 10, which was used without further purification. ¹H NMR of Compound 9: (300 MHz, CDCl₃) 5.74 - 7.1 (overlapping m, 10H), 5.30 (br s, 1H), 5.09 (br s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.52 (overlapping m, 2H), 3.15 (overlapping m, 2H), 2.30 (br, 2H).

EXAMPLE 3: Preparation of 1,2(S)-dihydroxy-3(R)-Cbz-4-(phenylthio)-butane (13) and 1,2(R)-dihydroxy-3(R)-Cbz-4-(phenylthio)-butane (14)



The mixture of diols 8 and 10 (6.62 g, 19.3 mmol), obtained in Example 2, was suspended in 25 ml of 40% aqueous methylamine and heated to 60 °C for 5 h. The reaction was cooled to ambient temperature and a stream of argon was bubbled through the solution for 2 hours, decreasing the volume significantly. The mixture was placed under a vacuum atmosphere (ca. 18 mm Hg) for 1 hour to remove any remaining methylamine to provide a clear brown aqueous solution. To this solution was added, successively, water (5 ml), sodium bicarbonate (2.48g, 60 mmol) and ethyl acetate (30 ml). After cooling the resulting mixture to 5 °C (ice bath), benzyl chloroformate (3.75 g, 3.2 ml, 22 mmol) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 1 hour. The ethyl acetate layer was separated and washed successively with 40 ml portions of 1 N HCl, aq. saturated sodium bicarbonate and brine. The organic layer was dried with sodium sulfate, filtered and evaporated to leave 6.89 g of a mixture of Compounds 13 and 14 (as a 1:13 mixture) as a light brown oil (103%), that slowly solidified on standing.

EXAMPLE 4: Preparation of 3-benzyloxycarbonylamino-4-thiophenylbutene 19



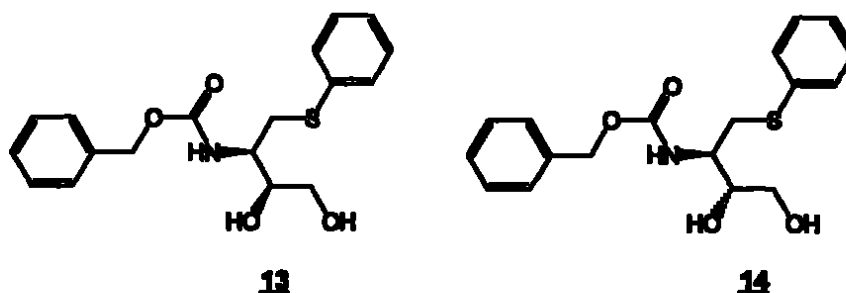
19

Compound 8 (50 g, 0.16M) was suspended in 250ml of 40% aqueous methylamine, then heated to 60° (oil bath) for five hours. The resulting solution was cooled to room temperature. Remaining methylamine was removed under vacuum using a rotary evaporator. The resulting aqueous solution was extracted with ethyl acetate (2 x 100 ml). The ethyl acetate layers were combined and washed with 100 ml saturated NaCl, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum using a rotary evaporator to provide 29.11 g of the amino-butene as a yellow oil (slightly greater than theoretical yield). HPLC showed the purity to be 92%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7, 8 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7, 7 Hz, 1H), 5.83 (ddd, J = 6, 10, 17 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 11 Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 5, 14 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 8, 13 Hz, 1H), 1.69 (br s, 2H). This material was used without further purification.

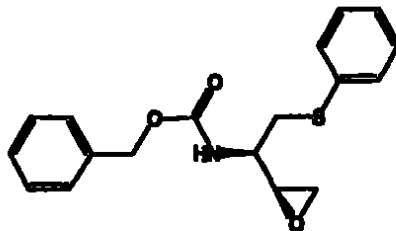
Benzyl chloroformate (21.4 ml, 25.5 g, 0.15 mol, 1.05 equiv) was added dropwise, at room temperature, to a stirred mixture containing a solution of amino-butene (25.5 g, 0.142 mol, 1 equiv) in 120 ml of ethyl acetate and sodium bicarbonate (25.05 g, 0.296 mol, 2 equiv) in 120 ml of water. After 10 minutes, HPLC showed no starting material. After two hours of stirring, the

layers were separated and the organic layer was washed with 50 ml of 0.5M citric acid, 50 ml saturated sodium bicarbonate, and 50 ml saturated sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum using a rotary evaporator to provide 31.84 g. of 19 as a tan solid (72% yield). The solid was recrystallized from hot hexane (after a hot filtration through filter paper to remove a brown insoluble oil) to give white, needle-like crystals (24.78 g, 56% yield, in two crops). HPLC showed the purity to be 98%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4 - 7.2 (overlapping m, 10H), 5.84 (ddd, J = 7, 11, 17 Hz, 1H), 5.21 (overlapping m, 2H), 5.10 (br s, 2H), 5.04 (br s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.15 (m, 2H).

EXAMPLE 5: Preparation of 3-benzyloxycarbonylamino-4-thiophenylbutane diols 13 and 14



Compound 19 (1g, 0.003 mol, 1.0 equiv) was added as a solid, in one portion, to a 3-neck roundbottom flask containing a 0°C-5°C solution of potassium ferricyanide (2.96g, 0.009mol, 3 equiv), potassium acetate (0.005g, 0.000015 mol, 0.005 equiv), sodium bicarbonate (0.78g, 0.009 mol, 3 equiv), potassium carbonate (1.24g, 0.009 mol, 3 equiv), methanesulfonamide (0.28g, 0.003 mol, 1 equiv) and (DHQ)₂PYR (0.028g, 0.00003 mol, 0.01 equiv) in 15 ml of t-butanol/water (1 : 1 v/v). The resulting mixture was stirred for 12 hrs at 0°C-5°C, then at room temperature for eighteen hours. The solid product was then filtered, washed with t-butanol/water (1 : 1 v/v) and dried to give 0.9g of a white solid (88% yield). The HPLC showed a ratio of 4 : 1 of diols 13 and 14. This product mixture was recrystallized from ethylacetate/hexane (3 : 1 v/v) to give 0.18 g of 13 as a white crystalline solid. HPLC showed 97% pure 13. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.4 - 7.2 (overlapping m, 10H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (s, 1H), 3.9 (br m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.1 (m, 1H) 2.8 (d, 1H).

EXAMPLE 6: Preparation of 3-benzoyloxycarbonylamino-4-phenylthio-1-buteneoxide 15

5

15

p-Nitrobenzoyl chloride (20.8 g, 0.112 mol) was added at 3-10°C to a 0°C to 5°C solution of (2R,3R)-3-benzoyloxycarbonylamino-4-phenylthio-1,2-butanediol 14 (39.0g) and triethylamine (39.1 ml, 0.280 mol) in tetrahydrofuran (300 ml). The resulting mixture was stirred for one hour with ice-cooling. Methanesulfonyl chloride (10.4 ml, 0.135 mol) was added dropwise at 2-12°C and the mixture was stirred with ice-cooling for one hour. Any insoluble matter was filtered off and washed with ethyl acetate. The filtrate and the washing were combined and concentrated under vacuum. The resulting residue was dissolved in ethyl acetate (300 ml) and washed successively with water (50 ml), a 0.5 M aqueous citric acid solution (50 ml), a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (50 ml) and saturated brine (50 ml), dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum. The resulting residue was recrystallized from toluene (400 ml)/diisopropyl ether (300 ml) to give (2R,3R)-3-benzoyloxycarbonylamino-4-phenylthio-2-methanesulfonyloxy-1-(4-nitrobenzyloxy) butane (38.6 g, 51% yield from (2R,3R)-3-benzoyloxycarbonylamino-4-phenylthio-1,2-butanediol 14) as colorless crystals. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.5-8.0 (m, 4H), 7.5-7.2 (m, 10H), 5.44 (ddd, J=6.8, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.09 (brd d, 1H), 4.57 (dd, J=12.0, 6.9 Hz, 1H), 4.50 (dd, J=12.0, 5.1 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.26 (dd, J=14.0, 8.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.05 (dd, J=14.0, 8.2 Hz, 1H) IR (KBr): 3347, 1726, 1699, 1531, 1514, 1349, 1283, 1172, 1109, 1028, 925 cm⁻¹, [α]_D²⁵: -14.0° (c1.01, CHCl₃); Elemental Analysis (C₂₈H₂₉N₂O₈S₂): Calculated: C, 54.35; H, 4.58; N, 4.88; Found: C, 54.49; H, 4.19; N, 4.75.

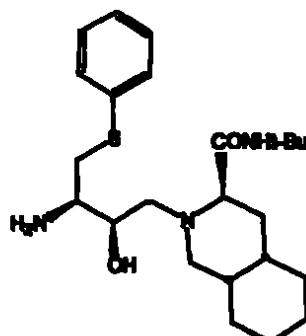
An aqueous solution of 2N potassium hydroxide solution (28.7 ml, 57.4 mmol) was added to a stirred, room temperature solution of (2R,3R)-3-benzoyloxycarbonylamino-4-phenylthio-2-methanesulfonyloxy-1-(4-nitrobenzyloxy)butane (15.0 g, 26.1 mol) in 1,4-dioxane (120 ml). The resulting mixture was stirred for one hour at room temperature. Toluene (200 ml) was added and the resulting mixture was washed successively with water (200 ml), a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (200 ml) and saturated brine (100 ml), dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to give (2S, 3R)-3-benzoyloxycarbonylamino-4-phenylthio-1-buteneoxide 15, 8.43g, (98% yield) as a colorless oil. This material was used without further purification. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.5-7.1 (m, 10H), 5.2-5.0 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.22 (d, J=5.6 Hz, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.9-2.6 (m, 2H) IR (KBr): 3302, 1694, 1538, 1323,

44

- 37 -

1268, 1100, 1028, 1008, 862 cm^{-1} [α_D^{25} : -28.2 δ (c1.01, CHCl_3); Elemental Analysis ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$): Calculated: C,85.63; H,5.81; N,4.25, Found: C,85.36; H,5.85; N,4.33.

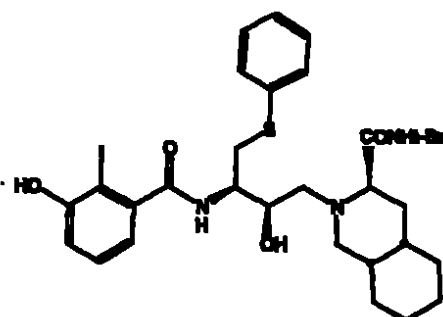
EXAMPLE 7: Preparation of (3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylthiobutyl]-decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid t-butylamide 16

**16**

A solution of (2S, 3R)-3-benzoyloxycarbonylamino-4-phenylthio-1-buteneoxide 15 (8.43g) and (3S, 4aS, 8aS)-decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid t-butylamide (4.98g, 20.9 mmol) in isopropyl alcohol (70 ml) was heated at 70-75°C for 5 hours. An aqueous solution of 2N potassium hydroxide (52.3 ml, 104.5 mmol) was added and heating was continued at 70-75°C for 15 hours. After cooling to room temperature, toluene (120 ml) was added and the mixture was washed with water (120 ml) and 1N hydrochloric acid (80 ml x 1, 40 ml x 1). The aqueous extracts were combined and washed with toluene (100 ml x 3). The pH of the aqueous extracts was adjusted to pH 12 using a aqueous solution of 5N potassium hydroxide, then extracted with toluene (120 ml). The combined organic layers were washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to give (3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylthiobutyl]-decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid t-butylamide 16, 9.39g, yield 85%, as a colorless oil. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.5-7.1 (m, 5H), 6.05 (brd s, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.37 (dd, $J=13.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.83 (dd, $J=13.0, 9.8\text{Hz}$, 1H), 2.64 (dd, $J=13.2, 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.60 (dd, $J=8.0, 3.7\text{Hz}$, 1H), 2.30 (dd, $J=13.2, 8.6\text{Hz}$, 1H), 2.27 (dd, $J=11.8, 3.3\text{Hz}$, 1H), 1.32 (s, 9H), 2.0-1.0 (m, 12H).

EXAMPLE 8: Preparation of (3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methylbenzoylamino)-4-phenylthiobutyl]decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid t-butylamide 17

- 38 -



17

5 A solution of 3-acetoxy-2-methylbenzoyl chloride (4.37 g, 20.8 mmol) in ethyl acetate (40 ml) was dropwise added to a stirred suspension (3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylthiobutyl]-decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid t-butylamide 16 (9.1 g, 21 mmol) and sodium hydrogencarbonate (4.55 g, 54.2 mmol) in a mixture of water (40 ml) and ethyl acetate (40 ml), with ice-cooling. The mixture was stirred for an additional hour with ice-cooling. Water (20 ml) was added and the organic layer was separated and washed with a saturated aqueous solution (20 ml) of sodium hydrogencarbonate, dried over magnesium sulfate and concentrated under vacuum to give (3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-3-(3-acetoxy-2-methylbenzoylamino)-2-hydroxy-4-phenylthiobutyl]-decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid t-butylamide (12.7 g, yield 98%) as colorless and amorphous. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.6-7.1 (m, 8H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.51 (brd s, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.51 (dd, J=13.7, 9.2 Hz, 1H), 3.41 (dd, J=13.7, 4.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, J=11.7, 2.0 Hz, 1H), 2.68 (dd, J=12.8, 9.1 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.3-2.1 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.9-1.1 (m, 11H), 1.07 (s, 9H).

Aqueous ammonia (28%, 24 ml) was added to a solution of (3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-3-(3-acetoxy-2-methylbenzoylamino)-2-hydroxy-4-phenylthiobutyl]-decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid t-butylamide (12.7 g) in methanol (98 ml). The resulting mixture was stirred for 1.5 hours at room temperature. The resulting precipitate was collected by filtration and washed with a mixed solution of methanol (75 ml)/water (25 ml). The residue was dried at 60°C under vacuum to give (3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-2-hydroxy-3-(3-hydroxy-2-methylbenzoylamino)-4-phenylthiobutyl]decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid t-butylamide 17, 8.00 g, as colorless crystals (64% yield from (2R, 3R)-benzyloxycarbonylamino-4-phenylthio-2-methanesulfonyloxy-1-(4-nitrobenzoyloxy) butane). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.49 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.43 (M, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.54 (dd, J=10.1, 3.5 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.04 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 2.01 (M, 1H), 1.9-1.1 (m, 11H), 1.17 (s, 9H).

- 39 -

The examples and preparations provided above further illustrate and exemplify the compounds of the present invention and methods of preparing such compounds. It is to be understood that the scope of the present invention is not limited in any way by the scope of the following examples and preparations.

5

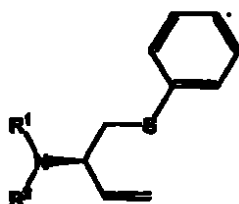
We claim:

1. A compound having the formula:

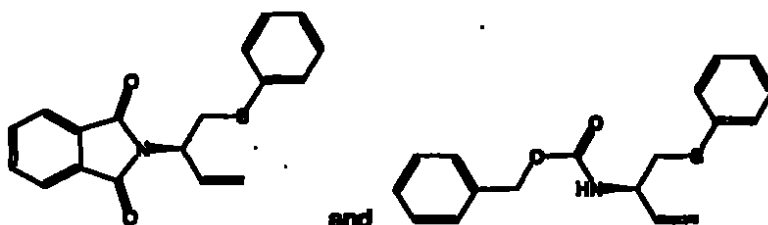


wherein R¹ is a suitable nitrogen protecting group and R² is H, or R¹ together with R² form a suitable nitrogen protecting group, and R³ is thioalkyl or thioaryl.

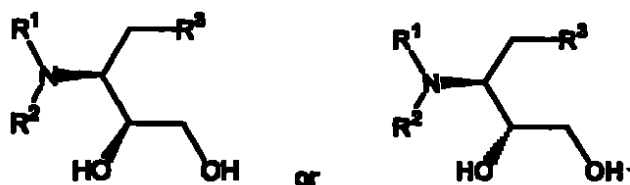
- 10 2. The compound according to claim 1, selected from the group consisting of:



- 3. The compound according to claim 1, selected from the group consisting of:**

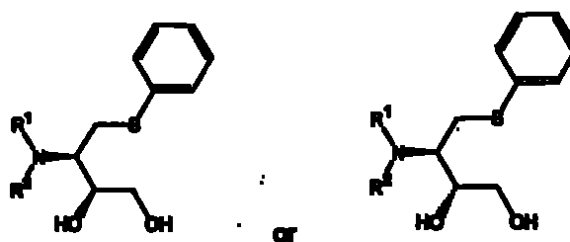


- 4. A compound having the formula:**

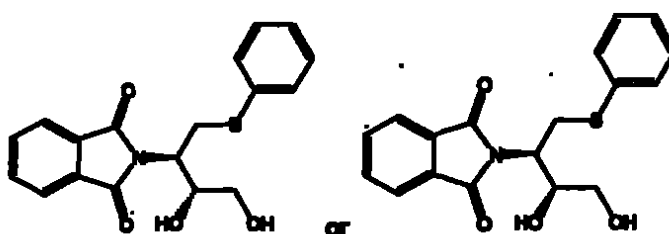


wherein R¹ is a suitable nitrogen protecting group and R² is H or R¹ together with R² form a suitable nitrogen protecting group, and R³ is thioalkyl or thioaryl.

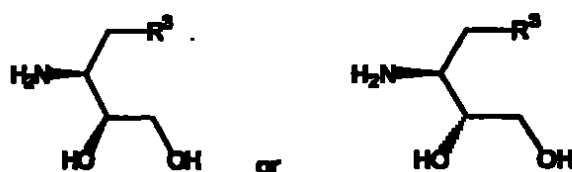
- 5. The compound according to claim 4 having the formula:**



6. The compound according to claim 4 having the formula:

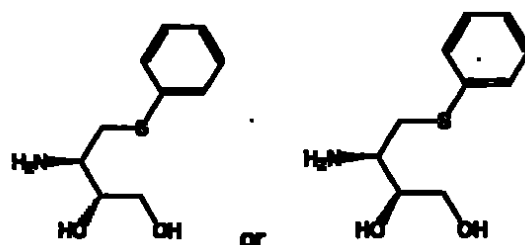


7. A compound having the formula:

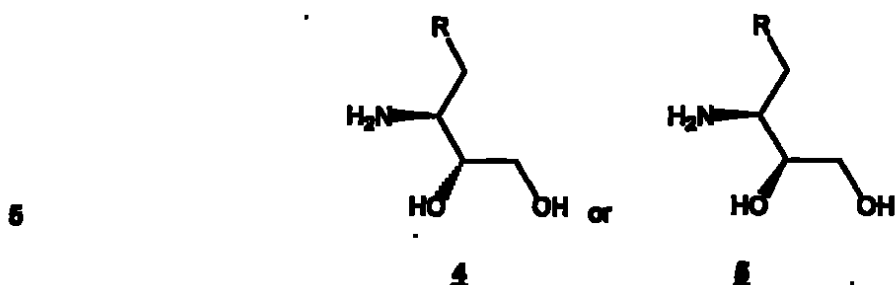


wherein R³ is allylthio or arylthio.

8. The compound according to claim 7 having the formula:



9. A method for the stereoselective preparation of a compound represented by formula 4 or 5:



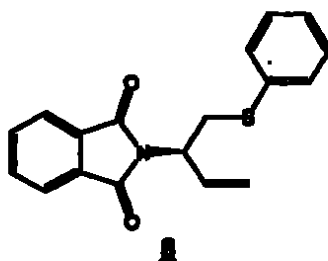
comprising treating a compound of formula 1:



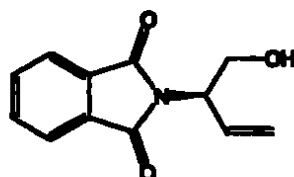
with an osmium-containing oxidizing reagent combination of $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ and $CH_3SO_2NH_2$ in the presence of DHQD₂-PHAL as a chiral auxiliary reagent to provide the compound represented by formula 4 or 5, wherein

- 15 R^1 is a suitable nitrogen protecting group and
 R^2 is H or
 R^1 together with R^2 form a suitable nitrogen protecting group, and
 R^3 is alkylthio or arylthio.

- 20 10. A method of making compounds represented by formula 6, comprising the steps of:

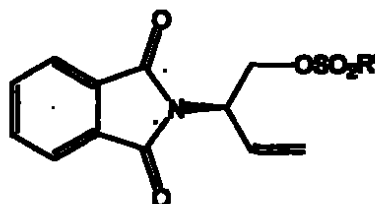


- a) treating hydroxy-butene 8 with methane sulfonyl chloride



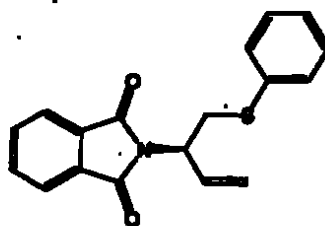
- 43 -

in the presence of an amine base in a polar aprotic solvent to provide butane-mesylate 7a; and



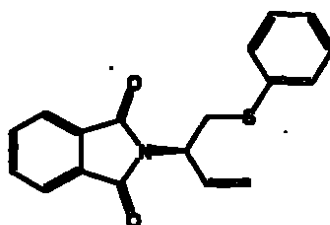
7a

b) treating butane-mesylate 7a with thiophenoxide, wherein the thiophenoxide is formed in situ using thiophenol and a non-nucleophilic base in a polar aprotic solvent, to provide thiophenyl-butane 8



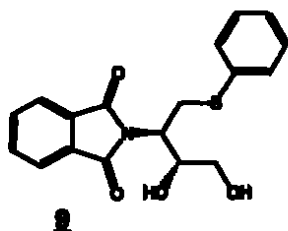
8

11. A method for stereoselectively converting a compound of formula 8:

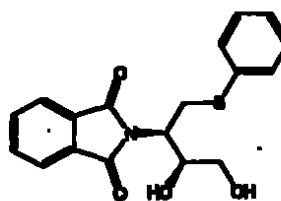


8

to a compound of formula 9 or formula 10:



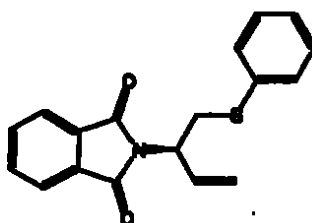
9



10

comprising treating said compound of formula 8 with an osmium-containing oxidizing reagent combination of $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ and $CH_3SO_2NH_2$ in the presence of DHQD₂PHAL as a chiral auxiliary reagent to provide the compound represented by formula 9 or formula 10.

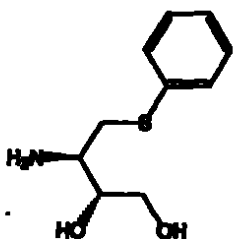
12. A method for stereoselectively converting a compound of formula 8:



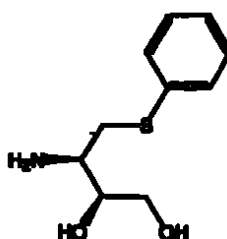
8

5

to a compound of formula 11 or formula 12:



11



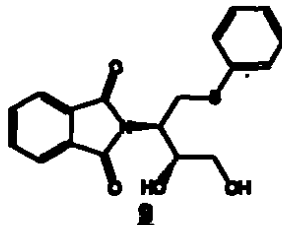
12

10

comprising the steps of:

- a) treating a thiophenyl-butane 8 with an osmium-containing oxidizing reagent combination of $K_2OsO_5(OH)_4$, $K_2Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ and $CH_3SO_2NH_2$ in the presence of DHQD₂PHAL as a chiral auxiliary reagent to provide 1,2(S)-dihydroxy-3(R)-phthalimido-4-(phenylthio)-butane 8; and

15



8

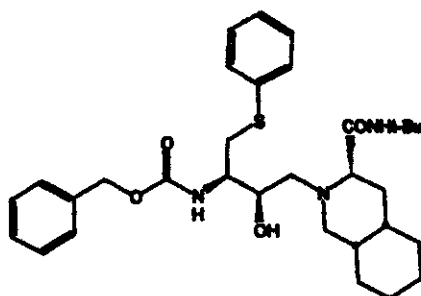
20

- b) treatment of 1,2(S)-dihydroxy-3(R)-phthalimido-4-(phenylthio)-butane 8 to remove the phthalimide amino-protecting group, wherein the treatment does not induce racemization at the 3-amino or 2-hydroxyl centers of the butane compound, to provide a dihydroxy-amino-butane compound represented by formula 11 or 12.

25

13. A method for preparing a compound represented by formula 16, comprising the steps of:

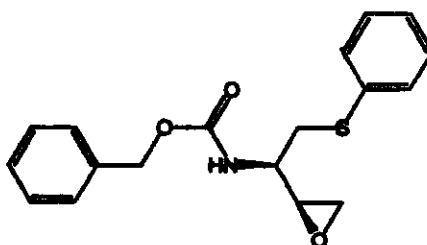
- 45 -



16

5

- a) heating a solution comprising (2S, 3R)-3-benzyloxycarbonylamino-4-phenylthio-*t*-buteneoxide 15 and (3S, 4aS, 8aS)-decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid *t*-butylamide in isopropyl alcohol;



15

10

- b) adding an aqueous solution of 2N potassium hydroxide;
 c) adding toluene and washing with water and 1N hydrochloric acid;
 d) extracting and combining the aqueous layers; and
 e) drying the extracted product to provide (3S, 4aS, 8aS)-2-((2R, 3R)-3-amino-2-hydroxy-4-phenylthiobutyl)-decahydroisoquinoline-3-carboxylic acid *t*-butylamide 16.

15

14. The compound according to any one of claims 1, 2, 4 or 5, wherein R¹ is alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, arylalkylcarbonyl, arylalkoxy carbonyl, arylcarbonyl, aryloxy carbonyl, benzyloxy carbonyl, benzyl or arylalkyl and R² is H.

20

15. The compound according to any one of claims 1, 2, 4 or 5, wherein R¹ and R² together with the nitrogen to which they are bound form a phthalimido, succinimido or diformyl moiety.

**INTERMEDIOS ÚTILES EN LA SÍNTESIS DE LOS INHIBIDORES DE LAS
PROTEASAS DE VIH Y PROCEDIMIENTOS PARA PREPARAR LOS
MISMOS**

5

Campo de la invención

Esta invención se refiere generalmente a 1,2-dihidroxi-3-amino-butanos, sus precursores 3-aminobuteno y los procedimientos químicos para preparar los mismos. Los compuestos de buteno y butano de la invención son útiles como intermedios en la síntesis del inhibidor de proteasas mesilato de nelfinavir y su base libre, que a su vez son útiles para el tratamiento de individuos infectados con VIH.

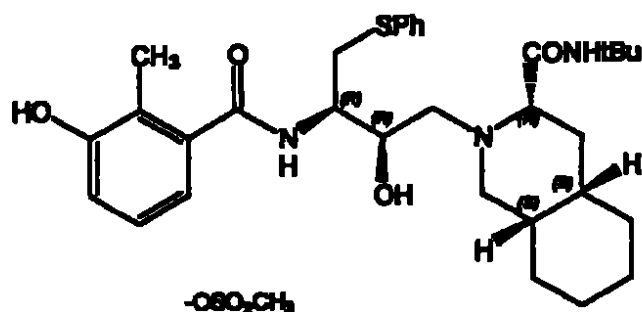
10

Antecedentes de la invención

El tratamiento de individuos infectados con VIH es uno de los problemas biomédicos más apremiantes de los tiempos recientes. Ha emergido una nueva terapia prometedora como un procedimiento importante para prevenir o inhibir la rápida proliferación del virus en el tejido humano. Los inhibidores de las proteasas de VIH bloquean una ruta enzimática clave en el virus dando como resultado un descenso sustancial de las cargas virales, que retarda el constante debilitamiento del sistema inmune y sus efectos perjudiciales resultantes en la salud humana. El inhibidor de las proteasas de VIH mesilato de nelfinavir, que tienen la fórmula siguiente:

15

20



se ha mostrado que es un tratamiento eficaz para los individuos infectados con VIH. El mesilato de nelfinavir se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.484.926, que se expidió el 16 de enero de 1996. Esta patente se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad.

Antes de la presente invención, la estereoquímica de los productos de mesilato de nelfinavir y los intermedios preparados mediante procedimientos convencionales se determinó mediante la estereoquímica de los materiales de partida. Así que, los diferentes estereoisómeros de mesilato de nelfinavir o de su base libre solamente se podrían preparar mediante el uso de los materiales de partida enantioméricos específicos. La presente invención proporciona una vía sintética versátil y útil para la preparación de nelfinavir en la que los estereocentros clave se establecen en una fase relativamente tardía en la síntesis del sustituyente 1,2-dihidroxi-3-aminobutano.

Los inhibidores de las proteasas del VIH preparados mediante el uso de sulfatos cíclicos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 5.705.647. La dihidroxilación asimétrica, utilizada en la presente invención para preparar los intermedios de mesilato de nelfinavir, se describe generalmente en el documento WO 93/07142 y en Reetz y col., *Asymmetric Dihydroxylation of*

Chiral α -Amino α , β -Unsaturated Esters: Turning the Mismatched into the Matched Case via Protective group Tuning, Tetrahedron Letters Vol. 37 9293 – 9296 (1996).

Otros procedimientos antecedentes relativos a la invención se encuentran en la patente de Estados Unidos nº 5.587.481. Los procedimientos para producir derivados amida útiles como intermedios en la síntesis de mesilato de nelfinavir se encuentran en los documentos WO 97/11937 y WO 97/11938. Estas referencias se incorporan en esta memoria descriptiva como referencia.

10

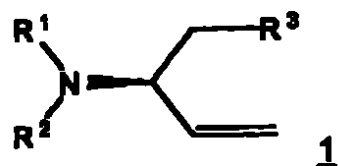
Sumario de la invención

Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un 3-aminobuteno ópticamente activo, la conversión estereoselectiva del 3-aminobuteno ópticamente activo en un 1,2-dihidroxi-3-aminobutano ópticamente activo, y el 3-aminobuteno y 1,2-dihidroxi-3-aminobutano ópticamente activos producidos de tal modo.

En una realización, esta invención proporciona un procedimiento para la preparación estereoselectiva de R,S o R,R-aminohidroxiálcanoles mediante la dihidroxilación de los correspondientes R-aminoalquenos protegidos. Específicamente, esta invención proporciona un 3(R)-aminobuteno, un 1,2(R)-dihidroxi-3(R)-aminobutano o un 1,2(S)-dihidroxi-3(R)-aminobutano, un procedimiento para la preparación del 3(R)-aminobuteno y un procedimiento para la dihidroxilación estereoselectiva del R-aminobuteno protegido para formar 1,2(R)-dihidroxi-3(R)-aminobutano o un 1,2(S)-dihidroxi-3(R)-aminobutano.

25

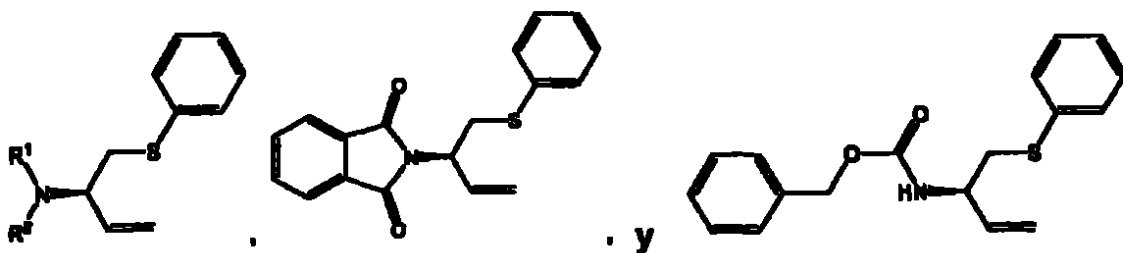
En uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



5

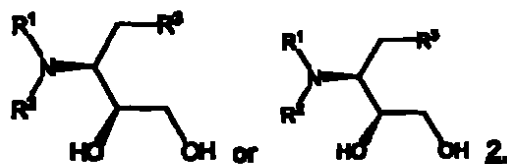
en la que R¹ es un grupo protector de nitrógeno adecuado, R² es H o R¹ junto con R² forman un grupo protector de nitrógeno adecuado, y R³ es tioalquilo o tioarilo.

10 En otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a los compuestos según la fórmula 1, que se pueden seleccionar entre el grupo siguiente:



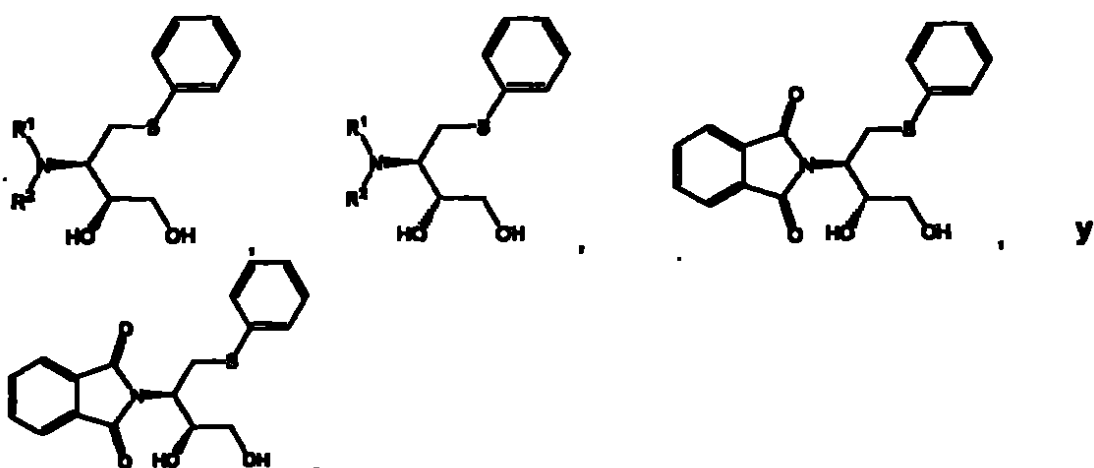
15

Todavía en otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

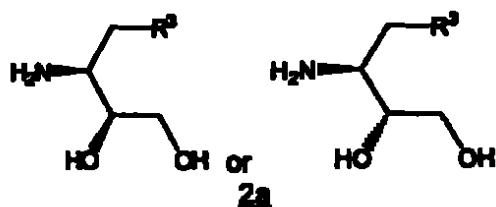


en la que R¹ es un grupo protector de nitrógeno adecuado y R² es H o R¹ junto con R² forman un grupo protector de nitrógeno adecuado, y R³ es tioalquilo o tioarilo. Los compuestos relativos a la fórmula 2 pueden incluir:

5

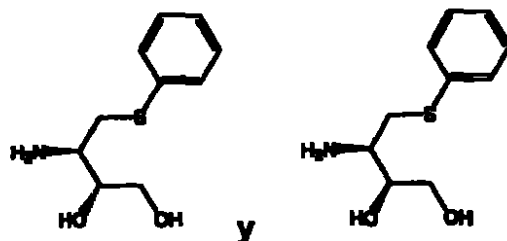


En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto con la fórmula siguiente:



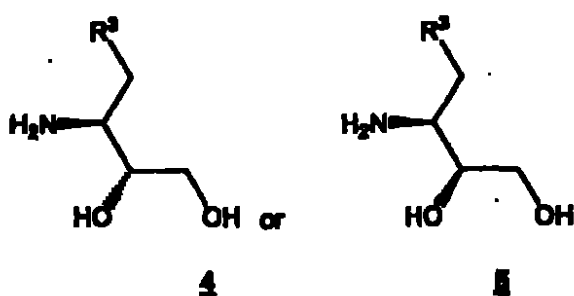
10

en la que R³ es tioalquilo o tioarilo. Los compuesto relativos a la fórmula 2a incluyen:

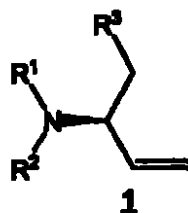


En uno de sus aspectos adicionales, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación estereoselectiva de un compuesto que

5 tiene la fórmula 4 ó 5:



comprendiendo la conversión de un compuesto de fórmula 1:

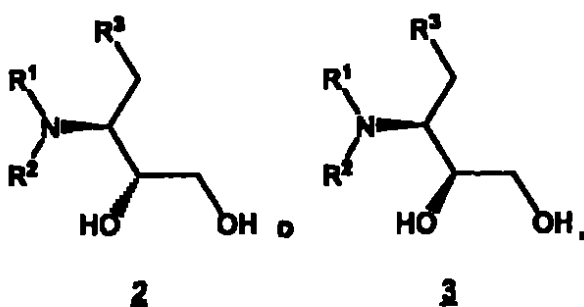


en un compuesto de fórmula 4 o fórmula 5, tratando los compuestos de

10 partida respectivos con una combinación de reactivos oxidantes que contiene osmio de $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$ en presencia de DHQD₂PHAL como un reactivo auxiliar quiral para proporcionar el compuesto representado por la fórmula 4 ó 5, respectivamente, en las que R^1

es un grupo protector de nitrógeno adecuado y R^2 es H o R^1 junto con R^2 forman un grupo protector de nitrógeno adecuado, y R^3 es tioalquilo o tioarilo. Preferiblemente, R^3 es un grupo tioarilo o un grupo tiofenilo. Este presente procedimiento puede además incluir la conversión estereoselectiva de un

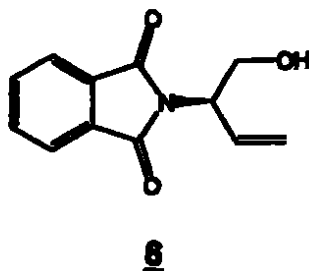
5 compuesto de fórmula 1 en uno de los siguientes compuestos:



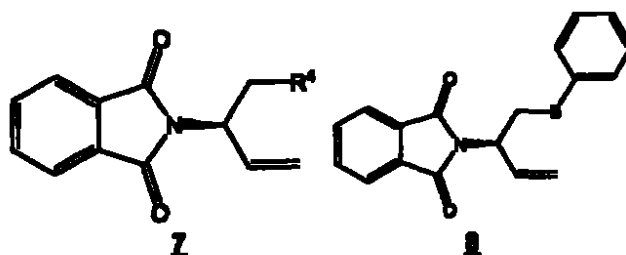
En un aspecto adicional, la invención se refiere a un procedimiento para

10 convertir un compuesto de fórmula 2 en un compuesto de fórmula 4, y/o convertir un compuesto de fórmula 3 en un compuesto de fórmula 5, eliminando el grupo de protección de nitrógeno sin inducir la racemización para proporcionar los compuestos representados por la fórmula 4 ó 5, respectivamente.

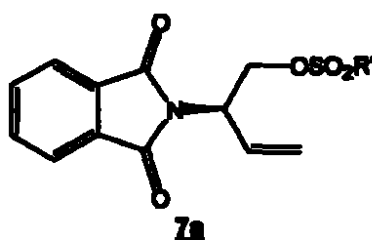
15 Todavía en otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para convertir un compuesto de fórmula 6:



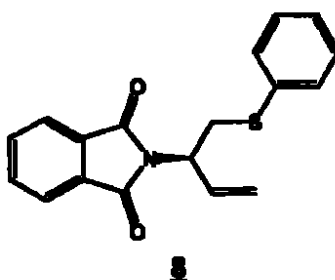
en un compuesto de fórmula 7, 7a o fórmula 8:



5 en la que R⁴ en la fórmula 7 es un grupo saliente, tratando el hidroxibuteno 6 con cloruro de metanosulfonilo en presencia de un disolvente adecuado para proporcionar el compuesto 7 o con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base amina en un disolvente polar aprótico para proporcionar el buteno-mesilato 7a; y

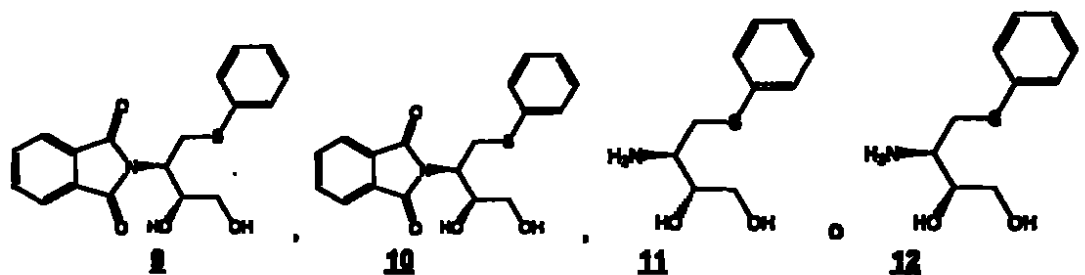


10 tratando el buteno-mesilato 7a con tiofenóxido, en la que el tiofenóxido se forma *in situ* usando tiofenol y una base no nucleófila en un disolvente polar aprótico, para proporcionar el tiofenilbuteno 8

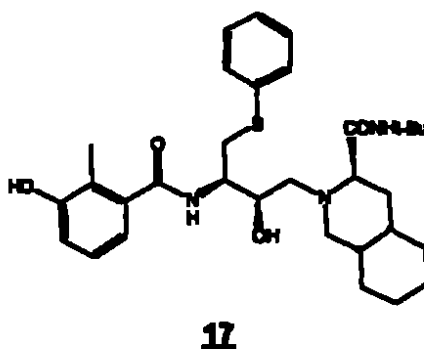


En esta reacción, preferiblemente R^4 es cloro, bromo o $-OSO_2R'$, en el que R' es alquilo o arilo.

Además, el compuesto 7a se puede convertir estereoselectivamente en un compuesto de fórmula 8, y un compuesto de fórmula 8 se puede convertir
5 en un compuesto de fórmulas 9, 10, 11 ó 12, respectivamente:

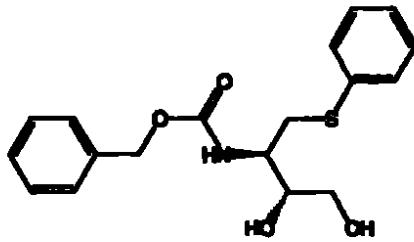


Además, los procedimientos de la invención incluyen la conversión del compuesto de fórmula 9 ó 10, o una mezcla de los mismos, en un compuesto de fórmula 11 ó 12 o una mezcla de los mismos desprotegiendo la amina. Los
10 compuestos de fórmulas 9, 10, 11 ó 12 se pueden después convertir en el compuesto nelfinavir en forma de su base libre, fórmula 17:



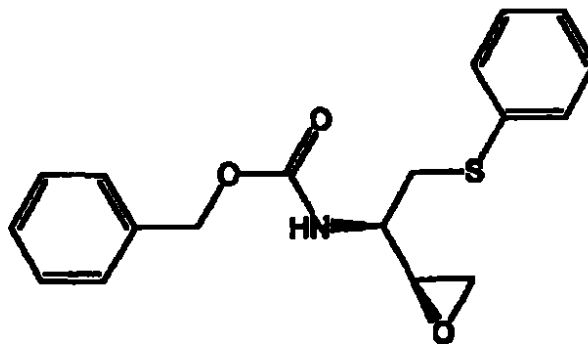
En uno de sus aspectos adicionales, la presente invención se refiere a un procedimiento para convertir un compuesto de fórmula 9 en un compuesto
15 de fórmula 11 mediante la desprotección de la amina, y después convertir un compuesto de fórmula 11 en un compuesto de fórmula 14:

10

14

sustituyendo un grupo protector de amina nuevo, en concreto, un grupo
5 carbamato, mediante los procedimientos convencionales.

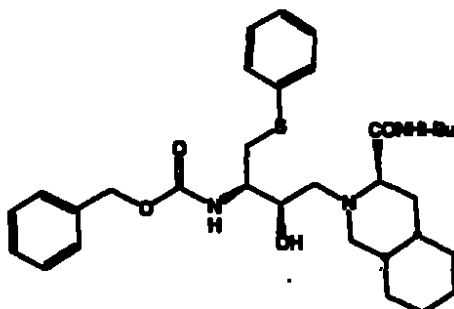
Después un compuesto de fórmula 14 se puede convertir adicionalmente
en un compuesto de fórmula 15:

15

10 tratando el compuesto de fórmula 14 con cloruro de metilfenilsulfonilo y un
disolvente de base amina seguido de tratamiento con una base acuosa para
producir el compuesto de fórmula 15.

Un compuesto de fórmula 15 se puede convertir adicionalmente en un
compuesto de fórmula 16:

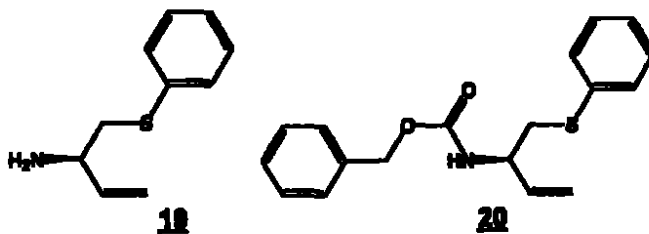
11



16

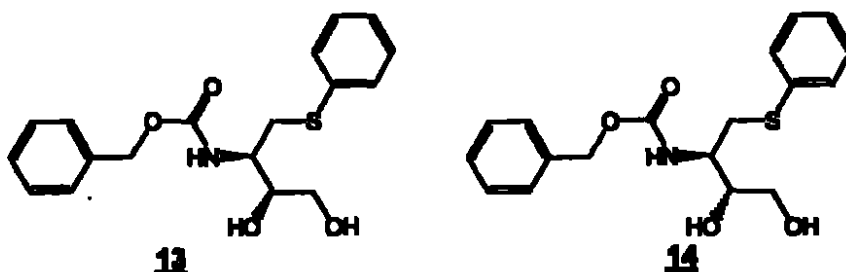
Un compuesto de fórmula 16 se puede convertir adicionalmente en nelfinavir en forma de su base libre, fórmula 17.

En otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a un procedimiento para convertir un compuesto de fórmula 8 en un compuesto de fórmula 19 ó 20:

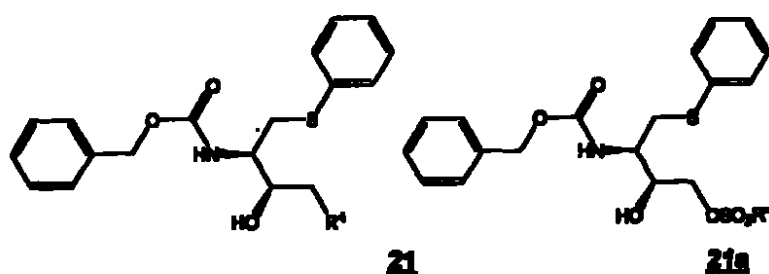


mediante un procedimiento de dos etapas en el que la italmida se elimina usando los procedimientos convencionales (es decir, mediante tratamiento con etanolamina) para proporcionar 3-amino-4-tiofenil-1-buteno, seguido de tratamiento con cloruro de carbobenciloxi (abreviadamente en inglés Cbz-Cl) en condiciones convencionales (por ejemplo, en presencia de una base) para proporcionar el compuesto de fórmula 20.

El compuesto 20 se puede convertir en un compuesto de fórmula 13 ó fórmula 14:



o una mezcla de los mismos mediante dihidroxilación estereoselectiva de Cbz-3(R)-amino-4-tiofenil-1-buteno 20 usando la combinación de reactivos oxidantes que contiene osmio de $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$ en presencia un reactivo auxiliar quiral. Además, la invención incluye un procedimiento para convertir un compuesto de fórmula 13 en un compuesto de fórmula 17, 21 ó 21a.

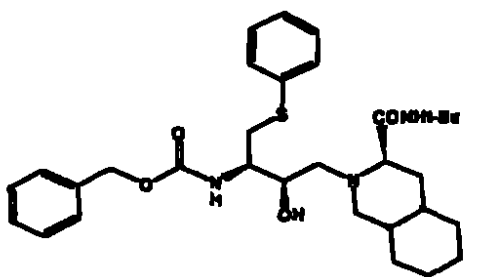


10

en las que R^4 es un grupo saliente en la fórmula 21 y R'''' es alquilo o arilo en la fórmula 21a. Véase el esquema B en esta memoria descriptiva. Además, la invención incluye un procedimiento de conversión de un compuesto de fórmula 21a en un compuesto de fórmula 22 (mostrado más adelante) y un procedimiento de conversión de un compuesto de fórmula 22 en nelfinavir en forma de su base libre, fórmula 17, según el esquema B de esta memoria

15

descriptiva



22

Con relación a las fórmulas respectivas descritas anteriormente, preferiblemente R^1 alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilalcoxycarbonilo, arilcarbonilo, ariloxycarbonilo o arilalquilo y R^2 es H. Más preferiblemente, R^1 es arilalcoxycarbonilo o arilalquilo y R^2 es H. Incluso más preferiblemente, R^1 es benciloxycarbonilo o bencilo y R^2 es H. Además, R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que se unen pueden formar un resto ftalimido o succinimido.

10

Definiciones

Como se utiliza en esta memoria descriptiva, los términos "comprendiendo" e "incluyendo" se usan en esta memoria descriptiva en su sentido amplio y no limitante.

15 El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo (Me, que también se puede representar estructuralmente mediante "I"), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y
20 similares.

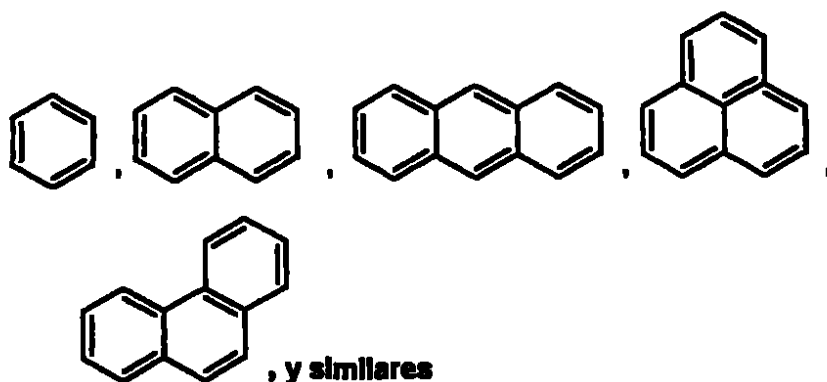
El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 12 átomos en la cadena, uno o más de los cuales es un heteroátomo seleccionado entre S, O y N. Los heteroalquilos ejemplares incluyen éteres de alquilo, alquilaminas secundarias y terciarias, sulfuros de alquilo y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, y similares.

10 El término "alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 2-metilbut-2-inilo, hex-2-inilo, y similares.

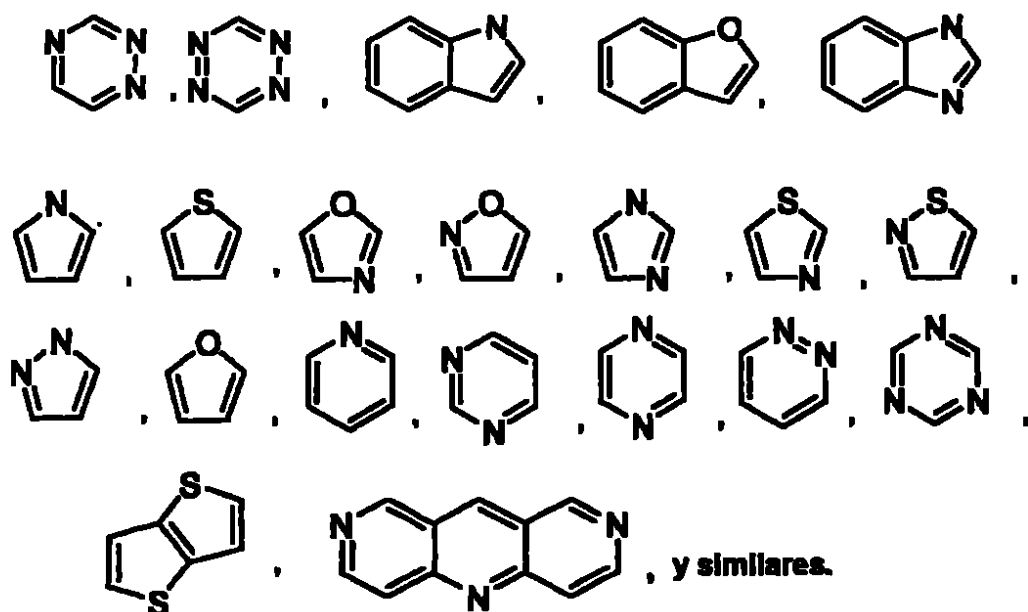
15 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 12 átomos de carbono en la cadena y donde uno o más hidrógenos se sustituye con un halógeno. Los grupos haloalquilo ilustrativos incluyen trifluorometilo, 2-bromopropilo, 3-clorohexilo, 1-yodoisobutilo, y similares.

20 El término "arilo" (Ar) se refiere a un carbociclo aromático (estructura de anillo con los átomos en el anillo que son todos carbono), monocíclico, o policíclico condensado o espiro, teniendo entre 3 y 12 átomos en el anillo por anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen los siguientes restos:



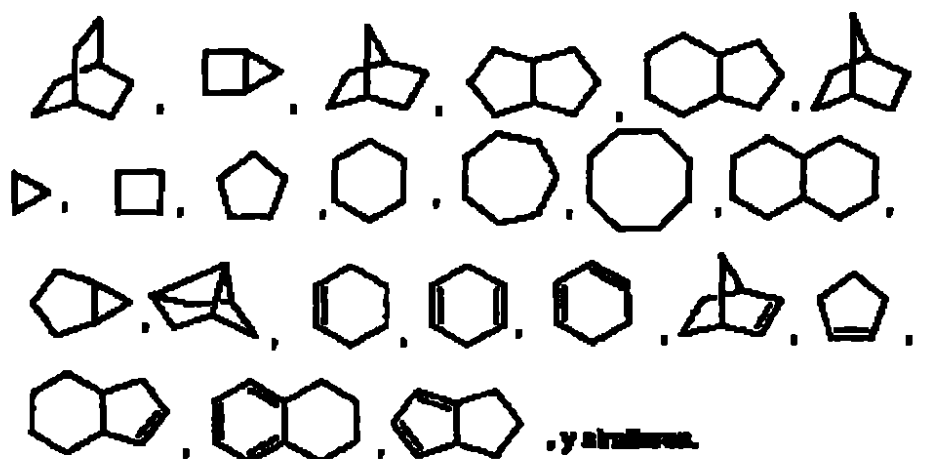
El término "heteroarilo" (heteroAr) se refiere a un heterociclo aromático (estructura de anillo con los átomos en el anillo seleccionados entre los átomos de carbono así como los heteroátomos de nitrógeno, oxígeno y azufre), monocíclico, o policíclico condensado o espiro, teniendo entre 3 y 12 átomos en el anillo por anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen los siguientes restos:

10

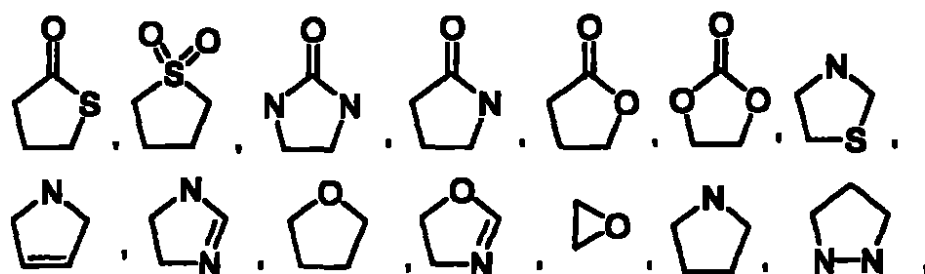


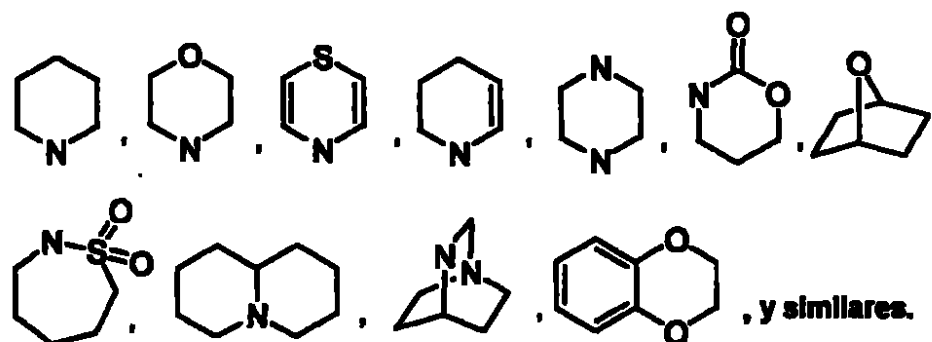
El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo, saturado o parcialmente saturado, monocíclico o policíclico condensado o espiro, teniendo entre 3 y 12 átomos en el anillo por anillo. Los ejemplos ilustrativos de los grupos cicloalquilo incluyen los siguientes restos:

5



Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclico, o policíclico condensado o espiro, que está saturada o parcialmente saturada y tiene entre 3 y 12 átomos de anillo por anillo seleccionados entre átomos de C y heteroátomos de N, O y S. Los ejemplos ilustrativos de los grupos heterocicloalquilo incluyen:





El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, fluoro, bromo o yodo.

- 5 El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes.

- 10 "Alquiltio" pretende significar el radical $-SR^a$, en el que R^a es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente.

"Aritio" pretende significar el radical $-SR^c$, en el que R^c es un grupo arilo, como se ha definido anteriormente.

- "Acilo" pretende significar un radical $-C(O)-R$, en el que R es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo. "Aciloxi" pretende significar un radical $-OC(O)-R$, en el que R es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo. "Tioacilo" pretende significar un radical $-C(S)-R$, en el que R es un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo. "Sulfonilo" pretende significar un birradical $-SO_2$. "Sulfenilo" pretende significar un birradical $-SO$. "Sulfo" pretende significar un radical
- 15
- 20

-SO₂H.

"Hidroxi" pretende significar el radical **-OH**. "Amina" o "amino" pretende significar el radical **-NH₂**. "Alquilamino" pretende significar el radical **-NHR_a**, en el que **R_a** es un grupo alquilo. "Dialquilamino" pretende significar el radical **-NR_aR_b**, en el que **R_a** y **R_b** son cada uno independientemente un grupo alquilo, y pretende incluir los grupos heterocicloalquilo, en el que **R_a** y **R_b**, tomados juntos, forman un anillo heterocíclico que incluye el nitrógeno amina. "Alquilendioxi" pretende significar el radical divalente **-OR_aO-** que se une a átomos adyacentes (por ejemplo, los átomos adyacentes sobre un anillo fenilo o naftilo), en el que **R_a** es un grupo alquilo inferior. "Alcoxycarbonilo" pretende significar el radical **-C(O)OR_a**, en el que **R_a** es un grupo alquilo. "Alquilsulfonilo" pretende significar el radical **-SO₂R_a**, en el que **R_a** es un grupo alquilo.

"Alquilaminocarbonilo" pretende significar el radical **-C(O)NHR_a**, en el que **R_a** es un grupo alquilo. "Dialquilaminocarbonilo" pretende significar el radical **-C(O)NR_aR_b**, en el que **R_a** y **R_b** son cada uno de ellos independientemente un grupo alquilo.

"Mercapto" pretende significar el radical **-SH**.

"Carboxilo" pretende significar el radical **-C(O)OH**.

"Ceto" u "Oxo" pretende significar el radical **=O**. "Tioceto" propone significar el radical **=S**.

"Carbamolilo" pretende significar el radical **-C(O)NH₂**.

"Cicloalquilalquilo" pretende significar el radical alquil - cicloalquilo, en el que alquilo y cicloalquilo se han definido anteriormente, y se representa por la disposición de la unión presente en los grupos **-CH₂-ciclohexano** o **-CH₂-ciclohexeno**. "Arilalquilo" pretende significar el radical alquilarilo, en el que

alquilo y arilo se han definido anteriormente, y se representa por la disposición de la unión presente en un grupo bencilo. "Aminocarbonilalquilo" pretende significar el radical alquilC(O)NH_2 y se representa por la disposición de la unión presente en el grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$. "Alquilaminocarbonilalquilo" pretende significar el radical alquilC(O)NHR_a , en el que R_a es un grupo alquilo y se representa por la disposición de la unión presente en el grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)NHCH}_3$. "Alquilcarbonilaminoalquilo" pretende significar el radical $\text{alquilNHC(O)-alquilo}$ y se representa por la disposición de la unión presente en el grupo $-\text{CH}_2\text{NHC(O)CH}_3$. "Dialquilaminocarbonilalquilo" pretende significar el radical $\text{alquilC(O)NR}_a\text{R}_b$, en el que R_a y R_b son cada uno independientemente un grupo alquilo. "Arioxi" pretende significar el radical $-\text{OR}_c$, en el que $-\text{R}_c$ es un grupo arilo. "Heteroariloxi" pretende significar el radical $-\text{OR}_d$, en el que $-\text{R}_d$ es un grupo heteroarilo. "Heteroarilitio" pretende significar el radical $-\text{SR}_d$, en el que $-\text{R}_d$ es un grupo heteroarilo.

Un "grupo protector de nitrógeno adecuado" es un grupo que es estable en las condiciones de reacción usadas en esta invención y que se puede eliminar en condiciones que no inducen racemización en los centros 3-amino o 2-hidroxilo de los compuestos dihidroxilados preparados en esta memoria descriptiva.

El término "un grupo saliente" como se usa en esta memoria descriptiva se refiere a cualquier grupo que sale de una molécula en una reacción de sustitución mediante la rotura de un enlace. Los ejemplos de los grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, haluros, arilsulfonatos, alkilsulfonatos, y triflatos.

Los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo y los

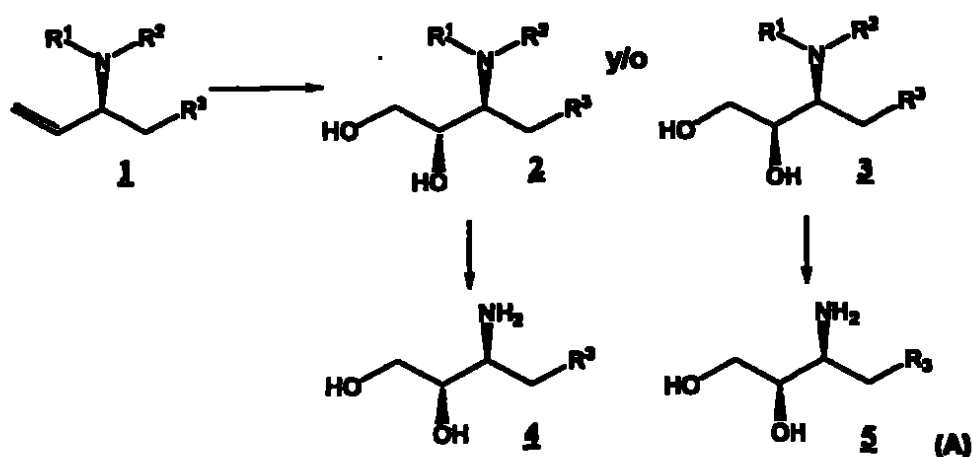
- sustituyentes que contienen estos grupos, como se han definido anteriormente, se pueden opcionalmente sustituir por al menos un sustituyente. El término "opcionalmente sustituido" pretende indicar expresamente que el grupo especificado no se sustituye o se sustituye con uno o más sustituyentes adecuados. Diversos grupos pueden ser no sustituidos o sustituidos (es decir, están opcionalmente sustituidos) como se ha indicado. El término "sustituyente" o "sustituyente adecuado" pretende significar cualquier sustituyente adecuado que pueden reconocer o seleccionar, tal como mediante un ensayo de rutina, los expertos en la técnica.
- 10 Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono – carbono en los compuestos de la presente invención se pueden describir en esta memoria descriptiva usando una línea en negro (—), una cuña en negro (▲), o una cuña de puntos (⋯). El uso de una línea en negro para describir los enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los estereoisómeros posibles en ese átomo de carbono están incluidos. El uso de bien una cuña en negro o de puntos para describir los enlaces a átomos de carbono asimétrico pretende indicar que solamente el estereoisómero está incluido. Es posible que los compuestos de la invención puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En aquellos compuestos, el uso de una línea en negro que describe los enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que todos los posibles estereoisómeros están incluidos. El uso de una línea en negro para describir los enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña en negro o de puntos para describir los enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo

compuesto pretende indicar que está presente una mezcla de diastereoisómeros.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes de la descripción que sigue, las cuales ilustran la invención y sus realizaciones preferidas.

Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas

El procedimiento de esta invención comprende el tratamiento de un aminobuteno con un agente oxidante que contienen osmio para proporcionar el dihidroxiaminobutano correspondiente, según el siguiente esquema general (Esquema A)



en el que:

15 R¹ es un grupo protector de nitrógeno adecuado; y

R² es H o

R¹ junto con R² forman un grupo protector de nitrógeno adecuado; y

R³ es tioalquilo o tioarilo.

Cuando se usa en la preparación de nelfinavir, R^3 es preferiblemente un grupo tioarilo o un resto que se puede convertir en un grupo tioarilo. Más preferiblemente, R^3 es un grupo tiofenilo (-S-Ph), cuando el grupo tiofenilo está presente en el compuesto de nelfinavir en forma de su base libre.

- 5 En el procedimiento descrito en esta memoria descriptiva que implica la protección imidollo, por ejemplo, la protección ftalimida, succinimida o N-diformilo sobre el nitrógeno, se obtiene un alto grado de estereoselección en la etapa de dihidroxilación. Si el grupo de protección ftalimida se elimina y se sustituye con otros grupos de protección, por ejemplo, carbamato, alquilo o
- 10 amida, no se alcanza el alto grado de estereoselección. Así que, se prefiere tener protección de tipo imida sobre el nitrógeno antes de la dihidroxilación.

Esta invención también proporciona compuestos que son útiles en el procedimiento descrito en esta memoria descriptiva teniendo las fórmulas 1, 2, 3, 4 y 5, descritas anteriormente.

15

Compuestos Intermedios

- Los compuestos intermedios de acuerdo con la invención incluyen las formas tautómeras y estereoisómeras de los compuestos de fórmula 1, que se pueden obtener fácilmente usando las técnicas conocidas en la técnica. Por
- 20 ejemplo, los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar mediante una síntesis estereoespecífica, por ejemplo, usando sintones quirales y reactivos quirales, o las mezclas racémicas se pueden resolver usando las técnicas convencionales.

- Se entiende que mientras un compuesto pueda mostrar el fenómeno de
- 25 tautomería, los dibujos de las fórmulas en esta memoria descriptiva

expresamente muestran solamente una de las posibles formas tautómeras. Por lo tanto se entiende que una fórmula pretende representar cualquier forma tautómera del compuesto mostrado y no se limita meramente a una forma del compuesto específica mostrada mediante la fórmula estructural.

5 También se entiende que un compuesto de fórmula 1 puede existir en forma de un isómero configuracional "E" o "Z", o una mezcla de los isómeros E y Z. Por lo tanto se entiende que una fórmula pretende representar cualquier forma configuracional del compuesto mostrado y no se limita meramente a una forma del compuesto específica mostrada mediante los dibujos de las fórmulas.

10 Alguno de los compuestos de la invención pueden existir en forma de estereoisómeros individuales (es decir, esencialmente exentos de otros estereoisómeros), racematos, y/o mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros. Todos estos estereoisómeros individuales, racematos y las mezclas de los mismos se pretende que estén dentro del alcance de la
15 presente invención. En una realización preferida, los compuestos de la invención que son ópticamente activos (es decir, enantiomérica diastereoméricamente enriquecidos, como se describen en esta memoria descriptiva) se usan en forma ópticamente pura.

Adicionalmente, la fórmula 1 pretende cubrir, cuando sea aplicable, las
20 formas tanto solvatadas como no solvatadas de los compuestos. Así que, cada fórmula incluye los compuestos que tienen la estructura indicada, incluyendo las formas tanto hidratadas como las no hidratadas.

Los anillos ejemplares sustituidos contienen uno o más sustituyentes, preferiblemente uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente
25 entre halo, hidroxilo, mercapto, tioéter, nitro (NO₂), amino, arilo, halógeno,

hidroxilo, alcoxilo, halo alquilo ($C_1 - C_4$), alquilo ($C_1 - C_4$), alcoxi ($C_1 - C_4$), carboxilo, alcoxi ($C_1 - C_4$) carbonilo, carbamóilo, N-alquil ($C_1 - C_4$) carbamóilo, amino, alquil ($C_1 - C_4$) amino, di-alquil ($C_1 - C_4$) amino, o un grupo de fórmula $-(CH_2)_a-R^7$ donde a es 1, 2, 3, ó 4; y R^7 es hidroxilo, alcoxi ($C_1 - C_4$), carboxilo, 5 alcoxi ($C_1 - C_4$) carbonilo, amino, carbamóilo, alquil ($C_1 - C_4$) amino, di-alquil ($C_1 - C_4$) amino, arilo, heterociclos saturados o parcialmente saturados, acilo, morfolino alcoxi ($C_1 - C_4$) carbonilo y piridil alcoxi ($C_1 - C_4$) carbonilo.

Los alquiles ejemplares sustituidos contienen uno o más sustituyentes seleccionados entre arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, nitro, 10 amino, ciano, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicloalcoxi, heteroariloxi, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarbonilo, arilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarboniloxi, heteroariloxicarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarboniloxi, heterocicloalquiloxicarbonilo, alquilamino, arilamino, heterocicloalquilamino, heteroarilamino, 15 dialquilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, mercapto, alquiltio, ariltio y heteroariltio. Los grupos alquilo ejemplares sustituidos incluyen los grupos alquilmercaptoalquilo inferior, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, nitroalquilo, aminoalquilo, ariloxialquilo, acilo, halo 20 alquilo ($C_1 - C_4$), hidroxilo alquilo ($C_1 - C_4$), alquil ($C_1 - C_4$) tio alquilo ($C_1 - C_4$), heteroaril alquilo ($C_1 - C_4$), heterocicloalquil alquilo ($C_1 - C_4$) y aril alquilo ($C_1 - C_4$), tales como clorometilo, 2-bromoetilo, 1-cloroisopropilo, 3-fluoropropilo, 2,3-dibromobutilo, 3-cloroisobutilo, yodo-*t*-butilo, trifluorometilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxisopropilo, 4-hidroxibutilo, metiltiométilo, 25 etiltiométilo, propiltiopropilo, sec-butiltiométilo, pirrolilmetilo, quinolinilmetilo, 1-

indoliletilo, 2-furiletilo, 3-tien-2-ilpropilo, 1-imidazolilisopropilo, 4-tiazolilbutilo, fenilmetilo, 2-feniletilo, 3-naftilpropilo, 1-naftilisopropilo, 4-fenilbutilo y similares.

Si un compuesto de la invención es una base, se puede preparar una sal deseada mediante cualquier procedimiento conocido adecuado en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidilo, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, ácido alfa-hidroxi, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico, o ácido cinámico, ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si un compuesto de la invención es un ácido, se puede preparar una sal deseada mediante cualquier procedimiento conocido adecuado en la técnica, incluyendo tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria); un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo; o similares. Los ejemplos ilustrativos de las sales adecuadas incluyen las sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina o arginina; amoníaco; aminas primarias, secundarias, y terciarias; y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina, y piperazina; así como las sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio, y litio.

Todos los compuestos de la invención contienen al menos un centro quiral y pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, y/o mezclas

de enantiómeros y/o diastereómeros. Todos estos estereoisómeros, diastereómeros y las mezclas de los mismos se pretende que están comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Cuando no se especifica la estereoquímica de los carbonos quirales presentes en las
5 estructuras químicas ilustradas en esta memoria descriptiva, la estructura química pretende abarcar compuestos que contienen cualquier estereoisómero de cada carbono quiral.

Cuando habitualmente describen un compuesto particular, el término "ópticamente activo" se usa en esta memoria descriptiva para indicar que el
10 compuesto está enantiomérica o diastereoméricamente enriquecido. Los compuestos que están enantioméricamente enriquecidos contienen más de 50% de un estereoisómero individual, y preferiblemente contienen más de 75% de un estereoisómero individual. Los compuestos que están diastereoméricamente enriquecidos contienen más de 50% de un
15 estereoisómero individual de cada centro de carbono quiral presente en el diastereómero, y preferiblemente contienen más de 75% de un estereoisómero individual de cada carbono quiral presente en el diastereómero. Sin embargo, preferiblemente, los compuestos están presentes en forma ópticamente pura.

Cuando habitualmente describen un compuesto particular, el término
20 "ópticamente puro" se usa en esta memoria descriptiva para indicar que el compuesto es sustancialmente enantiomérica o diastereoméricamente puro. Los compuestos que son sustancialmente enantioméricamente puros contienen al menos 90% de un isómero individual y preferiblemente contienen al menos 95% de un isómero individual. Los compuestos que sustancialmente son
25 diastereoméricamente puros contienen al menos 90% de un isómero individual

de cada centro de carbono quiral presente en el diastereómero, y preferiblemente contienen al menos 95% de un isómero individual de cada carbono quiral. Mas preferiblemente, los compuestos ópticamente puros en esta invención contienen al menos 97,5% de un isómero individual y más
5 preferiblemente contienen al menos 99% de un isómero individual. Los compuestos identificados en esta memoria descriptiva como estereoisómeros individuales son para describir los compuestos que están presentes en una forma que contienen al menos 90% de un isómero individual.

La reacción de dihidroxilación en el procedimiento de esta invención se
10 puede llevar a cabo usando cantidades estequiométricas o catalíticas del agente oxidante que contiene osmio. Si se usan cantidades catalíticas del agente oxidante, la dihidroxilación se puede llevar a cabo en presencia de cantidades estequiométricas de un segundo agente oxidante que sirve como un agente reoxidante con osmio. Si se usa una cantidad estequiométrica del
15 agente oxidante, el reactivo oxidante se usa en una cantidad que es equimolar a la cantidad de buteno presente en la mezcla de reacción. Si se usa una cantidad catalítica del agente oxidante, el reactivo oxidante se usa en una cantidad que es aproximadamente 1% a aproximadamente 15% de la cantidad molar de buteno presente en la mezcla de reacción.

20 Preferiblemente, la dihidroxilación se lleva a cabo usando cantidades catalíticas del agente oxidante que contiene osmio en combinación con ferricianuro potásico. Una combinación de agente oxidante con osmio particularmente útil es $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$, que puede usarse en presencia de DHQD₂PHAL como un reactivo
25 auxiliar quiral.

Preferiblemente, el resto amino del aminobuteno se protege con un grupo protector antes del tratamiento con el agente oxidante. En la fórmula 1, anterior, R^1 y/o R^2 representan un grupo protector de nitrógeno adecuado. Así que, por ejemplo, haciendo referencia al esquema A en esta memoria

5 descriptiva, los compuestos 2 y 3 son las formas dihidroxiladas del compuesto 1. Los grupos de protección de nitrógeno adecuados R^1 y/o R^2 son los que cuando se eliminan para formar los compuestos 4 y/o 5 no inducen la racemización. El grupo protector de nitrógeno se puede eliminar en un punto adecuado en la secuencia de reacción del procedimiento para proporcionar un

10 intermedio deseado o compuesto diana. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados y los procedimientos para proteger y desproteger un resto amino los conocen los expertos en la técnica; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Green y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª edición), John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en esta memoria

15 descriptiva como referencia en su totalidad. En algunos casos, se puede seleccionar específicamente un grupo protector de nitrógeno para que sea reactivo en las condiciones de reacción usadas en los procedimientos de esta invención. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el grupo protector seleccionado en un sustituyente que es útil bien como

20 intermedio en esta invención o es un sustituyente amino deseado en un compuesto diana.

Generalmente, los grupos protectores de nitrógeno se pueden seleccionar de los restos en los que R^1 es alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilalcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo o arilalquilo

25 y R^2 es H. Los grupos protectores de nitrógeno ejemplares adecuados incluyen

los restos en los que R^1 es benciloxycarbonilo, bencilcarbonilo, t-butilcarbonilo, t-butiloxycarbonilo, alilo, bencilo o grupos bencilo sustituidos (por ejemplo, 4-metoxibencilo) y R^2 es H. En las realizaciones especialmente preferidas, R^1 se selecciona entre arilalcoxicarbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo) o
 5 arilalquilo (por ejemplo, bencilo) y R^2 es H. En otras realizaciones preferidas, R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un resto itálimido o



Como se ha indicado anteriormente, la reacción de dihidroxilación en el procedimiento de esta invención preferiblemente se produce
 10 estereoselectivamente, en el que uno de los posibles productos diastereoméricos se forma con preferencia al otro. Así que, el producto dihidroxibutano obtenido en el procedimiento de esta invención es una mezcla de ambos isómeros R y S, en el que los dos isómeros están presentes en concentraciones no iguales. El aminobuteno usado en esta memoria descriptiva
 15 está sustancialmente en forma enantiómericamente pura (conteniendo al menos 95% de un enantiómero individual). De acuerdo con lo anterior, el producto aminobutanodiol resultante se obtiene en forma de una mezcla de diastereómeros, en la que el exceso diastereomérico es consistente con la pureza enantiomérica del producto. Preferiblemente, la relación
 20 diastereomérica debería reflejar la integridad enantiomérica del producto. Opcionalmente, los diastereómeros se pueden separar usando los procedimientos convencionales para obtener un producto diastereoméricamente puro. Los procedimientos ejemplares que pueden ser

útiles para la separación de los diastereómeros preparados mediante el procedimiento de esta invención incluyen cromatografía y cristalización/recristalización. Otros procedimientos útiles se pueden encontrar en "Enantiomers, Racemates, y Resolutions," J. Jacques y col., 1981, John Wiley y Sons, Nueva York, la descripción de la cual se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia. La estereoselectividad de la reacción de dihidroxilación se logra llevando a cabo la reacción en presencia de un reactivo auxiliar quiral. Como se usa en esta memoria descriptiva, el término "reactivo auxiliar quiral" se refiere a un compuesto ópticamente activo que es estable en las condiciones de reacción de dihidroxilación usadas en esta memoria descriptiva y es capaz de influenciar el resultado estereoquímico de la reacción de dihidroxilación. Ventajosamente, la reacción de dihidroxilación se puede llevar a cabo usando un alcaloide de quinina o de quinidina como reactivo auxiliar quiral para formar, estereoselectivamente, 1,2(R)-dihidroxi-3(R)aminobutanos o 1,2(S)-dihidroxi-3(R)aminobutanos. Los ejemplos de los reactivos auxiliares quirales que pueden ser útiles en la reacción de dihidroxilación de esta invención incluyen diéter 1,4-ftalazinadillico de dihidroquinidina (abreviadamente en inglés (DHQD)₂PHAL), diéter 2,5-difenil-4,6-pirimidinadillico de hidroquinona, (abreviadamente en inglés (DHQ)₂PYR), diéter antraquinona-1,4-dillico de hidroquinona (abreviadamente en inglés (DHQ)₂AQN) y los reactivos ópticamente activos descritos en el documento WO 93/07142, la descripción del cual se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia. Los reactivos auxiliares quirales particularmente útiles incluyen: (DHQD)₂PHAL, (DHQ)₂PYR, y (DHQ)₂AQN. Generalmente, la reacción de dihidroxilación se lleva a cabo usando el reactivo auxiliar quiral en

una cantidad que es aproximadamente el 1% a aproximadamente el 6% de la cantidad molar de buteno presente en la mezcla de reacción.

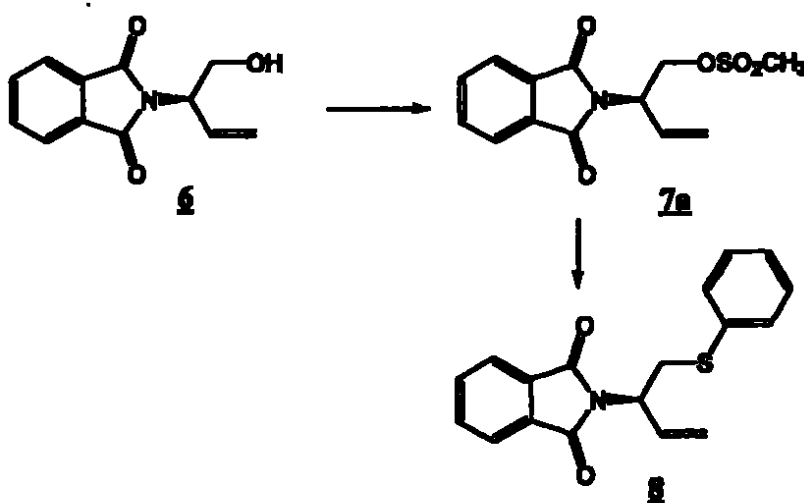
Generalmente, la reacción de dihidroxilación se puede llevar a cabo en disolventes polares o mezclas de disolventes polares y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes orgánicos y agua. Preferiblemente la reacción se puede llevar a cabo en disolventes polares próticos. Los disolventes útiles incluyen t-butanol, acetona, t-butanol/agua y acetona/agua. La reacción de dihidroxilación se puede llevar a cabo a cualquier temperatura adecuada. Generalmente, la reacción se puede llevar a cabo a temperaturas entre aproximadamente 0°C y aproximadamente temperatura ambiente.

En una realización de esta invención, un (R)-aminobuteno protegido se convierte estereoselectivamente en un aminohidroxibutanol usando DHQD₂PHAL, como el reactivo auxiliar quiral. Un material de partida útil para este procedimiento es la ftalimida de 3(R)-amino-4-hidroxi-1-buteno comercialmente disponible (de NSC Technologies, Mt. Prospect, Illinois). Este material contiene un grupo 4-hidroxilo que es un precursor útil en la preparación de nelfinavir, en el que el resto 4-hidroxilo se puede convertir en un sustituyente tiofenilo que será útil para la preparación de nelfinavir. Este procedimiento de conversión se puede llevar a cabo transformando primero el grupo hidroxilo en un grupo saliente, después reemplazando el grupo saliente con un grupo tiofenilo. Los procedimientos de sustitución de este tipo están bien estudiados y pueden llevarse a cabo usando cualquiera de una diversidad de transformaciones. Los grupos salientes se refieren a cualquier grupo que sale de una molécula en una reacción de sustitución por la rotura de un enlace, e incluyen, pero no se limitan a, haluros, arilsulfonatos, alquilsulfonatos, y

triflatos. Por ejemplo, el grupo hidroxilo se puede convertir en un resto halo, un mesilato ($-\text{OSO}_2\text{CH}_3$), un triflato ($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$), un tosilato ($-\text{OSO}_2(\text{p-tolilo})$) u otros grupos salientes comúnmente reconocidos que se puedan reemplazar con un reactivo nucleófilo. El reactivo nucleófilo puede estar en cualquier forma, por ejemplo, un reactivo que contiene un resto nucleófilo, particularmente, un resto tiofenóxido (por ejemplo, $\text{PH-S}^-\text{K}^+$), o un reactivo organometálico.

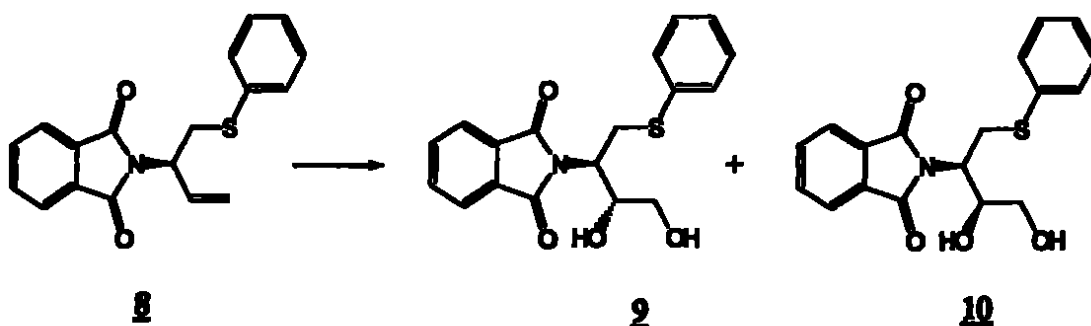
Esta realización del procedimiento de esta invención se ejemplifica por la conversión del 3(R)-ftalimido-4-hidroxi-1-buteno **6** en el 3(R)-ftalimido-4-tiofenilbuteno **8** como se ilustra a continuación:

10



En este procedimiento, el hidroxibuteno **6** se convierte primero en un buteno-mesilato **7a** mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo, en condiciones convencionales (por ejemplo, en presencia de una base amina, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente polar aprótico, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, metil-*t*-butil éter, o tetrahidrofurano). Un experto en la técnica reconocerá que las

transformaciones químicas en los procedimientos de esta invención se pueden realizar usando cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable que sea compatible con los sustratos intermedios y la transformación llevada a cabo. Después el mesilato resultante se puede tratar con tiofenóxido (formado *in situ* usando tiofenol y una base nucleófila, por ejemplo, diisopropiletilamina, carbonato potásico, y similares) en un disolvente polar aprótico, para formar el compuesto tiofenilbuteno 8. La dihidroxilación estereoselectiva del compuesto 8 se puede llevar a cabo usando la combinación de reactivos oxidantes que contiene osmio de $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$ en presencia de DHQD₂PHAL como reactivo auxiliar quiral, para proporcionar el 1,2(R)-dihidroxi-3(R)ftalimido-4-(feniltio)butano 9 y 1,2(S)-dihidroxi-3(R)ftalimido-4-(feniltio)butano 10 en una relación 13:1.

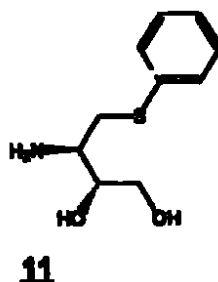


15

La eliminación del grupo aminoprotector de ftalimida se puede llevar a cabo usando cualquier procedimiento convencional que no induzca la racemización en los centros 3-amino o 2-hidroxilo del compuesto butano. Los procedimientos generales para eliminar los grupos protectores se describen en Green y Wuts, citado anteriormente. Por ejemplo, el tratamiento con metilamina

20

convierte ftalimida 9 en el dihidroxi-amino-butano 11.



5 Este compuesto se puede derivatizar posteriormente y transformarse en otros compuestos intermedios útiles para la preparación de nelfinavir o mesilato de nelfinavir.

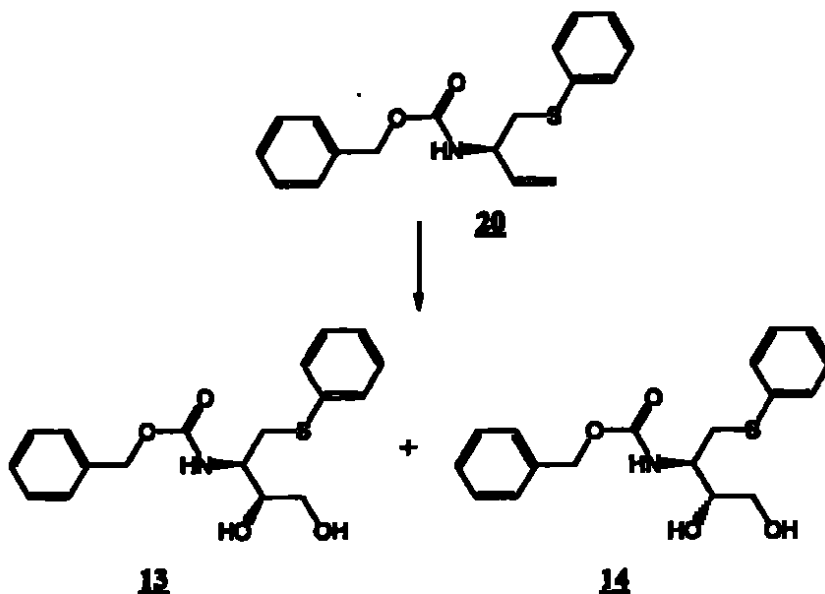
Los expertos en la técnica reconocerán que el estereoisómero que se forma estereoselectivamente mediante el procedimiento de dihidroxilación de esta invención se puede cambiar usando un reactivo auxiliar quiral diferente. Un experto en la técnica también reconocerá que la dihidroxilación estereoselectiva de 3(R)-aminobutenos que contienen diferentes grupos protectores de nitrógeno y/o diferentes sustituyentes en el buteno, en presencia de diferentes reactivos auxiliares, pueden producir mezclas de 1,2(R)-dihidroxi-
10 3(R)-aminobutanos y 1,2(S)-dihidroxi-3(R)aminobutanos en diferentes relaciones. Esto es, la estereoselectividad de la reacción de dihidroxilación puede variar dependiendo del sustrato específico y el reactivo auxiliar quiral específico usado en la reacción (por ejemplo, usando diferentes reactivos auxiliares quirales alcaloides de quinina o de quinidina). Sin embargo,
15 basándose en las enseñanzas de esta memoria descriptiva y mediante la experimentación rutinaria (por ejemplo, preparando compuestos que tienen

20

diferentes grupos protectores de nitrógeno o compuestos que tienen diferentes sustituyentes y llevando a cabo la reacción de dihidroxilación usando diferentes reactivos auxiliares quirales), los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar un reactivo auxiliar quiral que proporcione estereoselectivamente el estereoisómero deseado de un aminobuteno específico.

Por ejemplo, la dihidroxilación de los 3(R)-aminobutenos se puede llevar a cabo para proporcionar estereoselectivamente 1,2(S)-dihidroxi-3(R)-amino-4-(feniltio)butano, usando un reactivo auxiliar quiral distinto de DHQD₂PHAL y opcionalmente, usando un aminobuteno que tiene un grupo protector de nitrógeno diferente de la ftalimida, ilustrada anteriormente. Los grupos protectores de nitrógeno se pueden cambiar, si se desea, convirtiendo el 3(R)-amino-4-tiofenil-1-buteno 8 protegido con ftalimida, preparado como se ha descrito anteriormente, en 3(R)-amino-4-tiofenil-1-buteno protegido con Cbz antes de la dihidroxilación. Específicamente, 3(R)-amino-4-tiofenil-1-buteno protegido con Cbz 20 se puede preparar a partir de 3(R)-amino-4-tiofenil-1-buteno protegido con ftalimida 8, mediante un procedimiento en dos etapas en el que la ftalimida se elimina usando procedimientos convencionales (es decir, mediante tratamiento con etanolamina) para proporcionar 3-amino-4-tiofenil-1-buteno, seguido de tratamiento con cloruro de carbobenciloxi (abreviadamente en inglés Cbz-Cl) en condiciones convencionales (por ejemplo, en presencia de una base). La dihidroxilación estereoselectiva de Cbz-3-(R)-amino-4-tiofenil-1-buteno 20 se puede llevar a cabo usando la combinación de reactivos oxidantes que contiene osmio de K₂OsO₂(OH)₄/K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃, NaHCO₃ y CH₃SO₂NH₂ en presencia de quinuclidina como reactivo auxiliar quiral, para proporcionar el 1,2(S)-dihidroxi-3(R)-Cbz-4-(feniltio)-butano 13 y 1,2(R)-

dihidroxi-3(R)-Cbz-4-(feniltio)-butano **14**, en una relación 4:1.



5 Ventajosamente, el resto 2-hidroxilo del principal dihidroxibutano **13** posee la misma configuración absoluta que el resto hidroxilo de nelfinavir. De acuerdo con lo anterior, este material también es útil para la preparación de nelfinavir o mesilato de nelfinavir.

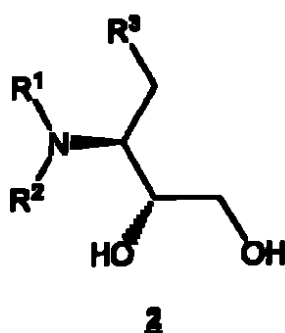
La velocidad de dihidroxilación de los aminobutenos descritos en esta memoria descriptiva se puede acelerar mediante la adición de alquilaminas. Por ejemplo, se ha descubierto que el uso de DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) acelera la velocidad de dihidroxilación. Además, se ha descubierto que alquilaminas complejas, tales como DABCO se pueden usar como reactivos auxiliares quirales en el procedimiento de esta invención.

15 Por ejemplo, la dihidroxilación del Cbz-aminobuteno **20** usando $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$ en presencia de

DABCO, como el reactivo auxiliar quiral, proporcionaba un 30% de rendimiento del 1,2(S)-dihidroxi-3(R)-Cbz-4-(feniltio)-butano 13 y 1,2(R)-dihidroxi-3(R)-Cbz-4-(feniltio)-butano 14 en una relación de aproximadamente 2:1.

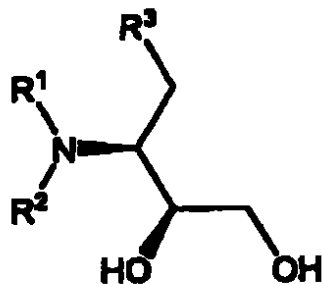
Generalmente, la aceleración de la reacción de dihidroxilación se puede llevar a cabo usando DABCO en una cantidad que es aproximadamente 10% a aproximadamente 100% de la cantidad molar de buteno presente en la mezcla de reacción. Cuando se usa como reactivo auxiliar quiral, DABCO se puede usar en cantidades que son las mismas que las de los otros reactivos auxiliares quirales, descritos anteriormente.

De acuerdo con lo anterior, un compuesto de fórmula 1 se convierte estereoselectivamente en un compuesto de fórmula 2:



tratando el compuesto de fórmula 1 con una combinación de reactivos oxidantes que contiene osmio de $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$ en presencia de DHQD₂PHAL como reactivo auxiliar quiral para proporcionar el compuesto representado por la fórmula 2.

El compuesto de fórmula 1 también se puede convertir estereoselectivamente en un compuesto de fórmula 3:

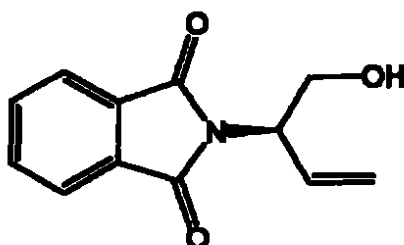


3

tratando un compuesto de fórmula 1 con una combinación de reactivos oxidantes que contiene osmio de $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$ en presencia de DHQD₂PHAL como reactivo auxiliar quiral para proporcionar el compuesto representado por la fórmula 3.

El compuesto de fórmula 2 también se puede convertir en un compuesto de fórmula 4, mientras que el compuesto de fórmula 3 se puede convertir en un compuesto de fórmula 5 eliminando el grupo protector de nitrógeno sin inducir la racemización para proporcionar los compuestos representados por la fórmula 4 ó 5, respectivamente.

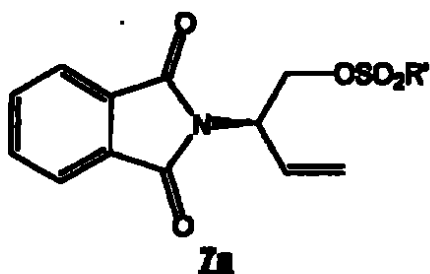
El compuesto de fórmula 6:



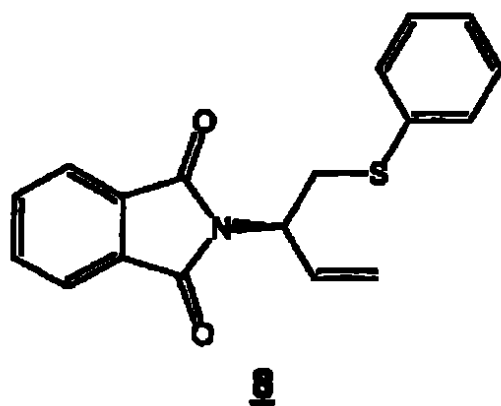
6

se convierte en un compuesto de fórmula 8, tratando un compuesto de fórmula 6 con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base amina en un disolvente polar aprótico para proporcionar buteno-mesilato 7a; y

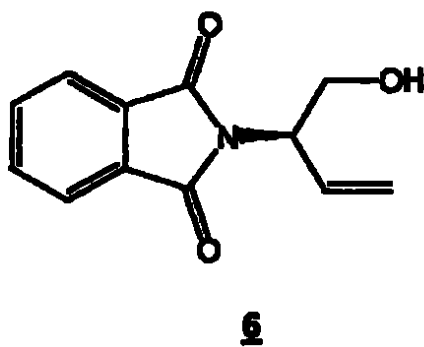
39



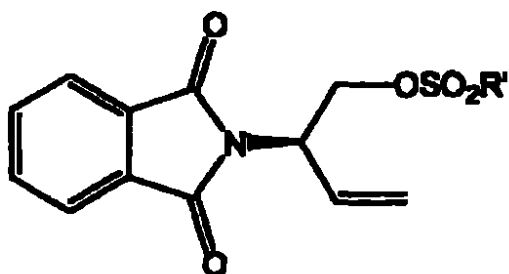
tratando el buteno-mesilato 7a con tiofenóxido, en el que el tiofenóxido
5 se forma *in situ* usando tiofenol y una base no nucleófila en un disolvente polar aprótico, para proporcionar el tiofenilbuteno 8



En particular, el compuesto de fórmula 6:

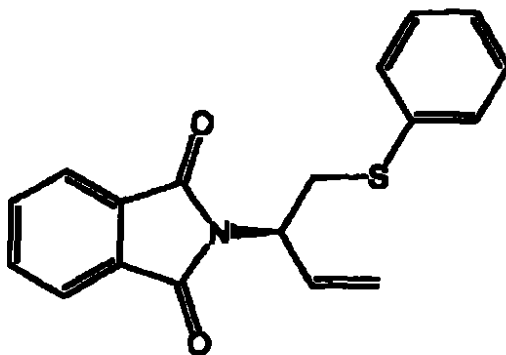


se convierte en un compuesto de fórmula 7a :



7a

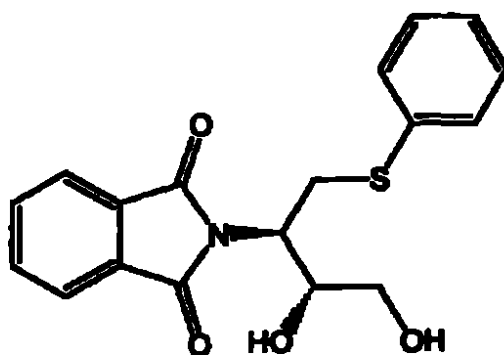
- 5 en la que R' es alquilo o arilo, preferiblemente metilo, trifluorometilo o p-tolilo, y convirtiendo el compuesto de fórmula 7a, en un compuesto de fórmula 8 tratando el compuesto de fórmula 6 ó 7a con una combinación de reactivos oxidantes que contiene osmio de $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$ en presencia de DHQD₂PHAL como reactivo auxiliar quiral para
- 10 proporcionar el compuesto representado por las fórmula 7a u 8, respectivamente.



8

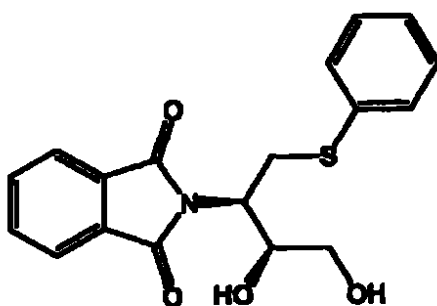
A su vez, el compuesto de fórmula 8 se convierte estereoselectivamente en el compuesto de fórmula 9:

41



9

o en un compuesto de fórmula 10:

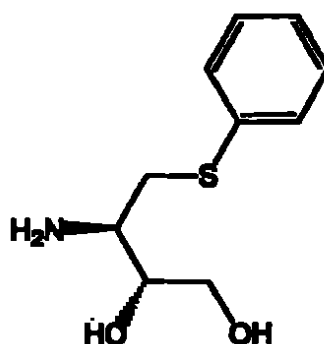


10

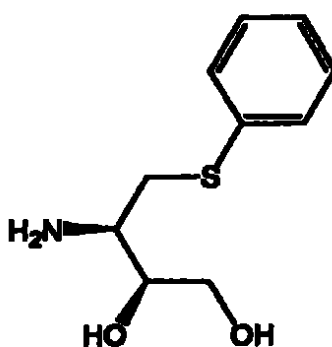
5

o una mezcla de los mismos, tratando un compuesto de fórmula 8 con una combinación de reactivos oxidantes que contiene osmio de $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$ en presencia de DHQD₂PHAL como reactivo auxiliar quiral para proporcionar el compuesto 10 representado por las fórmulas 9 o 10.

Como alternativa, el compuesto de fórmula 9 se convierte en el compuesto de fórmula 11:

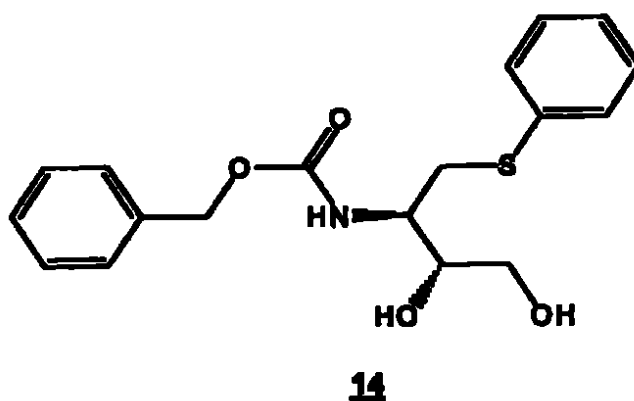
**11**

y/o el compuesto de fórmula 10 se convierte en el compuesto de fórmula 12:

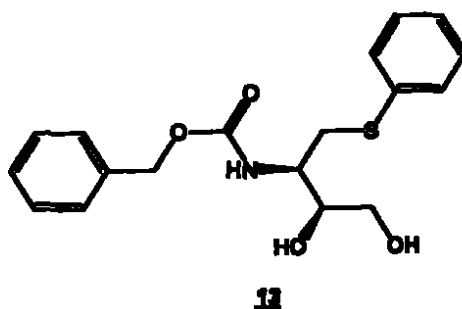
**12**

- 5 tratando los compuestos de partida respectivos con un reactivo que desprotege el grupo protector de nitrógeno para proporcionar el compuesto representado por la fórmula 11 ó 12, respectivamente, sin inducir racemización.

Además, un compuesto de fórmula 9 se convierte en un compuesto de fórmula 14:



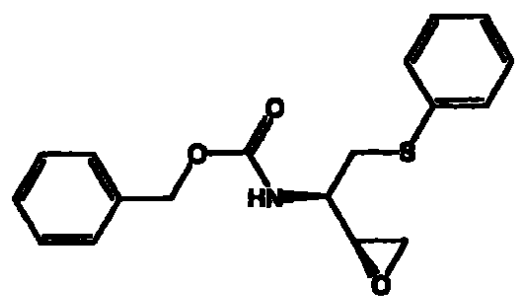
y/o un compuesto de fórmula 11 se convierte en un compuesto de fórmula 14 tratando los materiales de partida respectivos con reactivos que
5 abrirán el anillo bicíclico del grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, la conversión del compuesto 9 en 14, o añadir un grupo protector de nitrógeno en una sola etapa, por ejemplo, convirtiendo el compuesto 11 en 14. De manera similar a la conversión de la fórmula 9 en 14, un compuesto de fórmula 10 se convierte en un compuesto de fórmula 13.



10

desprotegiendo el nitrógeno seguido de la formación de benzocarbamato. Un compuesto de fórmula 12 se convierte en un compuesto de fórmula 13 tratando los compuestos de partida respectivos usando la etapa de formación de
15 carbamato descrita anteriormente.

La invención también incluye el procedimiento de convertir un compuesto de fórmula 14 en un compuesto de fórmula 15:

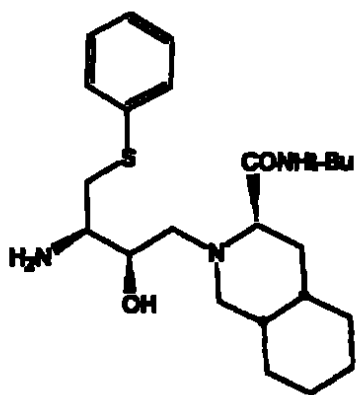


15

5

tratando el compuesto de fórmula 14 con cloruro de metilfenilsulfonilo y un disolvente de base amina seguido de tratamiento con una base acuosa para producir el compuesto de fórmula 15. El compuesto de fórmula 15 se convierte después en un producto de fórmula 16

10

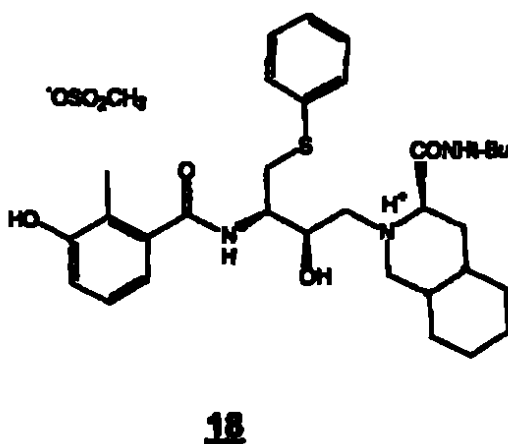
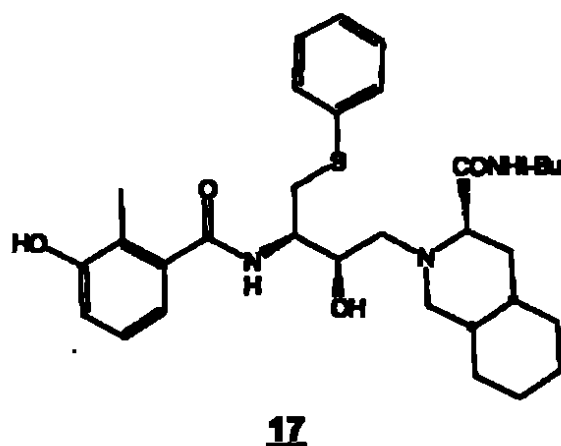


16

calentando una solución que comprende (2S, 3R)-3-benciloxicarbonilamino-4-

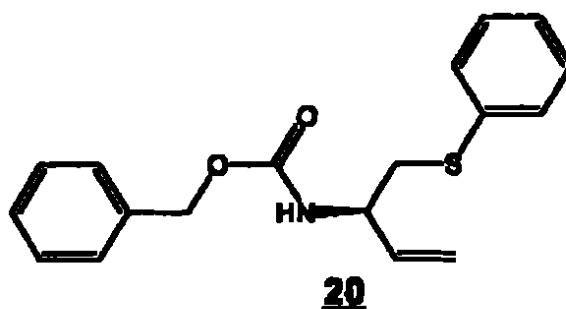
feniltio-1-butenóxido 15 y t-butilamida del ácido (3S, 4aS, 8aS)-decahidroisoquinolina-3-carboxílico en alcohol isopropílico; añadiendo una solución acuosa de hidróxido potásico 2 N; añadiendo tolueno y lavando con agua y ácido clorhídrico 1 N; extrayendo y combinando las fases acuosas; y
5 secando el producto extraído para proporcionar la t-butilamida del ácido (3S, 4aS, 8aS)-2-((2R, 3R)-3-amino-2-hidroxi-4-feniltiobutil)-decahidroisoquinolina-3-carboxílico 16.

El compuesto de fórmula 16 se convierte después en nelfinavir y/o mesilato de nelfinavir, los compuestos que tienen la fórmula 17 y 18
10 respectivamente,



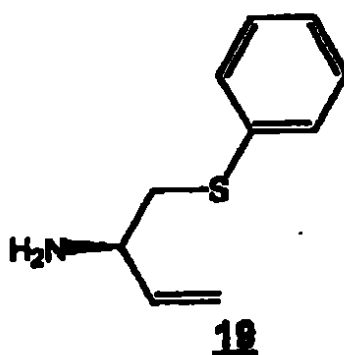
según los procedimientos descritos en los documentos WO 97/11937 y WO 97/11938, que se incorporan en esta memoria descriptiva como referencia.

El compuesto de fórmula 8 se convierte alternativamente en un compuesto de fórmula 20:



5

convirtiendo primero el compuesto de fórmula 8 en un compuesto de fórmula 19:

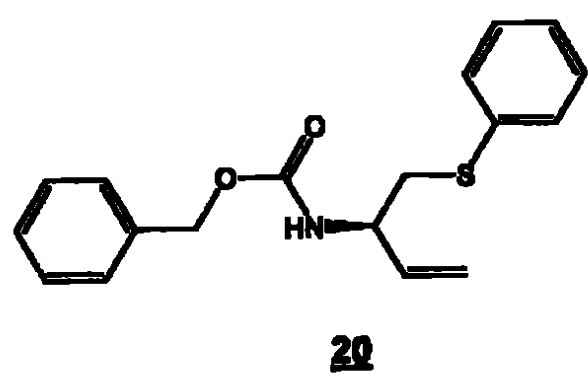


10 y después convirtiendo el compuesto de fórmula 19 en un compuesto de fórmula 20 añadiendo grupos de protección diferentes como se ha descrito en esta memoria descriptiva. El compuesto de fórmula 8 es un sustrato preferido para añadir los grupos de protección diferentes ya que proporciona una estereoselección alta en la etapa de dihidroxilación posterior.

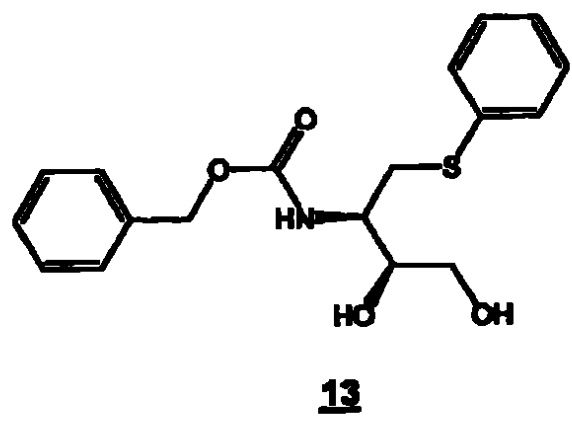
15 El compuesto de fórmula 20

99

47

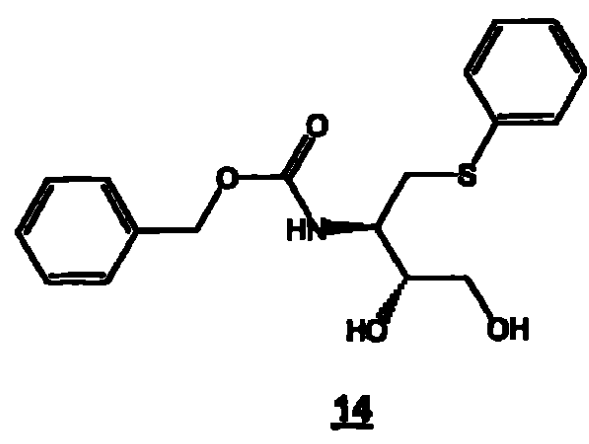


también se convierte estereoselectivamente en un compuesto de fórmula 13:



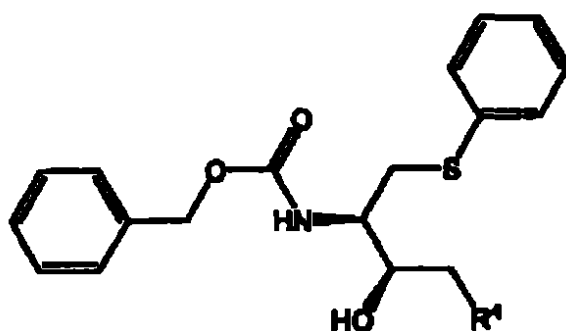
5

o en un compuesto de fórmula 14:



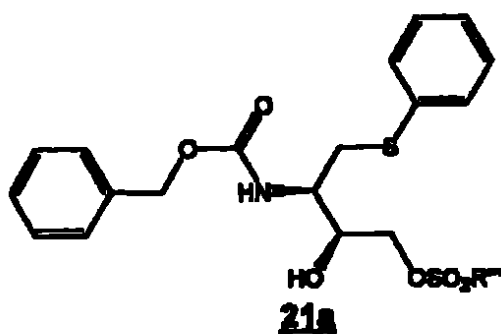
o una mezcla de los mismos, tratando los compuestos de partida respectivos con una combinación de reactivos oxidantes que contiene osmio de $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$ en presencia de DHQD₂PHAL como reactivo auxiliar quiral para proporcionar el compuesto 5 representado por las fórmula 13 o 14, respectivamente.

De manera similar, un compuesto de fórmula 13 se convierte en un compuesto de fórmula 21:

**21**

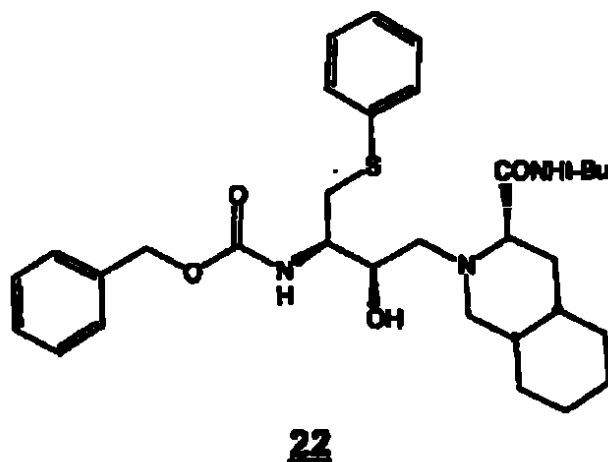
10 en la que R^4 es un grupo saliente como se ha definido en esta memoria descriptiva. En particular, el compuesto de fórmula 21a se forma haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 13 con cloruro de p-toluenosulfonilo (cloruro de tosilo) y una base, tal como trietilamina, en cloruro de metileno. Preferiblemente R^4 es cloro, bromo, $-OSO_2-R'$, en el que R' es alquilo o arilo, 15 preferiblemente, metilo, trifluorometilo o p-tolilo.

El compuesto de fórmula 20 se convierte en un compuesto de fórmula 21a:



en la que R''' es alquilo o arilo, y preferiblemente, metilo, trifluorometilo o p-tolilo, y convirtiendo el compuesto de fórmula 21a en un compuesto de fórmula

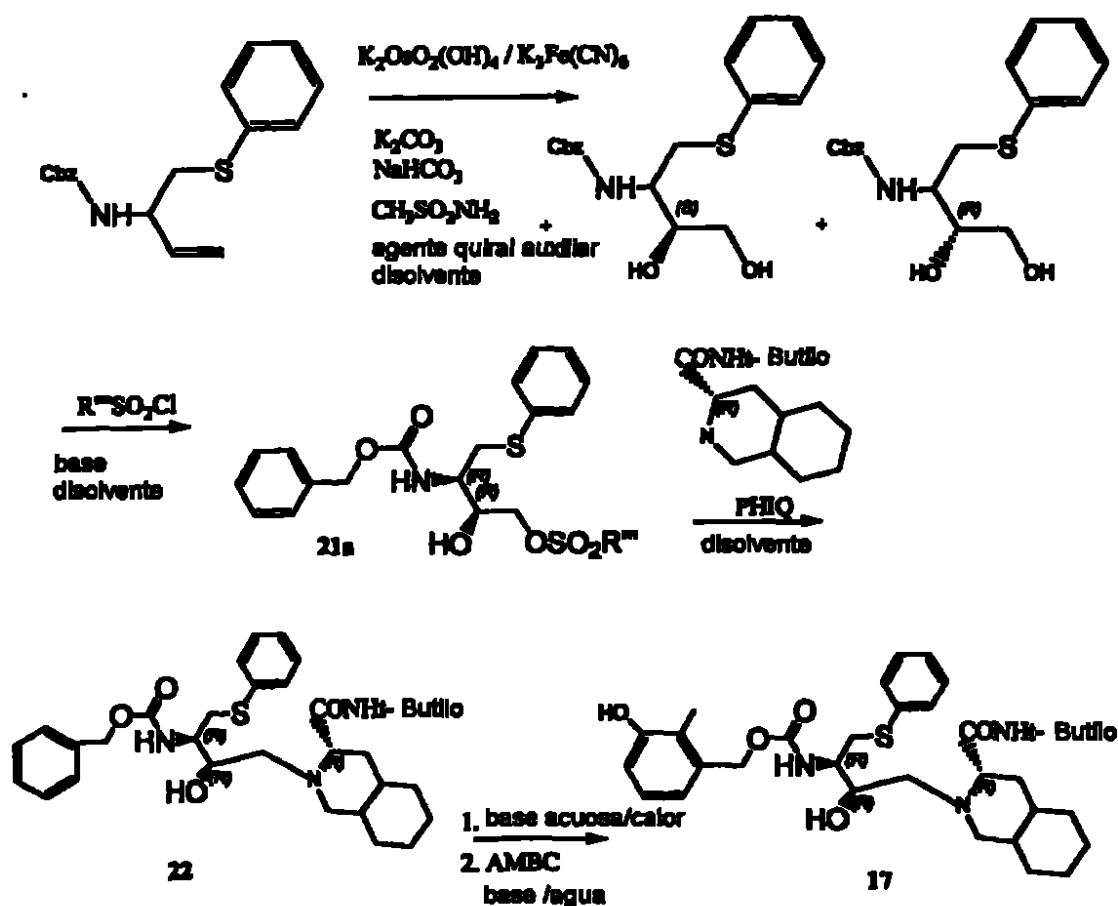
5 22:



tratando los compuestos de partida respectivos con una combinación de reactivos oxidantes que contiene osmio de $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 , NaHCO_3 y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ en presencia de DHQD₂PHAL como reactivo auxiliar quiral para proporcionar el compuesto representado por las fórmulas 21a o 22, respectivamente. La reacción puede tener lugar de acuerdo con el siguiente

esquema (Esquema B).

ESQUEMA B



- 5 La formación del compuesto de fórmula 22 se puede llevar a cabo mediante tratamiento de un compuesto de fórmula 21a con PHIQ (3S, 4aR, 8aR, 3-N-t-butilcarboxamidodecahidroisoquinolina). La eliminación del grupo protector de nitrógeno benciloxycarbonilo del compuesto 22, en condiciones convencionales (con tal que las condiciones seleccionadas no induzcan
- 10 racemización de los estereocentros), proporciona el compuesto de fórmula 16, que se puede convertir en nelfinavir y mesilato de nelfinavir, como se ha

descrito anteriormente.

Ejemplos

Las estructuras de los compuestos de los siguientes ejemplos se confirmaron mediante uno o más de los siguientes: espectroscopía de protones por resonancia magnética, espectroscopía infrarroja, microanálisis elemental y punto de fusión. Los espectros de protones por resonancia magnética (^1H RMN) se determinaron usando bien un espectrómetro Varian Unit plus 300 un General Electric QE-300 que funcionaba a una intensidad de campo de 300 megahercios (abreviadamente MHz). Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (abreviadamente ppm, δ) campo abajo respecto de un patrón interno de tetrametilsilano. Como alternativa, los espectros ^1H RMN se refieren a las señales de disolvente prático residuales como sigue: CHCl_3 = 7,26 ppm; DMSO = 2,49 ppm, C_6HD_5 = 7,15 ppm. Las multiplicidades de los picos se designan como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; c, cuartete; a resonancia ancha; m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se proporcionan en hercios. Los espectros de absorción infrarroja (abreviadamente IR) se obtuvieron usando un espectrómetro Perkin – Elmer 1600 serie FTIR. Los microanálisis elementales los realizó Atlantic Microlab Inc., Norcross, GA. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Mel –

Tem p y están sin corregir. Todas las reacciones se llevaron a cabo en matraces cerrados herméticamente con septum en una presión ligeramente positiva de argón salvo que se indique otra cosa. Todos los reactivos comerciales se usaron tal como se recibieron de sus respectivos proveedores con las siguientes excepciones. Tetrahidrofurano (abreviadamente en inglés THF) se destiló con sodio-benzofenona cetilo antes de uso. Diclorometano

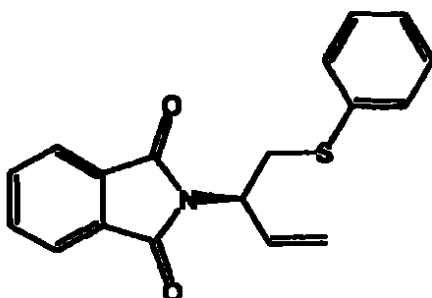
by

(CH₂Cl₂) se destiló con hidruro de calcio antes de uso.

Las abreviaturas usadas en esta memoria descriptiva incluyen: Et₂O (éter dietílico), DMF (N,N-dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), MTBE (terc-butil metil éter), CH₃OH (metanol), EtOH (etanol), EtOAc (acetato de etilo),
5 DME (éter dimetílico de etilenglicol), Ac (Acetilo), Me (metilo), Ph (fenilo), Tr (trifenilmetilo), Ts (tosilato), Cbz (benciloxycarbonilo), Boc (terc-butiloxycarbonilo), TFA (ácido trifluoroacético), DIEA (N,N-diisopropiletilamina), TMEDA (N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina), AcOH (ácido acético), Ac₂O (anhídrido acético), NMM (4-metilmorfolina), DCC (diciclohexilcarbodiimida),
10 DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DMAC (N,N-dimetilacetamida), PNB (p-nitrobenzofilo), y PHIQ (3S, 4aR, 8aR, 3-N-t-butylcarboxamidodecahidroisoquinolina).

15 Los ejemplos específicos de los diversos compuestos según la invención se pueden preparar ventajosamente como se establece en los ejemplos más adelante. Estos ejemplos y los compuestos contenidos en ellos no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ningún modo.

20 EJEMPLO 1: Preparación de 3-ftalimido 4-tiofenilbuteno 8

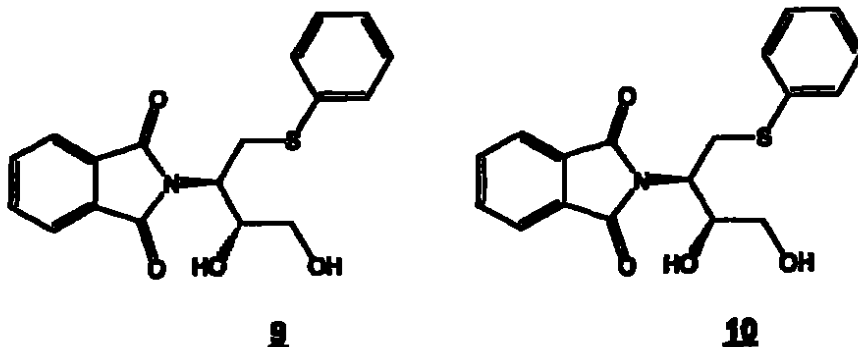
**2**

- Una solución de cloruro de metanosulfonilo (1,2 moles, 1,2 equivalentes, 137,5 g, 93 ml) en 150 ml de acetato de etilo se añadió a una solución enfriada con hielo (0°C) de ftalimido-alcohol **6** (217,2 g, 1,0 moles, disponible de NSC Technologies, Mt. Prospect, IL) y trietilamina (1,3 moles, 1,3 equiv., 131 g y 181 ml) en 800 ml de acetato de etilo a una velocidad suficiente para mantener la temperatura de la mezcla de reacción resultante por debajo de 20°C. Al final de la adición, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Los análisis de HPLC no mostraron ningún material de partida. Se añadió agua (500 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos, después de lo cual se retiró la fase acuosa. Este procedimiento de extracción se repitió dos veces usando 500 ml de agua, seguido de extracción con 500 ml de salmuera. Se retiró la mayor parte de acetato de etilo mediante destilación a vacío a 36°C -45°C (temperatura del recipiente a 50°C – 70°C) durante un período de 2 horas. Se añadió DMF (1 l) y se continuó la destilación del acetato de etilo a vacío a 75°C durante 1 hora. Después la mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron tiofenol (2,0 moles, 2,0 equiv, 221 g, 206 ml) y diisopropiletilamina (2,0 moles, 2,0 equiv, 258,5 g, 350 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta 65°C (temperatura interna). El análisis de HPLC indicaba que permanecía < 1% del mesilato de partida después de 22

horas (el análisis por ^1H RMN indicaba 1 – 3% de mesilato), ^1H RMN de mesilato 7a: (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,85 (m, 2H), 7,75(m,2H), 6,12 (ddd, J = 7, 10, 18 Hz, 1H), 5,40 (superposición m, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,88 (dd, J = 10, 10 Hz), 4,50 (dd, J = 5, 10 Hz), 2,98 (s, 3H). La mezcla de reacción se enfrió hasta
5 temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 26 horas.

La mezcla se vertió en 2 l de MTBE y se lavó sucesivamente con porciones de 1 l de HCl 1 N (2 x), NaHCO_3 ac. saturado, (1 x) y salmuera (1 x). La fase orgánica resultante se secó con Na_2SO_4 , y se filtró. El filtrado se destiló a presión atmosférica para retirar el MTBE hasta que la temperatura del
10 recipiente alcanzó 95°C. Se detuvo la destilación y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con hexanos (1 l) después se agitó. Se añadieron cristales de siembra a la mezcla agitada. Después de 10 minutos, se formó un precipitado naranja claro. Después de agitar durante 2 horas adicionales, los sólidos se dejaron sedimentar y se
15 retiraron por decantación los hexanos. La suspensión resultante se diluyó con hexanos limpios (500 ml) y se agitaron durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido naranja claro se lavó con 1 l de hexanos y se secó a vacío para producir 231,9 g (75%) de 8, en forma de un sólido naranja claro fácilmente filtrable. El compuesto de fórmula 8 se obtuvo en forma enantioméricamente
20 pura, como se ha definido en esta memoria descriptiva. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,75 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,20 (ddd, J = 7, 10, 17 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 10, 14 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 5, 14 Hz, 1H).

EJEMPLO 2: Preparación de 1,2(R)-dihidroxi-3(R)ftalimido-4-(feniltio)butano (9) y 1,2(S)-dihidroxi-3(R)ftalimido-4-(feniltio)butano (10)



5 En un matraz Erlenmeyer de 2 l se colocó ferricianuro potásico (197,5 g, 0,60 moles, 3,0 equiv), osmiato potásico (0,368 g, 0,001 moles, 0,005 equiv), bicarbonato sódico (50,4 g, 0,60 moles, 3,0 equiv), carbonato potásico (82,9 g, 0,60 moles, 3,0 equiv), metanosulfonamida (22,8 g, 0,24 moles, 1,2 equiv) y DHQD₂PHAL (1,55 g, 0,002 moles, 0,01 equiv). Esta mezcla se disolvió en 900

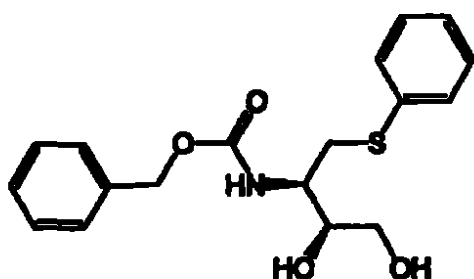
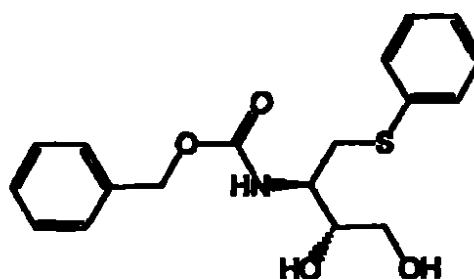
10 ml de t-butanol/agua (1:1 v/v) y se enfrió hasta 0°C – 5°C. El compuesto 8 (61,84 g, 0,20 moles, 1,0 equiv) se añadió en forma de sólido de una vez. La mezcla se agitó vigorosamente durante 18 horas y se inactivó con 30 g de bisulfito sódico. Se añadió agua (600 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (600 ml x 2 y 300 ml x 2). Los extractos combinados de acetato de etilo se

15 lavaron sucesivamente con NaOH 1 N (1 l x 1), HCl 1 N (500 ml x 1) y salmuera (1 l x 1), se secaron con sulfato sódico y se concentraron a vacío para proporcionar 61,7 g de una mezcla de dioles 9 y 10 en forma de un aceite de color dorado, que solidificó lentamente en reposo. El rendimiento era aproximadamente 90%. El análisis por ¹H RMN indicaba que el producto era

una mezcla 13:1 de estereoisómeros de diol **9** y **10**, que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN del compuesto **9**: (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,4 – 7,1 (superposición m, 10H), 5,30 (s a, 1H), 5,09 (s a, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,52 (superposición m, 2H), 3,15 (superposición m, 2H), 2,30 (a, 2H).

5

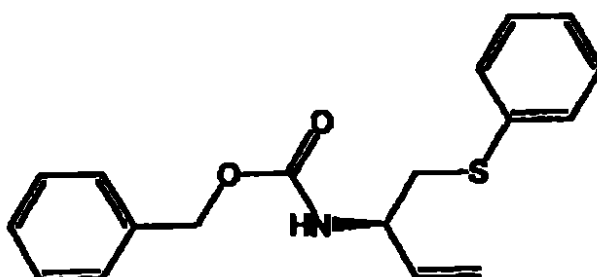
EJEMPLO 3: Preparación de 1,2(S)-dihidroxi-3(R)-Cbz-4-(feniltio)butano (13**) y 1,2(R)-dihidroxi-3(R)-Cbz-4-(feniltio)butano (**14**)**

**13****14**

La mezcla de dioles **9** y **10** (6,62 g, 19,3 mmoles), obtenido en el ejemplo 2, se suspendió en 25 ml de metilamina acuosa al 40% y se calentó hasta 60°C durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se burbujeó una corriente de argón a través de la solución durante 2 horas, disminuyendo el volumen significativamente. La mezcla se colocó en una atmósfera a vacío (aprox. 2,4 kPa) durante 1 hora para retirar cualquier metilamina restante para proporcionar una solución acuosa marrón transparente. A esta solución se añadió, sucesivamente, agua (5 ml), bicarbonato sódico (2,48 g, 60 mmoles) y acetato de etilo (30 ml). Después de enfriar la mezcla resultante hasta 5°C (baño de hielo), se añadió cloroforniato de bencilo gota a gota (3,75 g, 3,2 ml, 22 mmoles) y la mezcla resultante se

agitó durante 1 hora. La fase de acetato de etilo se separó y se lavó sucesivamente con porciones de 40 ml de HCl 1 N, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica con sulfato sódico, se filtró y se evaporó hasta dejar 6,89 g de una mezcla de los compuestos 13 y 14 (en forma de una mezcla 1:13) en forma de un aceite marrón claro (103%), que solidificó lentamente en reposo.

EJEMPLO 4: Preparación de 3-bencilloxycarbonilamino-4-tiofenilbuteno 19



19

10

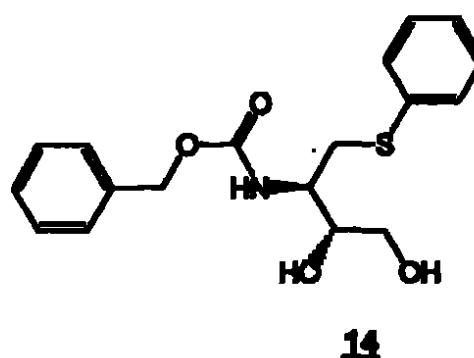
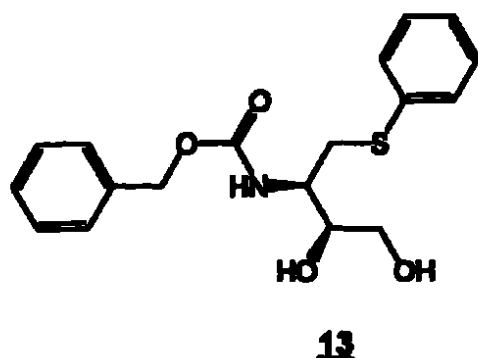
El compuesto 8 (50 g, 0,16 M) se suspendió en 250 ml de metilamina acuosa al 40%, después se calentó hasta 60°C (baño de aceite) durante 5 horas. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró la metilamina restante a vacío usando un rotavapor. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases de acetato de etilo se combinaron y se lavaron con 100 ml de NaCl saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío usando un rotavapor para proporcionar 29,11 g del aminobuteno en forma de un aceite amarillo (ligera-
mente mayor que el rendimiento teórico). La HPLC mostró que la pureza

20

era de 92%. ^1H RMN del compuesto (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,83 (ddd, J = 6, 10, 17 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 17 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 5, 14 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 8, 13 Hz, 1H), 1,69 (s a, 2H). Este material se usó
5 sin purificación adicional

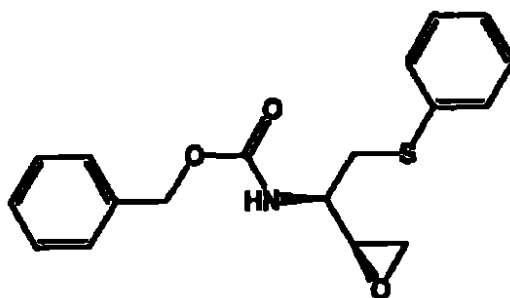
Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (21,4 ml, 25,5 g, 0,15 moles, 1,05 equiv), a temperatura ambiente, a una mezcla agitada que contenía una solución de aminobuteno (25,5 g, 0,142 moles, 1 equiv) en 120 ml de acetato de etilo y bicarbonato sódico (25,05 g, 0,298 moles, 2 equiv) en 120
10 ml de agua. Después de 10 minutos, la HPLC no mostró material de partida. Después de 2 horas de agitación, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con 50 ml de ácido cítrico 0,5 M, 50 ml de bicarbonato sódico saturado, y 50 ml de cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío usando un rotavapor para
15 proporcionar 31,84 g de 19 en forma de un sólido de color tostado (72% de rendimiento). El sólido se recristalizó con hexano caliente (después de una filtración en caliente a través de papel de filtro para retirar un aceite marrón insoluble) para proporcionar cristales blancos en forma de aguja (24,78 g, 56% de rendimiento, en dos producciones). La HPLC mostró que la pureza era de
20 99%. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,4 – 7,2 (superposición m, 10H), 5,84 (ddd, J = 7, 11, 17 Hz, 1H), 5,21 (superposición m, 2H), 5,10 (s a, 2H), 5,04 (s a, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,15 (m, 2H).

**EJEMPLO 5: Preparación de 3-benciloxicarbonilamino-4-
25 tlofenilbutanodiolos 13 y 14**



El compuesto 19 (1 g, 0,003 moles, 1,0 equiv) se añadió en forma de un sólido, de una vez, a un matraz de fondo redondo de 3 bocas que contenía una solución a 0° - 5°C de ferricianuro potásico (2,96 g, 0,009 moles, 3 equiv), osmiato potásico (0,005 g, 0,000015 moles, 0,005 equiv), bicarbonato sódico (0,76 g, 0,009 moles, 3 equiv), carbonato potásico (1,24 g, 0,009 moles, 3 equiv), metanosulfonamida (0,28 g, 0,003 moles, 1 equiv) y (DHQ)₂PYR (0,026 g, 0,00003 moles, 0,01 equiv) en 15 ml de t-butanol/agua (1:1 v/v). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a 0°C – 5°C, después a temperatura ambiente durante dieciocho horas. Después el producto sólido se filtró, se lavó con t-butanol/agua (1:1 v/v) y se secó para proporcionar 0,9 g de un sólido blanco (86% de rendimiento). La HPLC mostró una relación de 4:1 de los dioles 13 y 14. Esta mezcla de productos se recristalizó con acetato de etilo/hexano (3:1 v/v) para proporcionar 0,18 g de 13 en forma de un sólido cristalino blanco. La HPLC mostró 97% de pureza de 13. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,4 – 7,2 (superposición m, 10H), 5,2 (d, 1H), 5,1 (s, 1H), 3,9 (m a, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,6 (d, 1H).

EJEMPLO 6: Preparación de 3-benciloxycarbonilamino-4-feniltio-1-butanóxido 15



15

5

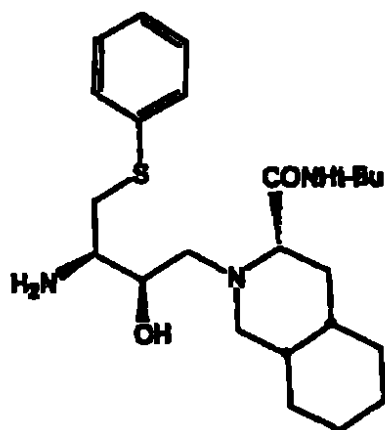
Se añadió cloruro de *p*-nitrobenzoflo (20,8 g, 0,112 moles) a 3 – 10°C a una solución a 0°C a 5°C de (2R,3R)-3-benciloxycarbonilamino-4-feniltio-1,2-butanodiol 14 (39,0 g) y trietilamina (39,1 ml, 0,280 moles) en tetrahidrofurano (300 ml). La mezcla resultante se agitó durante una hora enfriando con hielo.

- 10 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (10,4 ml, 0,135 moles) a 2 – 12°C y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora. Se retiró por filtración cualquier materia insoluble y se lavó con acetato de etilo. El filtrado y el lavado se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó sucesivamente con
- 15 agua (50 ml), una solución de ácido cítrico acuoso 0,5 M (50 ml), una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (50 ml) y salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se recristalizó con tolueno (400 ml) / éter diisopropílico (300 ml) para proporcionar (2R, 3R)-3-benciloxycarbonilamino-4-feniltio-2-metanosulfonilo-1-(4-nitrobenciloxi)butano (38,6 g, 51% de rendimiento desde (2R,3R)-3-
- 20

benciloxycarbonilamino-4-feniltio-1,2-butanodiol 14) en forma de cristales incoloros. ^1H RMN del compuesto (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,5 – 8,0 (m, 4H), 7,5 – 7,2 (m, 10H), 5,44 (ddd, $J = 6,9, 5,1, 2,3$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,09 (d a, 1H), 4,57 (dd, $J = 12,0, 6,9$ Hz, 1H), 4,50 (dd, $J = 12,0, 5,1$ Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,25 (dd, $J = 14,0, 8,2$ Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,05 (dd, $J = 14,0, 8,2$ Hz, 1H) IR (KBr): 3347, 1725, 1699, 1531, 1514, 1349, 1283, 1172, 1109, 1028, 925 cm^{-1} , $[\alpha]_D^{25}$: -14,0° (c 1,01, CHCl_3); análisis elemental ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$): Calculado: C, 54,35; H, 4,56; N, 4,88; Encontrado C, 54,49; H, 4,19; N, 4,75.

Se añadió una solución acuosa de hidróxido potásico 2 N (28,7 ml, 57,4 mmoles) a una solución agitada, a temperatura ambiente de (2R,3R)-3-benciloxycarbonilamino-4-feniltio-2-metanosulfonilo-1-(4-nitrobenzoiloilo)butano (15,0 g, 26,1 mmoles) en 1,4-dioxano (120 ml). La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió tolueno (200 ml) y la mezcla resultante se lavó sucesivamente con agua (200 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para proporcionar (2S,3R)-3-benciloxycarbonilamino-4-feniltio-1-butenóxido 15, 8,43 g, (98% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. Este material se usó sin posterior purificación. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,5 – 7,1 (m, 10H), 5,2 – 5,0 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,22 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,9 – 2,6 (m, 2H), IR (KBr): 3302, 1694, 1538, 1323, 1256, 1100, 1028, 1006, 882 cm^{-1} $[\alpha]_D^{25}$: -26,2° (c1,01, CHCl_3); análisis elemental ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$): Calculado: C, 65,63; H, 5,81; N, 4,25; Encontrado C, 65,36; H, 5,85; N, 4,33.

EJEMPLO 7: Preparación de t-butilamida del ácido (3S, 4aS, 8aS)-2-((2R, 3R)-3-amino-2-hidroxi-4-feniltiobutil)decahidroisoquinolina-3-carboxílico
16



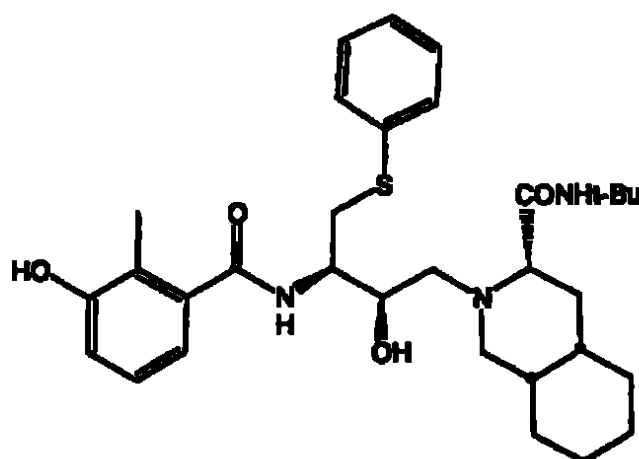
16

5

Una solución de (2S,3R)-3-benciloxycarbonilamino-4-feniltio-1-butenóxido **15** (8,43 g) y t-butilamida del ácido (3S, 4aS, 8aS)-decahidroisoquinolina-3-carboxílico (4,98 g, 20,9 mmoles) en alcohol isopropílico (70 ml) se calentó a 70 – 75°C durante 5 horas. Se añadió una
 10 solución acuosa de hidróxido potásico 2 N (52,3 ml, 104,5 mmoles) y se continuó calentando a 70 – 75°C durante 15 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió tolueno (120 ml) y la mezcla se lavó con agua (120 ml) y ácido clorhídrico 1 N (80 ml x 1, 40 ml x 1). Los extractos acuosos se
 15 acuosos se ajustó hasta pH 12 usando una solución acuosa de hidróxido potásico 5 N, después se extrajo con tolueno (120 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron a vacío para proporcionar t-butilamida del ácido

(3S, 4aS, 8aS)-2-((2R, 3R)-3-amino-2-hidroxi-4-feniltiobutil)decahidroisoquinolina-3-carboxílico **16**, 9,39 g, rendimiento 85%, en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,5 – 7,1 (m, 5H), 6,05 (s a, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 13,0, 2,8 Hz, 1H), 3,02 – 2,88 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 13,0, 9,8 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 13,2, 5,1 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 8,0, 3,7 Hz, 1H), 2,30 (dd, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 2,27 (dd, J = 11,8, 3,3 Hz, 1H), 1,32 (s, 9H), 2,0 – 1,0 (m, 12H).

EJEMPLO 8: Preparación de t-butilamida del ácido (3S, 4aS, 8aS)-2-((2R, 3R)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metilbenzollamino)-4-feniltiobutil)decahidroisoquinolina-3-carboxílico **17**

**17**

Una solución de cloruro de 3-acetoxi-2-metilbenzollol (4,37 g, 20,6 mmoles) en acetato de etilo (40 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de t-butilamida del ácido (3S, 4aS, 8aS)-2-((2R, 3R)-3-amino-2-hidroxi-

- 4-feniltiobutil]decahidroisoquinolina-3-carboxílico 16 (9,1 g, 21 mmoles) y bicarbonato sódico (4,55 g, 54,2 mmoles) en una mezcla de agua (40 ml) y acetato de etilo (40 ml), enfriando con hielo. Se agitó la mezcla durante una hora adicional enfriando con hielo. Se añadió agua (20 ml) y la fase orgánica se
- 5 separó y se lavó con una solución acuosa saturada (20 ml) de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío para proporcionar t-butilamida del ácido (3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-3-(3-acetoxi-2-metilbenzoilamino)-2-hidroxi-4-feniltiobutil]decahidroisoquinolina-3-carboxílico (12,7 g, rendimiento 96%) en forma de un amorfo e incoloro. ¹H RMN (CDCl₃,
- 10 300 MHz) δ 7,5 – 7,1 (m, 8H), 7,1 – 7,0 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 13,7, 9,2 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 13,7, 4,7 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 11,7, 2,0 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 12,9, 9,1 Hz, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,3 – 2,1 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,9 – 1,1 (m, 11H), 1,07 (s, 9H).
- 15 Se añadió amoníaco acuoso (28%, 24 ml) a una solución de t-butilamida del ácido (3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-3-(3-acetoxi-2-metilbenzoilamino)-2-hidroxi-4-feniltiobutil]decahidroisoquinolina-3-carboxílico (12,7 g) en metanol (96 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió mediante filtración y se lavó con
- 20 una solución mezclada de metanol (75 ml)/agua (25 ml). El residuo se secó a 50°C a vacío para proporcionar t-butilamida del ácido (3S, 4aS, 8aS)-2-[(2R, 3R)-2-hidroxi-3-(3-hidroxi-2-metilbenzoilamino)-4-feniltiobutil]decahidroisoquinolina-3-carboxílico 17, 8,00 g, en forma de cristales incoloros (54% de rendimiento) desde (2R, 3R)-benciloxicarbonilamino-
- 25 4-feniltio-2-metanosulfonilo-1-(4-nitrobenzoilo)butano. ¹H RMN (CD₃OD,

300 MHz) δ 7,49 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 10,1, 3,5 Hz, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,9 – 1,1 (m, 11H), 1,17 (s, 9H).

5

Los ejemplos y preparaciones proporcionadas anteriormente ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los procedimientos de preparación de dichos compuestos. Se entiende que el alcance de la presente invención no está limitado de ningún modo por el

10 alcance de los ejemplos y preparaciones siguientes.

15

20

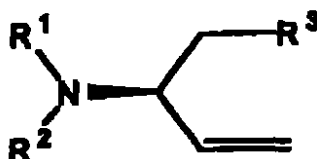
25

Habiendo descrito la invención como antecede se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

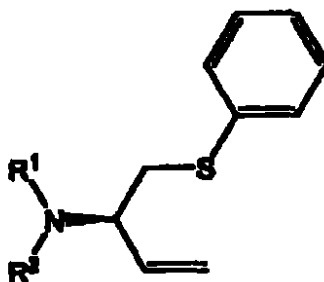
5



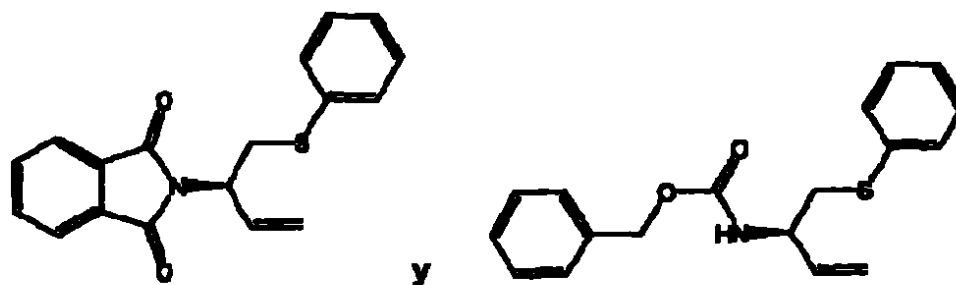
en la que R¹ es un grupo protector de nitrógeno adecuado, R² es H o R¹ junto con R² forman un grupo protector de nitrógeno adecuado, y R³ es tioalquilo o tioarilo.

10

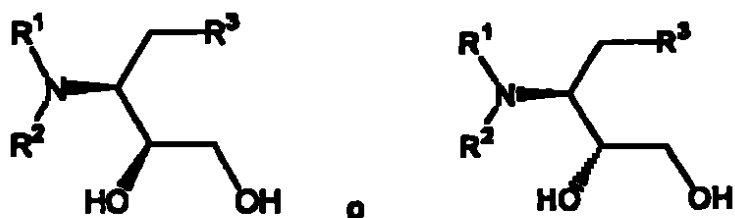
2. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo constituido por:



- 15 3. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo constituido por:



4. Un compuesto que tiene la fórmula:



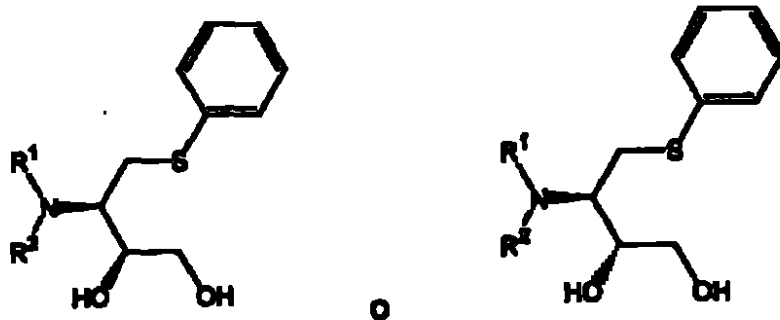
5

en las que R¹ es un grupo protector de nitrógeno adecuado y R² es H R¹ junto con R² forman un grupo protector de nitrógeno adecuado, y R³ es tioalquilo o tioarilo.

10

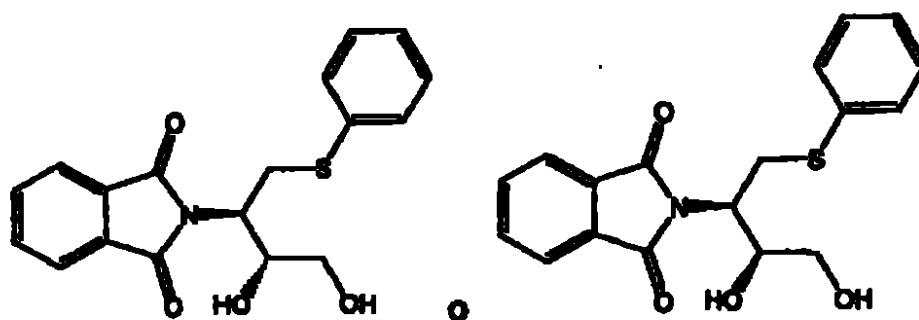
5. El compuesto según la reivindicación 4 que tiene la fórmula:

68

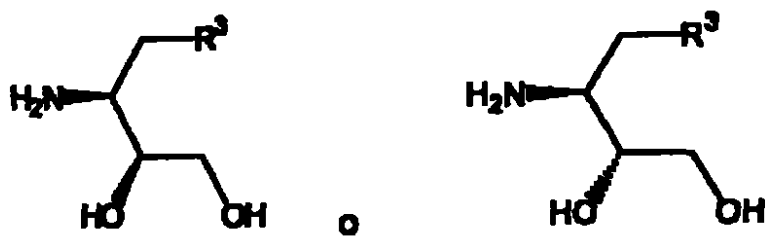


6. El compuesto según la reivindicación 4 que tiene la fórmula:

5

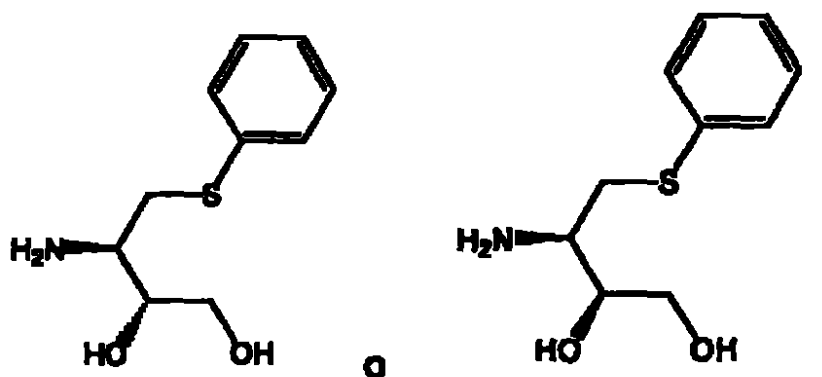


7. Un compuesto que tiene la fórmula



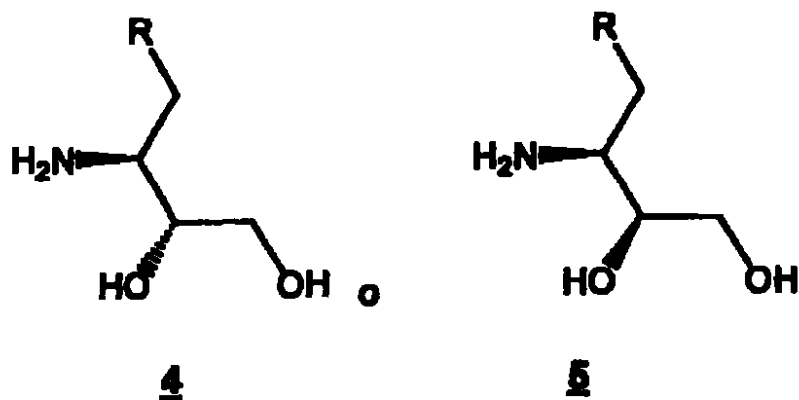
en las que R₃ es alquiltio o ariltio.

8. El compuesto según la reivindicación 7 que tiene la fórmula:



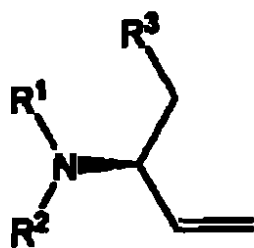
5

9. Un procedimiento para la preparación estereoselectiva de un compuesto representado por la fórmula 4 ó 5:



- 10 que comprende tratar un compuesto de fórmula 1:

70

1

con una combinación de reactivos oxidantes que contiene osmio de $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$ en presencia de DHQD₂PHAL como un reactivo auxiliar quiral para proporcionar el compuesto

5 representado por la fórmula 4 ó 5, en las que

R^1 es un grupo protector de nitrógeno adecuado y

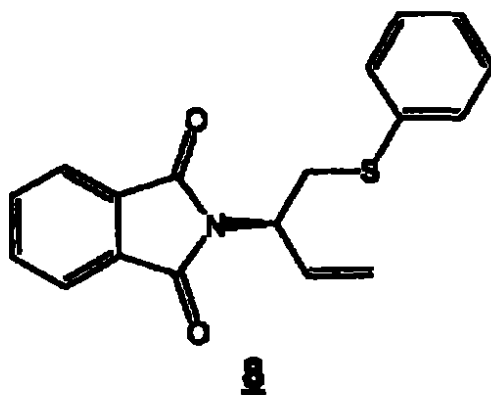
R^2 es H o

R^1 junto con R^2 forman un grupo protector de nitrógeno adecuado, y

R^3 es alquiltio o ariltio.

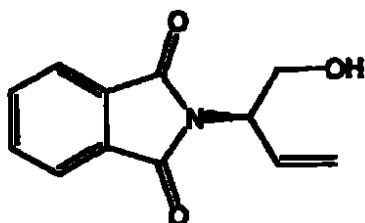
10

10. Un procedimiento para elaborar los compuestos representados por la fórmula 8, que comprende las etapas de:

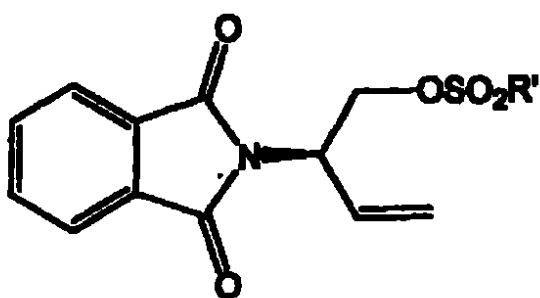
8

15

- a) tratar el hidroxibuteno 6 con cloruro de metanosulfonilo

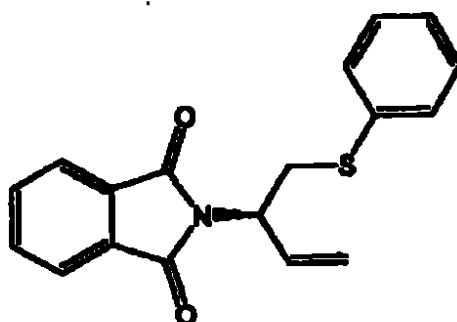
6

en presencia de una base amina en un disolvente polar aprótico para
5 proporcionar el buteno-mesilato 7a; y

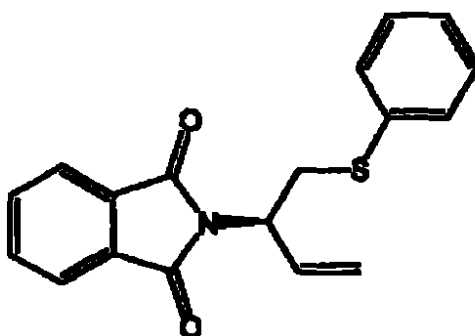
7a

b) tratar el buteno-mesilato 7a con tiofenóxido, en la que el
tiofenóxido se forma *in situ* usando tiofenol y una base no
10 nucleófila en un disolvente polar aprótico, para proporcionar el
tiofenilbuteno 8

72

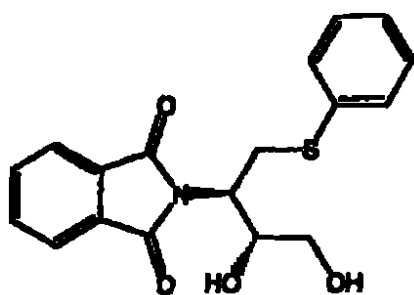
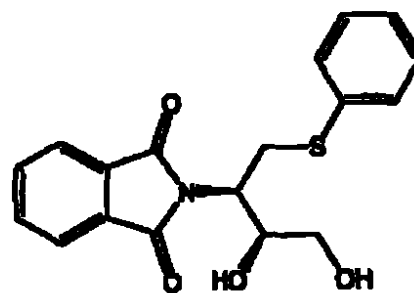
8

11. Un procedimiento para convertir estereoselectivamente un compuesto de fórmula 8:

8

5

en un compuesto de fórmula 9 o fórmula 10:

910

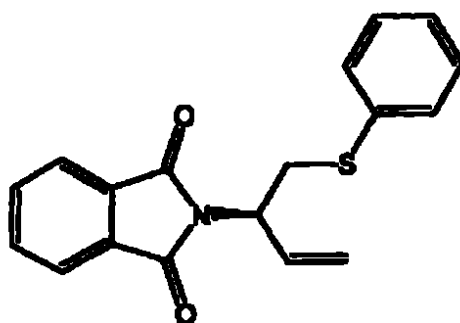
que comprende tratar dicho compuesto de fórmula 8 con una combinación

124
125

de reactivos oxidantes que contiene osmio de $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$ en presencia de DHQD₂PHAL como un reactivo auxiliar quiral para proporcionar el compuesto representado por la fórmula 9 ó fórmula 10.

5

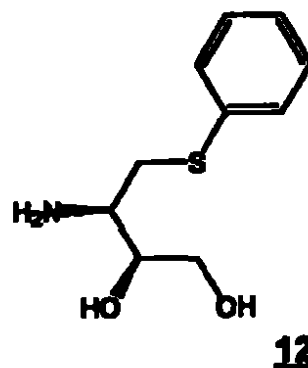
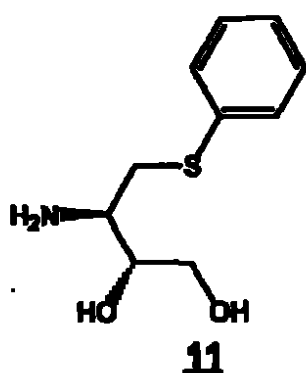
12. Un procedimiento para convertir estereoselectivamente un compuesto de fórmula 8:



8

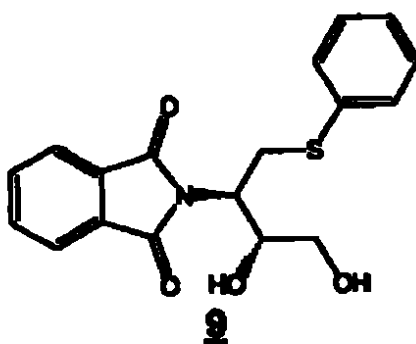
10

a un compuesto de fórmula 11 o fórmula 12:



comprendiendo las etapas de:

- 5 a) tratar un tiofenilbuteno 8 con una combinación de reactivos oxidantes que contiene osmio de $K_2OsO_2(OH)_4/K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3 , $NaHCO_3$ y $CH_3SO_2NH_2$ en presencia de DHQD₂PHAL como un reactivo auxiliar quiral para proporcionar 1,2(S)-dihidroxi-3(R)ftalimido-4-(feniltio)butano 9; y

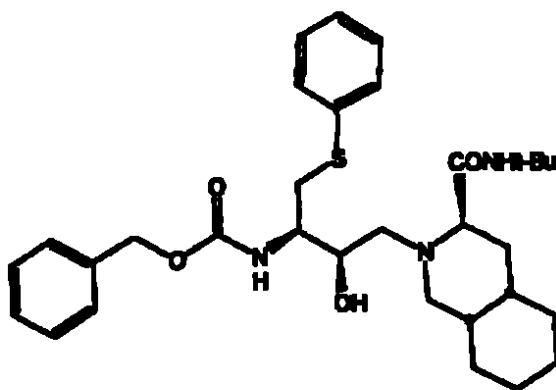


- 10 b) tratar 1,2(S)-dihidroxi-3(R)ftalimido-4-(feniltio)butano 9 para eliminar el grupo protector del amino de ftalimida, en el que el tratamiento no induce la racemización en los centros 3-amino o 2-hidroxilo del compuesto butano, para proporcionar un compuesto dihidroxi-amino-butano representado por la fórmula 11 ó 12.

- 15 13. Un procedimiento para preparar un compuesto representado por la fórmula 16, que comprende las etapas de:

726
127

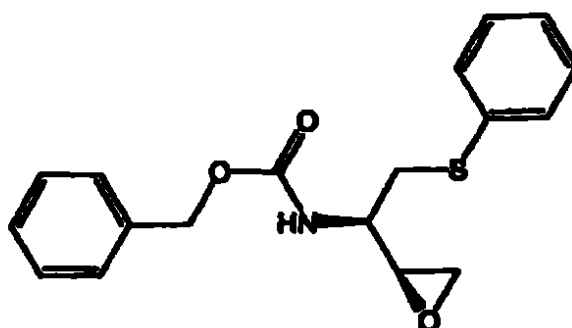
75



16

a) calentar una solución que comprende (2S, 3R)-3-benciloxycarbonilamino-4-feniltio-1-butenóxido 15 y t-butilamida del ácido (3S, 4aS, 8aS)-decahidroisoquinolina-3-carboxílico en alcohol isopropílico;

5



15

b) añadir una solución acuosa de hidróxido potásico 2 N;
c) añadir tolueno y lavar con agua y ácido clorhídrico 1 N;
d) extraer y combinar las fases acuosas; y
e) secar el producto extraído para proporcionar la t-butilamida del ácido (3S, 4aS, 8aS)-2-((2R, 3R)-3-amino-2-hidroxi-4-

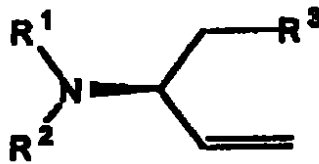
10

feniltiobutil)decahidroisoquinolina-3-carboxílico 16.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 ó 5, en el que R^1 es alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilalcoxicarbonilo, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo o arilalquilo y R^2 es H.
15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 ó 5, en el que R^1 y R^2 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un resto ftalimido, succinimido o diformilo.

RESUMEN

Se describen los compuestos intermedios 3-aminobuteno y 1,2-dihidroxi-3-aminobutano óptimamente activos, útiles en la síntesis de los inhibidores de las proteasas de VIH y los procedimientos de preparación de estos compuestos intermedios.



10

15

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
FULLER, Grover, F., Jr.
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América.

Fecha de expedición: 08.07.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC19041A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/001380
Fecha de presentación internacional: 28.04.2004
Fecha de prioridad: 08.05.2003
Solicitante: PFIZER INC.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al

solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 - Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Parriche, S.
Tel: + 49 89 2399-7890

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC19041A
 Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/001380
 Fecha de presentación internacional: 28.04.2004
 Fecha de prioridad: 08.05.2003
 Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07C 319/20, C07C 323/25, C07C 323/31, C07C 323/32, C07D 209/48, C07D 217/00, C07D 317/46.
 Solicitante: PFIZER INC.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ___ hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☒ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 21.06.2004

Fecha de elaboración de este reporte: 08.07.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Lorenzo Varela, M.J.

Tel: + 49 89 2399-

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 39 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 15 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 4-15

debido a que:

- ☐ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):
- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☒ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 4-15
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

☐ no se presentó

- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. IV Falta de unidad de Invención

1. ☒ En respuesta al requerimiento para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales, el solicitante:
- ☐ ha limitado las reivindicaciones
☐ ha pagado tasas adicionales
☐ ha pagado tasas adicionales bajo protesta
☒ no ha limitado las reivindicaciones ni pagado las tasas adicionales.
2. ☐ Esta Administración considera que no se cumple la exigencia de unidad de la invención por los motivos indicados a continuación, y con forme a la regla 68.1, decide no requerir al solicitante para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales.
3. Esta Administración considera que el requerimiento de unidad de invención según las reglas 13.1, 13.2 y 13.3:
- ☐ se cumple
☒ no se cumple por las siguientes razones:

Ver hoja adjunta

4. En consecuencia, el presente informe se ha establecido con relación a las partes siguientes de la solicitud internacional:
- ☐ todas las partes de la solicitud
☒ las partes relativas a la reivindicaciones Nos. 1-3, 14 (parte), 15 (parte).

**Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2)
con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial:
anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 4, 5, 10, 11
	No:	Reivindicaciones 1-3, 14, 15
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-3, 14, 15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-3, 14, 15
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

**REPORTE DE EXÁMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
– HOJA SEPARADA**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/001380

Re Sección I

Base del reporte

Esta opinión escrita se basa en la primera invención, Reivindicaciones 1-3, 14 (parte) y 15 (parte).

Re Sección III

No se establece opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

No se establece opinión sobre la materia de las invenciones segunda, tercera, cuarta y quinta.

Re Sección IV

Falta de unidad de invención

- D1: WHITE, JAMES D. ET AL: "Total synthesis of (+)-kalkitoxin" CHEMICAL COMMUNICATIONS (CAMBRIDGE, UNITED KINGDOM), (16), 2012-2013 CODEN: CHCOFS; ISSN: 1359-7345, 2003, XP002289909
- D2: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KANO, SHINZO ET AL: "New diastereoselective synthesis of oxazolidin-2-ones through carbon-carbon bond formation on cyclic caramoyloxy radicals" XP002289910 recuperado de la base de datos STN accesión no. 1989:76028
- D3: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ABD ELALL, EATEDAL H. M. ET AL: "Synthesis of thiazolidinones from 1,4-dithiocyanatobut-2-enes and their use as masked 2-amino-1-mercaptopbut-3-enes" XP002289911 recuperado de la base de datos STN accesión no. 1988:510304
- D4: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HUBER, STEFAN ET AL: "1,3-Butadienyl thiocyanates in the Diels-Alder reaction followed by a [3,3]-sigmatropic rearrangement" XP002289912 recuperado de la base de datos STN accesión no. 1988:37253
- D5: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LAVIELLE, SOLANGE ET AL: "A total synthesis of biotin based on the stereoselective alkylation of sulfoxides" XP002289913 recuperado de la base de datos STN accesión no. 1978:170035

- D6: DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 1997, XP002289914 recuperado de la base de datos Xfire acceso no. BRN8155775
- D7: DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 2000, XP002289915 recuperado de la base de datos Xfire acceso no. BRN8499911
- D8: EP-A-0 984 000 (JAPAN TOBACCO INC; AGOURON PHARMA (US)) Marzo 8 2000 (2000-03-08)
- D9: WO 93/07142 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) Abril 15 1993 (1993-04-15)

1. La presente solicitud carece de unidad y por lo tanto no satisface los requerimientos de la Regla 13 PCT, la razón se basa en que la presente solicitud de patente se refiere a diversas invenciones, a saber:

1. Reivindicaciones 1-3, 14 (parte) y 15 (parte)
Compuestos de acuerdo a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$.
2. Reivindicaciones 4-8, 14 (parte) y 15 (parte)
Los compuestos de acuerdo a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CHOHCH_2OH)$.
3. Reivindicaciones 9, 11 y 12
Método para la dihidroxilación de compuestos $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$ para producir compuestos $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CHOHCH_2OH)$.
4. Reivindicación 10
Métodos para la producción de sulfuros (8) a partir de derivados de alcohol (6).
5. Reivindicación 13
Método para la preparación de precursores de nelfinavir (16) a partir de epóxidos (15).

2. Se ha encontrado una situación de carencia de unidad. Por tanto las razones son:

Los compuestos de acuerdo a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$ y a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CHOHCH_2OH)$ se conocen en el arte (ver documentos D1-D8) al igual que la dihidroxilación de olefinas catalizadas por osmio (D9). Por lo tanto, no hay una característica técnica común que una las invenciones 1-3. Además, no hay una característica técnica común que una las invenciones 4 y/o 5 entre ellas o con las invenciones 1-3.

En consecuencia, no existe una característica técnica especial que una las diferentes invenciones en el sentido de la Regla 13.1. Por lo tanto, la presente solicitud no es unitaria.

Re Sección V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración.

1. La primera invención, Reivindicaciones 1-3, 14 (parte) y 15 (parte) se refiere a compuestos de fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$.
2. D1 divulga compuestos de acuerdo a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$: (2R) 3-Buten-2-amina, 1-[(fenilmetil)tio], ácido carbámico, [(1R)-1-[(fenilmetil)tio]metil]-2-propenil]-1,1-dimetiletiléster y octanamida, 3,4,6-trimetil-8-[metil [(2R)-2-metil-1-oxobutil]amino]-N-[(1R)-1-[(fenilmetil)tio]metil]-2-propenil]-, ((3R,4S,6S).
3. D2 divulga un compuesto de acuerdo a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$: ácido carbámico, [1-[(feniltio)metil]-2-propenil]-, 1,1-dimetiletiléster, (S)-.
4. D3 divulga compuestos de acuerdo a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$: ácido etanotioico, S-[2-(acetilamino)-3-butenil]éster y ácido bencenocarbotioico, S-[2-(benzoilamino)-3-butenil]éster.
5. D4 divulga un compuesto de acuerdo a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$: ácido tiociánico, 2-isotiocianato-3-butenil éster.
6. D5 divulga un compuesto de acuerdo a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$: urea, N-[1-[(butilsulfinil)metil]-2-propenil]-N,N'-bis(fenilmetil).
7. D6 divulga un compuesto de acuerdo a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CHOHCH_2OH)$: bencil éster del ácido 2,3,-dihidroxi-1- fenilsulfanilmetil-propil-carbámico.
8. D7 divulga un compuesto de acuerdo a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CHOHCH_2OH)$: (2R,3R)-3-bencilocarbonilamino-4-feniltio-1,2-butanodiol.
9. D8 divulga un compuesto de acuerdo a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CHOHCH_2OH)$ (ver páginas 6-8, 13, 20 y Reivindicaciones 7-10, 12 y 13).
10. D9 divulga la dihidroxilación de olefinas utilizando un proceso catalizado por osmio.

Novedad

11. La materia de las Reivindicaciones 1-3, 14 (parte) y 15 (parte) no es novedosa en el sentido del Art. 33(2) PCT. Los documentos D2-D5 divulgan compuestos de fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$ los cuales destruyen la novedad de la materia de las Reivindicaciones 1-3, 14 (parte) y 15 (parte).

Comentarios adicionales

12. El documento D1 divulga compuestos de acuerdo a la fórmula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$. Este documento podría volverse muy relevante en la evaluación de la patentabilidad de la presente solicitud cuando ésta entre en la fase nacional / regional. No se ha comprobado si la prioridad de la presente solicitud se ha reclamado de forma válida.

13. Los términos "incorporado aquí por referencia" vuelven confuso el alcance de la protección buscada, contrario al Art. 6 PCT. Estos términos no debieron haber sido utilizados.

14. Los términos "y similares" utilizados en la descripción vuelven confuso el alcance de la protección buscada, contrario al Art. 6 PCT. Estos términos no debieron haber sido utilizados.

15. Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, el arte de los antecedentes relevante divulgado en los documentos D1-D9 no se menciona en la descripción, y tampoco son identificados estos documentos en el mismo.

16. Cuando se radican las reivindicaciones modificadas el solicitante debe al mismo tiempo aportar la descripción de conformidad con las reivindicaciones modificadas.

17. Con el objeto de facilitar la evaluación de la solicitud modificada de conformidad con los requerimientos del Artículo 19(2) y 34(2) b) PCT, se requiere al solicitante que identifique claramente las modificaciones llevadas a cabo, independiente de si conciernen modificaciones por adición, reemplazo o eliminación, e indicar los pasajes de la solicitud como fueron radicados sobre los cuales se basan estas modificaciones.

Si el solicitante lo considera como apropiado estas indicaciones podrían ser enviadas de forma manuscrita sobre una copia de las partes relevantes de la solicitud como fue radicada.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

JUL 11 2005

PCT

142

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

08.07.2005

Applicant's or agent's file reference
PC19041A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/001380

International filing date (day/month/year)
28.04.2004

Priority date (day/month/year)
08.05.2003

Applicant
PFIZER INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Parriche, S

Tel. +49 89 2399-7890



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC19041A	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA416	
International application No. PCT/IB2004/001380	International filing date (day/month/year) 28.04.2004	Priority date (day/month/year) 08.05.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C319/20, C07C323/25, C07C323/31, C07C323/32, C07D209/48, C07D217/00, C07D317/46		
Applicant PFIZER INC.		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36: 2. This REPORT consists of a total of <u> </u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u> </u> sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) <u> </u>, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☒ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 21.06.2004	Date of completion of this report 08.07.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Lorenzo Varela, M.J. Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **143**
144
PCT/IB2004/001380

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*.

Description, Pages

1-39 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **144**
PCT/IB2004/001380

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire International application,

☒ claims Nos. 4-15

because:

☐ the said International application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an International preliminary examination (specify):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no International search report has been established for the said claims Nos. 4-15

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2004/001380

145
146

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:
- ☐ restricted the claims.
 - ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☒ neither restricted nor paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with.
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-3, 14(part), 15(part) .

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	4,5,10,11
	No: Claims	1-3,14,15
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-3,14,15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-3,14,15
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **147**
PCT/IB2004/001380

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rule 70.9)
see separate sheet

47
148

Re Item I

Basis of the report

This written opinion is based on the first invention, claims 1-3, 14 (part) and 15 (part).

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

No opinion is established on the subject-matter of the second, third, fourth and fifth inventions.

Re Item IV

Lack of unity of invention

- D1: WHITE, JAMES D. ET AL: "Total synthesis of (+)-kalkitoxin" CHEMICAL COMMUNICATIONS (CAMBRIDGE, UNITED KINGDOM) , (16), 2012-2013 CODEN: CHCOFS; ISSN: 1359-7345, 2003, XP002289909
- D2: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KANO, SHINZO ET AL: "New diastereoselective synthesis of oxazolidin-2-ones through carbon-carbon bond formation on cyclic carbamoyloxy radicals" XP002289910 retrieved from STN Database accession no. 1989:76028
- D3: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ABD ELALL, EATEDAL H. M. ET AL: "Synthesis of thiazolidinones from 1,4-dithiocyanatobut-2-enes and their use as masked 2-amino-1-mercaptoput-3-enes" XP002289911 retrieved from STN Database accession no. 1988:510304
- D4: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HUBER, STEFAN ET AL: "1,3-Butadienyl thiocyanates in the Diels-Alder reaction followed by a [3,3]-sigmatropic rearrangement" XP002289912 retrieved from STN Database accession no. 1988:37253
- D5: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LAVIELLE, SOLANGE ET AL: "A total synthesis of biotin based on the stereoselective alkylation of sulfoxides" XP002289913

148
149

retrieved from STN Database accession no. 1978:170035

D6: DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 1997, XP002289914 retrieved from XFire accession no. BRN8155775

D7: DATABASE BEILSTEIN [Online] BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 2000, XP002289915 retrieved from XFire accession no. BRN8499911

D8: EP-A-0 984 000 (JAPAN TOBACCO INC ; AGOURON PHARMA (US)) 8 March 2000 (2000-03-08)

D9: WO 93/07142 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 15 April 1993 (1993-04-15)

1. The present application lacks unity and therefore does not fulfill the requirements of Rule 13 PCT, the reason being that the present patent application relates to several inventions, namely:

1. Claims 1-3, 14 (part) and 15 (part)

Compounds according to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$.

2. Claims 4-8, 14(part) and 15 (part).

Compounds according to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CHOHCH_2OH)$.

3. Claims 9, 11 and 12

Method for the dihydroxylation of compounds $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$ to produce compounds $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CHOHCH_2OH)$.

4. Claim 10

Methods for the production of sulfides (8) from alcohol derivatives (6).

5. Claim 13

Method for the preparation of nelfinavir precursors (16) from epoxides (15).

2. A situation of lack of unity has been found. The reasons therefore are:

Compounds according to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$ and to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CHOHCH_2OH)$ are known in the art (see documents D1-D8) as well as the osmium-catalysed dihydroxylation of olefins (D9). Therefore, there is not a common technical feature linking inventions 1-3. Furthermore, there is no common technical feature linking inventions 4 and/or 5 with each other or with inventions 1-3.

Consequently, a special technical feature in the sense of Rule 13.1 which links the different inventions does not exist. Hence, the present application is not unitarian.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. The first invention, claims 1-3, 14(part) and 15 (part) relates to compounds of formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$.
2. D1 discloses compounds according to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$: (2R) 3-Buten-2-amine, 1-[(phenylmethyl)thio], carbamic acid, [(1R)-1-[(phenylmethyl)thio]methyl]-2-propenyl]-1,1-dimethylethyl ester and octanamide, 3,4,6-trimethyl-8-[methyl [(2R)-2-methyl-1-oxobutyl]amino]-N-[(1R)-1-[(phenylmethyl)thio]methyl]-2-propenyl]-, ((3R,4S,6S).
3. D2 discloses a compound according to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$: Carbamic acid, [1-[(phenylthio)methyl]-2-propenyl]-, 1,1-dimethylethyl ester, (S)-.
4. D3 discloses compounds according to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$: Ethanethioic acid, S-[2-(acetylamino)-3-butenyl]ester and benzenecarbothioic acid, S-[2-(benzoylamino)-3-butenyl] ester.
5. D4 discloses a compound according to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$: Thlocyanic acid, 2-isothiocyanato-3-butenyl ester.
6. D5 discloses a compound according to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$: Urea, N-[1-[(butylsulfinyl)methyl]-2-propenyl]-N,N'-bis(phenylmethyl).

7. D6 discloses a compound according to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CHOHCH_2OH)$: (2,3,-dihydroxy-1-phenylsulfanylmethyl-propyl-carbamic acid benzyl ester.
8. D7 discloses a compound according to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CHOHCH_2OH)$: (2R,3R)-3-benzyloxycarbonylamino-4-phenylthio-1,2-butanediol.
9. D8 discloses compounds according to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CHOHCH_2OH)$ (see pages 6-8, 13, 20 and claims 7-10,12 and 13).
10. D9 discloses the dihydroxylation of olefins using an osmium-catalysed process.

Novelty

11. The subject-matter of claims 1-3, 14 (part) and 15 (part) is not novel in the sense of Art. 33(2) PCT. Documents D2-D5 disclose compounds of formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$ which are novelty destroying for the subject-matter of claims 1-3, 14(part) and 15(part).

Further comments

12. Document D1 discloses compounds according to formula $R^1R^2N-CH(CH_2R^3)(CH=CH_2)$. This document could become very relevant to assess the patentability of the present application when it enters the national/regional phase. No check has been carried out as to whether the priority of the present application has been validly claimed.
13. The terms "incorporated herein by reference" render unclear the scope of the protection sought, contrary to Art. 6 PCT. These terms should not have been used.
14. The terms "and the like" used in the description render unclear the scope of the protection sought, contrary to Art. 6 PCT. These terms should not have been used.
15. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D9 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/001380

157
152.

16. When filing amended claims the applicant should at the same time bring the description into conformity with the amended claims.
17. In order to facilitate the examination of the conformity of the amended application with the requirements of Article 19 (2) and 34(2) b) PCT, the applicant is requested to clearly identify the amendments carried out, irrespective of whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and to indicate the passages of the application as filed on which these amendments are based.

If the applicant regards it as appropriate these indications could be submitted in handwritten form on a copy of the relevant parts of the application as filed.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/001380

152
153

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C319/20 C07C323/25 C07C323/31 C07C323/32 C07D209/48
C07D217/00 C07D317/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WHITE, JAMES D. ET AL: "Total synthesis of (+)-kalkitoxin" CHEMICAL COMMUNICATIONS (CAMBRIDGE, UNITED KINGDOM), (16), 2012-2013 CODEN: CHCOFS; ISSN: 1359-7345, 2003, XP002289909 the whole document	1-3,14, 15
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KANO, SHINZO ET AL: "New diastereoselective synthesis of oxazolidin-2-ones through carbon-carbon bond formation on cyclic carbanoyloxy radicals" XP002289910 retrieved from STN Database accession no. 1989:76028 abstract -/-	1-3,14, 15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 July 2004

Date of mailing of the international search report

12 11 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lorenzo Varela, M.J.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/001380

154

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages.	Relevant to claim No.
X	& JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY , 54(3), 513-15 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1989, ————— DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ABD ELALL, EATEDAL H. M. ET AL: "Synthesis of thiazolidinones from 1,4-dithiocyanatobut-2-enes and their use as masked 2-amino-1-mercaptobut-3-enes" XP002289911 retrieved from STN Database accession no. 1988:510304 abstract & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY (1972-1999) , (12), 2729-36 CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X, 1987,	1-3,14,15
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HUBER, STEFAN ET AL: "1,3-Butadienyl thiocyanates in the Diels-Alder reaction followed by a '3,3!'-sigmatropic rearrangement" XP002289912 retrieved from STN Database accession no. 1988:37253 abstract & HELVETICA CHIMICA ACTA , 69(8), 1898-1915 CODEN: HCACAV; ISSN: 0018-019X, 1986,	1-3,14,15
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LAVIELLE, SOLANGE ET AL: "A total synthesis of biotin based on the stereoselective alkylation of sulfoxides" XP002289913 retrieved from STN Database accession no. 1978:170035 abstract & JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY , 100(5), 1558-63 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 1978,	1-3,14,15
A	DATABASE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 1997, XP002289914 retrieved from XFIRE accession no. BRN8155775	1-3
X	abstract ————— -/-	14,17

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

International Application No

PCT/IB2004/001380

154
155

C-(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& RIEGER, DALE L.: J. ORG. CHEM., vol. 62, no. 24, 1997, pages 8546-8548, DATABASE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; 2000, XP002289915 retrieved from Xfire accession no. BRN8499911	1-3
X	abstract & INABA, TAKASHI; YAMADA, Y. ET AL.: J. OR. CHEM., vol. 65, no. 6, 2000, pages 1623-1628,	14,15
A	EP 0 984 000 A (JAPAN TOBACCO INC ; AGOURON PHARMA (US)) 8 March 2000 (2000-03-08)	1-3
X	*pages 6-8, 13, 20 and claims 7-10,12 and 13*	14,15
A	WO 93/07142 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY) 15 April 1993 (1993-04-15) the whole document	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/001380

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 14(part), 15(part)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, 14(part), 15(part)

Compounds according to formula $R_1R_2N-CH(CH_2R_3)(CH=CH_2)$.

2. claims: 4-8, 14(part), 15(part)

Compounds according to formula $R_1R_2N-CH(CH_2R_3)(CHOHCH_2OH)$.

3. claims: 9, 11, 12

Method for the dihydroxylation of compounds $R_1R_2N-CH(CH_2R_3)(CH=CH_2)$ to produce compounds $R_1R_2N-CH(CH_2R_3)(CHOHCH_2OH)$.

4. claim: 10

Method for the production of sulfides (8) from alcohol derivatives (6).

5. claim: 13

Method for the preparation of nelfinavir precursors (16) from epoxides (15).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/001380

157
158

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0984000	A	08-03-2000	AU 717710 B2	30-03-2000
			AU 7002196 A	17-04-1997
			EP 0984000 A1	08-03-2000
			US 6121468 A	19-09-2000
			US 5962704 A	05-10-1999
			US 6194589 B1	27-02-2001
			WO 9711938 A1	03-04-1997
			JP 2003104982 A	09-04-2003
			US 6018066 A	25-01-2000
WO 9307142	A	15-04-1993	US 5260461 A	09-11-1993
			AT 258932 T	15-02-2004
			CA 2120919 A1	15-04-1993
			DE 69233299 D1	11-03-2004
			DE 69233299 T2	16-09-2004
			DK 608307 T3	14-06-2004
			EP 0608307 A1	03-08-1994
			JP 7500323 T	12-01-1995
			WO 9307142 A1	15-04-1993

198
159

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación : 05111045 00000000 Folios: 157
Fecha (AMB): 2005-11-01 14:16:29
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
- Descripción de la invención.	()	(X)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA (X)	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	(X)	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:



159
160.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

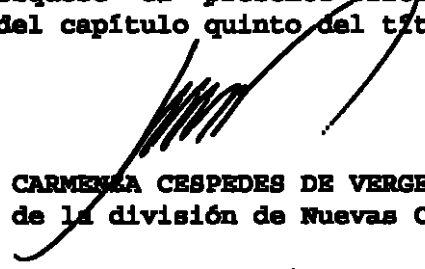
REFERENCIA	Radicación No.	5 111045
	Solicitud internacional	IB2004/001380
	Fecha inicio fase nacional	08/12/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1154

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior, requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 103 FEB: 2006
adpal