



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2152667 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.

**C07C 303/38 (2006.01)**  
**C07C 311/18 (2006.01)**

**Patentstyret**

---

|      |                                                                                |                                                                                                                                              |
|------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Oversettelse publisert                                                         | 2011.06.06                                                                                                                                   |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet: | 2011.02.16                                                                                                                                   |
| (86) | Europeisk søknadsnr:                                                           | 08749718.6                                                                                                                                   |
| (86) | Europeisk innleveringsdag                                                      | 2008.04.25                                                                                                                                   |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato                                      | 2010.02.17                                                                                                                                   |
| (30) | Prioritet                                                                      | 2007.04.27 EP 07107177                                                                                                                       |
| (84) | Utpekte stater                                                                 | AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR                                        |
| (73) | Innehaver                                                                      | Tibotec Pharmaceuticals, Eastgate Village Eastgate Little IslandCo Cork, Irland                                                              |
| (72) | Oppfinner                                                                      | ZINSER, Hartmut Burghard, J.J. Wepferstrasse 5CH-8208 Schaffhausen, Sveits<br>HÖLZLE, Peter Hermann, Meisenweg 2CH-8200 Schaffhausen, Sveits |
| (74) | Fullmektig                                                                     | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                                                                                        |

---

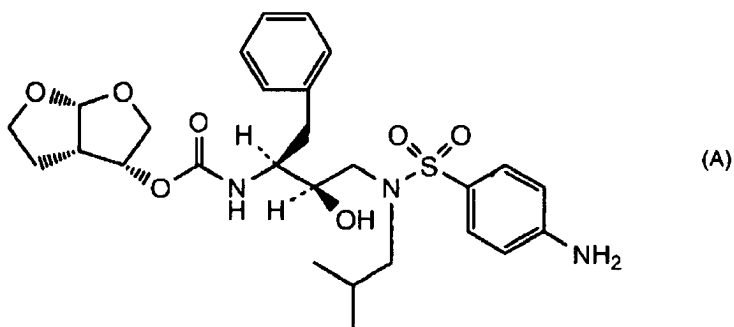
|      |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Fremgangsmåter for fremstilling av N-isobutyl-N(2-hydroksy-3-amino-4-fenylbutyl)-P-nitrobensensulfonylamidderivater</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| (56) | Anførte publikasjoner | WO-A-01/46120 B1, W.J. FLOSI, ET AL.: "Discovery of imidazolidine-2,4-dione-linked HIV protease inhibitors with activity against lopinavir-resistant mutant HIV" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 14, no. 19, 1 October 2006 (2006-10-01), pages 6695-6712, XP005606868 ELSEVIER SCIENCE, OXFORD, GB ISSN: 0968-0896, A.K. GHOSH, ET AL.: "Stereoselective photochemical 1,3-dioxolane addition to 5-alkoxymethyl-2(5H)-furanone: synthesis of bis-tetrahydrofuranyl ligand for HIV protease inhibitor UIC-94017 (TMC-114)." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 69, no. 23, 21 October 2004 (2004-10-21), pages 7822-7829, XP002465318 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US ISSN: 0022-3263 cited in the application |

**FREMGANGSMÅTER FOR FREMSTILLING AV N-ISOBUTYL-N-(2-HYDROKSY-3-AMINO-4-FENYLBUTYL)-P-NITROBENZENSULFONYLAMIDDERIVATER**

**Beskrivelse**

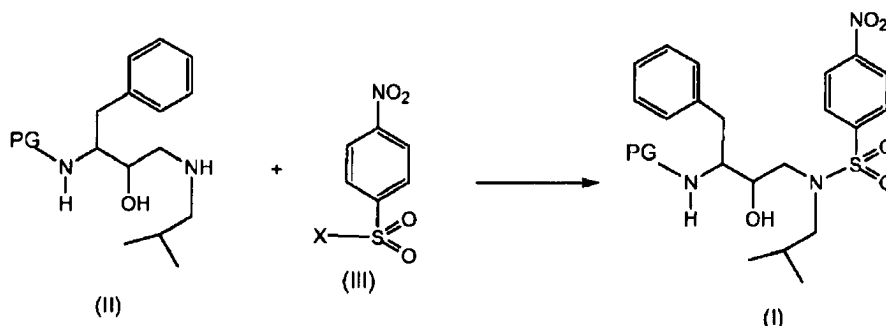
**[0001]** Den foreliggende oppfinnelsen er knyttet til fremgangsmåter for å fremstille N-isobutyl-N-(2-hydroksy-3-amino-4-fenylbutyl)-p-nitrobenzensulfonylamidderivater og spesielt 3N-beskyttede derivater.

**[0002]** N-isoButyl-N-(2-hydroksy-3-amino-4-fenylbutyl)-p-nitrobenzensulfonylamidderivater og spesielt 3N-beskyttede derivater slik som tert-butyloksykarbonylderivatet er viktige mellomforbindelser i syntesen av re-trovirale proteasehemmere slik som de beskrevet i WO 99/65870, WO 99/67254, WO 99/67417, WO00/47551, WO 00/76961, WO 05/063770 og EP 0 715 618. Én slik proteasehemmer som har blitt godkjent i USA for klinisk bruk på mennesker i behandlingen av retrovirale infeksjoner, og som har en strukturell enhet som ovenfor, er den forbindelsen som har det USAN-godkjente navnet darunavir, med det kjemiske navnet [(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenyl)sulfonyl](2-metylpropyl)-amino]-2-hydroksy-1-(fenylmetyl)propyl]- karbamidsyre (3R,3aS,6aR) heksahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl ester og strukturen til formel (A):



**[0003]** N(3)-beskyttede derivater av N-isobutyl-N-(2-hydroksy-3-amino-4-

fenylbutyl)-p-nitrobenzensulfonylamidderivater fra formel I nedenfor, kan bli fremstilt ved at en forbindelse av formel (II) med en p-nitrofenylsulfonyl haloid med formel (III) reagerer slik det er vist i reaksjonsskjemaet nedenfor:



5 der PG representerer en beskyttende gruppe og X representerer et halogenatom.

**[0004]** Eksempler på reaksjoner av typen ovenfor som innbefatter reaksjonen av et sekundært amin med et fenylsulfonyl haloïdderivat er beskrevet i EP 810209, EP885887 og WO 01/46120. I disse publikasjonene er slike reaksjoner konvensjonelt utført i et løsningsmiddelsystem som innbefatter et aprotisk løsningsmiddel, slik som toluen, diklormetan eller etylacetat. I tillegg til løsningsmiddelet, blir det brukt en syrerenser slik som trietylamin. For isoleringen av forbindelsen med formel (I) innbefatter fremgangsmåten for opparbeidelse vanligvis et vasketrinn, fulgt av fordamping av løsemiddelet og etterfølgende krystallisering av produktet. En vesentlig ulempe med denne fremgangsmåten er at det ønskede produktet med formel (I), spesielt hvis PG er en tertbutyloksykarbonylgruppe, kun har lav oppløsningsevne i de fleste organiske løsningsmidler. Før å muliggjøre gjennomføringen av et vasketrinn, må produktet forbli oppløst. Valget av løsningsmidler er derfor bestemt ut fra a) dets egnethet for bruk i reaksjonen og b) behovet for at det ikke kan blandes med vann, ellers kan ekstraksjonen ikke gjennomføres. Likevel, ved bruk av teknisk kjente løsningsmidler som nevnt ovenfor, er det nødvendig å bruke store mengder løsningsmiddel for å sikre produktets løselighet, noe som er en ulempe både av økonomiske og miljømessige årsaker.

25

**[0005]** I motsetning til å bruke de løsningsmidlene som er nevnt ovenfor, har vi nå funnet en fremgangsmåte der reaksjonen blir utført i visse løsningsmidler som gir betydelige fordeler fremfor de tidligere løsningsmidlene. Slik har vi funnet at bruken av visse løsningsmidler som kan blandes med vann muliggjør at produktet med formel (I) enkelt kan isoleres med godt resultat og god renhet

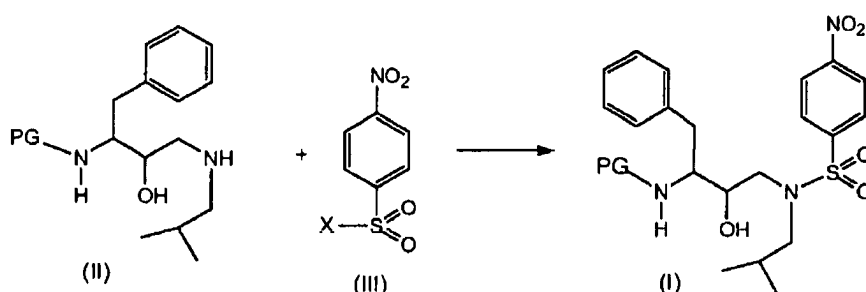
30

uten bruk av overdrevne mengder løsningsmidler, slik det var nødvendig i tidligere prosesser. Spesielt gir bruken av sekundære eller tertiære alkoholer som et løsningsmiddel i reaksjonen ovenfor betydelige fordeler som blir beskrevet mer i detalj nedenfor.

5

**[0006]** I henhold til den foreliggende oppfinnelsen fremlegger vi derfor en prosess for å fremstille N-isobutyl-N-(2-hydroksy-3-amino-4-fenylbutyl)-p-nitrobenzensulfonylamidderivater med formel (I) som omfatter å reagere en forbindelse med formel (II) med en forbindelse med formel (III) i et løsningsmiddel som innbefatter en sekundær eller tertiær alkohol:

10



der PG er en beskyttende gruppe og X er et halogenatom.

15

**[0007]** I en foretrukket utførelsesform av prosessen ovenfor i henhold til oppfinnelsen, er den beskyttende gruppen PG med fordel en alkyl-, aryl- eller arylalkyl-oksokarbonylgruppe, en  $\text{C}_{1-4}$ alkylgruppe er å foretrekke, spesielt tert-butyloksokarbonylgruppen. Halogenatomet X er fortrinnsvis et kloratom.

20

**[0008]** Den sekundære eller tertiære alkoholen er fortrinnsvis en  $\text{C}_{1-5}$  alkohol, for eksempel en  $\text{C}_{3-5}$ alkanol slik som 2-butanol, 2,2-dimetyl-1-propanol (neopentyl alkohol) eller 2-metyl-2-butanol (tert-amyl alkohol), men spesielt er en propanol, isopropanol spesielt foretrukket. Alternativt kan tert-butanol med fordel bli brukt.

25

**[0009]** Reaksjonen utføres generelt i nærvær av en syrerenser, slik som en tertiær aminbase, trietylamin er spesielt foretrukket. Andre passende baser omfatter N-metylmorfolin og diisopropyletylamin (Hunig's base), og også uorganiske baser, for eksempel en fosfatbase, slik som dinatrium hydrogenfosfat.

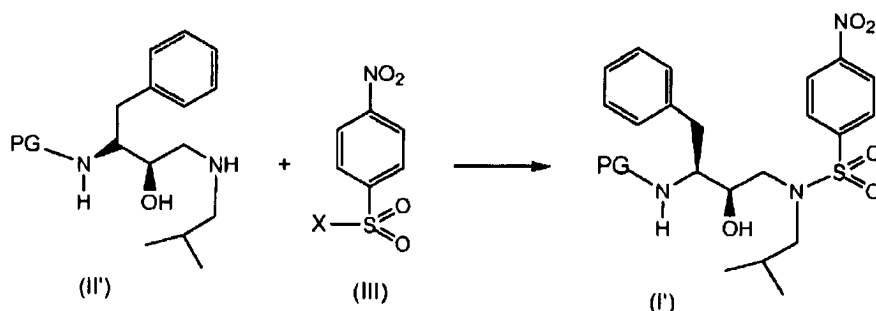
30

**[0010]** Reaksjonen utføres generelt ved en forhøyet temperatur, for eksempel

40 til 80 °C, spesielt 50 til 70 °C.

**[0011]** Ved bruk av en sekundær eller tertiær alkohol som løsningsmiddel for reaksjonen, krystalliserer det ønskede produktet med formel (I) fra løsningen, slik at det er enkelt å separere det fra reaksjonsblandingen. Vann blir generelt tilført til reaksjonsblandingen etterpå for å danne en suspensjon med det organiske reaksjonsløsningsmiddelet for å fjerne vannløselige biprodukter eller urenheter fra reaksjonen, slik som syre addisjonssalter dannet ved reaksjon med syrerenserer og haloidforbindelsen med formel (III). Det krystalliserte produktet kan så bli filtrert ut fra den organiske/vannsuspensjonen og eventuelt renses, for eksempel ved å vaske den med en vann-/isopropanolblanding.

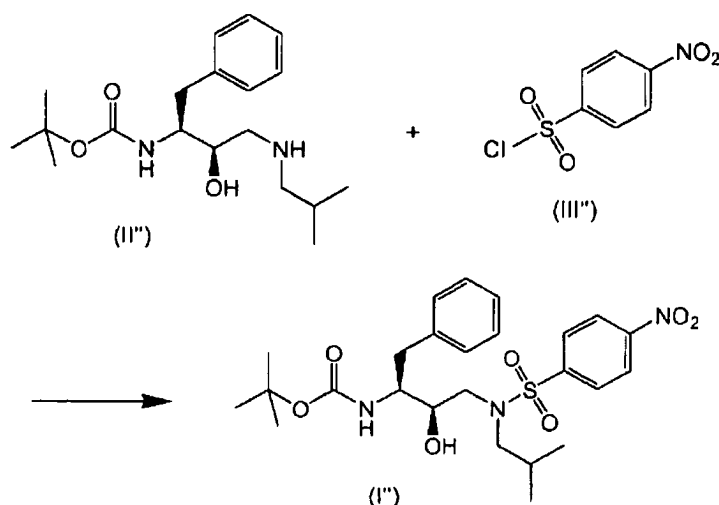
**[0012]** For å oppnå en forbindelse med formel (I), som har den (1S,2R) stereokjemiske konfigurasjonen som tilsvarer darunavir ovenfor, fremlegger vi den foretrukne utførelsesformen av oppfinnelsen, som omfatter å reagere en forbindelse med formel (II') med en forbindelse med formel (III) i et løsningsmiddel som omfatter en sekundær eller tertiær alkohol for å fremskaffe en forbindelse med formel (I'):



20

**[0013]** I en spesielt foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen fremlegger vi en prosess for å fremstille et N-isobutyl-N-(2-hydroksey-3-amino-4-fenylbutyl)-p-nitrobenzen-sulfonylamidderivat med formel (I'') som innbefatter å reagere en forbindelse med formel (II'') med en forbindelse med formel (III'') i et løsningsmiddel som innbefatter en sekundær eller tertiær alkohol:

25



**[0014]** Det resulterende produktet med formel (I) kan bli oppnådd med et godt utbytte på minst 90 % og med meget høy renhet, for eksempel minst 99 %.

**[0015]** Begrepet "alkyl" alene eller i forbindelse med et hvilket som helst annet begrep refererer, unntatt der noe annet er spesifisert, til rette kjeder eller forgrenede kjeder av mettede alifatiske hydrokarbonradikaler, eller, i tilfelle minst tre karbonatomer er til stede, sykliske mettede alifatiske hydrokarbonradikaler, som inneholder 1 til 10 karbonatomer, foretrukket 1 til 8 karbonatomer, mer foretrukket 1 til 6 karbonatomer eller enda mer foretrukket 1 til 4 karbonatomer. Eksempler på slike radikaler innbefatter, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sek-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-pentyl, n-heksyl, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl eller lignende.

**[0016]** Begrepet "aryl" alene eller i forbindelse med et hvilket som helst annet begrep, refererer til en karbosyklisk aromatisk enhet og omfatter monosykliske, bisykliske eller andre polysykliske radikaler. Eksempler på arylradikaler omfatter, men er ikke begrenset til fenyl- og naftylradikaler.

**[0017]** Begrepet "halogen" refererer til et fluor-, klor-, brom-, eller jodatome.

**[0018]** Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer også stereoisomeriske former av de forbindelsene som brukes i prosessen i henhold til oppfinnelsen, inkludert startmaterialer og forbindelser som er fremstilt senere fra forbindelser som igjen

er fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelsen.

5       **[0019]** Begrepet "stereoisomeriske former" slik det er brukt her, definerer alle mulige forbindelser satt sammen av de samme atomene bundet med den samme sekvensen av bindinger, men som har forskjellige tredimensjonale strukturer som ikke kan byttes ut med hverandre, som forbindelsene i den foreliggende oppfinnelsen måtte inneholde. Hvis ikke annet er nevnt eller indikert, innbefatter den kjemiske betegnelsen på en forbindelse blandingen av alle stereokjemiske isomeriske former som den nevnte forbindelsen måtte inneholde. Nevnte blandingekan inneholde alle diastereomerer og/eller enantiomerer av den grunnleggende molekyllstrukturen for forbindelsen. Unntatt der det er spesifisert, er alle stereoisomeriske former av forbindelsene brukt i den foreliggende oppfinnelsen, både i ren form og i blanding med hverandre, ment å være omfattet av oppfinnelsens omfang.

15       **[0020]** Rene stereoisomeriske former av forbindelsene som er nevnt heri, dvs. hvor en spesiell stereoisomerisk form er spesifisert, er definert som isomerer i det vesentlige fri for andre enantiomere eller diastereomere former av den samme grunnleggende molekyllstrukturen for de nevnte forbindelsene eller mellomliggende forbindelser. Spesielt vedrører betegnelsen "stereoisomerisk ren" forbindelser eller mellomliggende forbindelser som har et stereoisomerisk overskudd på minst 80 % (dvs. minimum 90 % av én isomer og maksimum på 10 % av de andre mulige isomerene) opp til et stereoisomerisk overskudd på 100 % (dvs. 100 % av én isomer og ikke noe av den andre), mer spesifikt, forbindelser som har et stereoisomerisk overskudd på 90 % opp til 100 %, enda mer spesifikt, som har et stereoisomerisk overskudd på 94 % opp til 100 % og mest spesifikt, som har et stereoisomerisk overskudd på 97 % opp til 100 %.

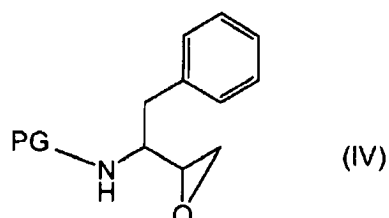
30       **[0021]** Rene stereoisomeriske former av forbindelsene som er nevnt heri, kan bli oppnådd ved bruk av teknisk kjente fremgangsmåter. For eksempel kan enantiomerer bli separert fra hverandre ved den selektive krystalliseringen av deres diastereomeriske salter med optisk aktive syrer. Alternativt kan enantiomerer bli separert med kromatografiske teknikker ved bruk av chirale stasjonære faser. Nevnte rene stereokjemisk isomere former kan også bli utskilt fra de tilsvarende rene stereokjemiske isomere formene av det passende startmaterialet, under forutsetning av at reaksjonen skjer stereoselektivt. Det er foretrukket

35

at, hvis en spesifikk stereoisomer er ønsket, vil den nevnte forbindelsen bli syntetisert ved stereoselektive fremgangsmåter for fremstillingen. Disse fremgangsmåtene vil med fordel bruke enantiomerisk rene startmaterialer.

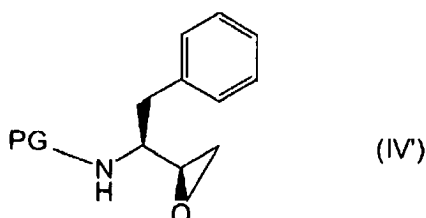
5 **[0022]** Forbindelsen med formel (II) kan bli fremstilt på en konvensjonell måte, for eksempel ved fremgangsmåter som er beskrevet i litteraturen, for eksempel den som er beskrevet i WO 05/063770, som omfatter syntesen beskrevet nedenfor.

10 **[0023]** Slik kan en forbindelse med formel (II) bli fremstilt ved å innføre en isobutylaminogruppe i en forbindelse med formel (IV):

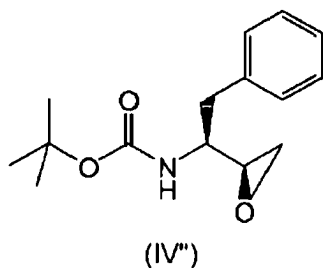


for å oppnå en forbindelse med formel (II).

15 **[0024]** For fremstilling av en forbindelse med formel (II') blir en isobutylaminogruppe innført i en forbindelse med formel (IV'):

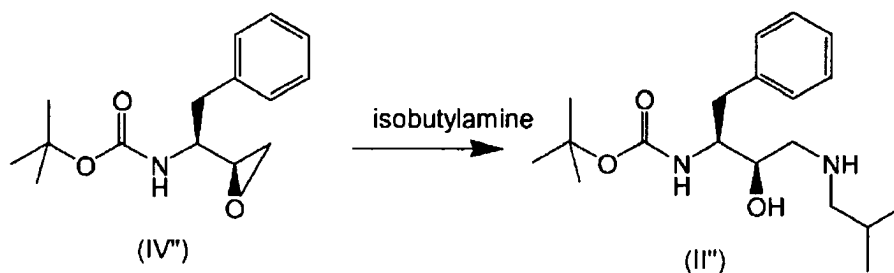


20 **[0025]** Det er å foretrekke at en forbindelse med formel (IV) er en forbindelse med formel (IV'') slik det er vist nedenfor, der PG er en tert-butyloksykarbonyl- eller "Boc"-gruppe. Forbindelser med formel (IV), (IV') og (IV'') finnes i handelen og kan fremstilles på flere måter beskrevet i litteraturen, for eksempel slik det er beskrevet i WO95/06030 (Searle & Co.), slik det er beskrevet av Kaneka Corporation i EP0754669, EP 1029856 og EP 1067125, og slik det er omtalt av Ajino-  
25 moto KK i EP1081133 og EP1215209.



5      **[0026]** Aminering av isobutyl i forbindelsen med formel (IV) kan bli oppnådd på forskjellige måter beskrevet i litteraturen, for eksempel slik det er beskrevet i WO95/06030.

**[0027]** I en foretrukket utførelsesform blir forbindelsen med formel (IV'') reagert med isobutylamin for å danne forbindelsen med formel (II'').



10

15      **[0028]** Aminering av epoksider er for eksempel beskrevet i March, Advanced Organic Chemistry 368-69 (3. utgave. 1985) og McManus et al., 3 Synth. Comm. 177 (1973). Tilpasset dette kan forbindelser av formlene (II), (II') og (II'') bli fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i WO97/18205.

20      **[0029]** Amineringsagenset, isobutylamin, kan også virke som et løsningsmiddel, i dette tilfellet vil det bli tilført et overskudd av isobutylamin. I andre utførelsesformer blir amineringsprosessen utført med ett eller flere andre løsningsmidler enn isobutylamin til stede. I en foretrukket utførelsesform blir de nevnte løsningsmidlene brukt i opparbeidingen av forbindelser med formlene (II), (II') og (II'').

25      **[0030]** I en utførelsesform av oppfinnelsen blir amineringsreaksjonen utført

med omtrent 15 enheter isobutylamin til stede, med bruk av toluen som løsningsmiddel og oppvarming til tilbakestrøm ved omtrent 79 °C.

**[0031]** Forbindelsene med formel (I) og spesielt forbindelsene med formlene (I') og (I'') ovenfor, er nyttige i fremstillingen av medikamenter. I henhold til en foretrukket utførelsesform, blir forbindelser med formel (I) inkludert forbindelser med formlene (I') og (I'') brukt som forsforløpere ved fremstilling av antivirale medikamenter, spesielt anti-HIV-medikamenter, mer spesifikt HIV-proteasehemmere.

10

**[0032]** Forbindelsen med formel (I) og alle mellomliggende forbindelser som leder til dannelsen av de nevnte forbindelsene, er av spesiell interesse ved fremstilling av HIV-proteasehemmere slik det er omtalt i WO 99/65870, WO 99/67254, WO 99/67417, WO-00/47551, WO 00/76961, WO 05/063770 og EP 0 715 618, og spesielt HIV-proteasehemmeren: [(1S,2R)-3-[(4-aminofenyl)sulfonyl]-(2-metylpropyl)amino]-2-hydroksy-1-(fenyl-metyl)propyl]-karbamidsyre (3R,3aS,6aR)-heksahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl ester, det vil si darunavir som det er referert til ovenfor.

15

**[0033]** Slik vil den foreliggende oppfinnelsen også relatere til HIV-proteasehemmeren darunavir, når den blir oppnådd ved bruk av formel (I), spesielt en forbindelse med formel (I') eller (I''), fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelsen for den kjemiske syntesen av HIV-proteasehemmeren. Slik kjemisk syntese er omtalt i litteraturen, for eksempel i patent- og litteraturreferansene ovenfor.

20

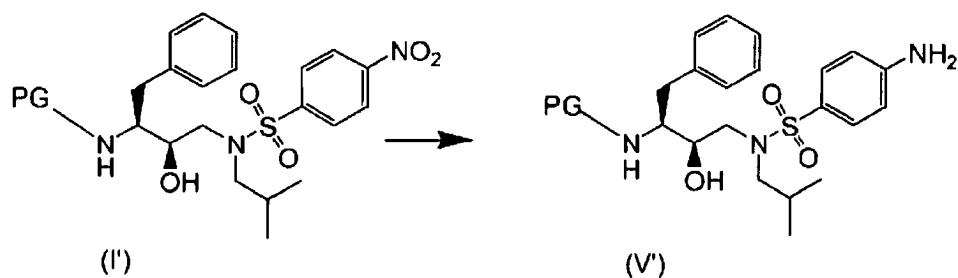
25

**[0034]** Forbindelsene med formel (I) ovenfor, inkludert forbindelser med formlene (I') eller (I''), kan brukes, etter dannelsen av et aktivert derivat, til å syntetisere proteasehemmeren darunavir med formel (A) ovenfor, slik det for eksempel er beskrevet i WO2005/06377.

30

**[0035]** For eksempel kan forbindelsen med formel (I') bli redusert for å konvertere nitrogruppen til en aminogruppe for å danne en forbindelse med formel (V'):

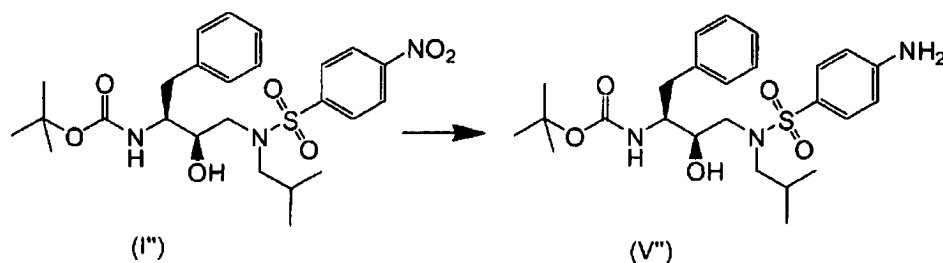
10



5 **[0036]** Reduksjonsagenser som er passende for reduksjon av nitroenheter, er metalliske reduksjonsreagenser slik som borkomplekser, diboran, natrium borhydrid, litium borhydrid, natrium borhydrid-LiCl, aluminium litiumhydrid eller diisobutylaluminium hydrid; metaller slik som jern, sink, tinn og lignende; og overgangsmetaller slik som palladium-karbon, platinaoksid, Raney-nikkel, rhodium, ruthenium og lignende. Når det anvendes katalytisk reduksjon, kan ammoniumformat, natrium dihydrogenfosfat, hydrazin bli brukt som hydrogenkilde.

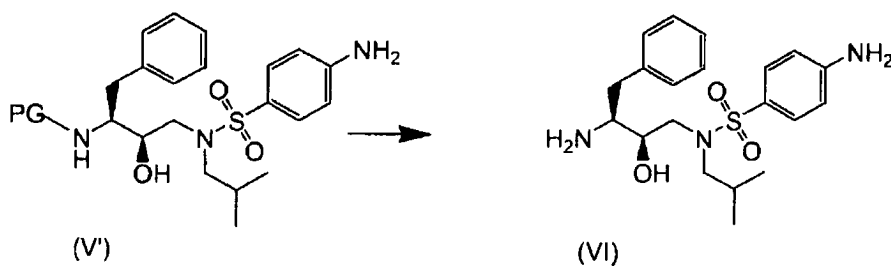
10

**[0037]** I henhold til en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen, blir en forbindelse med formel (I'') redusert til en forbindelse med formel (V''):



15

**[0038]** Forbindelsen med formel (V') kan da bli deprotektet for å danne en forbindelse med formel (VI):



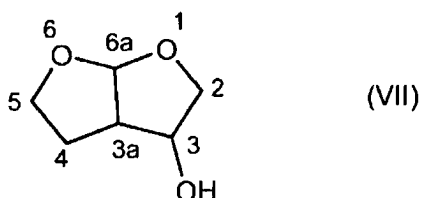
20

**[0039]** Fjerning av den aminobeskyttende gruppen kan oppnås ved å bruke betingelser som ikke vil påvirke den resterende delen av molekylet. Disse metodene er teknisk kjente og omfatter syrehydrolyse, hydrogenolyse og lignende, der vanlig kjente syrer brukes i passende løsningsmidler.

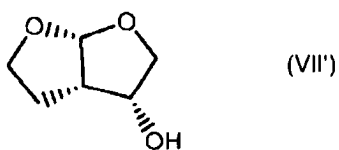
**[0040]** Eksempler på reagenser og fremgangsmåter for å deprotekttere aminer fra aminobeskyttende grupper, kan i tillegg finnes i Protective Groups in Organic Synthesis by Theodora W. Greene, New York, John Wiley and Sons, Inc., 1981.

**[0041]** Slik de som har teknisk innsikt innen fagfeltet vil være klar over, vil valget av aminoprotekterende grupper anvendt i et tidligere trinn i prosessen, bestemme reagensene og fremgangsmåtene som blir brukt for å fjerne den nevnte amino protekterende gruppen.

**[0042]** Forbindelsen med formel (VI) blir da koblet sammen med et heksahydrofuro [2,3-b] furan-3-yl-derivat for å oppnå darunavir med formel (A). Heksahydrofuro [2,3-b] furan-3-yl-derivatet er med fordel et aktivert derivat av heksahydrofuro [2,3-b] furan-3-ol med formel (VII):



og spesielt et aktivert derivat av (3R,3aS,6aR)-heksahydrofuro [2,3-b] furan-3-ol med formel (VII'):

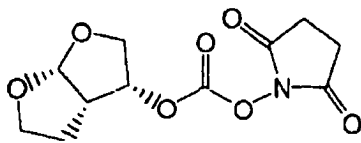


**[0043]** Forbindelsen med formel (VII) ovenfor, kan bli fremstilt på konvensjonell måte, for eksempel slik det er beskrevet i WO 03/022853, US 2004/0162340, WO 2004/033462, US 6867321, WO-2005/095410 og også Ghosh et al, J. Org Chem. 2004, 69, 7822-7829.

**[0044]** Forbindelsen med formel (VII) blir på en passende måte aktivert med en koblingsagens for å danne et heksahydrofuro [2,3-b] furan-3-yl-derivat, som igjen blir karbamoylert med forbindelsen med formel (VI) for å oppnå protease-hemmeren darunavir.

**[0045]** Eksempler på koblingsagenser brukt i karbamoyleringsreaksjoner er karbonater slik som bis-(4-nitrofenyl)karbonat, disuccinimidylkarbonat (DSC), karbonyl diimidazol (CDI). Andre koblingsagenser innbefatter kloroformater, slik som p-nitrofenylkloroformat, fosgener slik som fosgen og trifosgen.

**[0046]** Spesielt, hvis (3R,3aS,6aR)-heksahydrofuro [2,3-b] furan-3-ol blir reagert med disuccinimidyl karbonat, blir 1-([(3R,3aS,6aR)heksahydrofuro[2,3-b]furan-3-yloksy]-karbonyl)oksy)-2,5-pyrrolidinedion oppnådd. Forbindelsen er et foretrukket (3R,3aS,6aR)-heksahydrofuro [2,3-b] furan-3-yl-derivat:



**[0047]** Reaksjonen av (3R,3aS,6aR)-heksahydrofuro [2,3-b] furan-3-yl-derivatet med forbindelsen med formel (VI) vil bli utført med tilstedeværelse av et passende løsningsmiddel, slik som tetrahydrofuran, dimetylformamid, acetonitril, dioksan, diklorometan eller kloroform, og eventuelt med baser, slik som trietylamin, selv om ytterligere kombinasjoner av løsningsmidler og baser enn de som er omtalt ovenfor også er omfattet. Blant løsningsmidlene er foretrukne løsningsmidler aprotiske løsningsmidler slik som tetrahydrofuran, acetonitril, dimetylformamid, etylacetat og lignende.

**[0048]** Karbamoyleringsreaksjonen ovenfor blir på en passende måte utført ved en temperatur mellom -70 °C og 40 °C, foretrukket mellom -10 °C og 20 °C.

**[0049]** Følgelig, i henhold til et foretrukket trekk ved den foreliggende oppfinnelsen, fremskaffer vi darunavir, nemlig [(1S,2R)-3-[[[(4-aminofenyl)sulfonyl](2-

metylpropyl)amino]-2-hydroksy-1-(fenylmetyl)propyl]-karbamidsyre (3R,3aS,6aR)-heksahydrofuro-[2,3-b]furan-3-yl-ester med formel (A), når det blir syntetisert ved bruk av en mellomliggende forbindelse med formel (I), som omfatter en mellomliggende forbindelse med formel (I'), fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelsen.

**[0050]** Følgende eksempel er en illustrasjon av den foreliggende oppfinnelsen. Eksemplet blir presentert for å eksemplifisere oppfinnelsen, og må ikke oppfattes som en begrensning av oppfinnelsens omfang.

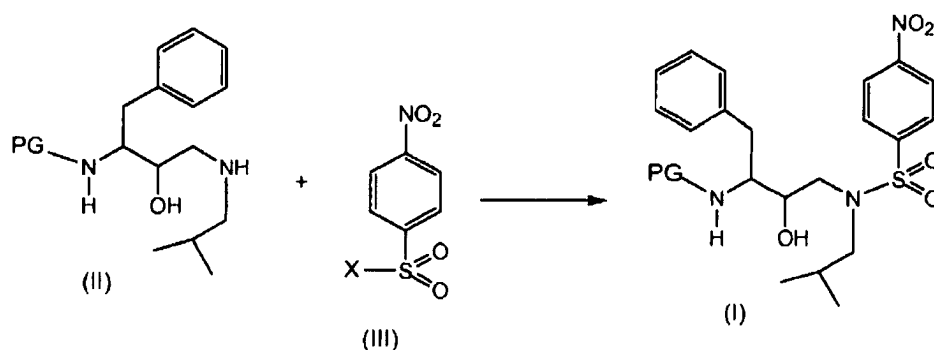
### **Eksempel**

**[0051]** 7,5 g (22,3 mmol) (1S,2R)-(1-benzyl-2-hydroksy-3-isobutylamino-propyl)-karbamidsyre tert-butyl-ester og 2,7 g (26,8 mmol, 1,2 enh) trietylamin blir oppløst i 100 g isopropanol og varmet opp til 60–65 °C. 5,41 g (24,5 mmol, 1,1 enh) p-nitrofenylsulfonyl klorid blir tilført i flere porsjoner i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen holdes på 60 °C i enda 30 minutter. 10 g vann tilføres og suspensjonen blir rørt om i ytterligere 30 minutter ved 60 °C. Blandingen kjøles ned til 25 °C i løpet av 90 min og produktet filtreres av, vaskes med en blanding av isopropanol/vann (1:1 v/v) og tørkes under vakuum for å gi 11,23 g (96,5 %) hvit (1S,2R)- 1-benzyl-2-hydroksy-3-[isobutyl-(4-nitro-benzensulfonyl)-amino]-propyl}-karbamidsyre tert-butyl-ester.

**[0052]** HPLC/renhet >99,8 %, ingen enkelt urenheter >0,05 %.

**Patentkrav**

**1.** Prosess for fremstilling av N-isobutyl-N-(2-hydroksy-3-amino-4-fenylbutyl)-p-nitrobenzensulfonylamidderivater med formel (I) som omfatter å reagere en forbindelse med formel (II) med en forbindelse med formel (III) i et løsningsmiddel som innbefatter en sekundær eller tertiær alkohol:



hvor PG er en beskyttende gruppe og X er et halogenatom.

**2.** Prosess som krevd i patentkrav 1 hvor den sekundære eller tertiære alkoholen er en C<sub>1-5</sub>alkohol.

**3.** Prosess som krevd i patentkrav 2 hvor den sekundære eller tertiære alkoholen er en propanol.

**4.** Prosess som krevd i patentkrav 3 hvor den sekundære eller tertiære alkoholen er isopropanol.

**5.** Prosess som krevd i ethvert av de tidligere patentkravene hvor den PG-beskyttende gruppen er en C<sub>1-4</sub> alkyloksykarbonyl-gruppe.

**6.** Prosess som krevd i ethvert av de tidligere patentkravene hvor den PG-beskyttende gruppen er en tert-butyloksykarbonyl-gruppe.

**7.** Prosess som krevd i ethvert av de tidligere patentkravene hvor halogenatomet X er et kloratom.

**8.** Prosess som krevd i ethvert av de tidligere patentkravene hvor reaksjonen utføres ved tilstedeværelse av en syrerenser.

**9.** Prosess som krevd i patentkrav 8 hvor syrerenseren er trietylamin.

**10.** Prosess som krevd i ethvert av de tidligere patentkravene hvor reaksjonen blir utført ved en temperatur på 50 til 70 °C.