



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

CA
PGT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

10-9492

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO PROCEDIMIENTO PARA SINTETIZAR COMPUESTOS
UTILES PARA TRATAR HEPATITIS C

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO ALVARO CORREA

22. BOGOTÁ, D.C., ENERO 29, 2010

(FORMA P-10)

Tilv
Fm 08-03-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE

(71)

Nombre: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

Dirección: Route 208 and Province Line Road Princeton, New Jersey 08543-4000 (US)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogoia@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 Usaquén TP 20281

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: PACIL, Shawn, K.; GENIG, Peng; SMITH, Michael, J.; HAMM, Jason

Dirección: c/o Bristol-Myers Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903 (US); c/o Bristol-Myers Squibb Company 1 Squibb Drive New Brunswick, New Jersey 08903 (US) (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente)

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/071696

Fecha 31-07-2008

Publicación Internacional No. WO 2009/020825

Fecha 12-02-2009

⑥

Título (54)

PROCEDIMIENTO PARA SINTETIZAR COMPUESTOS ÚTILES PARA TRATAR HEPATITIS C

(Folio 63)

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 403/14

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

08-08-2007

(31) Número de Solicitud

60/954,595

⑨

Comprobante de pago No. EN HOJA ANEXA

Fecha Enero 29, 2010

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

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Ver documento de Poder General radicado en el Expediente No. 08 129.639
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante (ver Declaración)
- ☒ 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: Extractos

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO ROBEA ORONEZ

FECHA:

C.C. 70.143.260 de Usaquén

T.P. 20.234

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

P2010/000005

Solicitante: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

LISTA DE RECIBOS A LA SIC

09-88,735

09-88,736

09-88,737

09-88,738

09-69,692

09-88,674

09-88,679

09-88,756

09-88,757

09-66,077

09-80,470

09-80,468

09-88,661

10-705

10-933

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

312.000
12 Rev

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 88,735

FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

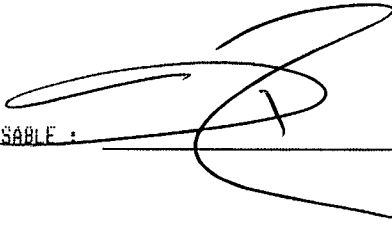
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	8,000.00
TOTAL :			\$ 8,000.00

SON: OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2009/016

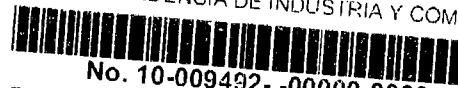
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 88,736

FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	8,000.00
		TOTAL :	\$ 8,000.00

SON: OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

20.09/016

6

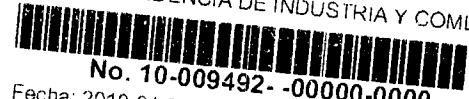
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 28,737

FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14
Tra. 11 PATENTEIYII Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Act. 411 PRESENTACION Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	8,000.00
		TOTAL :	\$ 8,000.00

SON: OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2009/016²

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 88,738

FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754367	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	8,000.00
		TOTAL :	\$ 8,000.00

SON: OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

2009/013

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 59,692
FECHA : SEPTIEMBRE 16 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			89575	16/09/2009	54,560,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL A LOS 4 a 8 PARA MANTEN	280,000.00

TOTAL : \$ 280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

20.09.10.16,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

310.000

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 88,574

FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
 COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
 SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 28,579

FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

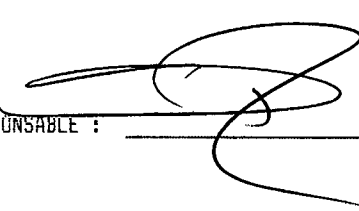
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2009/016

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 89,756
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



NS. 10-009492-00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	032754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
		TOTAL :	\$ 10,000.00

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2009/016

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 88,757

FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
		TOTAL :	\$ 10,000.00

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2009/012

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 66,077
FECHA : SEPTIEMBRE 4 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIP. NUEVASCH
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

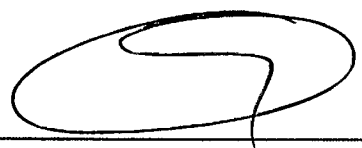
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	022754397	114707305	04/09/2009	43,030,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I *** TASA ANUAL AÑOS 4 a 8 PARA MANTEN	290,000.00

TOTAL : \$ 280,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

2010/001

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 705
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

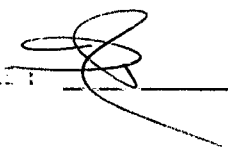
***** CONSIGNACION *****

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGE	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16951130	05/01/2010	21.945.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01 01 SOLICITUDES	
	090 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ABO ANTO	2.000.00
	TOTAL :	2.000.00

SON: DOS MIL TRESOS

RESPONSABLE: 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

2010/001

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 933
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492-00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	V-L. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	16951130	05/01/2010	21,948,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01 01 SOLICITUDES	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A40 ANTR	17,000.00
	TOTAL :	17,000.00

SON: DIEZ Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2009/015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,470
 FECHA : OCTUBRE 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492-00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	121453904	26/10/2009	54,821,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	111,000.00
TOTAL :			\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2009/015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 80,468

FECHA : OCTUBRE 26 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60

*** CONSIGNACION ***

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	121953904	26/10/2009	94,821,000.00

*** CONCEPTO ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

2009/016

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 88,561

FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-009492- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:02:14

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Gra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 60

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	53918196	25/11/2009	70,018,300.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	3,000.00
		TOTAL :	\$ 3,000.00

SON: TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
 COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
 SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional: C07D 403/14

(71) Solicitante(s) **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

(72) Inventor(es) PACK, Shawn, K.; GENG, Peng; SMITH, Michael, J.; HAMM, Jason

(74) Apoderado: ALVARO GORREA ORDÓÑEZ

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/954,595	08-08-2007	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 08-03-2010

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 12-02-2009

Fecha de presentación de la solicitud: 31-07-2008

N° publicación: WO 2009/020825

No. de solicitud PCT/US2008/071696

(54) Título: **PROCEDIMIENTO PARA SINTETIZAR COMPUESTOS ÚTILES PARA TRATAR HEPATITIS C**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

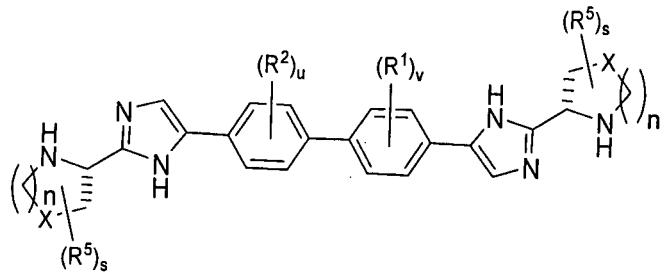
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA **FATENTE DE INVENCIÓN** ☐ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional : C07D 403/14			
(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY			
(72) Inventor(es) PACK, Shawn, K.; GENG, Peng; SMITH, Michael, J.; HAMM, Jason			
(74) Apoderado: ALVARO COPREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/954,595	(32) Fecha 08-08-2007	(33) País US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-03-2010		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solici. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 31-07-2008 No. de solicitud: PCT/US2008/071696		Fecha: 12-02-2009 No. Publicación: WO 2009/020825	
(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA SINTETIZAR COMPUESTOS ÚTILES PARA TRATAR HEPATITIS C			
(57) Resumen: La presente revelación se refiere de forma general a un procedimiento para sintetizar sal diclorhidrato de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1H-imidazol-5-yl)-4-bifenilil)-1H-imidazol-2-yl)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo. La presente revelación también se refiere de forma general a intermedios útiles en este procedimiento.			
CONTINUA AL RESPALDO ...			

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 403/14	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	
(30) Prioridad	(31) No. 60/954,595	32) Fecha 08-03-2007	(33) País US
		(72) Inventor(es) PACK, Shawn, K.; GENG, Peng; SMITH, Michael, J.; HAMM, Jason	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 03-03-2010		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 12-02-2009	
Fecha de presentación de la solicitud: 31-07-2008		N° publicación: WO 2009/020825	
No. de solicitud PCT/US2008/071696			
(54) Titulo: PROCEDIMIENTO PARA SINTETIZAR COMPUESTOS ÚTILES PARA TRATAR HEPATITIS C			

Reivindicación(es): 1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (7)



(7);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

en la que

n es 0, 1 ó 2;

s es 0, 1, 2, 3 ó 4;

u y v se selecciona cada uno independientemente de 0, 1, 2 ó 3;

X se selecciona de O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;

con la condición de que cuando n es 0, X se selecciona de CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;

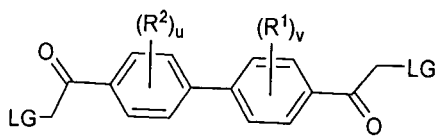
R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente de alcoxi, alquilo y halo; y

cuando s es 2, 3 ó 4, cada R⁵ en el anillo se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo y arilo, donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, estando el anillo de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

con la condición de que los dos anillos heterocíclicos que sustituyen los anillos imidazol son idénticos;

comprendiendo el procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3)



(3);

en la que...

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 February 2009 (12.02.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/020825 A1(51) International Patent Classification:
C07D 403/14 (2006.01)(74) Agents: MINGO, Pamela, A. et al.; Bristol-Myers Squibb
Company, P.O. Box 4000, Princeton, New Jersey 08543-
4000 (US).(21) International Application Number:
PCT/US2008/071696(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BP, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KH, KP, KR, KZ, LA, LC, LI,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(22) International Filing Date: 31 July 2008 (31.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/954,595 3 August 2007 (08.08.2007) US(71) Applicant (for all designated States except US): BRIS-
TOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Route
206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey
08543-4000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PACK, Shawn, K.
[US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 1 Squibb
Drive, New Brunswick, New Jersey 08903 (US). GENG,
Peng [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb Company, 1
Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey 08903 (US).
SMITH, Michael, J. [US/US]; c/o Bristol-Myers Squibb
Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, New Jersey
08903 (US). HAMM, Jason [US/US]; c/o Bristol-Myers
Squibb Company, 1 Squibb Drive, New Brunswick, New
Jersey 08903 (US).(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, IE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HP, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MP, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report

(54) Title: PROCESS FOR SYNTHESIZING COMPOUNDS USEFUL FOR TREATING HEPATITIS C

(57) Abstract: The present disclosure generally relates to a process for synthesizing methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-
((2S)-1-((2S)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1H-imida-
zol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dihydrochloride salt. The present disclosure also generally relates to
intermediates useful in this process.

WO 2009/020825 A1

PROCESS FOR SYNTHESIZING COMPOUNDS USEFUL FOR TREATING
HEPATITIS C

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

5

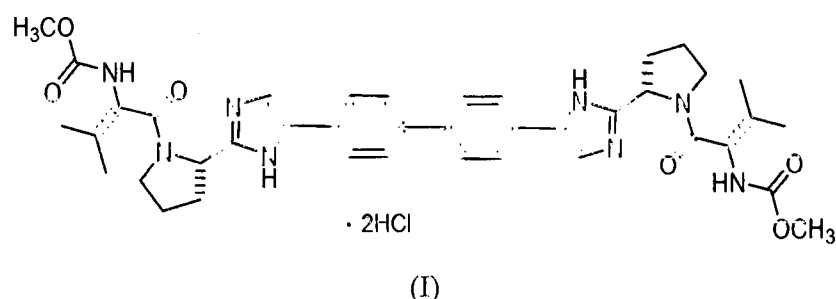
This application claims the benefit of U.S Provisional Application Serial
Number 60/954,595 filed August 8, 2007.

The present disclosure generally relates to a process for synthesizing methyl
10 ((1*S*)-1-(((2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*S*)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-
methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1*H*-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-
1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dihydrochloride salt. The
present disclosure also generally relates to intermediates useful in this process.

Hepatitis C virus (HCV) is a major human pathogen, infecting an estimated
15 170 million persons worldwide - roughly five times the number infected by human
immunodeficiency virus type 1. A substantial fraction of these HCV infected
individuals develop serious progressive liver disease, including cirrhosis and
hepatocellular carcinoma.

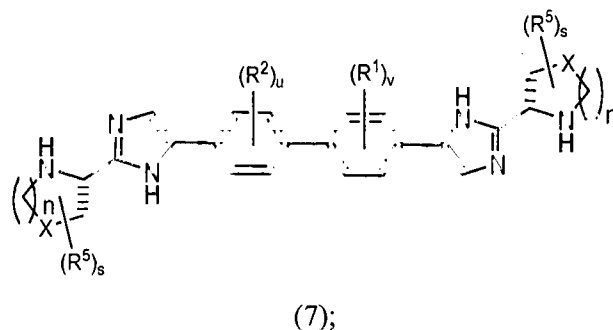
Presently, the most effective HCV therapy employs a combination of alpha-
20 interferon and ribavirin, leading to sustained efficacy in 40 percent of patients.
Recent clinical results demonstrate that pegylated alpha-interferon is superior to
unmodified alpha-interferon as monotherapy. However, even with experimental
therapeutic regimens involving combinations of pegylated alpha-interferon and
ribavirin, a substantial fraction of patients do not have a sustained reduction in viral
25 load. Thus, there is a clear and unmet need to develop effective therapeutics for
treatment of HCV infection.

The compound methyl ((1*S*)-1-(((2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*S*)-2-
((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1*H*-imidazol-5-yl)-4-
biphenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate
30 dihydrochloride is useful for the treatment of HCV infection.



For purposes of large-scale production there is a need for a high-yielding synthesis of Compound (I) and related analogs that is both efficient and cost-effective.

In a first aspect the present disclosure provides a process for preparing a compound of formula (7)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
wherein

n is 0, 1, or 2;

s is 0, 1, 2, 3, or 4;

u and v are each independently selected from 0, 1, 2, or 3;

X is selected from O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵, and C(R⁵)₂;

provided that when n is 0, X is selected from CH₂, CHR⁵, and C(R⁵)₂;

R¹ and R² are each independently selected from alkoxy, alkyl, and halo; and

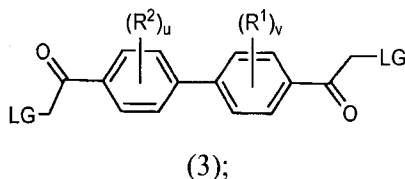
when s is 2, 3, or 4, each R⁵ on the ring is independently selected from

alkoxy, alkyl, and aryl, wherein the alkyl can optionally form a fused three- to six-

membered ring with an adjacent carbon atom, wherein the three- to six-membered ring is optionally substituted with one or two alkyl groups;

provided that the two heterocyclic rings substituting the imidazole rings are identical;
the process comprising:

(a) reacting a compound of formula (3)

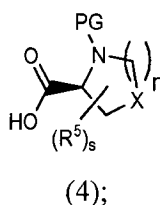


wherein

u, v, R¹, and R² are as described for formula (7); and

5 LG is a leaving group;

with a compound of formula (4)



wherein PG is a nitrogen protecting group;

- 10 (b) treating the product of step (a) with a reagent selected from ammonium acetate, ammonium formate, ammonium sulfamate, ammonium phosphate, ammonium citrate, ammonium carbamate, and ammonia; and
- (c) treating the product of step (b) with a deprotecting agent.

In a first embodiment of the first aspect n is 1; s is 0; u and v are each 0; and

15 X is CH₂.

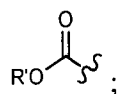
In a second embodiment of the first aspect LG is a halide. In a third embodiment of the first aspect the halide is a bromide.

In a fourth embodiment of the first aspect step (a) is conducted with a base.

In a fifth embodiment of the first aspect the base is diisopropylethylamine.

20 In a sixth embodiment of the first aspect the reagent used in step (b) is ammonium acetate.

In seventh embodiment of the first aspect PG is represented by the formula:

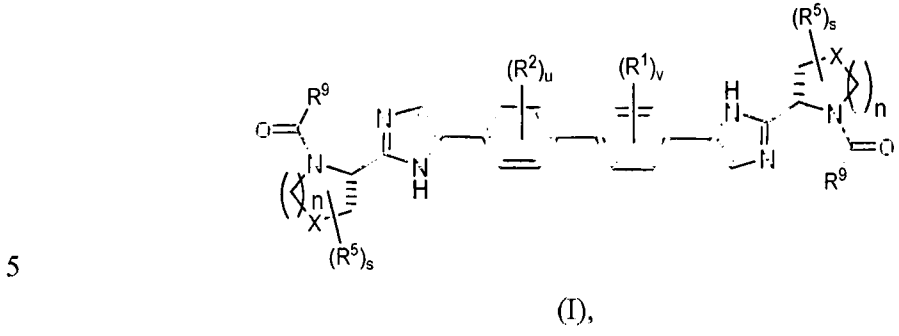


wherein

- 25 S denotes the point of attachment to the parent molecular moiety; and
- R' is selected from alkyl, aryl, and arylalkyl. In an eighth embodiment of the first aspect PG is *tert*-butoxycarbonyl.

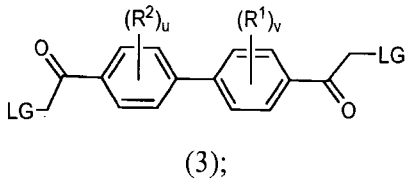
In a ninth embodiment of the first aspect the deprotecting agent of step (c) is an acid. In a tenth embodiment of the first aspect the acid is hydrochloric acid.

In a second aspect the present disclosure provides a process for preparing a compound of formula (I)



wherein

- n is 0, 1, or 2;
 - s is 0, 1, 2, 3, or 4;
 - 10 n and v are each independently selected from 0, 1, 2, or 3;
 - X is selected from O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵, and C(R⁵)₂;
 - provided that when n is 0, X is selected from CH₂, CHR⁵, and C(R⁵)₂;
 - R¹ and R² are each independently selected from alkoxy, alkyl, and halo; and
 - when s is 2, 3, or 4, each R⁵ on the ring is independently selected from
 - 15 alkoxy, alkyl, and aryl, wherein the alkyl can optionally form a fused three- to six-membered ring with an adjacent carbon atom, wherein the three- to six-membered ring is optionally substituted with one or two alkyl groups;
 - provided that the two heterocyclic rings substituting the imidazole rings are identical; and
 - 20 R⁹ is selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxyacetyl, alkoxyacetylalkyl, alkyl, alkylacetylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy, arylalkyl, aryloxyalkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkenyl, (cycloalkyl)alkyl, cycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heterocycl, heterocyclalkenyl, heterocyclalkoxy, heterocyclalkyl, heterocycloxyalkyl, hydroxyalkyl, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alkenyl,
 - 25 (NR^cR^d)alkyl, and (NR^cR^d)carbonyl;
- the process comprising:
- (a) reacting a compound of formula (3)

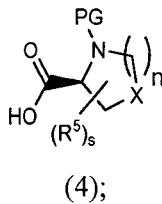


wherein

u, v, R¹, and R² are as described for formula (7); and

5 LG is a leaving group;

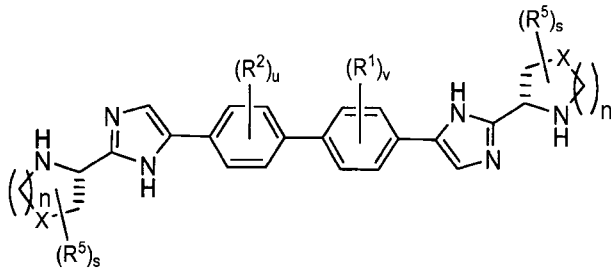
with a compound of formula (4)



wherein PG is a nitrogen protecting group;

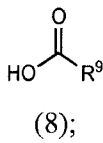
10 (b) treating the product of step (a) with a reagent selected from ammonium acetate, ammonium formate, ammonium sulfamate, ammonium phosphate, ammonium citrate, ammonium carbamate, and ammonia; and

(c) treating the product of step (b) with a deprotecting agent to provide a compound of formula (7)



15

(d) treating the compound of formula (7) with a compound of formula (8)



20 wherein R⁹ is as defined above.

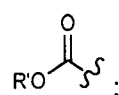
In a first embodiment of the second aspect n is 1; s is 0; u and v are each 0; and X is CH₂.

In a second embodiment of the second aspect LG is a halide. In a third embodiment of the second aspect the halide is a bromide.

In a fourth embodiment of the second aspect step (a) is conducted with a base. In a fifth embodiment of the second aspect the base is diisopropylethylamine.

5 In a sixth embodiment of the second aspect the reagent used in step (b) is ammonium acetate.

In a seventh embodiment of the second aspect PG is represented by the formula:



10 wherein

S denotes the point of attachment to the parent molecular moiety; and

R' is selected from allyl, aryl, and arylalkyl. In a fifth embodiment of the second aspect PG is *tert*-butoxycarbonyl.

15 In an eighth embodiment of the second aspect the deprotecting agent of step (c) is an acid. In a ninth embodiment of the second aspect the acid is hydrochloric acid.

Other embodiments of the present disclosure may comprise suitable combinations of two or more of embodiments and/or aspects disclosed herein.

20 Yet other embodiments and aspects of the disclosure will be apparent according to the description provided below.

The compounds of the present disclosure also exist as tautomers; therefore the present disclosure also encompasses all tautomeric forms.

As used in the present specification, the following terms have the meanings indicated:

25 The term "alkenyl," as used herein, refers to a straight or branched chain group of two to six carbon atoms containing at least one carbon-carbon double bond.

The term "alkenyloxy," as used herein, refers to an alkenyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

30 The term "alkenyloxycarbonyl," as used herein, refers to an alkenyloxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "alkoxy," as used herein, refers to an alkyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

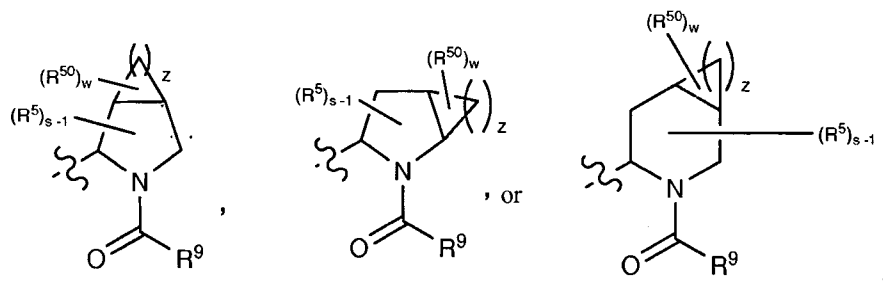
The term "alkoxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three alkoxy groups.

5 The term "alkoxyalkylcarbonyl," as used herein, refers to an alkoxyalkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "alkoxycarbonyl," as used herein, refers to an alkoxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

10 The term "alkoxycarbonylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three alkoxycarbonyl groups.

The term "alkyl," as used herein, refers to a group derived from a straight or branched chain saturated hydrocarbon containing from one to six carbon atoms. In the compounds of the present disclosure, when m and/or n is 1 or 2; X and/or Y is CHR^5 and/or CHR^6 , respectively, and R^5 and/or R^6 is alkyl, each alkyl can optionally
15 form a fused three- to six-membered ring with an adjacent carbon atom to provide one of the structures shown below:



where z is 1, 2, 3, or 4, w is 0, 1, or 2, and R^{50} is alkyl. When w is 2, the two R^{50} alkyl groups may be the same or different.

20 The term "alkylcarbonyl," as used herein, refers to an alkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "alkylcarbonylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three alkylcarbonyl groups.

25 The term "alkylcarbonyloxy," as used herein, refers to an alkylcarbonyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "alkylsulfanyl," as used herein, refers to an alkyl group attached to the parent molecular moiety through a sulfur atom.

The term "alkylsulfonyl," as used herein, refers to an alkyl group attached to the parent molecular moiety through a sulfonyl group.

The term "aryl," as used herein, refers to a phenyl group, or a bicyclic fused ring system wherein one or both of the rings is a phenyl group. Bicyclic fused ring systems consist of a phenyl group fused to a four- to six-membered aromatic or non-aromatic carbocyclic ring. The aryl groups of the present disclosure can be attached to the parent molecular moiety through any substitutable carbon atom in the group. Representative examples of aryl groups include, but are not limited to, indanyl, indenyl, naphthyl, phenyl, and tetrahydronaphthyl. The aryl groups of the present disclosure are optionally substituted with one, two, three, four, or five substituents independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, a second aryl group, arylalkoxy, arylalkyl, arylcarbonyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, $-NR^xR^y$, $(NR^xR^y)alkyl$, oxo, and $-P(O)OR_z$, wherein each R is independently selected from hydrogen and alkyl; and wherein the alkyl part of the arylalkyl and the heterocyclylalkyl are unsubstituted and wherein the second aryl group, the aryl part of the arylalkyl, the aryl part of the arylcarbonyl, the heterocyclyl, and the heterocyclyl part of the heterocyclylalkyl and the heterocyclylcarbonyl are further optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, and nitro.

The term "arylalkenyl," as used herein, refers to an alkenyl group substituted with one, two, or three aryl groups.

The term "arylalkoxy," as used herein, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through an alkoxy group.

The term "arylalkoxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three arylalkoxy groups.

The term "arylalkoxyalkylcarbonyl," as used herein, refers to an arylalkoxyalkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "arylalkoxycarbonyl," as used herein, refers to an arylalkoxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "arylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three aryl groups. The alkyl part of the arylalkyl is further optionally substituted with one or two additional groups independently selected from alkoxy, alkylcarbonyloxy, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heterocyclyl, hydroxy, and $-NR^cR^d$,
5 wherein the heterocyclyl is further optionally substituted with one or two substituents independently selected from alkoxy, alkyl, unsubstituted aryl, unsubstituted arylalkoxy, unsubstituted arylalkoxycarbonyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, and $-NR^xR^y$.

The term "arylalkylcarbonyl," as used herein, refers to an arylalkyl group
10 attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "arylcarbonyl," as used herein, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "aryloxy," as used herein, refers to an aryl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

15 The term "aryloxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three aryloxy groups.

The term "aryloxycarbonyl," as used herein, refers to an aryloxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "arylsulfonyl," as used herein, refers to an aryl group attached to the
20 parent molecular moiety through a sulfonyl group.

The term "base," as used herein, refers to a reagent capable of accepting protons during the course of a reaction without acting as a nucleophile. Examples of bases include disilylamides such as lithium hexamethyldisilazide, non-nucleophilic amines such as triethylamine, diisopropylethylamine, and diisopropylamine;
25 heterocyclic amines such as imidazole, pyridine, pyridazine, and pyrimidine; and bicyclic amines such as DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene) and DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene). The base chosen for a particular conversion depends on the nature of the starting materials, the solvent or solvents in which the reaction is conducted, and the temperature at which the reaction is conducted.

30 The term "carbonyl," as used herein, refers to $-C(O)-$.

The term "carboxy," as used herein, refers to $-CO_2H$.

The term "cyano," as used herein, refers to $-CN$.

The term “cycloalkyl,” as used herein, refers to a saturated monocyclic, hydrocarbon ring system having three to seven carbon atoms and zero heteroatoms. Representative examples of cycloalkyl groups include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. The cycloalkyl groups of the present disclosure are optionally substituted with one, two, three, four, or five substituents independently selected from alkoxy, alkyl, aryl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, heterocyclyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, and -NR^xR^y, wherein the aryl and the heterocyclyl are further optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, and nitro.

The term “(cycloalkyl)alkenyl,” as used herein, refers to an alkenyl group substituted with one, two, or three cycloalkyl groups.

The term “(cycloalkyl)alkyl,” as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three cycloalkyl groups. The alkyl part of the (cycloalkyl)alkyl is further optionally substituted with one or two groups independently selected from hydroxy and -NR^cR^d.

The term “cycloalkyloxy,” as used herein, refers to a cycloalkyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term “cycloalkyloxyalkyl,” as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three cycloalkyloxy groups.

The term “cycloalkylsulfonyl,” as used herein, refers to a cycloalkyl group attached to the parent molecular moiety through a sulfonyl group.

The term “deprotecting agent,” as used herein, refers to a substance capable of removing a nitrogen protecting group. Examples of deprotecting agents include acids such as trifluoroacetic acid and hydrochloric acid; silyl agents such as trimethylsilyl iodide; and cyclic amines such as morpholine. Additional examples of deprotecting agents, as well as the protecting groups these agents can remove, can be found in Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3rd edition.

The term “formyl,” as used herein, refers to -CHO.

The terms “halo” and “halide,” as used herein, refer to F, Cl, Br, or I.

The term “haloalkoxy,” as used herein, refers to a haloalkyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "haloalkoxycarbonyl," as used herein, refers to a haloalkoxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "haloalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted by one, two, three, or four halogen atoms.

5 The term "heterocyclyl," as used herein, refers to a four-, five-, six-, or seven-membered ring containing one, two, three, or four heteroatoms independently selected from nitrogen, oxygen, and sulfur. The four-membered ring has zero double bonds, the five-membered ring has zero to two double bonds, and the six- and seven-membered rings have zero to three double bonds. The term "heterocyclyl" also
10 includes bicyclic groups in which the heterocyclyl ring is fused to another monocyclic heterocyclyl group, or a four- to six-membered aromatic or non-aromatic carbocyclic ring; as well as bridged bicyclic groups such as 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl, 2-azabicyclo[2.2.2]oc-2-tyl, and 2-azabicyclo[2.2.2]oc-3-tyl. The heterocyclyl groups of the present disclosure can be attached to the parent molecular moiety
15 through any carbon atom or nitrogen atom in the group. Examples of heterocyclyl groups include, but are not limited to, benzothienyl, furyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxazolyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrrolidinyl, pyrrolopyridinyl, pyrrolyl, thiazolyl, thienyl, thiomorpholinyl, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-yl, 2-azabicyclo[2.2.2]oc-2-tyl, and 2-
20 azabicyclo[2.2.2]oc-3-tyl. The heterocyclyl groups of the present disclosure are optionally substituted with one, two, three, four, or five substituents independently selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, aryl, arylalkyl, arylcarbonyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, a second heterocyclyl group, heterocyclylalkyl, heterocyclylcarbonyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro, -
25 NR^xR^y , $(\text{NR}^x\text{R}^y)\text{alkyl}$, and oxo, wherein the alkyl part of the arylalkyl and the heterocyclylalkyl are unsubstituted and wherein the aryl, the aryl part of the arylalkyl, the aryl part of the arylcarbonyl, the second heterocyclyl group, and the heterocyclyl part of the heterocyclylalkyl and the heterocyclylcarbonyl are further optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy,
30 alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, and nitro.

The term "heterocyclylalkenyl," as used herein, refers to an alkenyl group substituted with one, two, or three heterocyclyl groups.

The term "heterocyclylalkoxy," as used herein, refers to a heterocyclyl group

attached to the parent molecular moiety through an alkoxy group.

The term "heterocyclylalkoxycarbonyl," as used herein, refers to a heterocyclylalkoxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

- 5 The term "heterocyclylalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three heterocyclyl groups. The alkyl part of the heterocyclylalkyl is further optionally substituted with one or two additional groups independently selected from alkoxy, alkylcarbonyloxy, aryl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, and $-NR^cR^d$, wherein the aryl is further optionally substituted with
10 one or two substituents independently selected from alkoxy, alkyl, unsubstituted aryl, unsubstituted arylalkoxy, unsubstituted arylalkoxycarbonyl, halo, haloalkoxy, haloalkyl, hydroxy, and $-NR^cR^d$.

The term "heterocyclylcarbonyl," as used herein, refers to a heterocyclyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

- 15 The term "heterocyclyloxy," as used herein, refers to a heterocyclyl group attached to the parent molecular moiety through an oxygen atom.

The term "heterocyclyloxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three heterocyclyloxy groups.

- 20 The term "heterocyclyloxycarbonyl," as used herein, refers to a heterocyclyloxy group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "hydroxy," as used herein, refers to $-OH$.

The term "hydroxyalkyl," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three hydroxy groups.

- 25 The term "hydroxyalkylcarbonyl," as used herein, refers to a hydroxyalkyl group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

- 30 The term "leaving group," as used herein, refers to a group that is capable of being displaced by a nucleophile in an SN_2 reaction. Representative leaving groups include sulfonates such as tosylate, mesylate, and benzyloxysulfonate; and halides such as bromo, chloro, and iodo.

The term "nitro," as used herein, refers to $-NO_2$.

The term " $-NR^cR^d$," as used herein, refers to two groups, R^c and R^d , which are attached to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. R^c and R^d are

independently selected from hydrogen, alkenyloxycarbonyl, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, alkylsulfonyl, aryl, arylalkoxy carbonyl, arylalkyl, arylalkylcarbonyl, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylsulfonyl, cycloalkyl, cycloalkylsulfonyl, formyl, haloalkoxy carbonyl, heterocyclyl,

5 heterocyclylalkoxy carbonyl, heterocyclylalkyl, heterocyclylalkylcarbonyl, heterocyclylcarbonyl, heterocyclylloxycarbonyl, hydroxyalkylcarbonyl, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{alkyl}$, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{alkylcarbonyl}$, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{carbonyl}$, $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{sulfonyl}$, $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$, and $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$, wherein R' is selected from alkyl and unsubstituted phenyl, and wherein the alkyl part of the arylalkyl, the arylalkylcarbonyl, the heterocyclylalkyl,

10 and the heterocyclylalkylcarbonyl are further optionally substituted with one $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ group; and wherein the aryl, the aryl part of the arylalkoxy carbonyl, the arylalkyl, the arylalkylcarbonyl, the arylcarbonyl, the aryloxycarbonyl, and the arylsulfonyl, the heterocyclyl, and the heterocyclyl part of the heterocyclylalkoxy carbonyl, the heterocyclylalkyl, the heterocyclylalkylcarbonyl, the heterocyclylcarbonyl, and the

15 heterocyclylloxycarbonyl are further optionally substituted with one, two, or three substituents independently selected from alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, and nitro.

The term " $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}})\text{alkenyl}$," as used herein, refers to an alkenyl group substituted with one, two, or three $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}}$ groups.

20 The term " $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}})\text{alkyl}$," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}}$ groups. The alkyl part of the $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}})\text{alkyl}$ is further optionally substituted with one or two additional groups selected from alkoxy, alkoxyalkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkylsulfonyl, arylalkoxyalkylcarbonyl, carboxy, heterocyclyl, heterocyclylcarbonyl, hydroxy, and $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})\text{carbonyl}$; wherein

25 the heterocyclyl is further optionally substituted with one, two, three, four, or five substituents independently selected from alkoxy, alkyl, cyano, halo, haloalkoxy, haloalkyl, and nitro.

The term " $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}})\text{carbonyl}$," as used herein, refers to an $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}}$ group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

30 The term " $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$," as used herein, refers to two groups, R^{e} and R^{f} , which are attached to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. R^{e} and R^{f} are independently selected from hydrogen, alkyl, unsubstituted aryl, unsubstituted

arylalkyl, unsubstituted cycloalkyl, unsubstituted (cycloalkyl)alkyl, unsubstituted heterocyclyl, unsubstituted heterocyclylalkyl, $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})\text{alkyl}$, and $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})\text{carbonyl}$.

The term " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}})\text{alkyl}$," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}}$ groups.

5 The term " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}})\text{alkylcarbonyl}$," as used herein, refers to an $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}})\text{alkyl}$ group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}})\text{carbonyl}$," as used herein, refers to an $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}}$ group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

10 The term " $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}})\text{sulfonyl}$," as used herein, refers to an $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{f}}$ group attached to the parent molecular moiety through a sulfonyl group.

The term " $-\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$," as used herein, refers to two groups, R^{x} and R^{y} , which are attached to the parent molecular moiety through a nitrogen atom. R^{x} and R^{y} are independently selected from hydrogen, alkoxycarbonyl, alkyl, alkylcarbonyl, unsubstituted aryl, unsubstituted arylalkoxycarbonyl, unsubstituted arylalkyl, unsubstituted cycloalkyl, unsubstituted heterocyclyl, and $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})\text{carbonyl}$, wherein R^{x} and R^{y} are independently selected from hydrogen and alkyl.

The term " $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})\text{alkyl}$," as used herein, refers to an alkyl group substituted with one, two, or three $-\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$ groups.

20 The term " $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})\text{carbonyl}$," as used herein, refers to an $-\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$ group attached to the parent molecular moiety through a carbonyl group.

The term "oxo," as used herein, refers to $=\text{O}$.

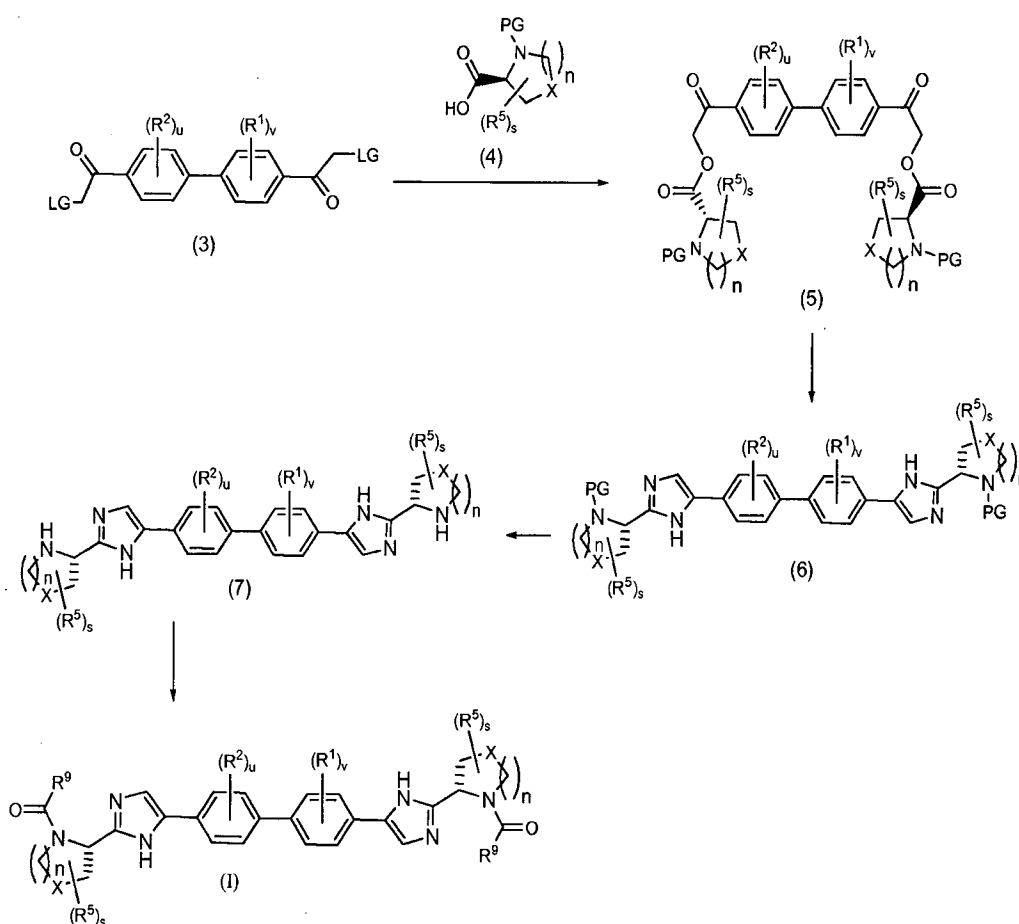
The term "nitrogen protecting group," as used herein, represents groups intended to protect an amino group against undesirable reactions during synthetic procedures. Common N-protecting groups comprise acyl groups such as acetyl, benzoyl, 2-bromoacetyl, 4-bromobenzoyl, tert-butylacetyl, carboxaldehyde, 2-chloroacetyl, 4-chlorobenzoyl, α -chlorobutyryl, 4-nitrobenzoyl, o-nitrophenoxyacetyl, phthalyl, pivaloyl, propionyl, trichloroacetyl, and trifluoroacetyl; sulfonyl groups such as benzenesulfonyl, and p-toluenesulfonyl; carbamate forming groups such as benzyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl (Cbz), tert-butyloxycarbonyl (Boc), p-chlorobenzyloxycarbonyl, p-methoxybenzyloxycarbonyl, and the like.

The term "sulfonyl," as used herein, refers to $-\text{SO}_2-$.

All of the processes in the present disclosure can be conducted as continuous processes. The term "continuous process," as used herein, represents steps conducted without isolation of the intermediate.

5

Scheme 1



Scheme 1 illustrates the synthesis of compounds of formula (I). Compounds of formula (3), which can be synthesized using the method described in the Examples, can be reacted with compounds of formula (4) (which are commercially available or synthesized by methods known to those of ordinary skill in the art) in the presence of a non-nucleophilic base to provide compounds of formula (5). Examples of non-nucleophilic bases include diisopropylethylamine, triethylamine, hexamethyldisilane, and diisopropylamine. Examples of solvents used in this reaction include acetonitrile, tetrahydrofuran, ethyl acetate, isopropyl acetate, butyl acetate, toluene, tetrahydropyran, acetone, DMSO, DMF, DMA, NMP, and

dichloromethane. The reaction is typically conducted at a temperature of about 20 °C to about 40 °C and reaction times are typically about 1 to about 12 hours.

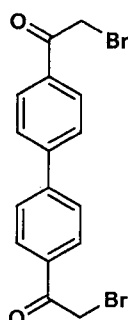
Compounds of formula (5) can be converted to compounds of formula (6) by treatment with ammonium acetate, ammonium formate, ammonium sulfamate, ammonium phosphate, ammonium citrate, ammonium carbamate, or ammonia. Examples of solvents used in this reaction include toluene, xylene, mesitylene, and acetic acid. The reaction is typically conducted at a temperature of about 85 °C to about 110 °C and reaction times are typically about 10 to about 20 hours.

Compounds of formula (7) can be prepared by deprotection of the protecting group contained in the compounds of formula (6). Representative deprotecting agents include HCl (for tert-butoxycarbonyl protecting groups), trimethylsilyl iodide (for methoxy- and ethoxycarbonyl protecting groups), and morpholine (for 9-fluorenylmethoxycarbonyl protecting groups). Reaction conditions and times vary with the choice of deprotecting agent and will be known to those of ordinary skill in the art.

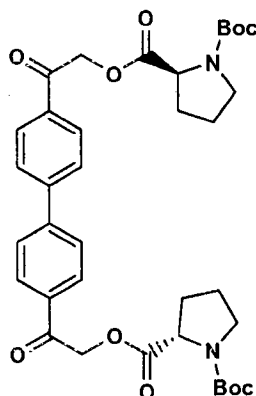
Compounds of formula (7) can be converted to compounds of formula (I) by coupling with an appropriately substituted amino acid in the presence of coupling agents such as 1,1'-carbonyldiimidazole, bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride, 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, 1-hydroxybenzotriazole hydrate, 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, 4-nitrophenol, pentafluorophenol, 2-hydroxypyridine, N-hydroxysuccinimide, N-hydroxyphthalimide, 2-mercaptobenzoxazole, trimethylacetyl chloride, isobutylchloroformate, chlorodimethoxytriazole, oxalyl chloride, 2-hydroxypyridine-N-oxide, 5-nitro-2-hydroxypyridine, Boc-L-valine anhydride, and mixtures thereof. Examples of solvents include isopropyl acetate, acetone, NMP, dichloromethane, 2-methyltetrahydrofuran, ethyl acetate, and acetonitrile. Particular conditions will vary depending on the nature of the coupling reagent and will be known to those of ordinary skill in the art.

The following non-limiting examples are illustrative of the disclosure.

EXAMPLES

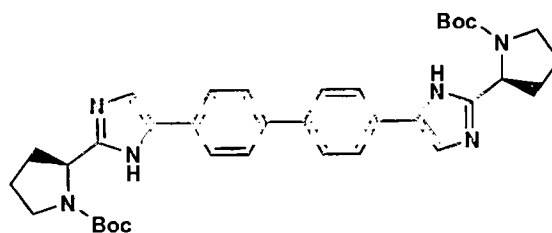
*Preparation of Compound (3)*

A 1 L, 3-neck round bottom flask, fitted with a nitrogen line, overhead stirrer
5 and thermocouple, was charged with 20 g (83.9 mmol, 1 equiv) 1,1'-(biphenyl-4,4'-
diyl)diethanone, 200 mL CH₂Cl₂ and 8.7 mL (27.1 g, 169.3 mmol, 2.02 equiv)
bromine. The mixture was allowed to stir under nitrogen for about 20 hours under
ambient conditions. The resulting slurry was charged with 200 mL CH₂Cl₂ and
concentrated down to about 150 mL *via* vacuum distillation. The slurry was then
10 solvent exchanged into tetrahydrofuran (THF) to a target volume of 200 mL *via*
vacuum distillation. The slurry was cooled to 20-25 °C over 1 hour and allowed to
stir at 20-25 °C for an additional hour. The off-white crystalline solids were filtered
and washed with 150 mL CH₂Cl₂. The product was dried under vacuum at 60 °C to
yield 27.4 g (69.2 mmol, 82%) of the desired product: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ
15 7.95-7.85 (m, 4H), 7.60-7.50 (m, 4H), 4.26 (s, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ
191.0, 145.1, 133.8, 129.9, 127.9, 30.8; IR (KBr, cm⁻¹) 3007, 2950, 1691, 1599,
1199; Anal calcd for C₁₆H₁₂Br₂O₂: C, 48.52; H, 3.05; Br, 40.34. Found: C, 48.53;
H, 3.03; Br, 40.53. HRMS calcd for C₁₆H₁₃Br₂O₂ (M + H; DCI⁺): 394.9282. Found:
394.9292. mp 224-226 °C.



Preparation of Compound (5)

A 500 mL jacketed flask, fitted with a nitrogen line, thermocouple and overhead stirrer, was charged with 20 g (50.5 mmol, 1 equiv) of Compound 3, 22.8 g (105.9 moles, 2.10 equiv) 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-L-proline and 200 mL acetonitrile. The slurry was cooled to 20 °C followed by the addition of 18.2 mL (13.5 g, 104.4 mmol, 2.07 equiv) diisopropylethylamine (DIPEA). The slurry was warmed to 25 °C and allowed to stir for 3 hours. The resulting clear, organic solution was washed with 3 x 100 mL 13 wt% aqueous NaCl. The rich acetonitrile solution was solvent
exchanged into toluene (target volume = 215 mL) by vacuum distillation until there was less than 0.5 vol% acetonitrile.



Preparation of Compound (6)

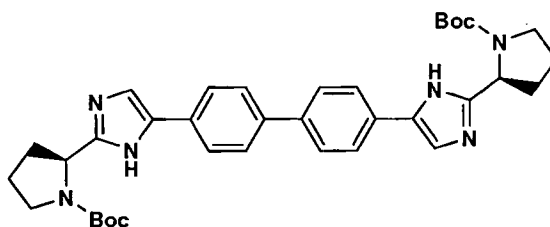
The toluene solution of Compound 5 was charged with 73 g (1.011 moles, 20 equiv) ammonium acetate and heated to 95-100 °C. The mixture was allowed to stir at 95-100 °C for 15 hours. After reaction completion, the mixture was cooled to 70-30 °C and charged with 7 mL acetic acid, 40 mL *n*-butanol, and 30 mL of 5 vol% aqueous acetic acid. The resulting biphasic solution was split while maintaining a temperature > 50 °C. The rich organic phase was charged with 80 mL of 5 vol% aqueous acetic acid, 30 mL acetic acid and 20 mL *n*-butanol while maintaining a temperature > 50 °C. The resulting biphasic solution was split while maintaining a

temperature > 50 °C and the rich organic phase was washed with an additional 80 mL of 5 vol% aqueous acetic acid. The rich organic phase was then solvent exchanged into toluene to a target volume of 215 mL by vacuum distillation. While maintaining a temperature > 60 °C, 64 mL methanol was charged. The resulting slurry was

5 heated to 70-75 °C and aged for 1 hour. The slurry was cooled to 20-25 °C over 1 hour and aged at that temperature for an additional hour. The slurry was filtered and the cake was washed with 200 mL 10:3 toluene:methanol. The product was dried under vacuum at 70 °C, resulting in 19.8 g (31.7 mmol, 63%) of the desired product:

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.00-11.00 (s, 2H), 7.90-7.75 (m, 4H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.60-7.30 (s, 2H), 4.92-4.72 (m, 2H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.49-3.28 (m, 2H), 2.39-2.1 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 6H), 1.60-1.33 (s, 8H), 1.33-1.07 (s, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 154.1, 153.8, 137.5, 126.6, 125.0, 78.9, 78.5, 55.6, 55.0, 47.0, 46.7, 33.7, 32.2, 28.5, 28.2, 24.2, 23.5; IR (KBr, cm⁻¹) 2975, 2876, 1663, 1407, 1156, 1125; HRMS calcd for C₃₆H₄₅N₆O₄ (M + H; ESI⁺): 625.3502. Found:

15 625.3502. mp 190-195 °C (decomposed).



Alternative Preparation of Compound (6)

The toluene solution of Compound 5 was charged with 78 g (1.011 moles, 20 equiv) ammonium acetate and heated to 95-100 °C. The mixture was allowed to stir

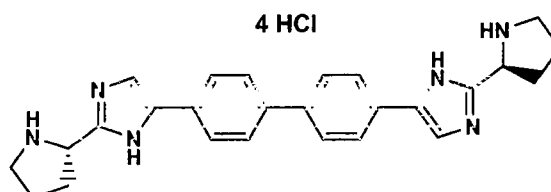
20 at 95-100 °C for 15 hours. After reaction completion, the mixture was cooled to 50-60 °C and charged with 140 mL of 2:1 acetic acid:water. The resulting biphasic solution was split while maintaining a temperature > 50 °C. The organic layer was washed with 70 mL 1:1 acetic acid:water. The rich aqueous layers were combined and the residual toluene removed *via* vacuum distillation. While maintaining a

25 temperature of 50-60 °C, 50 mL methanol was charged followed by 68 mL 10 N NaOH. The resulting slurry was cooled to 20-25 °C over 1 hour and aged at that temperature for an additional hour. The slurry was filtered and the cake was washed with 200 mL water followed by 75 mL MeOH. The product was dried under vacuum

at 70 °C, resulting in 27.4 g of crude product. A 1 L jacketed flask, equipped with a nitrogen line, overhead stirrer and thermocouple was charged with 63 mL NMP and 25 g of the above crude product. The mixture was heated to 50-60 °C and charged with 23 mL MeOH. The resulting slurry was allowed to stir at 50-60 °C for 18 hours.

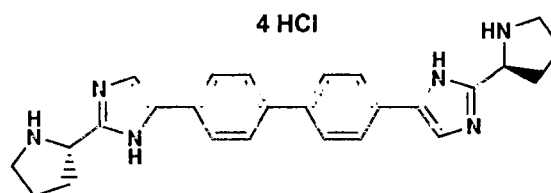
- 5 The slurry was then charged with 203 mL MeOH while maintaining a temperature > 50 °C. The slurry was cooled to ambient temperature over 1.5 hours and stirred for an additional 2 hours. The solids were filtered, washed with 75 mL MeOH and dried under vacuum @ 70 °C to give 18.0 g (23.3 mmol, 62% adjusted) of the desired product.

10



Preparation of Compound (7)

- To a 250 mL reactor equipped with a nitrogen line and overhead stirrer, 25.0 g of Compound 6 (40.01 mmol, 1 equiv) was charged followed by 250 mL methanol and 32.35 mL (400.1 mmol, 10 equiv) 6M aqueous HCl. The temperature was increased to 50 °C and agitated at 50 °C for 5 hours. The resulting slurry was cooled to 20-25 °C and held with agitation for about 18 hours. Filtration of the slurry afforded a solid which was washed successively with 100 mL 90% methanol/water (V/V) and 2 x 100 mL of methanol. The wet cake was dried in a vacuum oven at 50 °C overnight to give 18.12 g (31.3 mmol, 79.4%) of the desired product.
- 15
- 20



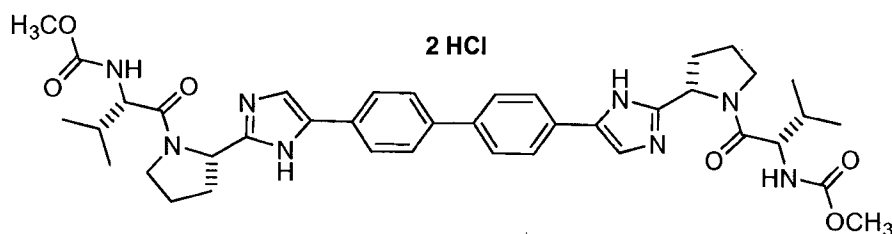
Alternative Preparation of Compound (7)

- A jacketed reactor equipped with a mechanical stirrer, thermocouple and a nitrogen inlet was charged with 2.3 L isopropyl alcohol, 1.32 L water, and 1 kg of Compound 6 (1.6 moles, 1 equiv). The slurry was then charged with 1.31 L (1.58 kg,
- 25

16.0 moles, 10 equiv) concentrated hydrogen chloride at ambient temperature in 30 min. The resulting solution was heated to 50 °C and allowed to stir for 2.5 hours. The product was crystallized by the addition of 7.2 L isopropyl alcohol and the slurry was cooled to ambient temperature. The product was collected by filtration and washed with 3.7 L 20% water/isopropyl alcohol followed by 7.4 L isopropyl alcohol. The wet cake was dried in a vacuum oven at 50 °C to give 0.84 kg (1.44 moles, 90%) of the desired product.

Recrystallization of Compound (7)

To a 250 mL reactor equipped with a nitrogen line and an overhead stirrer, 17.8g of Compound 7 from above was charged followed by 72 mL methanol. The resulting slurry was agitated at 50 °C for 4 hours, cooled to 20-25 °C and held with agitation at 20-25 °C for 1 hour. Filtration of the slurry afforded a crystalline solid which was washed with 60 mL methanol. The resulting wet cake was dried in a vacuum oven at 50 °C for 4 days to yield 14.7 g (25.7 mmol, 82.6%) of the purified product: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.5-10.25 (br, 2H), 10.1-9.75 (br, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.4, 4H), 7.92 (d, J = 8.5, 4H), 5.06 (m, 2H), 3.5-3.35 (m, 4H), 2.6-2.3 (m, 4H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.18-1.96 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156.6, 142.5, 139.3, 128.1, 127.5, 126.1, 116.9, 53.2, 45.8, 29.8, 24.3; IR (KBr, cm⁻¹) 3429, 2627, 1636, 1567, 1493, 1428, 1028. Anal calcd for C₂₆H₃₂N₆Cl₄: C, 54.75; H, 5.65; Cl, 24.86; Adjusted for 1.9% water: C, 53.71; H, 5.76; N, 14.46; Cl, 24.39. Found: C, 53.74; H, 5.72; N, 14.50; Cl, 24.49; KF = 1.9. mp 240 °C (decomposed).

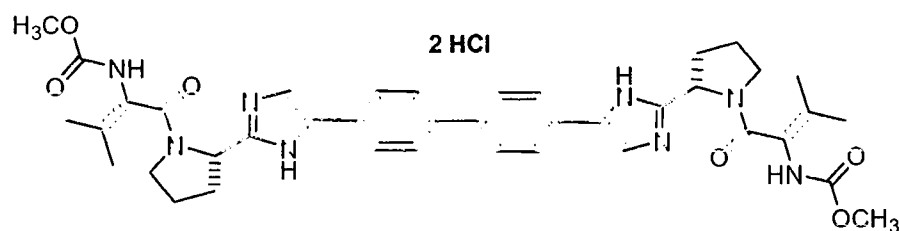


Preparation of Compound (I)

A 1 L jacketed flask equipped with a nitrogen line and an overhead stirrer was sequentially charged with 100 mL acetonitrile, 13.69 g (89.4 mmol, 2.5 equiv)

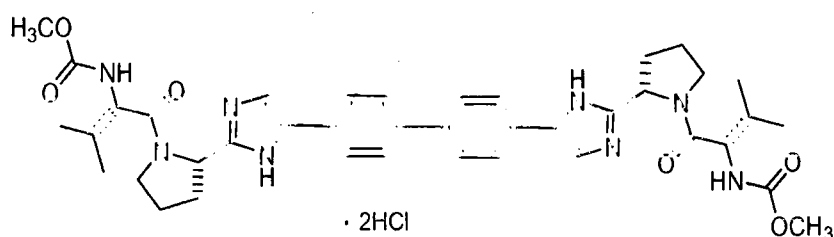
hydroxybenzotriazole hydrate, 15.07 g (36 mmol, 2.4 equiv) *N*-(methoxycarbonyl)-L-valine, 16.46 g (35.9 mmol, 2.4 equiv) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride and an additional 100 mL acetonitrile. The resulting solution was agitated at 20 °C for 1 hour and charged with 20.4 g (35.8 mmol, 1 equiv) of purified Compound 7. The slurry was cooled to about 0 °C and 12.47 g (142.9 mmol, 4 equiv) diisopropylethylamine was added over 30 minutes while maintaining a temperature below 10 °C. The solution was slowly heated to 15 °C over 3 hours and held at 15 °C for 12 hours. The resulting solution was charged with 120 mL 13 wt% aqueous NaCl and heated to 50 °C for 1 hour. After cooling to 20 °C, 100 mL of isopropyl acetate was added. The biphasic solution was filtered through a 0.45 µm filter and the mixture split. The rich organic phase was washed with 2 x 240 mL of a 0.5 N NaOH solution containing 13 wt% NaCl followed by 120 mL 13 wt% aqueous NaCl. The mixture was then solvent exchanged into isopropyl acetate by vacuum distillation with a target volume of 400 mL. The resulting hazy solution was cooled to 20 °C and filtered through a 0.45 µm filter. The clear solution was then solvent exchanged into ethanol by vacuum distillation with a target volume of 140 mL. While maintaining a temperature of 50 °C, 66.4 mL (82.3 mmol, 2.3 equiv) of 1.24M HCl in ethanol was added. The mixture was then charged with 33 mg (0.04 mmol, 0.001 equiv) of seed crystals of Compound (I) (see preparation below) and the resulting slurry was stirred at 50 °C for 3 hours. The mixture was cooled to 20 °C over 1 hour and aged at that temperature for an additional 22 hours. The slurry was filtered and the wet cake was washed with 100 mL of 2:1 acetone:ethanol. The solids were dried in a vacuum oven at 70 °C to give 22.15 g (27.3 mmol, 76.3%) of the desired product.

25



Alternative Preparation of Compound (I)

A jacketed reactor equipped with a mechanical agitator, a thermocouple and a nitrogen inlet was sequentially charged with 10 L acetonitrile, 0.671 kg (4.38 moles, 2.50 equiv) 1-hydroxybenzotriazole, 0.737 kg (4.21 moles, 2.40 equiv) *N*-(methoxycarbonyl)-L-valine and 0.790 kg (4.12 moles, 2.35 equiv) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride. The mixture was agitated at 20 °C for 1 hour, cooled to 5 °C and charged with 1 kg (1.75 moles, 1.00 equiv) Compound 7. While maintaining a temperature < 10 °C, 0.906 kg (7.01 moles, 4 equiv) diisopropylethylamine was added. The mixture was heated to 15-20 °C over 2 hours and agitated for an additional 15 hours. After the reaction was complete, the mixture was washed once with 6.0 L 13 wt% aqueous NaCl, twice with 6.1 L (6.12 moles, 3.5 equiv) 1.0 M aqueous NaOH containing 13 wt% NaCl and once with 6.0 L 13 wt% aqueous NaCl. Water was then removed from the rich organic solution *via* azeotropic distillation. The mixture was cooled to 20 °C, agitated for 1 hour and filtered. The rich organic solution was then solvent exchanged into EtOH *via* vacuum distillation to a target volume of 5 L. While maintaining a temperature of 50 °C, 3.2 L (4.0 moles, 2.3 equiv) 1.25M HCl in EtOH was charged. The mixture was seeded with 1.6 g Compound (I) (see preparation below) and agitated at 50 °C for 3 hours. The resulting slurry was cooled to 20 °C and agitated for at least 3 hours. The product was collected by filtration and washed with 5 L 2:1 acetone: EtOH to give 1.29 kg (ca. 90 wt% product) of wet crude product. A reactor equipped with an overhead agitator, nitrogen inlet and thermocouple was charged with 1.11 kg of the above crude product and 7 L methanol. The resulting solution was treated with Cuno Zeta Carbon (TM) 55SP. The carbon was washed with 15 L MeOH and the combined filtrate and wash was concentrated down to 4 L *via* vacuum distillation. The concentrated solution was charged with 5 L acetone and seeded with 1.6 g Compound (I) (see preparation below) while maintaining a temperature of 50 °C. An additional 10 L acetone was charged and the resulting slurry was stirred at 50 °C for 3 hours. The slurry was cooled to 20 °C and allowed to agitate at 20 °C for 3 hours. The product was collected by filtration, washed with 5 L 2:1 acetone: EtOH and dried under vacuum at 50-60 °C to give 0.900 kg (1.11 moles, 74% adjusted) of Compound (I).



Carbon Treatment and Recrystallization of Compound (I)

- A solution of Compound (I) was prepared by dissolving 3.17 g of Compound (I) from above in 22 mL methanol. The solution was passed through a 47mm Cuno Zeta Carbon[®] 53SP filter at ~5 psig at a flow rate of ~58mL/min. The carbon filter was rinsed with 32 mL of methanol. The solution was concentrated down to 16 mL by vacuum distillation. While maintaining a temperature of 40-50 °C, 15.9 mL acetone and 5 mg of seed crystals of Compound (I) (see procedure below) were added. The resulting slurry was then charged with 32 mL acetone over 30 minutes.
- The slurry was held at 50 °C for 2 hours, cooled to 20 °C over about 1 hour and held at 20 °C for about 20 hours. The solids were filtered, washed with 16 mL 2:1 acetone:methanol and dried in a vacuum oven at 60 °C to give 2.14 g (67.5%) of purified Compound (I): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 30 °C): 8.02 (d, *J*=3.34 Hz, 4 H), 7.97 (s, 2 H), 7.86 (d, *J*=8.34 Hz, 4 H), 6.75 (s, 2 H), 5.27 (t, *J*=6.44 Hz, 2 H), 4.17 (t, *J*=6.95 Hz, 2 H), 3.97 - 4.11 (m, 2 H), 3.74 - 3.90 (m, 2 H), 3.57 (s, 6 H), 2.32 - 2.46 (m, 2 H), 2.09 - 2.31 (m, 6 H), 1.91 - 2.07 (m, 2 H), 0.88 (d, *J*=6.57 Hz, 6 H), 0.79 (d, *J*=6.32 Hz, 6 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 170.9, 156.9, 149.3, 139.1, 131.7, 127.1, 126.5, 125.9, 115.0, 57.9, 52.8, 51.5, 47.2, 31.1, 28.9, 24.9, 19.6, 17.7; IR (neat, cm⁻¹): 3385, 2971, 2873, 2669, 1731, 1650. Anal. Calcd for C₄₀H₅₂N₆O₆Cl₂: C, 59.18; H, 6.45; N, 13.80; Cl, 8.73. Found C, 59.93; H, 6.80; N, 13.68; Cl, 8.77. mp 267 °C (decomposed). Characteristic diffraction peak positions (degrees 2θ ± 0.1) @ RT, based on a high quality pattern collected with a diffractometer (CuKα) with a spinning capillary with 2θ calibrated with a NIST other suitable standard are as follows: 10.3, 12.4, 12.8, 13.3, 13.6, 15.5, 20.3, 21.2, 22.4, 22.7, 23.7.

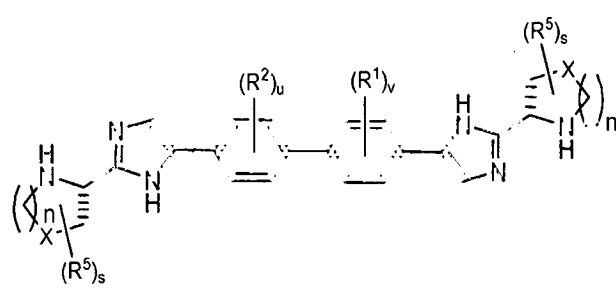
Preparation of Seed Crystals of Compound (I)

- A 250 mL round-bottom flask was charged with 6.0g (10.5 mmol, 1 equiv) Compound 5, 3.87g (22.1 mmol, 2.1 equiv) N-(methoxycarbonyl)-L-valine, 4.45g (23.2 mmol, 2.2 equiv) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
- 5 hydrochloride, 0.289 g (2.14 mmol, 0.2 equiv) 1-hydroxybenzotriazole, and 30 mL acetonitrile. The resulting slurry was then charged with 7.33 mL (42.03 mmol, 4 equiv) diisopropylethylamine and allowed to stir at 24-30 °C for about 18 hours. The mixture was charged with 6 mL of water and heated to 50 °C for about 5 hours. The mixture was cooled and charged with 32 mL ethyl acetate and 30 mL water. The
- 10 layers were separated and the rich organic layer was washed with 30 mL of 10 wt% aqueous NaHCO₃, 30 mL water, and 20 mL of 10 wt% aqueous NaCl. The rich organic layer was then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated down to a residue. The crude material was then purified via flash chromatography (silica gel, 0-10% methanol in dichloromethane) to provide the free base of Compound (I).
- 15 The free-base of Compound (I) (0.03g) was dissolved in 1 mL isopropanol at 20 °C. Anhydrous HCl (70 µL, dissolved in ethanol, approximately 1.25M concentration) was added and the reaction mixture was stirred. To the solution was added methyl *tert*-butyl ether (1 mL) and the resulting slurry was stirred vigorously at 40 °C to 50 °C for 12 hours. The crystal slurry was cooled to 20 °C and filtered. The
- 20 wet cake was air-dried at 20 °C. A white crystalline solid (Form N-2 of Compound (I)) was obtained.

CLAIMS

What is claimed is:

5 1. A process for preparing a compound of formula (7)

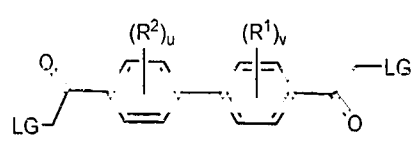


(7);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein

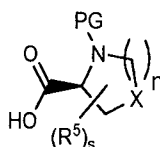
- 10 n is 0, 1, or 2;
- s is 0, 1, 2, 3, or 4;
- u and v are each independently selected from 0, 1, 2, or 3;
- X is selected from O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵, and C(R⁵)₂;
- provided that when n is 0, X is selected from CH₂, CHR⁵, and C(R⁵)₂;
- 15 R¹ and R² are each independently selected from alkoxy, alkyl, and halo; and
- when s is 2, 3, or 4, each R⁵ on the ring is independently selected from alkoxy, alkyl, and aryl, wherein the alkyl can optionally form a fused three- to six-membered ring with an adjacent carbon atom, wherein the three- to six-membered ring is optionally substituted with one or two alkyl groups;
- 20 provided that the two heterocyclic rings substituting the imidazole rings are identical;
- the process comprising:
- (a) reacting a compound of formula (3)



(3);

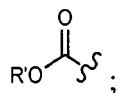
- 25 wherein
- u, v, R¹, and R² are as described for formula (7); and

LG is a leaving group;
with a compound of formula (4)



(4);

- 5 wherein PG is a nitrogen protecting group;
 - (b) treating the product of step (a) with a reagent selected from ammonium acetate, ammonium formate, ammonium sulfamate, ammonium phosphate, ammonium citrate, ammonium carbamate, and ammonia; and
 - (c) treating the product of step (b) with a deprotecting agent.
- 10
2. The process of claim 1 wherein
 - n is 1;
 - s is 0;
 - u and v are each 0; and
 - 15 X is CH₂.
3. The process of claim 1 wherein LG is a halide.
 4. The process of claim 3 wherein the halide is a bromide.
- 20
5. The process of claim 1 wherein step (a) is conducted with a base.
 6. The process of claim 5 wherein the base is diisopropylethylamine.
- 25 7. The process of claim 1 wherein the reagent used in step (b) is ammonium acetate.
 8. The process of claim 1 wherein PG is represented by the formula:

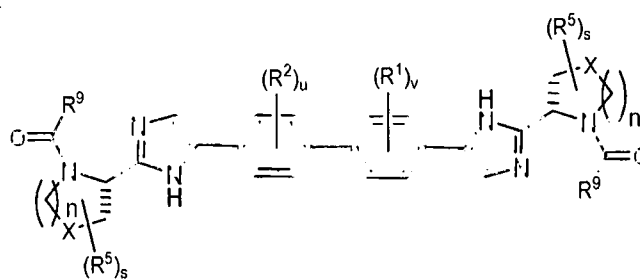


wherein

S^5 denotes the point of attachment to the parent molecular moiety; and

R^9 is selected from alkyl, aryl, and arylalkyl.

- 5 9. The process of claim 3 wherein PG is *tert*-butoxycarbonyl.
10. The process of claim 9 wherein the deprotecting agent of step (c) is an acid.
11. The process of claim 10 wherein the acid is hydrochloric acid.
- 10 12. A process for preparing a compound of formula (I)



(I),

wherein

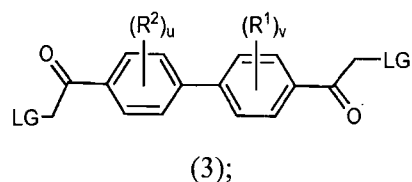
- 15 n is 0, 1, or 2;
s is 0, 1, 2, 3, or 4;
u and v are each independently selected from 0, 1, 2, or 3;
X is selected from O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵, and C(R⁵)₂;
provided that when n is 0, X is selected from CH₂, CHP⁵, and C(R⁵)₂;
- 20 R¹ and R² are each independently selected from alkoxy, alkyl, and halo; and
when s is 2, 3, or 4, each R⁵ on the ring is independently selected from
alkoxy, alkyl, and aryl, wherein the alkyl can optionally form a fused three- to six-
membered ring with an adjacent carbon atom, wherein the three- to six-membered
ring is optionally substituted with one or two alkyl groups;
- 25 provided that the two heterocyclic rings substituting the imidazole rings are identical;
and

R^9 is selected from alkoxy, alkoxyalkyl, alkoxycarbonyl,
alkoxycarbonylalkyl, alkyl, alkylcarbonylalkyl, aryl, arylalkenyl, arylalkoxy,

arylalkyl, aryloxyalkyl, cycloalkyl, (cycloalkyl)alkenyl, (cycloalkyl)alkyl, cycloalkyloxyalkyl, haloalkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkenyl, heterocyclylalkoxy, heterocyclylalkyl, heterocycliloxyalkyl, hydroxyalkyl, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alkenyl, (NR^cR^d) alkyl, and (NR^cR^d) carbonyl;

5 the process comprising:

(a) reacting a compound of formula (3)

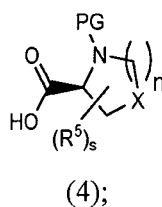


wherein

10 u , v , R^1 , and R^2 are as described for formula (7); and

LG is a leaving group;

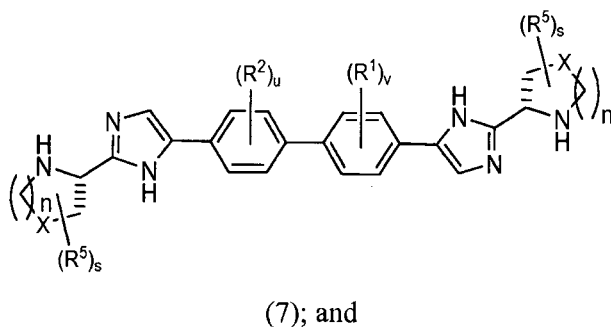
with a compound of formula (4)



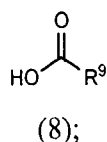
15 wherein PG is a nitrogen protecting group;

(b) treating the product of step (a) with a reagent selected from ammonium acetate, ammonium formate, ammonium sulfamate, ammonium phosphate, ammonium citrate, ammonium carbamate, and ammonia; and;

20 (c) treating the product of step (b) with a deprotecting agent to provide a compound of formula (7)



(d) treating the compound of formula (7) with a compound of formula (8)



wherein R^9 is as defined above.

- 5 13. The process of claim 12 wherein
n is 1;
s is 0;
u and v are each 0; and
X is CH_2 .
- 10 14. The process of claim 12 wherein LG is a halide.
- 15 15. The process of claim 14 wherein the halide is a bromide.
- 16 16. The process of claim 12 wherein step (a) is conducted with a base.
- 17 17. The process of claim 16 wherein the base is diisopropylethylamine.
- 18 18. The process of claim 12 wherein the reagent used in step (b) is ammonium
20 acetate.
19. The process of claim 12 wherein PG is represented by the formula:

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}'\text{O}-\text{C}-\text{S}^{\text{f}} \end{array};$$

wherein

- 25 S^{f} denotes the point of attachment to the parent molecular moiety; and
 R' is selected from alkyl, aryl, and arylalkyl.
- 20. The process of claim 19 wherein PG is *tert*-butoxycarbonyl.
- 30 21. The process of claim 20 wherein the deprotecting agent of step (c) is an acid.

PROCEDIMIENTO PARA SINTETIZAR COMPUESTOS ÚTILES PARA
TRATAR HEPATITIS C

REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos número de serie 60/954.595 presentada el 8 de agosto de 2007.

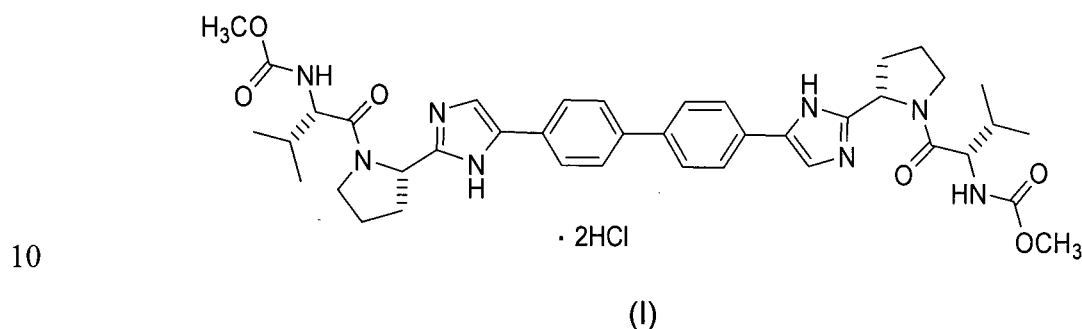
La presente revelación se refiere de forma general a un procedimiento para sintetizar sal diclorhidrato de ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-
10 ((metoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo. La presente revelación también se refiere a intermedios útiles en este procedimiento.

El virus de la Hepatitis C (VHC) es un patógeno humano importante que
15 se estima infecta a 170 millones de personas en todo el mundo - aproximadamente cinco veces el número de infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Una fracción sustancial de estos individuos infectados por VHC desarrollan enfermedad hepática progresiva grave, incluyendo cirrosis y carcinoma hepatocelular.

20 En la actualidad, el tratamiento más eficaz contra el VHC emplea una combinación de interferón alfa y ribavirina, que conduce a una eficacia sostenida en el 40 por ciento de pacientes. Recientes estudios clínicos demuestran que el interferón alfa pegilado es superior al interferón alfa no modificado como monoterapia. No obstante, incluso con pautas
25 terapéuticas experimentales que conllevan combinaciones de interferón alfa

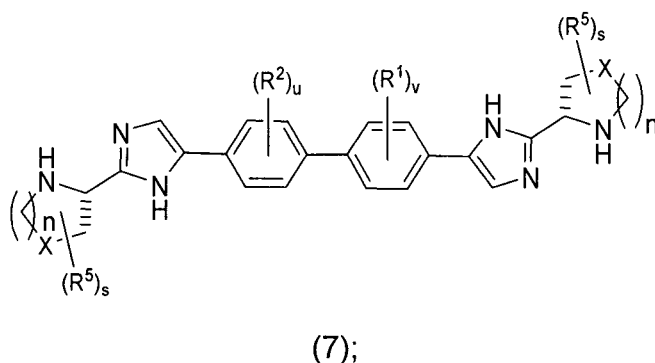
pegilado y ribavirina, una fracción sustancial de pacientes no experimentan una reducción sostenida en la carga viral. Así, existe una necesidad evidente y no satisfecha de desarrollar terapias terapéuticas eficaces para el tratamiento de infección por VHC.

- 5 El compuesto diclorhidrato de ((1*S*)-1-(((2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*S*)-2-((metoxycarbonil)amino)-3-metilbutanoil)-2-pirrolidinil)-1*H*-imidazol-5-il)-4-bifenilil)-1*H*-imidazol-2-il)-1-pirrolidinil)carbonil)-2-metilpropil)carbamato de metilo es útil para el tratamiento de infección por VHC.



A efectos de la producción a gran escala, existe la necesidad de una síntesis con altos rendimientos del Compuesto (I) y análogos relacionados que sea a la vez eficaz y económicamente viable.

- 15 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (7)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

en la que

n es 0, 1 o 2;

s es 0, 1, 2, 3 ó 4;

5 u y v se selecciona cada uno independientemente de 0, 1, 2 ó 3;

X se selecciona de O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;

con la condición de que cuando n es 0, X se selecciona de CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;

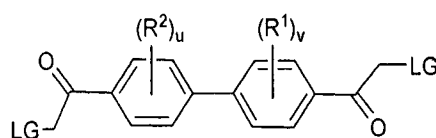
R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente de alcoxi, alquilo y halo; y

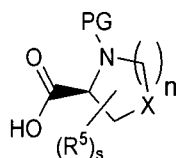
10 cuando s es 2, 3 ó 4, cada R⁵ en el anillo se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo y arilo, donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, estando el anillo de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

15 con la condición de que los dos anillos heterocíclicos que sustituyen los anillos imidazol son idénticos;

comprendiendo el procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3)





en la que PG es un grupo protector de nitrógeno;

- (b) tratar el producto de la etapa (a) con un reactivo seleccionado de acetato
 5 amónico, formiato amónico, sulfamato amónico, fosfato amónico, citrato
 amónico, carbamato amónico y amoníaco; y
 (c) tratar el producto de la etapa (b) con un agente de desprotección.

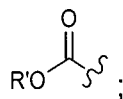
En una primera realización del primer aspecto n es 1; s es 0; cada uno
 de u y v es 0; y X es CH₂.

- 10 En una segunda realización del primer aspecto LG es un haluro. En una
 tercera realización del primer aspecto el haluro es un bromuro.

En una cuarta realización del primer aspecto la etapa (a) se lleva a cabo
 con una base. En una quinta realización del primer aspecto la base es
 diisopropiletilamina.

- 15 En una sexta realización del primer aspecto, el reactivo usado en la
 etapa (b) es acetato amónico.

En una séptima realización del primer aspecto PG está representado por
 la formula:



- 20 en la que

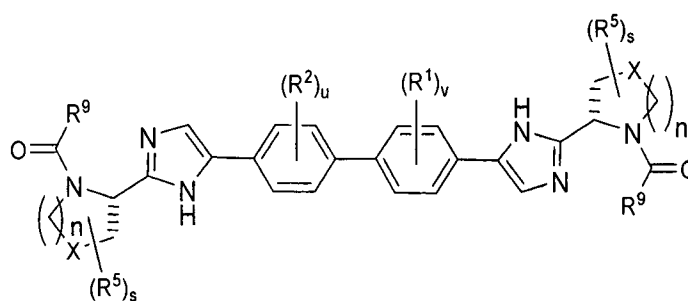
S denota el punto de unión al resto molecular principal; y

R' se selecciona de alquilo, arilo y arilalquilo. En una octava realización del

primer aspecto PG es *tert*-butoxicarbonilo.

En una novena realización del primer aspecto el agente de desprotección en la etapa (c) es un ácido. En una décima realización del primer aspecto el ácido es ácido clorhídrico.

- 5 En un segundo aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



(I),

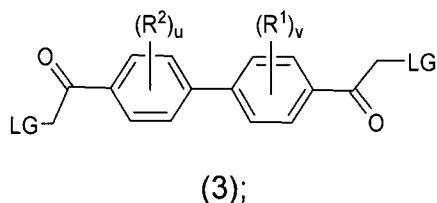
en la que

- 10 n es 0, 1 ó 2;
 s es 0, 1, 2, 3 ó 4;
 u y v se selecciona cada uno independientemente de 0, 1, 2 ó 3;
 X se selecciona de O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;
 con la condición de que cuando n es 0, X se selecciona de CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;
 15 R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente de alcoxi, alquilo y halo; y
 cuando s es 2, 3 ó 4, cada R⁵ en el anillo se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo y arilo, donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de
 20 carbono adyacente, estando el anillo de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

con la condición de que los dos anillos heterocíclicos que sustituyen los anillos imidazol son idénticos; y

R^9 se selecciona de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquenilo, (NR^cR^d) alquilo y (NR^cR^d) carbonilo; comprendiendo el procedimiento:

- 10 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3)

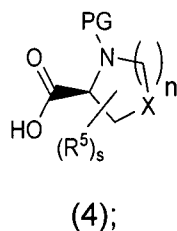


en la que

u, v, R^1 y R^2 son como se describen para la fórmula (7); y

- 15 LG es un grupo saliente;

con un compuesto de fórmula (4)

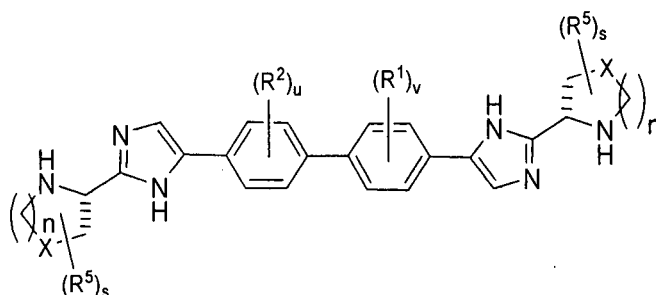


en la que PG es un grupo protector de nitrógeno;

- 20 (b) tratar el producto de la etapa (a) con un reactivo seleccionado de acetato amónico, formiato amónico, sulfamato amónico, fosfato amónico, citrato amónico, carbamato amónico y amoníaco; y

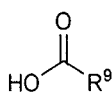
-7-

(c) tratar el producto de la etapa (b) con un agente de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (7)



(7); y

5 (d) tratar el compuesto de fórmula (7) con un compuesto de fórmula (8)



(8);

en la que R^9 es como se define antes.

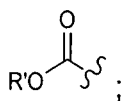
En una primera realización del segundo aspecto n es 1; s es 0; cada uno
10 de u y v es 0; y X es CH_2 .

En una segunda realización del segundo aspecto LG es un haluro. En
una tercera realización del segundo aspecto el haluro es un bromuro.

En una cuarta realización del segundo aspecto la etapa (a) se lleva a
cabo con una base. En una quinta realización del segundo aspecto la base es
15 diisopropiletilamina.

En una sexta realización del segundo aspecto el reactivo usado en la
etapa (b) es acetato amónico.

En una séptima realización del segundo aspecto PG está representado
por la fórmula:



en al que

S denota el punto de unión al resto molecular principal; y

R' se selecciona de alquilo, arilo y arilalquilo. En una quinta realización del
5 segundo aspecto PG es *tert*-butoxicarbonilo.

En una octava realización del segundo aspecto el agente de desprotección de la etapa (c) es un ácido. En una novena realización del segundo aspecto el ácido es ácido clorhídrico.

Otras realizaciones de la presente descripción pueden comprender
10 combinaciones adecuadas de dos o más de las realizaciones y/o aspectos descritos en la presente memoria.

De acuerdo con la descripción proporcionada a continuación todavía serán evidentes otras realizaciones y aspectos de la descripción.

Los compuestos de la presente descripción también existen como
15 tautómeros; por tanto, la presente descripción también incluye todas las formas tautoméricas.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

El término "alquenilo", tal como se usa en la presente memoria, se
20 refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

El término "alqueniloxi", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquenilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "alqueniloxicarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alqueniloxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxi", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

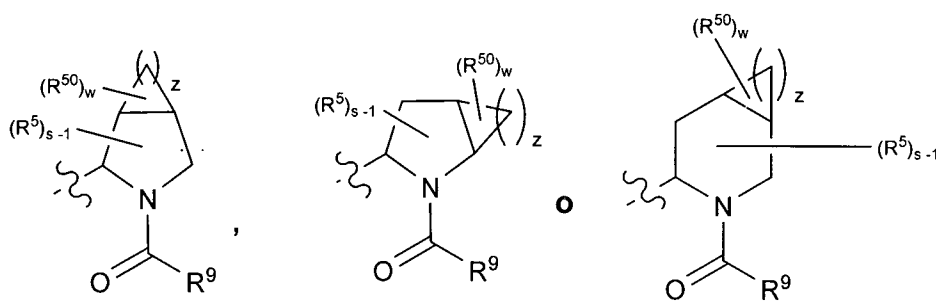
El término "alcoxialquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxi.

El término "alcoxialquilcarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alcoxialquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxycarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxycarbonilalquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxycarbonilo.

El término "alquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono. En los compuestos de la presente descripción, cuando m y/o n es 1 ó 2; X y/o Y es CHR^5 y/o CHR^6 , respectivamente y R^5 y/o R^6 es alquilo, cada alquilo puede formar opcionalmente un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente para proporcionar una de las estructuras mostradas a continuación:



en las que z es 1, 2, 3 ó 4, w es 0, 1 ó 2 y R^{50} es alquilo. Cuando w es 2, los dos grupos R^{50} alquilo pueden ser iguales o distintos.

El término “alquilcarbonilo”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término “alquilcarbonilalquilo”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alquilcarbonilo.

El término “alquilcarboniloxi”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilcarbonilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término “alquilsulfanilo”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de azufre.

El término “alquilsulfonilo”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo sulfonilo.

El término “arilo”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo fenilo o un sistema de anillo bicíclico condensado en el que uno o ambos anillos es un grupo fenilo. Sistemas de anillo bicíclico condensados

están constituidos por un grupo fenilo condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros. Los grupos arilo de la presente descripción pueden estar unidos al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Ejemplos
5 representativos de grupos arilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente descripción están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, un segundo grupo arilo,
10 arilalcoxi, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilo, hidroxí, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) alquilo, oxo y $-P(O)OR_2$, donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo; y donde la porción alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y donde el segundo grupo
15 arilo, la porción arilo del arilalquilo, la porción arilo del arilcarbonilo, el heterociclilo y la porción heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

20 El término "arilalquenilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo.

El término "arilalcoxi", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un grupo alcoxi.

El término "arilalcoxialquilo", tal como se usa en la presente memoria, se
25 refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilalcoxi.

El término "arilalcoxialquilcarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilalcoxialquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

5 El término "arilalcoxycarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilalcoxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "arilalquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo. La porción alquilo del arilalquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos
10 grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxí y $-NR^cR^d$, pudiendo estar el heterociclilo además opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxycarbonilo no sustituido, halo,
15 haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí y $-NR^xR^y$.

El término "arilalquilcarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilalquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "arilcarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se
20 refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "ariloxi", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

25 El término "ariloxialquilo", tal como se usa en la presente memoria, se

refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos ariloxi.

El término "ariloxicarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo ariloxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

- 5 El término "arilsulfonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal a través de un grupo sulfonilo.

- El término "base", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un reactivo que puede aceptar protones durante el curso de la reacción sin actuar como nucleófilo. Ejemplos de bases incluyen disililamidas tales como hexametildisilazida de litio, aminas nucleófilas tales como trietilamina, diisopropiletilamina y diisopropilamina; aminas heterocíclicas tales como imidazol, piridina, piridazina y pirimidina; y aminas bicyclicas tales como DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno) y DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno).
- 10
- 15 La base elegida para una conversión particular depende de la naturaleza de los materiales de partida, el disolvente o disolventes en los que se lleva a cabo la reacción y la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción.

El término "carbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a -C(O)-.

- 20 El término "carboxi", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a -CO₂H.

El término "ciano", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a -CN.

- 25 El término "cicloalquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado saturado, monocíclico que tiene

de tres a siete átomos de carbono y ningún heteroátomo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo de la presente descripción están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco
5 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y $-NR^xR^y$, estando el arilo y el heterociclilo además opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo y nitro.

10 El término “(cicloalquil)alqueno”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alqueno sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo.

El término “(cicloalquil)alquilo”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo.

15 La porción alquilo del (cicloalquil)alquilo está además opcionalmente sustituida con uno o dos grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y $-NR^cR^d$.

El término “cicloalquilo”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

20 El término “cicloalquiloalquilo”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo.

El término “cicloalquilsulfonilo”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular principal a través de
25 un grupo sulfonilo.

El término "agente de desprotección", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una sustancia que puede retirar un grupo protector de nitrógeno. Ejemplos de agentes de desprotección incluyen ácidos tales como ácido trifluoracético y ácido clorhídrico; agentes de sililo tales como yoduro de trimetilsililo; y aminas cíclicas tales como morfolina. Otros ejemplos de agentes de desprotección, así como los grupos protectores que estos agentes pueden retirar se pueden encontrar en Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición.

El término "formilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a -CHO.

Los términos "halo" y "haluro", tal como se usan en la presente memoria, se refieren a F, Cl, Br ó I.

El término "haloalcoxi", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno.

El término "haloalcoxycarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo haloalcoxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "haloalquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término "heterociclilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo de cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cuatro miembros no tiene ningún doble

- enlace, el anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces y los anillos de seis y siete miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con otro grupo heterociclilo monocíclico o un
- 5 anillo carbocíclico aromático o no aromático de cuatro a seis miembros; así como grupos bicíclicos con puente tales como 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]oc-2-tilo y 2-azabicyclo[2.2.2]oc-3-tilo. Los grupos heterociclilo de la presente descripción pueden estar unidos al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o átomo de nitrógeno en el grupo.
- 10 Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, benzotienilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, 7-azabicyclo[2.2.1]hept-7-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]oc-2-tilo y 2-azabicyclo[2.2.2]oc-3-
- 15 tilo. Los grupos heterociclilo de la presente descripción están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, un segundo grupo heterociclilo, heterociclilalquilo,
- 20 heterociclilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^xR^y$, (NR^xR^y) alquilo y oxo, donde la porción alquilo del arilalquilo y el heterociclilalquilo no están sustituidas y donde el arilo, la porción arilo del arilalquilo, la porción arilo del arilcarbonilo, el segundo grupo heterociclilo y la porción heterociclilo del heterociclilalquilo y el heterociclilcarbonilo están además opcionalmente
- 25 sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados

independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término "heterociclilalquenilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos
5 heterociclilo.

El término "heterociclilalcoxi", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular principal a través de un grupo alcoxi.

El término "heterociclilalcoxycarbonilo", tal como se usa en la presente
10 memoria, se refiere a un grupo heterociclilalcoxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "heterociclilalquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclilo. La porción alquilo del heterociclilalquilo está además opcionalmente sustituida
15 con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente de alcoxi, alquilcarboniloxi, arilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí y $-NR^cR^d$, estando además el arilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, arilo no sustituido, arilalcoxi no sustituido, arilalcoxycarbonilo no sustituido, halo, haloalcoxi,
20 haloalquilo, hidroxí y $-NR^xR^y$.

El término "heterociclilcarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "heterocicliloxi", tal como se usa en la presente memoria, se
25 refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular principal a través de un

átomo de oxígeno.

El término "heterocicliloxialquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterocicliloxi.

- 5 El término "heterocicliloxicarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heterocicliloxi unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término "hidroxi", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a -OH.

- 10 El término "hidroxialquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxi.

El término "hidroxialquilcarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo hidroxialquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

- 15 El término "grupo saliente", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo que puede ser desplazado por un nucleófilo en una reacción SN2. Grupos salientes representativos incluyen sulfonatos tales como tosilato, mesilato y bencilsulfonato; y haluros tales como bromo, cloro y yodo.

- 20 El término "nitro", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a -NO₂.

- El término "-NR^cR^d", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^c y R^d, que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^c y R^d se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqueniloxicarbonilo, alcoxialquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalcoxycarbonilo, arilalquilo,
- 25

arilalquilcarbonilo, arilcarbonilo, ariloxycarbonilo, arilsulfonilo, cicloalquilo,
 cicloalquilsulfonilo, formilo, haloalcoxycarbonilo, heterociclilo,
 heterociclilalcoxycarbonilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquilcarbonilo,
 heterociclilcarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, hidroxialquilcarbonilo,
 5 (NR^eR^f)alquilo, (NR^eR^f)alquilcarbonilo, (NR^eR^f)carbonilo, (NR^eR^f)sulfonilo,
 -C(NCN)OR' y -C(NCN)NR^xR^y, donde R' se selecciona de alquilo y fenilo no
 sustituido y donde la porción alquilo del arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el
 heterociclilalquilo y el heterociclilalquilcarbonilo están además opcionalmente
 sustituidas con un grupo -NR^eR^f; y donde el arilo, la porción arilo del
 10 arilalcoxycarbonilo, el arilalquilo, el arilalquilcarbonilo, el arilcarbonilo, el
 ariloxycarbonilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la porción heterociclilo del
 heterociclilalcoxycarbonilo, el heterociclilalquilo, el heterociclilalquilcarbonilo, el
 heterociclilcarbonilo y el heterocicliloxycarbonilo están además opcionalmente
 sustituidas con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
 15 independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y
 nitro.

El término "(NR^eR^d)alquenilo", tal como se usa en la presente memoria,
 se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno, dos o tres grupos -NR^eR^d.

El término "(NR^eR^d)alquilo", tal como se usa en la presente memoria, se
 20 refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos -NR^eR^d. La
 porción alquilo del (NR^eR^d)alquilo está además opcionalmente sustituida con
 uno o dos grupos adicionales seleccionados de alcoxi, alcoxialquilcarbonilo,
 alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilalcoxialquilcarbonilo, carboxi, heterociclilo,
 heterociclilcarbonilo, hidroxí y (NR^eR^f)carbonilo; pudiendo estar el heterociclilo
 25 además opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco

sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo y nitro.

El término " (NR^eR^d) carbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $-NR^eR^d$ unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término " $-NR^eR^f$ ", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^e y R^f , que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^e y R^f se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, (cicloalquil)alquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido, heterociclilalquilo no sustituido, (NR^xR^y) alquilo y (NR^xR^y) carbonilo.

El término " (NR^eR^f) alquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-NR^eR^f$.

El término " (NR^eR^f) alquilcarbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo (NR^eR^f) alquilo unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término " (NR^eR^f) carbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $-NR^eR^f$ unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

El término " (NR^eR^f) sulfonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $-NR^eR^f$ unido al resto molecular principal a través de un grupo sulfonilo.

El término " $-NR^xR^y$ ", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a dos grupos, R^x y R^y , que están unidos al resto molecular principal a través de un átomo de nitrógeno. R^x y R^y se seleccionan independientemente de

hidrógeno, alcóxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo no sustituido, arilalcóxicarbonilo no sustituido, arilalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterociclilo no sustituido y (NR^xR^y) carbonilo, seleccionándose R^x y R^y independientemente de hidrógeno y alquilo.

- 5 El término " (NR^xR^y) alquilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos $-NR^xR^y$.

El término " (NR^xR^y) carbonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo $-NR^xR^y$ unido al resto molecular principal a través de un grupo carbonilo.

- 10 El término "oxo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a $=O$.

- El término "grupo protector de nitrógeno", tal como se usa en la presente memoria, representa grupos destinados a proteger un grupo amino contra reacciones no deseadas durante los procedimientos de síntesis. Grupos protectores de N habituales comprenden grupos acilo tales como acetilo, benzoilo, 2-bromoacetilo, 4-bromobenzoilo, *tert*-butilacetilo, carboxaldehído, 2-cloroacetilo, 4-clorobenzoilo, α -clorobutirilo, 4-nitrobenzoilo, *o*-nitrofenoxiacetilo, ftalilo, pivaloilo, propionilo, tricloroacetilo y trifluoroacetilo; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo y *p*-toluenosulfonilo; grupos formadores de carbamato tales como benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), *p*-clorobenciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo y similares.
- 15
20

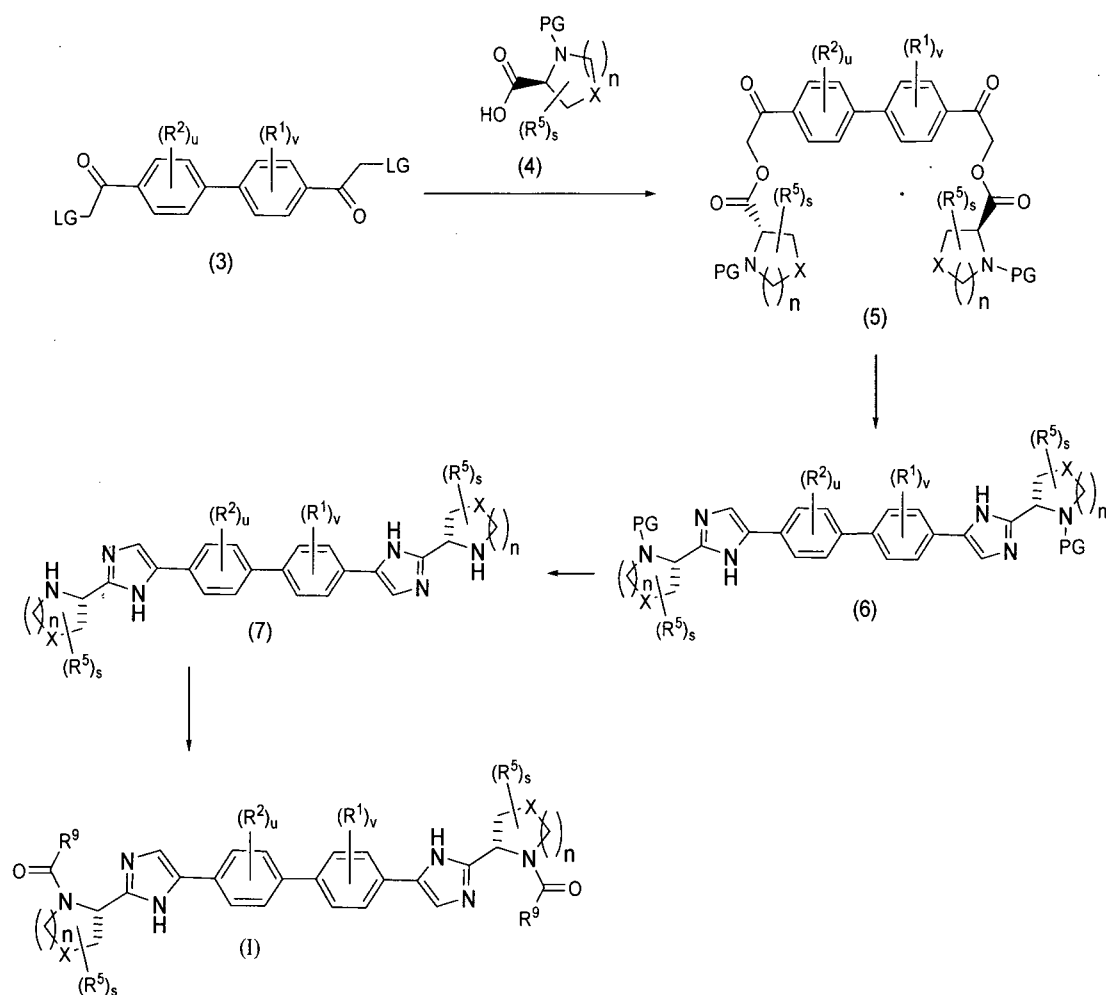
El término "sulfonilo", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a $-SO_2-$.

- 25 Todos los procedimientos de la presente descripción se pueden llevar a

cabo como procedimientos continuos. El término "procedimiento continuo", tal como se usa en la presente memoria, representa etapas llevadas a cabo sin aislamiento del intermedio.

5

Esquema 1



El Esquema 1 ilustra la síntesis de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (3), que se pueden sintetizar usando el procedimiento descrito en los Ejemplos, se puede hacer reaccionar con compuestos de

10 fórmula (4) (que están disponibles de forma comercial o se sintetizan por

procedimientos conocidos por los expertos en la técnica) en presencia de una base no nucleófila para proporcionar compuestos de fórmula (5). Ejemplos de bases no nucleófilas incluyen diisopropiletilamina, trietilamina, hexametildisilano y diisopropilamina. Ejemplos de disolventes usados en esta reacción incluyen

5 acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, tolueno, tetrahidropirano, acetona, DMSO, DMF, DMA, NMP y diclorometano. La reacción se lleva a cabo de forma típica a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C y los tiempos de reacción varían de forma típica de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas.

10 Los compuestos de fórmula (5) se pueden convertir en compuestos de fórmula (6) por tratamiento con acetato amónico, formiato amónico, sulfamato amónico, fosfato amónico, citrato amónico, carbamato amónico o amoniaco. Ejemplos de disolventes usados en esta reacción incluyen tolueno, xileno, mesitileno y ácido acético. La reacción se lleva a cabo de forma típica a una

15 temperatura de aproximadamente 85°C a aproximadamente 110°C y los tiempos de reacción varían de forma típica de aproximadamente 17 a aproximadamente 20 horas.

Los compuestos de fórmula (7) se pueden preparar por desprotección del grupo protector contenido en los compuestos de fórmula (6). Agentes de

20 desprotección representativos incluyen HCl (para grupos protectores *terc*-butoxicarbonilo), yoduro de trimetilsililo (para grupos protectores metoxi- y etoxicarbonilo) y morfolina (para grupos protectores 9-fluorenilmetoxicarbonilo). Las condiciones y tiempos de reacción varían con la elección del agente de desprotección y serán conocidos por los expertos en la técnica.

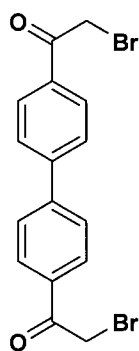
25 Los compuestos de fórmula (7) se pueden convertir en compuestos de

fórmula (I) acoplando con un aminoácido sustituido de forma apropiada en presencia de agentes de acoplamiento tales como 1,1'-carbonildiimidazol, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, 1-hidroxibenzotriazol hidratado, 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, 5 clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 4-nitrofenol, pentafluorofenol, 2-hidroxipiridina, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi ftalamida, 2-mercaptobenzoxazol, cloruro de trimetilacetilo, cloroformiato de isobutilo, clorodimetoxitriazol, cloruro de oxalilo, N-óxido de 2-hidroxipiridina, 5-nitro-2-hidroxipiridina, anhídrido de Boc-L-valina y sus mezclas. Ejemplos de 10 disolventes incluyen acetato de isopropilo, acetona, NMP, diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano, acetato de etilo y acetonitrilo. Las condiciones particulares pueden variar dependiendo de la naturaleza del reactivo de acoplamiento y serán conocidas por los expertos en la técnica.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la descripción.

15

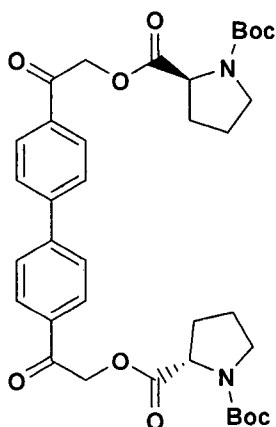
EJEMPLOS



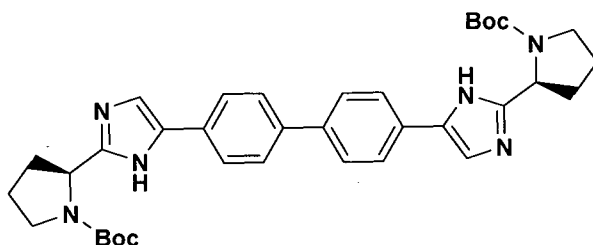
Preparación del Compuesto (3)

Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1 litro, equipado 20 con línea de nitrógeno, agitador superior y termopar con 20 g (83,9 mmol, 1

equiv) de 1,1'-(bifenil-4,4'-diil)dietanona, 200 ml de CH_2Cl_2 y 8,7 ml (27,1 g, 169,3 mmol, 2,02 equiv) de bromo. Se dejó agitando la mezcla en nitrógeno durante aproximadamente 20 horas en condiciones ambiente. La suspensión resultante se cargó con 200 ml de CH_2Cl_2 y se concentró hasta
5 aproximadamente 150 ml mediante destilación a vacío. Se cambió el disolvente de la suspensión por tetrahidrofurano (THF) hasta un volumen deseado de 200 ml mediante destilación a vacío. La suspensión se enfrió hasta 20-25°C durante 1 hora y se dejó agitando a 20-25°C durante una hora más. Los sólidos cristalinos blanquecinos se filtraron y lavaron con 150 ml de CH_2Cl_2 . El
10 producto se secó a vacío a 60°C proporcionando 27,4 g (69,2 mmol, 82%) del producto deseado: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95-7,85 (m, 4H), 7,60 - 7,50 (m, 4H), 4,26 (s, 4H); RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 191,0, 145,1, 133,8, 129,9, 127,9, 30,8; IR (KBr, cm^{-1}) 3007, 2950, 1691, 1599, 1199; Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$: C, 48,52; H, 3,05; Br, 40,34. Encontrado: C, 48,53;
15 H, 3,03; Br, 40,53. HRMS (Espectro de Masas de Alta Resolución) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$; DCI^+): 394,9282. Encontrado: 394,9292. Punto de fusión 224-226°C.



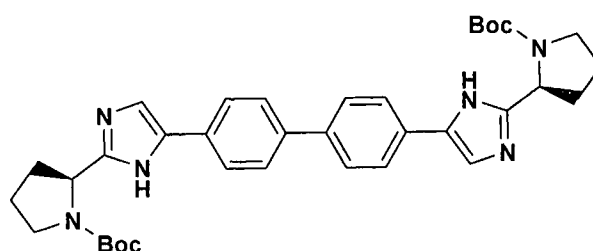
Se cargó un matraz con camisa de 500 ml, provisto con una línea de nitrógeno, termopar y agitador superior, con 20 g (50,5 mmol, 1 equiv) de Compuesto 3, 22,8 g (105,9 mol, 2,10 equiv) de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-L-prolina y 200 ml de acetonitrilo. La suspensión se enfrió hasta 20°C seguido por la adición de 18,2 ml (13,5 g, 104,4 mmol, 2,07 equiv) de diisopropiletilamina (DIPEA). La suspensión se calentó hasta 25°C y se dejó agitando durante 3 horas. La solución orgánica transparente resultante se lavó con 3 x 100 ml de NaCl acuoso al 13% en peso. Se realizó el cambio del disolvente en la solución rica en acetonitrilo por tolueno (volumen deseado = 215 ml) por destilación a vacío hasta que hubo menos de 0,5% en volumen de acetonitrilo.



Preparación del Compuesto (6)

Se cargó la solución de tolueno del Compuesto 5 con 78 g (1,011 mol, 20 equiv) de acetato amónico y se calentó hasta 95-100°C. Se dejó agitando la mezcla a 95 - 100°C durante 15 horas. Después de que se completara la reacción, se enfrió la mezcla hasta 70 - 80°C y se cargó con 7 ml de ácido acético, 40 ml de n-butanol y 80 ml de ácido acético acuoso al 5% en volumen. La solución bifásica resultante se dividió mientras se mantenía la temperatura > 50°C. La fase rica en orgánicos se cargó con 80 ml de ácido acético acuoso al 5% en volumen, 30 ml de ácido acético y 20 ml de n-butanol, mientras se mantenía una temperatura > 50°C. La solución bifásica resultante se dividió mientras se mantenía la temperatura > 50°C y la fase rica en orgánicos se lavó

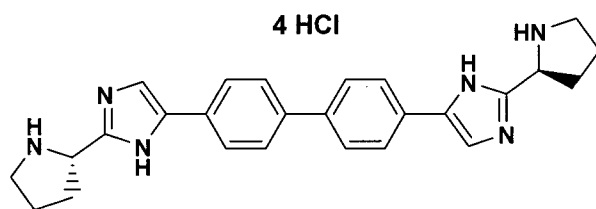
con otros 80 ml de ácido acético acuoso al 5% en volumen. Se realizó el cambio de disolvente de la fase rica en orgánicos por tolueno hasta un volumen deseado de 215 ml por destilación a vacío. Manteniendo una temperatura > 60°C, se cargaron 64 ml de metanol. La suspensión resultante se calentó hasta 5 70 - 75°C y se envejeció durante 1 hora. La suspensión se enfrió hasta 20 - 25°C durante 1 hora y se envejeció a dicha temperatura durante una hora más. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con 200 ml de tolueno:metanol 10:3. El producto se secó a vacío a 70°C, dando lugar a 19,8 g (31,7 mmol, 63%) del producto deseado: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,00 - 11,00 (s, 2H), 7,90 - 7,75 (m, 4H), 7,75 - 7,60 (m, 4H), 7,60 - 7,30 (s, 2H), 4,92 - 4,72 (m, 2H), 3,65 - 3,49 (m, 2H), 3,49 - 3,28 (m, 2H), 2,39 - 2,1 (m, 2H), 2,10 - 1,87 (m, 6H), 1,60-1,33 (s, 8H), 1,33-1,07 (s, 10H); RMN de ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 154,1, 153,8, 137,5, 126,6, 125,0, 78,9, 78,5, 55,6, 55,0, 47,0, 46,7, 33,7, 32,2, 28,5, 28,2, 24,2, 23,5; IR (KBr, cm^{-1}) 2975, 2876, 1663, 1407, 1156, 1125; 10 HRMS calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}^+$; ESI $^+$): 625,3502. Encontrado: 625,3502. Punto de fusión 190-195 °C (descomposición).



Preparación alternativa del Compuesto (6)

Se cargó la solución en tolueno del Compuesto 5 con 78 g (1,011 mol, 20 20 equiv) de acetato amónico y se calentó hasta 95-100°C. La mezcla se dejó agitando a 95-100°C durante 15 horas. Después de completarse la reacción, se enfrió la mezcla hasta 50-60°C y se cargó con 140 ml de ácido acético:agua

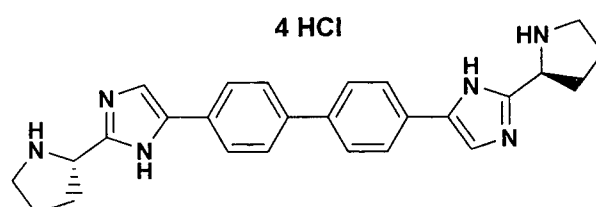
2:1. La solución bifásica resultante se dividió manteniendo la temperatura > 50°C. La fase orgánica se lavó con 70 ml de ácido acético:agua 1:1. Las fases ricas en agua se reunieron y el tolueno residual se eliminó por destilación a vacío. Manteniendo una temperatura de 50-60°C, se cargaron 50 ml de metanol seguido por 68 ml de NaOH 10 N. La suspensión resultante se enfrió hasta 20-25°C durante 1 hora y se envejeció a dicha temperatura durante una hora más. La suspensión se filtró y la torta de filtrado se lavó con 200 ml de agua, seguido por 75 ml de MeOH. El producto se secó a vacío a 70°C, dando lugar a 27,4 g de producto bruto. Se cargó un matraz con camisa de 1 litro, equipado con una línea de nitrógeno, agitador superior y termopar con 63 ml de NMP y 25 g del producto bruto anterior. La mezcla se calentó a 50-60°C y se cargó con 83 ml de MeOH. La suspensión resultante se dejó agitando a 50-60°C durante 18 horas. La suspensión se cargó entonces con 208 ml de MeOH mientras se mantenía una temperatura > 50°C. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas y se agitó durante otras 2 horas más. Los sólidos se filtraron, se lavaron con 75 ml de MeOH y se secaron a vacío a 70°C dando 18,0 g (28,8 mmol, 62% ajustado) del producto deseado.



Preparación del Compuesto (7)

Se cargaron en un reactor de 250 ml equipado con una línea de nitrógeno y un agitador superior, 25,0 g de Compuesto 6 (40,01 mmol, 1 equiv) seguido por 250 ml de metanol y 32,85 ml (400,1 mmol, 10 equiv) de HCl acuoso 6M. La temperatura se elevó hasta 50°C y se agitó a 50°C durante 5

horas. La suspensión resultante se enfrió hasta 20-25°C y se mantuvo con agitación durante 18 horas. La filtración de la suspensión proporcionó un sólido que se lavó sucesivamente con 100 ml de metanol al 90% / agua (V/V) y 2 x 100 ml de metanol. La torta húmeda se secó en una estufa a vacío a 50°C durante la noche dando 18,12 g (31,8 mmol, 79,4%) del producto deseado.



Preparación alternativa del Compuesto (7)

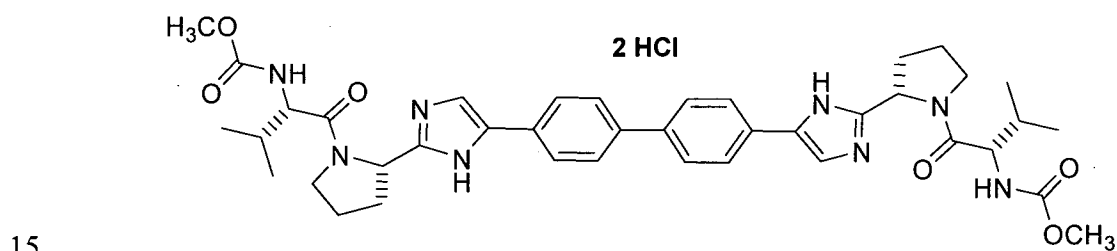
Se cargó un reactor con camisa equipado con un agitador mecánico, termopar y una entrada de nitrógeno con 2,8 litros de alcohol isopropílico, 1,32 l de agua y 1 kg de Compuesto 6 (1,6 mol, 1 equiv). La suspensión se cargó entonces con 1,31 l (1,58 kg, 16,0 mol, 10 equiv) de cloruro de hidrógeno concentrado a temperatura ambiente en 30 minutos. La solución resultante se calentó hasta 50°C y se dejó agitando durante 2,5 horas. El producto se cristalizó mediante la adición de 7,2 litros de alcohol isopropílico y la suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto se recogió por filtración y se lavó con 3,7 litros de agua al 20%/alcohol isopropílico seguido por 7,4 litros de alcohol isopropílico. La torta de filtrado húmeda se secó en una estufa de vacío a 50°C dando 0,84 kg (1,44 mol, 90%) del producto deseado.

20

Recristalización del Compuesto (7)

En un reactor de 250 ml equipado con una línea de nitrógeno y un agitador superior, se cargaron 17,8 g de Compuesto 7 anterior, seguido por 72 ml de metanol. La suspensión resultante se agitó a 50°C durante 4 horas, se

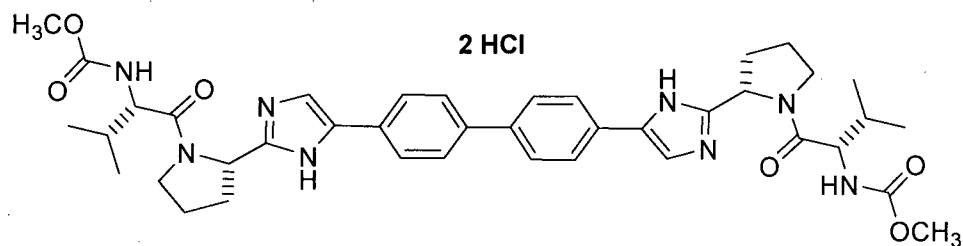
enfrió hasta 20-25°C y se mantuvo con agitación a 20-25°C durante 1 hora. La filtración de la suspensión proporcionó un sólido cristalino que se lavó con 60 ml de metanol. La torta de filtrado húmeda resultante se secó en una estufa a vacío a 50°C durante 4 días proporcionando 14,7 g (25,7 mmol, 82,6%) del
5 producto purificado: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,5-10,25 (ancho, 2H), 10,1-9,75 (ancho, 2H), 8,19 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 8,4$, 4H), 7,92 (d, $J = 8,5$, 4H), 5,06 (m, 2H), 3,5-3,35 (m, 4H), 2,6-2,3 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,18-1,96 (m, 2H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156,6, 142,5, 139,3, 128,1, 127,5, 126,1, 116,9, 53,2, 45,8, 29,8, 24,3; IR (KBr, cm^{-1}) 3429, 2627, 1636,
10 1567, 1493, 1428, 1028. Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{Cl}_4$: C, 54,75; H, 5,65; Cl, 24,86; Ajustado para agua al 1,9%: C, 53,71; H, 5,76; N, 14,46; Cl, 24,39. Encontrado: C, 53,74; H, 5,72; N, 14,50; Cl, 24,49; KF = 1,9. Punto de fusión 240°C (descomposición)



Preparación del Compuesto (I)

Se cargó un matraz con camisa de 1 litro equipado con una línea de nitrógeno y agitador superior con 100 ml de acetonitrilo, 13,69 g (89,4 mmol, 2,5 equiv) de hidroxibenzotriazol hidratado, 15,07 g (86 mmol, 2,4 equiv) de *N*-(metoxycarbonil)-L-valina, 16,46 g (85,9 mmol, 2,4 equiv) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y otros 100 ml adicionales de acetonitrilo.
20 La solución resultante se agitó a 20°C durante 1 hora y se cargó con 20,4 g

(35,8 mmol, 1 equiv) de Compuesto 7 purificado. La suspensión se enfrió hasta aproximadamente 0°C y se añadieron 18,47 g (142,9 mmol, 4 equiv) de diisopropiletilamina durante 30 minutos mientras se mantenía una temperatura por debajo de 10°C. La solución se calentó lentamente hasta 5°C durante 3 horas y se mantuvo a 15°C durante 12 horas. La solución resultante se cargó con 120 ml de NaCl acuoso al 13% en peso y se calentó hasta 50°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta 20°C, se añadieron 100 ml de acetato de isopropilo. La solución bifásica se filtró a través de un filtro de 0,45 µm y se dividió la mezcla. La fase rica en orgánicos se lavó con 2 x 240 ml de una solución de NaOH 0,5 N que contenía NaCl al 13% en peso, seguido por 120 ml de NaCl acuoso al 13% en peso. Seguidamente se cambió el disolvente de la mezcla por acetato de isopropilo por destilación a vacío con un volumen deseado de 400 ml. La solución turbia resultante se enfrió hasta 20°C y se filtró a través de un filtro de 0,45 µm. Seguidamente se cambió el disolvente de la solución transparente por etanol por destilación a vacío con un volumen deseado de 140 ml. Mientras se mantenía una temperatura de 50°C, se añadieron 66,4 ml (82,3 mmol, 2,3 equiv) de HCl 1,24 M en etanol. La mezcla se cargó entonces con 33 mg (0,04 mmol, 0,001 equiv) de cristales iniciadores de Compuesto (I) (véase la preparación más adelante) y la suspensión resultante se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 20°C durante 1 hora y se envejeció a dicha temperatura durante otras 22 horas más. La suspensión se filtró y se lavó la torta de filtrado húmeda con 100 ml de acetona:etanol 2:1. Los sólidos se secaron en una estufa a vacío a 70°C dando 22,15 g (27,3 mmol, 76,3%) del producto deseado.



Preparación alternativa del Compuesto (I)

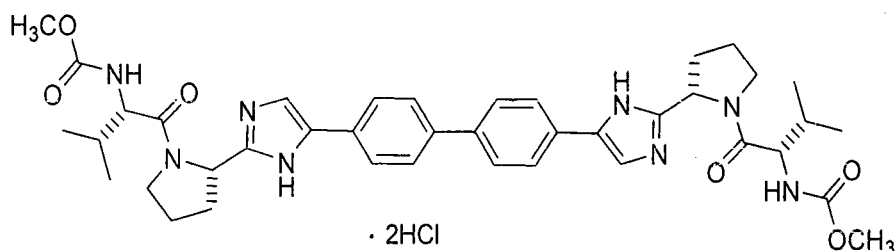
5 Se cargó un reactor con camisa equipado con un agitador mecánico, un termopar y una entrada de nitrógeno secuencialmente con 10 l de acetonitrilo, 0,671 kg (4,38 mol, 2.50 equiv) de 1-hidroxibenzotriazol, 0,737 kg (4,21 mol, 2,40 equiv) de *N*-(metoxocarbonil)-L-valina y 0,790 kg (4,12 mol, 2,35 equiv) de clorhidrato de 1-(3-dimetiaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La mezcla se agitó a

10 20°C durante 1 hora, se enfrió hasta 5°C y se cargó con 1 kg (1,75 mol, 1,00 equiv) de Compuesto 7. Mientras se mantenía una temperatura < 10°C, se añadieron 0,906 kg (7,01 mol, 4 equiv) de diisopropiletilamina. La mezcla se calentó hasta 15-20°C durante 2 horas y se agitó durante otras 15 horas. Después de completarse la reacción, la mezcla se lavó una vez con 6,0 litros

15 de NaCl acuoso al 13% en peso, dos veces con 6,1 litros (6,12 mol, 3,5 equiv) de NaOH 1,0 M que contenía NaCl al 13% en peso y una vez con 6,0 litros de NaCl acuoso al 13% en peso. Se eliminó entonces el agua de la solución rica en orgánicos por destilación azeotrópica. La mezcla se enfrió hasta 20°C, se agitó durante 1 hora y se filtró. Se cambió el disolvente de la solución rica en

20 orgánicos por EtOH por destilación a vacío hasta un volumen deseado de 5 litros. Manteniendo una temperatura de 50°C, se cargaron 3,2 l (4,0 mol, 2,3 equiv) de HCl 1,25M en EtOH. La mezcla se sembró con 1,6 g de Compuesto (I) (véase la preparación más abajo) y se agitó a 50°C durante 3 horas. La

suspensión resultante se enfrió hasta 20°C y se agitó durante al menos 3 horas. El producto se recogió por filtración y se lavó con 5 litros de acetona:EtOH 2:1 dando 1,29 kg (aproximadamente 90% en peso de producto) de producto bruto húmedo. Se cargó un reactor equipado con un agitador superior, entrada de nitrógeno y un termopar con 1,11 kg del producto bruto anterior y 7 litros de metanol. La solución resultante se trató con Cuno Zeta Carbon (TM) 55SP. Se lavó el carbón con 15 l de MeOH y el se reunió el filtrado y se lavó y concentró hasta 4 litros por destilación a vacío. La solución concentrada se cargó con 5 litros de acetona y se sembró con 1,6 g de Compuesto (I) (véase la preparación más adelante) manteniendo una temperatura de 50°C. Se cargaron otros 10 litros de acetona y la suspensión resultante se agitó a 50°C durante 3 horas. La suspensión se enfrió hasta 20°C y se dejó agitando a 20°C durante 3 horas. El producto se recogió por filtración, se lavó con 5 litros de acetona:EtOH 2:1 y se secó a vacío a 50-60°C dando 0,900 kg (1,11 mol, 74% ajustado) de Compuesto (I).



Tratamiento con carbón y recristalización del Compuesto (I)

Se preparó una solución de Compuesto (I) disolviendo 3,17 g de Compuesto (I) de antes en 22 ml de metanol. La solución se hizo pasar a través de un filtro de 47mm Cuno Zeta Carbon[®] 53SP a $\sim 3,447 \times 10^4$ Pa (g) a un caudal de ~ 58 ml/min. El filtro de carbón se aclaró con 32 ml de metanol. La solución se concentró hasta 16 ml por destilación a vacío. Mientras se

mantenía una temperatura de 40-50°C, se añadieron 15,9 ml de acetona y 5 mg de cristales iniciadores de Compuesto (I) (véase el procedimiento más adelante). La suspensión resultante se cargó entonces con 32 ml de acetona durante 30 minutos. La suspensión se mantuvo a 50°C durante 2 horas, se
5 enfrió hasta 20°C durante aproximadamente 1 hora y se mantuvo a 20°C durante aproximadamente 20 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con 16 ml de acetona:metanol 2:1 y se secaron en una estufa a vacío a 60°C dando 2,14 g (67,5%) de Compuesto (I) purificado: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C): 8,02 (d, $J=8,34$ Hz, 4 H), 7,97 (s, 2 H), 7,86 (d, $J=8,34$ Hz, 4 H), 6,75 (s,
10 2 H), 5,27 (t, $J=6,44$ Hz, 2 H), 4,17 (t, $J=6,95$ Hz, 2 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H), 3,74 - 3,90 (m, 2 H), 3,57 (s, 6 H), 2,32 - 2,46 (m, 2 H), 2,09 - 2,31 (m, 6 H), 1,91 - 2,07 (m, 2 H), 0,88 (d, $J=6,57$ Hz, 6 H), 0,79 (d, $J=6,32$ Hz, 6 H); RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 170,9, 156,9, 149,3, 139,1, 131,7, 127,1, 126,5, 125,9, 115,0, 57,9, 52,8, 51,5, 47,2, 31,1, 28,9, 24,9, 19,6, 17,7; IR (puro, cm^{-1}):
15 3385, 2971, 2873, 2669, 1731, 1650. Anal. calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_6\text{Cl}_2$: C, 59,18; H, 6,45; N, 13,80; Cl, 8,73. Encontrado C, 59,98; H, 6,80; N, 13,68; Cl, 8,77. Punto de fusión 267°C (descomposición). Posiciones de los picos de difracción característicos (grados $2\theta \pm 0,1$) a TA, en base a un patrón de alta calidad obtenido con un difractómetro (CuK α) con un tubo capilar giratorio con
20 2 θ calibrado con otro patrón adecuado NIST son como sigue: 10,3, 12,4, 12,8, 13,3, 13,6, 15,5, 20,3, 21,2, 22,4, 22,7, 23,7.

Preparación de cristales iniciadores de Compuesto (I)

Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 6,0 g (10,5 mmol, 1
25 equiv) de Compuesto 5, 3,87 g (22,1 mmol, 2,1 equiv) de N-(metoxycarbonil)-L-

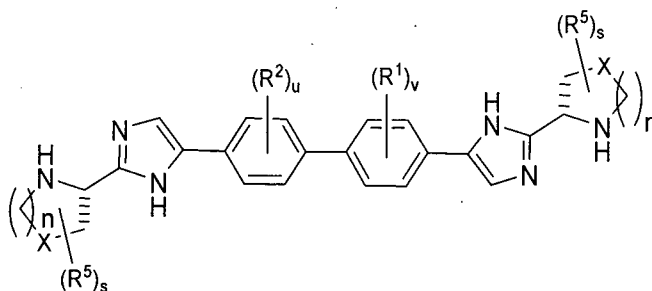
valina, 4,45 g (23,2 mmol, 2,2 equiv) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 0,289 g (2,14 mmol, 0,2 equiv) de 1-hidroxibenzotriazol y 30 ml de acetonitrilo. La suspensión resultante se cargó a continuación con 7,33 ml (42,03 mmol, 4 equiv) de diisopropiletilamina y se dejó agitando a 24-30°C durante aproximadamente 18 horas. La mezcla se cargó con 6 ml de agua y se calentó hasta 50°C durante aproximadamente 5 horas. La mezcla se enfrió y se cargó con 32 ml de acetato de etilo y 30 ml de agua. Se separaron las fases y la fase rica en orgánicos se lavó con 30 ml de NaHCO₃ acuoso al 10% en peso, 30 ml de agua y 20 ml de NaCl acuoso al 10% en peso. La fase rica en orgánicos se secó a continuación sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta un residuo. El material bruto se purificó seguidamente mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 0-10% en diclorometano) proporcionando la base libre del Compuesto (I).

Se disolvió la base libre del Compuesto (I) (0,03 g) en 1 ml de isopropanol a 20°C. Se añadió HCl anhidro (70 µl, disuelto en etanol, aproximadamente una concentración 1,25 M) y se agitó la mezcla de reacción. Se añadió a la solución éter metil *terc*-butilico (1 ml) y la suspensión resultante se agitó intensamente a 40°C a 50°C durante 12 horas. La suspensión cristalina se enfrió hasta 20°C y se filtró. La torta de filtrado húmeda se secó al aire a 20°C. Se obtuvo un sólido cristalino blanco (Forma N-2 del Compuesto (I)).

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

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (7)



(7);

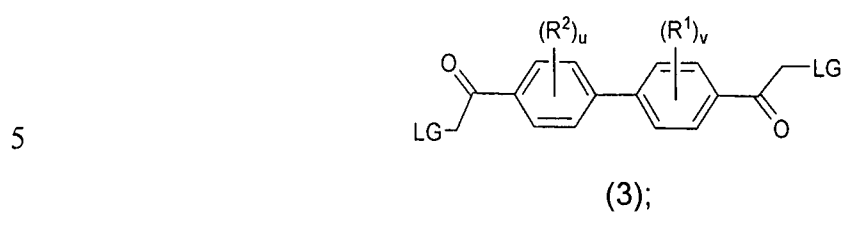
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;

en la que

- 10 n es 0, 1 ó 2;
s es 0, 1, 2, 3 ó 4;
u y v se selecciona cada uno independientemente de 0, 1, 2 ó 3;
X se selecciona de O, S, S(O), SO₂, CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;
con la condición de que cuando n es 0, X se selecciona de CH₂, CHR⁵ y C(R⁵)₂;
15 R¹ y R² se selecciona cada uno independientemente de alcoxi, alquilo y halo; y
cuando s es 2, 3 ó 4, cada R⁵ en el anillo se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo y arilo, donde el alquilo puede formar opcionalmente un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de
20 carbono adyacente, estando el anillo de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

con la condición de que los dos anillos heterocíclicos que sustituyen los anillos imidazol son idénticos;
comprendiendo el procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3)

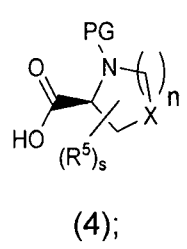


en la que

u, v, R¹ y R² son como se describen para la fórmula (7); y

LG es un grupo saliente;

10 con un compuesto de fórmula (4)



en la que PG es un grupo protector de nitrógeno;

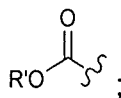
(b) tratar el producto de la etapa (a) con un reactivo seleccionado de acetato amónico, formiato amónico, sulfamato amónico, fosfato amónico, citrato amónico, carbamato amónico y amoniaco; y

(c) tratar el producto de la etapa (b) con un agente de desprotección.

2. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que
20 n es 1;
s es 0;
u y v son cada uno 0; y

X es CH₂.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que LG es un haluro.
- 5 4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el haluro es un bromuro.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa (a) se lleva a cabo con una base.
- 10 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la base es diisopropiletilamina.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el reactivo usado en la
- 15 etapa (b) es acetato amónico.
8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que PG está representado por la fórmula:



20 en la que

S denota el punto de unión al resto molecular principal; y

R' se selecciona de alquilo, arilo y arilalquilo.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que PG es *terc*-

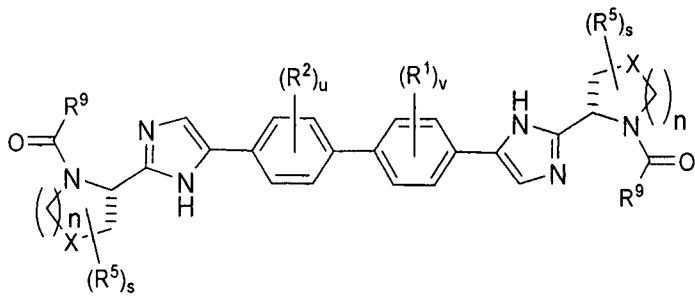
butoxicarbonilo.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el agente de desprotección de la etapa (c) es un ácido.

5

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el ácido es ácido clorhídrico.

12. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I)



10

(I),

en la que

n es 0, 1 ó 2;

s es 0, 1, 2, 3 ó 4;

15 u y v se selecciona cada uno independientemente de 0, 1, 2 ó 3;

X se selecciona de O, S, S(O), SO_2 , CH_2 , CHR^5 y $C(R^5)_2$;

con la condición de que cuando n es 0, X se selecciona de CH_2 , CHR^5 y $C(R^5)_2$;

R^1 y R^2 se selecciona cada uno independientemente de alcoxi, alquilo y halo; y

20 cuando s es 2, 3 ó 4, cada R^5 en el anillo se selecciona independientemente de alcoxi, alquilo y arilo, donde el alquilo puede formar

opcionalmente un anillo condensado de tres a seis miembros con un átomo de carbono adyacente, estando el anillo de tres a seis miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo;

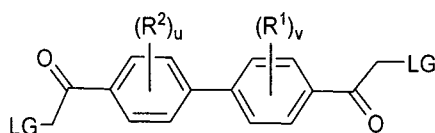
con la condición de que los dos anillos heterocíclicos que sustituyen los anillos

5 imidazol son idénticos; y

R^9 se selecciona de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilalquilo, arilo, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalquil)alquilo, cicloalquiloxialquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalqueno, 10 heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alqueno, (NR^cR^d) alquilo y (NR^cR^d) carbonilo;

comprendiendo el procedimiento:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (3)



15

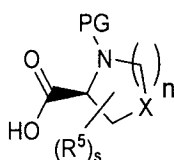
(3);

en la que

u , v , R^1 y R^2 son como se describen para la fórmula (7); y

LG es un grupo saliente;

con un compuesto de fórmula (4)

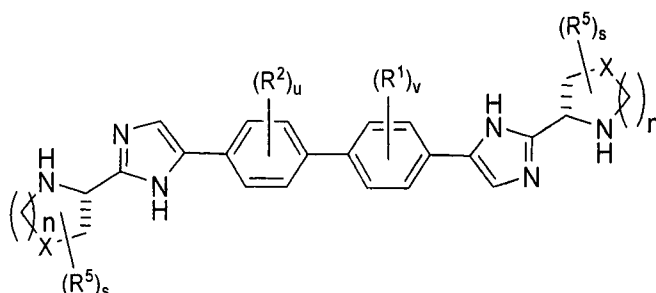


20

(4);

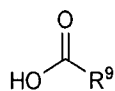
en la que PG es un grupo protector de nitrógeno;

- (b) tratar el producto de la etapa (a) con un reactivo seleccionado de acetato amónico, formiato amónico, sulfamato amónico, fosfato amónico, citrato amónico, carbamato amónico y amoniaco; y;
- (c) tratar el producto de la etapa (b) con un agente de desprotección para
- 5 proporcionar un compuesto de fórmula (7)



(7); y

- (d) tratar el compuesto de fórmula (7) con un compuesto de fórmula (8)



(8);

10

en la que R^9 es como se ha definido antes.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que
- n es 1;
- 15 s es 0;
- u y v son cada uno 0; y
- X es CH_2 .
14. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que LG es un haluro.

20

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el haluro es un bromuro.

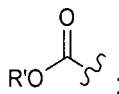
16. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que la etapa (a) se lleva a
5 cabo con una base.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que base es diisopropiletilamina.

10 18. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el reactivo usado en la etapa (b) es acetato amónico.

19. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que PG está representado por la fórmula:

15



en la que

S denota el punto de unión al resto molecular principal; y

R' se selecciona de alquilo, arilo y arilalquilo.

20 20. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que PG es *tert*-butoxicarbonilo.

21. El procedimiento de la reivindicación 20, en el que el agente de desprotección de la etapa (c) es un ácido.

22. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que el ácido es ácido clorhídrico.



PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/954,595 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from PACK, Shawn K. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 09 August 2007 (09.08.2007)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from GENG, Peng to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 09 August 2007 (09.08.2007)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from SMITH, Michael J. to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 09 August 2007 (09.08.2007)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from HAMM, Jason to BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, dated 09 August 2007 (09.08.2007)



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
CORREA OPDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

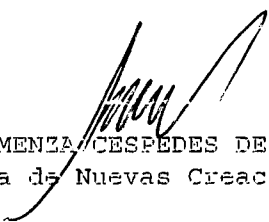
REFERENCIA	Radicación No.	10 9492
	Solicitud internacional	PCT/US2008/071696
	Fecha inicio fase nacional	08/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4278

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patentes. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

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 CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 26 MAR. 2010
adpall