



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-123197- -00000-0000

Fecha: 2011-09-21 12:53:11

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 97

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS
ANTIVIRALES

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 239/54, C07D 311/08

71. SOLICITANTE: ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois
60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-123197- -00000-0000

ADMIS

Fecha: 2011-09-21 12:53:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

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

☒

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☒

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

☐

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-123197-00000-0000

Fecha: 2011-09-21 12:53:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

FORMULARIO UNICO DE SOL.
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

①

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I☐ Capítulo II

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: ABBOTT LABORATORIES

Dirección: 100 Abbott Park Road
 Abbott Park, Illinois 60064
 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Domicilio: Abbott Park, Illinois - ESTADOS
 UNIDOS DE AMERICA

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE
 AMERICA

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 7560770 Fax: 7550158

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 39'779.654 TPA 70.819

④

INVENTOR (ES) (72)

JAMES J. NAPIER
 1058 White Pine Drive
 Antioch, IL 60002

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

CALVIN L. BECKER

10208 64th Street
 Kenosha, WI 53142

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

JEAN-CHRISTOPHE CALIFANO
 6167 N. Bay Ridge Avenue
 Whitefish Bay, WI 53217
 ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

SU YU

29647 Birch Avenue
 Lake Bluff, IL 60044

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/028433

Fecha 24/03/2010

Publicación Internacional No. WO 2010/111348 A1

Fecha 30/09/2010

⑥

Título (54)

PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIVIRALES

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 239/54, C07D 311/08

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

US

24/03/2009

61/162,705

US

23/03/2010

61/316,713

⑨

Comprobantes de pago Nos.

11-0089999 y 11-0090002

Fecha

Septiembre 13 de 2011

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

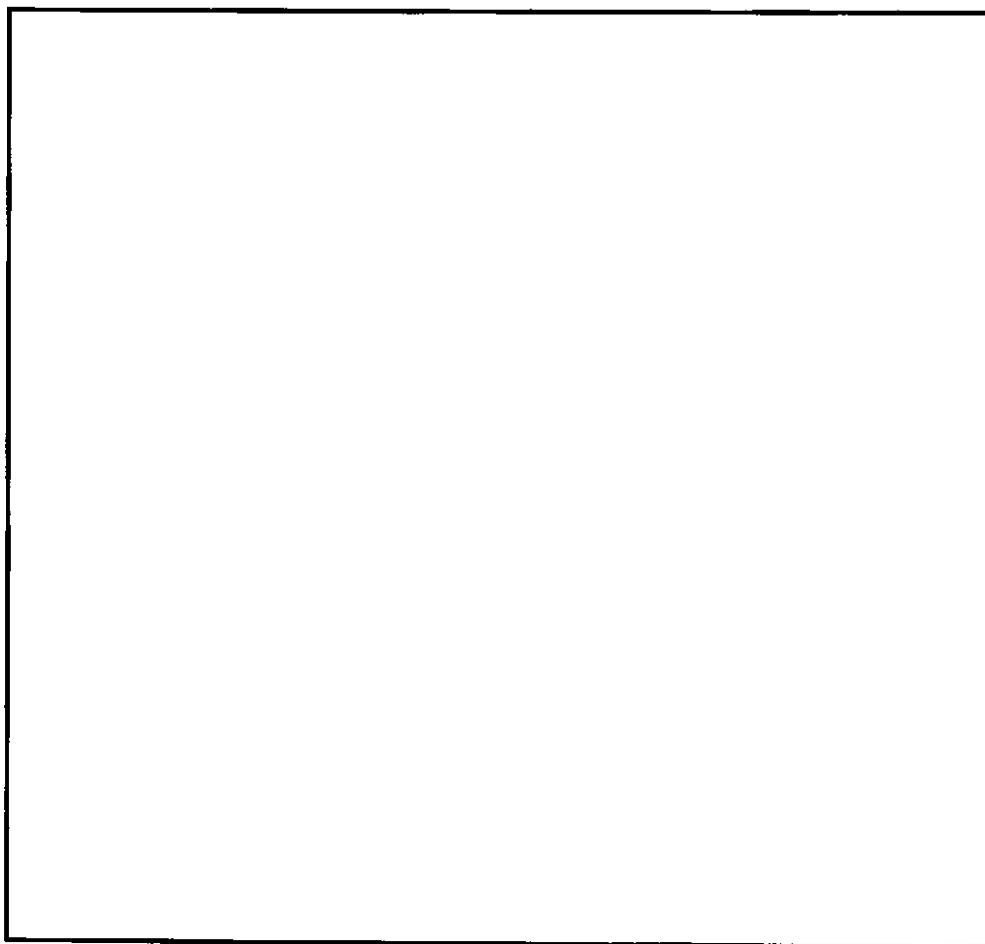
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ 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 **Tarjeta Propietario y Extracto para la Publicación, formas PCT/IB/306 (Notificación de un cambio)**

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

FIRMA:

C.C. No. 39'779.654 Usaquéen - TPA 70.819 C.S.J.

21 SET. 2011

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

000003



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0089999

Bogotá D.C., Septiembre 13 de 2011 - 14:17:21

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181520275	13/09/2011	10.471.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-123197-00000-0000

Fecha: 2011-09-21 12:53:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 13 de 2011 - 14:17:23

000004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0090002

Bogotá D.C., Septiembre 13 de 2011 - 14:17:21

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	181520275	13/09/2011	10.471.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
10 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	270.000.00
				\$270.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-123197-00000-0000

Fecha: 2011-09-21 12:53:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 13 de 2011 - 14:17:21

COLOMBIA

PODER

El (los)

ABBOTT LABORATORIES

Domiciliados en

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
E.U.A.

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso - administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 19 de Noviembre de 2008

en Abbott Park, Illinois,
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

por ABBOTT LABORATORIES
(firma ilegible) Paul D. Yasger
(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

ABBOTT LABORATORIES

Of

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our) Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters ~~they~~ may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 19 day of November, 2008

in Abbott Park, Illinois, USA 60064

by Paul D. Yasger, Assistant Secretary, DVP, Associate General Counsel
(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 - P.O. Box 6009 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / Fax (571) 610 07 06

Como Notario del Circuito de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con el original que se ha presentado Bogotá D.C. Colombia.

14 SET 2011

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

* Abbott at its sole discretion

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 19 de Nov. del año 2008
compareció (eron) personalmente
Paul D. Yasger

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en
representación de la Sociedad. (Compañía) denominada
ABBOTT LABORATORIES

Certifico:

a) Que ABBOTT LABORATORIES

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y
existente de acuerdo con las leyes de Estados Unidos de
América

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
EUA

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el
presente poder están comprendidos dentro del objeto
social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. Paul D. Yasger

esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
esta probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

(Ciudad) Abbott Park

(Estado) Illinois

Hoy 19 del Noviembre de 2008

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 19 day of November of 2008
personally appeared Paul D. Yasger,
whom I know to be the person(s) who signed this document as
representative(s) of the Corporation /Company named
ABBOTT LABORATORIES

I certify:

a) That ABBOTT LABORATORIES

is a corporation (Company legally constituted and in
existence in accordance with the laws of United States of
America

b) That the domicile of said Corporation/Company is

100 Abbott Park Road
Abbott Park
Illinois 60064
USA

c) That the purpose or purposes for which the present
Power of Attorney is granted are comprised within the
object set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company.

d) That Mr. Paul D. Yasger

is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The
aforementioned was duly proven through the following
documents and I duly certify having seen them*: Appointment
of Corporate Officer dated March 6, 2008 and signed by Mike
D. White, Chairman of the Board and Chief Executive Officer of
Abbott Laboratories

(City) Abbott Park

(State) Illinois

this 19 day of November of the year 2008

(Notary Public)

*Documents must be identified with date and origin



Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C., Colombia.

14 SET 2011

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

CASTELLANOS & CO

ABOGADOS COLOMBIA

Calle 94A No. 7A-09 - P.O. Box 6349 - Bogotá, Colombia

Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyca.com

NOTARY PUBLIC STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES 03-31-11
JULIA A. DEAN
JUL 2011



SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

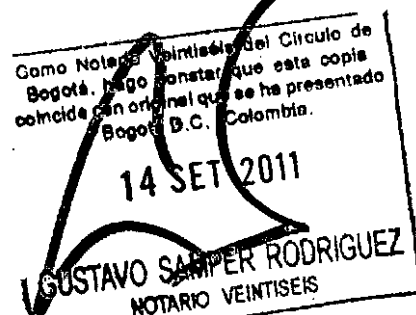
1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by LINDA S LUTZ
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, MCHENRY COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois
6. NOVEMBER 26, 2008
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. S08DL14032
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



-----TRADUCCION OFICIAL No. 081205-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

(Adjunto a un documento de PODER de Abbott Laboratories)

(fdo) ilegible

Notario Público

SELLO OFICIAL

Notario Público – Estado de Illinois

LINDA S. LUTZ

Mi comisión vence 07/23/11

ESTADO DE ILLINOIS

Secretario de Estado

Springfield, Illinois

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

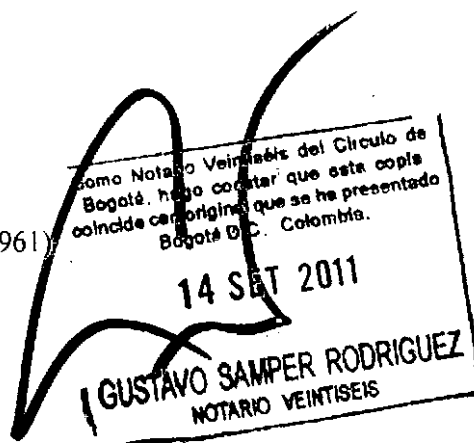
1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por LINDA S. LUTZ

3. actuando en su calidad de Notario Público, Condado de McHenry

4. lleva el sello del Estado de Illinois



CERTIFICADO

5. en Springfield, Illinois
6. El día 26 de Noviembre de 2008
7. Por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S08DL14032
9. Sello
10. Firma: (fdo) Jesse White

JESSE WHITE

Secretario de Estado

Estado de Illinois

(Sello en oblea dorada)

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Diciembre 17, 2008

Como Notario Veintiseis del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se me presentó
Bogotá D.C. Colombia.

14 SET 2011

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

703 DIC 17 P 12:14

854400

703 DIC 17 P 12:14

Don Pogue
C/1007A D.C.

703 DIC 17 P 12:14

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogota, hego honeter que este copia
coincide con el original que se ha presentado
C/1007A D.C. Colombia
14 SET 2011
114
GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

12644754

K BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

F. BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
30 September 2010 (30.09.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/111348 A1

PCT

- (51) International Patent Classification:
C07D 239/54 (2006.01) C07D 311/08 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/028433
- (22) International Filing Date:
24 March 2010 (24.03.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/162,705 24 March 2009 (24.03.2009) US
61/316,713 23 March 2010 (23.03.2010) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **NAPIER, James, J.** [US/US]; 1058 White Pine Drive, Antioch, IL 60002 (US). **CALIFANO, Jean-Christophe** [US/US]; 6167 N. Bay Ridge Avenue, Whitefish Bay, WI 53217 (US).
- (74) Agents: **GU, Henry, H.** et al.; Wilmer Cutler Peckering Hale And Dorr LLP, 60 State Street, Boston, MA 02109 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING ANTIVIRAL COMPOUND

(57) Abstract: This invention is directed to: (a) processes for preparing a compound and salts thereof that, *inter alia*, are useful for inhibiting hepatitis C virus (HCV); (b) intermediates useful for the preparation of the compound and salts; (c) pharmaceutical compositions comprising the compound or salts; and (d) methods of use of such compositions.

WO 2010/111348 A1

PROCESS FOR PREPARING ANTIVIRAL COMPOUND

CROSS-REFERENCE TO RELATED PATENT APPLICATIONS

[0001] This patent application claims priority to U.S. Provisional Patent Application No. 61/162,705 (filed March 24, 2009) and U.S. Provisional Patent Application No. 61/316,713 (filed March 23, 2010). The entire text of those applications is incorporated by reference into this patent application.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] This invention is directed to: (a) processes for preparing a compound and salts thereof that, *inter alia*, are useful for inhibiting hepatitis C virus (HCV); (b) intermediates useful for the preparation of the compound and salts; (c) pharmaceutical compositions comprising the compound or salts; and (d) methods of use of such compositions.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Hepatitis C is a blood-borne, infectious, viral disease that is caused by a hepatotropic virus called HCV. At least six different HCV genotypes (with several subtypes within each genotype) are known to date. In North America, HCV genotype 1a predominates, followed by HCV genotypes 1b, 2a, 2b, and 3a. In the United States, HCV genotypes 1, 2, and 3 are the most common, with about 80% of the hepatitis C patients having HCV genotype 1. In Europe, HCV genotype 1b is predominant, followed by HCV genotypes 2a, 2b, 2c, and 3a. HCV genotypes 4 and 5 are found almost exclusively in Africa. As discussed below, the patient's HCV genotype is clinically important in determining the patient's potential response to therapy and the required duration of such therapy.

[0004] An HCV infection can cause liver inflammation (hepatitis) that is often asymptomatic, but ensuing chronic hepatitis can result in cirrhosis of the liver (fibrotic scarring of the liver), liver cancer, and/or liver failure. The World Health Organization estimates that about 170 million persons worldwide are chronically infected with HCV, and from about three to about four million persons are newly infected globally each year. According to the Centers for Disease Control and Prevention, about four million people in the United States are infected with HCV. Co-infection with the human immunodeficiency virus (HIV) is common, and rates of HCV infection among HIV positive populations are higher.

[0005] There is a small chance of clearing the virus spontaneously, but the majority of patients with chronic hepatitis C will not clear it without treatment. Indications for treatment typically include proven HCV infection and persistent abnormal liver function tests. There are two treatment regimens that are primarily used to treat hepatitis C: monotherapy (using an interferon agent – either a “conventional” or longer-acting pegylated interferon) and combination therapy (using an interferon agent and ribavirin). Interferon, which is injected into the bloodstream, works by bolstering the immune response to HCV; and ribavirin, which is taken orally, is believed to work by preventing HCV replication. Taken alone, ribavirin does not effectively suppress HCV levels, but an interferon/ribavirin combination is more effective than interferon alone. Typically, hepatitis C is

treated with a combination of pegylated interferon alpha and ribavirin for a period of 24 or 48 weeks, depending on the HCV genotype.

[0006] The goal of treatment is sustained viral response -- meaning that HCV is not measurable in the blood after therapy is completed. Following treatment with a combination of pegylated interferon alpha and ribavirin, sustained cure rates (sustained viral response) of about 75% or better occur in people with HCV genotypes 2 and 3 in 24 weeks of treatment, about 50% in those with HCV genotype 1 with 48 weeks of treatment, and about 65% in those with HCV genotype 4 in 48 weeks of treatment.

[0007] Treatment may be physically demanding, particularly for those with prior history of drug or alcohol abuse, because both interferon and ribavirin have numerous side effects. Common interferon-associated side effects include flu-like symptoms, extreme fatigue, nausea, loss of appetite, thyroid problems, high blood sugar, hair loss, and skin reactions at the injection site. Possible serious interferon-associated side effects include psychoses (*e.g.*; suicidal behavior), heart problems (*e.g.*, heart attack, low blood pressure), other internal organ damage, blood problems (*e.g.*, blood counts falling dangerously low), and new or worsening autoimmune disease (*e.g.*, rheumatoid arthritis). Ribavirin-associated side effects include anemia, fatigue, irritability, skin rash, nasal stuffiness, sinusitis, and cough. Ribavirin can also cause birth defects, so pregnancy in female patients and female partners of male patients must be avoided during treatment and for six months afterward.

[0008] Some patients do not complete treatment because of the serious side effects discussed above; other patients (non-responders) continue to have measurable HCV levels despite treatment; and yet other patients (relapsers) "clear" the virus during therapy, but the virus returns sometime after completion of the treatment regimen. Thus, there continues to be a need for alternative compositions and methods of treatment (used either in combination with or in lieu of an interferon agent and/or ribavirin) to alleviate the symptoms of hepatitis C, thereby providing partial or complete relief. This invention provides processes for preparing one such compound -- (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-pyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxystyryl)phenyl)methanesulfonamide (compound I) -- and salts thereof.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0009] This invention is directed to a process for preparing (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxystyryl)phenyl)methanesulfonamide (compound I) or a salt thereof, wherein the process comprises reducing N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro pyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxy- phenyl)ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (compound 6).

[0010] This invention also is directed to compound I and salt thereof prepared by the above process.

[0011] This invention also is directed to a process for preparing compound 6.

[0012] This invention also is directed to compound 6.

[0013] This invention also is directed to various intermediates useful for preparing compound 6 as

well as to processes for preparing those intermediates.

[0014] This invention also is directed to compositions (including pharmaceutical compositions) that comprise compound I or salt thereof that are prepared by the above processes. Optionally, the compositions can comprise one or more additional therapeutic agents.

[0015] This invention also is directed to methods of use of the above compositions to, for example, inhibit replication of a ribonucleic acid (RNA) virus (including HCV) or treat a disease treatable by inhibiting HCV RNA polymerase (including hepatitis C).

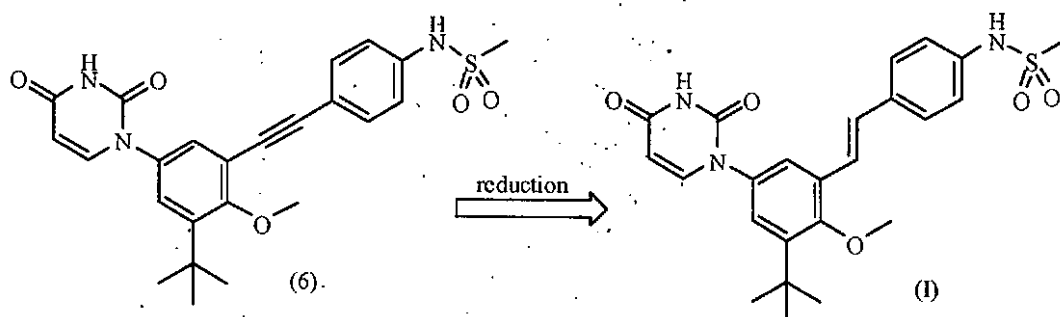
[0016] Further benefits of Applicants' invention will be apparent to one skilled in the art from reading this patent application.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0017] This detailed description is intended only to acquaint others skilled in the art with Applicants' invention, its principles, and its practical application so that others skilled in the art may adapt and apply the invention in its numerous forms, as they may be best suited to the requirements of a particular use. This description and its specific examples are intended for purposes of illustration only. This invention, therefore, is not limited to the embodiments described in this patent application, and may be variously modified.

A. Process for Preparing (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxystyryl)phenyl)methanesulfonamide (compound I).

[0018] As discussed above, this invention is directed, in part, to a process for preparing (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxystyryl)phenyl)methanesulfonamide (compound I) or a salt thereof. The process comprises reducing N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl) ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (compound 6):



[0019] The preparation of starting compound 6 is discussed below.

[0020] Compound 6 is reduced using a reducing agent.

[0021] In some embodiments, the reducing agent is hydrogen source.

[0022] In some embodiments, the reducing agent is silane. Suitable silanes include, for example, triethylsilane, phenylsilane, diphenylsilane, tripropylsilane, triphenylsilane, tribenzylsilane, 1,1,1,3,5,5,5-heptamethyltrisiloxane, tributylsilane, di-tert-butylsilane, dichthyloxysilane, dimethoxysilane, phenyldiethoxyethylsilane, dimethylsilane, halosilane, and tris(trimethylsilyl)silane. In some embodiments, the silane is triethylsilane. In other embodiments, the silane is phenylsilane.

In yet other such embodiments, the silane is diphenylsilane. In yet other embodiments, the silane is tripropylsilane. In yet other embodiments, the silane is triphenylsilane. In yet other embodiments, the silane is tribenzylsilane. In yet other embodiments, the silane is 1,1,1,3,5,5,5-heptamethyltrisiloxane. In further embodiments, the silane is tributylsilane. In yet further embodiments, the silane is di-tert-butylsilane. In yet further embodiments, the silane is diethyloxysilane. In yet further embodiments, the silane is dimethoxysilane. In yet other embodiments, the silane is phenyldiethoxyethylsilane. In yet further embodiments, the silane is dimethylsilane. In yet further embodiments, the silane is halosilane. In yet further embodiments, the silane is tris(trimethylsilyl)silane.

[0023] In some embodiments, the reducing agent is disilane. Suitable disilanes include, for example, hexamethyldisilane, hexaphenyldisilane, 1,2-diphenyltetramethyldisilane, 1,2-dimethyl-1,1,2,2-tetraphenyldisilane, 1,1,2,2-tetramethyldisilane, 1,2-diethoxy-1,1,2,2-tetramethyldisilane, 1,2-dimethoxy-1,1,2,2-tetramethyldisilane, and hexamethoxydisilane. In some embodiments, the disilane is hexamethyldisilane. In other embodiments, the disilane is hexaphenyldisilane. In yet other embodiments, the disilane is 1,2-diphenyltetramethyldisilane. In yet other embodiments, the disilane is 1,2-dimethyl-1,1,2,2-tetraphenyldisilane. In further embodiments, the disilane is 1,1,2,2-tetramethyldisilane. In yet further embodiments, the disilane is 1,2-diethoxy-1,1,2,2-tetramethyldisilane. In yet further embodiments, the disilane is 1,2-dimethoxy-1,1,2,2-tetramethyldisilane. In yet further embodiments, the disilane is hexamethoxydisilane.

[0024] Compound 6 typically is reduced in the presence of catalyst. In some embodiments, the catalyst is transition metal catalyst. In some such embodiments, the catalyst is palladium catalyst. Suitable palladium catalysts include, for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), dichlorobis(tri-o-tolylphosphine)palladium (II), palladium (II) acetate, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II), tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0), dichloro(dibenzylideneacetone)dipalladium (II), dichlorotris(cyclohexylphosphine) palladium (II), dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II), and chloro(η^3 -allyl)palladium(II) dimer-triphenylphosphine. In some embodiments, the catalyst is tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0). In other embodiments, the catalyst is dichlorobis(tri-o-tolylphosphine) palladium (II). In other embodiments, the catalyst is palladium (II) acetate. In other embodiments, the catalyst is [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloro palladium (II). In yet other embodiments, the catalyst is tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0). In yet other embodiments, the catalyst is dichloro(dibenzylideneacetone) dipalladium (II). In further embodiments, the catalyst is dichlorotris(cyclohexylphosphine) palladium (II). In yet further embodiments, the catalyst is dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II). In yet further embodiments, the catalyst is chloro(η^3 -allyl)palladium(II) dimer-triphenylphosphine.

[0025] In some embodiments, compound 6 is reduced in the presence of solvent. Suitable solvents include, for example, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dimethylacetamide, and N-methylpyrrolidone. In some embodiments, the solvent is tetrahydrofuran. In some such other embodiments, the solvent is dimethylformamide. In yet other such embodiments, the solvent is dimethylacetamide.

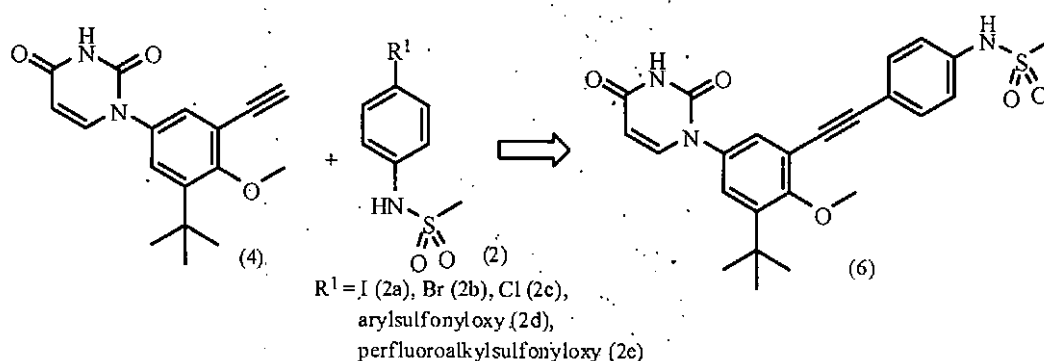
In yet other such embodiments, the solvent is N-methylpyrrolidone.

[0026] In some embodiments, compound 6 is reduced at a temperature of from about 20 °C to about 130 °C. In some such embodiments, the temperature is from about 65 °C to about 85 °C.

[0027] In some embodiments, compound 6 is reduced in inert atmosphere. In some such embodiments, the inert atmosphere is provided by nitrogen. In some other such embodiments, the inert atmosphere is provided by argon.

B. Process for Preparing N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl) ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (compound 6).

[0028] In some embodiments, compound 6 is prepared by reacting 1-(3-tert-butyl-5-ethynyl-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 4) with compound 2 selected from the group consisting of N-(4-iodophenyl)methanesulfonamide (compound 2a), N-(4-bromophenyl)methanesulfonamide (compound 2b), N-(4-chlorophenyl)methanesulfonamide (compound 2c), N-(4-[(arylsulfonyl)oxy]phenyl)methanesulfonamide (compound 2d), and N-(4-[(perfluoroalkylsulfonyl)oxy]phenyl)methanesulfonamide (compound 2e) as follows:



[0029] The preparations of starting compound 2 and compound 4 are discussed below.

[0030] In some embodiments, compound 4 and compound 2 are reacted in a Sonogashira reaction.

[0031] In some embodiments, compound 4 and compound 2 are reacted in the presence of palladium catalyst. Suitable palladium catalyst include, for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), dichlorobis(tri-o-tolylphosphine)palladium (II), palladium (II) acetate, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II), tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0), dichloro(dibenzylideneacetone)dipalladium (II), and dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II). In some embodiments, the palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0). In other embodiments, the palladium catalyst is dichlorobis(tri-o-tolylphosphine)palladium (II). In other embodiments, the palladium catalyst is palladium (II) acetate. In yet other embodiments, the palladium catalyst is [1,1'-bis(diphenylphosphino) ferrocene]dichloropalladium (II). In yet other embodiments, the palladium catalyst is tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0). In yet other embodiments, the palladium catalyst is dichloro(dibenzylideneacetone)dipalladium (II). In further embodiments, the palladium catalyst is dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II).

[0032] In some embodiments, compound 4 and compound 2 are reacted in the presence of copper catalyst (in addition to palladium catalyst). Suitable copper catalysts include, for example, copper (I)

oxide and halide salts of copper (I). Suitable halide salts of copper (I) include, for example, copper (I) iodide, copper (I) bromide, copper (I) iodide dimethyl sulfide, and copper (I) chloride. In some embodiments, the copper catalyst is copper (I) oxide. In other embodiments, the copper catalyst is copper (I) iodide. In other embodiments, the copper catalyst is copper (I) bromide. In yet other embodiments, the copper catalyst is copper (I) iodide dimethyl sulfide. In yet other embodiments, the copper catalyst is copper (I) chloride.

[0033] In some embodiments, compound 4 and compound 2 are reacted in the presence of base. Suitable bases include, for example, triethylamine, diisopropylethyl amine, sodium carbonate, cesium carbonate, and potassium carbonate. In some embodiments, the base is triethylamine. In other embodiments, the base is diisopropylethyl amine. In yet other embodiments, the base is sodium carbonate. In yet other embodiments, the base is cesium carbonate. In yet other embodiments, the base is potassium carbonate.

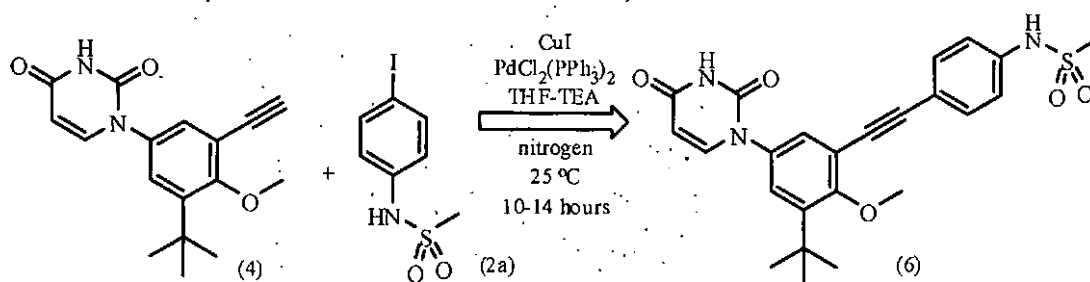
[0034] In some embodiments, compound 4 and compound 2 are reacted in the presence of solvent. Suitable solvents include, for example, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dimethoxyethane, dimethylacetamide, N-methylpyrrolidone, and toluene. In some embodiments, the solvent is tetrahydrofuran. In other embodiments, the solvent is dimethylformamide. In other embodiments, the solvent is dimethoxyethane. In other embodiments, the solvent is dimethylacetamide. In yet other embodiments, the solvent is N-methylpyrrolidone. In yet other embodiments, the solvent is toluene.

[0035] In some embodiments, compound 4 and compound 2 are reacted in inert atmosphere. In some such embodiments, the inert atmosphere is provided by nitrogen. In other such embodiments, the inert atmosphere is provided by argon.

[0036] In some embodiments, compound 4 and compound 2 are reacted at a temperature of from about 20 °C to about 130 °C. In some such embodiments, the temperature is from about 20 °C to about 30 °C.

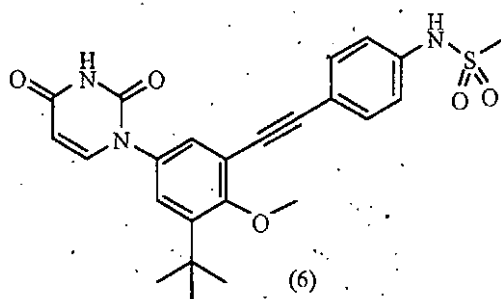
[0037] In some embodiments, compound 2 is compound 2a. In other embodiments, compound 2 is compound 2b. In yet other embodiments, compound 2 is compound 2c. In yet other embodiments, compound 2 is compound 2d. In some such embodiments, aryl is phenyl in compound 2d. In some other such embodiments, aryl is naphthyl in compound 2d. In yet other embodiments, compound 2 is compound 2e. In some such embodiments, perfluoroalkyl is perfluoro-C₁-C₆-alkyl in compound 2e.

[0038] In some embodiments, compound 4 and compound 2 are reacted as follows:



C. *N*-(4-((3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (compound 6).

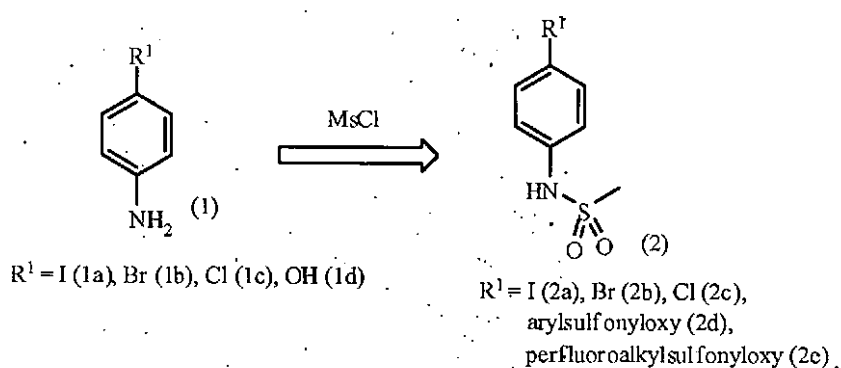
[0039] This invention is directed, in part, to *N*-(4-((3-*tert*-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (compound 6) or a salt thereof:



D. Preparation of compound 2.

[0040] As discussed above, compound 2 selected from the group consisting of *N*-(4-iodophenyl)methanesulfonamide (compound 2a), *N*-(4-bromophenyl)methanesulfonamide (compound 2b), *N*-(4-chlorophenyl)methanesulfonamide (compound 2c), *N*-(4-[(arylsulfonyl)oxy]phenyl)methanesulfonamide (compound 2d), and *N*-(4-[(perfluoroalkylsulfonyl)oxy]phenyl)methanesulfonamide (compound 2e). It is Applicants' understanding that compound 2 is commercially available. It may also be prepared by one skilled in the art without undue experimentation.

[0041] In some embodiments, compound 2 is prepared by reacting methanesulfonyl chloride (MsCl) with compound 1 selected from the group consisting of 4-iodoaniline (compound 1a), 4-bromoaniline (compound 1b), 4-chloroaniline (compound 1c), and 4-hydroxyaniline (compound 1d). In the case of compound 1d, the subsequent formation of compound 2d (R^1 = arylsulfonyloxy) and compound 2e (R^1 = perfluoroalkylsulfonyloxy) can be achieved by, for example, sulfonylation of compound 1d with aryl-SO₂Cl or perfluoroalkyl-SO₂Cl, respectively:

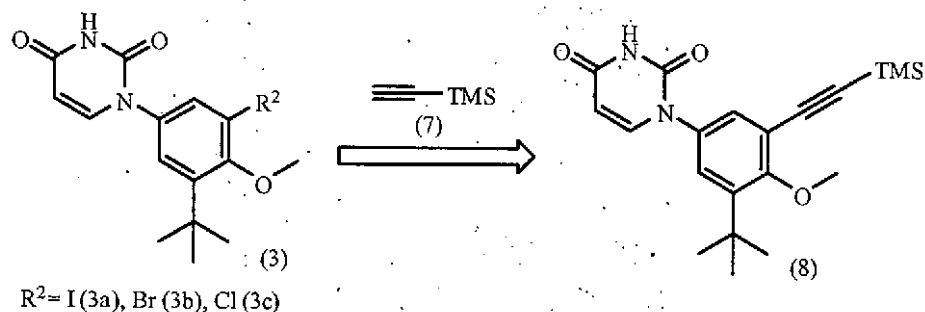


[0042] It is Applicants' understanding that compound 1 is commercially available. It may also be prepared by one skilled in the art without undue experimentation.

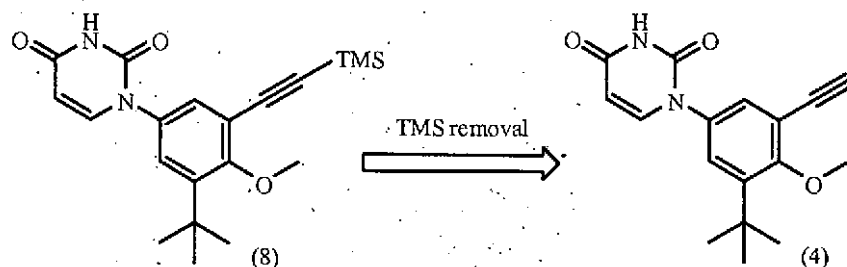
E. Preparation of 1-(3-*tert*-butyl-5-ethynyl-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 4).

[0043] In some embodiments, compound 4 is prepared by reacting ethynyltrimethylsilane ($\equiv\text{TMS}$) (compound 7) with compound 3 selected from the group consisting of 1-(3-*tert*-butyl-5-

iodo-4-methoxyphenyl) pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 3a), 1-(3-bromo-5-tert-butyl-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 3b), and 1-(3-tert-butyl-5-chloro-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 3c) thus forming 1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 8):



removing the trimethylsilyl (TMS) group from the formed 1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 8):



[0044] The preparation of compound 3 is discussed below. Compound 7 can be purchased from a commercial source or can be prepared by a person of ordinary skill in the art.

[0045] In some embodiments, compound 3 and compound 7 are reacted in the presence of palladium catalyst. Suitable palladium catalyst include, for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II), palladium (II) acetate, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II), tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0), dichloro(dibenzylideneacetone)dipalladium (II), and dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II). In some embodiments, the palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0). In other embodiments, the palladium catalyst is dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II). In other embodiments, the palladium catalyst is palladium (II) acetate. In yet other embodiments, the palladium catalyst is [1,1'-bis(diphenylphosphino) ferrocene]dichloropalladium (II). In yet other embodiments, the palladium catalyst is tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0). In yet other embodiments, the palladium catalyst is dichloro(dibenzylideneacetone)dipalladium (II). In further embodiments, the palladium catalyst is dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II).

[0046] In some embodiments, compound 3 and compound 7 are reacted in the presence of copper catalyst (in addition to the palladium catalyst). Suitable copper catalysts include, for example, copper (I) oxide and halide salts of copper (I). Suitable halide salts of copper (I) include, for example, copper (I) iodide, copper (I) bromide, copper (I) iodide dimethyl sulfide, and copper (I) chloride. In some embodiments, the copper catalyst is copper (I) oxide. In other embodiments, the copper catalyst is

copper (I) iodide. In other embodiments, the copper catalyst is copper (I) bromide. In yet other embodiments, the copper catalyst is copper (I) iodide dimethyl sulfide. In yet other embodiments, the copper catalyst is copper (I) chloride.

[0047] In some embodiments, compound 3 and compound 7 are reacted in the presence of base. Suitable bases include, for example, triethylamine, diisopropylethyl amine, sodium carbonate, cesium carbonate, and potassium carbonate. In some embodiments, the base is triethylamine. In other such embodiments, the base is diisopropylethyl amine. In other embodiments, the base is sodium carbonate. In yet other embodiments, the base is cesium carbonate. In further embodiments, the base is potassium carbonate.

[0048] In some embodiments, compound 3 and compound 7 are reacted in the presence of solvent. Suitable solvents include, for example, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dimethoxyethane, N-methylpyrrolidone, dimethylacetamide, and toluene. In some embodiments, the solvent is tetrahydrofuran. In other embodiments, the solvent is dimethylformamide. In yet other embodiments, the solvent is dimethoxyethane. In yet other embodiments, the solvent is N-methylpyrrolidone. In yet other embodiments, the solvent is dimethylacetamide. In further embodiments, the solvent is toluene.

[0049] In some embodiments, compound 3 and compound 7 are reacted in inert atmosphere. In some such embodiments, the inert atmosphere is provided by nitrogen. In some other such embodiments, the inert atmosphere is provided by argon.

[0050] In some embodiments, compound 3 and compound 7 are reacted at a temperature of from about 20 °C to about 130 °C. In some such embodiments, the temperature is from about 20 °C to about 50 °C. In other such embodiments, the temperature is from about 20 °C to about 30 °C. In yet other such embodiments, the temperature is from about 40 °C to about 50 °C.

[0051] In some embodiments, compound 3 is compound 3a. In some other embodiments, compound 3 is compound 3b. In yet other embodiments, compound 3 is compound 3c.

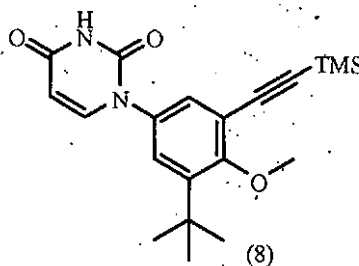
[0052] In some embodiments, the TMS group is removed by reacting compound 8 with base. Suitable bases, include, for example, tribasic potassium phosphate, potassium carbonate, potassium methoxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, and sodium methoxide. In some embodiments, the base is tribasic potassium phosphate. In other embodiments, the base is potassium carbonate. In yet other embodiments, the base is potassium methoxide. In further embodiments, the base is potassium hydroxide. In yet other such embodiments, the base is sodium carbonate. In further embodiments, the base is sodium methoxide.

[0053] In some embodiments, the TMS group is removed by reacting compound 8 with fluoride source. Suitable fluoride sources include, for example, potassium fluoride, tetrabutylammonium fluoride, pyridinium fluoride, and triethylammonium fluoride. In some embodiments, the fluoride source is potassium fluoride. In other embodiments, the fluoride source is tetrabutylammonium fluoride. In yet other embodiments, the fluoride source is pyridinium fluoride. In further embodiments, the fluoride source is triethylammonium fluoride.

[0054] In some embodiments, TMS group removal is conducted in the presence of solvent. Suitable solvents include, for example, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dimethoxyethane, N-methylpyrrolidone, methanol, ethanol, and isopropanol. In some embodiments, the solvent is tetrahydrofuran. In other embodiments, the solvent is dimethylformamide. In other embodiments, the solvent is dimethoxyethane. In yet other embodiments, the solvent is N-methylpyrrolidone. In yet other embodiments, the solvent is methanol. In yet other embodiments, the solvent is ethanol. In further embodiments, the solvent is isopropanol.

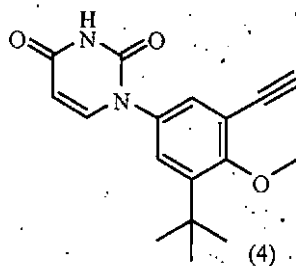
F. 1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 8).

[0055] This invention is directed, in part, to 1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 8) or a salt thereof:



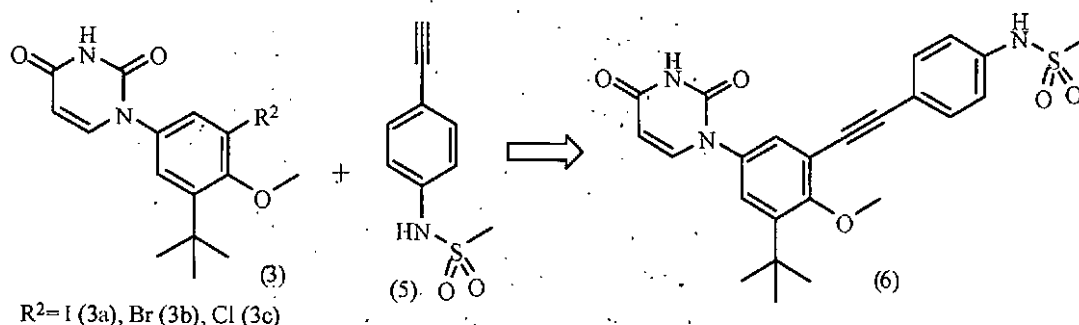
G. 1-(3-tert-butyl-5-ethynyl-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 4).

[0056] This invention is directed, in part, to 1-(3-tert-butyl-5-ethynyl-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 4) or a salt thereof:



H. Alternative Process for Preparing N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl) ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (compound 6).

[0057] In some embodiments, compound 6 is prepared by reacting N-(4-ethynylphenyl)methanesulfonamide (compound 5) with compound 3 selected from the group consisting of 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 3a), 1-(3-bromo-5-tert-butyl-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 3b), and 1-(3-tert-butyl-5-chloro-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 3c) thus forming N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl) ethynyl)phenyl) methanesulfonamide (compound 6):



[0058] The preparations of compound 3 and compound 5 are discussed below.

[0059] In some embodiments, compound 3 and compound 5 are reacted in the presence of palladium catalyst. Suitable palladium catalyst include, for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II), palladium (II) acetate, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II), tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0), dichloro(dibenzylideneacetone)dipalladium (II), and dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II). In some embodiments, the palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0). In other embodiments, the palladium catalyst is dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II). In other embodiments, the palladium catalyst is palladium (II) acetate. In yet other such embodiments, the palladium catalyst is [1,1'-bis(diphenylphosphino) ferrocene]dichloropalladium (II). In yet other embodiments, the palladium catalyst is tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0). In yet other embodiments, the palladium catalyst is dichloro(dibenzylideneacetone)dipalladium (II). In further embodiments, the palladium catalyst is dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II).

[0060] In some embodiments, compound 3 and compound 5 are reacted in the presence of copper catalyst (in addition to palladium catalyst). Suitable copper catalysts include, for example, copper (I) oxide and halide salts of copper (I). Suitable halide salts of copper (I) include, for example, copper (I) iodide, copper (I) bromide, copper (I) iodide dimethyl sulfide, and copper (I) chloride. In some embodiments, the copper catalyst is copper (I) oxide. In other embodiments, the copper catalyst is copper (I) iodide. In other embodiments, the copper catalyst is copper (I) bromide. In yet other embodiments, the copper catalyst is copper (I) iodide dimethyl sulfide. In yet other embodiments, the copper catalyst is copper (I) chloride.

[0061] In some embodiments, compound 3 and compound 5 are reacted in the presence of base. Suitable bases include, for example, triethylamine, diisopropylethyl amine, sodium carbonate, cesium carbonate, and potassium carbonate. In some embodiments, the base is triethylamine. In other embodiments, the base is diisopropylethyl amine. In yet other embodiments, the base is sodium carbonate. In yet other embodiments, the base is cesium carbonate. In further embodiments, the base is potassium carbonate.

[0062] In some embodiments, compound 3 and compound 5 are reacted in the presence of solvent. Suitable solvents include, for example, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dimethoxyethane, N-methylpyrrolidone, dimethylacetamide, and toluene. In some embodiments, the solvent is

terahydrofuran. In other embodiments, the solvent is dimethylformamide. In yet other embodiments, the solvent is dimethoxyethane. In yet other embodiments, the solvent is N-methylpyrrolidone. In yet other embodiments, the solvent is dimethylacetamide. In further embodiments, the solvent is toluene.

[0063] In some embodiments, compound 3 and compound 5 are reacted in inert atmosphere. In some such embodiments, the inert atmosphere is provided by nitrogen. In some other such embodiments, the inert atmosphere is provided by argon.

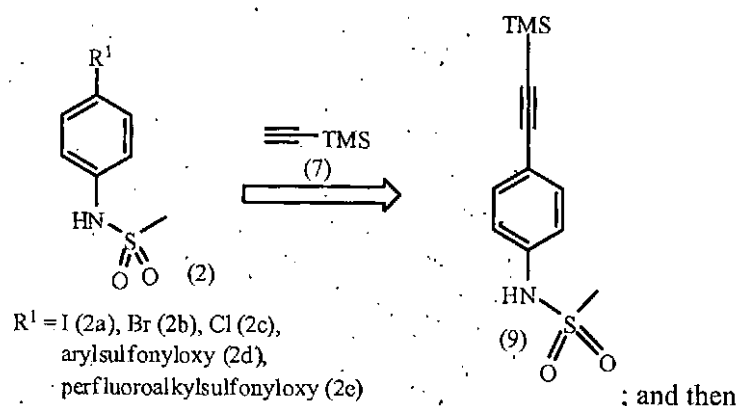
[0064] In some embodiments, compound 3 is compound 3a. In some other embodiments, compound 3 is compound 3b. In yet other embodiments, compound 3 is compound 3c.

I. Preparation of compound 3.

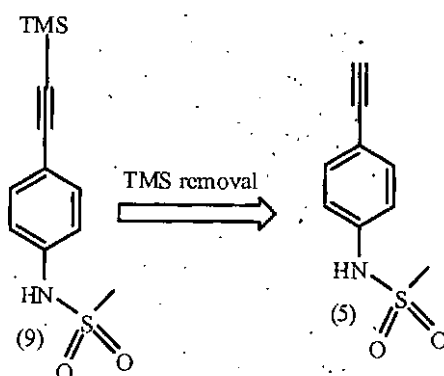
[0065] The preparation of compound 3 is described in Example 1 below as well as in International Patent Application No. PCT/US08/76576.

J. Preparation of N-(4-ethynylphenyl)methanesulfonamide (compound 5).

[0066] In some embodiments, N-(4-ethynylphenyl)methanesulfonamide (compound 5) is prepared by reacting ethynyltrimethylsilane ($\equiv\text{TMS}$) (compound 7) with compound 2 thus forming N-(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (compound 9):



removing the trimethylsilyl (TMS) group from the formed N-(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (compound 9):



[0067] The preparation of compound 2 is discussed above. Compound 7 is commercially available, or, alternatively, can be prepared by a person of ordinary skill in the art.

[0068] In some embodiments, compound 2 and compound 7 are reacted in the presence of palladium

catalyst. Suitable palladium catalysts include, for example, tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), dichlorobis(tri-o-tolylphosphine)palladium (II), palladium (II) acetate, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II), tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0), dichloro(dibenzylideneacetone)dipalladium (II), and dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II). In some embodiments, the palladium catalyst is tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0). In other embodiments, the palladium catalyst is dichlorobis(tri-o-tolylphosphine)palladium (II). In yet other embodiments, the palladium catalyst is palladium (II) acetate. In yet other embodiments, the palladium catalyst is [1,1'-bis(diphenylphosphino) ferrocene]dichloropalladium (II). In yet other embodiments, the palladium catalyst is tris(dibenzylideneacetone) dipalladium (0). In yet other embodiments, the palladium catalyst is dichloro(dibenzylideneacetone)dipalladium (II). In yet other embodiments, the palladium catalyst is dichlorobis(triphenylphosphine) palladium (II).

[0069] In some embodiments, compound 2 and compound 7 are reacted in the presence of copper catalyst (in addition to palladium catalyst). Suitable copper catalysts include, for example, copper (I) oxide and halide salts of copper (I). Suitable halide salts of copper (I) include, for example, copper (I) iodide, copper (I) bromide, copper (I) iodide dimethyl sulfide, and copper (I) chloride. In some embodiments, the copper catalyst is copper (I) oxide. In other embodiments, the copper catalyst is copper (I) iodide. In other embodiments, the copper catalyst is copper (I) bromide. In yet other embodiments, the copper catalyst is copper (I) iodide dimethyl sulfide. In yet other embodiments, the copper catalyst is copper (I) chloride.

[0070] In some embodiments, compound 2 and compound 7 are reacted in the presence of base. Suitable bases include, for example, triethylamine, diisopropylethyl amine, sodium carbonate, cesium carbonate, and potassium carbonate. In some embodiments, the base is triethylamine. In other embodiments, the base is diisopropylethyl amine. In yet other embodiments, the base is sodium carbonate. In yet other embodiments, the base is cesium carbonate. In yet other embodiments, the base is potassium carbonate.

[0071] In some embodiments, compound 2 and compound 7 are reacted in the presence of solvent. Suitable solvents include, for example, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dimethoxyethane, N-methylpyrrolidone, dimethylacetamide, and toluene. In some embodiments, the solvent is tetrahydrofuran. In other embodiments, the solvent is dimethylformamide. In yet other embodiments, the solvent is dimethoxyethane. In yet other embodiments, the solvent is N-methylpyrrolidone. In yet other embodiments, the solvent is dimethylacetamide. In further embodiments, the solvent is toluene.

[0072] In some embodiments, compound 2 and compound 7 are reacted in inert atmosphere. In some such embodiments, the inert atmosphere is provided by nitrogen. In some other such embodiments, the inert atmosphere is provided by argon.

[0073] In some embodiments, compound 2 and compound 7 are reacted at a temperature of from about 20 °C to about 130 °C. In some such embodiments, the temperature is from about 20 °C to about 50 °C. In some other such embodiments, the temperature is from about 20 °C to about 30 °C.

In yet other such embodiments, the temperature is from about 40 °C to about 50 °C.

[0074] In some embodiments, compound 2 is compound 2a. In some other embodiments, compound 2 is compound 2b. In yet other embodiments, compound 2 is compound 2c. In yet other embodiments, compound 2 is compound 2d. In some such embodiments, aryl is phenyl in compound 2d. In some other such embodiments, aryl is naphthyl in compound 2d. In yet other embodiments, compound 2 is compound 2e. In some such embodiments, perfluoroalkyl is perfluoro-C₁-C₆-alkyl in compound 2e.

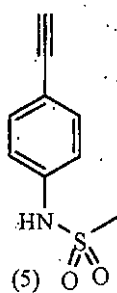
[0075] In some embodiments, the TMS group is removed by reacting compound 9 with base. Suitable bases, include, for example, tribasic potassium phosphate, potassium carbonate, potassium methoxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, and sodium methoxide. In some embodiments, the base is tribasic potassium phosphate. In other embodiments, the base is potassium carbonate. In yet other embodiments, the base is potassium methoxide. In further embodiments, the base is potassium hydroxide. In yet other such embodiments, the base is sodium carbonate. In further embodiments, the base is sodium methoxide.

[0076] In some embodiments, the TMS group is removed by reacting compound 9 with fluoride source. Suitable fluoride sources include, for example, potassium fluoride, tetrabutylammonium fluoride, pyridinium fluoride, and triethylammonium fluoride. In some embodiments, the fluoride source is potassium fluoride. In other embodiments, the fluoride source is tetrabutylammonium fluoride. In yet other embodiments, the fluoride source is pyridinium fluoride. In further embodiments, the fluoride source is triethylammonium fluoride.

[0077] In some embodiments, TMS group removal is conducted in the presence of solvent. Suitable solvents include, for example, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dimethoxyethane, N-methylpyrrolidone, methanol, ethanol, and isopropanol. In some embodiments, the solvent is tetrahydrofuran. In other embodiments, the solvent is dimethylformamide. In other embodiments, the solvent is dimethoxyethane. In yet other embodiments, the solvent is N-methylpyrrolidone. In yet other embodiments, the solvent is methanol. In yet other embodiments, the solvent is ethanol. In further embodiments, the solvent is isopropanol.

K. N-(4-ethynylphenyl)methanesulfonamide (compound 5).

[0078] This invention also is directed, in part, to N-(4-ethynylphenyl)methanesulfonamide (compound 5) or a salt thereof:



L. Compositions.

[0079] (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxystyryl)phenyl) methanesulfonamide (compound I) and its salts prepared by the above processes can be used to prepare compositions. These compositions typically also comprise one or more conventional pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, and/or vehicles (together referred to as "excipients").

[0080] Compositions for oral administration, and solid dosage forms in particular, are preferred. Such solid dosage forms include, for example, capsules, tablets, pills, powders, and granules. In such solid dosage forms, the compounds or salts are ordinarily combined with one or more excipients. If administered per os, the compounds or salts can be mixed with, for example, lactose, sucrose, starch powder, cellulose esters of alkanolic acids, cellulose alkyl esters, talc, stearic acid, magnesium stearate, magnesium oxide, sodium and calcium salts of phosphoric and sulfuric acids, gelatin, acacia gum, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, and/or polyvinyl alcohol, and then tableted or encapsulated for convenient administration. Such capsules or tablets can contain a controlled-release formulation, as can be provided in, for example, a dispersion of the compound or salt in hydroxypropylmethyl cellulose. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms also can comprise buffering agents, such as sodium citrate, or magnesium or calcium carbonate or bicarbonate. Tablets and pills additionally can be prepared with enteric coatings.

[0081] The preferred total daily dose of a compound or salt (administered in single or divided doses) is typically from about 0.001 to about 100mg/kg, more preferably from about 0.001 to about 30mg/kg, and even more preferably from about 0.01 to about 10mg/kg (*i.e.*, mg of the compound or salt per kg body weight). Dosage unit compositions can contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose. In many instances, the administration of the compound or salt will be repeated a plurality of times. Multiple doses per day typically may be used to increase the total daily dose, if desired.

[0082] Factors affecting the preferred dosage regimen include the type, age, weight, sex, diet, and condition of the patient; the severity of the pathological condition; the severity of the pathological condition; pharmacological considerations, such as the activity, efficacy, pharmacokinetic, and toxicology profiles of the particular compound or salt used; whether a drug delivery system is utilized; and the specific drug combination. Thus, the dosage regimen actually employed can vary widely, and therefore, can derive from the preferred dosage regimen set forth above.

M. Methods of Use.

[0083] This invention also is directed, in part, to a method for inhibiting replication of an RNA virus. The method comprises exposing the virus to a composition of the invention. In some embodiments, replication of the RNA virus is inhibited *in vitro*. Typically, replication of the RNA virus is inhibited *in vivo*. In some embodiments, the RNA virus whose replication is being inhibited is a single-stranded, positive sense RNA virus. In some such embodiments, the RNA virus whose replication is

being inhibited is a virus from the *Flaviviridae* family. In some such embodiments, the RNA virus whose replication is being inhibited is HCV.

[0084] This invention also is directed, in part, to a method for inhibiting HCV RNA polymerase. The method comprises exposing the polymerase with a compound, salt, and/or composition of the invention. In some embodiments, HCV RNA polymerase activity is inhibited *in vitro*. Typically, HCV RNA polymerase activity is inhibited *in vivo*.

[0085] The term "inhibiting" means reducing the level of RNA virus replication/HCV polymerase activity either *in vitro* or *in vivo*. For example, if a composition of the invention reduces the level of RNA virus replication by at least about 10% compared to the level of RNA virus replication before the virus was exposed to the composition, then the composition inhibits RNA virus replication. In some embodiments, the composition can inhibit RNA virus replication by at least about 20%, at least about 30%, at least about 40%, at least about 50%, at least about 60%, at least about 70%, at least about 80%, at least about 90%, or at least about 95%.

[0086] This invention also is directed, in part, to a method for treating a disease that can be treated by inhibiting HCV RNA polymerase. Thus, this invention also is directed, in part, to a method for treating hepatitis C in an animal in need of such treatment. These methods comprise administering to the animal a compound, salt, and/or composition of the invention. In some embodiments, a therapeutically effective amount of the compound (or salt thereof) is administered to the animal. "Treating" means ameliorating, suppressing, eradicating, preventing, reducing the risk of, and/or delaying the onset of the disease being treated. Applicants specifically intend that the term "treating" encompass administration of the compositions of the invention to an HCV-negative patient that is a candidate for an organ transplant. The methods of treatment are particularly suitable for use with humans, but may be used with other animals, particularly mammals. A "therapeutically-effective amount" or "effective amount" is an amount that will achieve the goal of treating the targeted condition.

[0087] In some embodiments, the methods comprise combination therapy, wherein a compound, salt, and/or composition of the invention is co-administered with one or more additional therapeutic agents, such as, for example, another therapeutic agent used to treat hepatitis C (*e.g.*, interferon or interferon/ribavirin combination, or an HCV inhibitor such as, for example, an HCV polymerase inhibitor or an HCV protease inhibitor). The compound, salts, and/or compositions of this invention can also be co-administered with therapeutic agents other than therapeutic agents used to treat hepatitis C (*e.g.*, anti-HIV agents). In these co-administration embodiments, the compound, salts, and/or compositions of the invention and the additional therapeutic agent(s) may be administered in a substantially simultaneous manner (*e.g.*, or within about 5 min of each other), in a sequential manner, or both. It is contemplated that such combination therapies may include administering one therapeutic agent multiple times between the administrations of the other. The time period between the administration of each agent may range from a few seconds (or less) to several hours or days, and will

depend on, for example, the properties of each composition and active ingredient (e.g., potency, solubility, bioavailability, half-life, and kinetic profile), as well as the condition of the patient.

[0088] This invention also is directed, in part, to a use of the compound, salts, and/or compositions of the invention, and, optionally one or more additional therapeutic agents to prepare a medicament.

[0089] In some embodiments, the medicament is for co-administration with one or more additional therapeutic agents.

[0090] In some embodiments, the medicament is for inhibiting replication of an RNA virus.

[0091] In some embodiments, the medicament is for treating hepatitis C.

[0092] This invention also is directed, in part, to one or more compositions of the invention, and, optionally one or more additional therapeutic agents, for use as a medicament. In some embodiments, the medicament is for inhibiting replication of an RNA virus. In other embodiments, the medicament is for treating hepatitis C.

EXAMPLES

[0093] The following examples are merely illustrative, and not limiting to this disclosure in any way.

[0094] **Example 1.** Preparation of 1-(3-*tert*-Butyl-5-iodo-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione.

[0095] **Part A.** Preparation of 2-*tert*-butyl-4,6-diiodophenol.

[0096] 2-*tert*-Butylphenol (99.95g, 665.36mmol) was dissolved in 1250mL methanol and converted to the corresponding phenoxide with 31.96g (799.0mmol, 1.2equiv.) of sodium hydroxide by stirring the sodium hydroxide pellets at room temperature, and then cooling the reaction mixture in an ice/salt bath. Sodium iodide (299.34g, 1997.07mmol, 3.0equiv.) and 8.3% bleach (1265.83g, 1411.39mmol, 2.1equiv.) were added to the cold reaction solution in four equal portions, the bleach being added while keeping the reaction mixture at <0°C. 500mL of 20% (w/w) sodium thiosulfate solution was added over an 18-minute period, with the temperature rising from -0.6°C to 2.5°C. The pH of the reaction mixture was adjusted to approximately 3 by adding 197.5mL of conc. HCl over a period of 97min with the reaction temperature going from 1.2°C to 4.1°C. The resulting slurry was filtered, and the wet cake washed with ~ 2L of water. The wet cake was left on the Buchner funnel under vacuum overnight (approximately 15h) to yield 289.33g (potency adjusted yield = 254.61g) of the title product.

[0097] **Part B.** Preparation of 1-*tert*-butyl-3,5-diiodo-2-methoxybenzene.

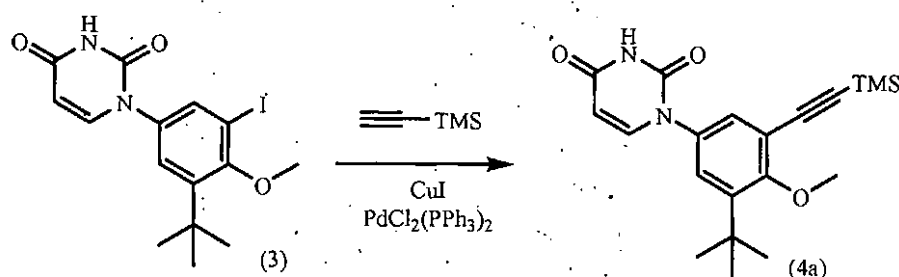
[0098] The product from **Part A** (93% assay, 21.6g, 50mmol) was dissolved in 140mL of acetone. Methyl iodide (4.2mL, 67.5mmol, 1.35equiv.) was added, followed by 50% aqueous sodium hydroxide (5.0g, 62.5mmol, 1.25equiv.). The reaction was stirred overnight, then concentrated to approximately 50-60mL. 80mL of heptanes was added followed by 50mL of water, and the layers were shaken and separated, and the aqueous layer was back extracted with 20mL of heptanes. The organic layers were combined and washed twice with 50mL each of 10% aqueous NaCl to afford

91.1 grams of a heptane solution, which assayed to 19.1g of the title compound.

[0099] Part C. Preparation of 1-(3-*tert*-Butyl-5-iodo-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione.

[00100] Uracil (33.3g, 297mmol, 1.2equiv.), K_3PO_4 (106g, 500mmol, 2.1equiv.), CuI (4.6g, 24.2mmol, 0.1equiv.), and *N*-(2-cyanophenyl)picolinamide (6.4g, 28.7mmol, 0.12equiv.) were charged to a flask and inerted with argon. The 1-*tert*-butyl-3,5-diiodo-2-methoxybenzene was solvent switched into MeCN, dissolved in 1L DMSO and sparged with argon and added to the solids. The reaction was heated to 60°C for 16h. After cooling, the reaction was diluted with 2L EtOAc and washed with 2.6L water (back extracted with 3 x 1L EtOAc). The combined organic layers were washed with 2 x 1L of 0.25M $(CuOAc)_2$ then 2 x 830mL 15% NH_4Cl then 800mL brine. The organic layer was then concentrated and chased with 1L heptane, then triturated with refluxing 85:15 (v/v) heptane:iPrOAc for 4h. After cooling, the product was collected by filtration and washed with an additional 330mL of 85:15 v/v heptanes:EtOAc to yield after drying 66.9g (70% yield) of the product as a white solid.

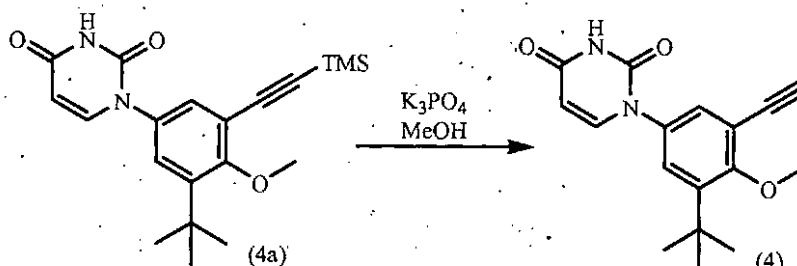
[00101] Example 2. Preparation of 1-(3-*tert*-butyl-4-methoxy-5-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione.



[00102] To a flask with condenser, was successively charged 1-(3-*tert*-butyl-5-iodo-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (3) (30 g; 75 mmol), copper(I) iodide (0.086 g; 0.450 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.158 g; 0.225 mmol) then charge a solution previously purged with nitrogen of tetrahydrofuran (60 ml) and triethylamine (55.4 ml; 397 mmol). The mixture was stirred at 25°C for 15 minutes. To the solution was added dropwise ethynyltrimethylsilane (8.83 g; 90 mmol) and the solution mixed at 25°C for 15 minutes before adjusting the temperature to 45°C for 18.5 hours. The reaction mixture cooled to ambient and diluted with ethyl acetate (230mL). The reaction mixture was washed twice with 1% *L*-Cysteine / 5% bicarbonate solution followed by 5% sodium bicarbonate and then a 15% sodium chloride solution. The organic layer was treated with activated carbon and concentrated under reduced pressure. The residual ethyl acetate was chased by charging heptane and concentrating under reduced pressure to an appropriate volume. The heptane slurry was heated at reflux for 2 hours then cooled to 25°C for 12 hours. The solids were filtered and washed with heptane and dried by vacuum filtration to give 25 grams of the titled compound 4a. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.8 (s, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.8, 1H), 5.83 (d, J = 7.9, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.29 (s, 9H). MS (APCI) m/z 371.2

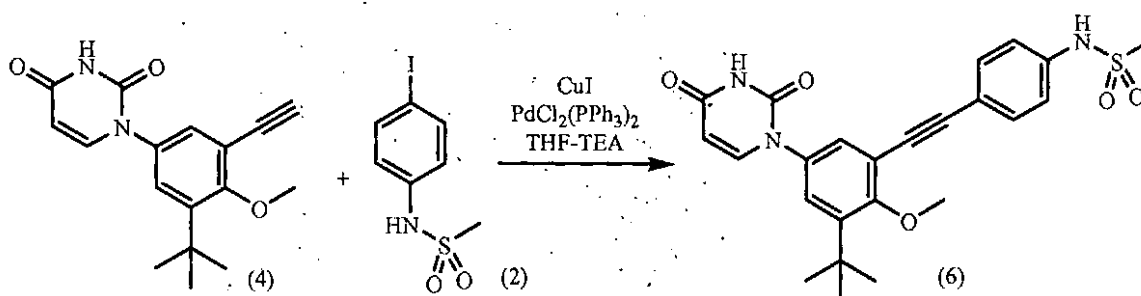
(M+H)+.

[00103] Example 3. Preparation of 1-(3-tert-butyl-5-ethynyl-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione.



[00104] To a vessel was charged Example 4a (11 g; 29.7 mmol) and Methanol (60 ml). To the mixture was added a 19% potassium phosphate tribasic aqueous solution (30 ml) then the temperature was adjusted at 45°C and mixed for 3 hours. The reaction temperature was cooled at 35°C and a 13% acetic acid solution (69 ml) was added to the mixture drop-wise. The slurry was mixed at 55 °C for 90 minutes cooled to 25 °C, and stirred for 12 hours. The solids were filtered, washed with water, and dried to give 8.78 grams titled compound 4. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (bs, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.9), 7.21 (d, *J* = 2.7, 1H), 5.80 (d, *J* = 7.9, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 1.38 (s, 9H). MS (APCI) *m/z* 299.2(M+H)+.

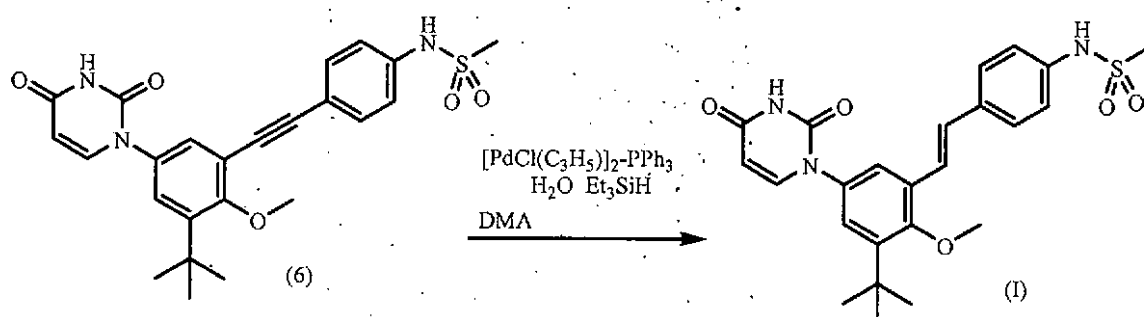
[00105] Example 4. Preparation of N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl) ethynyl)phenyl)methanesulfonamide.



[00106] To a flask was added 1-(3-tert-butyl-5-ethynyl-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (4) (6.0 g; 20.11 mmol) and N-(4-iodophenyl)methanesulfonamide (2) (6.0 g; 20.11 mmol). To this was added bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (0.141 g; 0.201 mmol) and copper (I) chloride (0.077 g; 0.402 mmol). To this was charged a solution tetrahydrofuran (60 ml) and triethylamine (17.8 ml; 121 mmol) previously purged with nitrogen. The reaction was stirred overnight at 25°C.

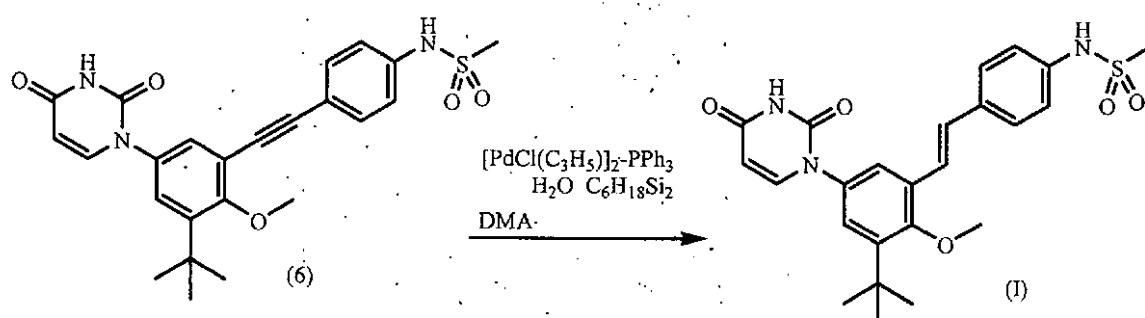
[00107] Isolation of the solids: The reaction mixture was solvent exchanged into methanol and the resulting slurry filtered. The solids were washed with methanol and then reslurried in approximately 7.5 mL methanol per gram solid. This was heated to reflux, cooled to ambient, filtered, and washed with methanol to give the title compound 6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (bs, 1H), 10.08 (bs, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 2.6, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 3H), 5.63 (d, *J* = 7.8, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). MS (APCI) *m/z* 468.2 (M+H)+

[00108] **Example 5.** Preparation of (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxystyryl)phenyl)methanesulfonamide.



[00109] To a flask was successively added N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (6) (20 g; 42.60 mmol); allylpalladium(II) chloride (0.39 g; 1.06 mmol); triphenylphosphine (1.12 g; 4.26 mmol) and a solution of dimethylacetamide (80 ml) / water (2.3 ml) previously purge with nitrogen. The solution was heated at 70 °C for 30 minutes. To the reaction mixture was then added over 3 hours triethylsilane (7.42 g; 63.90 mmol). The mixture was stirred for 12 hours at 70 °C. The reaction was cooled at 23 °C then diluted with tetrahydrofuran (180 ml) and successively washed with a solution of 1% Cysteine / 2.5% NaHCO₃ / 7% NaCl and a solution of 2.5% NaHCO₃ / 7% NaCl. The organic layer was treated with activated carbon and the filtrate was concentrated down and solvent switched to methanol. The slurry was mixed at 62 °C for 60 minutes, cooled down to 25 °C, mixed for 2 hours, filtered, and washed with methanol to give the titled compound. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 2.99 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 5.62 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 7.12 - 7.29 (m, 5 H) 7.51 - 7.65 (m, 3 H) 7.72 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 9.83 (s, 1 H) 11.39 (s, 1 H) MS (APCI) *m/z* 470.1(M+H)+.

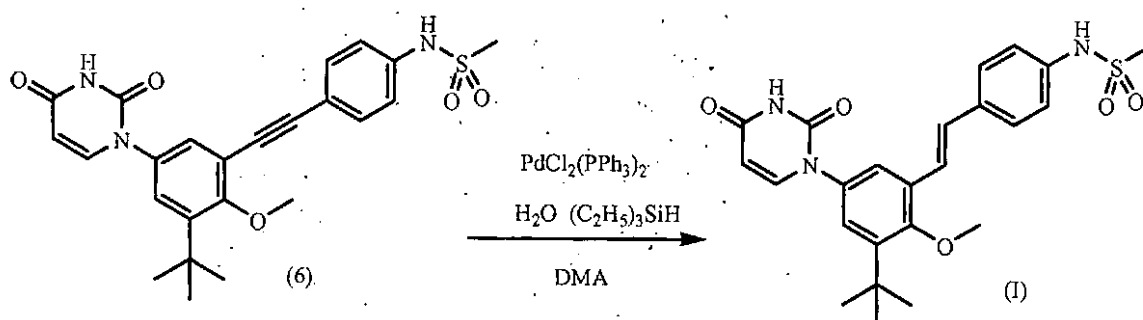
[00110] **Example 6.** Preparation of (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxystyryl)phenyl)methanesulfonamide.



[00111] To a flask was added allylpalladium(II) chloride (0.98 g; 2.67 mmol) and triphenyl phosphine (2.8 g; 10.69 mmol). Vacuum and nitrogen purged. Sparged dimethylacetamide (50 ml) (nitrogen bubbled) was added and the solution was mixed at room temperature for 2hrs. N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (6) (50 g; 107 mmol) was dissolved in 100mL of nitrogen sparged dimethylacetamide in a separate flask. This was inerted with nitrogen after the dissolution. The catalyst solution was transferred to the

second flask containing substrate (6). Water (5 ml) and 1,1,1,2,2,2-hexamethyldisilane (16.1 mL; 160 mmol) were then added to the reaction mixture. The mixture was heated to 81 °C for total of 18 hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and quenched with 500 ml THF and 500 ml of a solution of 7% NaCl, 2.5% NaHCO₃ and 1% of cysteine. The quenched mixture was stirred for 1 hour and filtered to remove particulates. The filtrate was separated. The aqueous layer was back extracted with 250 mL THF and the combined organic layers washed again with 250 ml of a solution of solution of 7% NaCl, 2.5% NaHCO₃ and 1% of cysteine. The organics were treated with activated carbon and the filtrate concentrated and solvent switched to 500 ml of methanol. The slurry was mixed at 50 °C for 60 minutes, cooled to ambient overnight. The slurry was filtered, and the solids washed with methanol, and dried to give 43.86 grams of the titled compound. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 2.99 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 5.62 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 7.12 - 7.29 (m, 5 H) 7.51 - 7.65 (m, 3 H) 7.72 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 9.83 (s, 1 H) 11.39 (s, 1 H) MS (APCI) *m/z* 470.1(M+H)+.

[00112] **Example 7.** Preparation of (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxystyryl)phenyl)methanesulfonamide.



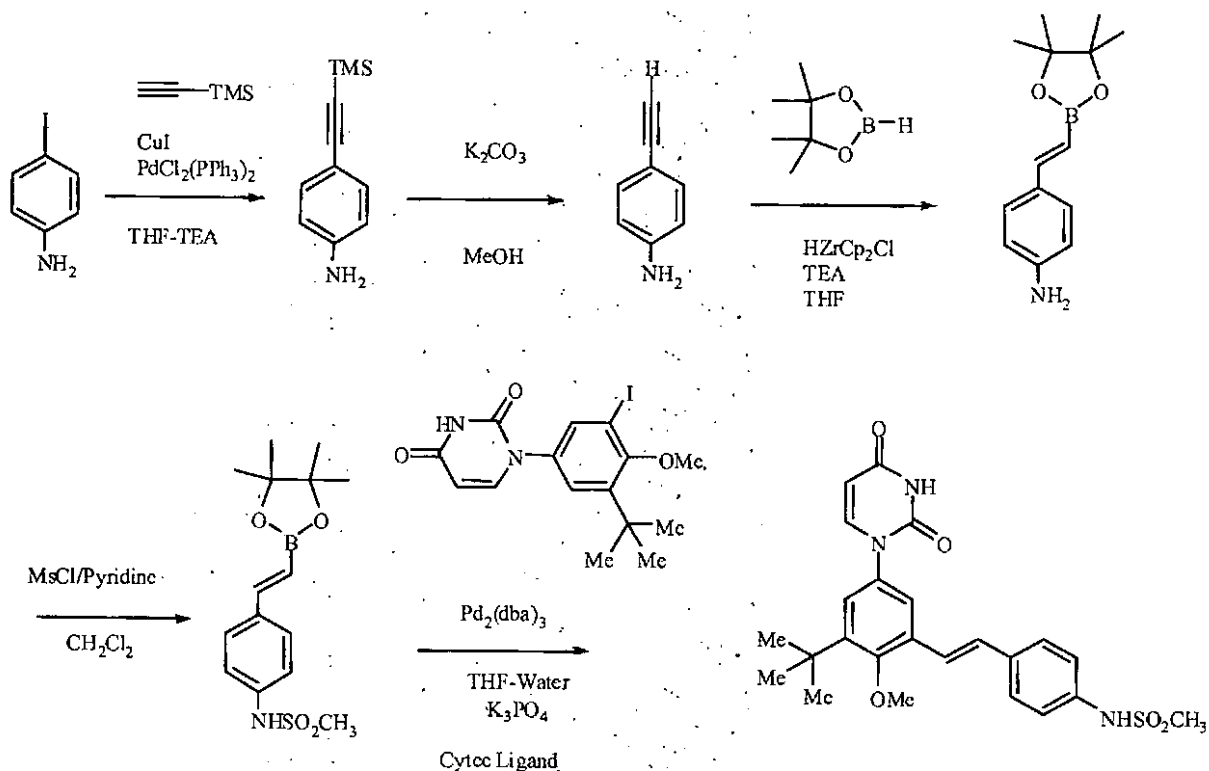
[00113] To a vessel N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (6) (5.00 g; 10.69 mmol) and bis(triphenyl phosphine)palladium(II) chloride (0.375 g; 5.35 mmol) are charged and the vessel is purged with nitrogen. Nitrogen purged dimethylacetamide (20 ml) and water (0.578 g, 32.1 mmol) are charged to the vessel and the mixture was heated to 70°C. Triethylsilane (2.49 g, 21.4 mmol) was charged over 2 hours at a temperature of 70°C. The mixture was heated at 70°C for approximately 5 hours and cooled to ambient temperature. The mixture was diluted with tetrahydrofuran (40 g) and extracted with a 1% Cysteine / 2.5% NaHCO₃ / 7% NaCl solution. The solids which formed were removed by filtration and washed with tetrahydrofuran (18 g). The aqueous layer was extracted with tetrahydrofuran (18 g). The combined tetrahydrofuran extracts were washed successively with a 1% Cysteine / 2.5% NaHCO₃ / 7% NaCl solution and a 2.5% NaHCO₃ / 7% NaCl solution. Methanol (28 g) was charged and the solution concentrated to 28 g. Methanol (28 g) was charged and the product was allowed to crystallize. Methanol (28 g) was charged and the slurry was concentrated to 45 g. Methanol (60 g) was charged and the mixture concentrated to 75 g. The slurry was heated to 60°C for

30 minutes and then cooled to ambient temperature. The solids were isolated by filtration, washed with methanol (2 x 8 gm) and vacuum dried at 50°C to provide 4.42 g of the titled compound. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 2.99 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 5.62 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H) 7.12 - 7.29 (m, 5 H) 7.51 - 7.65 (m, 3 H) 7.72 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H) 9.83 (s, 1 H) 11.39 (s, 1 H). MS (APCI) m/e 470.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

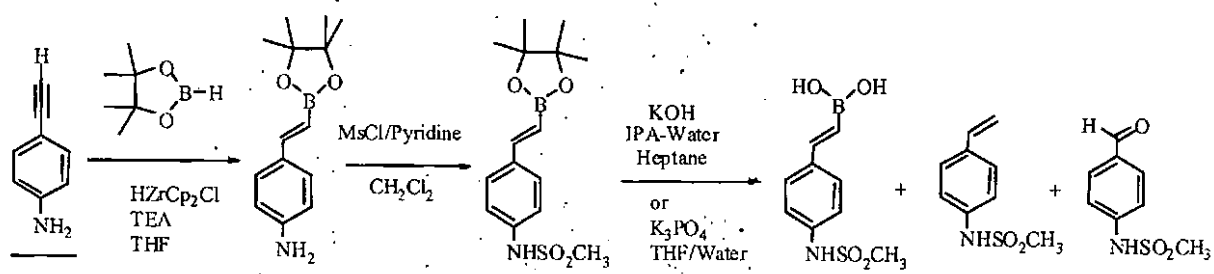
[00114] Example 8. Genotoxic Testing.

[00115] As discussed above, compound I (including salts thereof) is useful as a drug for treating HCV in humans. Thus, it is important that it be so prepared that it is safe for administration to humans. As one skilled in the art would understand, one aspect of drug safety is the minimization of the amount of genotoxic impurities that are associated with the production of a given drug, and, can therefore also be present in the drug product. A couple of well established tests are used to measure the genotoxicity of chemical compounds. One such test is the computer-based Derek analysis, and the other - the Ames test, which is a biological assay that assesses the mutagenic potential of chemical compounds. As can be seen from the results below, the process for preparing compound I (or salt thereof) of this invention (shown in Schemes 3 and 4 below) results in the use and/or formation of fewer genotoxic impurities than the process shown in Schemes 1 and 2 below.

SCHEME 1

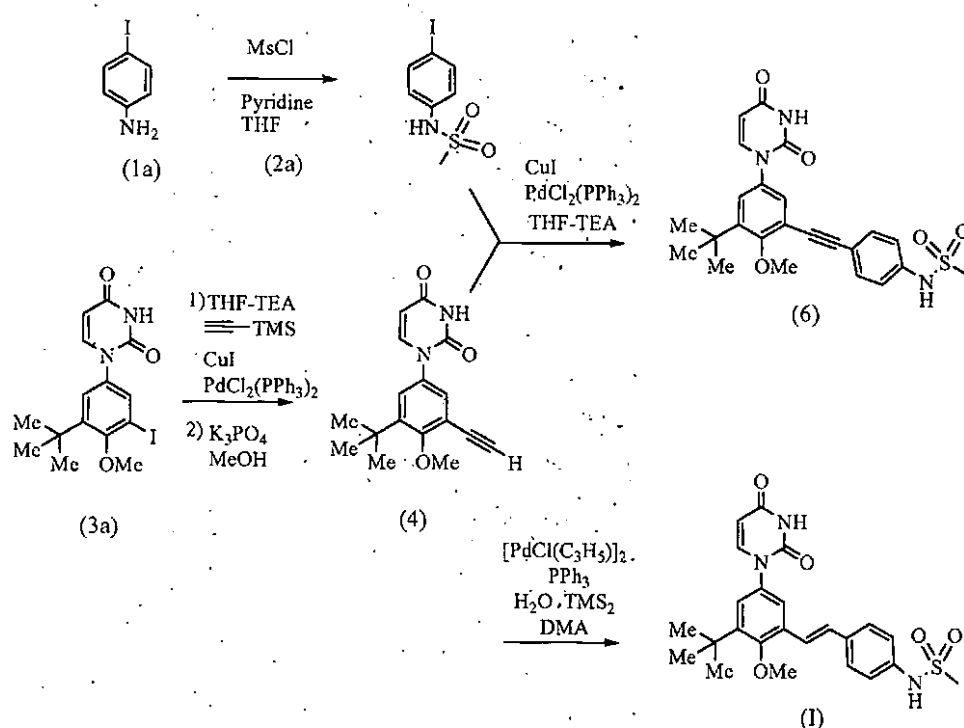


SCHEME 2



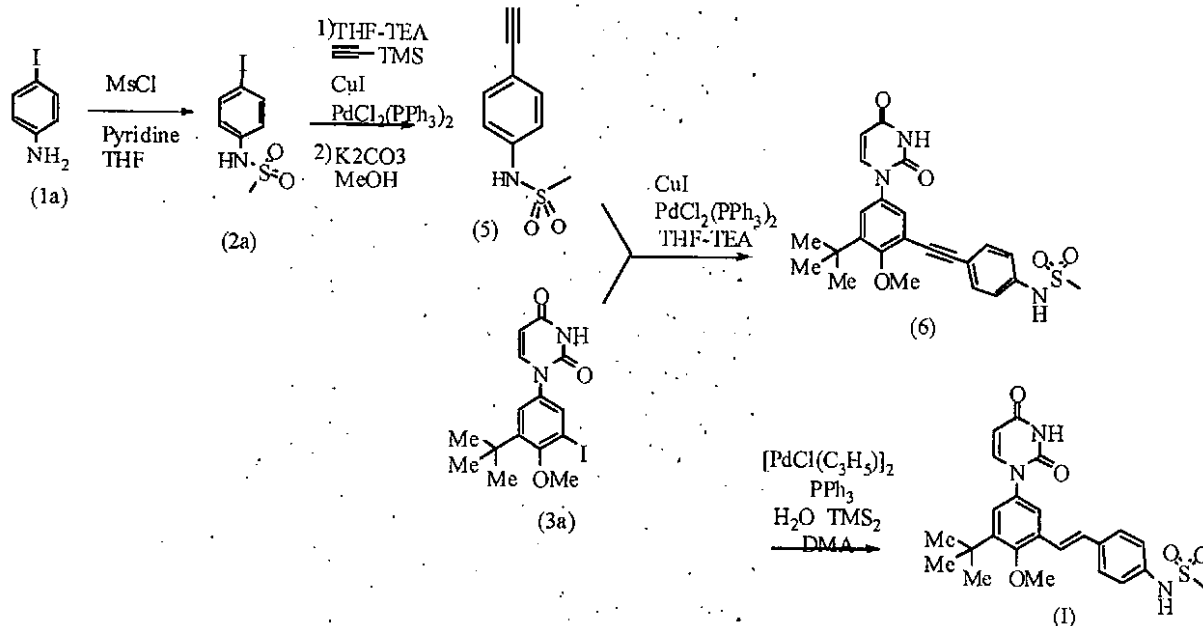
[00116] The five underlined compounds in Scheme 2 are genotoxic based on Derek analysis and Ames test.

SCHEME 3



[00117] Compounds 1a and 2a in Scheme 2 tested negative in Ames test. Compounds 3a, 4, and 6 tested safe in Derek analysis and thus no Ames tests were performed.

SCHEME 4

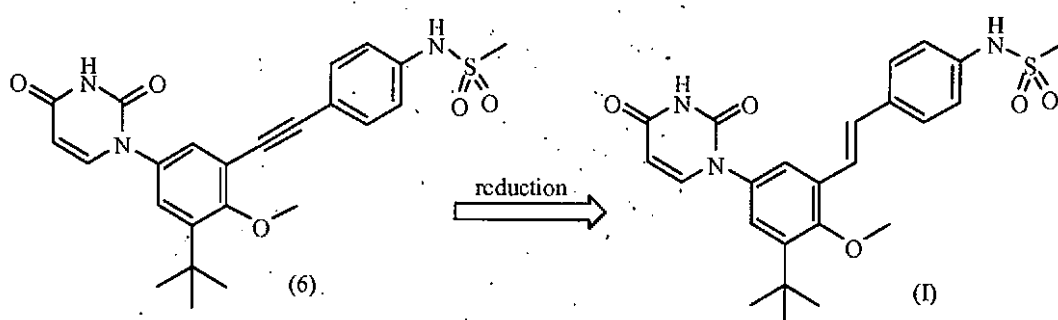


[00118] All references (patent and non-patent) cited above are incorporated by reference into this patent application. The discussion of those references is intended merely to summarize assertions made by their authors. No admission is made that any reference (or a portion of a reference) is relevant prior art (or prior art at all). Applicants reserve the right to challenge the accuracy and pertinence of the cited references.

WE CLAIM:

1. A process for preparing (E)-N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxystyryl)phenyl)methanesulfonamide (compound I) or a salt thereof, wherein the process comprises:

reducing N-(4-((3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (compound 6):



2. The process of claim 1, wherein compound 6 is reduced using silane.

3. The process of claim 2, wherein the silane is selected from the group consisting of triethylsilane, phenylsilane, diphenylsilane, tripropylsilane, triphenylsilane, tribenzylsilane, 1,1,1,3,5,5,5-heptamethyltrisiloxane, tributylsilane, di-tert-butylsilane, dichthyloxysilane, dimethoxysilane, phenyldiethoxyethylsilane, dimethylsilane, halosilane, and tris(trimethylsilyl)silane.

4. The process of claim 1, wherein compound 6 is reduced using disilane.

5. The process of claim 4, wherein the disilane is selected from the group consisting of hexamethyldisilane, hexaphenyldisilane, 1,2-diphenyltetramethyldisilane, 1,2-dimethyl-1,1,2,2-tetraphenyldisilane, 1,1,2,2-tetramethyldisilane, 1,2-diethoxy-1,1,2,2-tetramethyldisilane, 1,2-dimethoxy-1,1,2,2-tetramethyldisilane, and hexamethoxydisilane.

6. The process of any one of claims 1-5, wherein compound 6 is reduced in the presence of catalyst.

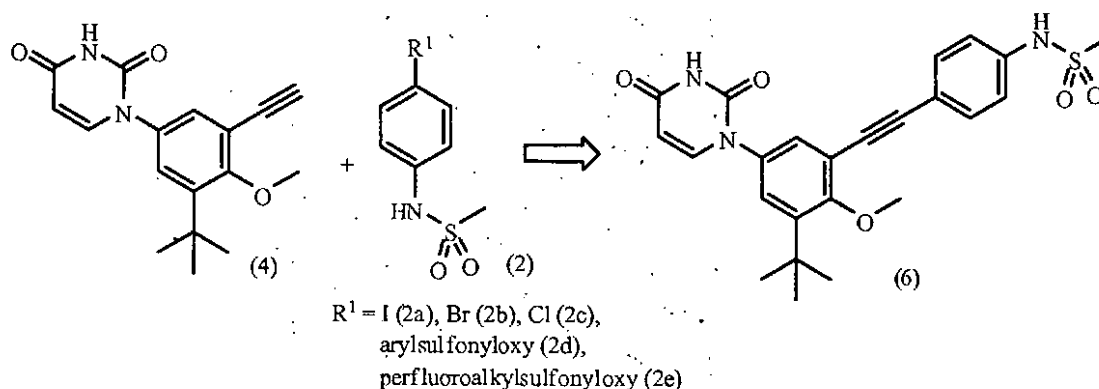
7. The process of claim 6, wherein the catalyst is palladium catalyst.

8. The process of claim 7, wherein the catalyst is selected from the group consisting of tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0), dichlorobis(tri-o-tolylphosphine)palladium (II), palladium (II) acetate, [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), dichloro(dibenzylideneacetone)dipalladium (II), dichlorotris(cyclohexylphosphine)palladium (II), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (II), and chloro(η^3 -allyl)palladium(II) dimer-triphenylphosphine.

9. The process of any one of claims 1-8, wherein compound 6 is reduced in the presence of solvent.

10. The process of claim 9, wherein the solvent is selected from the group consisting of tetrahydrofuran, dimethylformamide, dimethylacetamide, and N-methylpyrrolidone.

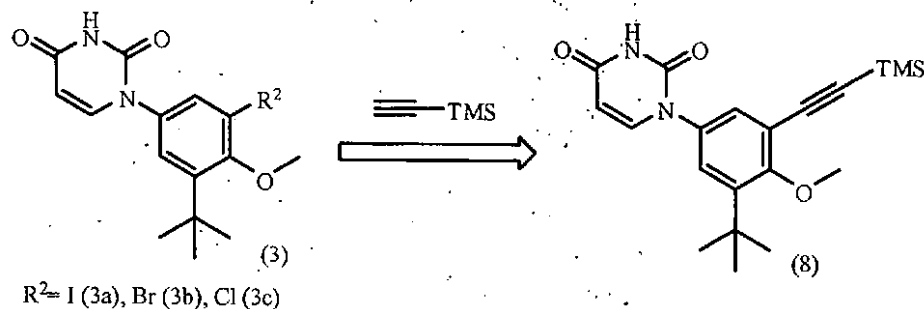
11. The process of any one of claims 1-10, wherein compound 6 is prepared by reacting 1-(3-tert-butyl-5-ethynyl-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 4) with compound 2 selected from the group consisting of N-(4-iodophenyl)methanesulfonamide (compound 2a), N-(4-bromophenyl)methanesulfonamide (compound 2b), N-(4-chlorophenyl)methanesulfonamide (compound 2c), N-(4-[(arylsulfonyl)oxy]phenyl)methanesulfonamide (compound 2d), and N-(4-[(perfluoroalkylsulfonyl)oxy]phenyl)methanesulfonamide (compound 2e):



12. The process of claim 11, wherein compound 4 and compound 2 are reacted in the presence of base.

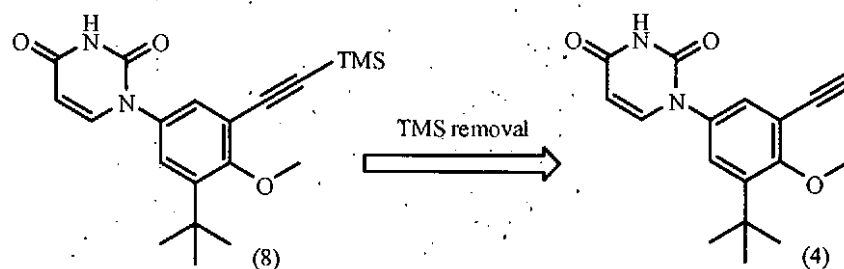
13. The process of any one of claims 11 and 12, wherein compound 4 and compound 2 are reacted in the presence of solvent.

14. The process of any one of claims 11-13, wherein compound 4 is prepared by:
reacting ethynyltrimethylsilane ($\equiv$ TMS) (compound 7) with compound 3 selected from the group consisting of 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 3a), 1-(3-bromo-5-tert-butyl-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 3b), and 1-(3-tert-butyl-5-chloro-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 3c) thus forming 1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 8):

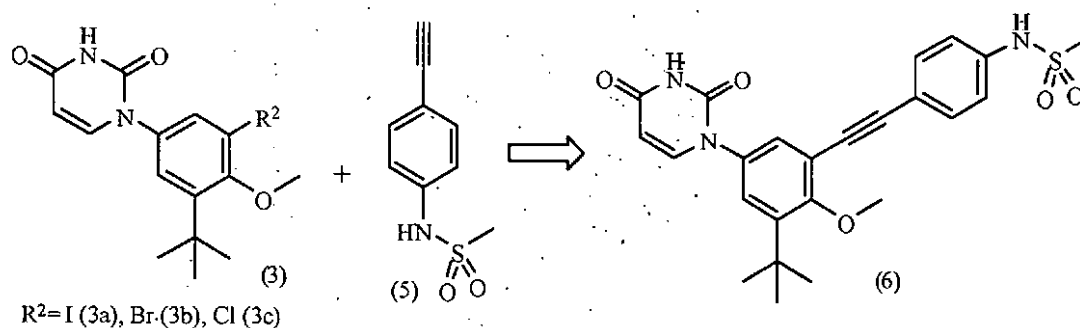


; and

removing the trimethylsilyl (TMS) group from the formed 1-(3-tert-butyl-4-methoxy-5-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 8):

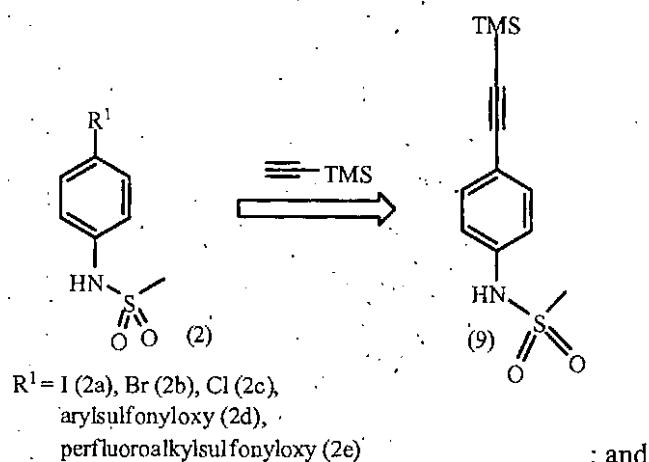


15. The process of any one of claims 1-10, wherein compound 6 is prepared by reacting N-(4-ethynylphenyl)methanesulfonamide (compound 5) with compound 3 selected from the group consisting of 1-(3-tert-butyl-5-iodo-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 3a), 1-(3-bromo-5-tert-butyl-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 3b), and 1-(3-tert-butyl-5-chloro-4-methoxyphenyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (compound 3c) thus forming N-(4-(3-tert-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-2-methoxyphenyl)ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (compound 6):

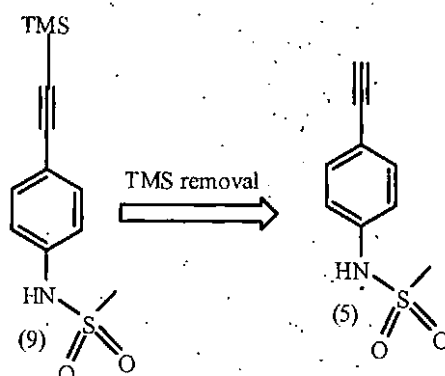


16. The process of claim 15, wherein compound 5 is prepared by:

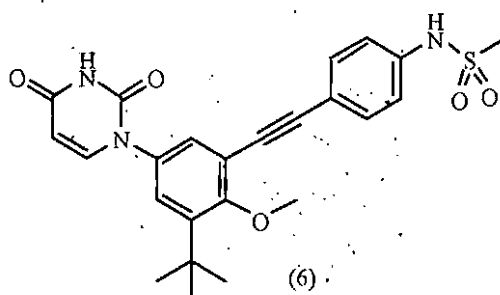
reacting ethynyltrimethylsilane ($\equiv$ -TMS) (compound 7) with compound 2 selected from the group consisting of N-(4-iodophenyl)methanesulfonamide (compound 2a), N-(4-bromophenyl)methanesulfonamide (compound 2b), N-(4-chlorophenyl)methanesulfonamide (compound 2c), N-(4-[(arylsulfonyl)oxy]phenyl)methanesulfonamide (compound 2d), and N-(4-[(perfluoroalkylsulfonyl)oxy]phenyl)methanesulfonamide (compound 2e) thus forming N-(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (compound 9):



removing the trimethylsilyl (TMS) group from the formed N-(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)methanesulfonamide (compound 9):



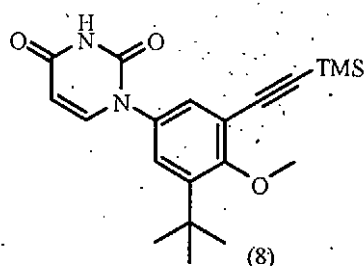
17. A compound or salt thereof, wherein the compound corresponds in structure to the following formula:



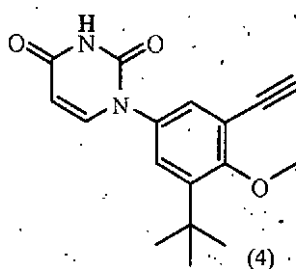
WO 2010/111348

PCT/US2010/028433

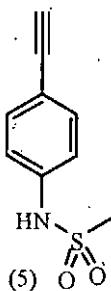
18. A compound or salt thereof, wherein the compound corresponds in structure to the following formula:



19. A compound or salt thereof, wherein the compound corresponds in structure to the following formula:



20. A compound or salt thereof, wherein the compound corresponds in structure to the following formula:



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/028433

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D239/54 C07C311/08 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07C		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MICHELI F ET AL: "Phenylethynyl-pyrrolo[1,2-a]pyrazine: A new potent and selective tool in the mGluR5 antagonists arena" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB LNKD-DOI:10.1016/J.BMCL.2008.02.024, vol. 18, no. 6, 15 March 2008 (2008-03-15), pages 1804-1809, XP025694971 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2008-02-14]. Scheme 1, step c), compound 38	20
A	WO 2007/138242 A1 (ARROW THERAPEUTICS LTD [GB]; LUMLEY JAMES [GB]; SALTER JAMES IAIN [GB]) 6 December 2007 (2007-12-06) claim 1	1-20
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
11 May 2010		31/05/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2010/028433

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2009/039127 A1 (ABBOTT LAB [US]; WAGNER ROLF [US]; TUFANO MICHAEL D [US]; STEWART KENT) 26 March 2009 (2009-03-26) compounds IB-L1-1.1	1-20
A,P	WO 2009/039135 A1 (ABBOTT LAB [US]; DONNER PAMELA L [US]; RANDOLPH JOHN T [US]; KRUEGER A) 26 March 2009 (2009-03-26) compounds IB-L1-1.1	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2010/028433

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007138242	A1	06-12-2007	NONE
WO 2009039127	A1	26-03-2009	AR 070027 A1 10-03-2010 PA 8796201 A1 23-04-2009 PE 07052009 A1 17-07-2009 UY 31344 A1 30-04-2009
WO 2009039135	A1	26-03-2009	US 2009176784 A1 09-07-2009

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2010/028433

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

YASGER, Paul, D.
Abbott Laboratories
100 Abbott Park Road
DEPT. 377/AP6A
Abbott Park, IL 60064-6008
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 31 August 2011 (31.08.2011)	
Applicant's or agent's file reference 9863WO01	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2010/028433	International filing date (day/month/year) 24 March 2010 (24.03.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
E-mail address		
☐ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been added as applicant for US only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Chahine Leila e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

Facsimile No. +41 22 338 89 70

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2010/028433

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

YASGER, Paul, D.
Abbott Laboratories
100 Abbott Park Road
DEPT. 377/AP6A
Abbott Park, IL 60064-6008
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 31 August 2011 (31.08.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9863WO01	
International application No. PCT/US2010/028433	International filing date (day/month/year) 24 March 2010 (24.03.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
E-mail address		
☐ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been added as applicant for US only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Chahine Leila e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---

Facsimile No. +41 22 338 89 70

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/T37VGV9L0

PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIVIRALES

REFERENCIA A SOLICITUDES DE PATENTE RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud de patente invoca prioridad de la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/162.705 (presentada el 24 de marzo, 2009) y la Solicitud Provisional de Patente de los EE.UU. N°: 61/316.713 (presentada el 23 de marzo, 2010). El texto completo de dichas solicitudes se incorpora en esta solicitud de patente a modo de referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] Esta invención está dirigida a: (a) procesos para preparar un compuesto y sales del mismo que, entre otros, son de utilidad para inhibir al virus de la hepatitis C (HCV); (b) intermediarios de utilidad para la preparación del compuesto y las sales; (c) composiciones farmacéuticas que comprenden al compuesto o las sales; y (d) métodos para usar de dichas composiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] La hepatitis C es una enfermedad viral transportada por sangre, infecciosa, que es causada por un virus hepatotrópico denominado HCV. Hasta la fecha se conocen al menos seis genotipos de HCV diferentes (con diversos subtipos en cada genotipo). En América del Norte, predomina el genotipo de HCV 1a, seguido por los genotipos de HCV 1b, 2a, 2b y 3a. En los EE.UU., los genotipos de HCV 1, 2 y 3 son los más comunes, donde un 80% aproximadamente de los pacientes con hepatitis C son del genotipo de HCV 1. En Europa, es predominante el genotipo de HCV 1b, seguido por los genotipos de HCV 2a, 2b, 2c y 3a. Los genotipos de HCV 4 y 5 se observan casi exclusivamente en África. Según se describirá más adelante, el genotipo de HCV del paciente es clínicamente importante en la determinación de la respuesta

potencial del paciente a la terapia y la duración necesaria de dicha terapia.

[0004] Una infección por HCV puede causar una inflamación hepática (hepatitis) que a menudo es asintomática, pero la hepatitis crónica resultante puede conducir a una cirrosis hepática (cicatrización fibrótica del hígado), cáncer de hígado y/o insuficiencia hepática. La Organización Mundial de la Salud estima que en todo el mundo hay aproximadamente 170 millones de personas con infección crónica por HCV, y cada año son infectadas entre aproximadamente tres y aproximadamente cuatro millones de personas. De acuerdo con los Centros de Control y Prevención de Enfermedades, en los EE.UU. hay aproximadamente cuatro millones de personas infectadas con HCV. Es común la coinfección con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH) y los índices de infección con HCV entre las poblaciones VIH positivas son mayores.

[0005] Existe una pequeña probabilidad de depurar el virus de forma espontánea, pero sin tratamiento esto no se observa en la mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica. Las indicaciones para tratamiento típicamente incluyen una infección por HCV confirmada y pruebas de funcionamiento hepático anormal persistente. Para tratar la hepatitis C se usan primariamente dos regímenes de tratamiento: una monoterapia (con un agente de interferón – ya sea un interferón “convencional” o un interferón tratado con PEG de acción más prolongada) y una terapia combinada (con un agente de interferón y ribavirina). Se cree que el interferón, que es inyectado en el torrente sanguíneo, funciona reforzando la respuesta inmune al HCV; y la ribavirina, que es administrada por vía oral, funciona impidiendo la replicación del HCV. La ribavirina sola no suprime eficazmente los niveles de HCV, pero una combinación de interferón/ribavirina es más eficaz que el interferón solamente. Típicamente, la hepatitis C es tratada con

una combinación de alfa-interferón tratado con PEG y ribavirina por un período de 24 ó 48 semanas, según el genotipo del HCV.

[0006] La meta del tratamiento es una respuesta viral sostenida, lo que significa que el HCV no sea detectable en sangre una vez completada la terapia. Después del tratamiento con una combinación de alfa-interferón tratado con PEG y ribavirina, se observan índices de cura sostenida (respuesta viral sostenida) de aproximadamente un 75% o mejores en las personas con los genotipos de HCV 2 y 3 en 24 semanas de tratamiento, de aproximadamente 50% en las que tienen un genotipo de HCV 1 con 48 semanas de tratamiento y de aproximadamente 65% en las que tienen un genotipo de HCV 4 con 48 semanas de tratamiento.

[0007] El tratamiento puede ser físicamente demandante, en particular para los que tienen antecedentes de abuso de drogas o alcohol, porque tanto el interferón como la ribavirina tienen numerosos efectos secundarios. Los efectos secundarios asociados con interferón más comunes incluyen síntomas tipo gripe, fatiga extrema, náuseas, pérdida del apetito, problemas de tiroides, azúcar en sangre elevada, pérdida del cabello y reacciones de la piel en el sitio de la inyección. Los posibles efectos secundarios severos asociados con el interferón incluyen psicosis (por ejemplo, comportamiento suicida), problemas cardíacos (por ejemplo, ataque cardíaco, presión sanguínea baja), otros daños de órganos internos, problemas sanguíneos (por ejemplo, recuentos sanguíneos caen a valores peligrosamente bajos) y una enfermedad autoinmune nueva o existente que empeora (por ejemplo, artritis reumatoide). Los efectos secundarios asociados con ribavirina incluyen anemia, fatiga, irritabilidad, irritación o rash cutáneo, congestión nasal, sinusitis y tos. La ribavirina también puede causar defectos de nacimiento, de modo que debe evitarse la procreación tanto en

mujeres como hombres durante el tratamiento y por seis meses después de finalizado el mismo.

[0008] Algunos pacientes no completan el tratamiento debido a los severos efectos secundarios descritos previamente; otros pacientes (no respondedores) continúan con niveles detectables de HCV a pesar del tratamiento; y aún otros pacientes (de recaídas repetidas) "depuran" el virus durante la terapia, pero el virus vuelve un tiempo después de haber completado el régimen de tratamiento. Por consiguiente, persiste la necesidad de composiciones y métodos de tratamiento alternativos (usados ya sea en combinación o en lugar de un agente de interferón y/o ribavirina) para aliviar los síntomas de hepatitis C, y proporcionar así un alivio parcial o completo. Esta invención provee procesos para preparar dicho compuesto -- (E)-N-(4-(3-ter-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metansulfonamida) (compuesto I) -- y sales del mismo.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

[0009] Esta invención está dirigida a un proceso para preparar (E)-N-(4-(3-ter-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metansulfonamida (compuesto I) o una sal de la misma, en donde dicho proceso comprende reducir el compuesto N-(4-((3-ter-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi- fenil)etiril)fenil)metansulfonamida (compuesto 6).

[0010] Esta invención también está dirigida a un compuesto I, y una sal de la misma, preparado mediante el proceso anterior.

[0011] Esta invención también está dirigida a un proceso para preparar el compuesto 6.

[0012] Esta invención también está dirigida a un compuesto 6.

[0013] Esta invención también está dirigida a diversos intermediarios útiles para preparar el compuesto 6 así como a procesos para preparar tales intermediarios.

[0014] Esta invención también está dirigida a composiciones (incluyendo composiciones farmacéuticas) que comprenden al compuesto I o una sal del mismo, preparadas mediante los procesos anteriores. De manera opcional, las composiciones pueden comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0015] Esta invención también está dirigida a métodos para usar las composiciones anteriores, por ejemplo, para inhibir la replicación de un virus a ácido ribonucleico (ARN) (incluyendo el HCV) o para tratar una enfermedad que se pueda tratar inhibiendo la ARN polimerasa del HCV (incluyendo hepatitis C).

[0016] A partir de la lectura de la presente solicitud los versados en el arte podrán vislumbrar otros beneficios de la invención de los solicitantes.

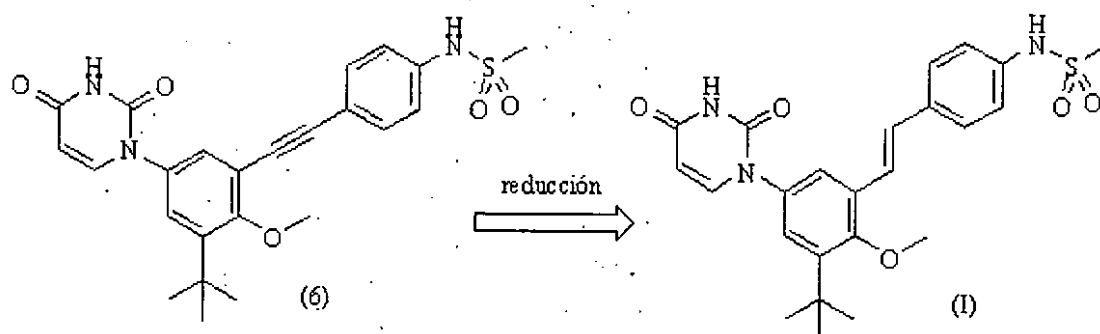
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0017] Esta descripción detallada está destinada únicamente a hacer conocer a otros expertos en la técnica la invención de los Solicitantes, sus principios y su aplicación práctica, a fin de que otros expertos en la técnica puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas del modo que resulte más adecuado para los requerimientos de cada uso en particular. Esta descripción y sus ejemplos específicos tienen carácter únicamente ilustrativo. Por lo tanto, la presente invención no se limita a las realizaciones que se describen en esta solicitud de patente y puede ser modificada de diversas maneras.

A. Proceso para preparar (E)-N-(4-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1

(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metansulfonamida (compuesto I).

[0018] Como se ha establecido, esta invención tiene como objeto, en parte, un proceso para preparar (E)-N-(4-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metansulfonamida (compuesto I) o una sal de la misma. El proceso comprende reducir N-(4-((3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)fenil)metansulfonamida (compuesto 6):



[0019] La preparación del compuesto de partida 6 se describe a continuación.

[0020] El compuesto 6 se reduce usando un agente de reducción.

[0021] En algunas formas de realización, el agente de reducción es una fuente de hidrógeno.

[0022] En algunas formas de realización, el agente de reducción es silano. Los silanos adecuados incluyen, por ejemplo, trietilsilano, fenilsilano, difenilsilano, tripropilsilano, trifenilsilano, tribencilsilano, 1,1,1,3,5,5,5-heptametiltrisiloxano, tributilsilano, di-tert-butilsilano, dietiloxisilano, dimetoxisilano, fenildietoxietilsilano, dimetilsilano, halosilano, y tris(trimetilsilil)silano. En algunas formas de realización, el silano es trietilsilano. En otras formas de realización, el silano es fenilsilano. En aun otras formas de realización, el silano es difenilsilano. En aun otras formas de realización, el silano es tripropilsilano. En aun otras formas de realización, el silano es trifenilsilano. En aun otras formas de realización, el silano es tribencilsilano. En aun otras formas de realización, el silano es 1,1,1,3,5,5,5-heptametiltrisiloxano. En

otras formas de realización, el silano es tributilsilano. En aun otras formas de realización, el silano es di-tert-butilsilano. En aun otras formas de realización, el silano es dietiloxisilano. En aun otras formas de realización, el silano es dimetoxisilano. En aun otras formas de realización, el silano es fenildietoxietilsilano. En aun otras formas de realización, el silano es dimetilsilano. En aun otras formas de realización, el silano es halosilano. En aun otras formas de realización, el silano es tris(trimetilsilil)silano.

[0023] En algunas formas de realización, el agente de reducción es disilano. Los disilanos adecuados incluyen, por ejemplo, hexametildisilano, hexafenildisilano, 1,2-difeniltetrametildisilano, 1,2-dimetil-1,1,2,2-tetra-fenildisilano, 1,1,2,2-tetrametildisilano, 1,2-dietoxi-1,1,2,2-tetrametildisilano, 1,2-dimetoxi-1,1,2,2-tetrametildisilano, y hexametoxidisilano. En algunas formas de realización, el disilano es hexametildisilano. En otras formas de realización, el disilano es hexafenildisilano. En aun otras formas de realización, el disilano es 1,2-difeniltetrametildisilano. En aun otras formas de realización, el disilano es 1,2-dimetil-1,1,2,2-tetrafenildisilano. En otras formas de realización, el disilano es 1,1,2,2-tetrametildisilano. En aun otras formas de realización, el disilano es 1,2-dietoxi-1,1,2,2-tetrametildisilano. En aun otras formas de realización, el disilano es 1,2-dimetoxi-1,1,2,2-tetrametildisilano. En aun otras formas de realización, el disilano es hexametoxidisilano.

[0024] El compuesto 6 típicamente se reduce en presencia de un catalizador. En algunas formas de realización, el catalizador es un catalizador de metal de transición. En algunas de dichas formas de realización, el catalizador es un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), diclorobis(tri-o-tolilfosfin)paladio (II),

acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II), diclorotris(ciclohexilfosfin)paladio (II), diclorobis(trifenil-fosfin)paladio (II), y dímero cloro(η^3 -alil)paladio(II) -trifenilfosfina. En algunas formas de realización, el catalizador es tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0). En otras formas de realización, el catalizador es diclorobis(tri-o-tolilfosfin)paladio (II). En otras formas de realización, el catalizador es acetato de paladio (II). En otras formas de realización, el catalizador es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen] dicloropaladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). En aun otras formas de realización, el catalizador es dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II). En otras formas de realización, el catalizador es diclorotris(ciclohexilfosfin)paladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador es diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador es dímero cloro(η^3 -alil)paladio(II) -trifenilfosfina.

[0025] En algunas formas de realización, el compuesto 6 se reduce en presencia de un solvente. Los solventes adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, y N-metil- pirrolidona. En algunas formas de realización, el solvente es tetrahidrofurano. En algunas de dichas formas de realización, el solvente es dimetilformamida. En aun otras formas de realización, el solvente es dimetilacetamida. En aun otras formas de realización, el solvente es N-metilpirrolidona.

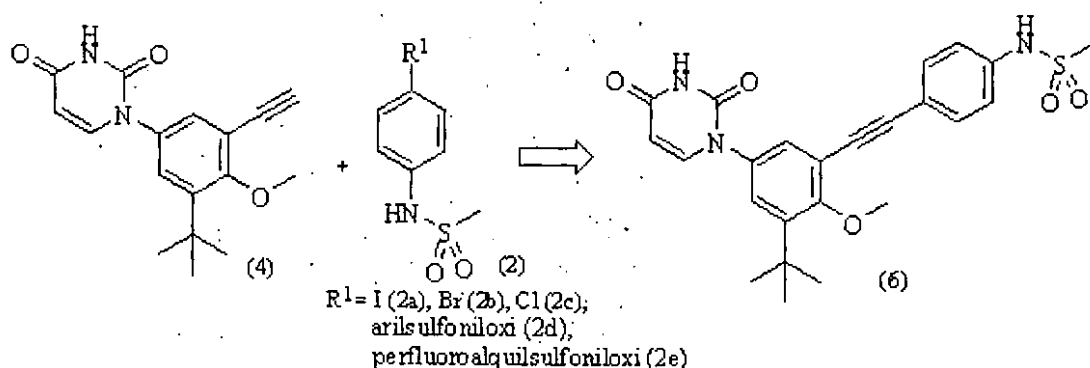
[0026] En algunas formas de realización, el compuesto 6 se reduce a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 130 °C. En algunas de dichas formas de realización, la temperatura es entre

aproximadamente 65 °C y aproximadamente 85 °C.

[0027] En algunas formas de realización, el compuesto 6 se reduce en una atmósfera inerte. En algunas de dichas formas de realización, la atmósfera inerte es nitrógeno. En algunas otras de dichas formas de realización, la atmósfera inerte es argón.

B. Proceso para preparar N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metansulfonamida (compuesto 6).

[0028] En algunas formas de realización, el compuesto 6 se prepara haciendo reaccionar 1-(3-*tert*-butil-5-etnil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 4) con el compuesto 2 seleccionado entre el grupo que consiste en N-(4-yodofenil)metansulfonamida (compuesto 2a), N-(4-bromofenil)metansulfonamida (compuesto 2b), N-(4-clorofenil)metansulfonamida (compuesto 2c), N-(4-[(arilsulfonyl)oxi]fenil)metansulfonamida (compuesto 2d), y N-(4-[(perfluoroalquilsulfonyl)oxi]fenil)metansulfonamida (compuesto 2e) de la siguiente manera:



[0029] Las preparaciones de los compuestos de partida 2 y 4 se detallan a continuación.

[0030] En algunas formas de realización, el compuesto 4 y el compuesto 2 se hacen reaccionar en una reacción de Sonogashira.

[0031] En algunas formas de realización, el compuesto 4 y el compuesto 2 se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II), y diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II). En algunas formas de realización, el catalizador de paladio es tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0). En otras formas de realización, el catalizador de paladio es diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II). En otras formas de realización, el catalizador de paladio es acetato de paladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador de paladio es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). En aun otras formas de realización, el catalizador de paladio es dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II). En otras formas de realización, el catalizador de paladio es diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II).

[0032] En algunas formas de realización, el compuesto 4 y el compuesto 2 se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de cobre (además del catalizador de paladio). Los catalizadores de cobre adecuados incluyen, por ejemplo, óxido de cobre (I) y sales halogenuro de cobre (I). Las sales halogenuro de cobre (I) adecuadas incluyen, por ejemplo, ioduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), ioduro de cobre (I) dimetilsulfuro, y cloruro de cobre (I). En algunas formas de realización, el catalizador de cobre es óxido de cobre (I). En otras formas de realización, el catalizador de cobre es ioduro de cobre (I). En otras formas de realización, el catalizador de cobre es bromuro de cobre (I). En aun

otras formas de realización, el catalizador de cobre es ioduro de cobre (I) dimetilsulfuro. En aun otras formas de realización, el catalizador de cobre es cloruro de cobre (I).

[0033] En algunas formas de realización, el compuesto 4 y el compuesto 2 se hacen reaccionar en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio, carbonato de cesio, y carbonato de potasio. En algunas formas de realización, la base es trietilamina. En otras formas de realización, la base es diisopropiletilamina. En aun otras formas de realización, la base es carbonato de sodio. En aun otras formas de realización, la base es carbonato de cesio. En aun otras formas de realización, la base es carbonato de potasio.

[0034] En algunas formas de realización, el compuesto 4 y el compuesto 2 se hacen reaccionar en presencia de un solvente. Los solventes adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, y tolueno. En algunas formas de realización, el solvente es tetrahidrofurano. En otras formas de realización, el solvente es dimetilformamida. En otras formas de realización, el solvente es dimetoxietano. En otras formas de realización, el solvente es dimetilacetamida. En aun otras formas de realización, el solvente es N-metilpirrolidona. En aun otras formas de realización, el solvente es tolueno.

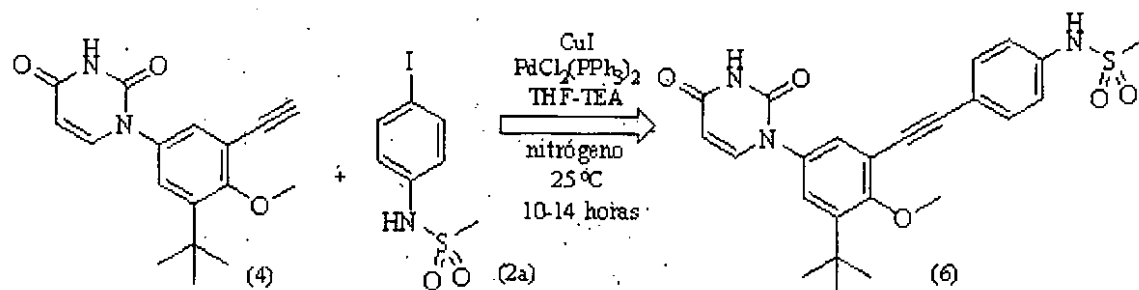
[0035] En algunas formas de realización, el compuesto 4 y el compuesto 2 se hacen reaccionar en una atmósfera inerte. En algunas de dichas formas de realización, la atmósfera inerte es nitrógeno. En algunas otras de dichas formas de realización, la atmósfera inerte es argón.

[0036] En algunas formas de realización, el compuesto 4 y el compuesto 2

se hacen reaccionar a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 130 °C. En algunas de dichas formas de realización, la temperatura es entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C.

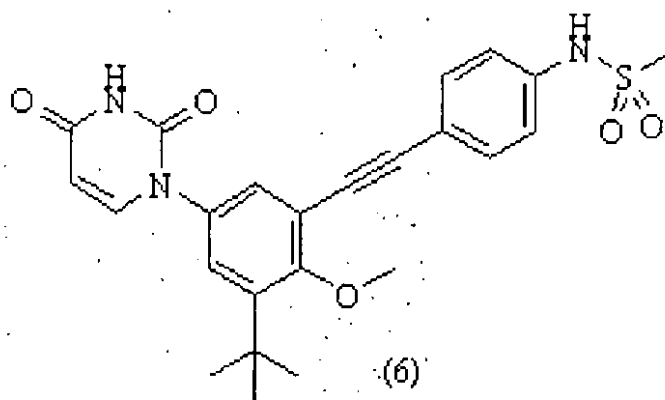
[0037] En algunas formas de realización, el compuesto **2** es el compuesto **2a**. En otras formas de realización, el compuesto **2** es el compuesto **2b**. En aun otras formas de realización, el compuesto **2** es el compuesto **2c**. En aun otras formas de realización, el compuesto **2** es el compuesto **2d**. En algunas de dichas formas de realización, arilo es fenilo en el compuesto **2d**. En algunas otras de dichas formas de realización, arilo es naftilo en el compuesto **2d**. En aun otras formas de realización, el compuesto **2** es el compuesto **2e**. En algunas de dichas formas de realización, perfluoroalquilo es perfluoro-C₁-C₆-alquilo en el compuesto **2e**.

[0038] En algunas formas de realización, el compuesto **4** y el compuesto **2** se hacen reaccionar de la siguiente manera:



C. N-(4-((3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metansulfonamida (compuesto 6).

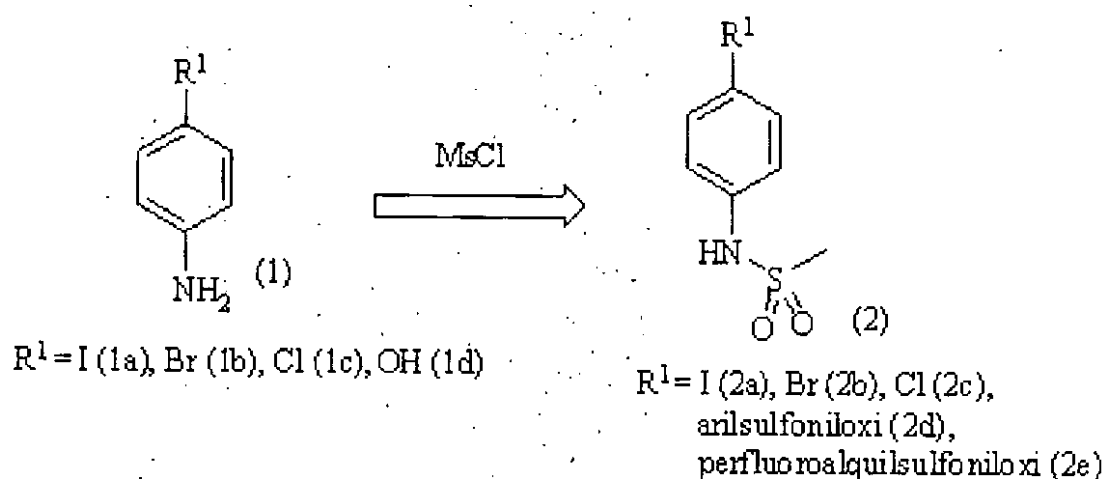
[0039] Esta invención tiene como objeto, en parte, N-(4-((3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metansulfonamida (compuesto **6**) o una sal de la misma:



D. Preparación del compuesto 2.

[0040] Como se ha descrito, el compuesto 2 se selecciona entre el grupo que consiste en N-(4-yodofenil)metansulfonamida (compuesto 2a), N-(4-bromofenil)metansulfonamida (compuesto 2b), N-(4-clorofenil)metansulfonamida (compuesto 2c), N-(4-[(arilsulfonil)oxi]fenil)metanesulfonamida (compuesto 2d), y N-(4-[(perfluoroalquilsulfonil)oxi]fenil)metansulfonamida (compuesto 2e). Los Solicitantes consideran que el compuesto 2 está disponible comercialmente. También puede ser preparado por un especialista en la materia sin realizar una experimentación excesiva.

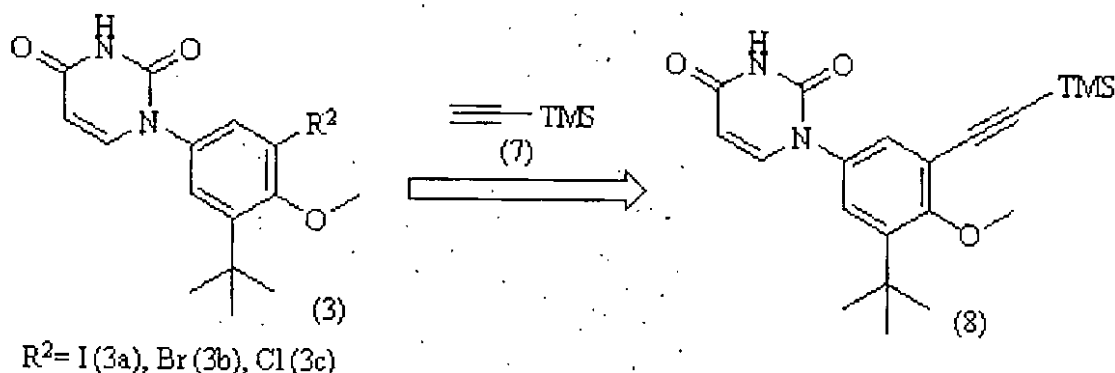
[0041] En algunas formas de realización, el compuesto 2 se prepara haciendo reaccionar cloruro de metansulfonilo (MsCl) con el compuesto 1 seleccionado entre el grupo que consiste en 4-yodoanilina (compuesto 1a), 4-bromoanilina (compuesto 1b), 4-cloroanilina (compuesto 1c), y 4-hidroxianilina (compuesto 1d). En el caso del compuesto 1d, la formación consecutiva del compuesto 2d (R^1 = arilsufoniloxi) y el compuesto 2e (R^1 = perfluoroalquilsulfoniloxi) puede lograrse, por ejemplo, por sulfonilación del compuesto 1d con aril-SO₂Cl o perfluoroalquil-SO₂Cl, respectivamente:



[0042] Los Solicitantes consideran que el compuesto 1 está disponible comercialmente. También puede ser preparado por un especialista en la materia sin realizar una experimentación excesiva.

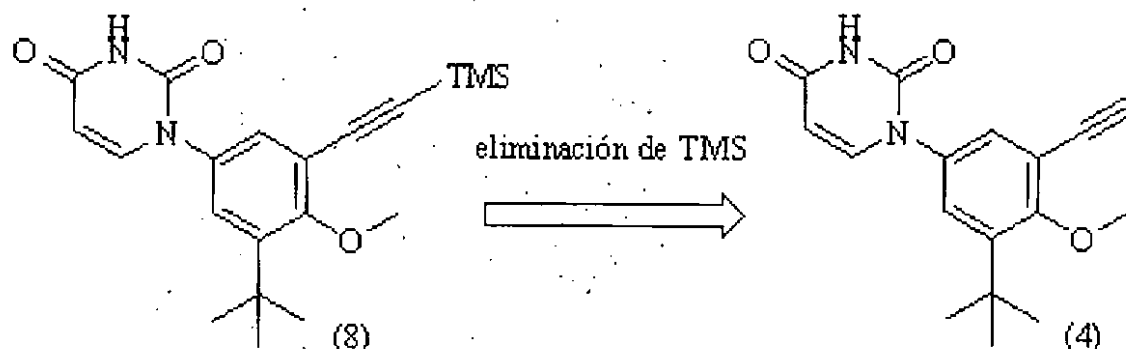
E. Preparación de 1-(3-tert-butil-5-etinil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 4).

[0043] En algunas formas de realización, el compuesto 4 se prepara haciendo reaccionar etiniltrimetilsilano ($\equiv\text{TMS}$) (compuesto 7) con el compuesto 3 seleccionado entre el grupo que consiste en 1-(3-tert-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3a), 1-(3-bromo-5-tert-butil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3b), y 1-(3-tert-butil-5-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3c) formando así 1-(3-tert-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etinil)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 8):



y luego

eliminando el grupo trimetilsililo (TMS) de la 1-(3-tert-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etnil)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona formada (compuesto **8**):



[0044] La preparación del compuesto **3** se describe a continuación. El compuesto **7** puede adquirirse de una fuente comercial o puede ser preparado por un especialista en la materia.

[0045] En algunas formas de realización, el compuesto **3** y el compuesto **7** se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II), y diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II). En algunas formas de realización, el catalizador de paladio es tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0). En otras formas de realización, el catalizador de paladio es diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II). En otras formas de realización, el catalizador de paladio es acetato de paladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador de paladio es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). En aun otras

formas de realización, el catalizador de paladio es dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II). En otras formas de realización, el catalizador de paladio es diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II).

[0046] En algunas formas de realización, el compuesto 3 y el compuesto 7 se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de cobre (además del catalizador de paladio). Los catalizadores de cobre adecuados incluyen, por ejemplo, óxido de cobre (I) y sales halogenuro de cobre (I). Las sales halogenuro de cobre (I) adecuadas incluyen, por ejemplo, ioduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), ioduro de cobre (I) dimetilsulfuro, y cloruro de cobre (I). En algunas formas de realización, el catalizador de cobre es óxido de cobre (I). En otras formas de realización, el catalizador de cobre es ioduro de cobre (I). En otras formas de realización, el catalizador de cobre es bromuro de cobre (I). En aun otras formas de realización, el catalizador de cobre es ioduro de cobre (I) dimetilsulfuro. En aun otras formas de realización, el catalizador de cobre es cloruro de cobre (I).

[0047] En algunas formas de realización, el compuesto 3 y el compuesto 7 se hacen reaccionar en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio, carbonato de cesio, y carbonato de potasio. En algunas formas de realización, la base es trietilamina. En algunas otras de dichas formas de realización, la base es diisopropiletilamina. En otras formas de realización, la base es carbonato de sodio. En aun otras formas de realización, la base es carbonato de cesio. En otras formas de realización, la base es carbonato de potasio.

[0048] En algunas formas de realización, el compuesto 3 y el compuesto 7 se hacen reaccionar en presencia de un solvente. Los solventes adecuados

incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, y tolueno. En algunas formas de realización, el solvente es tetrahidrofurano. En otras formas de realización, el solvente es dimetilformamida. En aun otras formas de realización, el solvente es dimetoxietano. En aun otras formas de realización, el solvente es N-metilpirrolidona. En aun otras formas de realización, el solvente es dimetilacetamida. En otras formas de realización, el solvente es tolueno.

[0049] En algunas formas de realización, el compuesto **3** y el compuesto **7** se hacen reaccionar en una atmósfera inerte. En algunas de dichas formas de realización, la atmósfera inerte es nitrógeno. En algunas otras de dichas formas de realización, la atmósfera inerte es argón.

[0050] En algunas formas de realización, el compuesto **3** y el compuesto **7** se hacen reaccionar a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 130 °C. En algunas de dichas formas de realización, la temperatura es entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C. En algunas otras de dichas formas de realización, la temperatura es entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C. En aun otras formas de realización, la temperatura es entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 50 °C.

[0051] En algunas formas de realización, el compuesto **3** es el compuesto **3a**. En algunas otras formas de realización, el compuesto **3** es el compuesto **3b**. En aun otras formas de realización, el compuesto **3** es el compuesto **3c**.

[0052] En algunas formas de realización, el grupo TMS se elimina haciendo reaccionar el compuesto **8** con una base. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, fosfato de potasio tribásico, carbonato de potasio, metóxido de potasio,

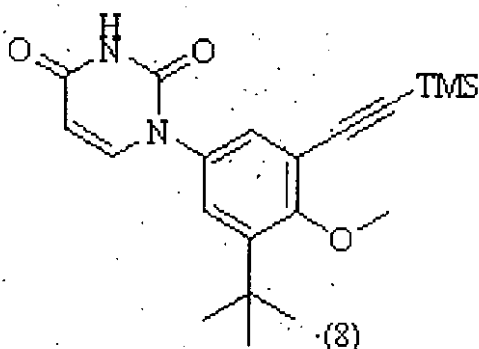
hidróxido de potasio, carbonato de sodio, y metóxido de sodio. En algunas formas de realización, la base es fosfato de potasio tribásico. En otras formas de realización, la base es carbonato de potasio. En aun otras formas de realización, la base es metóxido de potasio. En otras formas de realización, la base es hidróxido de potasio. En aun otras formas de realización, la base es carbonato de sodio. En otras formas de realización, la base es metóxido de sodio.

[0053] En algunas formas de realización, el grupo TMS se elimina haciendo reaccionar el compuesto 8 con una fuente de fluoruro. Las fuentes de fluoruro adecuadas incluyen, por ejemplo, fluoruro de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de piridinio, y fluoruro de trietilamonio. En algunas formas de realización, la fuente de fluoruro es fluoruro de potasio. En otras formas de realización, la fuente de fluoruro es fluoruro de tetrabutifamonio. En aun otras formas de realización, la fuente de fluoruro es fluoruro de piridinio. En otras formas de realización, la fuente de fluoruro es fluoruro de trietilamonio.

[0054] En algunas formas de realización, la eliminación del grupo TMS se lleva a cabo en presencia de un solvente. Los solventes adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, N-metil- pirrolidona, metanol, etanol, y isopropanol. En algunas formas de realización, el solvente es tetrahidrofurano. En otras formas de realización, el solvente es dimetilformamida. En otras formas de realización, el solvente es dimetoxietano. En aun otras formas de realización, el solvente es N-metilpirrolidona. En aun otras formas de realización, el solvente es metanol. En aun otras formas de realización, el solvente es etanol. En otras formas de realización, el solvente es isopropanol.

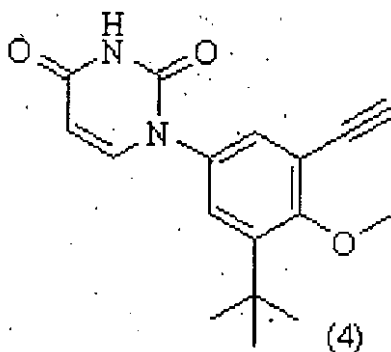
F. 1-(3-tert-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etnil)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 8).

[0055] Esta invención tiene como objeto, en parte, 1-(3-tert-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etnil)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 8) o una sal de la misma:



G. 1-(3-tert-butil-5-etnil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 4).

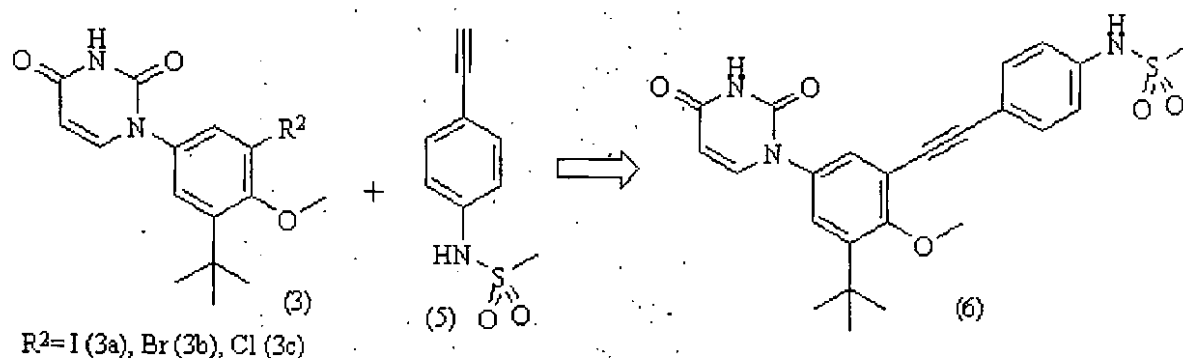
[0056] Esta invención tiene como objeto, en parte, 1-(3-tert-butil-5-etnil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 4) o una sal de la misma:



H. Proceso alternativo para preparar N-(4-((3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metansulfonamida (compuesto 6).

[0057] En algunas formas de realización, el compuesto 6 se prepara haciendo reaccionar N-(4-etnilfenil)metansulfonamida (compuesto 5) con el compuesto 3 seleccionado entre el grupo que consiste en 1-(3-tert-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3a), 1-(3-bromo-5-tert-butil-4-

metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto **3b**), y 1-(3-tert-butil-5-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto **3c**) formando así N-(4-((3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)fenil)metansulfonamida (compuesto **6**):



[0058] Las preparaciones del compuesto **3** y el compuesto **5** se detallan a continuación:

[0059] En algunas formas de realización, el compuesto **3** y el compuesto **5** se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II), y diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II). En algunas formas de realización, el catalizador de paladio es tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0). En otras formas de realización, el catalizador de paladio es diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II). En otras formas de realización, el catalizador de paladio es acetato de paladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador de paladio es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). En aun otras

formas de realización, el catalizador de paladio es dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II). En otras formas de realización, el catalizador de paladio es diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II).

[0060] En algunas formas de realización, el compuesto 3 y el compuesto 5 se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de cobre (además del catalizador de paladio). Los catalizadores de cobre adecuados incluyen, por ejemplo, óxido de cobre (I) y sales halogenuro de cobre (I). Las sales halogenuro de cobre (I) adecuadas incluyen, por ejemplo, ioduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), ioduro de cobre (I) dimetilsulfuro, y cloruro de cobre (I). En algunas formas de realización, el catalizador de cobre es óxido de cobre (I). En otras formas de realización, el catalizador de cobre es ioduro de cobre (I). En otras formas de realización, el catalizador de cobre es bromuro de cobre (I). En aun otras formas de realización, el catalizador de cobre es ioduro de cobre (I) dimetilsulfuro. En aun otras formas de realización, el catalizador de cobre es cloruro de cobre (I).

[0061] En algunas formas de realización, el compuesto 3 y el compuesto 5 se hacen reaccionar en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio, carbonato de cesio, y carbonato de potasio. En algunas formas de realización, la base es trietilamina. En otras formas de realización, la base es diisopropiletilamina. En aun otras formas de realización, la base es carbonato de sodio. En aun otras formas de realización, la base es carbonato de cesio. En otras formas de realización, la base es carbonato de potasio.

[0062] En algunas formas de realización, el compuesto 3 y el compuesto 5 se hacen reaccionar en presencia de un solvente. Los solventes adecuados

incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, y tolueno. En algunas formas de realización, el solvente es tetrahidrofurano. En otras formas de realización, el solvente es dimetilformamida. En aun otras formas de realización, el solvente es dimetoxietano. En aun otras formas de realización, el solvente es N-metilpirrolidona. En aun otras formas de realización, el solvente es dimetilacetamida. En otras formas de realización, el solvente es tolueno.

[0063] En algunas formas de realización, el compuesto 3 y el compuesto 5 se hacen reaccionar en una atmósfera inerte. En algunas de dichas formas de realización, la atmósfera inerte es nitrógeno. En algunas otras de dichas formas de realización, la atmósfera inerte es argón.

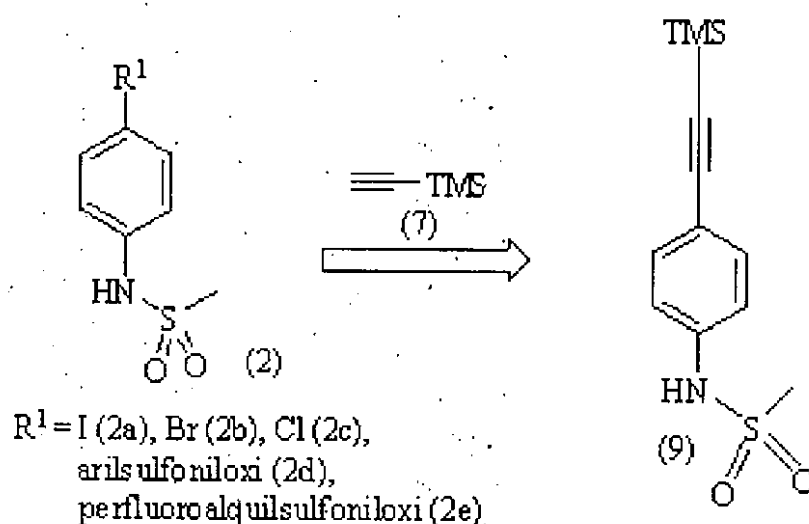
[0064] En algunas formas de realización, el compuesto 3 es el compuesto 3a. En algunas otras formas de realización, el compuesto 3 es el compuesto 3b. En aun otras formas de realización, el compuesto 3 es el compuesto 3c.

I. Preparación del compuesto 3.

[0065] La preparación del compuesto 3 se describe en el Ejemplo 1 más adelante así como también en la Solicitud Internacional de Patente Nro. PCT/US08/76576.

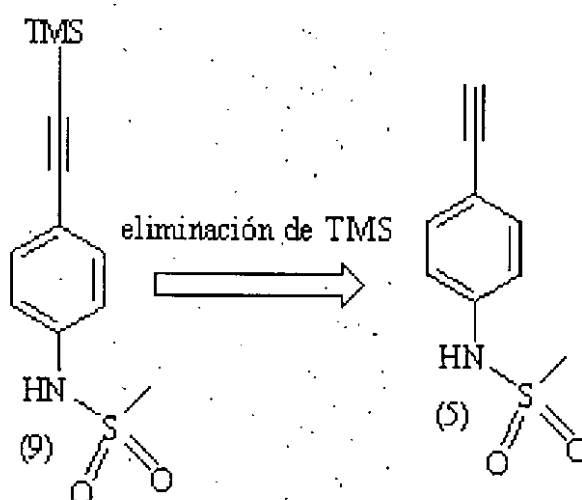
J. Preparación de N-(4-etinilfenil)metansulfonamida (compuesto 5).

[0066] En algunas formas de realización, N-(4-etinilfenil)metansulfonamida (compuesto 5) se prepara haciendo reaccionar etiniltrimetilsilano ($\equiv$ -TMS) (compuesto 7) con el compuesto 2 formando así N-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)metansulfonamida (compuesto 9):



y luego

eliminando el grupo trimetilsililo (TMS) de la N-(4-((trimetilsilil)etnil)fenil)metansulfonamida formada (compuesto 9):



[0067] La preparación del compuesto 2 se ha descrito en la presente. El compuesto 7 está disponible comercialmente, o, de manera alternativa, puede ser preparado por un especialista en la materia.

[0068] En algunas formas de realización, el compuesto 2 y el compuesto 7 se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de paladio. Los catalizadores de paladio adecuados incluyen, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II), y diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II). En algunas formas de realización, el catalizador de paladio es tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0). En otras formas de realización, el catalizador de paladio es diclorobis(tri-o-tolilfosfin)paladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador de paladio es acetato de paladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador de paladio es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador de paladio es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0). En aun otras formas de realización, el catalizador de paladio es dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II). En aun otras formas de realización, el catalizador de paladio es diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II).

[0069] En algunas formas de realización, el compuesto 2 y el compuesto 7 se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de cobre (además del catalizador de paladio). Los catalizadores de cobre adecuados incluyen, por ejemplo, óxido de cobre (I) y sales halogenuro de cobre (I). Las sales halogenuro de cobre (I) adecuadas incluyen, por ejemplo, ioduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), ioduro de cobre (I) dimetilsulfuro, y cloruro de cobre (I). En algunas formas de realización, el catalizador de cobre es óxido de cobre (I). En otras formas de realización, el catalizador de cobre es ioduro de cobre (I). En otras formas de realización, el catalizador de cobre es bromuro de cobre (I). En aun otras formas de realización, el catalizador de cobre es ioduro de cobre (I) dimetilsulfuro. En aun otras formas de realización, el catalizador de cobre es cloruro de cobre (I).

[0070] En algunas formas de realización, el compuesto 2 y el compuesto 7

se hacen reaccionar en presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de sodio, carbonato de cesio, y carbonato de potasio. En algunas formas de realización, la base es trietilamina. En otras formas de realización, la base es diisopropiletilamina. En aun otras formas de realización, la base es carbonato de sodio. En aun otras formas de realización, la base es carbonato de cesio. En aun otras formas de realización, la base es carbonato de potasio.

[0071] En algunas formas de realización, el compuesto 2 y el compuesto 7 se hacen reaccionar en presencia de un solvente. Los solventes adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, N-metilpirrolidona, dimetilacetamida, y tolueno. En algunas formas de realización, el solvente es tetrahidrofurano. En otras formas de realización, el solvente es dimetilformamida. En aun otras formas de realización, el solvente es dimetoxietano. En aun otras formas de realización, el solvente es N-metilpirrolidona. En aun otras formas de realización, el solvente es dimetilacetamida. En otras formas de realización, el solvente es tolueno.

[0072] En algunas formas de realización, el compuesto 2 y el compuesto 7 se hacen reaccionar en una atmósfera inerte. En algunas de dichas formas de realización, la atmósfera inerte es nitrógeno. En algunas otras de dichas formas de realización, la atmósfera inerte es argón.

[0073] En algunas formas de realización, el compuesto 2 y el compuesto 7 se hacen reaccionar a una temperatura de entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 130 °C. En algunas de dichas formas de realización, la temperatura es entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 50 °C. En algunas otras de dichas formas de realización, la temperatura es entre

aproximadamente 20 °C y aproximadamente 30 °C. En aun otras formas de realización, la temperatura es entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 50 °C.

[0074] En algunas formas de realización, el compuesto **2** es el compuesto **2a**. En algunas otras formas de realización, el compuesto **2** es el compuesto **2b**. En aun otras formas de realización, el compuesto **2** es el compuesto **2c**. En aun otras formas de realización, el compuesto **2** es el compuesto **2d**. En algunas de dichas formas de realización, arilo es fenilo en el compuesto **2d**. En algunas otras de dichas formas de realización, arilo es naftilo en el compuesto **2d**. En aun otras formas de realización, el compuesto **2** es el compuesto **2e**. En algunas de dichas formas de realización, perfluoroalquilo es perfluoro-C₁-C₆-alquilo en el compuesto **2e**.

[0075] En algunas formas de realización, el grupo TMS se elimina haciendo reaccionar el compuesto **9** con una base. Las bases adecuadas, incluyen, por ejemplo, fosfato de potasio tribásico, carbonato de potasio, metóxido de potasio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, y metóxido de sodio. En algunas formas de realización, la base es fosfato de potasio tribásico. En otras formas de realización, la base es carbonato de potasio. En aun otras formas de realización, la base es metóxido de potasio. En otras formas de realización, la base es hidróxido de potasio. En aun otras formas de realización, la base es carbonato de sodio. En otras formas de realización, la base es metóxido de sodio.

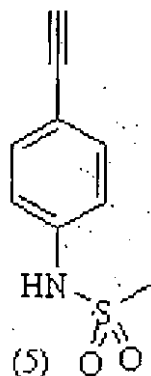
[0076] En algunas formas de realización, el grupo TMS se elimina haciendo reaccionar el compuesto **9** con una fuente de fluoruro. Las fuentes de fluoruro adecuadas incluyen, por ejemplo, fluoruro de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de piridinio, y fluoruro de trietilamonio. En algunas formas de realización,

la fuente de fluoruro es fluoruro de potasio. En otras formas de realización, la fuente de fluoruro es fluoruro de tetrabutilamonio. En aun otras formas de realización, la fuente de fluoruro es fluoruro de piridinio. En otras formas de realización, la fuente de fluoruro es fluoruro de trietilamonio.

[0077] En algunas formas de realización, la eliminación del grupo TMS se lleva a cabo en presencia de un solvente. Los solventes adecuados incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetoxietano, N-metil- pirrolidona, metanol, etanol, y isopropanol. En algunas formas de realización, el solvente es tetrahidrofurano. En otras formas de realización, el solvente es dimetilformamida. En otras formas de realización, el solvente es dimetoxietano. En aun otras formas de realización, el solvente es N-metilpirrolidona. En aun otras formas de realización, el solvente es metanol. En aun otras formas de realización, el solvente es etanol. En otras formas de realización, el solvente es isopropanol.

K. N-(4-etinilfenil)metansulfonamida (compuesto 5).

[0078] Esta invención también tiene como objeto, en parte, N-(4-etinilfenil)metansulfonamida (compuesto 5) o una sal de la misma:



L. Composiciones.

[0079] Se puede usar (E)-N-(4-(3-ter-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metansulfonamida. (compuesto I), y sus sales,

preparada mediante los procesos anteriores en la preparación de las composiciones. Estas composiciones también comprenden típicamente uno o más transportadores, adyuvantes y/o vehículos (denominados "excipientes") farmacéuticamente aceptables convencionales.

[0080] Se prefieren las composiciones para una administración oral, y en particular las formas de dosificación sólidas. Tales formas de dosificación sólidas pueden incluir cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos o sales se combinan comúnmente con uno o más excipientes. Si se administran *per os*, los compuestos o las sales se pueden mezclar, por ejemplo, con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres celulósicos de ácidos alcanoicos, alquilésteres de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y luego se pueden encapsular o conformar en tabletas para una administración conveniente. Dichas cápsulas o tabletas pueden contener una formulación de liberación controlada, que se puede proveer, por ejemplo, en una dispersión del compuesto o la sal en hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores, tales como citrato de sodio, carbonato o bicarbonato de magnesio o calcio. Las tabletas y píldoras se pueden preparar además con recubrimientos entéricos.

[0081] La dosis diaria total preferida de un compuesto o de la sal (administrada en dosis individuales o divididas) comprende típicamente entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg, más preferentemente entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 30 mg/kg y aún más

preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 mg/kg (es decir, mg del compuesto o sal por kg de peso corporal). Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de los mismos para conformar la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto o de la sal se repetirá una pluralidad de veces. Típicamente, se pueden usar múltiples dosis por día para incrementar la dosis diaria total, si así se deseara.

[0082] Los factores que afectan el régimen de dosificación preferido incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y condición del paciente; la severidad de la condición patológica; la severidad de la condición patológica; consideraciones farmacológicas, tal como la actividad, eficacia, farmacocinética y perfiles toxicológicos del compuesto o la sal particular que se usó; si se utiliza un sistema de suministro de drogas; y la droga combinada específica. Por consiguiente, el régimen de dosificación que se emplea realmente puede variar ampliamente y por ello puede derivar del régimen de dosificación preferido indicado con anterioridad.

M. Métodos de uso.

[0083] Esta invención también está dirigida, en parte, a un método para inhibir la replicación de un virus a ARN. El método comprende exponer el virus a una composición de la invención. En algunas realizaciones, la replicación del virus a ARN es inhibida *in vitro*. Típicamente, la replicación del virus a ARN es inhibida *in vivo*. En algunas realizaciones, el virus a ARN cuya replicación está siendo inhibida es un virus a ARN de cadena simple, orientada en el sentido del marco de lectura. En algunas de dichas realizaciones, el virus a ARN cuya replicación está siendo inhibida es un virus de la familia *Flaviviridae*. En algunas de dichas realizaciones, el virus a ARN cuya replicación está siendo inhibida es HCV.

[0084] Esta invención también está dirigida, en parte, a un método para inhibir la ARN polimerasa de HCV. El método comprende exponer la polimerasa a un compuesto, sal y/o a una composición de la invención. En algunas realizaciones, la actividad de la ARN polimerasa de HCV es inhibida *in vitro*. Típicamente, la actividad de la ARN polimerasa de HCV es inhibida *in vivo*.

[0085] El término "inhibir" significa reducir el nivel de replicación del virus a ARN/actividad HCV polimerasa ya sea *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, si una composición de la invención reduce el nivel de replicación del virus a ARN en al menos un 10% aproximadamente en comparación con el nivel de replicación del virus a ARN antes de exponer el virus a la composición, entonces la composición inhibe la replicación del virus a ARN. En algunas realizaciones, la composición puede inhibir la replicación del virus a ARN en al menos 20% aproximadamente, al menos 30% aproximadamente, al menos 40% aproximadamente, al menos 50%, aproximadamente, al menos 60% aproximadamente, al menos 70% aproximadamente, al menos 80% aproximadamente, al menos 90% aproximadamente o al menos 95% aproximadamente.

[0086] Esta invención también está dirigida, en parte, a un método para tratar una enfermedad se puede ser tratada mediante la inhibición de la ARN polimerasa de HCV. Por consiguiente, esta invención también está dirigida, en parte, a un método para tratar la hepatitis C en un animal que necesita dicho tratamiento. Estos métodos comprenden administrarle al animal un compuesto, una sal y/o una composición de la invención. En algunas realizaciones, al animal se le administra una cantidad del compuesto (o sal del mismo). El término "tratar" significa mejorar, suprimir, erradicar, prevenir, reducir el riesgo y/o retardar el comienzo de la enfermedad que está siendo tratada. Los solicitantes pretenden

específicamente que el término "tratar" abarca la administración de las composiciones de la invención a un paciente negativo para HCV que es candidato para un trasplante de órganos. Los métodos de tratamiento son particularmente adecuados para su uso con humanos, pero se pueden usar con otros animales, en particular mamíferos. Una "cantidad eficaz para uso terapéutico" o una "cantidad eficaz" es una cantidad que permita alcanzar la meta de tratamiento de la condición de interés.

[0087] En algunas formas de realización, los métodos comprenden una terapia combinada, en donde un compuesto, una sal y/o una composición de la invención se co-administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tal como, por ejemplo, otro agente terapéutico usado para tratar la hepatitis C (por ejemplo, interferón o una combinación de interferón/ribavirina, o un inhibidor del HCV tal como, por ejemplo, un inhibidor de una polimerasa del HCV o un inhibidor de una proteasa del HCV). El compuesto, las sales y/o las composiciones de esta invención también se pueden coadministrar con agentes distintos de los agentes terapéuticos usados para tratar la hepatitis C (por ejemplo, agentes anti-HIV). En estas realizaciones de coadministración, el compuesto, las sales y/o composiciones de la invención y los agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse de una manera sustancialmente simultánea (por ejemplo, o dentro de aproximadamente 5 minutos entre sí), de manera sucesiva o ambas. Se contempla que dichas terapias combinadas pueden incluir la administración de un agente terapéutico múltiples veces entre las administraciones de los mismos. El tiempo entre la administración de cada agente puede comprender desde unos pocos segundos (o menos) a varias horas o días y dependerá, por ejemplo, de las propiedades de cada composición y principio activo (por ejemplo, potencia,

solubilidad, biodisponibilidad, vida media y perfil cinético), así como de la condición del paciente.

[0088] Esta invención también está dirigida, en parte, al uso del compuesto, sales y/o composiciones de la invención y, opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales para preparar un medicamento.

[0089] En algunas realizaciones, el medicamento es para una coadministración con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0090] En algunas realizaciones, el medicamento es para inhibir la replicación de un virus a ARN.

[0091] En algunas realizaciones, el medicamento es para la hepatitis C.

[0092] Esta invención también está dirigida, en parte, a una o más composiciones de la invención, y, opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso como un medicamento. En algunas realizaciones, el medicamento es para inhibir la replicación de un virus a ARN. En otras realizaciones, el medicamento es para la hepatitis C.

EJEMPLOS

[0093] Los siguientes ejemplos son sólo ilustrativos, y no limitan esta descripción de ninguna manera.

[0094] **Ejemplo 1.** Preparación de 1-(3-*tert*-Butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

[0095] **Parte A.** Preparación de 2-*tert*-butil-4,6-diiodofenol.

[0096] Se disolvió 2-*tert*-butilfenol (99,95g, 665,36mmol) en 1250mL de metanol y se convirtió al fenóxido correspondiente con 31,96g (799,0mmol, 1,2equiv.) de hidróxido de sodio agitando el pélet de hidróxido de sodio a temperatura ambiente, y luego enfriando la mezcla de reacción en un baño de

hielo/sal. Se agregaron ioduro de sodio (299,34g, 1997,07mmol, 3,0equiv.) y blanqueador 8,3% (1265,83g, 1411,39mmol, 2,1equiv.) a la solución de reacción fría en cuatro porciones iguales, agregándose la blanqueador manteniendo la mezcla de reacción a $<0^{\circ}\text{C}$. Se agregaron 500mL de solución de tiosulfato de sodio 20% (p/p) durante un período de 18 minutos, en el que la temperatura aumentó desde $-0,6^{\circ}\text{C}$ hasta $2,5^{\circ}\text{C}$. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente 3 agregando 197,5mL de HCl concentrado durante un periodo de 97min en el que la temperatura de reacción aumentó de $1,2^{\circ}\text{C}$ a $4,1^{\circ}\text{C}$. La suspensión resultante se filtró, y la almohadilla húmeda se lavó con ~ 2L de agua. La almohadilla húmeda se dejó en el embudo Buchner bajo vacío durante la noche (aproximadamente 15h) para dar 289,33g (rendimiento ajustado por potencia= 254,61g) del producto del título.

[0097] **Parte B.** Preparación de 1-*tert*-butil-3,5-diiodo-2-metoxibenceno.

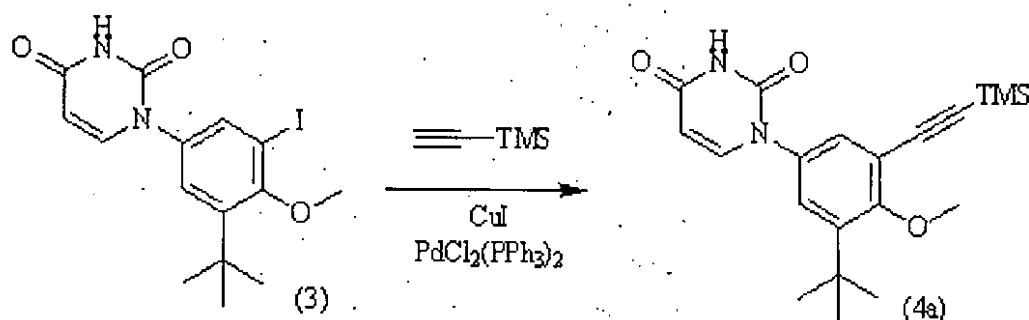
[0098] El producto de la **Parte A** (93% assay, 21,6g, 50mmol) se disolvió en 140mL de acetona. Se agregó yoduro de metilo (4,2mL, 67,5mmol, 1,35equiv.), seguido por hidróxido de sodio acuoso 50% (5,0g, 62,5mmol, 1,25equiv.). La reacción se agitó durante la noche, luego se concentró hasta aproximadamente 50-60mL. Se agregaron 80mL de heptanos seguidos por 50mL de agua, y las capas se agitaron y se separaron, y la capa acuosa se extrajo con 20mL de heptanos. Las capas orgánicas se combinaron y se lavó dos veces con 50mL de NaCl acuoso 10% para dar 91,1g de una solución en heptano, que contenía 19,1g del compuesto del título.

[0099] **Parte C.** Preparación de 1-(3-*tert*-Butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

[00100] Se cargó uracilo (33,3g, 297mmol, 1,2equiv.), K_3PO_4 (106g,

500mmol, 2,1equiv.), CuI (4,6g, 24,2mmol, 0,1equiv.), y *N*-(2-cianofenil)picolinamida (6,4g, 28,7mmol, 0,12equiv.) en un recipiente y se sometió a atmósfera inerte con argón. El solvente 1-*tert*-butil-3,5-diiodo-2-metoxibenceno se cambió a MeCN, se disolvió en 1L de DMSO, se roció con argón y se agregó a los sólidos. La reacción se calentó a 60°C durante 16h. Luego de enfriar, la reacción se diluyó con 2L de EtOAc y se lavó con 2,6L de agua (se extrajo con 3 x 1L de EtOAc). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 1L de (CuOAc)₂ 0,25M, luego 2 x 830mL de NH₄Cl 15%, luego 800mL de salmuera. La capa orgánica luego se concentró y se disolvió en 1L de heptano, luego se trituró con heptano:iPrOAc 85:15 (v/v) en reflujo durante 4h. Luego de enfriar, el producto se recogió mediante filtración y se lavó con otros 330mL de heptanos:EtOAc 85:15 v/v para dar, después del secado, 66,9g (70% de rendimiento) del producto como un sólido blanco.

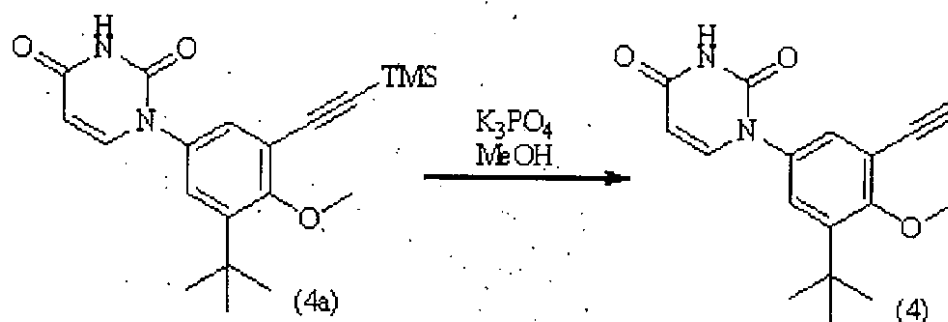
[00101] **Ejemplo 2.** Preparación de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etinil)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



[00102] En un recipiente con condensador, se cargó en forma sucesiva 1-(3-*tert*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3) (30 g; 75 mmol), yoduro de cobre (I) (0,086 g; 0,450 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,158 g; 0,225 mmol), luego se cargó una solución previamente purgada con nitrógeno de tetrahidrofurano (60 ml) y trietilamina (55,4 ml; 397 mmol). La mezcla

se agitó a 25°C durante 15 minutos. A la solución se agregó por goteo etiniltrimetilsilano (8,83 g; 90 mmol) y la solución se mezcló a 25°C durante 15 minutos antes de ajustar la temperatura a 45°C durante 18,5 horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (230mL). La mezcla de reacción se lavó dos veces con *L*-Cisteína 1% / solución de bicarbonato 5% seguido por bicarbonato de sodio 5% y luego una solución de cloruro de sodio 15%. La capa orgánica se trató con carbón activado y se concentró bajo presión reducida. El acetato de etilo residual se disolvió con heptano y se concentró bajo presión reducida hasta un volumen apropiado. La suspensión en heptano se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se enfrió a 25°C durante 12 horas. Los sólidos se filtraron y se lavó con heptano y se secó mediante filtración al vacío para dar 25 gramos del compuesto del título **4a**. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 2,8, 1H), 5,83 (d, *J* = 7,9, 1H), 4,13 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,29 (s, 9H). MS (APCI) *m/z* 371,2 (M+H)⁺.

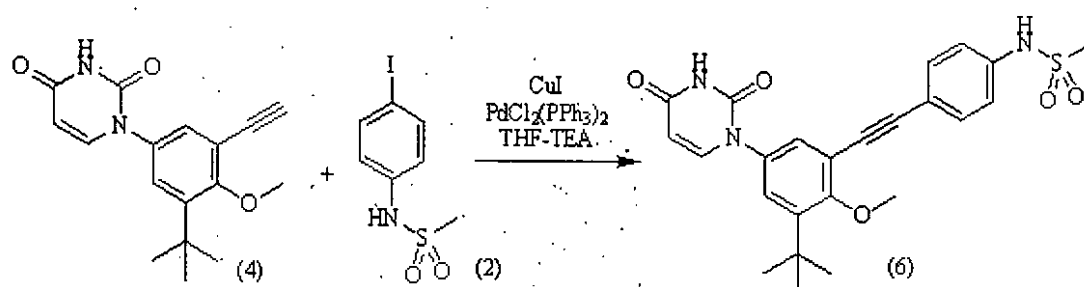
[00103] **Ejemplo 3.** Preparación de 1-(3-*tert*-butil-5-etinil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4 (1H,3H)-diona.



[00104] En un recipiente se cargó el Ejemplo **4a** (11 g; 29,7 mmol) y Metanol (60 ml). A la mezcla se agregó una solución acuosa de fosfato de potasio tribásico 19% (30 ml), luego la temperatura se ajustó a 45°C y se mezcló durante 3 horas.

La reacción temperatura se enfrió a 35°C y se agregó una solución de ácido acético 13% (69 ml) a la mezcla por goteo. La suspensión se mezcló a 55 °C durante 90 minutos, se enfrió a 25 °C, y se agitó durante 12 horas. Los sólidos se filtraron, se lavó con agua, y se secó para dar 8,78 gramos del compuesto del título 4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s ancho, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,7, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,9, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,7, 1H), 5,80 (d, *J* = 7,9, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,41 (s, 1H), 1,38 (s, 9H). MS (APCI) *m/z* 299,2(M+H)⁺.

[00105] **Ejemplo 4.** Preparación de N-(4-((3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metansulfonamida.

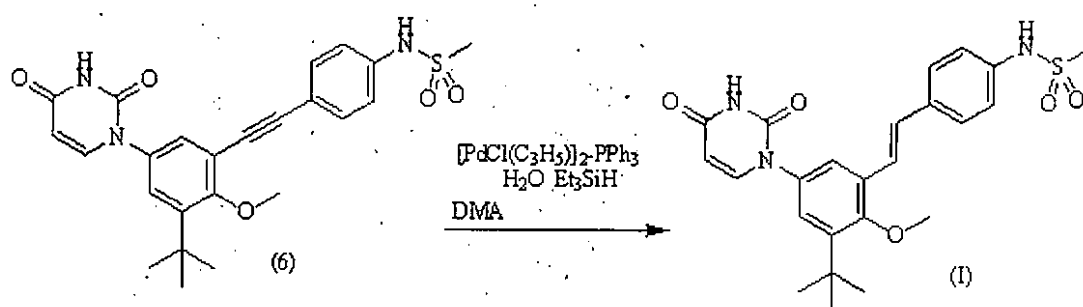


[00106] En un recipiente se agregó 1-(3-*tert*-butil-5-etnil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (4) (6,0 g; 20,11 mmol) y N-(4-yodofenil)metansulfonamida (2) (6,0 g; 20,11 mmol). A esto se agregó cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,141 g; 0,201 mmol) y cloruro de cobre (I) (0,077 g; 0,402 mmol). Se cargó una solución de tetrahidrofurano (60 ml) y trietilamina (17,8 ml; 121 mmol) previamente purgada con nitrógeno. La reacción se agitó durante la noche a 25°C.

[00107] Aislación de los sólidos: El solvente de la mezcla de reacción se cambió a metanol y la suspensión resultante se filtró. Los sólidos se lavaron con metanol y luego se resuspendió en aproximadamente 7,5 mL de metanol por gramo de sólido. Se calentó a reflujo, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y

se lavó con metanol para dar el compuesto del título **6**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,40 (s ancho, 1H), 10,08 (s ancho, 1H), 7,71 (d, $J = 7,8$, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 2,6$, 1H), 7,31– 7,21 (m, 3H), 5,63 (d, $J = 7,8$, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (APCI) m/z 468,2 ($M+H$) $^+$

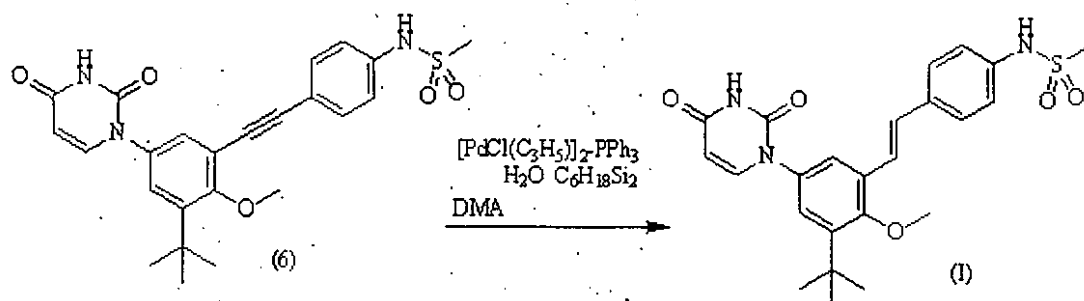
[00108] **Ejemplo 5.** Preparación de (E)-N-(4-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metansulfonamida.



[00109] En un recipiente se agregó en forma sucesiva N-(4-((3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etiril)fenil)metansulfonamida (**6**) (20 g; 42,60 mmol); cloruro de alilpaladio(II) (0,39 g; 1,06 mmol); trifenilfosfina (1,12 g; 4,26 mmol) y una solución de dimetilacetamida (80 ml) / agua (2,3 ml) previamente purgada con nitrógeno. La solución se calentó a 70 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción luego se agregó trietilsilano (7,42 g; 63,90 mmol) durante 3 horas. La mezcla se agitó durante 12 horas a 70 °C. La reacción se enfrió a 23 °C, luego se diluyó con tetrahidrofurano (180 ml) y se lavó en forma sucesiva con una solución de Cisteína 1% / NaHCO_3 2,5% / NaCl 7% y una solución de NaHCO_3 2,5% / NaCl 7%. La capa orgánica se trató con carbón activado y el material filtrado se concentró y el solvente se cambió a metanol. La suspensión se mezcló a 62 °C durante 60 minutos, se enfrió hasta los 25 °C, se mezcló durante 2 horas, se filtró, y se lavó con metanol para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) $\square$ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,99 (s, 3 H) 3,76 (s, 3

H) 5,62 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 7,12 - 7,29 (m, 5 H) 7,51 - 7,65 (m, 3 H) 7,72 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 9,83 (s, 1 H) 11,39 (s, 1 H) MS (APCI) m/z 470,1 (M+H)⁺.

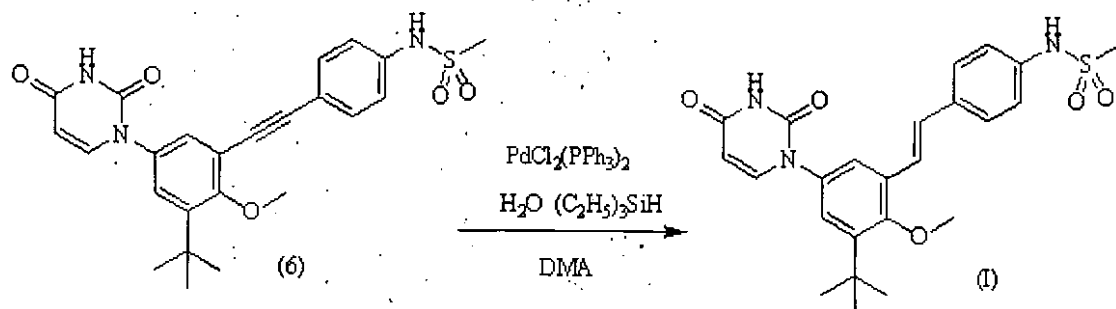
[00110] **Ejemplo 6.** Preparación de (E)-N-(4-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metansulfonamida.



[00111] En un recipiente se agregó cloruro de alilpaladio(II) (0,98 g; 2,67 mmol) y trifenilfosfina (2,8 g; 10,69 mmol). Se colocó al vacío y se purgó con nitrógeno. Se agregó dimetilacetamida (50 ml) (burbujeada con nitrógeno) y la solución se mezcló a temperatura ambiente durante 2hs. Se disolvió N-(4-((3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)fenil)metansulfonamida (6) (50 g; 107 mmol) en 100mL de dimetilacetamida burbujeada con nitrógeno en un recipiente separado. Se tornó inerte con nitrógeno luego de la disolución. La solución de catalizador se transfirió al segundo recipiente que contenía el sustrato (6). Luego se agregaron agua (5 ml) y 1,1,1,2,2,2-hexametildisilano (16,1 mL; 160 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a 81 °C durante un total de 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con 500 ml de THF y 500 ml de una solución de NaCl 7%, $NaHCO_3$ 2,5% y cisteína 1%. La mezcla neutralizada se agitó durante 1 hora y se filtró para eliminar las partículas. El material filtrado se separó. La capa acuosa se extrajo con 250mL de THF y las capas orgánicas combinadas se lavaron nuevamente con 250 ml de una solución de NaCl 7%,

NaHCO₃ 2,5% y cisteína 1%. Los materiales orgánicos se trataron con carbón activado y el material filtrado se concentró y el solvente se cambió a 500 ml de metanol. La suspensión se mezcló a 50 °C durante 60 minutos, se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró, y los sólidos se lavaron con metanol, y se secó para dar 43,86 gramos del compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) □ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,99 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 5,62 (d, J=7,82 Hz, 1 H) 7,12 - 7,29 (m, 5 H) 7,51 - 7,65 (m, 3 H) 7,72 (d, J=7,82 Hz, 1 H) 9,83 (s, 1 H) 11,39 (s, 1 H) MS (APCI) *m/z* 470,1 (M+H)+.

[00112] **Ejemplo 7.** Preparación de (E)-N-(4-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metansulfonamida.



[00113] En un recipiente se cargó N-(4-((3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etiril)fenil)metansulfonamida (6) (5,00 g; 10,69 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,375 g; 5,35 mmol) y el recipiente se purgó con nitrógeno. Se cargó dimetilacetamida purgada con nitrógeno (20 ml) y agua (0,578 g, 32,1 mmol) en el recipiente y la mezcla se calentó a 70°C. Se cargó trietilsilano (2,49 g, 21,4 mmol) a lo largo de 2 horas a una temperatura de 70°C. La mezcla se calentó a 70°C durante aproximadamente 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con tetrahidrofurano (40 g) y se extrajo con una solución de Cisteína 1% / NaHCO₃ 2,5% / NaCl 7%. Los sólidos formados se eliminaron mediante filtración y se lavó

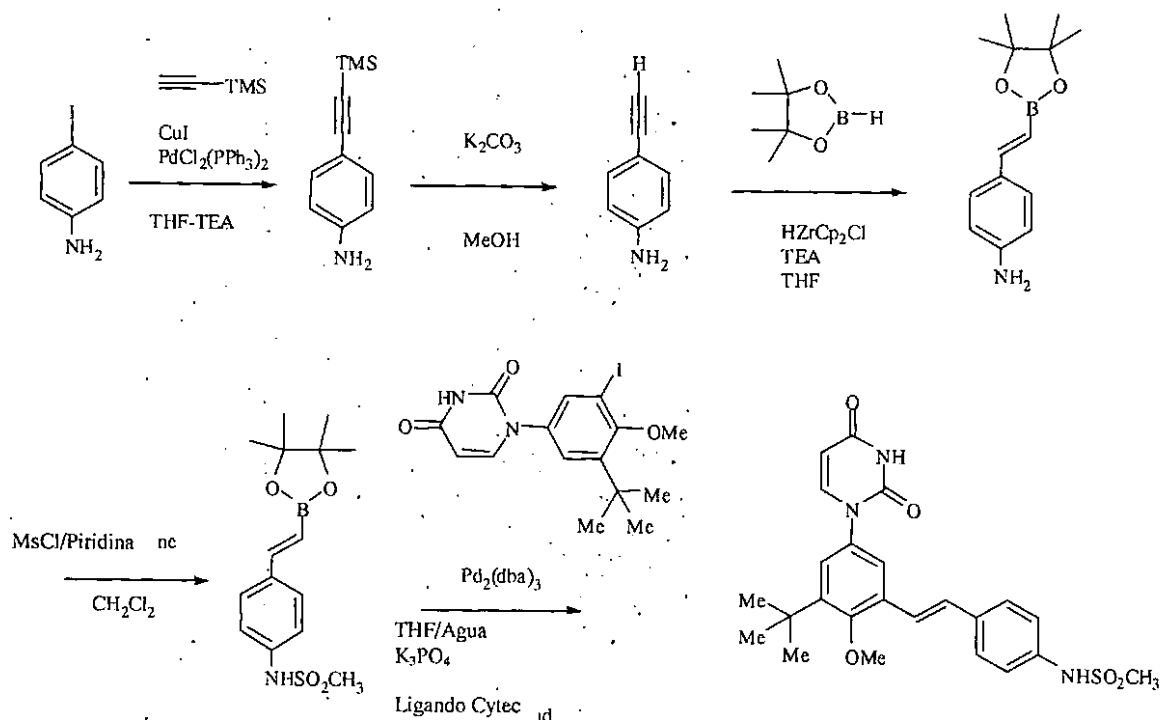
con tetrahidrofurano (18 g). La capa acuosa se extrajo con tetrahidrofurano (18 g). Los extractos en tetrahidrofurano combinados se lavaron en forma sucesiva con una solución de Cisteína 1% / NaHCO_3 2,5% / NaCl 7% y una solución de NaHCO_3 2,5% / NaCl 7%. Se cargó metanol (28 g) y la solución se concentró a 28 g. Se cargó metanol (28 g) y el producto se dejó cristalizar. Se cargó metanol (28 g) y la suspensión se concentró hasta 45 g. Se cargó metanol (60 g) y la mezcla se concentró hasta 75 g. La suspensión se calentó a 60°C durante 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavó con metanol (2 x 8 gm) y se secó al vacío a 50°C para dar 4,42 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 1,35 (s, 9 H) 2,99 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 5,62 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 7,12 - 7,29 (m, 5 H) 7,51 - 7,65 (m, 3 H) 7,72 (d, $J=7,82$ Hz, 1 H) 9,83 (s, 1 H) 11,39 (s, 1 H). MS (APCI) m/e 470,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[00114] **Ejemplo 8.** Prueba genotóxica.

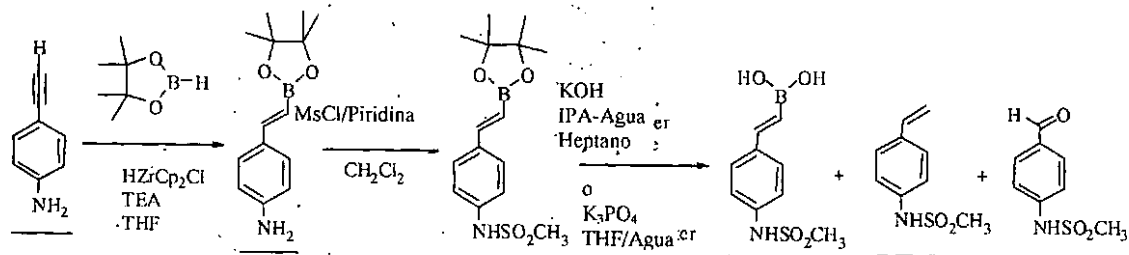
[00115] Según se describió previamente, el compuesto I (incluyendo sales del mismo) es de utilidad como una droga para el tratamiento del HCV en humanos. Por lo tanto, es importante prepararlo de manera tal que su administración sea segura en humanos. Como comprenderá el especialista en el arte, un aspecto de la seguridad de una droga comprende minimizar la cantidad de las impurezas genotóxicas que están asociadas con la producción de una droga dada, y por consiguiente también pueden estar presentes en el producto de la droga. Se usa un par de pruebas bien establecidas para medir la genotoxicidad de compuestos químicos. Una prueba tal es el análisis de Derek basado en computadora, y el otro es la prueba de Ames que es un ensayo biológico que evalúa el potencial mutagénico de los compuestos químicos. Como se puede observar a partir de los resultados indicados más adelante, el proceso para

preparar el compuesto I (o una sal del mismo) de esta invención (descrito en los siguientes Esquemas 3 y 4) da como resultado el uso y/o la formación de menos impurezas genotóxicas que el proceso descrito en los siguientes Esquemas 1 y 2.

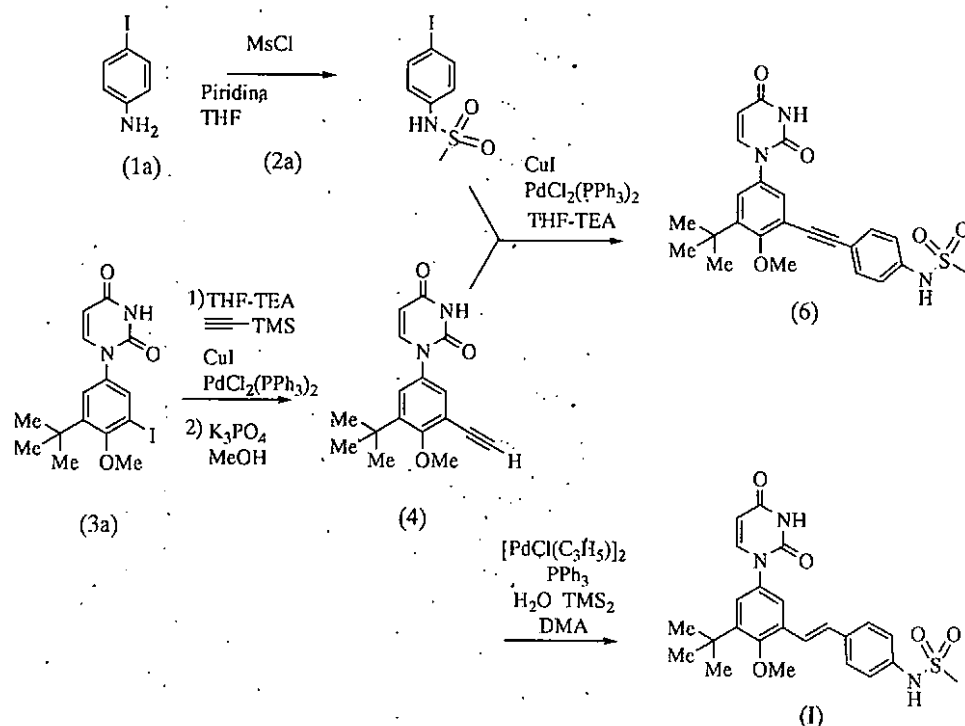
ESQUEMA 1



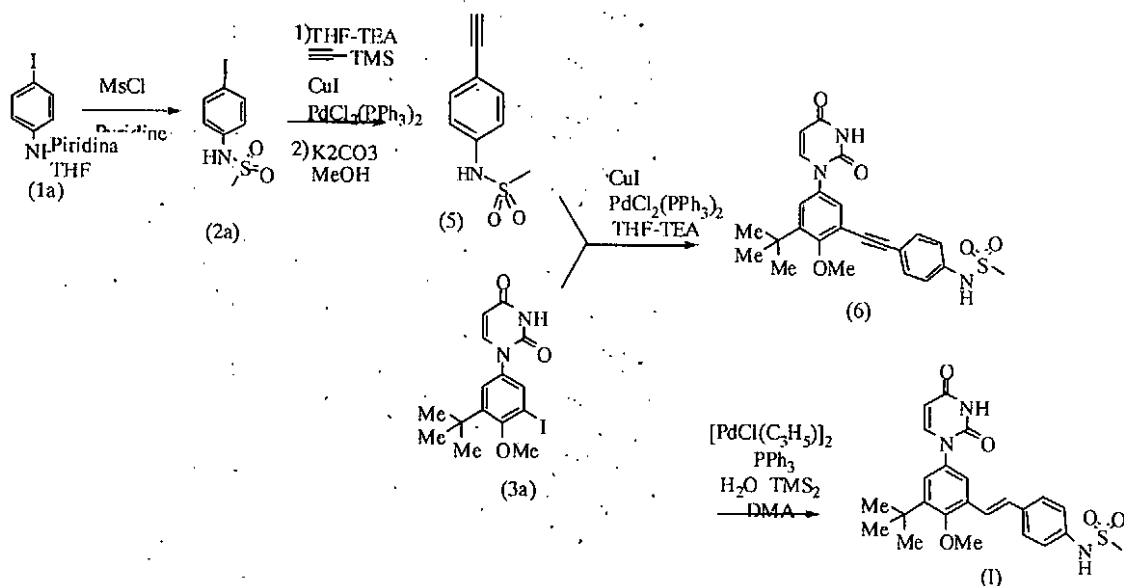
ESQUEMA 2



[00116] Los cinco compuestos subrayados en el Esquema 2 son genotóxicos según el análisis de Derek y la prueba de Ames.

ESQUEMA 3

[00117] Los compuestos 1a y 2a del Esquema 2 dieron resultados negativos en la prueba de Ames. Los compuestos 3a, 4 y 6 demostraron ser seguros según el análisis de Derek y por lo tanto no fueron sometidas a la prueba de Ames.

ESQUEMA 4

[00118] Todas las referencias (ya sean de patentes o no) citadas

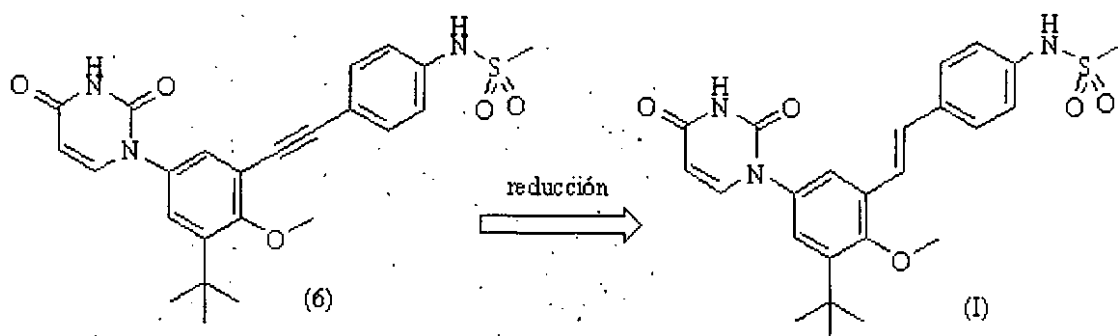
precedentemente se incorporan en esta solicitud de patente a modo de referencia.

Se considera que la descripción de dichas referencias meramente resumen las aseveraciones realizadas por sus autores. No se reconoce en modo alguna que ninguna de las referencias (o una parte de cualquier de ellas) constituya técnica anterior relevante (o técnica anterior). Los Solicitantes se reservan el derecho de comprobar la veracidad y pertinencia de las referencias citadas.

REIVINDICACIONES:

1. Un proceso para preparar (E)-N-(4-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metansulfonamida (compuesto I) o una sal de la misma, donde el proceso comprende:

reducir N-(4-((3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etinil)fenil)metansulfonamida (compuesto 6):



2. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto 6 se reduce usando silano.

3. El proceso de la reivindicación 2, donde el silano se selecciona entre el grupo que consiste en trietilsilano, fenilsilano, difenilsilano, tripropilsilano, trifenilsilano, tribencilsilano, 1,1,1,3,5,5,5-heptametiltrisiloxano, tributilsilano, di-tert-butilsilano, dietiloxisilano, dimetoxisilano, fenildietoxietilsilano, dimetilsilano, halosilano, y tris(trimetilsilil)silano.

4. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto 6 se reduce usando disilano.

5. El proceso de la reivindicación 4, donde el disilano se selecciona entre el grupo que consiste en hexametildisilano, hexafenildisilano, 1,2-difeniltetrametildisilano, 1,2-dimetil-1,1,2,2-tetrafenildisilano, 1,1,2,2-tetrametildisilano, 1,2-dietoxi-1,1,2,2-tetrametildisilano, 1,2-dimetoxi-1,1,2,2-tetrametildisilano, y hexametoxidisilano.

6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el compuesto 6 se reduce en presencia de catalizador.

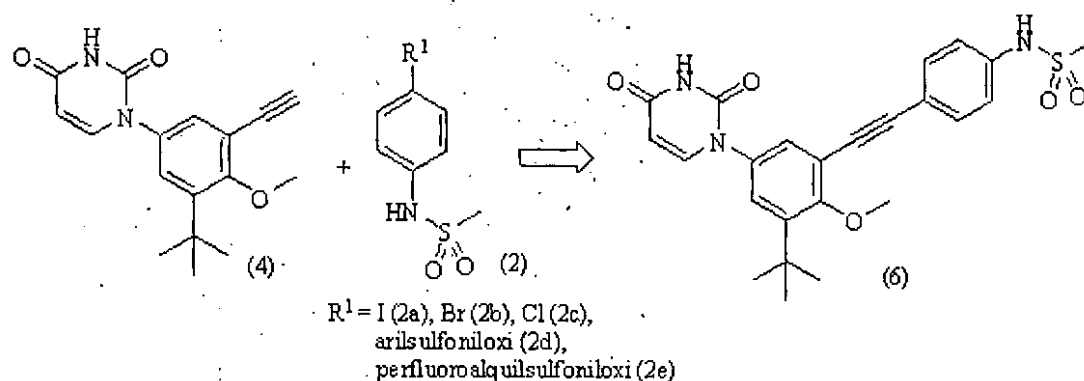
7. El proceso de la reivindicación 6, donde el catalizador es catalizador de paladio.

8. El proceso de la reivindicación 7, donde el catalizador se selecciona entre el grupo que consiste en tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II), diclorotris(ciclohexilfosfin)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II), y dímero cloro(η^3 -alil)paladio(II) trifenilfosfina.

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el compuesto 6 se reduce en presencia de un solvente.

10. El proceso de la reivindicación 9, donde el solvente se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, y N-metilpirrolidona.

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el compuesto 6 se prepara haciendo reaccionar 1-(3-*tert*-butil-5-etinil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 4) con el compuesto 2 seleccionado entre el grupo que consiste en N-(4-yodofenil)metansulfonamida (compuesto 2a), N-(4-bromofenil)metansulfonamida (compuesto 2b), N-(4-clorofenil)metansulfonamida (compuesto 2c), N-(4-[(arilsulfonil)oxi]fenil)metansulfonamida (compuesto 2d), y N-(4-[(perfluoroalquilsulfonil)oxi]fenil)metansulfonamida (compuesto 2e):

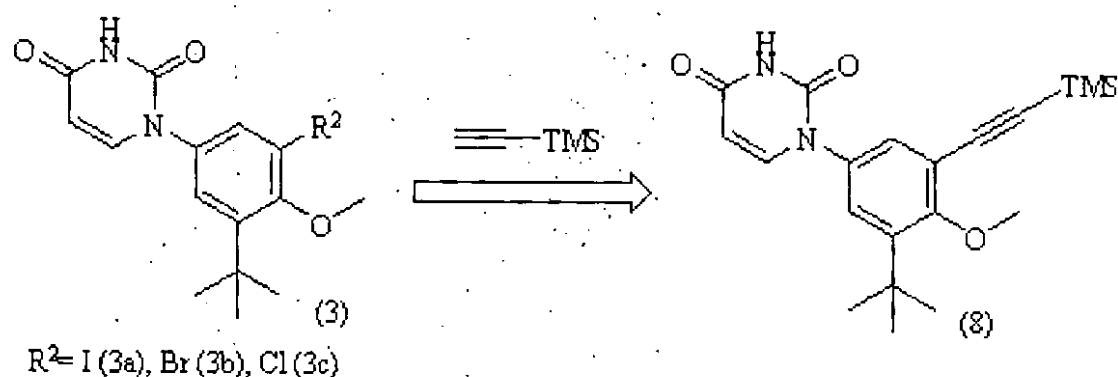


12. El proceso de la reivindicación 11, donde el compuesto 4 y el compuesto 2 se hacen reaccionar en presencia de una base.

13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, donde el compuesto 4 y el compuesto 2 se hacen reaccionar en presencia de un solvente.

14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 11-13, donde el compuesto 4 se prepara de la siguiente manera:

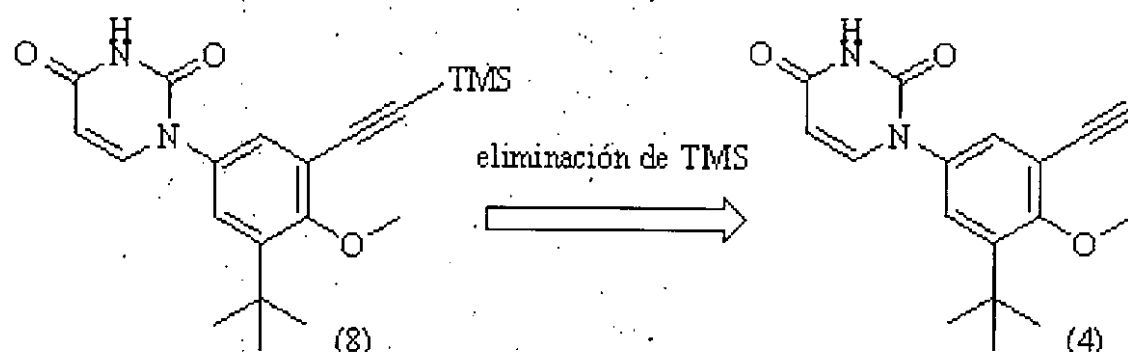
haciendo reaccionar etiniltrimetilsilano ($\equiv\text{TMS}$) (compuesto 7) con el compuesto 3 seleccionado entre el grupo que consiste en 1-(3-tert-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3a), 1-(3-bromo-5-tert-butil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3b), y 1-(3-tert-butil-5-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3c) formando así 1-(3-tert-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etnil)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 8):



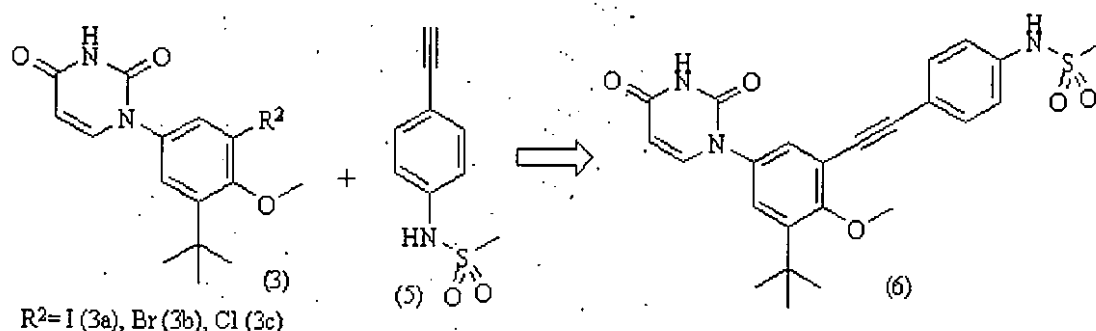
y

eliminando el grupo trimetilsililo (TMS) de la 1-(3-tert-butil-4-metoxi-5-

((trimetilsilil)etnil)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona formada (compuesto 8):



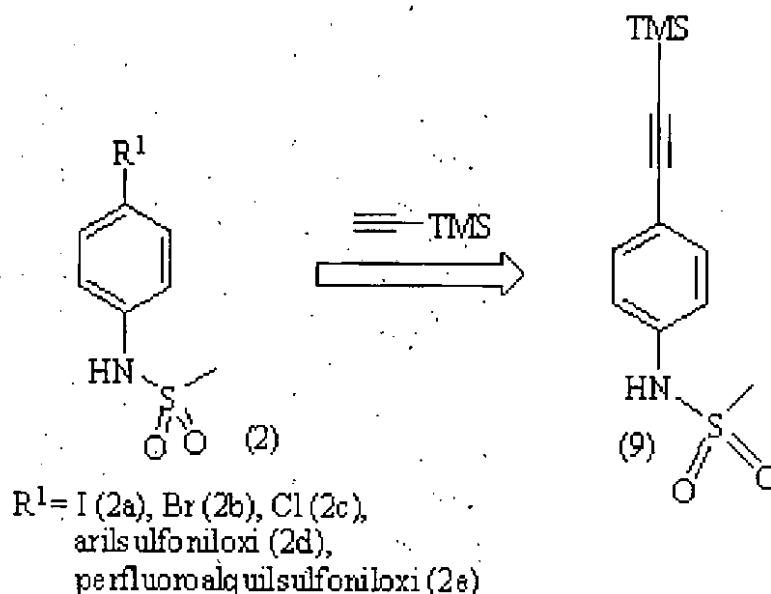
15. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el compuesto 6 se prepara haciendo reaccionar N-(4-etnilfenil)metansulfonamida (compuesto 5) con el compuesto 3 seleccionado entre el grupo que consiste en 1-(3-tert-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3a), 1-(3-bromo-5-tert-butil-4-metóxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3b), y 1-(3-tert-butil-5-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3c) formando así N-(4-((3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etnil)fenil)metansulfonamida (compuesto 6):



16. El proceso de la reivindicación 15, donde el compuesto 5 se prepara de la siguiente manera:

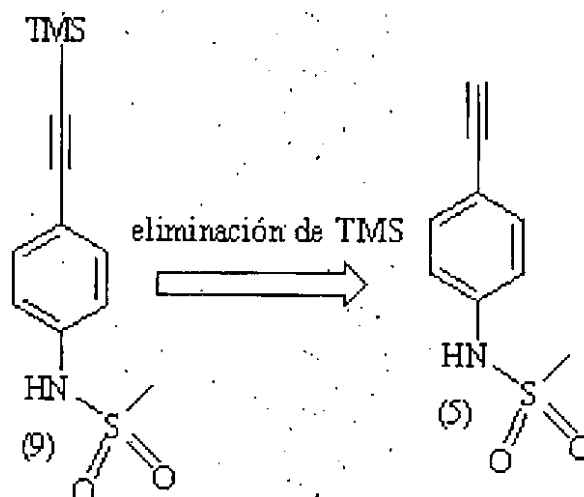
haciendo reaccionar etniltrimetilsilano ($\equiv\text{TMS}$) (compuesto 7) con el compuesto 2 seleccionado entre el grupo que consiste en N-(4-yodofenil)metansulfonamida (compuesto 2a); N-(4-bromofenil)metansulfonamida

(compuesto **2b**), N-(4-clorofenil)metansulfonamida (compuesto **2c**), N-(4-[(arilsulfonil)oxi]fenil)metansulfonamida (compuesto **2d**), y N-(4-[(perfluoroalquilsulfonil)oxi]fenil)metansulfonamida (compuesto **2e**) formando así N-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)metansulfonamida (compuesto **9**):

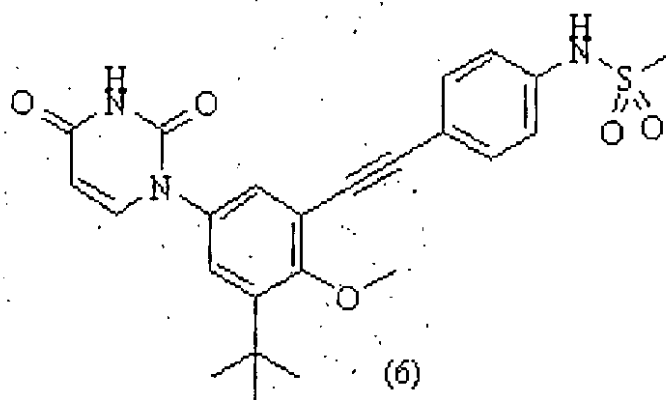


y

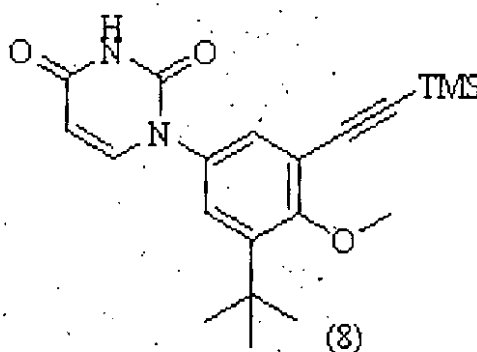
eliminando el grupo trimetilsililo (TMS) de la N-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)metansulfonamida formada (compuesto **9**):



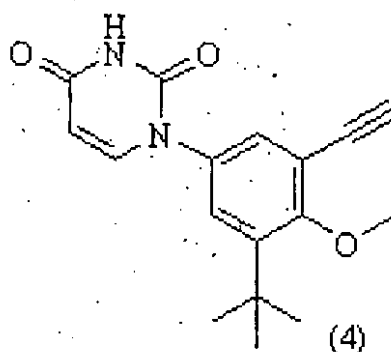
17. Un compuesto o una sal del mismo, donde la estructura del compuesto corresponde a la siguiente fórmula:



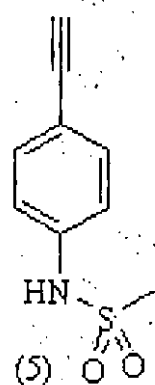
18. Un compuesto o una sal del mismo, donde la estructura del compuesto corresponde a la siguiente fórmula:



19. Un compuesto o una sal del mismo, donde la estructura del compuesto corresponde a la siguiente fórmula:



20. Un compuesto o una sal del mismo, donde la estructura del compuesto corresponde a la siguiente fórmula:



PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIVIRALES**RESUMEN**

(a) Procesos para preparar un compuesto y sales del mismo que, entre otros, son de utilidad para inhibir al virus de la hepatitis C (HCV); (b) intermediarios de utilidad para la preparación del compuesto y las sales; (c) composiciones farmacéuticas que comprenden al compuesto o las sales; y (d) métodos para usar de dichas composiciones.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____					
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional :					
(71) Solicitante(s) ABBOTT LABORATORIES					
(72) Inventor(es) JAMES J. NAPIER. JEAN-CHRISTOPHE CALIFANO, CALVIN L. BECKER, SU YU					
(74) Apoderado: DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO					
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	32)	Fecha	(33) País
		61/162.705		24/03/2009	US
		61/316.713		23/03/2010	US
(85) Fecha inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 30/09/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 24/03/2010				N° publicación: WO 2010/111348 A1	
No. de solicitud PCT/US2010/028433					
(54) Título: PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIVIRALES					

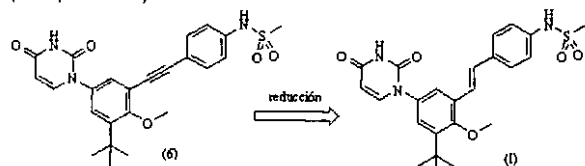


(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud:	(51) Int. Cl.: (71) Solicitante(s) ABBOTT LABORATORIES
(30) Prioridad (31) N° Prioridad (32) Fecha (33) Pais 61/162.705 24/03/2009 US 61/316.713 23/03/2010 US	(72) Inventor(es) JAMES J. NAPIER JEAN-CHRISTOPHE CALIFANO CALVIN L. BECKER SU YU
	(74) Apoderado: MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 24/03/2010 N° de solicitud PCT/US2010/028433	(87) Publicación internacional Fecha: 30/09/2010 N° publicación: WO 2010/111348 A1
(54) Título: PROCESO PARA PREPARAR COMPUESTOS ANTIVIRALES	

Reivindicación(es):

1. Un proceso para preparar (E)-N-(4-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metansulfonamida (compuesto I) o una sal de la misma, donde el proceso comprende:

reducir N-(4-(3-tert-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)etilil)fenil)metansulfonamida (compuesto 6):



2. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto 6 se reduce usando silano.

3. El proceso de la reivindicación 2, donde el silano se selecciona entre el grupo que consiste en trietilsilano, fenilsilano, difenilsilano, tripropilsilano, trifenilsilano, tribencilsilano, 1,1,1,3,5,5,5-heptametiltrisiloxano, tributilsilano, di-tert-butilsilano, dietilsilano, dimetoxisilano, fenildietoxietilsilano, dimetilsilano, halosilano, y tris(trimetilsilil)silano.

4. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto 6 se reduce usando disilano.

5. El proceso de la reivindicación 4, donde el disilano se selecciona entre el grupo que consiste en hexametildisilano, hexafluordisilano, 1,2-difeniltetrametildisilano, 1,2-dimetil-1,1,2,2-tetrafluordisilano, 1,1,2,2-tetrametildisilano, 1,2-dietoxi-1,1,2,2-tetrametildisilano, 1,2-dimetoxi-1,1,2,2-tetrametildisilano, y hexametoxidisilano.

6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el compuesto 6 se reduce en presencia de catalizador.

7. El proceso de la reivindicación 6, donde el catalizador es catalizador de paladio.

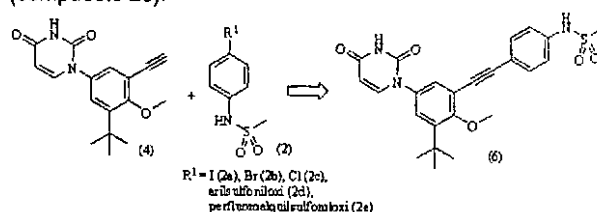
8. El proceso de la reivindicación 7, donde el catalizador se selecciona entre el grupo que consiste en tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), dicloro(dibencilidenacetona)dipaladio (II),

diclorotris(ciclohexilfosfin)paladio (II),
diclorobis(trifenilfosfin)paladio (II), y dimero cloro(η^3 -
alil)paladio(II) trifenilfosfina.

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el compuesto 6 se reduce en presencia de un solvente,

10. El proceso de la reivindicación 9, donde el solvente se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, y N-metilpirrolidona.

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el compuesto 6 se prepara haciendo reaccionar 1-(3-tert-butil-5-etinil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 4) con el compuesto 2 seleccionado entre el grupo que consiste en N-(4-yodofenil)metansulfonamida (compuesto 2a), N-(4-bromofenil)metansulfonamida (compuesto 2b), N-(4-clorofenil)metansulfonamida (compuesto 2c), N-(4-[(arilsulfonil)oxi]fenil)metansulfonamida (compuesto 2d), y N-(4-[(perfluoroalquilsulfonil)oxi]fenil)metansulfonamida (compuesto 2e);



12. El proceso de la reivindicación 11, donde el compuesto 4 y el compuesto 2 se hacen reaccionar en presencia de una base.

13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, donde el compuesto 4 y el compuesto 2 se hacen reaccionar en presencia de un solvente.

14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 11-13, donde el compuesto 4 se prepara de la siguiente manera: haciendo reaccionar etiniltrimetilsilano ($\equiv$ -TMS) (compuesto 7) con el compuesto 3 seleccionado entre el grupo que consiste en 1-(3-tert-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3a), 1-(3-bromo-5-tert-butil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3b), y 1-(3-tert-butil-5-cloro-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 3c) formando así 1-(3-tert-butil-4-metoxi-5-((trimetilsilil)etnil)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto 8); ...